

2013-2014

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes



DIRETRIZES SBD | 2013-2014

2013-2014

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes



O GEN | Grupo Editorial Nacional reúne as editoras Guanabara Koogan, Santos, Roca, AC Farmacêutica, Forense, Método, LTC, E.P.U. e Forense Universitária, que publicam nas áreas científica, técnica e profissional.

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

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

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

2013-2014

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes

Os autores deste livro e a AC FARMACÊUTICA LTDA., uma editora integrante do GEN | Grupo Editorial Nacional, empenharam seus melhores esforços para assegurar que as informações e os procedimentos apresentados no texto estejam em acordo com os padrões aceitos à época da publicação, e todos os dados foram atualizados pelos autores até a data da entrega dos originais à editora. Entretanto, tendo em conta a evolução das ciências da saúde, as mudanças regulamentares governamentais e o constante fluxo de novas informações sobre terapêutica medicamentosa e reações adversas a fármacos, recomendamos enfaticamente que os leitores consultem sempre outras fontes fidedignas (p. ex., site da Anvisa, do Bularium ou dos laboratórios farmacêuticos), 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.

Os autores e a editora se empenharam para citar adequadamente e dar o devido crédito a todos os detentores de direitos autorais de qualquer material utilizado neste livro, dispondo-se a possíveis acertos posteriores caso, inadvertida e involuntariamente, a identificação de algum deles tenha sido omitida.

DIRETRIZES SBD 2013-2014

Copyright © 2014 by SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes

AC FARMACÊUTICA

Uma editora integrante do GEN | Grupo Editorial Nacional

Direitos exclusivos para a língua portuguesa

Reservados todos os direitos. É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na internet ou outros), sem permissão expressa da Editora.

Travessa do Ouvidor, 11
Rio de Janeiro, RJ – CEP 20040-040

Alameda Arapoema, 659
Tamboré – Barueri, SP – CEP 06460-080

Esta é uma publicação da



Direção executiva e comercial: Silvio Araujo | André Araujo

Editora executiva: Natalie Gerhardt | **Analistas editoriais:** Christine Dieguez e Vivian Albuquerque Ortiz

Contatos: acfarmaceutica@grupogen.com.br | www.acfarmaceutica.com.br

São Paulo: (11) 5641-1870 | **Rio de Janeiro:** (21) 3543-0770

Editoração Eletrônica: EDEL

Capa: AC Farmacêutica

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

D635 Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014/Sociedade Brasileira de Diabetes ; [organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio]. – São Paulo: AC Farmacêutica, 2014.
il.

Inclui bibliografia

1. Diabetes. 2. Diabetes – Tratamento. I. Oliveira, José Egidio Paulo de. II. Vencio, Sérgio. III. Sociedade Brasileira de Diabetes.

13-04922

CDD: 616.462

CDU: 616.379-008.64

SBD

Sociedade Brasileira de Diabetes

DIRETORIA

GESTÃO 2013

Presidente

Balduino Tschiedel

Endereço:

Rua Afonso Braz, 579 conjuntos 72/74

Vila Nova Conceição

São Paulo – SP

CEP 04511-011

Vice-Presidentes

Hermelinda Cordeiro Pedrosa

Lenita Zajdenverg

Levimar Rocha Araújo

Luiz Alberto Andreotti Turatti

Reine Marie Chaves Fonseca

Secretário-Geral

Domingos Augusto Malerbi

Segunda Secretária

Cristina Figueiredo Sampaio Façanha

Tesoureiro

Antonio Carlos Lerario

Segundo Tesoureiro

João Eduardo Nunes Salles

Conselho Fiscal

Geísa Maria Campos de Macedo

Luiz Antônio de Araujo

Marcos Cauduro Troian

Dra. Silmara A. Oliveira Leite

Suplente

Perseu Seixas de Carvalho

ORGANIZADORES

José Egidio Paulo de Oliveira

Sérgio Vencio

AUTORES

Adolpho Milech

Adriana Perez Angelucci

Airton Golbert

Alexandre José Faria Carrilho

Ana Claudia Ramalho

Ana Cristina Braccini de Aguiar

Ana Maria Calabria Cardoso

Anelena Soccal Seyffarth

Anita Sachs

Antonio Carlos Lerario

Antonio Carlos Pires

Antonio R. Ferreira

Antonio Roberto Chacra

Augusto Pimazoni Netto

Balduino Tschiedel

Belmiro Gonçalves Pereira

Bernardo Leo Wajchenberg

Brenno Astiarraga

Camila Barcia

Carlos Antonio Negrato

Carlos Eduardo Barra Couri

Carlos Eduardo Virgini Magalhães

Caroline Kaercher Kramer

Celeste Elvira Viggiano

Charles André

Cláudia Lúcia Barros de Castro

Claudia Mauricio Pieper

Cláudio Gil S. Araújo

Cristiane Bauermann Leitão

Daniel Deluiz

Daniel Laguna Neto

Daniela de Almeida

David Isaac

Deise Regina Baptista

Denise Reis Franco

Durval Damiani

Edgard D'Ávila Niclewicz

Eduarda de Oliveira Sá

Eduardo Vera Tibiriçá

Elaine Christine Dantas Moisés

Elza Muscelli

Fabrcio Junqueira de Melo

Fernando César Robles

Gerson Canedo de Magalhães

Gisele Rossi Goveia

Graça Maria de Carvalho Camara

Hermelinda Pedrosa

Iracema Calderon de Andrade

Ivan dos Santos Ferraz

Kariane Aroeira Krinas Davison

João Felipe Mota

João Roberto de Sá

Jorge Eduardo da Silva Soares Pinto

Jorge Luiz Gross

José Egidio Paulo de Oliveira

José Petronio Lourenço Dias

Laércio Joel Franco

Leão Zagury

Leida Reny Borges Bressane

Lenita Zajdenverg

Levimar Rocha Araújo

Lívia Ferreira da Costa

Luciana Bruno

Luciano Oliveira

Luis Eduardo P. Calliari

Luis Henrique Canani

Marcia Camargo de Oliveira

Marcia Nery

Márcia Puñales

Márcio Correa Mancini

Marcio Krakauer

Marco André Mezzasalma
Marco Antonio Brasil
Marcos Antônio Tambascia
Marcos Ávila
Maria Goretti Burgos
Maria Isabel Favaro
Maria Regina Torloni
Maria Tereza Zanella
Marília de Brito Gomes
Mario Saad
Marlene Merino Alvarez
Mauricio Levy Neto
Mauro Sancovski
Mauro Scharf
Melanie Rodack

Milton César Foss
Mirela Jobim de Azevedo
Monica Gabbay
Monica Oliveira
Nanci Silva
Nelson Rassi
Paulo Morales
Raul Dias Santos
Regina Célia Santiago Moisés
Renan Montenegro Junior
Renata Maria Noronha
Renata Szundy Berardo
Roberta Arnoldi Cobas
Rosiane Mattar
Rossana Pulcineli

Ruy Lyra da Silva Filho
Sandra Pinho Silveiro
Saulo Cavalcanti
Sergio Atala Dib
Sérgio Vencio
Sharon Nina Admoni
Silmara Leite
Silvana Emilia Speggiorin
Silvia Ramos
Sonia Aurora Alves Grossi
Sonia Fusaro
Tadashi Akitani Toyoshima
Valeria Diniz Duarte Piliakas
Vieira Francisco
Walter José Minicucci

Apresentação

Reconhecendo a velocidade com que o conhecimento científico na área de Diabetologia estava evoluindo, em 1997 a Sociedade Brasileira de Diabetes resolveu criar o “Consenso sobre Condutas para o Diagnóstico e Tratamento do Diabetes”, sob a coordenação do Dr. Antonio Carlos Lerario. O documento vinha sendo revisado e publicado com periodicidade incerta, mas pelo menos sempre que algo indubitavelmente novo surgia. Em 2006 o termo “Diretrizes da SBD” foi adotado, substituindo o antigo “Consenso”.

Entretanto, o objetivo era o mesmo, qual seja, entregar ao nosso associado e à sociedade em geral o que há de mais atual em relação aos diversos assuntos que permeiam esse imenso campo da Medicina, sempre baseados em evidências científicas.

Atualmente, com a velocidade com que novos conhecimentos têm surgido

e vêm sendo incorporados, tornou-se necessário lançar as Diretrizes anualmente. Com isso, o usuário terá em mãos um documento atualizado, que foi escrito e/ou reexaminado por profissionais capacitados, sob a coordenação dos Drs. José Egidio de Oliveira e Sérgio Vencio, a quem a Sociedade Brasileira de Diabetes agradece pelo excelente trabalho. Sempre poderá haver algum tópico que, justamente pelas razões expostas anteriormente, fique desatualizado logo após o lançamento das Diretrizes, mas dessa forma no próximo ano esse novo dado certamente será incorporado.

As Diretrizes SBD têm a intenção de ser uma fonte confiável e segura para todos os profissionais de saúde que se dedicam à atenção ao paciente com Diabetes no Brasil, e a edição 2013/2014 espera ser bastante utilizada.

Grau de recomendação e força de evidência

Em razão da dificuldade em conseguir referências bibliográficas, a Sociedade Brasileira de Diabetes considerará nos trabalhos de seu Posicionamento o grau de recomendação, não sendo necessário em todos os posicionamentos o nível de evidência.

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 2001) Projeto Diretrizes AMB-CFM

GRAU DE RECOMENDAÇÃO	NÍVEL DE EVIDÊNCIA	TRATAMENTO/ PREVENÇÃO-ETIOLOGIA	PROGNÓSTICO	DIAGNÓSTICO	DIAGNÓSTICO PREFERENCIAL/ PREVALÊNCIA DE SINTOMAS
A	1A	Revisão sistemática (com homogeneidade) de ensaios clínicos controlados e randomizados.	Revisão científica (com homogeneidade) de coortes desde o início da doença. Critério prognóstico validado em diversas populações.	Revisão científica (com homogeneidade) de estudos diagnósticos nível 1. Critério diagnóstico de estudo nível 1B em diferentes centros clínicos.	Revisão científica (com homogeneidade) de estudo de coorte (contemporânea ou prospectiva).
	1B	Ensaio clínico controlado e randomizado com intervalo de confiança estreito.	Coorte, desde o início da doença, com perda < 20%. Critério prognóstico validado em uma única população.	Coorte validada, com bom padrão de referência. Critério diagnóstico testado em um único centro clínico.	Estudo de coorte (contemporânea ou prospectiva) com poucas perdas.
	1C	Resultados terapêuticos do tipo "tudo ou nada".	Série de casos do tipo "tudo ou nada".	Sensibilidade e especificidade próximas de 100%.	Série de casos do tipo "tudo ou nada".

(continua)

NÍVEL DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA POR TIPO DE ESTUDOOxford Centre for Evidence-Based Medicine (maio 2001) Projeto Diretrizes AMB-CFM (*continuação*)

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

Sumário

Epidemiologia e prevenção do diabetes <i>mellitus</i>	1
Classificação etiológica do diabetes <i>mellitus</i>	5
Métodos e critérios para o diagnóstico do diabetes <i>mellitus</i>	9
Análise dos marcadores de resistência à insulina na clínica diária.....	12
Princípios para orientação nutricional no diabetes <i>mellitus</i>	18
Como prescrever o exercício no tratamento do diabetes <i>mellitus</i>	41
Medicamentos orais no tratamento do diabetes <i>mellitus</i> : como selecioná-los de acordo com as características clínicas dos pacientes.....	47
Uso da insulina no tratamento do diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	55
Tratamento combinado: drogas orais e insulina no diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	62
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 no jovem	69
Uso da insulina no tratamento do diabetes <i>mellitus</i> tipo 1	78
Tratamento de crianças e adolescentes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 1	87
Alvos no controle clínico e metabólico de crianças e adolescentes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 1	100
Métodos para avaliação do controle glicêmico	106
Tratamento da hipertensão arterial no diabetes <i>mellitus</i>	116
Tratamento de dislipidemia associada ao diabetes <i>mellitus</i>	123
Uso de antiagregantes plaquetários no tratamento do diabetes <i>mellitus</i>	129
Prevenções primária e secundária da doença macrovascular no paciente com diabetes	135
Diagnóstico da doença coronariana silenciosa no paciente diabético	138
Retinopatia diabética.....	142
Doença renal do diabetes	147
Neuropatia diabética	166
Diagnóstico precoce do pé diabético.....	171
Diabetes <i>mellitus</i> gestacional: diagnóstico, tratamento e acompanhamento pós-gestação	184
Tratamento de pacientes idosos com diabetes.....	189
Crises hiperglicêmicas agudas no diabetes <i>mellitus</i>	197
Avaliação da função endotelial e marcadores laboratoriais de estresse oxidativo no diabetes	204
Aplicação de insulina: dispositivos e técnica de aplicação	210
Tratamento com insulina em pacientes internados	226

Preparo pré e pós-operatório do paciente com diabetes <i>mellitus</i>	229
Cirurgia bariátrica em pacientes diabéticos	233
Transplante de pâncreas.....	239
Indicações e uso da bomba de infusão de insulina	242
Diretrizes para educação do paciente com diabetes <i>mellitus</i>	248
Transtornos alimentares no paciente com diabetes: diagnóstico e conduta	255
Avaliação do controle glicêmico.....	261
Gerenciamento eletrônico do diabetes: usando a tecnologia para melhor controle metabólico do diabetes.....	269
Diabetes e drogas antipsicóticas	281
Doença arterial obstrutiva periférica no paciente diabético: avaliação e conduta.....	287
Diabetes <i>mellitus</i> pós-transplante.....	295
Manifestações reumatológicas do diabetes	299
Diabetes e doença periodontal.....	306
Diabetes na gestação: recomendações para o preparo e o acompanhamento da mulher com diabetes durante a gravidez	314
Indicação de vacinas em pacientes diabéticos	325
Síndrome metabólica em crianças e adolescentes.....	328
HIV, diabetes e lipodistrofia	333
Depressão no paciente diabético: diagnóstico e conduta.....	340
Degeneração vascular cerebral, Alzheimer e diabetes: avaliação e conduta.....	348
Atualização sobre hemoglobina glicada: manifestações clínicas.....	352
Transplante de células-tronco no diabetes <i>mellitus</i>	361

Epidemiologia e prevenção do diabetes *mellitus*

MAGNITUDE DO PROBLEMA

Uma epidemia de diabetes *mellitus* (DM) está em curso. Em 1985, estimava-se haver 30 milhões de adultos com DM no mundo; esse número cresceu para 135 milhões em 1995, atingindo 173 milhões em 2002, com projeção de chegar a 300 milhões em 2030. Cerca de dois terços desses indivíduos com DM vivem em países em desenvolvimento, onde a epidemia tem maior intensidade, com crescente proporção de pessoas afetadas em grupos etários mais jovens, coexistindo com o problema que as doenças infecciosas ainda representam (B).¹

O número de indivíduos diabéticos está aumentando em virtude do crescimento e do envelhecimento populacional, da maior urbanização, da crescente prevalência de obesidade e sedentarismo, bem como da maior sobrevida de pacientes com DM. Quantificar a prevalência atual de DM e estimar o número de pessoas com diabetes no futuro é importante, pois permite planejar e alocar recursos de forma racional (D).²

No Brasil, no final da década de 1980, estimou-se a prevalência de DM na população adulta em 7,6% (A);³ dados mais recentes apontam para taxas mais elevadas, como 13,5% em São Carlos-SP (A)⁴ e de 15% em Ribeirão Preto-SP (A).⁵

O Estudo Multicêntrico sobre a Prevalência do Diabetes no Brasil evi-

denciou a influência da idade na prevalência de DM e observou incremento de 2,7% na faixa etária de 30 a 59 anos para 17,4% na de 60 a 69 anos, ou seja, um aumento de 6,4 vezes (A).³

Há marcantes diferenças na prevalência de DM entre diversos países e grupos étnicos. Descreveram-se taxas mais elevadas para Nauru, na Oceania, e para os índios Pima, no Arizona, nos Estados Unidos, onde praticamente metade da população adulta apresenta DM (B).⁶

Outros aspectos a destacar são as repercussões de mudanças no estilo de vida, em curto período de tempo, em grupos de migrantes. No Brasil, um estudo realizado na comunidade nipo-brasileira mostrou aumento vertiginoso na prevalência de DM, cuja taxa passou de 18,3%, em 1993, para 34,9%, em 2000, evidenciando o impacto de alterações no estilo de vida, em particular do padrão alimentar, interagindo com provável suscetibilidade genética (A).⁷

É difícil conhecer a incidência de DM tipo 2 (DM2) em grandes populações, pois envolve seguimento durante alguns anos, com medições periódicas de glicemia. Os estudos de incidência são geralmente restritos ao DM tipo 1 (DM1), pois suas manifestações iniciais tendem a ser bem características. A incidência de DM1 mostra acentuada variação geográfica, apresentando taxas por 100 mil indivíduos com menos de

15 anos de idade: 38,4 na Finlândia, 7,6 no Brasil e 0,5 na Coreia, por exemplo (B).⁸ Atualmente, sabe-se que a incidência de DM1 vem aumentando, particularmente na população infantil com menos de 5 anos de idade (B).⁹

Frequentemente, na declaração de óbito não se menciona DM pelo fato de serem suas complicações, particularmente as cardiovasculares e cerebrovasculares, as causas da morte. No início do século XXI, estimou-se que se atribuíram 5,2% de todos os óbitos no mundo ao diabetes, o que torna essa doença a quinta principal causa de morte. Parcela importante desses óbitos é prematura, ocorrendo quando ainda os indivíduos contribuem economicamente para a sociedade (D).¹⁰

Dados brasileiros de 2010 mostram que as taxas de mortalidade por DM (por 100 mil habitantes) apresentam acentuado aumento com o progredir da idade, variando de 0,50 para a faixa etária de 0 a 29 anos a 213,4 para a de 60 anos ou mais, ou seja, um gradiente de 427 vezes (B).¹¹ Na maioria dos países desenvolvidos, quando se analisa apenas a causa básica do óbito, verifica-se que o DM, entre as principais, figura entre a quarta e a oitava posição. Estudos brasileiros sobre mortalidade por DM, analisando as causas múltiplas de morte, ou seja, quando se menciona DM na declaração de óbito, mostram que a taxa de mortalidade por essa enfermidade aumenta até 6,4 vezes (B).¹²

Ao analisar a importância do DM como carga de doença, ou seja, o impacto da mortalidade e dos problemas de saúde que afetam a qualidade de vida de seus portadores, por meio do *Disability Adjusted Life of Years* (DALY), verifica-se que em 1999 o DM apresentava taxa de 12 por mil habitantes, ocupando a oitava posição, sendo superado pelo grupo das doenças infecciosas e parasitárias, neuropsiquiátricas, cardiovasculares, respiratórias crônicas, do aparelho digestivo, neoplasias malignas e doenças musculoesqueléticas (C).¹³ Nessa comparação, deve-se considerar que o DM, como única entidade, está sendo comparado a grupos de doenças e, mesmo assim, pode-se notar sua importância.

Sua natureza crônica, a gravidade das complicações e os meios necessários para controlá-las tornam o DM uma doença muito onerosa não apenas para os indivíduos afetados e suas famílias, mas também para o sistema de saúde (D).¹⁴ Nos Estados Unidos, estimou-se que os custos dos cuidados de saúde para um indivíduo com diabetes eram duas ou três vezes maiores do que os para um sem a doença (C).¹⁵

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

Os custos diretos com DM variam entre 2,5% e 15% do orçamento anual da saúde de um país, dependendo de sua prevalência e do grau de complexidade do tratamento disponível. Estimativas do custo direto para o Brasil oscilam em torno de 3,9 bilhões de dólares americanos, em comparação com 0,8 bilhão para a Argentina e 2 bilhões

para o México (C).¹⁶ Estimativas recentes dos custos do tratamento ambulatorial dos pacientes com diabetes pelo Sistema Único de Saúde brasileiro são da ordem de US\$ 2.108,00 por paciente, dos quais US\$ 1.335,00 são relativos a custos diretos (B).¹⁵

Muitos indivíduos com diabetes são incapazes de continuar a trabalhar em decorrência de complicações crônicas ou permanecem com alguma limitação no seu desempenho profissional. Estimar o custo social dessa perda de produtividade não é fácil. Entretanto, em algumas situações nas quais se tem feito essa estimativa, tais custos representam uma importante parcela do total dos custos. Por exemplo, em 2012, as estimativas para os Estados Unidos dos custos diretos para o tratamento de DM foram de 176 bilhões de dólares em comparação com 69 bilhões de dólares para os custos decorrentes da perda de produtividade (C).¹⁶ Combinando as estimativas para 25 países latino-americanos, calcula-se que os custos decorrentes da perda de produção pela presença de DM podem ser cinco vezes maiores que os diretos. Esse fato se deveria ao acesso limitado à boa assistência à saúde, com consequente elevada incidência de complicações, incapacitações e morte prematura (D).¹⁷

PREVENÇÃO

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

A prevenção primária protege indivíduos suscetíveis de desenvolver DM, tendo impacto por reduzir ou retardar tanto a necessidade de atenção

à saúde como a de tratar as complicações da doença.

Atualmente, a prevenção primária de DM1 não tem uma base racional que se possa aplicar a toda população. As intervenções populacionais ainda são teóricas, necessitando de estudos que as confirmem. As proposições mais aceitáveis baseiam-se no estímulo do aleitamento materno e em evitar a administração do leite de vaca nos primeiros 3 meses de vida. Entretanto, o recrutamento de indivíduos de maior risco para participar de ensaios clínicos é justificável. As intervenções propostas têm se baseado em imunomodulação ou imunossupressão (B).^{2,6}

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

Há evidências de que alterações no estilo de vida, com ênfase na alimentação e na redução da atividade física, associam-se a acentuado incremento na prevalência de DM2. Os programas de prevenção primária do DM2 baseiam-se em intervenções na dieta e na prática de atividades físicas, visando a combater o excesso de peso em indivíduos com maior risco de desenvolver diabetes, particularmente nos com tolerância à glicose diminuída. Os resultados do Diabetes Prevention Program (DPP) mostraram redução de 58% na incidência de casos de DM mediante o estímulo a uma dieta saudável e à prática de atividades físicas, sendo essa intervenção mais efetiva que o uso de metformina (A).¹⁷ O Finnish Diabetes Prevention Study (DPS)¹⁸ mostrou que a redução do peso em torno de 3 kg a 4

kg em quatro anos diminuiu a incidência de DM em 58% (A).¹⁹ Em um estudo longitudinal com 84.941 enfermeiras e seguimento de 16 anos, o controle de fatores de risco modificáveis, como dieta habitual, atividade física, tabagismo e excesso de peso, associou-se à redução de 91% na incidência de DM e de 88% nos casos com história familiar de DM (A).²⁰

Quanto à prevenção secundária, há evidências de que o controle metabólico estrito tem papel importante na prevenção do surgimento ou da progressão de suas complicações crônicas, conforme evidenciou o Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (A)² para o DM1 e o United Kingdom Pros-

pective Diabetes Study (UKPDS) para o DM2 (A).²²

Outras medidas importantes na prevenção secundária são:

- Tratamento da hipertensão arterial e dislipidemia, o que reduz substancialmente o risco de complicações do DM (A).²
- Prevenção de ulcerações nos pés e de amputações de membros inferiores por meio de cuidados específicos que podem reduzir tanto a frequência e a duração de hospitalizações quanto a incidência de amputações em 50% (A).²
- Rastreamento para diagnóstico e tratamento precoce da retinopatia, que apresenta grande vantagem

do ponto de vista de custo-efetividade, dada a importante repercussão nos custos diretos, indiretos e intangíveis da cegueira (B).²

- Rastreamento para microalbuminúria é um procedimento recomendável para prevenir ou retardar a progressão da insuficiência renal, permitindo intervir mais precocemente no curso natural da doença renal (B).²
- Medidas para reduzir o consumo de cigarro auxiliam no controle do DM, visto que o tabagismo se associa ao mau controle do diabetes e causalmente à hipertensão e à doença cardiovascular em pessoas com ou sem DM (B).²

QUADRO 1 Recomendações e conclusões finais

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

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27(5):1047-53.
2. World Health Organization. The World Health Organization Report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva, WHO. 2002.
3. Malerbi D, Franco LJ; the Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30 a 69 years. *Diabetes Care*. 1992; 15(11):1509-16.
4. Bosi PL, Carvalho AM, Contrera D, Casale G, Pereira MA, Gronner M, Diogo TM, Torquato MTCG, Oishi J, Leal AMO, Prevalência de diabetes mellitus e tolerância à glicose diminuída na população urbana de 30 a 79 anos da cidade de São Carlos, São Paulo. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009; 53(6):726-32.
5. Moraes AS de, Freitas ICM de, Gimeno SGA e Mondini 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.
6. Ekoé JM, Rewers M, Williams R, Zimmet P (eds.). *The epidemiology of diabetes mellitus*. 2. ed. Oxford: Wiley-Blackwell. 2008.
7. Gimeno SGA, Ferreira SRG, Cardoso MA, Franco LJ, Iunes M; the Japanese-Brazilian Diabetes Study Group. Weight gain in adulthood and risk of developing glucose disturbance – A study of a Japanese-Brazilian population. *J Epidemiol*. 2000; 10(2):103-10.
8. Onkamo P, Väänänen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of type 1 diabetes: the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia*. 1999; 42(12):1395-403.
9. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J for the Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Incidence of the childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Care*. 2000; 23:1516-26.
10. Roglic G, Unwin N, Bennett PH, Mathers C, Tuomilehto J, Nag S et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care*. 2005; 28(9):2130-5.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informações sobre Mortalidade. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>. Acessado em 28/06/2013.
12. Franco LJ. Um problema de saúde pública. *Epidemiologia*. In: Oliveira JEP, Milech A (eds.). *Diabetes mellitus: clínica, diagnóstico, tratamento multidisciplinar*. São Paulo: Atheneu. 2004; p. 19-32.
13. Schramm JMA, Oliveira AF, Leite IC, Valente JG, Gadelha AMJ, Portela MC et al. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2004; 9(4):897-908.
14. World Health Organization. Diabetes: the cost of diabetes. WHO fact sheet. September 2002, n. 236.
15. Bahia LR, Araujo DV, Schaan BD, Dib SA, Negrato CA, Leão MPS, Ramos AJS, Forti AC, Gomes MB, Foss MC, Monteiro RA, Sartorelli DS, Franco LJ. The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian Public Health System. *Value in Health*. 2011; 14: S137-40.
16. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the USA in 2012. *Diabetes Care*. 2013; 36:1033-46.
17. Barceló A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Organ*. 2003; 81(1):19-27.
18. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction of the incidence of type 2 diabetes with life style intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346(6):393-403.
19. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Hanne-Parikka P et al.; for the Finnish Diabetes Prevention Program. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in life style among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344(18):1343-50.
20. Hu EB, Manson JE, Stamper MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001; 345(11):790-7.
21. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329(14): 977-86.
22. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998; 352.

Classificação etiológica do diabetes *mellitus*

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

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

QUADRO 1 Classificação etiológica do DM

DM1
Autoimune
Idiopático
DM2
Outros tipos específicos de DM
DM gestacional

DIABETES MELLITUS TIPO 1

O DM1, forma presente em 5% a 10% dos casos, é o resultado da destruição de células betapancreáticas com consequente deficiência de insulina. Na maioria dos casos, essa destruição de células beta é mediada por autoimunidade, porém existem casos em que não há evidências de processo autoimune, sendo, portanto, referidos como forma idiopática de DM1. Os marcadores de autoimunidade são os autoanticorpos anti-insulina, antidescarboxilase do ácido glutâmico (GAD 65), antitirosina-fosfatases (IA2 e IA2B) e antitransportador de zinco (Znt) (1A).³⁻⁷ Esses anticorpos podem estar presentes meses ou anos antes do diagnóstico clínico, ou seja, na fase pré-clínica da doença, e em até 90% dos indivíduos quando se detecta hiperglicemia. Além do componente autoimune, o DM1 apresenta intensa associação a determinados genes do sistema antígeno leucocitário humano (HLA), alelos que podem suscitar o desenvolvimento da doença ou proteger contra ela (1A).^{8,9}

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

O DM1 idiopático corresponde à minoria dos casos e caracteriza-se pela ausência de marcadores de autoimunidade contra as células beta e não associação a haplótipos do sistema HLA. Os indivíduos com essa forma de DM podem desenvolver cetoacidose e apresentam graus variáveis de deficiência de insulina.

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

DIABETES MELLITUS TIPO 2

O DM2 é a forma presente em 90% a 95% dos casos e caracteriza-se por defeitos na ação e secreção da insulina. Em geral, ambos os defeitos estão presentes quando a hiperglicemia se manifesta, porém pode haver predomínio de um deles. A maioria dos pacientes com essa forma de DM apresenta sobrepeso ou obesidade, e cetoacidose raramente se desenvolve de modo espontâneo, ocorrendo apenas quando se associa a outras condições como infecções. O DM2 pode ocorrer em qualquer idade, mas é geralmente diagnosticado após os 40 anos. Os pacientes não dependem de insulina exógena para sobreviver, porém podem necessitar de tratamento com insulina para obter controle metabólico adequado.

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

OUTROS TIPOS ESPECÍFICOS DE DM

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

DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

Trata-se de qualquer intolerância à glicose, de magnitude variável, com início ou diagnóstico durante a gestação. Entretanto, aquelas pacientes de alto risco e que na consulta inicial de pré-natal já preenchem os critérios para diabetes fora da gestação serão classificadas não como diabetes gestacional mas como diabetes *mellitus*. Similar ao DM2, o DM gestacional associa-se tanto à resistência à insulina quanto à diminuição da função das células beta (A).¹⁰⁻¹² O DM gestacional ocorre em 1% a 14% de todas as gestações, dependendo da população estudada, e relaciona-se com aumento de morbidade e mortalidade perinatais.¹³⁻¹⁵ No Brasil, cerca de

QUADRO 2 Outros tipos específicos de DM

DEFEITOS GENÉTICOS NA FUNÇÃO DAS CÉLULAS BETA	INDUZIDO POR MEDICAMENTOS OU AGENTES QUÍMICOS
MODY 1 (defeitos no gene HNF4A)	Determinadas toxinas
MODY 2 (defeitos no gene GCK)	Pentamidina
MODY 3 (defeitos no gene HNF1A)	Ácido nicotínico
MODY 4 (defeitos no gene IPF1)	Glicocorticoides
MODY 5 (defeitos no gene HNF1B)	Hormônio tireoidiano
MODY 6 (defeitos no gene NEUROD1)	Diazóxido
Diabetes Neonatal Transitório	Agonistas beta-adrenérgicos
Diabetes Neonatal Permanente	Tiazídicos
DM mitocondrial	Interferon
Outros	Outros
DEFEITOS GENÉTICOS NA AÇÃO DA INSULINA	INFECÇÕES
Resistência à insulina do tipo A	Rubéola congênita
Leprechaunismo	Citomegalovírus
Síndrome de Rabson-Mendenhall	Outros
DM lipoatrófico	FORMAS INCOMUNS DE DM AUTOIMUNE
Outros	Síndrome de Stiff-Man
DOENÇAS DO PÂNCREAS EXÓCRINO	Anticorpos antirreceptores de insulina
Pancreatite	Outros
Pancreatectomia ou trauma	OUTRAS SÍNDROMES GENÉTICAS POR VEZES ASSOCIADAS A DM
Neoplasia	Síndrome de Down
Fibrose cística	Síndrome de Klinefelter
Pancreatopatia fibrocalculosa	Síndrome de Turner
Outros	Síndrome de Wolfram
ENDOCRINOPATIAS	Ataxia de Friedreich
Acromegalia	Coreia de Huntington
Síndrome de Cushing	Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
Endocrinopatias	Distrofia miotônica
Glucagonoma	Síndrome de Prader-Willi
Feocromocitoma	Outros
Somatostinoma	
Aldosteronoma	
Outros	

MODY: maturity onset diabetes of the young.

7% das gestações são complicadas pela hiperglicemia gestacional.^{16,17} Deve-se reavaliar pacientes com DM gestacional 4 a 6 semanas após o parto e reclassificá-las como apresentando DM, glicemia de jejum alterada, tolerância à gli-

cose diminuída ou normoglicemia. Na maioria dos casos, há reversão para a tolerância normal após a gravidez, porém há 10% a 63% de risco de desenvolver DM2 dentro de cinco a 16 anos após o parto (B).¹⁸⁻²⁰

CLASSES INTERMEDIÁRIAS NO GRAU DE TOLERÂNCIA À GLICOSE

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

QUADRO 3 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
Classificação atual baseada na etiologia e não no tipo de tratamento	A
Classes clínicas: DM tipo 1, DM tipo 2, DM gestacional e outros tipos específicos de DM	D
Classes intermediárias: glicemia de jejum alterada e tolerância à glicose diminuída	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, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

REFERÊNCIAS

1. Alberti KGMM, Zimmet PZ, for the World Health Organization Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of a WHO Consultation. Geneva: WHO. 1999.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013; 36 (suppl. 1):S67-74.
3. Palmer JP, Asplin CM, Clemons P et al. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science*. 1983; 222:1337.
4. Baekkeskov S, Aanstoof H, Christgau S et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin-independent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature*. 1990; 347:151.
5. Rabin DU, Pleasic SM, Shapiro JA et al. Islet cell antigen 512 is a diabetes-specific islet autoantigen related to protein tyrosine phosphatases. *J Immunol*. 1994; 152:3183.
6. Gorus KF, Goubert P, Semakula C et al. IA-2-autoantibodies complement GAD65-autoantibodies in new-onset IDDM patients and help predict impending diabetes in their siblings. *The Belgian Diabetes Registry. Diabetologia*. 1997; 40:95
7. Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature* 1990; 347:151
8. Todd JA, Bell JI, McDevin HO. HLA-DQB1 gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature*. 1987; 329:599.
9. Erlich H, Valdes AM, Noble J et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes*. 2008; 57:1084.
10. Kuhl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM: implications for diagnosis and management. *Diabetes*. 1991; 40:18.
11. Kaulzky-Willer A, Prager R, Waldhausl W et al. Pronounced insulin resistance and inadequate beta cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy. *Diabetes Care*. 1997; 20:1717.
12. Buchanan TA, Meltzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 162:1008.
13. Coustan DR. Gestational diabetes. *Diabetes in America*. In: National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2 ed. NIH Publication n. 95-1468. Bethesda: NIDDK. 1995; p. 703-17.
14. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care* 2008; 31:899.
15. Dornhorst A, Paterson CM, Nicholls J et al. High prevalence of gestational diabetes in women from ethnic minority groups. *Diabet Med*. 1992; 9:820.
16. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ et al. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2001; 24:1151.

17. Schmidt MI, Matos MC, Reichelt AJ, Forti AC, Llma L, Duncan BB. Prevalence of gestacional diabetes mellitus – do the new WHO criteria make a difference? *Diabet Med.* 2000; 17:376-80.4 IADPSG Consensus Panel. International Association of Diabetes.
18. Kim C, Newton KM, Knoop RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002; 25:1862.
19. Jarvela IY, Juutinen J, Koskela P et al. Gestational diabetes identifies women at risk for permanent type 1 and type 2 diabetes in fertile age: Predictive role of autoantibodies. *Diabetes Care.* 2006; 29:607.
20. Henry OA, Beischer N. Long-term implications of gestational diabetes for the mother. *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 1991; 5:461.

Métodos e critérios para o diagnóstico do diabetes *mellitus*

INTRODUÇÃO

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

O critério diagnóstico foi modificado, em 1997, pela American Diabetes Association (ADA), posteriormente aceito pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD).^{1,2}

As modificações foram realizadas com a finalidade de prevenir de maneira eficaz as complicações micro e macrovasculares do DM.³⁻⁵

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

- Sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal acrescidos de glicemia casual > 200 mg/dℓ. Compreende-se por glicemia casual aquela realizada a qualquer hora do dia, independentemente do horário das refeições (A).^{1,2}
- Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dℓ (7 mmol/ℓ). Em caso de pequenas

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

CATEGORIA	JEJUM*	2 H APÓS 75 G DE GLICOSE	CASUAL**
Glicemia normal	< 100	< 140	
Tolerância à glicose diminuída	> 100 a < 126	≥ 140 a < 200	
Diabetes <i>mellitus</i>	≥ 126	≥ 200	≥ 200 (com sintomas clássicos)***

*O jejum é definido como a falta de ingestão calórica por no mínimo 8 horas; **Glicemia plasmática casual é aquela realizada a qualquer hora do dia, sem se observar o intervalo desde a última refeição; ***Os sintomas clássicos de DM incluem poliúria, polidipsia e perda não explicada de peso.

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

elevações da glicemia, o diagnóstico deve ser confirmado pela repetição do teste em outro dia (A).^{1,2}

- Glicemia de 2 horas pós-sobrecarga de 75 g de glicose > 200 mg/dℓ (A).^{1,2}

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

É reconhecido um grupo intermediário de indivíduos nos quais os níveis de glicemia não preenchem os critérios para o diagnóstico de DM. São, entretanto, muito elevados para serem considerados normais.⁷ Nesses casos foram consideradas as categorias de glicemia de jejum alterada e tolerância à glicose diminuída, cujos critérios são apresentados a seguir.

GLICEMIA DE JEJUM ALTERADA

- Glicemia de jejum > 100 mg/dℓ e < 126 mg/dℓ. Esse critério ainda não foi oficializado pela OMS, porém já existe uma recomendação da Federação Internacional de Diabetes (IDF) acatando o ponto de corte para 100 mg/dℓ.
- Tolerância à glicose diminuída. Ocorre quando, após uma sobrecarga de 75 g de glicose, o valor de glicemia de 2 horas situa-se entre 140 e 199 mg/dℓ (B).²⁻⁶

O método preferencial para determinação da glicemia é sua aferição no plasma. O sangue deve ser coletado em um tubo com fluoreto de sódio, centrifugado, com separação do plasma, que deverá ser congelado para posterior utilização. Caso não se dispo-

nha desse reagente, a determinação da glicemia deverá ser imediata ou o tubo mantido a 4° C por, no máximo, 2 horas.⁸

Para a realização do teste de tolerância à glicose oral algumas considerações devem ser levadas em conta:⁸

- Período de jejum entre 10 e 16 horas.
- Ingestão de pelo menos 150 g de glicídios nos três dias anteriores à realização do teste.
- Atividade física normal.
- Comunicar a presença de infecções, ingestão de medicamentos ou inatividade.
- Utilizar 1,75 g de glicose por quilograma de peso até o máximo de 75 g.

As fitas com reagentes não são tão precisas quanto as dosagens plasmáticas e não devem ser usadas para o diagnóstico.

Em julho de 2009⁹ foi proposta a utilização de hemoglobina glicada (HbA1c) como critério de diagnóstico para o DM. A alegação é que a medida da HbA1c avalia o grau de exposição à glicemia durante o tempo e os valores se mantêm estáveis após a coleta. Em janeiro de 2010, a ADA modificou o critério inicial. As recomendações atuais são as seguintes:¹⁰

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

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

Entretanto, existem alguns problemas para a aplicação desse parâmetro

como critério diagnóstico do DM, mesmo com a exclusão de imperfeições na padronização: hemoglobinopatias, anemias hemolítica e ferropriva.

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

Recentemente¹¹ foi levantada a questão da influência das etnias. Os indivíduos afrodescendentes possuem níveis mais elevados de HbA1c do que os caucasoides para valores iguais de glicemia em todas as categorias: tolerância normal à glicose, pré-diabetes e DM. Um estudo no Reino Unido demonstrou que os asiáticos também apresentavam níveis de HbA1c mais elevados quando comparados a caucasoides com níveis glicêmicos semelhantes.¹²

A OMS, por outro lado, recomenda que HbA1c de 6,5% seja compatível com o diagnóstico de DM, porém considera indivíduos com níveis entre 6,0% e 6,4% como possuindo alto risco de evoluir para DM.¹³

Por outro lado, estudo recente concluiu que a concentração de HbA1c associada a incidência de retinopatia é mais baixa nos afrodescendentes do que nos caucasoides.¹⁴

As razões para essa discrepância ainda não estão elucidadas.

Em conclusão, os critérios para diagnóstico de DM por glicemia plasmática possuem nível A de evidência.

Para a hemoglobina glicada são necessários mais estudos.

REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013; (supplement 1) 36:S11-66.

2. American Diabetes Association. Guide to diagnosis and classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes Care*. 1997; 20(Suppl):215-25.
3. Bennet PH. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. In: Kahn CR, Weir GC (eds), *Joslin's Diabetes Mellitus*. 13 ed. EEUU: Editora Lea e Febiger Philadelphia. 1994; p. 193-15.
4. Charles MA, Shipley MJ, Rose G et al. Risk factors for NIDDM in white population. *Paris Prospective Study*. *Diabetes*. 1991; 40:796-9.
5. Decode Study Group. Glucose tolerance and mortality: Comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet*. 1999; 354:617-21.
6. Engelgau MM Thompson TJ, Herman WH et al. Comparison of fasting and 2 hours glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes. *Diagnostic criteria and performance revisited*. *Diabetes Care*. 1997; 20: 785-91.
7. Fuller JM, Shipley MJ, Rose G et al. Coronary heart disease risk and impaired glucose: the Whitehall study. *Lancet*. 1980; 1:1373-6.
8. Report of Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997; 20:1183-97.
9. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26:3160-7.
10. The International Expert Committee. International expert committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(7):1327-34.

11. Ziemer DC, Kolm P, Weintraub WS et al. Glucose-Independent, BlackWhite differences in hemoglobin A1c levels. *Ann Intern Med.* 2010; 152:770-7.
12. John WG; UK Department of Health Advisory Committee on Diabetes. Use of HbA1c in the diagnosis of diabetes mellitus in the UK. The implementation of World Health Organization guidance 2011. *Diabet Med.* 2012 Nov; 29(11):1350-7.
13. World Health Organization (WHO). Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Available at: http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf. Accessed 21/05/2013.
14. Tsugava Y, Mukamal KJ, Davis RB et al. Should the hemoglobin A(1c) diagnostic cutoff differ between blacks and whites?: a cross-sectional study. *Ann Intern Med.* 2012 Aug; 7;157(3):153-9.

Análise dos marcadores de resistência à insulina na clínica diária

INTRODUÇÃO – ASPECTOS CLÍNICOS RELEVANTES

O conceito de sensibilidade à insulina foi introduzido por Sir Harold Himsworth, em 1939, ao estudar a resposta de pacientes diabéticos ao estímulo glicêmico e à insulina. Pode-se definir resistência à insulina (RI) como um estado no qual normais concentrações do hormônio produzem resposta biológica subnormal.¹ A hiperinsulinemia pode compensar a RI, resultando em tolerância normal à glicose (NGT), mas quando a RI excede a capacidade funcional e adaptativa das células β , instaura-se a deterioração da tolerância à glicose, que pode culminar com o diabetes *mellitus* de tipo 2 (DM2).^{2,3} Quando ocorre a descompensação da função β -celular, a insulinemia deixa de ser um bom parâmetro para estimar a RI.

A RI é presente na população geral (25% a 30%), é componente de condições fisiológicas como puberdade e gravidez, e de condições patológicas como DM2 (em mais de 90% dos pacientes), obesidade, hipertensão arterial,⁴ síndrome metabólica,⁵ alterações do metabolismo da glicose,^{2,3} dislipidemia, síndrome do ovário policístico (SOP), esteato-hepatite não alcoólica (NASH), entre outras, nas quais a RI é uma alteração fisiopatológica de base, precedendo (mesmo por vários anos) e/ou contribuindo para o surgimento da respectiva condição patológica. Em 1988,

Reaven⁶ propôs a denominação de síndrome X, que originou as atuais definições de síndrome metabólica ou síndrome da resistência à insulina,⁷ para alterações que englobam simultaneamente a deterioração do metabolismo da glicose, o aumento das VLDL, a diminuição do HDL, alteração de fatores hemodinâmicos, obesidade e hipertensão arterial. A proposta incluiu a RI como fator essencial na gênese e no aumento do risco cardiovascular. Portanto, a avaliação, o acompanhamento e o tratamento da RI são importantes na prática clínica.

Os mecanismos envolvidos na redução da função insulínica incluem a presença de antagonistas extracelulares ou, principalmente, defeitos presentes nas células-alvo ao nível dos receptores insulínicos ou da cascata de eventos pós-receptores. A homeostase da glicose é resultado da interação entre a secreção de insulina por parte das células β -pancreáticas e da captação de glicose por parte dos tecidos periféricos sensíveis à insulina. O aumento da glicemia estimula a secreção de insulina, que por sua vez diminui a concentração de glicose de maneira dose e tempo dependente.⁸ Sabe-se que a hiperinsulinemia sustentada inibe tanto a secreção como a ação da insulina.^{8,9} Por sua vez, a hiperglicemia crônica é capaz de inibir tanto a secreção de insulina induzida por glicose^{9,10} quanto a sensibilidade celular à insulina.¹⁰ A deterioração da função da célula β e da ação insulíni-

ca iniciam-se anos antes do diagnóstico do diabetes, e comumente, a hiperglicemia crônica está associada à secreção insulínica deficiente e RI.¹¹

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

MÉTODOS DE AVALIAÇÃO

A RI pode ser acessada diretamente utilizando-se testes de diagnóstico laboratorial que avaliam a presença e a magnitude da condição. A avaliação direta, considerada “padrão ouro”, pressupõe a medida da função da insulina exógena, como no *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, ou da insulina endógena liberada em seguida a um estímulo (glicose endovenosa), como no *IVGTT minimal model* de Bergman¹³ e

no *clamp* hiperglicêmico. Entretanto, esses métodos não são de uso comum na prática clínica pelo alto custo, dificuldade técnica e tempo longo de execução. Dessa forma, vários autores buscam marcadores (laboratoriais ou clínicos) mais acessíveis e aplicáveis na prática clínica. Marcadores, como o HOMA-R, são usados corriqueiramente e apresentam, sobretudo, a vantagem de serem calculados a partir de uma única amostra de sangue obtida em jejum.

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

CLAMP EUGLICÊMICO HIPERINSULINÊMICO

Técnica considerada padrão ouro¹⁴ e referência para outros testes. Foi desenvolvida inicialmente por Andres *et al.*¹⁵, que, em 1966, fizeram uma analogia com o método de *clamp* de voltagem, utilizado em estudos de neuro-

QUADRO 1 Principais marcadores para estimar a sensibilidade/RI na prática clínica

MARCADOR	AMOSTRA/TESTE	FÓRMULA	COMENTÁRIOS	REF.
HOMA-IR	Insulinemia e glicemia em jejum	$[(FPI \mu U/m\ell * FPG \text{ mmol}/\ell) / 22,5]$	Valores de resistência descritos como porcentagem da população de referência. Derivado de modelo matemático; correlaciona bem com a RI hepática HOMA2-S: www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/index.php	20
Critério clínico + HOMA (modelos 1, 2 e 3 de Stern)	Índice de massa corporal e HOMA-IR	HOMA-IR > 4,65 ou IMC > 28,9 kg/m ² ou HOMA-IR > 3,60 e IMC > 27,5 kg/m ²	Critérios obtidos a partir da análise de 2.138 <i>clamps</i> em pessoas não diabéticas de origem multiétnica; altas especificidade e sensibilidade	17
QUICKI	Insulinemia e glicemia em jejum	$[1/\ell (\log FPI \mu U/m\ell + \log FPG \text{ mg}/d\ell)]$	Índice quantitativo de sensibilidade insulínica, com resolução semelhante ao HOMA-IR	21
TyG index	Glicemia e triglicérides em jejum	$[\ln \text{ trig mg}/d\ell \times FPG \text{ mg}/d\ell / 2]$	Comparado ao <i>clamp</i> euglicêmico em pacientes com diferentes graus de tolerância à glicose: boa especificidade e sensibilidade	31
ISI composite	Glicemia e insulinemia em jejum e médias de um TOTG <i>standard</i>	$10.000/\ell FPG * FPI * \text{Glic média} * \text{Ins média}$	Criado por Matsuda e DeFronzo apresenta boa correlação com o <i>clamp</i> euglicêmico	23
ISI – Stumvol	Glicemia e insulinemia em jejum e médias de um TOTG <i>standard</i>	$MCR = -13 - 0,0042 * \text{Ins}120' - 0,384 \times \text{Glic } 90' - 0,0209 * FPI$ $ISI = 0,157 - 4,576 * 10^{-5} \times \text{Ins}120' - 0,00519 * \text{Glic } 90' - 0,0002999 * FPI$	Outras duas fórmulas incluem o índice de massa corporal. Clearance metabólico da insulina (MCR) e Sensibilidade à insulina (SI)	32
KITT	Glicemia em jejum e após estímulo com insulina	$(K_{ITT} = (0,693/t1/2) * 100)$	Bólus de insulina endovenosa; relação entre o tempo e grau de redução da glicemia estima a sensibilidade. Ao contrário do <i>clamp</i> e do FSIVGTT que são muito seguros, o ITT, de fácil e rápida realização, pode induzir hipoglicemia severa. Não fornece outras informações e não pode ser associado a outras técnicas	14

ciência. As medidas são altamente reprodutíveis, pois são obtidas em um estado que se aproxima do equilíbrio, havendo um coeficiente de variação intraindividual em torno de 10%. O *clamp* pode ser realizado mesmo em pacientes com grave disfunção da célula β , pois não depende da secreção hormonal. A técnica prevê a infusão de insulina regular humana, na forma de um bolo seguido de infusão contínua por todo o estudo, com o objetivo de obter uma insulinemia que reproduza os níveis normais do período pós-prandial. A glicemia é mantida estável, nos níveis do jejum (isoglicêmico) ou, em níveis predeterminados ~ 100 mg/dl (euglicêmico) através da infusão simultânea de uma solução de glicose hipertônica, em velocidade variável. Alcançada a condição de equilíbrio – *steady state* –, as taxas de infusão de glicose serão iguais às taxas da captação pelos tecidos sensíveis à insulina (taxa metabólica ou *M value*) desde que ocorra supressão total da produção endógena de glicose (EGP). Nos casos em que a EGP não é completamente inibida pela hiperinsulinemia, a captação de glicose será igual à soma da taxa de infusão de glicose e da EGP. Para avaliar adequadamente a EGP é necessário associar glicose marcada com isótopos estáveis ou radioativos o que complica ulteriormente o método. Entretanto, deve-se ressaltar que a EGP é parcialmente inibida, mesmo em pacientes diabéticos,¹⁶ validando o *M value* do *clamp* sem a medida concomitante da EGP. Pode-se realizar qualquer combinação entre glicose e insulina, permitindo investigar diferentes situações, p. ex., a secreção de hormônios contrarreguladores de hipoglicemia. O *clamp* pode ser combinado com outros procedimentos para avaliar ações específicas da insulina: com glicose marcada avalia o efeito na EGP; com ácidos gra-

xos ou aminoácidos marcados na lipólise ou na degradação proteica; com a calorimetria indireta na termogênese e na oxidação de substratos; com o PETS-can com glicose marcada na captação regional de glicose estimulada pela insulina.

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

O *clamp*, na sua versão mais simples, avalia a ação insulínica nas condições experimentais em que se realiza, ou seja, com o paciente em repouso e em jejum, mas com insulinemia e glicemia determinadas pelo experimentador. A sensibilidade à insulina estimada pode não se correlacionar com a sensibilidade em jejum, quando a produção endógena de glicose, predominantemente hepática (EGP), e a utilização de glicose não dependente de insulina coordenam a homeostase. Apesar dessas limitações, vem sendo adotado em inúmeros estudos experimentais, em poucos estudos populacionais, como nos índios Pima¹⁸ e no EGIR-RISC Study,¹⁹ e, em menor escala, em alguns estudos clínicos.

IVGTT – INTRAVENOUS GLUCOSE TOLERANCE TEST E MINIMAL MODEL DE BERGMAN (FSIVGTT)

Proposto por Bergman *et al.*,¹³ trata-se de coleta frequente de amostras, associado a modelo matemático que representa a cinética da glicose em distribuição monocompartimental. O teste avalia a captação de glicose, um índice de sensibilidade à insulina (SI) que estima o *clearance* fracional de glicose com insulinemia basal pelos tecidos. Avalia

também a primeira e a segunda fases de secreção de insulina (ϕ_1 e ϕ_2) e a *glucose effectiveness* (SG). A SI é calculada a partir da inclinação da curva (*slope*) de desaparecimento plasmático da glicose e não considera a insulinemia. Logo, o índice não pode discernir entre captação de glicose promovida pela insulina, inibição da EGP ou a captação promovida pela própria concentração de glicose. Esse método e o *clamp* hiperglicêmico, também considerados como padrão ouro, são frequentemente utilizados, mas, para avaliar a RI, dependem de secreção insulínica bastante preservada, não sendo aconselhado em indivíduos com função β -celular muito reduzida.¹⁴

CLAMP HIPERGLICÊMICO

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

“MARCADORES” DA RESISTÊNCIA INSULÍNICA – JEJUM

Marcadores, *Markers* ou índices simples de sensibilidade à insulina podem ser obtidos a partir de amostras de sangue em jejum ou a partir de testes menos invasivos, como o estímulo oral de glicose (TOTG) ou de alimentos como o *mixed meal tolerance test* – com composição alimentar estandardizada e predeterminada (MTT). Esses marca-

dores são as ferramentas mais usadas para a avaliação da RI pelo baixo custo, fácil execução e aceitação por parte dos pacientes. Uma de suas limitações é a dificuldade de interpretação de certos índices, como a razão glicose/insulina em indivíduos diabéticos que apresentam hiperglicemia em jejum, ou ainda hiperinsulinemia acompanhada de hiperglicemia em jejum. A insulinemia de jejum apresenta, em algumas condições, boa correlação com os métodos diretos de avaliação da RI, mas é menos precisa em indivíduos diabéticos, obesos e idosos. Variações biológicas dos níveis plasmáticos de insulina podem alterar os índices de RI obtidos, influenciando a escolha e a determinação da terapia.

Métodos como o HOMA-IR²⁰ e o QUICKI,²¹ que medem a insulinemia em relação à glicemia, são mais precisos que a insulinemia isoladamente (Quadro 1). A associação desses índices a critérios clínicos melhora o diagnóstico da RI, como demonstrado por Stern *et al.*,¹⁷ que obtiveram especificidade e sensibilidade de 78,7% e 84,9% para HOMA-IR > 4,65 ou índice de massa corporal (IMC) > 28,9 kg/m² ou HOMA-IR > 3,60 e IMC > 27,5 kg/m² comparados ao *clamp*.

Salientamos aqui a importância da obesidade e da obesidade central como fatores preditivos de RI. De fato, o IMC e a medida da cintura se correlacionam muito bem com os resultados do *clamp* euglicêmico.

Recentemente foi identificada, através de metabolômica, uma forte associação entre α -hidroxi-butyrate (um produto da degradação de aminoácidos) e RI.²² A partir de amostra de sangue em jejum e usando a população do estudo RISC foi desenvolvido um teste contendo uma combinação de metabólitos – QuantoseTM. Este teste

apresentou valor preditivo para a deterioração de NGT a IGT em *follow-up* de 3 anos,²³ mas deverá ser aplicado em outros estudos populacionais para a sua validação como medida e fator preditivo da RI.

ÍNDICES DE SENSIBILIDADE À INSULINA – ESTÍMULO COM GLICOSE VIA ORAL

O TOTG é utilizado, sobretudo, como ferramenta para classificar a tolerância aos carboidratos. Entretanto, a resposta glicêmica e insulinêmica durante o teste refletem a relação entre a função da célula β em produzir e secretar insulina e a ação insulínica nos tecidos sensíveis. O MTT verifica a resposta à glicose e às proteínas e lipídios.

A sensibilidade à insulina durante o TOTG e durante o MTT pode ser estimada pelo *clearance* de glicose com o uso de glicose marcada (método dispendioso e que necessita *expertise*) ou por diversos índices, como o *insulin sensitivity from oral glucose* (OGIS)²⁴ e o Matsuda.²⁵ O OGIS equivale ao *clamp* euglicêmico no cálculo da captação de glicose, pois tem como característica estimar o *clearance* da glicose.²² Trata-se de índice derivado de modelo matemático e validado com as medidas obtidas com o *clamp*. Pode ser calculado *online*: <<http://webmet.pd.cnr.it/ogis/ogis.php>>. O seu uso foi estendido ao MTT em pacientes DM2 e em voluntários com NGT ou IGT com boa discriminação.²⁶

Vários marcadores de resistência/sensibilidade à insulina se correlacionam com os resultados do *clamp* euglicêmico em pessoas com NGT e IGT, com um índice de correlação em torno de 0,50, demonstrando a utilidade, mas também a limitação, dessas medidas e estimativas.^{27,28}

AVALIAÇÃO DA AÇÃO DA INSULINA SOBRE A PRODUÇÃO ENDÓGENA DE GLICOSE (EGP)

Essa avaliação, particularmente complicada, envolve o uso de glicose marcada (método padrão ouro), preferivelmente com isótopos estáveis como o deutério, concomitantemente ao *clamp*, ao TOTG ou ao MTT e análise com modelos de cinética da distribuição da glicose. A resistência hepática à insulina é então calculada como o produto da EGP e insulinemia basal²⁹ e é correlacionada com a resistência periférica à insulina.

Recentemente, a EGP foi avaliada no estudo RISC durante um *clamp* euglicêmico. A seguir, um índice para estimar a EGP, com boa correlação à medida padrão, foi obtido usando parâmetros mais simples: Liver IR index = $-0,091 + (\log \text{ ins AUC}_{0-120 \text{ min}} * 0,400) + (\log \text{ fat mass \%} * 0,346) + (\log \text{ HDL cholesterol} * 0,408) + \log \text{ BMI} * 0,435$, onde AUC = área sob a curva de insulina no TOTG, BMI = *body mass index*, e *fat mass %* foi avaliada por impedanciometria.³⁰ Esse índice foi sucessivamente correlacionado com fatores de risco cardiovascular em 8.750 homens não diabéticos em estudo sobre síndrome metabólica.³¹ A correlação com fatores de risco, tais como colesterol total, triglicerídeos e proteína C reativa foi maior do que a observada com o SI de Matsuda, sugerindo validade do índice.

MONITORIZAÇÃO LABORATORIAL DA RESISTÊNCIA À INSULINA

Idealmente, a RI deveria ser avaliada usando-se o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico. O fato de esse procedimento não ser possível na prática clínica

ca não diminui a importância de avaliar e, em determinados casos, tratar a RI. O uso de marcadores substitutivos é muito útil, desde que se considerem os pontos positivos e negativos inerentes a cada método.

Alguns cuidados básicos no acompanhamento de um paciente, quanto à avaliação de sua RI, são a escolha do método ou marcadores e a sua reprodutibilidade. Não há protocolo *standard* definido e nem uma frequência estabelecida para a reavaliação. Estabelecer pontos de corte para a normalidade dos diversos marcadores é particularmente difícil, devido às diferenças populacionais e à carência de padronização dos ensaios de dosagem da insulina, primordial para a maioria das medidas e marcadores. Esses parâmetros não têm valor isoladamente, por isso deveriam ser utilizados comparando os resultados aos de indivíduos normais da mesma população ou, comparando-os antes e após intervenção clínica ou cirúrgica.

PERSPECTIVAS FUTURAS, NOVOS EXAMES E SUAS APLICAÇÕES NA PRÁTICA CLÍNICA

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

Marcadores eficientes seriam uma nova ferramenta para o tratamento específico dos defeitos fisiopatológicos envolvidos, utilizando uma abordagem múltipla quando necessário. Os objetivos não seriam apenas o controle glicêmico uma vez estabelecido o diabetes, mas sim o *screening* rotineiro e o tratamento da RI antes do aparecimento do diabetes, da doença cardiovascular

QUADRO 2 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
Em resumo, podemos definir que um paciente tem RI, na prática clínica, quando ele se enquadra nos critérios dos modelos 1, 2 ou 3 propostos por Stern <i>et al.</i> ¹⁷	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.

etc., embora os reais benefícios do tratamento da RI em pessoas não diabéticas devam ser melhor documentados por novos *trials* clínicos. Fármacos que induzem RI poderão ser evitados, uma vez caracterizados. Esses “marcadores ideais” permitiriam ainda monitorar a resposta terapêutica e poderiam ser empregados em estudos epidemiológicos.

REFERÊNCIAS

- Himsworth HP, Kerr RB. Insulin-sensitive and insulin-insensitive types of diabetes mellitus. *Clin Sci*. 1939; 4:119-52.
- Taylor SI, Accili D, Imai Y. Insulin resistance or insulin deficiency. Which is the primary cause of NIDDM? *Diabetes*. 1994; 43:735-40.
- DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009; 58:773-95.
- Hanley AJ, Williams K, Stern MP, Haffner SM. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 2002; 25:1177-84.
- Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J. The metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Curr Diabetes Rev*. 2005; 1:137-43
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37:1595-607.

- Ferrannini E. The insulin resistance syndrome. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 1992; 1:291-8.
- DeFronzo RA, Binder C, Wahren J, Felig P, Ferrannini E, Faber O. Sensitivity of insulin secretion to feedback inhibition by hyperinsulinemia. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1981; 98:81-84.
- Del Prato S, Leonetti F, Simonson DC, Sheehan P, Matsuda M, DeFronzo RA. Effect of sustained physiologic hyperinsulinaemia and hyperglycaemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man. *Diabetologia*. 1994; 37:1025-35.
- Unger RH, Grundy S. Hyperglycaemia as an inducer as well as a consequence of impaired islet cell function and insulin resistance: implications for the management of diabetes. *Diabetologia*. 1985; 28:119-25.
- Ferrannini E. Insulin Resistance versus Insulin Deficiency in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: Problems and Prospects. *Endocrine Reviews*. 1998; 19:477-90.
- Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci*. 2002; 967:363-7.
- Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C. Physiologic evaluation of factors

- controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *J Clin Invest.* 1981; 68:1456-67.
14. Ferrannini E, Mari A. How to measure insulin sensitivity. *J Hypertens.* 1998; 16:895-906.
 15. Andres R, Swerdloff R, Pozefsky T, Coleman D. Manual feedback technique for the control of blood glucose concentration. In: Skeggs LT Jr (ed.): *Automation in analytical chemistry.* New York: Mediad. 1966; 486-91.
 16. Bonadonna RC, Groop L, Kraemer N, Ferrannini E, Del Prato S, DeFronzo RA. Obesity and insulin resistance in humans: a dose-response study. *Metabolism.* 1990; 39:452-9.
 17. Stern SE, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes.* 2005; 54:333-9.
 18. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, Knowler WC, Bennett PH, Bogardus C. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med.* 1993; 329:1988-92.
 19. Ferrannini E, Natali A, Muscelli E, Nilsson PM, Golay A, Laakso M, Beck-Nielsen H, Mari A, RISC Investigators. Natural history and physiological determinants of changes in glucose tolerance in a non-diabetic population: the RISC Study. *Diabetologia.* 2011; 54:1507-16.
 20. 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; 28:412-9
 21. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Michael J, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:2402-10.
 22. Gall WE, Beebe K, Lawton KA, Adam KP, Mitchell MW, Nakhle PJ et al. Alpha-hydroxybutyrate is an early biomarker of insulin resistance and glucose intolerance in a nondiabetic population. *PLoS One.* 2010; 5: e10883.
 23. Cobb J, Gall W, Adam KP, Nakhle P, Button E, Hathorn J, Lawton K, Milburn M, Perichon R, Mitchell M, Natali A, Ferrannini E. A novel fasting blood test for insulin resistance and prediabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2013; 7(1):100-10
 24. 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; 24:539-48.
 25. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care.* 1999; 22:1462-70.
 26. Muscelli E, Casolaro A, Gastaldelli A, Mari A, Seghieri G, Astiarraga B, Chen Y, Alba M, Holst J, Ferrannini E. Mechanisms for the Antihyperglycemic Effect of Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012.
 27. Muscelli E, Lazarin MACT, Souza ICP, Astiarraga BD, Pereira JA. Comparison of insulin sensitivity measured by euglycemic hyperinsulinemic clamp and indexes obtained from oral glucose tolerance test in lean and obese patients. *Int. J. Obes.* 2002; 26:21.
 28. Mari A, Pacini G, Brazzale AR, Ahrén B. Comparative evaluation of simple insulin sensitivity methods based on the oral glucose tolerance test. *Diabetologia.* 2005; 48:748-51.
 29. Gastaldelli A, Casolaro A, Pettiti M, Nannipieri M, Ciociaro D, Frascerra S, Buzzigoli E, Baldi S, Mari A, Ferrannini E. Effect of pioglitazone on the metabolic and hormonal response to a mixed meal in type II diabetes. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 81:205-12.
 30. Vangipurapu J, Stančáková A, Kuulasmaa T, Paananen J, Kuusisto J, EGIR-RISC Study Group, Ferrannini E, Laakso M. A novel surrogate index for hepatic insulin resistance. *Diabetologia.* 2011; 54:540-3.
 31. Vangipurapu J, Stančáková A, Kuulasmaa T, Soininen P, Kangas AJ, Ala-Korpela M, Kuusisto J, Laakso MA. Association between liver insulin resistance and cardiovascular risk factors. *J Intern Med.* 2012; Article first published online: 18 APR 2012.

Princípios para orientação nutricional no diabetes *mellitus*

TERAPIA NUTRICIONAL – PRINCÍPIOS BÁSICOS

A ciência tem evidenciado que a terapia nutricional é fundamental na prevenção, tratamento e gerenciamento do diabetes *mellitus* (DM).^{1,2}

A terapia nutricional em diabetes tem como alvo o bom estado nutricional, saúde fisiológica e qualidade de vida do indivíduo, bem como prevenir e tratar complicações a curto e a longo prazo e comorbidades associadas.^{1,2}

Tem sido bem documentado que o acompanhamento nutricional, realizado por especialista favorece o controle glicêmico promovendo redução de 1% a 2% nos níveis de hemoglobina glicada, independentemente do tipo de diabetes e tempo de diagnóstico.^{3,4} Sabe-se também que quando associado a outros componentes do cuidado em diabetes, o acompanhamento nutricional pode melhorar ainda mais os parâmetros clínicos e metabólicos dessa doença.^{2,4-6}

Embora o aparecimento do diabetes tipo 1 não seja evitável, o diabetes tipo 2 pode ser retardado ou prevenido, por meio de modificações de estilo de vida, que incluem dieta e atividade física. Com base na revisão de estudos em que a terapia nutricional foi aplicada e estudos que implementaram as intervenções de estilo de vida, incluindo terapia intensiva e acompanhamen-

to nutricional, a American Dietetic Association (ADA) concluiu que a terapia nutricional é eficaz em reduzir a incidência de diabetes tipo 2.⁷

O alerta mundial para a prevenção do diabetes tipo 2 é reforçado pelo substancial aumento na prevalência dessa doença nas últimas décadas. Apesar de a suscetibilidade genética parecer desempenhar um papel importante na ocorrência do diabetes tipo 2, a atual epidemia provavelmente reflete mudanças no estilo de vida, caracterizadas pelo aumento da ingestão energética e redução da atividade física que juntamente com sobrepeso e obesidade parecem exercer papel preponderante no aparecimento do diabetes.

Programas estruturados que enfatizam mudanças no estilo de vida, incluindo educação nutricional, restrição das concentrações de gorduras e energética, aliada a prática de exercício regular e monitoramento pelos profissionais de saúde, podem conduzir à perda de peso a longo prazo em torno de 5% a 7% do peso corporal (A).^{1,2,8,9}

As recomendações para o manejo nutricional do diabetes *mellitus* têm como base a melhor evidência científica disponível, aliada à experiência clínica e são publicadas periodicamente pelas sociedades científicas internacionais e nacionais. Nesse sentido os guias da American Diabetes Association,² European Association for Study of DM

(EASD), Diabetes Care Advisory Committee of DM (UK)¹⁰ e Canadian Diabetes Association¹¹ sobre o tratamento do diabetes, enfatizam que alcançar as metas de tratamento propostas nessa doença crônica, requer esforço que envolve a equipe de saúde composta por educadores em diabetes *mellitus*, nutricionista especializado e a pessoa com diabetes (A).

A conduta nutricional deverá ter como foco o indivíduo, considerando todas as fases da vida, diagnóstico nutricional, hábitos alimentares, socioculturais, não diferindo de parâmetros estabelecidos para população em geral, considerando também o perfil metabólico e uso de fármacos.²

A intervenção nutricional direcionada às pessoas com diabetes tipo 1 aponta a importância de integrar insulina, dieta e atividade física, reforçando o ajuste da terapia insulínica ao plano alimentar individualizado como a chave para o adequado controle metabólico (A).^{2,10,11}

A nutrição equilibrada estabelecida a partir de concentrações adequadas de macronutrientes e micronutrientes, prescritos de forma individualizada, deve se basear nos objetivos do tratamento. A ingestão dietética recomendada (Quadro 1) segue recomendações semelhantes àquelas definidas para a população geral, considerando todas as faixas etárias.¹²

QUADRO 1 Composição nutricional do plano alimentar indicado para portadores de diabetes *mellitus*

MACRONUTRIENTES	INGESTÃO RECOMENDADA/DIA
Carboidratos (CHO)	Carboidratos totais: 45% - 60% Não inferiores a 130 g/dia
Sacarose	Até 10%
Frutose	Não se recomenda adição nos alimentos
Fibra alimentar	Mínimo de 20 g/dia ou 14 g/1000 kcal
Gordura total (GT)	Até 30% do VET
Ácidos graxos saturados (AGS)	< 7% do VET
Ácidos graxos trans (AGT)	≤ 2 g
Ácidos graxos poliinsaturados (AGPI)	Até 10% do VET
Ácidos graxos monoinsaturados (AGMI)	Completar de forma individualizada
Colesterol	< 200 mg/dia
Proteína	15% - 20% do VET
MICRONUTRIENTES	INGESTÃO RECOMENDADA/DIA
Vitaminas e minerais	Segue as recomendações da população não diabética
Sódio	Até 2400 mg

(VET) valor energético total: considerar as necessidades individuais, utilizando parâmetros semelhantes à população não diabética, em todas faixas etárias.

EDUCAÇÃO NUTRICIONAL EM DIABETES

Portadores de DM tipos 1 e 2 e seus familiares devem ser inseridos em programa de educação nutricional a partir do diagnóstico, mediante conscientização da importância do autocuidado e da independência quanto à decisões e atitudes em relação à alimentação para o controle do DM (B).²

Estratégias educacionais incluem atividades em grupos operativos, oficinas e palestras. A alimentação está diretamente relacionada com questões psicossociais e culturais, sendo, portanto, necessário que essas abordagens estejam inseridas no processo educativo (C).¹³

Os profissionais responsáveis pela educação devem ser treinados não somente em DM, mas principalmente em educação em saúde/nutrição. Técnicas educativas devem ser diferenciadas de acordo com as características do indivíduo, como idade, escolaridade e tempo de diagnóstico. É um processo contínuo e têm como objetivos: adesão ao plano alimentar prescrito; independência quanto a trocas alimentares; atitudes e decisões em situações não rotineiras e conscientização da influência das escolhas alimentares no controle glicêmico e na prevenção de complicações agudas e crônicas.

Educação nutricional é estratégia que confere melhor qualidade de vida e redução de custos institucionais (B).²

PREVENÇÃO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2

A terapia nutricional é um componente integrante na prevenção do diabetes, sendo sua importância reconhecida por entidades científicas como um componente essencial para um estilo de vida saudável.²

Indivíduos em risco de desenvolver DM tipo 2, devem ser estimulados a mudanças de estilo de vida, a partir de programas educativos baseados em perda moderada de peso corporal e prática semanal de atividade física (150 minutos/semana) (A).

As estratégias nutricionais incluem redução energética e de gorduras (A), ingestão de 14 g fibras/1.000 kcal, mediante oferta de grãos integrais, legu-

minosas, hortaliças e frutas (B) e limitar a ingestão de bebidas açucaradas (B).²

MACRONUTRIENTES

CARBOIDRATOS

A ingestão dietética de carboidratos para pessoas com diabetes segue recomendações semelhantes às definidas para a população geral, respeitando concentrações entre 45% e 60% do requerimento energético.^{2,10,11}

Embora o carboidrato seja um importante preditor da glicemia pós-prandial, os alimentos que contêm esse nutriente são também fontes importantes de energia, fibra, vitaminas, minerais, contribuindo ainda com a palatabilidade da dieta.

Alguns estudos evidenciam que adequadas concentrações de carboidratos melhoram a sensibilidade à ação da insulina, e a OMS não recomenda concentrações inferiores a 130 g/dia, desse macronutriente.¹

Os carboidratos devem ser monitorados pela sua contagem ou substituição, considerando os grupos de alimentos (B).¹⁴

Nas últimas décadas, a resposta glicêmica de vários alimentos tem sido quantificada pelo índice glicêmico (IG), um conceito interessante na teoria, mas que na prática revela algumas limitações, e que tem suscitado controvérsias entre os especialistas em diabetes. Essa discussão tem como base fatores que podem influenciar a variabilidade glicêmica dos alimentos, como a origem, clima, solo, preparo, tempo de cozimento e outros componentes da refeição, como teor de gorduras, proteínas, temperatura e acidez. Sendo assim a aplicação clínica do índice glicêmico como estratégia nutricional de primeira escolha ainda é controversa, entretanto, existe con-

cordância que a quantidade e a qualidade do carboidrato consumido afetam a resposta glicêmica, bem como que o índice e carga glicêmica podem trazer benefícios adicionais, quando o total de carboidratos da refeição é contabilizado (B).^{2,11}

A sacarose não aumenta mais a glicemia do que outros carboidratos, quando ingerida em quantidades equivalentes. Dessa forma, seu consumo pode ser inserido no contexto de uma dieta saudável (A),^{2,15} contribuindo com 10% do requerimento energético, definidos para esse nutriente (D).¹⁶ Como a sacarose não aumenta a glicemia mais do que quantidades isocalóricas de amido, sacarose e alimentos contendo sacarose, não necessitam ser restringidos por pessoas com diabetes, no entanto, deve ser substituída por outra fonte de carboidrato ou, se adicionada, deve ser compensada com doses adicionais de insulina ou outro medicamento hipoglicemiante (A).²

Para os indivíduos que necessitam reduzir o excesso de peso, a orientação para o consumo de preparações que contenham sacarose deve ser cuidadosa, sobretudo porque tais preparações trazem na sua composição altas concentrações de gorduras.

Os edulcorantes não são essenciais ao tratamento do diabetes como a medicação oral/insulina e monitorização da glicemia, mas podem favorecer o convívio social e flexibilidade do plano alimentar. Após rigorosa análise, o Food and Drug Administration (FDA) aprovou o consumo de acesulfame K, aspartame, sacarina sódica e sucralose. Todos esses adoçantes foram submetidos à rigorosa análise, mostrando-se seguros, quando consumidos pelo público em geral, incluindo pessoas com diabetes e mulheres durante a gesta-

ção, quando a ingestão diária aceitável (IDA) é respeitada (A).²

FIBRAS

Assim como a população em geral, os indivíduos com DMs devem ser motivados a escolher uma variedade de alimentos que contenham fibras, porém não há razão para recomendar-lhes o consumo de maior quantidade de fibras.^{2,17}

As fibras são encontradas nos vegetais, principalmente em folhas, raízes, talos, sementes e bagaços. As principais fontes alimentares são frutas, verduras, legumes, farelo de aveia e de cevada, semente de linhaça, além de leguminosas.⁸

De maneira simplista, as fibras podem ser divididas em solúveis e insolúveis e apresentam propriedades distintas e benefícios diversos. As fibras solúveis possuem efeitos benéficos na glicemia e no metabolismo dos lipídios, enquanto as insolúveis agem contribuindo para a saciedade e o controle de peso, além da preservação da saúde intestinal.^{4,8}

Recomenda-se o consumo de no mínimo 14 g/1.000 kcal. As fibras solúveis podem interferir na absorção da glicose alimentar, proporcionando menores picos glicêmicos pós-prandiais (B).^{2,17}

Modificações no estilo de vida focadas na redução de gordura saturada, gordura trans e colesterol, no aumento da ingestão de ômega 3, fibra solúvel (aveia, legumes) e na perda de peso, se necessário, e o aumento da atividade física devem ser recomendados para melhorar o perfil lipídico do portador de DM (A).²

LIPÍDIOS

A primeira meta para portadores de DM é limitar a ingestão de ácido graxo

saturado, ácido graxo trans e colesterol, com a finalidade de reduzir o risco cardiovascular.¹⁷ A recomendação para o ácido graxo saturado é atingir < 7% do total de calorias (A).

A ingestão de gorduras saturada e trans está positivamente associada a marcadores inflamatórios e inversamente à sensibilidade à insulina.¹⁸ Os ácidos graxos trans devem ter seu consumo reduzido (D). De acordo com a Organização Mundial da Saúde, não se deve ultrapassar 2% do total de calorias. Metanálise do NCEP com estudos envolvendo alimentação demonstrou que dietas com < 7% de ácidos graxos saturados e < 200 mg de colesterol por dia podem contribuir para redução de peso e de até 16% do LDL-C.¹⁹

Os ácidos graxos saturados e trans também são os principais determinantes dietéticos das concentrações do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C). Todavia, a redução de ácido graxo saturado também pode reduzir as concentrações do colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C). As metas dietéticas para portadores de DM são as mesmas para indivíduos com doença cardiovascular, já que os dois grupos apresentam alto risco cardiovascular.^{17,18}

Alguns estudos mostram que planos alimentares com quantidades reduzidas de ácido graxo saturado ou quando eles são substituídos por carboidratos, reduzem o colesterol total e o LDL. No entanto, está relacionado com aumento de triacilgliceróis e diminuição do HDL-C. Quando essa substituição é feita por ácidos graxos monoinsaturados, há redução do LDL de forma equivalente e, sem alterações nos níveis de triglicerídeos e HDL-C.^{3,20} Entretanto, planos alimentares com elevada quantidade de carboidrato (cerca de 55% do total de calorias) aumentam a glicemia, a insulínia e a trigliceridemia pós-prandial

quando em comparação com o maior consumo de ácido graxo monoinsaturado (30% a 40% do total de calorias). O tipo de carboidrato que substitui a gordura saturada está diretamente relacionado com o impacto na lipemia. Dados de 6.113 pacientes do estudo NHANES demonstrou que a redução de açúcares da dieta está relacionada com níveis lipídicos normais.²¹

Planos alimentares ricos em ácidos graxos poliinsaturados parecem ter efeitos similares àqueles ricos em ácidos graxos monoinsaturados sobre os lipídios plasmáticos. A suplementação com ácidos graxos poliinsaturados ômega 3 pode reduzir as concentrações de triacilgliceróis em diabéticos,²² bem como modular a resposta inflamatória nesses indivíduos.²³ Embora a suplementação possa provocar pequeno aumento nas concentrações de LDL-C, o aumento de HDL-C pode compensar esse efeito.

O consumo de ácido graxo ômega 3 de fontes como peixes ou por meio de suplementos mostra redução nos riscos cardiovasculares.²⁴ Uma recente revisão mostrou que o consumo de Ω -3 pode reduzir a resistência à insulina.²⁵ O consumo de duas ou mais porções de peixes por semana, com exceção dos filés fritos, pode ser recomendado (B).^{24,26}

A recomendação de ômega 3 (EPA e DHA) deve ser de 500 mg para prevenção primária, 1 g/dia para prevenção secundária e, sob supervisão médica a suplementação em outras quantidades pode ser indicada.^{27,28}

Em estudos recentes com esteróis de plantas e ésteres de estanol foi verificado que esses componentes bloqueiam a absorção intestinal de colesterol dietético e biliar. Em portadores de DM, a ingestão de 2 g/dia de esteróis de plantas e ésteres de estanol mostra redução nas concentrações de colesterol total e LDL-C.²⁹

Em pesquisa realizada pelo grupo The Search for Diabetes in Youth, um estudo longitudinal com 1.511 crianças e adolescentes com diabetes tipo 1, foi observado que eles apresentavam um consumo inadequado de frutas, verduras, cereais integrais, bem como excesso na ingestão de gorduras saturadas.³⁰ A ingestão em excesso de ácidos graxos saturados e trans eleva as concentrações do LDL-C e reduz as do HDL-C (A).³¹ Essas alterações aumentam o risco de desenvolvimento de doenças coronarianas (A).³²

O consumo de ácidos graxos saturados deverá ser inferior a 7% do total de calorias (A).³³ Algumas fontes de ácidos graxos saturados são carnes gordas, manteiga, óleos de coco e dendê, leite integral, bacon, torresmo, embutidos (linguiça, salame, presunto, salsicha e mortadela). A restrição no consumo de colesterol também deve ser incentivada, devendo atingir no máximo 200 mg/dia (A).³⁴ Estudos clínicos randomizados mostram que esse tipo de dieta é seguro e não interfere no crescimento normal da criança.³⁵ As fontes de colesterol são semelhantes às da gordura saturada; ele também pode ser encontrado em grandes quantidades nos crustáceos. A redução na ingestão de gordura trans é recomendada (E) com a finalidade de reduzir as concentrações do LDL-C e aumentar as do HDL-C (A).³⁵ Gordura hidrogenada vegetal, frituras, tortas industrializadas, bolos, *fast foods*, pipoca de micro-ondas, sorvete de massa, biscoitos salgados, recheados e do tipo *waffer* são fontes de gordura trans. De acordo com a OMS, o consumo de trans não deve atingir 1% do total de calorias.³⁶

PROTEÍNAS

Em portadores de DM tipo 2 os aminoácidos podem incrementar a insulínia independentemente da glice-

mia, mas não se conhecem os efeitos da alta ingestão proteica a longo prazo, no controle glicêmico e nas complicações tardias, assim como os efeitos benéficos na saciedade e no peso corporal (D).^{2,37}

Alguns estudos têm observado o efeito da proteína na glicemia pós-prandial com consumo de pequenos lanches ricos em proteína vegetal. Em pequenas amostras populacionais a redução foi de até 40% da glicose pós-prandial (B),³⁸ mas não houve alteração da hemoglobina glicada (B).³⁹ Esses resultados não foram confirmados em estudo randomizado (A).⁴⁰

Ao comparar dieta hipocalórica com oferta adequada de carboidratos, proteínas e gorduras com as dietas hipocalórica, hipoglicídica, hiperproteica e normolipídica observa-se que a perda de peso é semelhante entre elas (B).⁴¹

Proteínas devem compor a oferta de energia em 15% a 20% para aqueles portadores de DM que apresentam função renal normal ou 0,8 a 1 g/kg/peso (D).^{37,38} Parte dessa oferta deve provir de proteínas de boa qualidade biológica e de fácil digestibilidade, como carnes magras (bovina, aves, peixes), soja, leite, queijos e iogurtes de baixo teor de gordura. Leguminosas (feijões, ervilha, lentilha, grão de bico, fava), cereais integrais e oleaginosas (nozes, castanha do Brasil, amêndoa, avelã, macadâmia, pistache) devem complementar a oferta de aminoácidos.

Já em situações de mau controle glicêmico prolongado, poderá haver catabolismo proteico aumentado, justificando incrementar o consumo proteico a fim de corrigir a distrofia nutricional. A avaliação da proporção entre reserva proteica e adiposa é prática que deve ser adotada rotineiramente na avaliação nutricional de portadores de DM.

Proteínas não devem ser consumidas para tratar hipoglicemias ou prevenir hipoglicemia noturna (D).^{37,38}

Pacientes portadores de DM em uso de insulina que já apresentam microalbuminúria, mas ainda mantêm ureia e creatinina normais, beneficiam-se com a redução da oferta proteica, pois há redução da albuminúria sem interferir no controle glicêmico ou pressão arterial. Na comparação entre oferta de proteínas entre 0,6-0,8 g/kg/peso e 1,5 g/kg/peso em dieta normocalórica, foi observada melhor resposta na excreção de albumina com dieta com menor teor de proteínas (B).^{42,43}

MICRONUTRIENTES

VITAMINAS E MINERAIS

A deficiência de vitaminas e minerais é frequente em indivíduos diabéticos.² As principais causas são perdas na urina, diminuição na capacidade intestinal de absorção, além da baixa ingestão dietética.⁴⁴ Para atingir as necessidades diárias de vitaminas e minerais, indivíduos diabéticos devem ter um plano alimentar variado com o consumo mínimo de duas a quatro porções de frutas, sendo pelo menos uma rica em vitamina C (frutas cítricas) e de três a cinco porções de hortaliças cruas e cozidas. É importante variar os tipos e as cores desses vegetais, pois cada cor corresponde a um perfil nutricional específico (A).²

Alguns estudos mostram benefícios com a utilização de alimentos funcionais com potenciais efeitos antioxidantes, tais como café, chá, cacau e canela.⁴⁵⁻⁴⁷ Experimentalmente, a modulação do estresse oxidativo por antioxidantes parece ter um resultado positivo, mas estudos de intervenção

não recomendam suplementação de antioxidante com o único propósito de prevenir o diabetes tipo 2.⁴⁸ Uma alimentação rica em frutas e hortaliças pode proporcionar melhor combinação de antioxidantes.⁴⁹ A suplementação rotineira de antioxidantes não é aconselhável devido à falta de evidências de eficácia e preocupação relacionada com a segurança a longo prazo (A).²

Em alguns grupos como idosos, gestantes ou lactentes, vegetarianos restritos ou aqueles em restrição calórica, a suplementação de multivitamínicos pode ser necessária.⁸ Outras exceções são feitas ao folato, para prevenção de doenças congênitas, e ao cálcio, para prevenir doença óssea.

Uma das prováveis causas da neuropatia diabética é a deficiência de vitamina B12.² O uso prolongado de metformina pode causar a deficiência dessa vitamina, sendo necessária a suplementação com doses terapêuticas.⁵⁰ A deficiência de vitamina D também é evidente em diabéticos e está relacionada com o mau controle glicêmico. Os efeitos positivos da vitamina D seriam a secreção e sensibilidade à insulina, bem como a diminuição do estado inflamatório.⁵¹ Todavia, não há evidências suficientes quanto ao benefício da suplementação de vitaminas e minerais em portadores de diabetes que não possuem deficiência desses nutrientes (A).

Em relação aos minerais, as deficiências são mais evidenciadas no metabolismo do zinco e do magnésio. Essas alterações parecem estar associadas ao aumento das concentrações de hemoglobina glicada, a progressão do diabetes e complicações.⁵² A suplementação de zinco mostra benefícios no controle glicêmico de diabéticos tipos 1 e 2.⁵³ O zinco parece regular a função das ilhotas pancreáticas e pro-

mover a homeostase glicêmica.⁵⁴ Diabéticos sem deficiência de zinco não apresentam efeitos adicionais da suplementação.⁵⁵

A depleção crônica de magnésio em diabéticos tipo 1 tem sido associada a polineuropatia e sua suplementação influencia favoravelmente na progressão da doença.⁵⁶ Outro estudo com diabéticos tipo 1 concluiu que a suplementação de magnésio está associada à redução das frações lipídicas aterogênicas.⁵⁷ Em metanálise foi observado que a suplementação de magnésio por via oral durante 4-16 semanas pode ser eficaz na redução das concentrações plasmáticas de glicose em jejum e aumentar o HDL-C em pacientes com diabetes tipo 2.⁵⁸ A suplementação de micronutrientes não deve ser uma prática rotineira e precisa ser individualizada. Mais estudos são necessários a fim de se comprovar os reais efeitos da suplementação e avaliar possíveis efeitos colaterais (A).

Os suplementos à base de ervas não são recomendados para diabéticos⁵⁹ e podem apresentar interações medicamentosas.⁶⁰ Suplementos comercialmente disponíveis para venda não são padronizados e variam em quantidade de ingredientes ativos, logo também não são recomendados.

ELETRÓLITOS

SÓDIO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o Ministério da Saúde (MS) e a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), o consumo de sódio deve ser limitado a 2.000 mg/dia, o que equivale a 5 g de sal de cozinha. O MS salienta que o consumo populacional acima dessa meta é causa importante de hipertensão arterial.^{61,62}

As recomendações da American Diabetes Association (ADA) ressaltam que portadores de DM apresentam risco aumentado para hipertensão e doenças cardiovasculares e podem ter benefícios com a adoção da dieta DASH, que inclui nas suas recomendações a redução no consumo de sódio (B).² A SBC também reforça essa conduta, tendo em vista que estudos indicam que mesmo reduções modestas no sal são geralmente eficientes na diminuição da pressão arterial. Essa orientação é de suma importância, tendo em vista que o povo brasileiro consome mais de duas vezes o recomendado.⁶¹

Produtos alimentícios que, além de conter sal (cloreto de sódio), são ricos em ingredientes fontes de sódio devem ser evitados. Esses ingredientes são conservantes, corantes e acidulantes, entre outros. Podem ser chamados de “sal escondido”, pois são ricos em sódio, porém, ao contrário do sal, não agregam sabor salgado aos alimentos, o que pode favorecer o consumo inadequado sem que a pessoa perceba. São exemplos desses alimentos não recomendados: embutidos, conservas, enlatados, defumados, salgados de pacote, macarrão instantâneo, pipoca para micro-ondas, temperos em cubos ou sachê, molhos prontos. Os produtos *diet* ou *light* também podem conter teores elevados de sódio, sendo, portanto, fundamental consultar as informações nutricionais nos rótulos para fazer escolhas adequadas.⁶¹

Tendo em vista a relevância dessa questão e com o objetivo de promover a saúde e prevenir doenças, o MS está trabalhando em conjunto com as indústrias alimentícias, de modo a reduzir progressivamente o teor de sódio desses alimentos.⁶¹

A alimentação com teor adequado de sódio que auxilia a prevenir ou tra-

tar a hipertensão deve então incluir temperos naturais, escolha consciente de alimentos processados com menor teor de sódio, além de frutas, vegetais, laticínios magros e outros alimentos saudáveis.⁶²

BEBIDAS ALCOÓLICAS

A ingestão de bebidas alcoólicas em conjunto com uma refeição, incluindo carboidratos pode levar, inicialmente a maiores níveis glicêmicos e insulinêmicos em pacientes diabéticos tipo 2. Dependendo da natureza dos carboidratos na refeição, ou em período de jejum, poderá ocorrer hipoglicemia reativa^{2,62} que poderá, nos adolescentes, prolongar-se por até 16 horas.⁶³

Para diabéticos adultos a ingestão diária de etanol deve ser limitada a uma dose ou menos para mulheres e duas doses ou menos para homens.² Entende-se por 1 dose 150 mL de vinho (1 taça) ou 360 mL de cerveja (1 lata pequena) ou 45 mL de destilados (1 dose com dosador padrão), medida equivalente em média a 15 g de etanol.⁶⁴ Nesses casos deve ser ingerido com carboidrato antes e/ou durante o uso da bebida, sendo necessário em alguns casos, ajuste na dose de insulina ou secretagogos de insulina. Se exercício físico acompanhar a bebida alcoólica, em período noturno, o monitoramento da glicemia deverá ser feito, durante a noite e no dia seguinte.¹⁷

A ingestão excessiva de etanol (> 30 g/dia) é associada com alteração da homeostase glicêmica, elevação da resistência à insulina e pressão arterial, podendo também ser fator de risco para acidente vascular cerebral. Cada incremento de 10 g de etanol, acima de 30 g/dia, aumenta a pressão sistólica em 1-2 mmHg e diastólica em 1 mmHg. Ingestão alcoólica acima de

3 doses/dia é associada, na população saudável, à elevação da incidência de diabetes em 43%, além de risco alto de distúrbios metabólicos, ganho em peso, declínio cognitivo com a idade e perda da saúde óssea.⁶⁵ Restrição total de bebidas alcoólicas deve ser feita a diabéticos adolescentes, gestantes, lactantes, portadores de pancreatite, hipertrigliceridemia grave, dependentes de álcool e de neuropatia diabética avançada, em virtude dos graves efeitos deletérios.⁶⁶⁻⁶⁸

RECOMENDAÇÕES ALIMENTARES COMPLEMENTARES

Recomenda-se que o plano alimentar seja fracionado em seis refeições, sendo três principais e três lanches. Quanto à forma de preparo dos alimentos, deve-se dar preferência aos grelhados, assados, cozidos no vapor ou até mesmo crus. Os alimentos diet, light ou zero podem ser indicados no contexto do plano alimentar e não utilizados de forma exclusiva. Devem-se respeitar as preferências individuais e o poder aquisitivo do paciente e da família (C).^{2,69}

ALIMENTOS FUNCIONAIS

Algum tempo atrás, a alimentação equilibrada era indicada apenas para prevenir carências.

Atualmente, os alimentos não são vistos somente como forma de saciar a fome ou suprir os alimentos necessários ao bom funcionamento do corpo. A dieta é também utilizada para prevenir doenças crônicas não transmissíveis (DCNT).

Estudos têm sido elaborados para verificar a eficácia de determinados alimentos na redução de risco de doenças.

Lançados pelo Japão na década de 1980, os alimentos funcionais surgiram por meio de um programa de governo cujo objetivo era desenvolver alimentos saudáveis para uma população que envelhecia e apresentava grande expectativa de vida.⁷⁰

No Brasil, somente a partir de 1998, depois de mais de um ano de trabalho e pesquisa, foi proposta e aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) a regulamentação técnica para análise de novos alimentos e ingredientes, aí incluídos os chamados “alimentos com alegações de propriedades funcionais e/ou de saúde”. Assim, os regulamentos técnicos aprovaram diretrizes básicas para avaliação de risco de novos alimentos e as diretrizes básicas para comprovação de alegação de propriedade funcional e/ou de saúde em rotulagem de alimentos.⁷¹⁻⁷⁵

Segundo Fagundes, o alimento funcional é “qualquer alimento contendo em sua composição alguma substância biologicamente ativa que, ao ser incluído numa dieta usual, modula processos metabólicos ou fisiológicos, resultando em redução do risco de doenças e manutenção da saúde”.⁷⁶

Indivíduos com diabetes podem se beneficiar com a melhora do controle glicêmico⁷⁷ e lipídico.⁷⁸ A hiperglicemia pode provocar complicações a longo prazo e a dislipidemia pode contribuir para a doença cardiovascular (DCV), a principal causa de morte nesses pacientes.^{79,80} Paralelamente ao tratamento da hiperglicemia, devem-se desenvolver estratégias para a prevenção da DCV no diabetes.

Pelo fato de ser um assunto recente e ainda pouco estudado, optou-se por abordar alguns alimentos funcionais ou ingredientes funcionais mais pesquisados no diabetes. São eles:

ÔMEGA 3

A hipertrigliceridemia está associada a doenças cardiovasculares em indivíduos diabéticos. O consumo de óleo de peixe favorece a redução de triglicéridos plasmáticos nesses pacientes. Entretanto, poderá ocorrer ligeiro aumento no LDL-C (B).^{81,82}

SOJA

Muitos estudos em humanos e animais sugerem que a soja tem efeitos benéficos no DM. A soja pode reduzir o colesterol plasmático em pacientes diabéticos tipo 2, entretanto, não está claro se esse efeito é decorrente da composição de aminoácidos, isoflavonas ou fibras presentes na soja (B).⁸³⁻⁸⁵

PSILLIUM

Em pacientes diabéticos tipo 2, a adição de *psillium* (*Plantago ovata*) na dieta pode melhorar o controle glicêmico e lipídico (B).⁸⁶⁻⁸⁸ Além disso, é uma alternativa de substituição do glúten para pacientes celíacos.⁸⁹

GOMA GUAR

Goma guar, uma fibra solúvel extraída do endosperma do vegetal de espécie *Cyamopsis tetragonolobus*, tem demonstrado diminuir as concentrações de insulina e glicose pós-prandiais em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (B).⁹⁰⁻⁹²

BATATA YACON

O yacon é uma raiz tuberosa, oriunda da região andina; tem sido considerada alimento funcional em decorrência de seus componentes designados como fibras alimentares solúveis e prebióticos, como fruto-oligossacarídeos (FOS) e inulina.⁹³

Estudos *in vitro* demonstraram que os compostos fenólicos do yacon reduzem a produção de glicose hepática⁹⁴ e possuem forte atividade antioxidante.⁹⁵

Em estudo com humanos, a presença de FOS na raiz de yacon reduziu a resposta glicêmica pós-prandial em 70% em mulheres saudáveis, após a ingestão de 250 g de yacon (50 g de CHO) em relação a ingestão de 50 g de pão branco.⁹⁶

Um estudo randomizado controlado com mulheres obesas na pré-menopausa, com resistência à insulina, concluiu que o consumo do xarope de yacon por longo período pode produzir efeitos benéficos, como redução na produção de insulina em jejum e LDL-C (B).⁹⁷

A batata yacon tem pouco amido, baixa caloria e atividade antioxidante e, assim como a chicória e a alcachofra de Jerusalém, possui alto teor de frutoligossacarídeos (FOS), podendo modular a microbiota intestinal e melhorar a absorção de alguns minerais, como o cálcio.⁹⁸

AVEIA

A aveia, rica em fibras solúveis betaglucanas, pode reduzir a resposta glicêmica pós-prandial em diabéticos tipo 2.⁹⁹⁻¹⁰¹ Além disso, tem a capacidade de aumentar a síntese de ácidos biliares e reduzir a absorção de colesterol, diminuindo o colesterol LDL (B).¹⁰²

BANANA VERDE

A massa da banana verde é rica em fibras e amido resistente (AR), um tipo de carboidrato não digerido pelo organismo que apresenta funções fisiológicas na regulação intestinal, no controle da glicemia e no retardo do esvaziamento gástrico.¹⁰³ Alimentos

com alto teor de AR, como a massa da banana verde, têm menos amido disponível em relação ao amido total, podendo atenuar a resposta glicêmica pós-prandial.¹⁰⁴ O AR lentifica a digestão, podendo controlar a liberação de glicose e aumentar o período de saciedade (B).¹⁰⁵

Além das vantagens funcionais da banana verde, outros fatores mostram a importância do seu uso na nutrição funcional. É um alimento com alta produção, já inserido nos hábitos da população, de fácil acesso, baixo preço e uma alternativa de substituição ao glúten para pacientes celíacos.

A manutenção da saúde da população alcançou uma abrangência muito maior com o conceito de prevenção de doenças. Uma dieta considerada saudável hoje vai além de sua qualidade nutricional estrita; as propriedades fisiológicas dos alimentos devem ser consideradas.

Surgem, então, pesquisas bem direcionadas sobre as substâncias biologicamente ativas contidas nesses alimentos para uma determinação mais precisa de seus efeitos benéficos, como também a determinação das quantidades mínimas e máximas que podem ser recomendadas para a população, a fim de se oferecer eficácia sem risco de toxicidade.

O conceito de alimentos funcionais é novo e nosso país é rico em produtos naturais e alimentos ainda pouco explorados.

Todavia, os alimentos funcionais usados isoladamente dificilmente terão o efeito desejado e deve-se ter cuidado para não serem usados indiscriminadamente. Aliados às recomendações nutricionais atuais e à prática regular de atividade física, os alimentos funcionais podem trazer benefícios adicionais na prevenção e tratamento do DM.

CICLOS DA VIDA

CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Planos alimentares individualizados e regimes intensivos de insulina podem fornecer flexibilidade às crianças e adolescentes com DM na acomodação do tempo e dos horários de refeições irregulares, em situações de variação de apetite e níveis de atividade física (A). As necessidades de nutrientes para crianças e adolescentes com DM tipos 1 e 2 são similares às de outros indivíduos da mesma idade (B).¹⁰⁶ Dessa forma, sugerem-se, para o plano alimentar da criança e do adolescente com DM, as mesmas características para macronutrientes indicadas no Quadro 2 adaptadas à faixa etária. Ressalta-se que o objetivo prioritário da conduta nutricional nessa faixa etária é manter o crescimento e o desenvolvimento adequados e posteriormente adequar aos aspectos relacionados com o controle glicêmico (D).²

Cada vez mais vem sendo utilizado o esquema terapêutico de insulina baseado em “basal bólus” para se chegar a meta do tratamento em crianças e adolescentes com diabetes tipo 1.

Para a elaboração do Plano Alimentar recomenda-se o uso do método de contagem de carboidrato como estratégia para individualizar e flexibilizar a ingestão alimentar e obter bom controle glicêmico (A).¹⁰⁷ O método de contagem de carboidrato prioriza o total de carboidratos por refeição, considerando que sua quantidade é determinante para a resposta glicêmica pós-prandial. Isso ocorre porque os carboidratos se convertem totalmente em glicose no período que varia de 15 minutos a 2 horas, enquanto apenas parte das proteínas (35% a 60%) e somente 10% das gorduras podem ser convertidos em glicose no período de

3-4 horas e 5 horas, respectivamente.⁸ Os principais métodos utilizados para estimar a contagem de carboidratos por refeição são os que utilizam o valor do grama do carboidrato de acordo com a medida caseira do alimento e o que agrupa os alimentos por equivalentes, sendo denominados “grama por grama” e “método de trocas”, respectivamente.¹⁰⁸

A glicemia dentro da meta deve ser estimulada, uma vez que estudos recentes já documentam sequelas neurocognitivas em crianças provenientes da hiperglicemia,² por outro lado a hipoglicemia em crianças e adolescentes pode trazer danos graves, sobretudo nos menores de 5 anos.¹⁰⁹ A orientação alimentar de quantidades consistentes de carboidratos em horários frequentes (3/3 horas) é de suma importância para se evitar essa complicação aguda. Nos episódios de hipoglicemia nos quais a criança esteja lúcida, sugere-se o uso de 15 g de carboidratos de rápida absorção, o que equivale a uma colher (sopa) de açúcar para 200 mL de água ou 200 mL suco de laranja ou 200 mL de refrigerante regular ou cinco sachês (3 g) de mel ou cinco balas macias.¹¹⁰ O uso de biscoitos doces ou chocolates não é recomendado para a correção da hipoglicemia porque esses alimentos contêm alto conteúdo de gorduras, o que retarda a absorção do carboidrato, acarretando aumento exacerbado da glicemia mais tarde (D).

Para crianças e adolescentes que já apresentam pressão arterial \geq percentil 90 para idade, sexo e estatura deve-se promover mudança do estilo de vida com incentivo à atividade física. A intervenção nutricional objetiva o controle do peso e a restrição do excesso de sódio.¹⁰⁹ Ressalta-se a restrição do uso excessivo de produtos industrializados (p. ex., macarrão instantâneo,

biscoitos salgados, enlatados, embutidos etc.) (D).

As crianças com mais de 2 anos que apresentam histórico familiar de hipercolesterolemia (colesterol total > 250 mg/dL) ou de evento cardiovascular antes dos 55 anos devem ser triadas para dislipidemias. O perfil lipídico deve ser solicitado logo após o diagnóstico (assim que o controle glicêmico estiver restabelecido). Para as demais crianças (sem histórico familiar), o primeiro perfil lipídico deve ser realizado na puberdade (E). O monitoramento deve ser anual para as crianças de todas as idades que apresentarem alteração do perfil lipídico e no intervalo de 5 anos para aquelas que apresentarem LDL < 100 mg/dL (E). A conduta nutricional deve priorizar a restrição da gordura saturada (ver Dislipidemias, adiante), considerando sempre as necessidades nutricionais para a idade (E).¹¹¹ Dados de estudos randomizados com crianças e adolescentes indicam que essa restrição de gordura ($< 7\%$ gordura saturada e 200 mg/dL de colesterol) não interfere no crescimento e desenvolvimento normal.²

Outras doenças autoimunes podem ocorrer em crianças e adolescentes com DM1 e por isso necessitam ser investigadas.¹⁶ A doença celíaca apresenta sintomas como déficit de crescimento, perda ponderal ou sintomas gástricos (diarreias, dor abdominal, má absorção), e, se confirmado seu diagnóstico por meio de biópsia, todo o glúten deve ser retirado do plano alimentar.² O DM associado à doença celíaca deve ser encaminhado imediatamente ao nutricionista¹¹⁰ para a substituição dos alimentos com glúten (pães, bolos, macarrão, biscoitos) por outros que apresentem funções similares (D). Outro problema associado que necessita de orientação nutricional específica e que também deve ser inves-

tigado na presença de sintomas é a deficiência da vitamina B12 (cianocobalamina) (D).¹¹¹

O aumento do DM2 e da síndrome metabólica¹¹⁰ tem sido verificado nos adolescentes do mundo inteiro. No Brasil, em um estudo realizado com uma amostra probabilística de adolescentes de escolas públicas, foi observada a presença de alterações metabólicas naqueles com maior resistência à insulina e com sobrepeso.¹⁰⁹ O tratamento da síndrome metabólica e do diabetes *mellitus* tipo 2 em adolescentes deve priorizar a modificação no estilo de vida tendo como meta a perda ponderal e o aumento da atividade física.² O incentivo à alimentação saudável, a diminuição do consumo de refrigerantes² e a ingestão de alimentos ricos em gorduras saturadas e trans, colesterol, sódio, além do aumento da atividade física, promovem benefícios no controle glicêmico, na dislipidemia e na pressão arterial (D).¹¹² O monitoramento da glicemia pode ser usado para avaliar ajustes nas refeições e para ver se ser é necessária a medicação, além da mudança no estilo de vida (D).²

A alimentação na escola deve priorizar o esquema de insulina e o horário da merenda de maneira a não ultrapassar mais de 3 horas da última refeição. O ideal é manter a rotina da criança e acordar as escolhas saudáveis para os lanches. O uso de sanduíches com pão integral com frios e sucos pode ser mesclado com biscoitos e bebidas de baixas calorias. O ideal é realizar o planejamento dos lanches com um nutricionista de maneira a manter o total de carboidratos e calorias dentro do planejado para o tratamento. Nos dias de educação física pode ser necessário adicionar cotas a mais de carboidratos (frutas) no lanche para evitar hipoglicemias.¹¹³

GESTAÇÃO E LACTAÇÃO

As gestantes com diabetes devem ser avaliadas, do ponto de vista nutricional, por meio de curvas que considerem a idade gestacional, o peso atual e a estatura.¹¹⁴ O ponto de corte mínimo do índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional é de 19,8 kg/m². Devem receber orientações nutricionais individualizadas, de forma a contemplar as necessidades nutricionais e de energia, com

base no IMC, na frequência e na intensidade de exercícios físicos, padrão de crescimento fetal e ganho de peso adequado de acordo com o período gestacional.¹¹⁵ A distribuição energética deve se basear nas recomendações de alimentação saudável e balanceada, sendo: 40%-55% de carboidratos, 15%-20% de proteínas (no mínimo 1,1 g/kg/dia) e 30%-40% de gorduras.

Para evitar episódios de hiperglicemia, hipoglicemia ou cetose, a distri-

buição do valor energético total (VET) deve se dar em três pequenas refeições (lanche da manhã, merenda e lanche noturno) e três refeições maiores (desjejum, almoço e jantar) (C). Gestante que faz uso de insulina é importante atentar que o lanche noturno deve conter 25 g de carboidratos complexos, além de proteínas ou gorduras para evitar a ocorrência de hipoglicemia durante a madrugada. Essas mulheres também devem ser orientadas a

QUADRO 2 Adaptado do consenso de terapia nutricional enteral e dieta modificada para diabéticos – ADA e EASD

	RECOMENDAÇÃO GERAL	JUSTIFICATIVA
Objetivo	Controle glicêmico próximo do normal	Manter imunidade, reduzir complicações macro e microvasculares
Monitoramento individual da glicemia	Glicemia sanguínea 140 -180 mg/dℓ na maioria dos pacientes críticos Hemoglobina glicada (A1c) ao redor de 7% A1c < 7% A1c > 7% Glicemia pré-prandial < 140 mg/dℓ Glicemia pré-prandial < 180 mg/dℓ	Como marcador de curto prazo Como marcador de longo prazo de bom controle glicêmico para adulto DM1 e 2 Desde que não aumente o risco de hipoglicemia ou outras complicações do tratamento Em hipoglicemias severas, expectativa de vida limitada e complicações graves entre outras Em tratamento insulínico Glicemias ao acaso
Calorias individualizadas	Limite de 25-35 cal/kg/dia Até 50 cal/kg/dia	Evitar hiperalimentação Se ocorrer perda de peso grave
Carboidratos	Em torno de 200 g/dia	Favorecer melhor resposta glicêmica nas 24 h
Fibras	20 g a 50 g de fibra/dia ou 14 a 25 g/1.000 cal/dia cerca de 50% solúvel	Regularizar o trânsito intestinal, auxiliando no controle da diarreia e da constipação, diminuir o índice glicêmico, a resistência insulínica e o perfil lipídico Evitar a constipação
Proteína	10% a 20% das necessidades calóricas/dia ou 1 g/kg/dia 1,5 g/kg/dia 0,6 g/kg/dia em caso de nefropatia diabética	Em estresse leve Em estresse moderado a grave Retardar a queda da taxa de filtração glomerular

(continua)

QUADRO 2 Adaptado do consenso de terapia nutricional enteral e dieta modificada para diabéticos – ADA e EASD (continuação)

	RECOMENDAÇÃO GERAL	JUSTIFICATIVA
Perfil lipídico	Triglicerídeos < 200 mg/dℓ (ausência de complicação macrovascular) Triglicerídeos ≤ 150 mg/dℓ (presença de complicações macrovasculares) Colesterol < 200 mg/dℓ LDL-C < 130 mg/dℓ (ausência de complicação macrovascular) LDL-C ≤ 100 mg/dℓ (presença de complicações macrovasculares) HDL-C > 45 mg/dℓ	Prevenir ou reduzir complicações macrovasculares (doença coronariana)
Dieta modificada	Rica em MUFA Pobre SFA e PUFA Redução CHO	Melhorar glicemia, perfil lipídico e reduzir uso de drogas. Dietas com elevado teor de carboidratos e baixo teor de lipídios resultaram em maior aumento dos níveis plasmáticos de glicose pós-prandial, além de hipertrigliceridemia, quando comparadas às fórmulas com baixo teor de carboidratos e alto teor de gorduras, principalmente MUFA
Via da terapia enteral	De acordo com os sintomas Sonda pós-pilórica como posição preferencial da sonda Infusão contínua com gotejamento em velocidade avançando lentamente	Prevenir ou tratar gastroparesia que estão presentes em torno de 30% a 40% dos diabéticos.

Fonte: Referências 111, 126-132

ajustar a dose pré-prandial de insulina de ação rápida por meio do cálculo de carboidrato de cada refeição. O fracionamento da alimentação pode colaborar também para amenizar náuseas e vômitos, além da indicação de alimentos com baixo teor de gordura e na forma de purês.

Para prevenção e correção da obstipação intestinal deve-se estimular o consumo de fibras alimentares e o aumento da ingestão de água. O uso de ácido fólico desde o período pré-concepcional até o fechamento do tubo neural é recomendado para todas as mulheres, inclusive para aquelas que têm diabetes (A).¹¹⁶ Suplementação com outras vitaminas e sais minerais pode ser realizada quan-

do detectada a presença de deficiências nutricionais (C).¹¹⁵

Os adoçantes artificiais (aspartame, sacarina, acessulfame-K, sucralose, sacarina e neotame) podem ser utilizados com moderação e são seguros durante a gestação (C).¹¹⁷

O aleitamento materno é recomendado para os bebês de mulheres diabéticas ou com diabetes gestacional, entretanto, é necessário um planejamento alimentar de forma a contemplar as perdas nutricionais da mãe em detrimento da produção de leite. Além do ajuste da dose de insulina, quando ela é administrada, é necessário aumentar o aporte de energia e proteínas para evitar grandes flutuações glicêmicas. É interessante o consumo de car-

boidratos antes ou durante o aleitamento para evitar hipoglicemia.

PESSOAS IDOSAS

É importante estar atento ao ganho ou à perda de peso involuntária em idosos, de forma a prevenir possíveis desvios nutricionais, comuns nos mais velhos, em quem a desnutrição é mais comum do que o excesso de peso.¹¹⁸ Se houver excesso de peso, é interessante a redução do VET e considerar que as necessidades de energia nessa faixa etária são menores do que em adultos mais jovens e a mesma redução energética pode resultar em menor perda de peso do que no jovem. Quando há restrição energética, pode haver ne-

cessidade de suplementos multivitaminicos (C).

Associada ao plano alimentar, a atividade física pode ser benéfica para auxiliar no controle glicêmico, na perda ponderal e no aumento da massa muscular, o que deve colaborar para a redução da resistência à insulina (A). Especial atenção deve ser dada aos idosos em uso de insulina ou agentes secretagogos, de forma a evitar hipoglicemias. Nesse caso a alimentação deve ser ajustada aos horários e à intensidade dos exercícios.²

DOENÇAS AGUDAS

HIPERGLICEMIA

Durante as doenças agudas em que há hiperglicemia e cetose, é importante manter aporte suficiente de carboidratos e hidratação (B). Para adultos é recomendada a ingestão de 45 g a 50 g de carboidratos a cada 3 a 4 horas para prevenir cetoacidose.^{2,106} Em hospitalização, deve-se implementar um plano alimentar disciplinado que contemple um aporte de carboidratos suficiente e constante, adequado a cada situação específica, sendo importante o acompanhamento de equipe de nutrição treinada em diabetes (D). A necessidade proteica encontra-se entre 1 g e 1,5 g por quilo de peso corporal atual ao dia, sendo esse o limite superior fornecido para os pacientes em estado de maior estresse metabólico (A).¹¹⁰ Quanto ao VET, recomenda-se 25 a 35 kcal/kg, observando-se a resposta metabólica, de modo a não exacerbar a hiperglicemia.

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

Dietas líquidas devem conter 200 g de carboidrato/dia, divididas em porções equivalentes pelas diversas refeições ao longo do dia. As fórmulas de alimentação por sondas devem conter 50% de carboidratos e, quando necessário, reduzir para 35% a 40% do total diário de energia.

HIPOGLICEMIA

Na ocorrência de hipoglicemia, é necessária a ingestão de 15 g a 20 g de glicose ou a partir de alimentos fontes de carboidratos (sacarose) que contenham glicose disponível, como as frutas (A). A resposta a essa ingestão deve aparecer na glicemia dentro de 10 a 20 minutos. Se houver continuidade dos níveis glicêmicos reduzidos, será necessário adequar o tratamento (B).²

DOENÇAS CRÔNICAS

HIPERTENSÃO ARTERIAL NO DIABETES

Uma modesta perda de peso, quando há sobrepeso, afeta de forma benéfica a pressão sanguínea (B). A meta deve ser redução na ingestão de sódio para ~1.500 mg por dia.²

A adoção dos princípios da Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) tem sido efetivamente correlacionada com a redução da pressão arterial, efeito atribuído ao alto teor de minerais como potássio, magnésio e cálcio, entre outros fatores. O plano alimentar diário baseado na abordagem DASH inclui seleção e controle na ingestão de gorduras e carnes, consumo de frutas e hortaliças diversificadas e em boa quantidade, ingestão de grãos e alimentos integrais, consumo de oleaginosas, sementes e leguminosas e redução no consumo de sódio/

sal, de produtos industrializados e de doces (A).³²

DISLIPIDEMIAS NO DIABETES

O perfil lipídico comumente encontrado em portadores de diabetes consiste em hipertrigliceridemia e redução do HDL-C. As concentrações do LDL-C não apresentam diferenças quantitativas quando em comparação com as de pacientes não diabéticos. No entanto, do ponto de vista qualitativo se distinguem por perfil de elevada aterogenicidade com maior proporção de partículas pequenas e densas de LDL. Para indivíduos com concentrações elevadas do LDL-C, os ácidos graxos saturados da dieta devem ser limitados para < 7% do total de calorias e o consumo de ácido graxo trans deve ser reduzido.¹¹⁹ A intervenção nutricional deve ser adaptada de acordo com a idade do paciente, tipo de diabetes, tratamento farmacológico, nível lipídico e outras condições médicas e deve focar na redução de gordura saturada, colesterol e ingestão de gordura trans.²

O acréscimo de esteróis de plantas favorece a redução do colesterol total e do LDL-C (D).¹²⁰ Os fitosteróis são encontrados apenas nos vegetais e desempenham funções estruturais análogas às do colesterol em tecidos animais. O β -sitosterol, extraído dos óleos vegetais, é o principal fitosterol encontrado nos alimentos. Ele reduz a colesterolemia por competir com a absorção do colesterol do lúmen intestinal. Uma dieta balanceada com quantidades adequadas de vegetais fornece aproximadamente 200 mg a 400 mg de fitosteróis. No entanto, é necessária a ingestão de 2 g ao dia de fitosteróis para a redução média de 10% a 15% do LDL-C. Os fitosteróis não influenciam os níveis plasmáticos

do HDL-C e dos triacilgliceróis. A ingestão de 3 a 4 g/dia de fitosteróis pode ser utilizada como adjuvante no tratamento hipolipemiante.¹²¹

O consumo de fibras solúveis ajuda a reduzir as concentrações de colesterol total e LDL-C. As fibras solúveis formam um gel que se aglutina com as gorduras alimentares e o sal biliar que contém colesterol, impedindo sua absorção.¹²² Além disso, as fibras fermentam no intestino e produzem ácidos graxos de cadeia curta, aumentando a depuração do LDL-C e inibindo a enzima responsável por produzir colesterol endógeno (3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima-A redutase [HMGCoA-R]).¹²² As fontes de fibras solúveis são aveia, frutas, verduras e legumes. Para indivíduos com triacilgliceróis plasmáticos elevados recomenda-se ingestão adequada de fibras, redução de carboidratos na contribuição total de calorias e aumento na quantidade de ácido graxo ômega 3 e cis-monoin saturado. Para melhor controle metabólico são indicados perda ponderal modesta (5% a 10%) para indivíduos acima do peso, aumento na prática de exercícios físicos e dieta equilibrada.¹²³

DOENÇA RENAL CRÔNICA NO DIABETES

A redução da função renal contribui para a depleção de reservas de gorduras e proteínas, especialmente de tecido muscular, o que requer atenção para o diagnóstico nutricional a partir de antropometria e parâmetros laboratoriais, a fim de se conhecerem as reservas corporais. No diagnóstico de distrofia nutricional deverá haver correção por meio de oferta suficiente de energia para que não ocorra desnutrição ou sobrepeso. Na fase não dialítica, carboidratos constituem o principal substrato energético, considerando-se

que há ocorrência frequente de dislipidemia e restrição proteica, o que posterga o início da terapia dialítica e reduz a sintomatologia urêmica. Na presença de microalbuminúria e indivíduos com taxa de filtração glomerular > 70 mL/min, a oferta de proteínas deverá ser mantida em 0,8 a 1 g/kg/dia, o mesmo que para a população saudável. Quando a taxa estiver entre 70 e 30 mL/min e a microalbuminúria estiver presente, recomenda-se restrição proteica de 0,6 g/kg/dia (D).⁴⁵

A redução da ingestão de proteína de 0,8 a 1 g/kg/dia para indivíduos com diabetes no estágio inicial da doença renal crônica (DRC) e 0,8 g/kg/dia na fase posterior da DRC pode melhorar as medidas da função renal (taxa de excreção de albumina na urina, taxa de filtração glomerular).² O tipo de proteína utilizada na dieta pode ter importante implicação na doença renal. Alguns estudos demonstram que a substituição da carne vermelha pela de frango, sem restrição proteica, mostrou-se capaz de reduzir a excreção urinária de albumina em pacientes com DM2 e nefropatia diabética (D).¹²⁴ A substituição da proteína animal pela proteína da soja também parece exercer redução na proteinúria em pacientes com DM2 e nefropatas (D). Entretanto, a resposta do organismo ao consumo de soja por um longo período de tempo ainda não é conhecida.

Evidências clínicas têm demonstrado uma relação inversa entre o nível de vitamina D e o grau de albuminúria. Esses achados sugerem que a vitamina D pode ter um efeito anti-proteinúrico, exercendo funções moduladoras nos sistemas renal, cardiovascular e imune (C).¹²⁵

É necessário ainda que, na prescrição nutricional, considerem-se as recomendações de eletrólitos, minerais, vitaminas e líquidos, que, a depender

da fase da doença, deverão seguir conduta nutricional específica.

TERAPIA NUTRICIONAL ENTERAL PARA DIABÉTICOS

As recomendações internacionais sobre terapia nutricional enteral (TNE) para diabetes vêm desde 1998, quando a Associação Americana de Diabetes (ADA) e Associação Europeia para Estudo em Diabetes (EASD) desenvolveram em Chicago/EUA um consenso que estabeleceu propostas para esse fim.¹²⁶ Essas recomendações vêm sendo utilizadas até os dias atuais com algumas modificações.¹²⁷ No último consenso publicado em janeiro de 2011 pela ADA é recomendado a presença de nutricionista habilitado na equipe hospitalar, para conduzir o plano realizado sobre a terapia nutricional.

Terapia nutricional enteral é terapêutica de primeira escolha para pacientes hiperglicêmicos que necessitam de terapia nutricional por ser mais fisiológica. Dietas poliméricas e isosmolares utilizando proteínas integrais contribuem com o esvaziamento gástrico. A presença da gastroparesia é uma realidade em diabéticos; ela ocorre por degeneração das células nervosas do plexo mioentérico, que determina hipomotilidade antral, hipotonia gástrica, contrações tônicas intensas no piloro e ausência do esvaziamento de restos alimentares indigeríveis no estômago. Essa dismotilidade acomete também o intestino delgado. Eructações, saciedade precoce, dor epigástrica, sensação de distensão abdominal, náuseas e vômitos pós-prandiais são queixas dos diabéticos. Sabe-se que os alimentos líquidos são esvaziados mais facilmente do estômago que os sólidos, assim como os alimentos isosmolares em relação ao hipo ou hiperosmolares ou hipoglicídicos com relação aos hi-

perglicídico; logo, a escolha do nutricionista por dieta isomolar e hipoglicídica pode ser mais benéfica, já que favorece o esvaziamento gástrico de forma mais rápida.¹²⁸

A resposta glicêmica dos pacientes não depende somente da dieta prescrita, mas também de outros fatores, como os diferentes métodos de administração da dieta enteral (bólus, contínua, intermitente), da função gastrintestinal de cada um, da dosagem de insulina administrada, do grau de estresse entre outros. Diversos estudos demonstraram que uma glicemia bem controlada diminui as complicações microvasculares (retinopatia, neuropatia e nefropatia) e, nesses estudos, a média da hemoglobina glicada (A1c) no grupo alocado para tratamento intensivo foi ao redor de 7%.¹²⁹ Como já citado, estudos recentes objetivando reduções mais intensas na glicemia não trouxeram benefícios cardiovasculares e, em um deles, que objetivou normalizar a glicemia mantendo A1c < 6 mg/dL, houve maior incidência de eventos cardiovasculares (ACCORD).¹³⁰

De acordo com esses novos estudos e anteriores, a ADA manteve a atual recomendação de manter a A1c < 7%, ressaltando, no entanto, que a abordagem deve ser individualizada, pesando-se os riscos e benefícios e levando em conta fatores como expectativa de vida, risco de hipoglicemia e a presença de doença cardiovascular antes de se optar por intensificar o regime terapêutico.¹¹¹

Observar os desconfortos abdominais e a presença de diarreia também é importante; em geral, a diarreia é noturna e de difícil controle, ocorre geralmente concomitante a neuropatia periférica e autonômica. A presença da obstipação intestinal também se dá quando há redução da motilidade colônica, relacionada com a quantidade

de calorias ingeridas. Dietas moduladas com componentes laxantes como as fibras podem ser prescritas na TNE, pois elas contribuem para o controle do sintoma.¹²⁸

Existem no mercado nacional fórmulas específicas para diabéticos, que ao serem utilizadas pretendem reduzir complicações metabólicas relacionadas com a boa resposta glicêmica, esses produtos, em geral, têm o conteúdo total de carboidratos (CHO) reduzido e acréscimo de fibras para favorecer o resultado da absorção.¹²⁸ Parte dos CHO é substituída por ácidos graxos monoinsaturados (MUFA), conforme preconizado pela ADA, limitando os ácidos graxos saturados (SFA) e os poli-insaturados (PUFA).¹²⁹

É mandatário que um bom controle glicêmico dos diabéticos submetidos a TNE depende do acompanhamento de toda a equipe de Terapia Nutricional da Instituição. Apresentamos aqui recomendações gerais adaptadas do Consenso de Chicago, acrescidos do que hoje é recomendado quando se trata de nutrição enteral em diabetes.^{111, 126-132}

TERAPIA NUTRICIONAL NA CIRURGIA BARIÁTRICA

A cirurgia bariátrica (CB) pode ser considerada para diabéticos tipo 2 com IMC > 35 kg/m², especialmente se o diabético tem comorbidades de difícil controle, com terapia farmacológica, alimentar e estilo de vida saudável.^{2,133}

Os pacientes submetidos a qualquer técnica cirúrgica ou endoscópica necessitam de monitorização multidisciplinar em períodos pré- e pós-operatório, por tempo indeterminado.^{2,134,135}

Dependendo do procedimento cirúrgico, a CB tem proporcionado normalização total ou parcial da glicemia em torno de 55% a 95%.^{133,136} Ao mes-

mo tempo poderá ocorrer deficiências nutricionais como hipovitaminoses, déficit de minerais, osteoporose e mais raramente severa hipoglicemia, decorrente de hipersecreção insulínica.^{2,135}

TERAPIA NUTRICIONAL (TN) EM PRÉ-OPERATÓRIO

O diagnóstico nutricional (parâmetros bioquímicos, antropométricos, dietéticos), deverá ser realizado.¹³⁷ Na maioria dos pacientes faz-se necessária a associação de dieta hipocalórica hiperproteica com dietas especializadas e/ou associadas a suplementos alimentares ou farmacológicos, para anemia ferropriva, megaloblástica, hipovitaminose D, consumo insuficiente de proteínas de alto valor biológico, micronutrientes essenciais e fibra dietética.^{136,137} No período de 3-7 dias que antecede a cirurgia, é indicado 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.¹³⁴

O uso de suplementos industrializados líquidos adicionados com fibras e suplementados com micronutrientes é indicado, sobretudo se o paciente continua nas atividades habituais fora do seu domicílio.¹³⁷

TERAPIA NUTRICIONAL EM PÓS-OPERATÓRIO

Sendo atualmente a técnica de *bypass* gástrico a mais utilizada em pacientes diabéticos, a orientação proposta é direcionada exclusivamente a essa técnica. O objetivo da TN especializada é evitar e/ou reduzir as possíveis complicações nutricionais imediatas, como *dumping*, desidratação, vômitos (quan-

do frequentes poderão provocar déficit de tiamina), desnutrição proteico-calórica, anemia com/sem déficit de ferro,¹³⁸ constipação, hipotensão, náuseas, halitose, pirose, gases em grande quantidade, diarreia, anorexia, transtornos alimentares.^{9,10} No pós-operatório imediato é usado dieta líquida de prova ou líquidos claros até a alta hospitalar no terceiro ao quarto dia de pós-operatório (DPO). Dieta líquida total sem lactose e sem sacarose até o 15º DPO, hipocalórica, normolipídica, hiperproteica (mínimo 60-90 g/dia).¹³⁸ Caso ocorra adaptação do trato gastrointestinal nesse período, evoluir a dieta para semilíquida, que proporcionará mais prazer ao paciente, além do horário de refeições de 3/3h, já estabelecido. Exemplo de cardápios quali-

tativo e quantitativo, baseados nos alimentos que fazem parte do padrão alimentar do paciente, adicionado a suplementos proteicos de fácil digestão, fibras solúveis além polivitamínicos/minerais líquidos até o 30º DPO.^{2,136,138,139} Retorno à dieta de consistência normal, com adaptações de 3-7 dias de alimentos e/ou preparações que requerem transição da dieta branda, sem irritantes gástricos.¹⁴⁰ A ingestão proteica deverá ficar em torno de 60-120 g/dia, para manutenção ou mínima perda de massa magra, durante a rápida perda de peso.¹³⁵ A dietoterapia é essencial para o sucesso cirúrgico, em que a orientação individualizada nas diversas fases, de pré e pós-operatório, reduz os riscos clínicos-nutricionais e metabólicos que a ci-

urgia predis põe.^{2,136,137} Essa técnica reduz drasticamente a ingestão alimentar para um volume inicial de 30-50 ml associado a exclusão do duodeno e parte significativa do jejuno, com efeitos na rápida perda ponderal de grandes volumes de massa gorda, além de perdas significativas de massa magra.^{133,138} A adesão a um padrão alimentar saudável, constituído de refeições hiperproteicas, dentro das condições socioeconômica e cultural, constitui o eixo fundamental do atendimento do nutricionista.

O monitoramento clínico-nutricional (Quadro 3) por toda a vida previne ou trata precocemente as deficiências nutricionais e reganho ponderal, que podem ocorrer a médio/longo prazo (Quadro 4).

QUADRO 3 Monitoramento clínico e bioquímico pós-cirurgia bariátrica

	PRÉ-OPERATÓRIO	1 MÊS	3 MESES	6 MESES	12 MESES	18 MESES	24 MESES	ANUALMENTE
Hemograma	X	X	X	X	X	X	X	X
Testes de função hepática	X	X	X	X	X	X	X	X
Glicose	X	X	X	X	X	X	X	X
Creatinina	X	X	X	X	X	X	X	X
Eletrólitos	X	X	X	X	X	X	X	X
Ferro/ferritina	X			X ^a	X ^a	X ^a	X ^a	X ^a
Vit. B12	X			X ^a	X ^a	X ^a	X ^a	X ^a
Folato	X			X ^a	X ^a	X ^a		
Cálcio	X			X ^a	X ^a	X ^a	X ^a	X ^a
PTH	X			X ^a	X ^a	X ^a	X ^a	X ^a
Vit. D (25 OH)	X			X ^a	X ^a	X ^a	X ^a	X ^a
Albumina/pré-albumina	X			X ^a	X ^a	X ^a	X ^a	X ^a
Vit. A	X						OPCIONAL	OPCIONAL
Zinco	X			OPCIONAL	OPCIONAL		OPCIONAL	OPCIONAL

(continua)

QUADRO 3 Monitoramento clínico e bioquímico pós-cirurgia bariátrica (continuação)

	PRÉ-OPERATÓRIO	1 MÊS	3 MESES	6 MESES	12 MESES	18 MESES	24 MESES	ANUALMENTE
Densidade mineral óssea e composição corporal	X				X		X	X
B1			OPCIONAL	OPCIONAL	OPCIONAL	OPCIONAL	OPCIONAL	OPCIONAL

ªAlguns exames devem ser realizados apenas após *bypass* gástrico, derivação biliopancreática ou *switch* duodenal. Todos eles são sugeridos para pacientes submetidos a cirurgia restritiva, na qual as deficiências graves são menos comuns¹⁴¹

QUADRO 4 Diagnóstico e tratamento das deficiências nutricionais

DEFICIÊNCIAS	SINAIS/SINTOMAS	CONFIRMAÇÃO	TRATAMENTO DE 1ª FASE	TRATAMENTO DE 2ª FASE
Desnutrição proteica	Fraqueza, perda de massa magra cabelos quebrados, edema generalizado	Albumina sérica e níveis de pré-albumina, creatinina sérica	Suplementos proteicos	Enteral / parenteral/ reversão da técnica cirúrgica
Calcio/vit. D	Hipocalcemia, tetania, formigamento, câimbras	Cálcio total e ionizado, PTH intacto, 25OHD, densitometria óssea	Citrato de cálcio-1200-2000 mg oral, Vit. D-50.000 IU/d	Calcitriol oral Vit. D 1000 UI/d
Vit. B12	Anemia perniciosa, formigamento nos dedos das mãos e pés, depressão, demência	Contagem de cls sanguíneas, níveis de B12	B12 oral cristalina, 350 µg/d	1.000-2.000 µg/2-3 meses IM
Folato	Anemia macrocítica, palpitações, fadiga, defeitos no tubo neural	Contagem de cls 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, anemia	Contagem de cls sanguíneas, FE sérico, capacidade de fixação do FE, ferritina	Sulfato ferroso 300 mg 2-3x/d, associado com Vit. C	FE parenteral
Vit. A	Xeroftalmia, cegueira noturna, redução da imunidade	Níveis de Vit. A	Vit. A oral-5.000-10.000 UI/d	Vit. A oral-50.000 UI/d

Fonte: Referência 141

QUADRO 5 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
Indivíduos em risco de desenvolver DM 2: deve-se estimular mudanças de estilo de vida, a partir de programas educativos, baseados em perda moderada de peso corporal e prática semanal de atividade física (150 minutos/semana)	A
O estabelecimento de um plano alimentar para controle de pacientes com DM associado a mudanças no estilo de vida, incluindo a atividade física, são considerados terapias de primeira escolha	A

(continua)

QUADRO 5 Recomendações e conclusões finais (*continuação*)

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
Os carboidratos oriundos das hortaliças, leguminosas, grãos integrais, frutas e leite desnatado devem ser incentivados dentro do contexto de uma dieta saudável	A
A sacarose pode ser substituída por outros carboidratos e utilizada no contexto do plano alimentar prescrito	A
Recomenda-se que o total de sacarose não ultrapasse 10% do valor calórico total	D
Adoçantes não nutritivos são seguros quando consumidos até o nível diário aceitável de ingestão, estabelecido pela Food and Drug Administration (FDA)	A
A carga glicêmica oferece um modesto benefício adicional em relação à contagem de carboidrato	B
Não são encontradas evidências suficientes para recomendar o uso de alimentos de baixo índice glicêmico como estratégia primária no plano alimentar	B
O método de contagem de carboidratos é considerado a chave do tratamento nutricional do DM1	A
Carboidrato e gordura monoinsaturada juntos devem perfazer 60%-70% da ingestão energética. Entretanto, o perfil metabólico e a necessidade de perda de peso devem ser considerados quando se determina a quantidade de gordura monoinsaturada da dieta	B
Como para todas as pessoas, o consumo de fibras alimentares deve ser encorajado (14 g/1000 kcal), mas não há razão para recomendar aos portadores de DM o consumo maior de fibras	A
Os ácidos graxos trans devem ter seu consumo reduzido	D
A recomendação para ingestão do colesterol alimentar é < 200 mg	D
O consumo de duas ou mais porções de peixes por semana, com exceção das preparações fritas, deve ser recomendado	B
Não existem evidências que sugiram que a ingestão proteica normal (15% a 20% das necessidades diárias de energia) deva ser modificada quando a função renal é normal	A
Não há evidências suficientes quanto ao benefício da suplementação de vitaminas e minerais em portadores de DM que não possuem deficiência desses nutrientes	A
A ingestão diária de álcool deve ser limitada a uma quantidade moderada (uma dose ou menos por dia para mulheres e 2 doses ou menos por dia para homens). Uma dose é definida como 360 ml de cerveja, 150 ml de vinho ou 45 ml de bebida destilada	D
As necessidades nutricionais na gestação/lactação e para crianças/adolescentes são similares às de outros indivíduos de mesma idade	D
As crianças e adolescentes com DM1 necessitam ser triados para doença celíaca. O glúten deve ser retirado do plano alimentar pelo profissional nutricionista naqueles que apresentarem diagnóstico positivo para doença celíaca	D
Para correção de hipoglicemia sugere-se o uso de 15 g de carboidratos de rápida absorção	D
O consumo de sódio deve ser limitado a 2.400 mg por dia, o que equivale a 6 g de cloreto de sódio	D
A adoção dos princípios da dieta DASH tem sido efetivamente correlacionada com a redução da pressão arterial	A
O acréscimo de esteróis de plantas favorece a redução do colesterol total e do colesterol LDL	D
A recomendação para o ácido graxo saturado é atingir < 7% do total de energia	A
Na presença de microalbuminúria e indivíduos com taxa de filtração glomerular > 70 ml/minuto, a oferta de proteínas deverá ser mantida em 0,8 a 1,0 g/kg/dia, o mesmo que para a população não diabética. Quando a taxa estiver entre 70 ml e 30 g/minuto, recomenda-se restrição proteica de 0,6 g/kg/dia	B

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a joint FAO/WHO Expert Consultation. Geneva: Technical Report Series 916, 2003.
2. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Jan; vol.35, no.35 Supplement 1S4-10.
3. Pi-Sunyer FX, Maggio CA, McCarron DA et al. Multicenter randomized trial of a comprehensive prepared meal program in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999; 22:191-7.
4. Kulkarni K, Castle G, Gregory R et al. Nutrition practice guide-Dietetic Practice Group. *J Am Diet Assoc*. 1998; 98:62-70.
5. Brekke HK, Jansson PA, Lenner RA. Long-term (1- and 2-year) effects of lifestyle intervention in type 2 diabetes relatives. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005; 70:225-34.
6. Rickheim PL, Weaver TW, Flader JL et al. Assessment of group versus individual diabetes education: a randomized study. *Diabetes Care*. 2002; 25:269-74.
6. Diabetes 1 and 2 Evidence Analysis Project: American Dietetic Association Evidence Analysis Library Web site. Available from <https://www.adaevidencelibrary.com/topic.cfm?cat=1615>.
8. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of DM and related complications. *Diabetes Care*. 2003 Jan; 26 Suppl 1:S51-61.
9. Sartorelli DS, Sciarra EC, Franco LJ, Cardoso MA. Primary prevention of type 2 Diabetes through nutritional counseling. *Diabetes Care*. 2004; 27:3019.
10. The implementation of nutritional advice for people with diabetes Nutrition Subcommittee of the Diabetes Care Advisory Committee of Diabetes UK. *Diabetes Medicine*. 2003; 786-807
11. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. 2008; vol 323, Supp 1.
12. Human Energy requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNU. Expert Consultation. Rome, 2004.
13. Funnell MM, Brown TL, Childs BP et al. National Standards for diabetes self-management education. *Diabetes Care*. 2010; Jan; 33 Suppl 1S89-96.
14. Gillespie SJ, Kulkarni KD, Daly AE. Using carbohydrate counting in diabetes clinical practice. *J Am Diet Assoc*. 1998; 98:897-905.
15. Kelley DE. Sugars and starch in the nutritional management of diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 2003; 78:858S-864S.
16. Ministério da Saúde. Guia Alimentar para a População Brasileira. Promovendo a Alimentação Saudável. 2006.
17. American Diabetes Association, Nutrition principles and recommendations in Diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32:S13-S61.
18. Dorfman SE, Laurent D, Gounarides JS, Li X, Mullarkey TL, Rocheford EC et al. Metabolic implications of dietary trans-fatty acids. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; Jun; 17(6):1200-7.
19. Potential mechanisms and needs for future research are summarized for each relevant nutrient, food, or food component. *J Am Diet Assoc*. 2008; 108:287-331.
20. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Kraus RM. Saturated Fatty Acids and Risk of Coronary Heart Disease: Modulation by Replacement Nutrients. *Curr Atheroscler Rep*. 2010; 12:384-90.
21. Welsh JA, Sharma A, Abramson JL et al. Caloric sweetener consumption and dyslipidemia among US adults. *JAMA*. 2010; 303:1490-7.
22. West SG, Hecker KD, Mustad VA, Nicholson S, Schoemer SL, Wagner P, Hinderliter AL, Ibrecht J, Ruey P, Kris-Etherton PM. Acute effects of monounsaturated fatty acids with and without omega-3 fatty acids on vascular reactivity in individuals with type 2 Diabetes. *Diabetologia*. 2005; 48:148-98.
23. Kopecky J, Rossmeisl M, Flachs P, Kuda O, Brauner P, Jilkova Z et al. n-3 PUFA: bioavailability and modulation of adipose tissue function. *Proc Nutr Soc*. 2009; 24:1-9.
24. Mozaffarian D, Bryson CL, Lemaitre RN, Burke GL, Siscovick DS. Fish intake and risk of incident heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 2015-21.
25. Fedor D, Kelley DS. Prevention of insulin resistance by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009; Mar; 12 (2):138-46.
26. Erkkila AT, Lichtenstein AH, Mozaffarian D, Herrington DM. Fish intake is associated with a reduced progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80: 626-32.
27. He K, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Greenland P. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: A meta-analysis of cohort studies. *Circulation*. 2004; 109:2705-11.
28. Whelton SP, He J, Whelton PK, Muntner P. Meta-analysis of observational studies on fish intake and coro-

- nary heart disease. *Am J Cardiol.* 2004; 93:1119-1123.
29. Baker WL, Baker EL, Coleman CI. The effect of plant sterols or stanols on lipid parameters in patients with type 2 Diabetes: a meta-analysis. *DM Res Clin Pract.* 2009; 84:e33-7.
 30. Mayer-Davis EJ, Nichols M, Liese AD, Bell RA, Dabelea DM, Johansen JM et al. SEARCH for diabetes in youth study group. Dietary intake among youth with diabetes: *J Am Diet Assoc.* 2006; 106:689-97.
 31. Nakamura Y, Okuda N, Turin TC, Fujiyoshi A, Okamura T, Hayakawa T et al. NIPPON DATA80/90 Research Group. Fatty acids intakes and serum lipid profiles: NIPPON DATA90 and the national nutrition monitoring. *J Epidemiol.* 2010; 20: (Suppl 3):S544-8.
 32. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care.* 2010 Jan; 33 Suppl 1:S11-61. Erratum in: *Diabetes Care.* 2010; Mar; 33(3):692.
 33. Obarzanek E, Kimm SY, Barton BA, Van Horn LL, Kwiterovich PO Jr, et al. Long-term safety and efficacy of a cholesterol-lowering diet in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol: seven-year results of the Dietary Intervention Study in Children (DISC). *Pediatrics.* 2001; Feb; 107(2):256-64.
 34. Nishida C, Uauy R. WHO Scientific Update on health consequences of trans fatty acids: introduction. *Eur J Clin Nutr.* 2009; 63 (Suppl 2):S1-4.
 35. Mooradian AD. Micronutrients in Diabetes mellitus. *Drugs, Diet and Disease.* 1999; 2:183-200.
 36. Bonnefont-Rousselot D. The role of antioxidant micronutrients in the prevention of diabetic complications. *Endocrinol.* 2004; 3:41-52.
 37. Mahan LK, Escott-Stump S. Krause. *Alimentos, Nutrição e Dietoterapia.* 11^a ed. São Paulo: Editora: ROCA, 2005.
 38. Chen MJ, Jovanovic A, Taylor R. Utilizing the second-meal effect in type 2 diabetes: practical use of a soy-yogurt snack. *Diabetes Care.* 2010; Dec; 33(12):2552-4.
 39. Kwak JH, Lee JH, Ahn CW, Park SH, Shim ST, Song YD, Han EN, Lee KH, Chae JS. Black soy peptide supplementation improves glucose control in subjects with prediabetes and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *J Med Food.* 2010; Dec; 13(6):1307-12.
 40. Liu ZM, Chen YM, Ho SC, Ho YP, Woo J. Effects of soy protein and isoflavones on glycemic control and insulin sensitivity: a 6-mo double-blind, randomized, placebo-controlled trial in postmenopausal Chinese women with prediabetes or untreated early diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2010; May; 91(5):1394-401.
 41. Gannon MC, Nuttall FQ. Effect of a high-protein, low-carbohydrate diet on blood glucose control in people with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2004; Sep; 53(9): 2375-82.
 42. Cohen D, Dodds R, Viberti G. Effect of protein restriction in insulin dependent diabetics at risk of nephropathy. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987; Mar 28; 294(6575):795-8.
 43. Chang FT, Shin SJ, Hu SH, Tsai JH. Reduced urinary protein after dietary protein restriction instruction in proteinuric diabetic patients. *J Formos Med Assoc.* 1993 Dec; 92(12):1060-5.
 44. Chehade JM. The Role of Micronutrients in Managing Diabetes. *Diabetes Spectrum* September 21, 2009; 22:214-218; doi:10.2337/diaspect.22.4.214.
 45. Muniyappa R, Hall G, Kolodziej TL, Karne RJ, Crandon SK, Quon MJ. Coa consumption for 2 wk enhances insulin-mediated vasodilatation without improving blood pressure or insulin resistance in essential hypertension. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88:1685-96.
 46. Pimentel GD, Zemdegs JC, Theodoro JA, Mota JF. Does long-term coffee intake reduce type 2 diabetes mellitus risk? *Diabetol Metab Syndr.* 2009; Sep 16; 1(1):6.
 47. 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; 28:16-21.
 48. 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; Jul; 28(7-8):715-21.
 49. Bisbal C, Lambert K, Avignon A. Antioxidants and glucose metabolism disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010; Jul; 13(4):439-46.
 50. Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, Garn JV, Oakley GP Jr. Association of biochemical B12 deficiency with metformin therapy and vitamin B12 supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes Care.* 2012; Feb; 35(2):327-33.
 51. Chagas CE, Borges MC, Martini LA, Rogero MM. Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. *Nutrients.* 2012; Jan; 4(1):52-67.
 52. Viktorínová A, Toserová E, Krizko M, Duracková Z. Altered metabolism of copper, zinc, and magnesium is associated with increased levels of glycated hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Metabolism.* 2009; Oct; 58(10):1477-82.
 53. Jayawardena R, Ranasinghe P, Galappatthy P, Malkanthi RL, Constantine

- G, Katulanda P. Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2012; Apr 19; 4(1):13.
54. Wijesekara N, Chimienti F, Wheeler MB. Zinc, a regulator of islet function and glucose homeostasis. *Diabetes Obes Metab*. 2009; Nov; 11 Suppl 4:202-14.
55. Seet RC, Lee CY, Lim EC, Quek AM, Huang H, Huang SH, Looi WF, Long LH, Halliwell B. Oral zinc supplementation does not improve oxidative stress or vascular function in patients with type 2 diabetes with normal zinc levels. *Atherosclerosis*. 2011; Nov; 219(1):231-9.
56. De Leeuw I, Engelen W, De Block C, Van Gaal L. Long term magnesium supplementation influences favourably the natural evolution of neuropathy in Mg-depleted type 1 diabetic patients (T1dm). *Magnes Res*. 2004; Jun; 17(2):109-14.
57. Djurhuus MS, Klitgaard NA, Pedersen KK, Blaabjerg O, Altura BM, Altura BT, Henriksen JE. Magnesium reduces insulin-stimulated glucose uptake and serum lipid concentrations in type 1 diabetes. *Metabolism*. 2001; Dec; 50(12):1409-17.
58. Song Y, He K, Levitan EB, Manson JE, Liu S. Effects of oral magnesium supplementation on glycaemic control in Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *Diabet Med*. 2006; Oct; 23(10):1050-6.
59. Yeh GY, Eisenberg DM, Kaptchuk TJ, Phillips RS: Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26:1277-94.
60. Tariq SH. Herbal therapies. *Clin Geriatr Med*. 2004; 20:237-57.
61. <http://nutricao.saude.gov.br/sodio.php>, acessado em 12 de junho de 2012.
62. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 95(1 Supl.1):1-51.
63. Van de Wiel A. Diabetes mellitus and alcohol. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2004; 20(4):263-7.
64. Aslandre-van Vliet E, Smart C, Waldron S. Nutritional Management in childhood and adolescent Diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2007; 8:323-9.
65. World Health Organization (WHO). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a joint FAO/WHO Expert Consultation. Geneva: Technical Report Series 916. 2003.
66. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications (Technical Review). *Diabetes Care*. 2002; 25: 148-98.
67. United States Department of Agriculture (US). Report of the Dietary Guidelines Advisory Committee on the Dietary Guidelines for Americans, 2010. Part D. Section 7: Alcohol. In: <http://www.cnpp.usda.gov/Publications/DietaryGuidelines/2010/DGAC/Report/D-7-Alcohol.pdf>.
68. Soo-Jeong Kim, Dai-Jin Kim. *Diabetes Metab J*. Alcoholism and Diabetes Mellitus. 2012; 36(2): p.108-15.
69. World Health Organization (WHO). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a joint FAO/WHO Expert Consultation. Geneva: Technical Report Series 916, 2003.
70. Hasler, CM. Functional foods: benefits, concerns and challenges – A position paper from the American Council on Science and Health. *The Journal of Nutrition*. 2002; 132(12):3772-81.
71. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria 398, de 30 de abril de 1999. Regulamento Técnico que estabelece as Diretrizes Básicas para Análise e Comprovação de Propriedades Funcionais e/ou de Saúde Alegadas em Rotulagem de Alimentos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, 3 de maio 1999.
72. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução 18, de 30 de abril de 1999. Aprova o Regulamento Técnico que Estabelece as Diretrizes para Análise e Comprovação de Propriedades Funcionais e/ou de Saúde Alegadas em Rotulagem de Alimentos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, 3 nov. 1999.
73. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução 19, de 30 de abril de 1999. Aprova o Regulamento Técnico de procedimentos para Registro de Alimento com Alegação de Propriedades Funcionais e/ou de Saúde em sua Rotulagem. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, 10 dez. 1999.
74. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução 17, de 30 de abril de 1999. Aprova o Regulamento Técnico que Estabelece as Diretrizes Básicas para Avaliação de Risco e Segurança dos Alimentos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, 3 dez. 1999.
75. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução 16, de 30 de abril de 1999. Aprova o Regulamento Técnico de Procedimentos para registro de Alimentos e/ou Novos Ingredientes.

- Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, 3 dez. 1999.
76. Fagundes, RLM et al. Uso dos alimentos funcionais na alimentação. *Higiene de alimentos*. 2003; 17(108):42-8.
 77. American Diabetes Association Position Statement. Implications of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 1993; 19(suppl 1):S50-2.
 78. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:580-91.
 79. Laakso M. Glycemic control and the risk for coronary heart disease in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1996; 124:127-30.
 80. Savage PJ. Cardiovascular complications of diabetes mellitus: what we know and what we need to know about their prevention. *Ann Intern Med*. 1996; 124:123-6.
 81. Friedberg C et al. Fish Oil and Glycemic Control in Diabetes- A meta-analysis. *Diabetes Care*. 1998; 21 (4):494-9.
 82. Montori V et al. Fish Oil Supplementation in Type 2 Diabetes. A quantitative systematic review. *Diabetes Care*. 2000; 23:1407-15.
 83. Bhatena S et al. Beneficial role of dietary phytoestrogens in obesity and diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2002; 76:1191-201.
 84. Jayagopal V, Albertazzi P, Kilpatrick ES, Howarth EM, Jennings PE, Hepburn DA, Atkin SL. Beneficial effects of soy phytoestrogen intake in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25:1709-14.
 85. Pipe E et al. Soy Protein Reduces Serum LDL Cholesterol and the LDL Cholesterol:HDL Cholesterol and Apolipoprotein B:Apolipoprotein A-I Ratios in Adults with Type 2 Diabetes. *Journal of Nutrition*. 2009; 139,(9):1700-6.
 86. Anderson JW et al. Effects of psyllium on glucose and serum lipid responses in men with type 2 diabetes and hypercholesterolemia. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1999; 70 (4):466-73.
 87. Pastors JG, Blaisdell PW, Balm TK, Asplin CM, Pohl SL. Psyllium fiber reduces rise in postprandial glucose and insulin concentrations in patients with non-insulin dependent diabetes. *Am J Clin Nutr*. 1991; 53:1431-5.
 88. Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F, Lazcano-Burciaga G. Lipid- and glucose-lowering efficacy of Plantago Psyllium in type II diabetes. *J Diabetes Complications*. 1998; 12(5):273-8.
 89. Zandonadi, R. O psyllium como substituto do glúten. 2006.107 f. Tese (Mestrado) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2006.
 90. Jenkins DJ, Leeds AR, Gassull MA, Cochet B, Alberti GM. Decrease in postprandial insulin and glucose concentrations by guar and pectin. *Ann Intern Med*. 1977; 86 (1):20-3.
 91. Fuessl HS, Williams G, Adrian TE, Bloom SR. Guar sprinkled on food: effect on glycaemic control, plasma lipids and gut hormones in non-insulin dependent diabetic patients. *Diabet Med*. 1987; 4(5):463-8.
 92. Gatenby SJ, Ellis PR, Morgan LM, Judd PA. Effect of partially depolymerized guar gum on acute metabolic variables in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabet Med*. 1996; 13(4):358-64.
 93. Santana I, Cardoso MH. Raiz tuberosa de yacon (*smallanthus sonchifolius*): potencialidade de cultivo, aspectos tecnológicos e nutricionais. *Ciênc. Rural*, Santa Maria. 2008; 38,(3):898-905.
 94. Valentová K et al. Induction of glucokinase mRNA by dietary phenolic compounds in rat liver cells in vitro. *J Agric Food Chem*. 2007; 55 (19):7726-31.
 95. Terada S et al. Constituents relating to anti-oxidative and alpha-glucosidase inhibitory activities in Yacon aerial part extract. *Yakugaku Zasshi*. 2006; 126(8):665-9.
 96. Da Silva, Aderley et al. Avaliação da resposta glicêmica em mulheres saudáveis após a ingestão de yacon (*smallanthus sonchifolius*) in natura, cultivadas no estado de Santa Catarina – Brasil. *Alim Nutr. Araraquara*. 2006; 17 (2) :137-42.
 97. Genta SB et al. Yacon syrup: beneficial effects on obesity and insulin resistance in humans. *Clin Nutr*. 2009; 28(2):182-7.
 98. Gibson G, Roberfroid M. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *Journal of Nutrition*. 1995; 125(2):237-43.
 99. Tapola N et al. Glycemic responses of oat bran products in type 2 diabetic patients. *NutrMetCard Dis*. 2005; 15:255-61.
 100. Tappy L et al. Effects of breakfast cereals containing various amounts of beta-glucan fibers on plasma glucose and insulin responses in NIDDM subjects. *Diabetes Care*. 1996; 19(8):831-4.
 101. Würsch P, Pi-Sunyer FX. The role of viscous soluble fiber in the metabolic control of diabetes. A review with special emphasis on cereals rich in beta-glucan. *Diabetes Care*. 1997; 20:1774-8.
 102. Behall, KM et al. Effect of beta-glucan level in oat fiber extracts on blood lipids in men and women.

- Journal of the American College of Nutrition. 1997; 16, (1):46-51.
103. Zandonadi R. Massa de banana verde: uma alternativa para exclusão do glúten. 106 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2009.
 104. Cardenette G. Produtos derivados de banana verde e sua influência na tolerância à glicose e fermentação colônica. 174 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.
 105. Sajilata MG, Singhal RS, Kulkarni PR. Resistant starch – a review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2006; 5:1-17.
 106. Lottemberg AMP. Características da dieta nas diferentes fases da evolução do Diabetes Mellitus tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008; 52:250-9.
 107. Manual Oficial de Contagem de Carboidratos. Sociedade Brasileira de Diabetes, Departamento de Nutrição. Rio de Janeiro, Diagraphic: Sociedade Brasileira de Diabetes; 2004.
 108. Cook S, Auinger P, Chaoyang L, Ford ES: Metabolic syndrome rates in United States Adolescents, from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *J Pediatr.* 2008; 152:165-70.
 109. Alvarez MA, Vieira ACR, Moura AS, Veiga GV. Insulin resistance in Brazilian adolescent girls: Association with overweight and metabolic disorders. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2006; 74:183-8.
 110. Rosebloom AL, Silverstein JH, Amemiya S, Zeitler P, Klimgen-Smith G. ISPAD Clinical Practice Consensus Guideline 2009 Compendium. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatrics Diabetes.* 2009; 10(Suppl 12):17-32.
 111. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2010. *Diabetes Care* 33 (Suppl 1):S11-S61, 2010.
 112. Lottemberg AMP. Características da dieta nas diferentes fases da evolução do Diabetes Mellitus tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008; 52:250-259.
 113. Sociedade Brasileira de Diabetes. Departamento de Nutrição e Metabolologia. Manual de Nutrição – Profissional da Saúde, 2009.
 114. Atalah E, Castillo CI, Castro RS, Amparo Aldea P. Propuesta de un nuevo estándar de evaluación nutricional de embarazadas. *Rev Med Chile.* 1997; 125:1429-36.
 115. National Academy of Sciences, Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, Committee on Nutritional Status During Pregnancy and Lactation, Subcommittee for a Clinical Application Guide: Nutrition During Pregnancy and Lactation: An Implementation Guide. Washington, D.C., National Academies Press. 1992.
 116. Centers for Disease Control. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Recommendations and Reports* 41: 1-7, 1992.
 117. Position of the American Dietetic Association: Nutrition and Lifestyle for a Healthy Pregnancy Outcome. *J Am Diet Assoc.* 2008; 108:553-61.
 118. Horani MH, Mooradian AD. Management of obesity in the elderly: special considerations. *Treat Endocrinol.* 2002; 1:387-98.
 119. Remig V, Franklin B, Margolis S, Kostas G, Nece T, Street JC. Trans fats in America: a review of their use, consumption, health implications, and regulation. *J Am Diet Assoc.* 2010 Apr; 110(4):585-92.
 120. Baker WL, Baker EL, Coleman CI. The effect of plant sterols or stanols on lipid parameters in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009; 84:e33-7.
 121. Bazzano LA. Effects of soluble dietary fiber on low-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease risk. *Curr Atheroscler Rep.* 2008; Dec; 10(6):473-7.
 122. Thompson AK, Minihane AM, Williams CM. Trans fatty acids, insulin resistance and diabetes. *Eur J Clin Nutr.* 2010; 27.
 123. Chiu CJ, Wray LA, Beverly EA. Relationship of glucose regulation to changes in weight: a systematic review and guide to future research. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010; Jul; 26(5):323-35.
 124. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 17, de 30 de abril de 1999. Aprova o Regulamento Técnico que Estabelece as Diretrizes Básicas para Avaliação de Risco e Segurança dos Alimentos. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil.* Brasília, 3 dez. 1999.
 125. Gross JL, de Azevedo M J, Silveiro SP et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care.* 2005, 28 164 a 176.69.
 126. Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Clinical Outcomes with Active versus Nutritional Vitamin D Compounds in Chronic Kidney Disease *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2009; 4:1529-39.
 127. Blauw R. The use of specialised enteral formulae for patients with dia-

- betes mellitus. *S Afr J Clin Nutr.* 2010; 23(1):55-7.
128. Silva ML, Borges VC, Waitzberg DL et al. In: Waitzberg DL(ed.). *Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica.* São Paulo: Atheneu; 2001. p. 1229-1241.
129. Wtight J. Effect of high-carbohydrate versus high-monounsaturated fatty acid diet on metabolic control in diabetes and hyperglycemic patients. *Clinical Nutrition.* 1998; 17 (supplement 2):35-45.
130. The ACCORD Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358:2545-59.
131. The ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358:2560-72.
132. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes-2008 (Position Statement). *Diabetes Care.* 2008; 31(Suppl. 1):S12-S54.
133. Mike Mitka. Bariatric Surgery Continues to Show Benefits for Patients With Diabetes *JAMA.* 2012; 307(18): 1901-2.
134. Linda A, Blankenship J, Buffington C, Furtado M, Parrott J. ASMBS Allied health nutritional guidelines for the surgical weight loss patient. *Surgery for obesity and related diseases* 2008; 4:S73-S108.
135. David Heber, Frank L. Greenway, Lee M. Kaplan, Edward Livingston, Javier Salvador, Christopher Still. Endocrine and Nutritional Management of the Post-Bariatric Surgery Patient: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 4823-43.
136. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and metaanalysis. *Am J Med.* 2009; 122:248-256.
137. Burgos MGPA. Abordagem dietoterápica nos diferentes procedimentos cirúrgicos. In: Burgos MGPA, Lima DS, Coelho PBP. *Nutrição em cirurgia bariátrica.* Editora Rubio, Rio de Janeiro, 2011.
138. Ellioty K. Nutritional considerations after bariatric surgery. *Crit Care Nurs Q.* 2003; 26(2):133-8.
139. Martin L, Benotti P. Preoperative evaluation and preparation of bariatric surgery candidates. In: Martin LF (ed.). *Obesity Surgery.* New York: McGraw-Hill. 2004. p. 95-109.
140. Randall A, Colucci, MS. Bariatric Surgery in Patients with Type 2 Diabetes: A Viable Option. *Postgraduate Medicine.* 2011; 123(1):242-50.
141. Heber D, Greenway FL, Kaplan LM et al. Endocrine and Nutritional Management of the Post-Bariatric Surgery Patient: An Endocrine Society. Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; Nov. 95(11): 4823-4843

Como prescrever o exercício no tratamento do diabetes *mellitus*

BENEFÍCIOS DO EXERCÍCIO FÍSICO NO DIABETES *MELLITUS*

Existem evidências consistentes dos efeitos benéficos do exercício na prevenção e no tratamento do diabetes *mellitus* (DM). O exercício atua na prevenção do DM, principalmente nos grupos de maior risco, como os obesos e os familiares de diabéticos. Indivíduos fisicamente ativos e aqueles com melhor condição aeróbica apresentam menor incidência de DM tipo 2 (DM2).

Por outro lado, sabemos que diabéticos apresentam menor condição aeróbica, menos força muscular e menos flexibilidade do que seus pares da mesma idade e sexo sem a doença. As alterações metabólicas e a menor capilarização tipicamente observada nos diabéticos podem justificar esses achados. Mas dados consistentes mostram que diabéticos fisicamente ativos e/ou em boa condição aeróbica apresentam melhor prognóstico do que aqueles inativos e/ou com baixa condição aeróbica.

O exercício físico atua de forma específica sobre a resistência insulínica, independentemente do peso corporal. Indivíduos fisicamente mais ativos possuem níveis mais baixos de insulina circulante, melhor ação em receptores e pós-receptores de membrana, melhor resposta de transportadores de glicose e maior capilarização nas células musculares esqueléticas, quando em com-

paração com indivíduos menos ativos, independentemente do peso e do índice de massa corporal (IMC). Mas o exercício físico também atua na redução do peso corporal, que, por si só, já reduz o risco de DM2.

No tratamento do diabetes podemos destacar que o exercício físico é um importante aliado, atuando sobre o controle glicêmico e sobre outros fatores de comorbidade, como a hipertensão e a dislipidemia, e reduzindo o risco cardiovascular.

A atividade física promove maior capilarização das fibras musculares e melhor função mitocondrial, melhorando a sensibilidade dos tecidos à insulina. Observa-se maior sensibilidade à insulina nas 24 a 72 horas após uma sessão de exercício, aumentando a captação da glicose nos músculos e nos adipócitos e reduzindo a glicemia sanguínea. Além disso, o exercício aumenta a captação da glicose sanguínea para os músculos por mecanismos não dependentes de insulina, envolvendo o GLUT4, proteína transportadora da glicose muscular ativada pela contração muscular. Assim, o exercício facilita o metabolismo glicídico e sua eficiência, melhorando a regulação glicêmica, o que pode ser observado pelas menores concentrações basal e pós-prandial de insulina, bem como pela redução da hemoglobina glicada nos diabéticos fisicamente ativos, quando em comparação com os sedentários.

O diabetes reduz a expectativa de vida em 5-10 anos e aumenta o risco de doença arterial coronariana (DAC) em 2-4 vezes. O exercício é um forte aliado na predição desse risco nos diabéticos, assim como na sua redução por meio da prática regular.

AVALIAÇÃO MÉDICA PRÉ-EXERCÍCIO NO DIABETES *MELLITUS*

Pelo caráter multissistêmico e agressivo do diabetes, recomendam-se avaliações periódicas do diabético que se exercita, procurando minimizar complicações, as quais deverão contemplar os principais sistemas comprometidos, incluindo avaliações cardíaca, vascular, autonômica, renal e oftalmológica. O teste de esforço está indicado a pacientes diabéticos que queiram iniciar um programa de exercício de moderada a alta intensidade e que tenham as condições descritas no Quadro 1.

PRESCRIÇÃO DE EXERCÍCIO

Os princípios gerais da prescrição de exercício devem ser seguidos respeitando-se as particularidades da doença de base. Qualquer atividade física, recreativa, laborativa ou esportiva pode se feita pelos diabéticos, mas devemos estar alertas para as possíveis complicações e as limitações impostas pelo comprometimento sistêmico do diabetes.

QUADRO 1 Avaliação do paciente com DM antes do início do programa de exercício

RECOMENDAÇÕES PARA TESTE DE ESFORÇO EM DIABETES MELLITUS
Idade > 35 anos
Idade > 25 anos e DM tipo 1 há mais de 10 anos ou tipo 2 há mais de 15 anos
Presença de hipertensão arterial, tabagismo ou dislipidemia
Suspeita de doenças arterial coronariana, cerebrovascular e/ou arterial periférica
Neuropatia autonômica
Nefropatia grave, retinopatia

Na ausência de contraindicação, o teste de exercício pode ser realizado em todos os indivíduos com DM para obtenção da frequência cardíaca máxima, da capacidade funcional e para orientação do exercício

TIPO DE EXERCÍCIO

Exercícios aeróbicos envolvendo grandes grupos musculares, como, por exemplo, caminhada, ciclismo, corrida, natação, dança, entre outros, podem ser prescritos de forma constante/contínua (a mesma intensidade) ou intervalada (alternando diferentes intensidades de exercício). Aquecimento e desaquecimento são fundamentais, principalmente no subgrupo que apresenta disautonomia.

Exercícios de resistência/fortalecimento muscular devem ser incluídos no plano de atividades do diabético, já que eles provocam elevação da sensibilidade da insulina de maior duração, mediado também pelo aumento da massa muscular.

Exercícios de flexibilidade também devem ser contemplados, pois há redução da flexibilidade pela ação deletéria da hiperglicemia crônica sobre as articulações, além da decorrente do envelhecimento.

FREQUÊNCIA DO EXERCÍCIO

A recomendação mais atual para a população em geral é de exercícios aeróbicos diariamente ou na maioria dos dias da semana. Para os diabéticos a recomendação de atividade aeróbica diária, ou pelo menos a cada 2 dias, é reforçada para que os benefícios sobre o metabolismo glicídico sejam alcançados.

DURAÇÃO DO EXERCÍCIO

A duração necessária de uma sessão de exercício depende da intensidade e da frequência semanal dos exercícios. Nos pacientes diabéticos, a duração de um exercício deve ser planejada para minimizar riscos de hipoglicemia, geralmente sendo necessária a reposição de carboidratos quando o exercício tiver duração > 60 minutos.

A recomendação mais atual para diabéticos é de 150 minutos de exercícios de moderada intensidade por semana ou 75 minutos de exercícios de alta intensidade por semana ou uma combinação de ambos.

INTENSIDADE DO EXERCÍCIO

O ideal é que a prescrição contemple exercícios de moderada e alta intensidades (Quadro 2).

Há evidências de que exercícios de maior intensidade apresentam maior impacto no aumento da condição aeróbica e na redução da hemoglobina glicada do que o aumento do volume se-

manal de exercício em diabéticos. No entanto exercícios mais intensos são de difícil realização e, muitas vezes, pouco seguros de serem alcançado em diabéticos. Assim, recomenda-se atividade moderada e considera-se a possibilidade de aumento da intensidade para benefício adicional no controle glicêmico.

PRESCRIÇÃO DE EXERCÍCIO DE RESISTÊNCIA

Duas a 3 vezes por semana, incluindo os grandes grupos musculares, progredindo para 2 a 3 séries de 8 a 10 repetições com peso que não suporte mais do que essas repetições.

RECOMENDAÇÕES DE EXERCÍCIO FÍSICO EM DIABETES MELLITUS TIPO 1

O exercício em crianças e jovens com DM1 reverte a disfunção endotelial avaliada pelo diâmetro da carótida com a espessura da parede e relação lúmen/parede.

É impossível estabelecer protocolos precisos de condutas para todos os pacientes com DM1 que iniciam um programa de exercícios, pois a resposta metabólica a eles dependerá de diversos fatores (Quadro 3).

O maior risco na prática de exercício em diabéticos é a hipoglicemia, que pode ocorrer durante, logo depois ou horas após o final da atividade. A hipoglicemia é mais frequente em diabético dependente de insulina e naqueles

QUADRO 2 Classificação da intensidade do exercício

	PORCENTAGEM DA VO2MÁX	PORCENTAGEM DA FCMÁX
Moderado	40-60	50-70
Vigoroso	> 60	> 70

VO2máx = consumo máximo de O₂; Fcmáx = frequência cardíaca máxima medida no teste ergométrico ou calculada pela fórmula: 220 - idade.

QUADRO 3 Fatores que influenciam a resposta ao exercício

Exercício: intensidade, duração e tipo
Nível de <i>performance</i>
Horário e conteúdo da última refeição
Fatores específicos do indivíduo
Horário da última dose de insulina
Tipo de insulina
Controle metabólico
Presença de complicações
Fase do ciclo menstrual nas mulheres

que usam substâncias secretoras de insulina, como as sulfonilureias e as glinidas. O monitoramento glicêmico é a base para a adaptação do tratamento ao exercício e deve ser conduzido antes, durante (quando a duração do exercício > 45 minutos) e depois dele, principalmente nos dependentes de insulina. Esse controle glicêmico deve ser realizado na fase de adaptação ao exercício, quando houver aumento na intensidade, duração ou frequência, ou quando houver modificação no esquema terapêutico e/ou alimentar.

O ideal é que a glicemia capilar esteja entre 100 e 200 mg/dL antes do início do exercício.

Caso a glicemia capilar esteja < 100 mg/dL, recomenda-se a ingestão de 15 g a 30 g de carboidrato de rápida absorção e esperar 15 a 30 minutos para nova verificação.

Quando a glicemia capilar está mais elevada, principalmente > 200 a 300 mg/dL, na ausência de cetose, é possível realizar os exercícios com cautela e observação presencial ou utilizar 1-3 unidades de insulina de rápida ação antes de dar início aos mesmos. Se a hiperglicemia pré-exercício for observada em paciente hidratado, assintomático, sem cetose e em período pós-

prandial, os exercícios tendem a reduzir a glicemia plasmática. No entanto, na presença de cetose e hiperglicemia (glicemia > 250 mg/dL), o exercício está contraindicado pelo maior risco de complicações, como a cetoacidose diabética.

Para o diabético que pratica exercício sem supervisão recomenda-se portar cartão de identificação assinalando ser portador de DM, ter sempre alguém próximo que saiba de sua condição clínica e de como agir na presença de hipoglicemia e sempre carregar fonte de carboidrato de rápida absorção.

INSULINA

Algumas observações devem ser lembradas ao paciente dependente de insulina: evitar se exercitar no pico de ação da insulina (soma de efeito com o exercício) e não aplicar a insulina em região que vai ser muito exigida durante o exercício (maior absorção da insulina).

O percentual preciso de redução da dose de insulina varia entre os pacientes. Como regra geral:

- Reduzir a dose de insulina ultrarrápida ou rápida da refeição anterior ao exercício (Quadro 4).
- Reduzir a dose da insulina de ação intermediária ou prolongada quando o exercício tiver duração maior que o habitual.

QUADRO 4 Sugestão para redução da dose de insulina ultrarrápida da refeição pré-exercício considerando a duração e a intensidade do exercício

INTENSIDADE DO EXERCÍCIO (% VO2MÁX)	PERCENTUAL DE REDUÇÃO DA DOSE DE INSULINA	
	30 MINUTOS DE EXERCÍCIO	60 MINUTOS DE EXERCÍCIO
25	25	50
50	50	75
75	75	---

Fonte: Rabase Lhoret, *et. al.*

CARBOIDRATO

O tipo de carboidrato (CHO) indicado depende de fatores como duração e intensidade do exercício e nível glicêmico antes e durante o exercício. Os CHOs simples (balas, sucos, refrigerantes, soluções isotônicas) devem ser usados diante de uma excursão glicêmica baixa e/ou hipoglicemia durante o exercício. Se o paciente não apresenta hipoglicemia nem uma tendência à excursão glicêmica baixa, o CHO complexo, rico em fibra, pode ser usado, como barras energéticas de cereais. Antes de eventos de longa duração o atleta deve usar CHO para evitar hipoglicemia e restaurar o glicogênio hepático e muscular.

PARTICULARIDADES DO EXERCÍCIO NO PACIENTE PORTADOR DE DIABETES MELLITUS

EXERCÍCIO E HIPERGLICEMIA

Na ausência de cetonemia, o exercício leve a moderado pode reduzir a glicemia. Assim, se o paciente sente-se bem e a cetonúria é negativa, não é necessário retardar o exercício pela hiperglicemia, mesmo se > 300 mg/dL. Se a glicemia > 250 mg/dL com cetose, o exercício deve ser evitado, como já relatado.

EXERCÍCIO E HIPOGLICEMIA

Se o paciente usa insulina ou secreta-gogo, deve repor CHO se a glicemia < 100 mg/dℓ. Porém, se ele é tratado com dieta, sem insulina ou secreta-gogo, geralmente não é necessária suplementação de CHO.

As principais causas de hipoglicemia relacionadas com o exercício em pacientes diabéticos incluem: menor ingestão de alimentos ou maior intervalo de tempo entre a refeição e o exercício; aumento inesperado da intensidade ou duração do exercício; maior absorção da insulina (dependente do local e hora de aplicação); soma de efeito do hipoglicemiante ou insulina com o exercício. Há também outras situações nas quais o risco de hipoglicemia aumenta, como o consumo abusivo de álcool ou distúrbios gastrointestinais, como diarreia e vômitos.

Caso o paciente diabético apresente mais de 3 episódios de hipoglicemia relacionada com o exercício em 1 mês, é recomendado rever o esquema terapêutico e/ou aumentar o aporte de CHOs nos dias do exercício.

Na presença da hipoglicemia secundária ao exercício devemos interromper a atividade e seguir a regra dos 15:15, assim determinada:

- Se glicemia entre 50 e 70 mg/dℓ => 15 g de carboidrato de rápida absorção (CHRA) => repetir glicemia em 15 minutos.
- Se glicemia < 50 mg/dℓ => 20 g a 30 g CHRA => repetir glicemia em 15 minutos.
- Repetir esquema até obter glicemia > 70 mg/dℓ, com resolução dos sintomas.

RETINOPATIA

Na ausência de retinopatia diabética ou na presença de retinopatia não proliferativa leve, há limitação do tipo ou modo de exercício, devendo ser reali-

zadas reavaliações oftalmológicas anualmente. No entanto, na presença de retinopatia não proliferativa moderada, atividades que aumentem dramaticamente a pressão arterial, como levantamento de peso e a manobra de Valsalva, devem ser evitadas e reavaliações oftalmológicas mais frequentes, a cada 4-6 meses, realizadas.

Quando a retinopatia não proliferativa é mais severa, devemos também evitar esportes competitivos de alta intensidade, atividades de choque direto e boxe. Reavaliações a cada 2-4 meses estão indicadas, com possibilidade de intervenção a *laser*, nesses casos. Já na retinopatia proliferativa apenas atividades de baixo impacto estão indicadas, como natação, caminhada e bicicleta estacionária, estando contraindicados os exercícios de impacto e esportes com raquete e bola, além das já mencionados para as retinopatias de menor gravidade. Reavaliações mensais ou bimensais estão indicadas, também com perspectiva de cirurgia a *laser*.

O exercício intenso nos pacientes com retinopatias mais graves é contraindicado pelo maior risco de hemorragia vítrea ou descolamento de retina.

Após fotocoagulação, consenso de especialista recomenda início ou reinício do exercício após 3 a 6 meses.

NEUROPATIA PERIFÉRICA

Pela perda da sensibilidade tátil, térmica e dolorosa, há um maior risco de lesões de pele, infecções, fraturas e destruição articular de Charcot nos diabéticos portadores de neuropatia periférica. Dependendo da intensidade da neuropatia periférica, devemos estimular atividades que não sobrecarreguem os membros inferiores. Dessa forma, a natação, a hidroginástica, a bicicleta estacionária e os exercícios com membros superiores são os mais indicados para esses grupos. Corrida, cami-

nhadas prolongadas e *step* devem ser desencorajados. Os pacientes devem usar sapatos apropriados, com amortecimento, meias confortáveis e secas e examinar os pés diariamente para detectar lesões precocemente.

Pacientes que já apresentem lesão em pés devem ser estimulados a atividades sem efeito da gravidade, como andar de bicicleta ou exercícios de membros superiores.

NEUROPATIA AUTONÔMICA

Pacientes com neuropatia autonômica podem apresentar menor resposta cardíaca ao exercício, hipotensão postural, alteração da termorregulação, visão noturna prejudicada, comprometimento da sede e gastroparesia, com retardo na absorção de carboidrato e maior risco de hipoglicemia. Esses pacientes devem ser submetidos à avaliação cardíaca mais intensa, muitas vezes com cintilografia miocárdica, pela maior probabilidade de DAC em diabéticos com neuropatia autonômica. Devem ser recomendados aquecimento e desaquecimento prolongados, evitar mudanças posturais bruscas, maior atenção à hidratação e às condições climáticas adversas e evitar se exercitar após as refeições e à noite ou em locais com baixa visibilidade.

MICROALBUMINÚRIA E NEFROPATIA

Atividade física e elevação da pressão arterial podem aumentar a excreção urinária de proteínas. No entanto não há evidências científicas de que o exercício mais intenso agrave a nefropatia diabética. Muito pelo contrário, estudos em animais mostraram que exercícios de maior intensidade em diabéticos reduziram a excreção renal de proteína pelo melhor controle glicêmico e pressórico.

DOENÇA VASCULAR PERIFÉRICA

As lesões vasculares, tão frequentes no paciente diabético, devem ser lembradas. Muitas vezes o grau de doença arterial periférica (DAP) limita a capacidade de exercício no paciente diabético pela presença de claudicação aos exercícios de membros inferiores, principalmente caminhada/corrida. Nessas condições, além da caminhada/corrida, benéfica também para a DAP, podem-se utilizar exercícios que exijam menos dos membros inferiores para o alcance de maior intensidade de esforço para esse paciente, quando indicado. Cuidado com os pés, semelhante à neuropatia periférica, também devem ser observados.

DOENÇA CORONARIANA

O risco de DAC aumenta de modo apreciável no paciente diabético, principalmente naqueles que já apresentam outras complicações do diabetes. A isquemia miocárdica silenciosa é mais frequente nesse grupo de pacientes e não se devem esperar os sintomas anginosos para suspeitarmos da DAC.

RECOMENDAÇÕES ESPECIAIS PARA A PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO PARA PACIENTES DIABÉTICOS

- Procure realizar exercícios de maior intensidade pelo menos 1-2 vezes na semana, preferencialmente com algum grau de supervisão.
- Leve sempre cartão de identificação de diabético, contendo número de telefone e nome da pessoa a ser chamada em caso de emergência e a relação de medicamentos em uso.
- Informe aos profissionais que o estão supervisionando/orientando e aos seus parceiros de exercício físico sobre sua condição clínica.
- Tenha sempre carboidrato de rápida absorção disponível.
- Controle a glicemia capilar pré e pós-exercícios ao iniciar um programa de exercício e sempre que houver mudança na intensidade, volume ou modalidade de um exercício físico.
- Se glicemia capilar < 100 mg/dℓ, ingira 15 g a 30 g de carboidrato antes do exercício.
- Evite se exercitar se glicemia capilar > 250 mg/dℓ.
- Atenção com a hidratação – não espere ter sede. Beba líquidos frios (200 ml a cada 30 minutos de exercício).
- Caso faça uso de insulina, não a injete próximo a áreas de grandes grupamentos musculares que serão usados durante o exercício (p. ex., não injete insulina na coxa se pretende pedalar).
- Reduza em 30% a 50% a dose de insulina regular ou de rápida absorção quando esta for usada 1 a 3 h antes do exercício.
- Avalie com seu médico a necessidade de redução dos medicamentos em uso ao iniciar um programa de atividade física ou ao aumentar a intensidade dos exercícios.
- Reponha carboidratos no exercício prolongado.
- Atenção nos cuidados com a vestimenta, calçados e meias desportivas.
- Verifique habitualmente os pés, procurando identificar pequenas bolhas e/ou feridas, que deverão ser rapidamente tratadas.
- Evite mudanças bruscas de posição corporal, principalmente se já tiver disautonomia diabética.
- Aquecimentos e volta à calma são importantes, principalmente nos pacientes que já tenham disautonomia diabética.
- Valorize a ocorrência de sinais e sintomas anormais durante o exercício físico.
- Na presença de retinopatia diabética, evite situações nas quais a manobra de Valsalva é comum, como o levantamento de cargas pesadas e exercícios com impacto.
- Sempre que possível, controle a intensidade do exercício com frequencímetro – monitores de frequência cardíaca.
- Evite aumentos inesperados da intensidade ou duração do exercício (maior risco de desenvolver hipoglicemia).
- Evite a menor ingestão de alimentos ou maior intervalo de tempo entre a refeição e o exercício.
- Não se exercite após consumo de álcool ou na vigência de distúrbios gastrointestinais como diarreia ou vômitos.
- Não se exercite em temperaturas ambientes extremas.
- Evite se exercitar ao ar livre à noite, principalmente em locais com risco de acidentes (menor visão noturna).
- Não se exercite na presença de quadro infeccioso.
- Evite exercícios nos quais a intensidade e a duração são previamente difíceis de prever ou, ainda, em esportes radicais (maior liberação de adrenalina, com maior risco de hipoglicemia, e conseqüente prejuízo da capacidade cognitiva e risco potencial de vida).

- Evite atividades de impacto, como corrida e caminhadas prolongadas na presença de neuropatia periférica.

BIBLIOGRAFIAS

- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34(suppl1): S11-61.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 35(suppl1): S11-63.
- Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA*. 2001; 286(10):1218-27.
- Boule NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2003 Aug; 46(8):1071-81.
- Church TS, Cheng YJ, Earnest CP, Barlow CE, Gibbons LW, Priest EL, et al. Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Jan; 27(1):83-8.
- Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*. 2010; 33: e147-e167.
- Colberg S. The diabetic athlete prescriptions exercise and sports. Ontario: Ed Human Kinetics; 2001
- Herbst A, Bachran R, Kapellen T, Holl RW. Effects of regular physical activity on control of glycemia in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006; Jun; 160(6):573-7.
- Hu FB, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rimm EB. Physical activity and television watching in relation to risk for type 2 diabetes mellitus in men. *Arch Intern Med*. 2001; Jun 25; 161(12):1542-8.
- Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C, Liu S, Colditz GA, Speizer FE, et al. Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Ann Intern Med*. 2001; Jan 16; 134(2):96-105.
- 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 Jan; 138(1):33-7.
- Kelley DE, Goodpaster BH. Effects of exercise on glucose homeostasis in type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Sports Exerc*. 2001 Jun; 33(6 Suppl):S495-501; discussion S28-9.
- Kokkinos P, Myers J, Nylen E, Panagiotakos DB, Manolis A, Pittaras A, et al. Exercise capacity and all-cause mortality in African American and Caucasian men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; Apr; 32(4):623-8.
- Kriska AM, Pereira MA, Hanson RL, Courten MP, Zimmet PZ, George K, et al. Association of physical activity and serum insulin concentrations in two populations at high risk for type 2 diabetes but differing by BMI. *Diabetes Care*. 2001; 1175-80.
- Lee DC, Sui X, Church TS, Lee IM, Blair SN. Associations of cardiorespiratory fitness and obesity with risks of impaired fasting glucose and type 2 diabetes in men. *Diabetes Care*. 2009 Feb; 32(2):257-62.
- NIDDK (ed.). Diabetes Prevention Program fact sheet: National Diabetes Information Clearinghouse. Bethesda, MD, U.S.: NIH - National Institute of Health; 2008.
- Rabase-Lhoret R, Bourque J, Du-cros F, Chasson JL. Guidelines for pre meal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type1 diabetic subjects treated intensively with basal-bolus insulin regimen (ultralent-lispro). *Diabetes Care*. 2001; 24:625-30.
- Sato Y. Diabetes and life-styles: Role of physical exercise for primary prevention. *Br J Nutr*. 2000; 84(Suppl 2):S187-90.
- Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006 Jun; 29(6): 1433-8.
- Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C. Physical activity/exercise and type 2 diabetes (technical review). *Diabetes Care*. 2004; 27:2518-39.
- Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes. 3. ed. 2009. Gregg EW, Gerzoff RB, Caspersen CJ, Williamson DF, Narayan KM. Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. *Arch Intern Med*. 2003; Jun 23; 163(12):1440-7.
- Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 3:CD002968.
- Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: The evidence. *CMAJ*. 2006; Mar 14; 174(6):801-9.
- Wei M, Gibbons LW, Kampert JB, Nichaman MZ, Blair SN. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2000; 132:605-11.
- Zinman B, Ruderman N, Campaigne BN, Devlin JT, Schneider SH. Physical activity/exercise and diabetes. *Diabetes Care*. 2004; Jan; 27(Suppl 1):S58-62.

Medicamentos orais no tratamento do diabetes *mellitus*: como selecioná-los de acordo com as características clínicas dos pacientes

INTRODUÇÃO

Quando o paciente recebe o diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) junto com as medidas que orientam modificações adequadas no seu estilo de vida (educação em saúde, alimentação e atividade física), o médico em geral prescreve um agente antidiabético oral (B).¹ Na indicação da medicação oral, os mecanismos de resistência à insulina (RI), a falência progressiva da célula beta, os múltiplos transtornos metabólicos (disglicemia, dislipidemia e inflamação vascular) e as repercussões micro e macrovasculares que acompanham a história natural do DM2 também devem ser objetivos lembrados. Estudos epidemiológicos sustentam a hipótese de uma relação direta e independente entre os níveis sanguíneos de glicose e a doença cardiovascular (DCV) (A).²⁻⁷ Nesse sentido, a ausência de um limiar glicêmico em indivíduos diabéticos e a persistência dessa relação em não diabéticos sugerem que a glicemia é uma variável contínua de risco, da mesma forma que outros fatores de risco cardiovascular (A).²⁻⁷ Assim, o tratamento tem como meta a normoglicemia, devendo dispor de boas estratégias para a sua manutenção a longo prazo. Em verdade, um dos objetivos essenciais no tratamento do DM2 deve ser a obtenção de níveis glicêmicos tão próximos da normalidade quanto é possível alcançar na prática clínica.⁸ Em concordância com a tendência mais atual das sociedades médicas da espe-

cialidade, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) recomenda que a meta para a hemoglobina glicada (HbA1c) seja < 7%. 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 doença cardiovascular e em uso de insulina.⁹ Nesse caminho, os agentes antidiabéticos devem ser indicados quando os valores glicêmicos encontrados em jejum e/ou pós-prandiais estiverem acima dos requeridos para o diagnóstico do DM.^{10,11}

AGENTES ANTIDIABÉTICOS ORAIS

São substâncias que, quando ingeridas, têm a finalidade de baixar a glicemia e mantê-la normal (jejum < 100 mg/ dℓ e pós-prandial < 140 mg/ dℓ).^{10,11} Sob esse conceito amplo, de acordo com o mecanismo de ação principal, os antidiabéticos orais podem ser separados em: aqueles que incrementam a secreção pancreática de insulina (sulfonilureias e glinidas); os que reduzem a velocidade de absorção de glicídios (inibidores das alfa-glicosidases); os que diminuem a produção hepática de glicose (biguanidas); e/ou os que aumentam a utilização periférica de glicose (glitazonas) (Quadro 1). A esses antidiabéticos orais foi adicionada uma nova classe de substâncias cuja ação está

baseada no efeito das incretinas. O efeito incretínico é mediado pelos hormônios GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) e GIP (*Gastric Inhibitory Polypeptide*) considerados peptídios insulíntrópicos dependentes de glicose. Assim, são capazes de aumentar a secreção de insulina apenas quando a glicemia se eleva. Por outro lado, controlam o incremento inadequado do glucagon observado nos diabéticos. O efeito incretínico é o responsável pela maior redução na glicemia verificada após ingestão oral de glicose, em comparação com a mesma quantidade injetada via venosa em pessoas não diabéticas. Pertencem a esta família medicamentos com ação parecida com a do GLP-1 (miméticos [exenatida] e análogos [liraglutida]) e, ainda, os inibidores da enzima dipeptidilpeptidase 4 (DPP-4). 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 na velocidade do esvaziamento gástrico e inibição da secreção de glucagon.¹²⁻¹⁵

Com finalidade prática, os antidiabéticos serão classificados em três categorias:

1. Os que aumentam a secreção de insulina (hipoglicemiantes).
2. Os que não a aumentam (anti-hiperglicemiantes).
3. Os que aumentam a secreção de insulina de forma dependente de glicose, além de promover a supressão do glucagon.

QUADRO 1 Tratamento do MD2

MEDICAMENTOS (POSOLOGIA MÍNIMA E MÁXIMA EM mg)	MECANISMO DE AÇÃO	REDUÇÃO DA GLICEMIA DE JEJUM (mg/dℓ)	REDUÇÃO DE HBA1C (%)	CONTRAINDICAÇÃO	EFEITOS COLATERAIS	OUTROS EFEITOS BENÉFICOS
SULFONILUREIAS						
Clorpropamida 125 a 500 Glibenclamida 2,5 a 20 Glipizida 2,5 a 20 Gliclazida 40 a 320 Gliclazida MR 30 a 120 Glimepirida 1 a 8 Uma a duas tomadas/dia	Aumento da secreção de insulina	60-70	1,5-2	Gravidez, insuficiência renal ou hepática	Hipoglicemia e ganho ponderal (clorpropamida favorece o aumento de peso e não protege contra retinopatia)	
METIGLINIDAS						
Repaglinida 0,5 a 16 Nateglinida 120 a 360 Três tomadas/dia	Aumento da secreção de insulina	20-30	1-1,5	Gravidez	Hipoglicemia e ganho ponderal discreto	Redução do espessamento médio intimal carotídeo (repaglinida)
BIGUANIDAS						
Metformina 1.000 a 2.550 Duas a três tomadas/dia	Reduz a produção hepática de glicose com menor ação sensibilizadora da ação insulínica	60-70	1,5-2	Gravidez, insuficiências renal, hepática, cardíaca, pulmonar e acidose grave	Desconforto abdominal, diarreia	Diminuição de eventos cardiovasculares Prevenção de DM2 Melhora do perfil lipídico Diminuição do peso
INIBIDORES DA ALFAGLICOSIDASE						
Acarbose 50 a 300 Três tomadas/dia	Retardo da absorção de carboidratos	20-30	0,5-0,8	Gravidez	Meteorismo, flatulência e diarreia	Diminuição de eventos cardiovasculares Prevenção de DM2 Redução do espessamento médio intimal carotídeo Melhora do perfil lipídico

(continua)

QUADRO 1 Tratamento do MD2 (continuação)

MEDICAMENTOS (POSOLOGIA MÍNIMA E MÁXIMA EM mg)	MECANISMO DE AÇÃO	REDUÇÃO DA GLICEMIA DE JEJUM (mg/dL)	REDUÇÃO DE HbA1c (%)	CONTRAINDICAÇÃO	EFEITOS COLATERAIS	OUTROS EFEITOS BENÉFICOS
GLITAZONAS						
Pioglitazona 15 a 45 Uma tomada/dia	Aumento da sensibilidade à insulina em músculo, adipócito e hepatócito (sensibilizadores da insulina)	35-65*	0,5-1,4*	Insuficiência cardíaca classes III e IV Insuficiência hepática Gravidez	Retenção hídrica, anemia, ganho ponderal, insuficiência cardíaca e fraturas	Prevenção de DM2 Redução do espessamento médio intimal carotídeo Melhora do perfil lipídico Redução da gordura hepática
(INIBIDORES DA DPP-IV) GLIPTINAS						
Sitagliptina 50 mg ou 100 mg Uma ou duas tomadas/dia Vildagliptina 50 mg Duas tomadas/dia Saxagliptina 2,5 mg ou 5 mg Uma tomada/dia Linagliptina 5 mg Uma tomada/dia	Aumento do nível de GLP-1, com aumento da síntese e secreção de insulina, além da redução de glucagon	20*	0,6-0,8	Hipersensibilidade aos componentes do medicamento	Os eventos adversos mais comuns verificados nos ensaios clínicos foram faringite, infecção urinária, náusea e cefaleia	Aumento da massa de células beta em modelos animais Segurança e tolerabilidade Efeito neutro no peso corporal
MIMÉTICO E ANÁLOGO DO GLP-1						
Exenatida 5 mcg e 10 mcg Uma injeção antes do desjejum e outra antes do jantar pela via SC Liraglutida 0,6 mg, 1,2 mg e 1,8 mg Uma injeção ao dia sempre no mesmo horário SC Uma vez ao dia, independente do horário da refeição, reduzindo a HbA1c em 0,8 a 1,1%.	Efeitos acima relatados em resposta a dose farmacológica do análogo do GLP-1 com ação	30*	0,8-1,2	Hipersensibilidade aos componentes do medicamento	Hipoglicemia principalmente quando associado a secretagogos Náusea, vômitos e diarreia	Aumento da massa de células beta em modelos animais Redução de peso Redução da pressão arterial sistólica

* Reduções médias da glicemia de jejum e da HbA1c para monoterapia. No caso de terapia combinada, pode ocorrer efeito sinérgico, com potencialização da redução dos níveis glicêmicos.

Adaptada de: Nahan DM, Buse JB, Davidson MR et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. Diabetes Care. 2008; 31:1-11.

AGENTES QUE AUMENTAM A SECREÇÃO DE INSULINA

São os secretagogos de insulina e compreendem as sulfonilureias, que desenvolvem uma ação hipoglicemiante mais prolongada durante todo o dia (clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, glipizida e glicimepirida) e promovem queda de 1,5% a 2% na HbA1c; e as metiglinidas ou glinidas, com menor tempo de ação, cobrindo principalmente o período pós-prandial, com redução de 1% da HbA1c com a nateglinida e de 1,5% a 2% com a repaglinida. Favorecem o ganho de peso e o desenvolvimento de hipoglicemia.^{1,10,11,16}

AGENTES QUE NÃO AUMENTAM A SECREÇÃO DE INSULINA

Esses medicamentos, quando usados em monoterapia, em geral estão relacionados com um risco bem reduzido de hipoglicemia, portanto podem ser utilizados sob esse ângulo, desde o início da enfermidade. Fazem parte desse grupo:

- Acarbose (inibidor da alfa-glicosidase).
- Metformina (biguanida).
- Pioglitazona (tiazolidinediona ou glitazona).

A acarbose reduz a velocidade de absorção intestinal de glicose, agindo, portanto, em uma fase mais precoce, ainda no tubo digestivo, predominantemente na glicemia pós-prandial (e, posteriormente, também na glicemia de jejum), com redução de 0,5% a 1% na HbA1c. Pode promover intolerância gastrointestinal.^{1,10,11,16-20}

A metformina tem sua maior ação anti-hiperglicemiante diminuindo a produção hepática de glicose, acompanhada de ação sensibilizadora periférica mais discreta. Em média, a met-

formina reduz a HbA1c em 1,5% a 2%, mas pode promover intolerância gastrointestinal e é contraindicada na insuficiência renal.^{1,10,11,16,21,22}

As glitazonas atuam predominantemente na resistência à insulina periférica em nível de músculo, adipócito e hepatócito, sensibilizando a ação da insulina produzida pelo próprio paciente. Em teoria, como melhoram a *performance* da insulina endógena, sem necessariamente aumentar sua secreção, as glitazonas teriam o potencial de preservar a célula beta e de postergar a deterioração cardiovascular (embora tais evidências ainda careçam de comprovação em humanos). As glitazonas reduzem a HbA1c em 1% a 1,4%, em média.^{1,10,11,16,23-25} Promovem retenção hídrica e ganho de peso, aumentando o risco de insuficiência cardíaca, além de aumentarem o risco de fraturas. Um estudo de revisão sistemática evidenciou risco aumentado para DCV com a rosiglitazona, gerando muitos questionamentos e discussões que culminaram com a retirada do medicamento do mercado na Europa e no Brasil e a restrição extrema na sua indicação nos Estados Unidos.²⁶⁻²⁸

AGENTES QUE AUMENTAM A SECREÇÃO DE INSULINA DEPENDENTE DE GLICOSE E QUE DIMINUEM A SECREÇÃO DE GLUCAGON

Os inibidores da DPP-IV (gliptinas), sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina e linagliptina constituem uma nova classe de antidiabéticos orais, cujo mecanismo de ação é essencialmente a estabilização do GLP-1 endógeno pela inibição da enzima que o degrada, a DPP-IV. 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 não permitindo a supressão do glucagon. Ocorre que o GLP-1 tem uma vida média extremamente curta por ser inativado pela enzima DPP-IV, e, com uso de inibidores dessa enzima, os níveis de GLP-1 ativo aumentam em duas a três vezes.

A utilização das gliptinas em monoterapia pode promover redução da HbA1c em 0,6% a 0,8%, mas, na dependência da população estudada e dos valores iniciais de HbA1c (> 9%), as reduções observadas podem ser maiores. São neutras quanto a efeitos no peso. Esses medicamentos podem ser usados associados a metformina, glitazonas, sulfonilureias e, mais recentemente, surgiram estudos com insulina, e agora, em 2012, as Sociedades europeia e americana de diabetes manifestaram-se favoráveis a combinação gliptina com insulina, em um posicionamento.^{12-15,29,30,31}

Outros agentes dessa classe são a exenatida e a liraglutida. A primeira, um mimético do GLP-1, e a segunda, um análogo do GLP-1. São indicadas como terapia adjunta para melhorar o controle da glicose em pacientes com DM2 que estão em tratamento com metformina, uma sulfonilureia, ou na combinação com estes dois medicamentos, quando não obtiveram resultados satisfatórios. O diabético obeso em monoterapia ou combinação de agentes orais com HbA1c > 7% é o melhor candidato, em razão da possibilidade de obter melhor controle com menor risco de hipoglicemia acompanhado da perda de peso e possível redução no risco cardiovascular. Ambos promovem

intolerância gastrointestinal, portanto no início do tratamento deve-se utilizar a menor dosagem. A exenatida deve ser aplicada por via subcutânea (SC) antes do desjejum e do jantar. Já a liraglutida, por via SC uma vez ao dia, sempre no mesmo horário.^{32,33} A liraglutida é a única da classe aprovada para uso em monoterapia.

ESCOLHA DO AGENTE ANTIDIABÉTICO ORAL

A escolha do medicamento deve levar em conta:

- O estado geral do paciente e as comorbidades presentes (complicações do diabetes ou outras complicações).
- Os valores das glicemias de jejum e pós-prandial e da HbA1c.
- O peso e a idade do paciente.
- As possíveis interações com outros medicamentos, reações adversas e contraindicações.

RECOMENDAÇÕES GERAIS BASEADAS NOS OBJETIVOS DE CONTROLE GLICÊMICO

Para pacientes com diagnóstico recente, as diretrizes das sociedades americana, europeia e brasileira de diabetes são coincidentes nas recomendações iniciais de modificações do estilo de vida associadas ao uso de metformina (A)^{1,34,35}

Paciente com manifestações leves:

- Quando a glicemia for inferior a 200 mg/dℓ, com sintomas leves ou ausentes (sem a presença de outras doenças agudas concomitantes), estão indicados os medicamentos que não promovam aumento na secreção de insulina, principalmente se o paciente for obeso (D).^{1,34,35} No caso de intolerância à metformina, as preparações de

ação prolongada podem ser úteis. Persistindo o problema, um dos demais agentes hipoglicemiantes pode ser escolhido.

- Paciente com manifestações moderadas.
- Quando a glicemia de jejum for superior a 200 mg/dℓ, mas inferior a 300 mg/dℓ na ausência de critérios para manifestações graves, iniciar com modificações de estilo de vida e com a metformina associada a outro agente hipoglicemiante. A indicação do segundo agente dependerá do predomínio de resistência à insulina ou de deficiência de insulina/falência da célula beta (D).^{10,11,16} Dessa maneira, o inibidor da DPP-4, a acarbose, os análogos do GLP-1 e a glitazona poderiam ser a segunda medicação. No paciente com perda ponderal, uma sulfonilureia ou glinidas poderiam ser combinadas.

Pacientes com manifestações graves:

- Para os demais pacientes com valores glicêmicos superiores a 300 mg/dℓ e manifestações graves (perda significativa de peso, sintomas graves e/ou cetonúria), iniciar insulino terapia imediatamente.

RECOMENDAÇÕES GERAIS BASEADAS NO QUADRO CLÍNICO

- Na maioria dos casos de DM2, o fenótipo clínico se caracteriza, desde logo, pela presença de obesidade, hipertrigliceridemia, baixo colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C), hipertensão arterial, entre outros estigmas típicos da resistência à insulina. Nesse caso, são mais apropriados os medicamentos anti-hiperglicemiantes, que melhorarão a atuação da insulina

endógena, com melhor controle metabólico, evitando ganho ponderal excessivo (D).^{1,10,11,16,34,35} Outra opção são as gliptinas (D). Para paciente obeso com controle inadequado em monoterapia ou combinação oral, a associação de exenatida pode ajudar na melhora do controle e na perda de peso (D).^{32,33,35}

- A associação entre hiperglicemia e perda de peso sinaliza a deficiência de insulina e, em geral, um estágio mais avançado ou mais descompensado da doença. Nessa circunstância, os medicamentos secretagogos costumam ser os mais indicados (sulfonilureias ou glinidas), em monoterapia ou em terapia combinada (D).^{1,10,11,16,34,35}
- Para aqueles pacientes com glicemia de jejum normal ou próxima do normal, mas com HbA1c acima do normal, está indicado o uso de medicamentos anti-hiperglicemiantes (metformina ou glitazona), gliptinas ou aqueles que atuem mais na glicemia pós-prandial (acarbose ou glinidas) (D).^{1,10,11,16}
- Com o tempo de evolução do DM2 ocorre progressiva redução da capacidade secretória de insulina pela célula beta, e a monoterapia pode falhar na manutenção do bom controle metabólico (A).^{35,36}

Assim, há necessidade de combinar medicamentos (idealmente, com mecanismos de ação diferentes) e, algumas vezes, há que se acrescentar um terceiro medicamento oral (D).^{8,35,36} No que tange à escolha de um segundo agente em pacientes com sintomas secundários à hiperglicemia, o tratamento insulínico já pode ser recomendado, devendo ser iniciado com insulina basal de ação intermediária ou prolongada, aplicada por via SC antes do jantar

ou de dormir (D).^{1,34,35} Essa postura terapêutica de estímulo à insulino terapia oportuna e de prevenção da inércia clínica por parte do médico é adotada e recomendada pela SBD.¹

RECOMENDAÇÕES GERAIS PRÁTICAS

Na prática, um paciente pode comparar à primeira consulta no início da evolução do DM2, quando predomina a resistência à insulina, ou, então, com muitos anos de evolução da enfermidade, quando a principal característica é a insulinopenia. A melhor terapia dependerá muito da capacidade secretória do seu pâncreas (Figura 1). Para a fase 1, período inicial do DM2 caracterizado por hiperglicemia discreta, obesidade e insulinorresistência, a melhor indicação são os medicamentos que não aumentam a secreção de insulina nem o ganho de peso, e a metformina é a droga de escolha (A). No caso de intolerância à metformina, outra opção para a monoterapia inicial são as gliptinas ou mimético/análogo do GLP-1 (D). Na fase 2, com diminuição da secreção de insulina, é correta a indicação de um secretagogo, possivelmente em combinação com sensibilizadores insulínicos (D). Ainda nesta fase a insulina basal pode ser outra opção (D). Na fase 3, com a progressão da perda de secreção da insulina, em geral 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).³⁷⁻³⁹ Na fase 4, enfim, quando predomina clara insulinopenia, o paciente deve receber uma ou duas aplicações de insulina de depósito neutral protamine Hagedorn (NPH) ou análogos de ação prolongada,

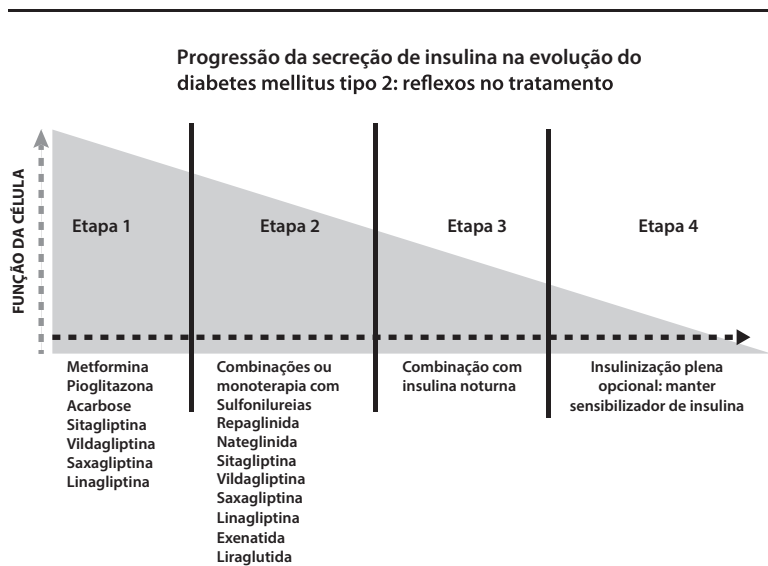


FIGURA 1 Algoritmo terapêutico para o manejo de acordo com a progressão da doença.

acompanhadas por insulina prandial R (rápida) ou ultrarrápida (análogos) antes das refeições (B). Nessa fase 4, um agente oral sensibilizador combinado à insulinização costuma reduzir as doses de insulina e auxiliar na melhora do controle metabólico (D).⁴⁰ Devem ser observados o controle dos níveis glicêmicos e a titulação dos diferentes fármacos a cada dois ou três meses durante o ajuste terapêutico do paciente com DM.

IMPORTANTE

Essas recomendações têm por finalidade proporcionar ao leitor uma visão geral das opções terapêuticas atualmente disponíveis, segundo uma perspectiva de incorporação sequencial de cada fármaco. Evidentemente, a escolha dos fármacos mais indicados dependerá da experiência profissional de cada médico e das condições clínicas de cada paciente em particular.

QUADRO 2 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
Para pacientes com diagnóstico recente, modificações no estilo de vida associadas ao uso da metformina é a principal indicação	A
Quando a glicemia for inferior a 200 mg/dℓ, estão indicados os medicamentos que não promovam aumento na secreção de insulina (principalmente no obeso)	D
Quando a glicemia de jejum for superior a 200 mg/dℓ, mas inferior a 300 mg/dℓ o tratamento oral vai depender do predomínio da insulinorresistência ou de insulinodeficiência/falência da célula beta	D

(continua)

QUADRO 2 Recomendações e conclusões finais (*continuação*)

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
No paciente obeso são mais apropriados os agentes anti-hiperglicemiantes e as gliptinas (não favorecem o ganho de peso ou são neutros)	D
Ainda entre os obesos que não perdem peso ou não respondem a monoterapia ou combinação oral, a associação de análogo ou mimético do GLP-1 injetável pode ajudar na melhora do controle e na perda de peso	D
A associação entre hiperglicemia e perda de peso indicam o uso de secretagogos em monoterapia ou terapia combinada (sulfonilureias ou glinidas)	D
Pacientes com glicemia de jejum normal ou próximo do normal, mas com A1c elevada está indicado o uso de um medicamento anti-hiperglicemiante (metformina ou glitazonas), as gliptinas ou outros que atuem mais na glicemia pós-prandial (acarbose ou glinidas)	D
Com os anos de evolução do DM2 ocorre redução na secreção de insulina com falha na monoterapia e/ou combinação de agentes orais com mecanismo de ação diferentes	A
Quando houver necessidade de combinação terapêutica a insulina basal noturna é uma opção eficaz associada a um ou mais agentes orais	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

- Algorithm for the treatment of type 2 diabetes: a position statement of Brazilian Society of Diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2010; 2:35.
- Kuusisto J, Mykkänen L, Pyörälä K, Lasskso M. NIDDM and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. *Stroke*. 1994; 25:1157-64.
- Barrett-Conner E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care*. 1998; 21:1236-9.
- Coutinho M, Gerstein H, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a meta-regression analysis for published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999; 22:232-40.
- Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, Gardner NJ, Merry H, Cox JL on behalf of the ICONS Investigators. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40:1748-54.
- Stratton IM, Adler AL, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321:405-419.
- Holman RR, Sanjoy KP, Bethel A et al. 10 Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1567-1576.
- Gaede P, Lun-Anderswn H, Parving H et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N England J Med*. 2008; 358:580-591.
- Accord Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:2545-59.
- Oliveira JEP, Milech A, editors. *Diabetes mellitus: clínica, diagnóstico e tratamento multidisciplinar*. São Paulo: Atheneu; 2004.
- Oliveira JEP, Monteiro JBR, Araújo, CGS. *Diabetes mellitus tipo 2: terapêutica clínica prática*. Rio de Janeiro: Med Line. 2003.
- Ahren B. Vildagliptin: an inhibitor of dipeptidyl peptidase-4 with antidiabetic properties. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006; 15(4): 431-42.
- Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagons-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006; 368(9548): 1696-705.
- Ristic S, Bates PC. Vildagliptin: a novel DPP-IV inhibitor with pancreatic islet enhancement activity for treatment of patients with type 2 diabetes. *Drugs Today*. 2006; 42(8):519-31.
- 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.
- Lebovitz HE, editor. *Therapy for diabetes mellitus and related disorders*. American Diabetes Association. 4 ed. Alexandria, VA, USA; 2004.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Laakso M. Acarbose for

- prevention of type 2 diabetes: The STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet*. 2002; 359:2072-7.
18. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDM Trial. *JAMA*. 2003; 290:486-94.
 19. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petsinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J*. 2004; 25:10-6.
 20. Hanefeld M, Chiasson JL, Koehler C, Henkel E, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T. Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke*. 2004; 37:1073-8.
 21. Cusi K, DeFronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetic Rev*. 1998; 6:89-130.
 22. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998; 352:854-65.
 23. Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, Minamikawa J, Nakamura Y. Inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2001; 86:3452-6.
 24. Parulkar AA, Pedergrass ML, Grand-Ayala R, Lee RT, Fonseca VA. Non-hypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med*. 2001; 134:61-71.
 25. Tiikkainen M, Hakkinen AM, Korsheinnikovva E, Tuulikki N, Sari M, Yki-Jarvinen H. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004; 53:2169-76.
 26. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007; 356:2457-71.
 27. EASD – European Association For the Study of Diabetes. 46th EASD Annual Meeting, Stockholm, 23 September 2010. Available in: www.easd.org; www.ema.europa.eu.
 28. ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: anvisa.gov.br. Acesso em: 29 set. 2010.
 29. Nathan DM. Finding new treatments for diabetes: how many, how fast... how good. *N Engl J Med*. 2007; 356:437-40.
 30. Del Prato S, Barnett A, Huisman H, Neubacher D, Woerle H & Dugi K. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2011; 13:258-67.
 31. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 diabetes: A patient – centered approach – Position Statement of American Diabetes Association (ADA) and The European Association for The Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* version online 2012 (DOI 10.1007/s00125-012-2534-0) and *Diabetes Care* published online April 19. 2012.
 32. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated at least 3 years. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24:275-86.
 33. Amori RE, Lau J, Pittas GA. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: Systematic review and metaanalysis. *JAMA*. 2007; 298:194-206.
 34. Marre M, Shaw J, Brandle M et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in β subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1-SU). *Diabet Med*. 2009; 26:268-78.
 35. Nauck M, Frid A, Hermansen K et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD-2 STUDY. *Diabetes Care*. 2009; 32:84-90.
 36. Zinman B, Gerich J, Buse JB et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*. 2009; 32:1224-30.
 37. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009; 52:2046-55.
 38. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*. 2009; 374:39-47.
 39. Nahan DM, Buse JB, Davidson MR et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care*. 2006; 29:1963-72.
 40. Nahan DM, Buse JB, Davidson MR et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care*. 2008; 31:1-11.

Uso da insulina no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2

INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) caracteriza-se por dois defeitos fisiopatológicos principais: a resistência à insulina, que resulta em aumento da produção hepática de glicose e redução da sua utilização periférica, e o comprometimento da função secretora da célula β . A história evolutiva natural dessas alterações faz com que os defeitos metabólicos característicos do DM2 estejam presentes de 9 a 12 anos antes do diagnóstico da doença, que em geral acontece quando a diminuição da função da célula β chega próximo a 50%. Essa redução progressiva da função insulínica está associada à deterioração glicêmica e acontece independentemente da terapêutica utilizada (A).

Embora a dificuldade de manter a hemoglobina glicada (HbA1c) no nível desejado ao longo do tempo esteja relacionada tanto com o estilo de vida quanto com o tipo de medicação prescrita, ela decorre primariamente do declínio progressivo da função da célula β ,¹ sendo a necessidade de insulinização reconhecida como o resultado natural desse processo temporal (A).

Por esta razão, a terapêutica com insulina deve ser iniciada quando, a despeito de doses máximas de duas ou três drogas orais utilizadas por alguns meses, o paciente mantiver níveis de HbA1c > 7% (B).² A terapêutica com in-

ulina também deve ser iniciada quando o paciente apresentar sintomas de hiperglicemia graves e significantes ou níveis de glicose muito elevados (> 300 mg/dL) ou perda de peso significativa ou presença de cetonúria.^{3,4} A insulina é a mais efetiva medicação hipoglicemiante conhecida e pode reduzir a HbA1c aos níveis de controle desejáveis a partir de quaisquer níveis de HbA1c iniciais. Não existem doses máximas acima das quais seu efeito terapêutico não ocorra, nem contraindicações ao seu uso.^{3,4}

De modo geral, no paciente com DM2 a utilização da insulina é menos frequente do que deveria e seu início tende a ser tardio. Isso se deve ao receio infundado, tanto por parte de médicos como do paciente e seus familiares, particularmente no caso do paciente idoso, quanto a alguns dos possíveis efeitos colaterais da insulina, incluindo, em especial, a hipoglicemia e o ganho de peso.

INSULINOTERAPIA NO TRATAMENTO CRÔNICO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2

O tratamento atual do DM2 apoia-se em alguns algoritmos terapêuticos desenvolvidos recentemente por sociedades internacionais de diabetes: o algoritmo de consenso da American Diabetes Association (ADA) e da European Association for the Study of Diabetes (EASD), publicados em janeiro de 2009 e revistos em janeiro de 2012,³ e as diretrizes para o controle do diabetes da American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), publicadas em junho de 2007 e revistos em março de 2013.⁵ Com base nessas recomendações, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) publicou o seu posicionamento oficial sobre o tratamento do DM2,⁴ do qual deriva grande parte das recomendações a seguir. As metas do controle glicêmico, que estão mais rígidas, foram detalhadas no Quadro 1.

QUADRO 1 Metas do controle glicêmico recomendadas pela SBD

A1c < 7%	GLICEMIA JEJUM	GLICEMIA PRÉ-PRANDIAL	GLICEMIA PÓS-PRANDIAL
*ADA/EASD	< 100 mg	< 130 mg	< 180 mg
SBD	< 100 mg	< 130 mg	Até 160 mg

*ADA = American Diabetes Association. *EASD = European Association for the Study of Diabetes. SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes SBD 2011.⁴ ADA/EASD. Diabetes care, published online April 19, 2012.

USO DE INSULINA EM DIABETES MELLITUS TIPO 2

Desde que novos tipos de insulina, com perfis de ação distintos, tornaram-se disponíveis, existe a preocupação de que o modo de início da terapêutica insulínica nos pacientes com DM2 venha a se tornar muito complexo e, por isso, ainda mais postergado na prática clínica.² Embora os novos análogos de insulina ofereçam mais possibilidades terapêuticas, é necessário que a escolha de novas estratégias não traga dificuldades para aqueles profissionais menos experientes no manejo dessas novas formas de insulina.

É importante ressaltar que a insulino-terapia pode ser iniciada em etapas precoces do tratamento do DM2, quando somente modificações do estilo de vida (dieta e exercícios) associadas à metformina forem insuficientes para obter controle glicêmico adequado após 3 meses de início da terapia (B).⁴ Nesta situação, pode ser considerado associar insulina basal ao esquema terapêutico, especialmente quando existirem restrições ao uso de outras drogas orais (A).

A insulina pode ser escolhida como segundo agente terapêutico também quando a HbA1c estiver > 8,5%, após a dose máxima de metformina, ou se o paciente estiver apresentando sintomas de hiperglicemia.

Considera-se basal a insulina neural protamine Hagedorn (NPH), NPL (neural protamine Lispro) e os análogos de ação prolongada (glargina, detemir ou degludec, sendo que esta última insulina ainda não está disponível no mercado brasileiro).

AGENTES ANTIDIABÉTICOS ORAIS + INSULINA BASAL

Naqueles pacientes com DM2 e glicemia de jejum persistentemente eleva-

da, com HbA1c acima do valor alvo máximo desejável, apesar do uso de doses máximas de terapêutica oral combinada (dois ou três antidiabéticos orais [ADOs]), a insulino-terapia deve ser iniciada.

No início da insulino-terapia combinada, a medicação oral deve ser mantida na mesma dosagem (eventualmente reduzida). Uma única dose de insulina basal ao deitar é considerada a estratégia preferencial para início de insulino-terapia no DM2 em uso de ADOs (B).

A dose inicial recomendada para iniciar insulina basal em DM2 é de 10-15 U ou 0,2 U/kg/dia nos pacientes mais obesos.

O ajuste da dose de insulina pode ser feito, de preferência, pelo próprio paciente, em aumentos de 2 U ou 4 U (dependendo do valor das glicemias capilares do jejum, se consistentemente maiores do que 130 ou 180 mg/dL, respectivamente) a cada 3 dias, até atingir o alvo de glicemia de jejum menor que 110 a 120 mg/dL, desde que não ocorra hipoglicemia noturna.⁶

Se a glicemia capilar de jejum está dentro do alvo desejado, devem-se verificar os valores antes do almoço, do jantar e ao deitar. Na dependência dos resultados, deve-se acrescentar uma segunda injeção (geralmente iniciando com aproximadamente 4 U e ajustando com 2 U a cada 3 dias). Se a medida antes do almoço for acima do intervalo da normalidade, deve-se adicionar uma insulina de ação rápida ao café da manhã ou NPH ao café da manhã. Se a mensuração antes do jantar for elevada, pode-se acrescentar a insulina NPH ao café da manhã ou almoço ou a insulina de ação rápida ao almoço. Finalmente, se a glicemia capilar ao deitar for acima do normal, deve-se acrescentar uma insulina de ação rápida ao jantar.

Caso a HbA1c esteja acima do alvo desejado após 3 meses, deve-se reavaliar as medidas capilares antes das refeições e, se ainda persistirem elevadas, pode ser necessária outra aplicação de insulina NPH (C).

INSULINA PRANDIAL

Se após o ajuste de doses basais a HbA1c ainda continuar acima da normalidade, devemos testar os níveis glicêmicos pós-prandiais e ajustar a insulina rápida pré-prandial.

As insulinas em pré-mistura geralmente não são recomendadas durante o ajuste das doses. Todavia, elas podem ser utilizadas convenientemente antes do café da manhã ou do jantar, se as proporções das insulinas de ação rápida ou intermediária forem similares às proporções fixas disponíveis no mercado.

Uma revisão de 22 estudos comparando os efeitos da insulina mista ou bifásica, basal ou pré-prandial, ao iniciar a insulinização em pacientes com DM2, mostrou uma queda maior da HbA1c com a bifásica em comparação com a basal, apesar do pior controle da glicemia de jejum, havendo ganho de peso e maior risco de hipoglicemia (B).⁷

ANÁLOGOS DE INSULINA VERSUS INSULINA HUMANA (NEUTRAL PROTAMINE HAGEDORN E REGULAR) EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2

Os análogos de insulina de ação prolongada (glargina e detemir) exibem maior previsibilidade no controle glicêmico que a NPH,⁸ além de estarem associados a menor risco de hipoglicemia noturna⁹ e ganho de peso, com perfil favorável à detemir neste último item (B).^{2,10,11} Não está claro, porém, se o

efeito sobre o ganho de peso é resultado do risco diminuído para hipoglicemia ou do efeito modulador seletivo sobre o apetite.

A insulina glargina, de modo diverso da NPH, é relativamente livre de pico e parece ser aquela com maior duração de ação. As características farmacocinéticas e farmacodinâmicas de todas as insulinas são dependentes do tamanho da dose. Uma porcentagem de pacientes poderá necessitar de duas doses de insulina basal por dia.¹²

No tratamento do DM2, apesar de ambos os análogos de ação prolongada (sobretudo a insulina detemir) ocasionarem menor variabilidade glicêmica e diminuição do risco de hipoglicemia (principalmente noturna), há poucas diferenças de controle glicêmico a longo prazo (níveis de HbA1c) entre essas insulinas e a NPH (B).⁴ Alguns autores consideram que podem existir diferenças significativas no resultado do tratamento quando se comparam os análogos com as insulinas NPH e regular (R) naqueles pacientes com DM2 que seguem protocolos estritos de terapia e de ajustes de doses de insulina.^{10,13,14}

INSULINOTERAPIA PLENA NO DIABETES MELLITUS TIPO 2

Nos pacientes com DM2 em tratamento combinando drogas orais e insulina basal cujos controles estão inadequados, deve-se partir para a insulinização plena, na qual vários esquemas podem ser utilizados, desde o convencional até o intensivo ou de múltiplas doses.

Nessa estratégia, é habitual descontinuar o uso de secretagogos por via oral. Entretanto, poderá ser benéfico manter os agentes sensibilizadores da insulina em combinação com a insulino-terapia. A terapia combinada de insulina e metformina ou insulina e pioglitazona possibilita controle glicêmico efetivo com doses menores de insulina. Entretanto, cabe ressaltar que a terapêutica combinada de glitazonas e insulina está associada ao aumento do peso corporal e edema, podendo aumentar o risco de insuficiência cardíaca congestiva (ICC).^{15,16} O custo/benefício de melhor controle glicêmico versus ganho de peso e risco cardiovascular, portanto, deve ser considerado em base individual. Assim, em casos de pacientes com risco de descompensação cardíaca, é mais sensato aumentar a complexidade do esquema de insulinização do que insistir nesse tipo de associação. Em pacientes recebendo insulina basal, com ou sem metformina, a adição de um inibidor da dipeptidilpeptidase 4 (DPP-4) ou de um agonista de GLP1 pode melhorar os perfis glicêmicos de jejum e pós-prandial, reduzindo significativamente a HbA1c, além de diminuir o risco de hipoglicemia com redução da dose de insulina (B).⁵

Na insulinização plena há a necessidade de fornecer insulina basal para cobrir as necessidades de insulina entre as refeições e bloquear a gliconeogênese hepática. Ao mesmo tempo, é essencial oferecer insulina pré-prandial rápida (regular) ou ultrarrápida (lispro, asparte

ou glulisina) durante o dia para cobrir as necessidades de insulina nas refeições.

Para os pacientes que necessitem de ambos os tipos de insulina e que não desejem ou não possam fazer a mistura de NPH com regular ou NPH com os análogos ultrarrápidos, pré-misturas de insulinas de ação rápida ou ultrarrápida com as de ação intermediária estão disponíveis (Quadros 2 e 3). As associações de insulinas ou de análogos podem ser administradas antes do café da manhã e do jantar, ou antes das três refeições principais.¹⁷ No caso de duas doses, se os níveis de glicose forem elevados depois do almoço, pode-se fazer a complementação com insulina regular ou análogo de ação ultrarrápida antes dessa refeição.

As combinações de doses fixas de insulina nas pré-misturas constituem uma maneira mais simples de fornecer as insulinas basal e prandial, mas não permitem que a dosagem de cada componente possa ser ajustada separadamente. Em pacientes com controle glicêmico estável e necessidades insulínicas diárias razoavelmente constantes, sem necessidade de ajustes frequentes de doses e tipos de insulina, os análogos bifásicos podem ser uma opção de tratamento mais cômoda, sobretudo para pacientes portadores de DM2.

Na identificação dos pacientes com DM2 que mais se beneficiaram da insulina pré-mistura observamos aqueles com HbA1c > 7%, em uso de agentes orais isoladamente ou de uma dose de insulina, geralmente assintomáticos

QUADRO 2 Combinações mais utilizadas de insulinas humanas NPH e regular pré-misturadas

GRAU DE RECOMENDAÇÃO	COMBINAÇÃO	TEMPO PARA ADMINISTRAÇÃO ANTES DAS REFEIÇÕES (MINUTOS)	PICO DE ATIVIDADE APÓS A ADMINISTRAÇÃO (HORAS)	DURAÇÃO EFETIVA (HORAS)
A	Humulin 70/30 (Lilly) (70% NPH e 30% regular)	30-60	4,4 (1-5)	10-16

QUADRO 3 Combinações mais utilizadas de análogos de ação ultrarrápida ligados à protamina e análogos solúveis pré-misturados

GRAU DE RECOMENDAÇÃO	COMBINAÇÃO	TEMPO PARA ADMINISTRAÇÃO ANTES DAS REFEIÇÕES (MINUTOS)	PICO DE ATIVIDADE APÓS A ADMINISTRAÇÃO (HORAS)	DURAÇÃO EFETIVA (HORAS)
B	Novo Mix (Novo Nordisk) (70% asparte/protamina e 30% asparte)	10-20	2,2 (1-4)	10-16
B	Humalog Mix 25 (Lilly) (75% lispro/protamina e 25% lispro)	15	2,6 (1-6,5)	10-16
B	Humalog Mix 50 Lilly (50% lispro/protamina e 50% lispro)	15-30	2,0	10-16

ou apresentando glicemias (ponta do dedo) pré-café ou pré-jantar > 110 mg/dL. Pode-se iniciar fornecendo metade da dose total de insulina antes da primeira refeição e a outra metade antes do jantar. A dosagem inicial em pacientes nunca insulinizados é geralmente 10 U por via subcutânea (SC), 2 vezes por dia. Quanto à recomendação de agente(s) oral(is), sugere-se manter pelo menos a metformina 1-1,5 g/dia, em doses divididas.

O monitoramento da glicemia antes do café e pré-jantar deverá ser realizado a cada 3 a 4 dias. O ajuste da dose da manhã deverá ser feito com base na glicemia pré-jantar e o ajuste da dose pré-jantar, no do pré-café da manhã.

Caso seja observada hipoglicemia entre o café da manhã e o jantar, deve-se reduzir a primeira dose de insulina em 10% a 20%, dependendo da gravidade da hipoglicemia. Do mesmo modo, se houver hipoglicemia entre o jantar e o café da manhã, indica-se reduzir a dose de insulina pré-jantar em 10% a 20%.

Se a HbA1c persistir acima do alvo desejado pode-se empregar uma terceira dose da pré-mistura antes do almoço para cobrir esta refeição.

Como no indivíduo não diabético a secreção basal de insulina representa

cerca de 50% da secreção total do hormônio, a formulação de Humalog Mix 50 (insulina lispro 50% e os demais 50% uma suspensão de insulina lispro protamina) seria a apresentação ideal da mistura.

O paciente ao qual se indicaria a Mix 50, 3 vezes ao dia (antes de cada uma das refeições principais), seria aquele diabético do tipo 2 em uso de uma ou duas doses de insulina (humana ou pré-misturas de análogos, insulina basal ou misturas preparadas imediatamente antes do uso) ou também agentes orais e que necessitam de melhor controle da glicemia. Além disso, são indicações para as três doses de Mix 50: HbA1c acima do alvo desejado e glicemias pré-refeições acima de 110 mg/dL. Finalmente, indicar-se-ia a pré-mistura mesmo quando com um aumento na dose de insulina corrente não se conseguisse alcançar o alvo desejável em jejum/pré-refeição ou pelo risco de hipoglicemia.

O emprego da Mix 50 seria também recomendado aos pacientes com apenas duas refeições principais ao dia, podendo ser administrada a Humalog Mix 50 duas vezes ao dia, com adição de uma terceira injeção, se necessário.

Injeção de Mix 50 antes do jantar (no regime de insulina 2 ou 3 vezes ao

dia) poderá ser substituída por Mix 25 ou Novo Mix 30, se for observada hiperglicemia de jejum causada por rebote de hipoglicemia noturna.

Indica-se dividir a dose total diária de insulina em três, injetar um terço SC antes de cada refeição e aumentar a dosagem gradualmente, ajustando de acordo com as necessidades. Com certa frequência, se o almoço (ou outra refeição) for a refeição com maior ingestão alimentar, deveremos fornecer 40% da dose total. Quanto à medicação oral, recomenda-se manter ao menos a metformina, 850 a 1.700 mg/dia em doses divididas. Eventualmente, outros hipoglicemiantes orais também podem ser mantidos.

Caso a dosagem total de insulina seja superior a 100 U/dia, a dose de Mix 50 para ajuste seria o dobro da indicada acima.

Se os alvos glicêmicos não forem alcançados após 3 a 4 meses do regime de três doses de Mix 50, sugere-se passar ao esquema de basal/bólus de múltiplas injeções diárias.

Pré-misturas podem, ainda, ser de utilidade para pacientes com dificuldades visuais que tenham problemas com o acerto de doses, bem como para idosos ou indivíduos com dificuldades motoras que possam comprometer

sua capacidade de efetuar misturas corretas dos dois tipos de insulina (ultrarrápida ou rápida e intermediária).¹⁸

A fim de obter combinações NPH/regular diferentes de 70/30, pode-se misturá-las na mesma seringa, e possibilitar melhores ajustes de dose e controle dos níveis de glicemia pós-prandial. A mistura de análogos de ação ultrarrápida com insulina NPH na mesma seringa não é recomendada, exceto se for imediatamente aplicada, posto que essa não é uma mistura estável.

Pacientes idosos e/ou de baixa escolaridade podem apresentar dificuldades em conseguir preparar a quantidade exata de cada uma das insulinas prescritas, o que resulta em mau controle glicêmico. Com a disponibilidade de canetas há a possibilidade de aplicar as insulinas de ação rápida ou ultrarrápida e as sem pico separadamente.

Para o DM2, a dose total de insulina varia em torno de 0,5 a 1,5 U/kg/dia,¹⁰ dependendo do grau de resistência à insulina e particularmente do grau de obesidade, sendo tanto maior quanto mais alto for o índice de massa corporal (IMC), e menor quando da associação ao esquema de tratamento com drogas que diminuem a resistência à insulina, como a metformina e as glitazonas. O ajuste das doses de insulina deve ser feito em bases individuais, dependendo dos resultados do automonitoramento da glicemia capilar. Os esquemas de emprego das insulinas basal e prandial, bem como das pré-misturas, e as sugestões da sua distribuição em relação à dose total de insulina diária são variáveis (Quadro 4).

Uma observação particularmente útil para o DM2 é que o fornecimento da maior parte da dose de insulina intermediária pela manhã, como estabelecido no passado e ainda utilizado por muitos médicos, poderia induzir risco de hipoglicemia antes do almoço e,

QUADRO 4 Esquemas mais utilizados na insulinização do DM2 e doses iniciais de insulina basal

ANTES DO DESJEJUM	ANTES DO ALMOÇO	ANTES DO JANTAR	AO DEITAR
1. R/UR 2x/DIA + NPH 2x/DIA			
1/2 dose total		1/2 dose total	
1/2 NPH		1/2 R/Ur	1/2 NPH
1/2 R/Ur			
2. R/UR 3x/DIA + NPH 2x/DIA			
1/2 dose total		1/2 dose total	
1/2 NPH			1/2 NPH
1/3 R/Ur	1/3 R/Ur	1/3 R/Ur	
3. R/UR 3x/DIA + NPH 3x/DIA			
1/3 NPH	1/3 NPH		1/3 NPH
1/3 R/Ur	1/3 R/Ur	1/3 R/Ur	
4. REGIME BASAL – BOLUS COM NPH			
70% dose total		30% dose total	
30% R/Ur	20% R/Ur	20% R/Ur	NPH
5. REGIME BASAL – BOLUS COM GLARGINA OU DETEMIR			
50% dose total		50% dose total	
15% R/Ur	20% R/Ur	15% R/Ur	Glargina/ Detemir
6. PRÉ-MISTURAS COM ANÁLOGOS DE AÇÃO ULTRARRÁPIDA* 2x/DIA			
50% dose total		50% dose total	
7. PRÉ-MISTURAS COM ANÁLOGOS DE AÇÃO ULTRARRÁPIDA* 3x/DIA			
30% dose total	40% dose total	30% dose total	

com frequência, ao fim da tarde, necessitando da ingestão de lanches em torno das 10 horas e à tarde, entre 16 e 17 horas, o que resulta em maior ingestão calórica e piora do controle do diabetes. Sendo assim, o regime conhecido com 2/3 e 1/3 (2/3 da dose de NPH da manhã e 1/3 da dose de NPH antes de dormir) deve ser evitado. Dessa forma, evita-se a hiperinsulinização – e consequente risco de hipoglicemia – durante a manhã.

Como alternativa, no grupo de pacientes em esquemas mais intensivos de tratamento, podem-se usar, para si-

mular a secreção fisiológica de insulina, múltiplas aplicações diárias (≥ 3 aplicações/dia) de insulina de ação ultrarrápida antes das refeições e de ação intermediária (NPH) ou prolongada (glargina ou detemir) para a suplementação basal, assim obtendo-se melhor controle glicêmico.¹⁹ Nesses casos, a proporção de insulina por período (café da manhã, almoço e jantar) é semelhante. Do mesmo modo, quando existe hipoglicemia no início da madrugada ou hiperglicemia de manhã, pode-se desdobrar a terceira aplicação, mantendo a insulina rápida ou ultrarrá-

pida no jantar e passando a NPH ao deitar, adicionando, então, uma quarta aplicação. Como resultado do aumento do número de injeções poderá haver diminuição da incidência de hipoglicemias, além de melhora do controle glicêmico, pelo fornecimento de um perfil mais fisiológico de insulina.

Nos casos de DM2 em que já houver exaustão pancreática, o tratamento com insulina pode chegar à insulinização intensiva, ou seja, ao esquema basal/*bolus*, com análogos de ação prolongada (glargina ou detemir) associados a análogos ultrarrápidos usados nas refeições com a contagem de carboidratos.

As insulinas glargina e detemir seriam aplicadas geralmente uma única vez ao dia, em horários fixos, em qualquer horário, e, caso haja necessidade, pode-se fazer duas aplicações ao dia, com intervalos em torno de 12 horas. Nenhuma delas pode ser misturada com outras insulinas.

Como alternativa para pacientes com DM2 que já apresentam falência pancreática plena, que necessitam de altas doses de insulina e que não responderam ao tratamento com múltiplas doses de insulina, é possível optar-se pela utilização da bomba de insulina subcutânea – algo impensável para pacientes com DM2 até há pouco tempo.²⁰

Finalmente, existem estudos que mostram que a implementação precoce de um tratamento insulínico intensivo, de curta duração, por infusão contínua subcutânea de insulina ou injeções múltiplas de insulina diária, pode induzir euglicemia sustentada em pacientes com DM2 recém-diagnosticado enquanto sem qualquer medicação antidiabética. A remissão do diabetes, nesses estudos, persistiu por um ano após a suspensão da terapia insulínica em cerca de 46% desses pacientes. Su-

QUADRO 5 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
O DM2 é uma doença progressiva, podendo evoluir para uma redução significativa da secreção de insulina que exige a introdução da insulinoterapia	A
Recomenda-se introduzir precocemente a insulinoterapia quando os níveis de A1c forem > 7, para evitar as complicações crônicas do diabetes	B
O tratamento combinado pela introdução de uma única dose de insulina noturna é considerado estratégia preferencial para o início da terapia insulínica no paciente DM2 em uso de ADOs	B
O uso de análogos de insulina em regime basal-bólus, em princípio, reproduz melhor a insulinemia fisiológica, exibe maior previsibilidade no controle glicêmico e reduz o risco de hipoglicemias em comparação com o esquema combinado de insulinas NPH +R	B
As combinações de doses fixas nas preparações pré-misturadas de insulina constituem uma maneira mais simples na introdução da insulinoterapia no paciente DM2, mas não permitem o ajuste separado de cada um de seus componentes	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.

geriu-se que a melhora na função da célula β , especialmente a recuperação da primeira fase da secreção de insulina, seria a responsável pela capacidade da terapia insulínica intensiva para induzir a euglicemia sustentada. Entretanto, deve-se indicar que, em todas as séries de pacientes que foram estudados, exceto uma, o IMC estava dentro ou pouco acima do intervalo da normalidade (pacientes chineses, sul-coreanos e taiwaneses), o que não é frequente nos países ocidentais, em que a maioria dos pacientes está obesa. Pode-se sugerir, ao menos para os pacientes asiáticos, que estes mostravam um fenótipo diferente da moléstia com falência predominante da célula β e muito menos resistência à insulina (C).

REFERÊNCIAS

1. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type

II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes*. 1995; 44(7589820): 1249-58.

2. McMahan GT, Dluhy RG. Intention to treat-initiating insulin and the 4-T study. *The New England journal of medicine*. [10.1056/NEJMe078196]. 2007; 357(17890233):1759-61.
3. Inzucchi S, Bergenstal R, Buse J, 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*. [10.2337/dc12-0413]. 2012; 35(6):1364-79.
4. Sociedade Brasileira de Diabetes. Posicionamento Oficial nº 3 de 2011. Algoritmo para o tratamento do diabetes do tipo 2. Atualização de 2011. 2011; 1-32.

5. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA et al. AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013. *Endocrine Practice*. 2013; 19(2): 327-36.
6. Nathan D, Buse J, Davidson M, Ferrannini E, Holman R, 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*. [10.2337/dc08-9025]. 2009; 32(1): 193-203.
7. Lasserson D, Glasziou P, Perera R, Holman R, Farmer A. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia*. [10.1007/s00125-009-1468-7]. 2009; 52(10): 1990-2000.
8. Hirsch IB. Insulin analogues. *The New England journal of medicine*. [10.1056/NEJMr040832]. 2005; 352(15647580):174-83.
9. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, Insulin Glargine Study I. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003; 26(14578243):3080-6.
10. Holleman F, Gale E. Nice insulins, pity about the evidence. *Diabetologia*. [10.1007/s00125-007-0763-4]. 2007; 50(9):1783-90.
11. Sociedade Brasileira de Diabetes. Insulinoterapia intensiva e terapêutica com bombas de insulina. Atualização Brasileira sobre Diabetes. Rio de Janeiro: Diagraphic Editora; 2006.
12. Chapman TM, Perry CM. Insulin detemir: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2004; 64(15516157): 2577-95.
13. Oiknine R, Bernbaum M, Mooradian AD. A critical appraisal of the role of insulin analogues in the management of diabetes mellitus. *Drugs*. 2005; 65(15669878):325-40.
14. 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 of systematic reviews(Online)*. [10.1002/14651858.CD003287.pub4]. 2006(16625575): CD003287.
15. Fonarow G. Approach to the management of diabetic patients with heart failure: Role of thiazolidinediones. *American heart journal*. [10.1016/j.ahj.2004.04.033]. 2004; 148(4): 551-8.
16. Kaul S, Bolger A, Herrington D, Giugliano R, Eckel R. Thiazolidinedione Drugs and Cardiovascular Risks. *Journal of the American College of Cardiology*. [10.1016/j.jacc.2010.02.014]. 2010; 55(17):1885-94.
17. Roach P, Trautmann M, Arora V, Sun B, Anderson JH. Improved postprandial blood glucose control and reduced nocturnal hypoglycemia during treatment with two novel insulin lispro-protamine formulations, insulin lispro mix25 and insulin lispro mix50. *Mix50 Study Group. Clinical Therapeutics*. 1999; 21(10321421):523-34.
18. Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, Scism-Bacon J, Jiang H, Martin S. Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents: prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bó-lus (glargine/lispro) therapy. *Diabetes Care*. [10.2337/dc07-1122]. 2008; 31(17934150):20-5.
19. Robbins DC, Beisswenger PJ, Ceriello A, Goldberg RB, Moses RG, Pargalos EM et al. Mealtime 50/50 basal + prandial insulin analogue mixture with a basal insulin analogue, both plus metformin, in the achievement of target HbA1c and pre- and postprandial blood glucose levels in patients with type 2 diabetes: a multinational, 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. *Clinical Therapeutics*. [10.1016/j.clinthera.2007.11.016]. 2007; 29(18158076):2349-64.
20. Leinung MC, Thompson S, Luo M, Leykina L, Nardacci E. Use of insulin pump therapy in patients with type 2 diabetes after failure of multiple daily injections. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. [10.4158/EP12104.OR]. 2013; 19(22982794):9-13.

Tratamento combinado: drogas orais e insulina no diabetes *mellitus* tipo 2

Inúmeras evidências têm demonstrado que o bom controle glicêmico geralmente previne o surgimento das complicações crônicas que constituem as principais causas de mortalidade, morbidade e piora da qualidade de vida do paciente com diabetes (A).¹ Todavia, nem sempre a manutenção persistente da glicemia em níveis que espelhem o fisiológico é obtida pela utilização de um único agente terapêutico, sendo então indicada a adição de uma segunda ou terceira droga antidiabética, ou a da introdução da insulino terapia para que se alcance melhor adequação do controle glicêmico necessário para a prevenção das alterações crônicas do diabetes.¹

O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é uma doença de característica progressiva cuja história natural da perda crescente da capacidade secretora de insulina se inicia muito antes do diagnóstico clínico da doença.¹ Em fases iniciais do DM2 pode-se obter bom controle glicêmico por mudanças no estilo de vida do paciente. Contudo, em função da perda gradual da capacidade secretória das células beta pancreáticas, que geralmente ocorre com a evolução da doença, torna-se necessária a introdução de drogas antidiabéticas orais (DAOs) ou insulinização exógena (A).² Quando o controle glicêmico persiste inadequado, apesar do uso de DAOs isoladamente ou em terapia combinada, indica-se insulino terapia

(A).² Uma alternativa à introdução da insulina em substituição ao tratamento com drogas orais é a administração de insulina em adição ao tratamento com DAOs. A combinação do uso da insulina em associação a DAOs teria como potenciais vantagens a melhor aceitação do uso da insulina pelo paciente (pelo temor de utilizar múltiplas injeções diárias), a redução da quantidade e do número de doses de insulina utilizada, o menor risco de hipoglicemias e o menor ganho de peso. A razão lógica de sua utilização se baseia no conceito de que os efeitos terapêuticos da insulina potencialmente se tornariam mais ativos, quando associados aos efeitos dos diferentes hipoglicemiantes nas principais alterações fisiopatológicas que caracterizam o diabetes *mellitus* tipo 2, tais como a resistência à insulina, o aumento da secreção pancreática de insulina e a redução da secreção hepática de glicose.²

Entretanto, apesar do elevado número de estudos visando demonstrar um algoritmo de tratamento que se mostre mais eficaz e seguro para ser sistematicamente seguido no acompanhamento do paciente DM2, não se tem conseguido chegar a um esquema de consenso, considerando a heterogeneidade das características clínicas individuais do diabetes nos diferentes pacientes. Há vários resultados conflitantes em função da grande diferença das metodologias e do desenho de es-

tudo utilizados, da falta de estudos randomizados, da diversidade de esquemas e medicamentos empregados, além dos inúmeros esquemas de doses e de tipos de insulina usados nas comparações. Nesse contexto, apresentaremos e discutiremos a seguir as evidências obtidas por estudos clínicos publicados sobre as potenciais vantagens, limitações e efeitos indesejáveis dos diferentes esquemas de combinação de agentes antidiabéticos disponíveis, visando à melhor adequação terapêutica do paciente com DM2.

TRATAMENTO COMBINADO DE INSULINA COM SULFONILUREIAS E METFORMINA

A maioria dos estudos compara o uso de insulina em monoterapia com o tratamento combinado (TC) de insulina com metformina, sulfonilureias ou ambas, por serem as drogas com maior tempo de utilização e mais amplamente empregadas. Três revisões realizadas na década de 1990, que compararam os efeitos da adição de insulina à sulfonilureia com a insulino terapia isolada, obtiveram resultados controversos. Enquanto Peters e Davidson³ concluíram que o tratamento combinado com sulfonilureias em pacientes com DM2 que usavam insulina apresentavam resultados pouco vantajosos, Pugh *et al.*⁴ e Johnson *et al.*⁵ o recomendavam, con-

siderando que apresentavam melhor eficácia terapêutica (B). Após publicação de Yki-Jarvinen, em 2001,⁶ (B), que observou melhora do controle glicêmico em pacientes DM2 que já não mais conseguiam um bom controle glicêmico utilizando somente DAOs, ao adicionar uma dose noturna de insulina, passou-se a enfatizar mais o emprego da terapia combinada da insulina com DAOs, especialmente com o uso de metformina em TC com insulina em uma dose noturna ao deitar (insulina *bedtime*). Esse esquema de terapêutica traria como vantagens não somente maior eficácia para o controle glicêmico, mas também menor risco de hipoglicemia e de ganho de peso, além de maior receptividade dos pacientes à nova terapia, quando comparada com a introdução de terapia exclusiva com insulina (B).⁶ Entretanto, esses achados não foram consistentemente confirmados por outras publicações.

Recentemente foi publicada por Goudswaard *et al.* uma extensa revisão de literatura, em estudo de metanálise para a Biblioteca Cochrane (B),⁷ avaliando 1.811 pacientes em 20 estudos controlados e randomizados que compararam o uso isolado de insulina com o tratamento combinado de insulina com DAOs, que incluía sulfonilureia (75%), metformina (4%) ou ambas (21%). Nesse trabalho os autores procuraram fazer uma análise mais extensa e pormenorizada do tema que considerava não somente a eficácia do controle glicêmico, mas também os efeitos no ganho de peso e no risco de hipoglicemias. Os parágrafos seguintes apresentam os resultados dessa avaliação.

Com relação ao controle glicêmico, em 21 comparações dos 13 estudos de sua revisão sistemática, a metanálise de Goudswaard *et al.* (B)⁷ não observou benefícios estatisticamente significativos no uso combinado de insulina neu-

tral protamine Hagedorn (NPH) *bedtime* e DAOs em relação ao uso de insulinoterapia isolada (uma ou duas injeções diárias). A exceção do estudo de Yki-Jarvinen já citado (B)⁶ que, combinando insulina e metformina, observou redução significativa nos níveis de hemoglobina glicada (A1c) e na dose de insulina administrada. Entretanto, o autor da metanálise pondera que tal estudo não se tratava de um protocolo de intenção de tratamento a um alvo preestabelecido, que 21% dos pacientes incluídos abandonaram o estudo antes de concluído e que os resultados não foram devidamente interpretados. Quando comparado à monoterapia de insulina em uma única dose diária, o tratamento combinado de insulina com DAOs apresentou redução dos níveis de A1c de 0,3%. Entretanto, quando comparado ao uso de duas doses diárias de insulina (NPH ou mistura), o tratamento combinado se mostrou menos efetivo que o uso isolado da insulina (A1c: -0,4%). Não se chegou a um resultado conclusivo quanto à qualidade de vida relatada em quatro estudos. Na avaliação geral, quando comparada ao uso de insulina em monoterapia utilizada em uma dose noturna, a terapia combinada com DAOs se associou à redução relativa de 46% no requerimento diário de insulina em monoterapia. Quando comparado aos regimes de NPH aplicada duas ou mais vezes ao dia, o efeito poupador de insulina no TC com DAOs e insulina NPH em uma única dose noturna se associou a uma redução relativa do requerimento de insulina de 57%, 29% e 64%, quando foram utilizadas respectivamente sulfonilureias, metformina (B).^{7,8} Por permitir controle glicêmico semelhante ao da insulinoterapia em uma dose diária, do ponto de vista prático o TC com uma injeção de insulina NPH ao deitar é potencialmente útil ao mé-

dico para tentar vencer barreiras de resistência do paciente à introdução da insulinoterapia.^{7,8}

No que concerne ao risco de hipoglicemias, apesar da heterogeneidade dos critérios de sua definição, dos 14 estudos publicados 13 indicaram não haver redução significativa de episódios hipoglicêmicos sintomáticos ou bioquímicos entre o uso de insulina isolada ou combinada às DAOs. Apenas um estudo que associou insulina à metformina observou menor frequência de episódios hipoglicêmicos no TC em relação ao uso de insulinoterapia isolada, apesar de melhoria significativa do controle glicêmico (C).^{6,7}

Nos 10 estudos cujos dados permitiram a análise (13 comparações) do incremento de peso corporal foi observado que os pacientes que utilizaram insulina em monoterapia em uma dose noturna apresentaram ganho de peso significativamente maior do que os grupos de pacientes que fizeram uso de insulina combinado com DAOs em uma dose noturna, quando associada à metformina utilizada como único agente ou quando combinada à sulfonilureia. Cinco estudos que utilizaram duas ou mais doses diárias de insulina em monoterapia (NPH, pré-misturas ou análogos), em comparação à terapia combinada de sulfonilureia ou metformina, com uma ou mais doses diárias de insulina, não mostraram vantagens para o melhor controle glicêmico, exceto um estudo que utilizou o tratamento combinado com os dois agentes associados (B).⁹⁻¹³ Em todos esses estudos, observou-se menor ganho de peso no tratamento combinado. Quanto aos efeitos adversos e de abandono do protocolo a eles devidos, poucos estudos o relataram sistematicamente, prejudicando sua avaliação.

Nos comentários finais do estudo de metanálise, os autores concluem

que, em pacientes com DM2, o uso de terapia combinada com metformina, sulfonilureias ou ambas apresenta resultados semelhantes aos da insulino-terapia em monoterapia, ocorrendo entretanto, menor ganho de peso quando se adiciona metformina e maior redução do requerimento de insulina com o uso da sulfonilureia. Quanto à discrepância em relação aos demais estudos, a observação de Yki-Jarvinen que preconiza o uso da metformina combinada com a insulina *bedtime* deverá ser objeto de novos estudos conclusivos (B).⁷

Quanto a outros parâmetros analisados em todos os estudos selecionados com o TC, poucos foram os pacientes que apresentaram alguma alteração na qualidade de vida, nos níveis de lipoproteínas, triglicerídeos e outros lipídios. Faltam estudos que indiquem vantagens do TC no desenvolvimento de complicações macro e microvasculares.

Análises mais recentes que incluíram estudos com até um ano de duração, comparando o uso de insulinas pré-misturas em uma ou duas doses diárias, análogos de insulina de longa duração em uma única dose diária com TC com sulfonilureias e metformina não demonstraram maior eficácia em melhorar o controle glicêmico, mas indicaram poder reduzir o risco de eventos hipoglicêmicos graves e se associar a menor ganho de peso (B).¹³⁻¹⁵

TRATAMENTO COM OUTROS ANTIDIABÉTICOS ORAIS

TIAZOLIDINEDIONAS (TZDs)

Estudos de adição de insulina a pacientes que utilizam TZDs (troglitazona, rosiglitazona e pioglitazona) demonstraram graus variáveis de redução da A1c em níveis semelhantes aos observados com outras DAOs (0,5% a 1,5%). Entre-

tanto, poucos são os estudos controlados que comparam o uso de TZDs com o uso isolado de insulina, além disso a aprovação do produto não recomenda o seu uso em pacientes que utilizam insulina. Em um grupo de 88 portadores com DM2 nos quais se comparou o uso isolado de insulina e TC com troglitazona ou metformina, foi demonstrada redução dos níveis de A1c significativamente maior e requerimento menor da dose de insulina no grupo com TC com essa droga.¹⁶ Em outro estudo randomizado que avaliou 281 pacientes em controle glicêmico inadequado com sulfonilureia comparando o uso de insulina pré-mistura isolada ou combinada com pioglitazona por 18 semanas de tratamento, observou-se redução significativa nos níveis de A1c no grupo com terapia combinada. Entretanto, no grupo que utilizou pioglitazona, verificou-se ganho de peso expressivo (B).¹⁷ Por terem sido retiradas do mercado duas das três tiazolidenidionas (troglitazona e rosiglitazona), o uso combinado de ADOs com tiazolidenidionas deve obviamente se restringir a utilização da pioglitazona.

GLINIDAS

O uso de glinidas (repaglinidas e nateglinidas) em adição à insulina foi benéfico no controle glicêmico de pacientes que ainda dispõem de reserva de secreção de insulina (B).^{18,19} Contudo, a análise conclusiva desse achado é prejudicada em razão do pequeno número de estudos randomizados.^{19,20} Recente estudo de metanálise sobre o uso de glinidas, em que somente se comparou o uso de insulina combinada com glinidas e o tratamento combinado de insulina com outras DAOs (TZDs, metformina e acarbose), não observou vantagem consistente em fa-

vor da combinação com glinidas. Todavia, nessa metanálise não se incluíram comparações entre o uso de insulina isolada e o uso combinado de glinidas com insulina.²⁰

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 GLP-1 (incretinomiméticos), que possuem uma ação mais duradoura que o hormônio natural por apresentarem maior resistência a sua degradação sistêmica, e os inibidores da enzima DPP-IV que reduzem e retardam a degradação do GLP-1 natural.^{21,22}

INCRETINOMIMÉTICOS

Atualmente estão disponíveis comercialmente dois produtos comerciais: o exanatide, um análogo sintético que é 53% de homólogo ao GLP-1 e deve ser administrado por via subcutânea em doses de 5 mg ou 10 mg antes da refeição da manhã e da noite, e o liraglutide, um agonista sintético com 98% da sequência linear do GLP-1, administrado por via subcutânea em uma dose diária. Por ser uma classe de drogas de desenvolvimento recente, não são ainda disponíveis estudos de longo prazo com número elevado de participantes, tanto em monoterapia como no tratamento com outras drogas antidiabéticas.^{10,22}

Exanatide

Diversos estudos clínicos realizados com o exanatide em monoterapia por

um período de até 24 semanas demonstraram redução da A1c em relação aos valores basais de 0,7% a 0,9% e reduções estatisticamente significativas das glicemias de jejum e pós-prandiais, quando comparadas ao uso de placebo (A). Quando o exanatide foi associado a um ou dois agentes antidiabéticos orais observou-se uma redução da A1c entre 0,4% e 1,5% em relação ao basal em estudos com duração de até 30 semanas (B). Não foram evidenciadas diferenças significativas na capacidade redutora da glicemia quando o exanatide foi associado somente com a metformina, sulfonilureia e tiazolidenidionas ou quando duas ou mais dessas drogas foram combinadas. Apesar de não indicado em bula, o uso combinado de exanatide com insulina, avaliado em um estudo realizado com pacientes diabéticos obesos mal controlados, demonstrou após 26 semanas redução do basal da A1c de 0,6% (B). Um efeito benéfico, além do melhor controle glicêmico, para pacientes DM2 do uso de exanatide, tanto em monoterapia como em uso combinado com um ou dois agentes, foi a redução significativa da perda de peso corporal (entre 0,9 kg e 3,1 kg) (A) e a redução dos valores da pressão sistólica e diastólica entre 1,7 mmHg e 3,4 mmHg (C).²⁰⁻²³

O principal efeito adverso observado no uso do exanatide em uso isolado ou combinado com outros agentes antidiabéticos foram os sintomas gastrointestinais, especialmente as náuseas, geralmente transitórias, que nos diferentes estudos publicados ocorreram entre 3% e 51% dos pacientes observados (A). Relatos de vômito descritos em 4% a 19% dos estudos. A presença de hipoglicemia ocorreu em 4% a 11% dos casos em monoterapia ou no tratamento combinado, mas

praticamente não foram observados episódios de hipoglicemias graves (B). A maior incidência de hipoglicemia ocorreu em pacientes em uso combinado com sulfonilureias em que a incidência hipoglicêmica descrita variou entre 15% e 36% dos pacientes estudados. A presença de anticorpos observada variou entre 27% e 49% dos pacientes; entretanto se mostrou associada a outros efeitos adversos ou a menor eficácia da sua terapêutica, exceto em pacientes com níveis muito elevados de anticorpos nos quais se observou redução de sua eficácia terapêutica (B). Em pacientes com insuficiência renal foi observado redução da depuração do exanatide, portanto, não é recomendado o uso desse agente em pacientes com insuficiência renal moderada e grave.²¹⁻²⁵

Liraglutide

A utilização do liraglutide em monoterapia por 52 semanas, em doses de 1,2 mg e 1,8 mg administradas uma vez ao dia, resultou em redução da A1c de -0,4% a -1,14% (A). Nos estudos clínicos em que o liraglutide 1,2 mg/dia foi associado a outros um ou dois antidiabéticos orais observou-se redução da A1c entre 0,4% e 1,5%, valores estatisticamente significativos em relação ao placebo (B). Independentemente do tipo de antidiabético oral isolado em conjunto, o uso combinado de doses de 1,2 mg-1,8 mg de liraglutide associou-se à redução de pelo menos 1% nos níveis de A1c, (A). Além de melhora do controle glicêmico, o uso de 1,2 mg e 1,8 mg de liraglutide por períodos com duração entre 26 e 52 semanas produziu redução do peso corporal de 1,6 kg a 3,2 kg (A). Com o uso de 1,2 mg de liraglutide também foi observada redução da pressão arterial entre 2,1 mmHg e 6,7

mmHg, e em um estudo da combinação com tiazolidenidiona e metformina observou-se redução dos níveis de triglicerídeos e LDL-C, quando comparada ao placebo (C).^{25,26}

Os efeitos adversos observados pelo uso do liraglutide são semelhantes aos descritos para o exanatide, predominando os sintomas gastrointestinais, especialmente a náusea que ocorreu nos diferentes estudos em 5% a 40% dos pacientes (A). Em um estudo comparativo com exanatide, apesar de a incidência de náuseas ser inicialmente similar entre os dois grupos, esta se mostrou menos persistente com o uso do liraglutide (B). Assim como observado no uso do exanatide, a incidência de hipoglicemia com o liraglutide é também baixa, variando entre 3% e 12%, sendo os valores mais elevados observados quando a sulfonilureia foi associada (entre 5% e 27% dos pacientes). A presença de anticorpos ocorreu em menor frequência (4% a 13%), quando comparada com o exanatide.¹⁸⁻²¹

Em recente estudo de revisão sistemática referente a adição terapêutica de agonistas de receptores de GLP-1 à insulina em pacientes com diabetes tipo 2, Berlie H *et al.*, avaliando 1.195 trabalhos publicados que apresentavam nos termos de busca drogas incretinomiméticas e insulina, somente conseguiram selecionar quatro estudos clínicos que preenchessem os critérios de sua análise: estudos randomizados em seres humanos que compararam o uso de drogas incretinomiméticas combinada com insulina com ou sem DAOs com o uso de insulina isolada com ou sem DAOs. Em sua análise dos resultados, concluem que o TC de incretinomiméticos com insulina possibilitou redução adicional dos níveis de A1c (0,6%-0,88%) e foi obtida redução do reque-

rimento diário de insulina basal e dos níveis das glicemias pós-prandiais sem que a melhoria do controle glicêmico tivesse resultado em aumento dos episódios de hipoglicemia. A redução do peso corporal foi observada em todos os estudos nos quais o liraglutide foi utilizado. Os efeitos colaterais mais observados foram os gastrointestinais (náusea, vômitos e diarreia) e não se observaram casos de pancreatite. Considerando o curto tempo de uso e a casuística baixa para melhor análise dos grupos que utilizavam diferentes esquemas de uso de drogas, os autores consideram que somente estudos maiores e com um desenho mais específico são necessários para que se possa obter melhor conclusão de seu emprego na rotina clínica.

INIBIDORES DE DPP-4

A outra classe de medicamentos baseados em incretinas em uso são os bloqueadores de DPP-4, que apresentam como vantagem em relação aos produtos incretinomiméticos a maior comodidade posológica, uma vez que a via de administração que é a oral em uma ou duas tomadas diárias, que podem ser ingeridas conjuntamente com outro fármaco antidiabético oral no mesmo comprimido. No Brasil estão disponíveis comercialmente três produtos: a sitagliptina, a vildagliptina e a saxagliptina.

Por serem substâncias de desenvolvimento recente, não estão ainda disponíveis estudos clínicos de longa duração. Em estudos de metanálise até 2009, observou-se em 30 artigos publicados, que utilizaram um dos três produtos acima citados, redução dos níveis de A1c entre 0,4% e 0,9% em monoterapia e entre 0,45% e 1,9% quando combinados a 1 ou 2 antidia-

béticos orais (metformina, sulfonilureias e tiazolidenidionas) (B).

Quanto aos outros benefícios, além da melhoria do controle glicêmico, as gliptinas demonstraram um efeito benéfico discreto em relação a dislipidemia em alguns estudos e um efeito neutro em relação ao peso corporal. Efeitos colaterais gastrointestinais como náuseas e vômitos, frequentemente observados no uso de incretinomiméticos, são raramente relatados em pacientes utilizando inibidores do DPP-4 (A). Um dos poucos efeitos indesejáveis relatados em alguns estudos incluídos em um trabalho de metanálise de pacientes tratados com gliptinas foi um discreto aumento de risco para infecções respiratórias e de trato urinário e de cefaleia (B). Eventos hipoglicêmicos são raros, predominantemente em pacientes com tratamento combinado com sulfonilureias (B).²¹⁻²⁷

Por ser uma das principais ações dos inibidores do DPP-4 a manutenção de maior tempo de ação das incretinas circulantes, estimulando a secreção pancreática endógena de insulina, o seu emprego é conceitualmente indicado em pacientes DM2 que disponham ainda de capacidade secretória de insulina endógena. Em pacientes com falência secundária a terapia com secretagogo de insulinas espera-se uma ação menos efetiva das gliptinas. Há relatos de benefícios do controle glicêmico em pacientes utilizando insulinas basais, provavelmente relacionados com uma ação desses agentes no bloqueio da secreção de glucagon pelas células alfas pancreáticas. Entretanto, atualmente não há estudos específicos randomizados em número adequado que possibilitem um estudo de metanálise ou que indiquem a sua utilização em TC com insulina (B).²¹⁻²⁵

INIBIDORES DA α -GLICOSIDADE

Poucos são os estudos randomizados controlados com longa duração e elevada casuística de pacientes que analisaram o tratamento combinado de inibidores da α -glicosidade com outros agentes antidiabéticos orais ou insulina, de modo que não há evidências convincentes sobre as potenciais vantagens de seu emprego.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O TC de insulina com DAOs possibilita controle comparável ou até superior ao uso isolado de insulina, especialmente quando é administrada em uma única dose diária. O TC com metformina teria como potencial vantagem a obtenção de melhor controle glicêmico associado a menor ganho de peso e menor risco de hipoglicemia, mas pode ter como desvantagem a maior dificuldade posológica, complicando a aderência ao tratamento. Comparado à monoterapia com insulina, o TC pode reduzir o requerimento diário de insulina, especialmente com o uso de sulfonilureia ou TZDs. O TC com uma dose noturna de insulina pode auxiliar o clínico a vencer a resistência do paciente ao uso desse hormônio. O emprego do tratamento combinado de incretinomiméticos com outros agentes antidiabéticos orais constitui uma opção potencialmente efetiva para a obtenção de melhor controle glicêmico, especialmente em pacientes diabéticos obesos, por promover a perda ou manutenção do peso corporal. Apesar dos inúmeros estudos e das potenciais vantagens de seu emprego, faltam evidências mais sólidas para que se possa recomendar sistematicamente determinado tipo ou regime de tratamento com base no TC de DAOs com insulina.

QUADRO 1 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
As complicações crônicas do diabetes podem ser evitadas ou retardadas através da manutenção do bom controle glicêmico	A
O DM2 é uma doença de característica progressiva de forma que com o evoluir da afecção é necessária a introdução da insulinoterapia	A
Pacientes em monoterapia e especialmente no uso combinado de metformina, sulfonilureias e tiazolidinonas em falência pancreática secundária, a introdução da insulina noturna (<i>bedtime</i>) permitiria um menor ganho de peso, e de menos episódios de hipoglicemia e maior receptividade à introdução da insulinoterapia	B
O TC de ADO com insulina é potenciamente uma alternativa no tratamento insulínico feito em monoterapia, mas é menos eficaz ao tratamento insulínico em doses múltiplas de insulina	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 A1c, redução moderada do peso corporal do paciente	A
O uso de inibidores de DPP-4 é a nova opção terapêutica do DM2 baseada na maior ativação do GLP-1, resultando no estímulo da secreção da insulina e menor secreção de glucagon pancreático	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

- UK Prospective Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulfonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in type 2 diabetes mellitus (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352:837-53.
- 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. UK Prospective 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 metaanalysis. *Diabetes Care*. 1992; 15:953-9.
- Johnson JL, Wolf SL, Kabadi UM. Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type II diabetes. A meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials. *Arch Int Med*. 1996; 156(3):259-64.
- Yki-Jarvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24(4):758-67.
- Goudswaard NA, Furlong NJ, Valk GD, Stolk RP, Rutten GEHM. Insulin monotherapy versus combination of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004. Issue 4. Art. n. CD003418. DOI: 10.1002/14651858.CD003418.pub2.
- Goudswaard AN, Stolk RP, Zuitthoff P, de Valk HW, Rutten GE. Starting insulin in type 2 diabetes: continue oral hypoglycemic agents? A randomized trial in primary care. *J Fam Pract*. 2004; 53:393-9.
- Esken S, Kelsberg G, Hitchcock K. What is the role of combination therapy (insulin plus oral medication) in type 2 diabetes? *J Clin Pract*. 2006; 55(11):1001-3.
- Stehouwer MHA, DeVries JH, Lumeij JA, et al. Combined bedtime insulin-daytime sulfonylurea regimen compared with two different daily insulin regimens in type 2 diabetes: effects on HbA1c and

- hypoglycemia rate – A randomized trial. *Met Res Rev.* 2003; 9:148-52.
11. 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.
 12. 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; 8:39-48.
 13. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetes patients. *Diabetes Care.* 2003; 26:3080-6.
 14. Garber A J. Benefits of combination therapy of insulin and oral agents *Arch Intern Med.* 2003; 163:1781-2.
 15. Van Gaal IF and Leeuw IH. Rationale and options for combination therapy in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2002; 46 (suppl 1)M44-M50.
 16. Strowing SM, Aviles-Santa ML, Raskin P. Comparison of insulin monotherapy and combination therapy with insulin and metformin or insulin and troglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002; 25: 1691-8.
 17. Raz I, Stranks S, Filipczac R et al. Efficacy and safety of biphasic insulin aspart 30 combined with pioglitazone in type 2 diabetes in type 2 diabetes poorly controlled on glibenclamide (glyburide) monotherapy or combination therapy an 18-week randomized open label study. *Clin Ther.* 2005; 27:1432-43.
 18. De Luis DA, Aller R, Cuellar L. et al. Effect of repaglinide addition to NPH insulin monotherapy on glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001; 24: 1844-5.
 19. 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; 25:1685-90.
 20. Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle PL, Shepherd JP, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007. Issue 2. Art. n. CD004654. DOI: 10. 1002/14651858. CD004654.pub2.
 21. 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.
 22. Bosi E, Lucotti P, Setola E, Monti L, Piatti PM. Incretin based therapies in type 2 diabetes: a review of clinical results *Diab Res Clinical Pract.* 2008; 828:S102-S107.
 23. White J. Efficacy and safety of incretin based therapies: Clinical trial data *Am Pharm Assoc* 2009; 4(suppl 1):S20-S40.
 24. Waugh N, Cummins E , Royle P, Clar C, Marien M, Richter B and Philip S. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation *Health Technology Assessment* 2010; Vol. 14: No. 36 DOI: 10.3310/hta14360.
 25. Fakhoury WKH, Corinne LeReun C, Wright D. A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Clinical Trials Assessing the Efficacy and Safety of Incretin-Based Medications in Patients with Type 2 Diabetes *Pharmacology.* 2010; 86:44-57.
 26. Barnett A. linagliptin: a novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor with unique place in therapy. *Adv Ther* 2011; 28(6):447-59.
 27. Berlie H, Hurren KM and Pinelli NR. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as add-on therapy to basal insulin in patients with type 2 diabetes: a systematic review *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* 2012; 5:165-74.

Diabetes *mellitus* tipo 2 no jovem

INTRODUÇÃO

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

O aumento da prevalência de DM2 tem sido ainda associado com o aumento da industrialização e desenvolvimento socioeconômico. Dados recentes divulgados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) sugerem que 19% da população diabética mundial reside na Índia. *Screening* realizado em 126 estudantes indianos não graduados, para avaliar chance de desenvolver diabetes no futuro, encontrou 8%, 79% e 13% respectivamente de alto, moderado e baixo risco de desenvolver a doença (B).²

Não obstante novos relatos de DM2 em jovens europeus terem sido feitos (A),³ sua prevalência é ainda infe-

rior à da população americana, na qual representa 8% a 45% dos novos casos de diabetes (A).⁴

No Brasil, entretanto, os estudos ainda são raros. Recentemente foi avaliado um grupo de cerca de 100 adolescentes com antecedentes familiares para DM2 e outros fatores de risco para o desenvolvimento da doença e não foi encontrado nenhum caso de diabetes (B).⁵

Atualmente percebe-se que não se confirmou a impressão de uma epidemia de DM2 nos jovens. No maior e mais recente estudo populacional sobre a incidência de diabetes na juventude (0-19 anos), o *Search for Diabetes in Youth Study*, a prevalência de DM2 encontrada foi de 0,22/1.000 jovens, sendo a maioria dos casos de adolescentes de minorias étnicas. Nesses grupos de alto risco a incidência tem aumentado significativamente (A).⁶

O aumento na prevalência da obesidade na adolescência registrado nos últimos anos explicaria, em grande parte, o avanço do DM2 nas populações jovens, assim como o desenvolvimento da síndrome metabólica, associada a doenças cardiovasculares na maturidade (C, C, B).⁷⁻⁹ Estudo recente realizado em região da Espanha não encontrou DM2 em jovens caucasianos obesos, contudo, encontrou intolerância à glicose (IGT) em 9,6% e resistência insulínica (RI) em 13,5%, havendo correlação dos dois parâmetros com a se-

verdade da obesidade, presença de *acantose nigricans* (AN) e risco cardiovascular.¹⁰

Estudos recentes em adolescentes DM2 evidenciam o efeito do diabetes e da obesidade sobre complacência vascular, aumentando a rigidez dos vasos e demonstrando que o DM2 de início precoce pode ser mais agressivo do ponto de vista cardiovascular do que em adultos (A, C, B).¹¹⁻¹³ As elevadas taxas de obesidade na infância e na adolescência estão relacionadas com sedentarismo crescente e com mudança nos hábitos alimentares, frequentemente com dietas hipercalóricas e hipergordurosas (B).¹⁴

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

Uma das grandes preocupações do diagnóstico de DM2 no jovem é que algumas comorbidades, como a nefro-

patia, apresentam-se tão comuns na criança como no adulto DM2. Estudo retrospectivo recente, que avaliou dados de 48 pacientes, encontrou hipertensão em 52%, 35% de microalbuminúria e 33% de esteatose hepática. Nenhum caso de retinopatia foi diagnosticado (B).⁴

Esse desenvolvimento de complicações precoces terá implicações para o resto da vida tanto para criança como para o orçamento da saúde pública (A).¹⁷

FISIOPATOLOGIA

Enquanto no DM1 as características genéticas ficam cada vez mais claras, no DM2 a questão ainda é obscura. Há maior risco de desenvolvimento da doença em irmãos do que na população geral (10% vs. 3%) (B).¹⁸ O DM2 clássico caracteriza-se pela combinação de resistência à ação da insulina (RI) e à incapacidade da célula β em manter adequada a secreção desse hormônio (B).¹⁹ Demonstra-se em pacientes jovens com DM2 comprometimento tanto da sensibilidade insulínica como da função da célula β , além de aumento da produção da glicose hepática. Em comparação com o grupo de adolescentes obesos não diabéticos, o prejuízo na função da célula β parece ser de mais magnitude relativamente à sensibilidade insulínica (C).²⁰ A relação de alguns fatores (genéticos, raciais, puberdade, obesidade e peso ao nascimento) na expressão da RI é demonstrada: pela presença de hiperinsulinemia em parentes de primeiro grau, não diabéticos, de pacientes com DM2 (fatores genéticos) (C);²¹ pela sensibilidade à insulina 30% menor em afro-americanos do que em caucasianos (fatores étnicos explicam a maior prevalência de DM2 nos grupos minoritários) (C);²² pela idade média dos jovens ao diagnóstico do

DM2, de aproximadamente 13 anos, que coincide com o período de RI relativa, em que há diminuição de cerca de 30% da ação da insulina (puberdade) (C);²³ pela presença de níveis aumentados de insulina de jejum e resposta exagerada da insulina à glicose endovenosa (obesidade) (A);²⁴ e pela presença de baixo peso ao nascer, o que aumenta em sete vezes o risco de RI na vida adulta.

Avaliação de mais de 1.000 pacientes no Chile mostrou que crianças que tinham nascido grandes para a idade gestacional (GIG) tinham maior risco de evoluir com obesidade, e crianças com antecedente familiar de DM2 apresentavam maior prevalência de síndrome metabólica (B).²⁵

Estudo realizado com crianças e adolescentes da grande São Paulo evidenciou elevação na RI em portadores de excesso de peso com antecedentes familiares de DM2, sugerindo que já nessa faixa etária, como observado no adulto, a ação da insulina pode ser dificultada pela obesidade (C),²⁶ condição de risco para o desenvolvimento do diabetes. O antecedente familiar tem papel fundamental na ocorrência do DM2 nessa faixa etária. Os indivíduos afetados têm pelo menos um dos parentes de primeiro ou segundo grau afetados, e 65% apresentam ao menos um familiar de primeiro grau com DM2 (D).²⁷ Observou-se que irmãos com sobrepeso de jovens DM2 têm risco quatro vezes maior de apresentar intolerância à glicose que outras crianças com sobrepeso. Isso alerta para uma abordagem preventiva específica a ser adotada nesse grupo de alto risco (B).²⁸ Em estudo que avaliou aumento da incidência de DM2 em jovens abaixo de 15 anos na Nova Zelândia, 68% (34/48) dos pacientes apresentavam ao menos um dos pais com DM2 (54% um dos pais, 14% ambos os pais) (B).⁴

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

QUADRO CLÍNICO

A idade de maior incidência do DM2 no jovem é próxima dos 13 anos, guardando relação com o estágio III da classificação de Tanner, e uma proporção de 2:1 para meninas em relação aos meninos. As crianças com DM2 são geralmente assintomáticas ou oligossintomáticas por longos períodos, sendo que 50% são referidos ao serviço especializado, devido à glicosúria ou à hiperglicemia em exame de rotina. Trinta por cento dos pacientes apresentam poliúria, polidipsia leve e emagrecimento discreto. Algumas pacientes podem apresentar história de monilíase vaginal.

O maior estudo na área é conhecido como TODAY, recentemente finalizado, que acompanhou 704 crianças e adolescentes americanos com DM2 seguidos por 2 a 6 anos. Os primeiros dados clínicos publicados mostram prevalência de aproximadamente 65% de meninas, média de 14 anos, com ZIMC = 2,15, história familiar de DM positiva em 89,4%, 41,1% hispânicos, 31,5% não hispânicos negros; 26,3% com PA \geq percentil 90; baixo nível socioeconômico (A).³⁰

Cerca de 33% dos pacientes apresentam cetonúria ao diagnóstico, e 5% a 25% podem evoluir para cetoacidose. Nesses casos, o diagnóstico diferencial com DM1 pode ser realizado durante a história clínica ou a evolução da doença, à medida que a necessidade diária de insulina diminui além do esperado no período de lua de mel habitual (D).³¹

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

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

Desordens lipídicas, caracterizadas por aumento do colesterol total e do LDL-C, assim como dos triglicerídeos e da hipertensão arterial sistêmica, também ocorrem nas crianças com DM2, em uma frequência de 6% a 15% (C).³³

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

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

DIAGNÓSTICO

Na maioria dos pacientes, o diagnóstico de DM2 poderá ser baseado na apresentação clínica e no curso da doença. O diagnóstico de DM2 deve ser suspeito, sobretudo em pacientes ado-

lescentes, negros, obesos, muitas vezes sem queixas clínicas, com história familiar positiva para a doença e apresentando hiperglicemia e/ou glicosúria em exame de rotina.

Os indivíduos com *maturity onset diabetes of the young* (MODY) devem ser diferenciados do DM2 no jovem. No MODY, observa-se história familiar proeminente de DM, envolvendo três ou mais gerações consecutivas, o que é compatível com um padrão autossômico dominante de transmissão hereditária. O tipo mais comum de apresentação é a hiperglicemia leve e assintomática, em crianças ou adolescentes não obesos. Alguns pacientes podem apresentar somente discretas hiperglicemias de jejum durante anos, enquanto outros exibem graus variáveis de intolerância à glicose por vários anos antes da eclosão do diabetes. Estima-se que as variantes MODY correspondam a 1% a 5% de todos os tipos de DM nos países industrializados (B).³⁶

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

Assim, valores do peptídeo C no jejum maiores que 0,6 ng/mL (0,2 nmol/L)

ou após sobrecarga com Sustacal® oral maior que 1,5 ng/mL (0,6 nmol/L) demonstram reservas de insulina significativas (C).³⁷ Os autoanticorpos positivos contra insulina, descarboxilase do ácido glutâmico (GAD) ou tirosina-fosfatase (IA2) estão presentes em 85% a 98% pacientes com DM1 de origem autoimune. Já em obesos com história sugestiva de DM2 que desenvolveram cetoacidose ao diagnóstico, a prevalência de autoanticorpos (anti-ilhotas-ICA, anti-IA2 e anti-GAD 65) é no máximo de 15% (C).³⁸ No entanto, estudos europeus encontraram pelo menos um anticorpo positivo em 36% dos adolescentes diagnosticados como DM2 (B).³⁹ Interessantemente, no estudo *Search for Diabetes in Youth Study*, a avaliação de indivíduos diabéticos com menos de 20 anos de idade revelou positividade para anticorpo GAD em 66% dos DM1 e 22% dos DM2. Além disso, um terço dos jovens DM2 utilizava insulina e somente 22% dos DM1 não apresentavam insulina endógena, sugerindo que uma grande fração desses jovens parece apresentar diabetes de etiologia mista (A).⁴⁰

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

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

Após esses critérios, os casos duvidosos, sobretudo aqueles com cetoacidose inicial, devem ser submetidos à

pesquisa para avaliação da função da célula β pela dosagem do peptídeo C e da detecção de marcadores do processo autoimune a partir da pesquisa de autoanticorpos anti-ilhota (anti-GAD, anti-IA2, ICA e anti-insulina).

Segundo o consenso da Associação Americana de Diabetes (ADA), deverá submeter-se à triagem para DM2 na infância toda criança obesa (índice de massa corporal [IMC] maior que o percentil 85 para idade e sexo, ou peso maior que 120% do ideal para estatura) que apresente dois ou mais dos fatores de risco a seguir: (1) história familiar positiva para DM2 em parentes de primeiro ou segundo grau; (2) grupo étnico de risco (índios americanos, afro-americanos, hispânicos, asiáticos/habitantes de ilhas do pacífico); (3) sinais de RI ou condições associadas à RI (AN, hipertensão arterial, dislipidemia, SOP). A triagem deverá ser realizada, preferentemente, com a glicemia de jejum, a cada dois anos, com início após os 10 anos de idade (D).⁴¹

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

Recente consenso foi publicado pela Academia Americana de Pediatria (A),⁴² no intuito de melhor guiar o tratamento de pacientes entre 10-18 anos de idade com diagnóstico de DM2. Tal consenso foi elaborado com a colaboração da Associação Americana de Diabetes, Sociedade de Endocrinologia Pediátrica, Academia Americana de Médicos de Família e Academia de Nutrição e Dieta. Segundo este *guideline*, em pacientes jovens, deve-se conside-

rar o diagnóstico de DM2 típico quando apresentarem os seguintes critérios:

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

TRATAMENTO

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

racterísticas próprias da idade e, ainda, ao fato de esses indivíduos não apresentarem sintomas.

A importância do envolvimento familiar no manejo do DM2 na infância foi demonstrada em um estudo comparando dois grupos de crianças afro-americanas. Em um grupo o cuidador participou ativamente do manejo do diabetes, enquanto no outro a participação do cuidador foi aleatória. A supervisão direta da criança com DM2 teve efeito positivo no controle glicêmico (B).⁴³

Outro estudo reforça esse conceito, mediante avaliação da capacidade dos pais em treinarem seus filhos a se alimentarem melhor. Nesse grupo houve redução significativa do IMC, apesar de não terem recebido nenhuma orientação específica sobre dieta ou exercícios, indicando que a obesidade pediátrica é um problema do complexo familiar (C).⁴⁴

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

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

Entretanto, devido à dificuldade de se conseguir bons resultados com

dieta e exercício, até dietas com muito baixo valor calórico e cetogênicas foram estudadas. O efeito dessas dietas por um período foi avaliado em adolescentes com DM2, levou à retirada de medicações, redução de IMC e de HbA1c (C).⁴⁶

O sucesso do tratamento com dieta e exercício é atingido quando o paciente mantém um crescimento normal, com controle de peso, glicemia de jejum próximo da normalidade (> 120 mg/dℓ) e uma hemoglobina glicada próxima dos seus valores normais. Quando as metas do tratamento não são atingidas apenas com as mudanças de estilo de vida, a terapia farmacológica deve ser indicada.

O tratamento medicamentoso do DM2 em crianças e adolescentes, inicialmente baseado no tratamento de adultos com DM2, vem sendo cada vez mais alvo de estudos. Esses estudos comecem a trazer informações sobre quais condutas podem ser adotadas, e quais medicamentos vêm sendo estudados para uso com segurança nesta faixa etária.

Como os adolescentes com DM2 apresentam forte RI, a primeira escolha medicamentosa recai sobre a metformina (C).⁴⁷ A metformina age pela diminuição da produção hepática de glicose, aumentando a sensibilidade do fígado à insulina e a captação de glicose no músculo, sem efeito direto nas células β -pancreáticas. Esse medicamento tem a vantagem, sobre as sulfonilureias, de reduzir igualmente a hemoglobina glicada, sem os riscos de hipoglicemia, e de contribuir para a diminuição do peso ou, pelo menos, para a sua manutenção. Além disso, favorece a redução dos níveis de LDL-C e triglicérides e contribui para a normalização das alterações ovulatórias em meninas com SOP. Em um estudo multicêntrico, confirmaram-se a segurança

e a efetividade da metformina no tratamento do DM2 pediátrico (A).⁴⁸ Os efeitos colaterais encontrados em até 25% dos jovens foram diarreia e/ou dor abdominal no início do tratamento, sendo reduzidos significativamente com o tempo e a diminuição das doses de metformina. A acidose láctica é uma complicação rara, porém grave, por isso a metformina é contraindicada a pacientes com diminuição da função renal ou hepática e na presença de hipóxia ou infecção intensa.

Estudo publicado recentemente revisou dados de 1.625 pacientes com diagnóstico de DM e detectou 184 casos de DM2 para avaliar a variação terapêutica com o passar do tempo. Foram separados em três grupos de acordo com o tratamento para avaliar a dependência da utilização de insulina. As características associadas com dependência à insulina no final do estudo foram insulina como primeiro tratamento ($p < 0,0001$), HbA1c inicial ($p < 0,0001$) e raça ($p < 0,02$; raça branca foi menos dependente de insulina). Portanto, DM2 na infância parece apresentar falha da terapia oral mais rapidamente do que o relatado em adultos.⁴⁹

Metformina também apresentou efeitos favoráveis modestos no peso, composição corporal e homeostase glicêmica em estudo com 100 crianças obesas com RI que participaram de um programa de redução de peso (B).⁵⁰

No entanto, há outras evidências de que a metformina, apesar de ser efetiva para crianças com DM2, pode não ser suficiente como monoterapia a longo prazo. Em uma análise retrospectiva, a HbA1c mostrou tendência a aumentar após dois anos de terapia e poucos pacientes mantiveram perda de peso, independentemente do regime de tratamento (C).⁴⁷ Concordante com essa opinião, estudo prolongado (cinco anos) com análise retrospectiva

de 89 jovens afro-americanos e hispano-caribenhos com DM2 mostrou que 18% deles necessitaram de insulina ($< 0,4$ UI/kg/dia) em associação à medicação oral (B).⁵¹

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

O grupo das tiazolidinedionas atua melhorando a sensibilidade insulínica periférica nos músculos e no tecido adiposo, agindo por meio da ativação do receptor ativado pelo proliferador de peroxissomos (PPAR- γ), e poderia ser uma opção medicamentosa nos pacientes com DM2 jovens, assim como já o é nos adultos diabéticos. Atualmente, não existem medicamentos aprovados para o tratamento de RI isolada em jovens não diabéticos. No entanto, a rosiglitazona vs. placebo foi recentemente avaliada por quatro meses, em um estudo duplo-cego controlado randomizado, em 21 adolescentes obesos com intolerância oral à glicose (IOG). A restauração da tolerância normal à glicose (TNG) foi associada com aumento significativo nos níveis de sensibilidade insulínica ($p < 0,04$), sugerindo que a rosiglitazona pode melhorar a RI e a função das células β . Não houve mudanças significativas no IMC (*score Z*) ou outros eventos adversos (B),⁵² contudo preocupações atuais sobre os resultados negativos com tiazolinedionas em adultos têm atualmente limitado a sua utilização em pediatria (C).⁵³

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

A metformina como monoterapia alcançou controle glicêmico durável em metade dos participantes nesse estudo. A combinação de metformina mais rosiglitazona melhorou a durabilidade do controle glicêmico e metformina combinada com intervenção no estilo de vida não foi melhor que metformina isolada em manter o controle glicêmico. Os níveis de falha no tratamento desse estudo foram maiores que em estudos de coorte similares em adultos, tratados com metformina. Apesar da combinação de rosiglitazona com metformina ter apresentado pequeno aumento no IMC e massa gorda no grupo, houve melhora dos índices de falha no tratamento, quando comparada com monoterapia com metformina. Análise dos subgrupos

quanto ao sexo, raça e grupo étnico sugeriu que metformina mais rosiglitazona foi mais efetiva nas meninas que nos meninos e metformina isolada foi menos efetiva nos participantes negros não hispânicos que em outros grupos étnicos ou raciais (A).⁵⁴

A glimepiride também foi avaliada em relação à metformina como monoterapia em pacientes pediátricos com DM2 em estudo randomizado avaliando 285 pacientes durante período de 24 semanas. A conclusão foi que a glimepirida reduz HbA1c igual à metformina, porém com maior ganho de peso (B).⁵⁵

Na fase inicial, a insulina deverá ser utilizada em todos os casos com quadro clínico muito sintomático, nos quais houve cetoacidose e glicemias superiores a 300 mg/dL. Após a confirmação do diagnóstico de DM2, a dose de insulina deve ser descontinuada progressivamente à medida que o paciente permaneça euglicêmico, até a retirada completa, quando então o paciente se manterá com a dieta e exercícios associados à metformina, se necessário. Essa parece ser uma conduta comum entre os médicos, já que levantamento com 130 endocrinopediatras, realizado nos Estados Unidos e no Canadá, mostrou que 48%-50% das crianças com DM2 foram tratadas inicialmente com insulina.⁵⁶

Interessante revisão de literatura sobre medicamentos orais utilizados em DM2 pediátrico, avaliando segurança, eficácia e farmacocinética, revela que os dados disponíveis atualmente sobre segurança e eficácia são limitados e reforça a metformina como a droga de primeira linha (A).⁵⁷

Várias são as condutas utilizadas pelos médicos nesses pacientes, como demonstrado recentemente em pesquisa com 527 endocrinopediatras sobre o manejo do DM2 em crianças. Dos 210 questionários respondidos, con-

clui-se que há grande variabilidade no manejo do DM2 na infância, e frequentemente as condutas divergem das recomendações da ADA. Os médicos mais jovens foram os que realizaram *screenings* mais agressivos e tiveram condutas mais concordantes com os *guidelines* da ADA.⁵⁸

É importante finalizar com o que foi demonstrado, em uma população adulta americana, que a intervenção na mudança do estilo de vida (dieta associada aos exercícios físicos) foi mais efetiva que o tratamento medicamentoso para reduzir a incidência de diabetes (D),⁵⁹ e o mesmo foi recentemente demonstrado na população obesa pediátrica (B).⁶⁰

Em 2013, *guideline* da Academia Americana de Pediatria (A),⁴² supracitado, traz algumas recomendações no manejo do paciente jovem portador de DM2, resumidos no Quadro 1.

CONCLUSÃO

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

Desse modo, ao se avaliar um jovem com sobrepeso os médicos devem levar em consideração um quadro metabólico mais amplo e considerar outras intervenções além do peso, para diminuir os riscos das condições associadas.

QUADRO 1 Resumo das recomendações da Academia Americana de Pediatria, para o tratamento e acompanhamento de jovens portadores de DM2

RECOMENDAÇÕES
Insulina: a introdução de tratamento com insulina deve ser assegurada em crianças e adolescentes com DM2 que apresentem cetose ou cetoacidose diabética; pacientes nos quais a distinção entre DM1 e DM2 não for evidente; e sempre que o paciente apresente em coleta aleatória de glicose plasmática ou venosa, valor ≥ 250 mg/dl ou HbA1c $> 9\%$
Metformina: a metformina deve ser a droga de primeira escolha para jovens e adolescentes, em todas as outras situações, no momento do diagnóstico e durante o tratamento, sendo sempre associada à programa de modificação de estilo de vida, incluindo orientação nutricional e de atividade física
Hemoglobina glicada: a monitorização com coleta de HbA1c deve ser realizada a cada 3 meses. Caso as metas de glicemia capilar e concentração de HbA1c ($< 7\%$) não sejam atingidas, recomenda-se a intensificação do tratamento, através do aumento do número de controles de glicemia capilar e ajuste de dose e tipo de medicação, no intuito de normalizar as concentrações de glicose sanguínea
Glicemia capilar: a realização de glicemia capilar deve ser aconselhada em pacientes que utilizem insulina ou outras medicações com risco de hipoglicemia; que estejam iniciando ou modificando o regime de tratamento; não tenham atingido as metas ou estejam apresentando intercorrência de saúde (doenças febris ou que afastem o paciente da rotina normal diária)
Orientação nutricional: sugerir, na orientação da dieta e nutrição de crianças com DM2, seja no momento do diagnóstico ou durante o tratamento, que se utilize as recomendações do consenso da Academia de Nutrição e Dietética <i>Pediatric Weight Management Evidence-Based Nutrition Practice Guidelines</i> ⁶¹
Atividade física: crianças e adolescentes portadores de DM2 devem ser incentivados pelo médico a realizar atividade física de moderada a intensa, durante no mínimo 60 minutos diariamente. É recomendado também que o tempo de “tela não acadêmica” (televisão, videogame etc.) seja limitado a, no máximo, 2 horas/dia

REFERÊNCIAS

- Pinhas-Hamel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr*. 2005; 146:693-700.
- Pranita A, Phadke AV, Kharche JS, Balsubramaniyan B, Joshi AR. Screening of young Adults for Future Risk of Type 2 Diabetes Mellitus - A Big Concern for Society & Nation. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2012 November; 6(9):1610-11.
- Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Eugaugau MM, Tios-Burrows N, Geiss LS, Valdez R et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents. *J Pediatr*. 2000; 136:664-72.
- 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 less than 15 yr in a population-based cohort from Auckland, New Zealand, 1995–2007. *Pediatr Diabetes*. 2012 Jun; 13(4):294-300.
- Silva RCQ, Miranda WL, Chacra AR, Dib SA. Metabolic syndrome and insulin resistance in normal glucose tolerance Brazilian adolescents with family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28:716-8.
- Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA*. 2007; 297:16-2724.
- Goran MI, Davis J, Kelly L et al. Low prevalence of pediatric type 2 diabetes. Where's the epidemic? *J Pediatr*. 2008; 152:753-5.
- Gortmaker SL, Dietz WH, Sobol Am, Weber CA. Increasing pediatric obesity in the United States. *Am J Dis Child*. 1987; 141:535-40.
- Chinn S, Rona RJ. Prevalence and trends in overweight and obesity in three cross sectional studies of British children 1974-1994. *BMJ*. 2001; 322:24-6.
- Aguayo A, Vela A, Aniel-Quiroga A, Blarduni E, Fernandez C, Grau G et al. Absence of diabetes mellitus type 2 in obese children and adolescents in the north of Spain. *J Pediatr Endocr Met*. 2013; 26(1-2): 25-29.
- Srinivasan SR, Bao W, Wattigney WA, Berenson GS. Adolescent overweight is associated with adult overweight and related multiple cardiovascular risk factors: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism*. 1996; 45:235-40.
- Gungor N, Thompson T, Sutton-Tyrell K, Janosky J, Arslanian Silva. Early signs of cardiovascular disease in youth with obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1219-21.
- Hillier T, Pedula LK. Complications in young adults with early-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26:2999-3005.
- Kitagawa T, Owada M, Urakami T, Yamaguchi K. Increased incidence of

- non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese school children correlates with an increased intake of animal proteins and fat. *Clin Pediatr*. 1998; 37:111-5.
15. Caprio S, Hyman LD, Limb C et al. Central adiposity and its metabolic correlates in obese adolescent girls. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1995; 269(1 Pt 1):E118-E126.
 16. Sinha R, Fisch G, Teague B et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med*. 2002; 346:802-10.
 17. Krakoff J, Lindsay RS, Looker HC et al. Incidence of retinopathy and nephropathy in youth-onset compared with adult-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26:76-81.
 18. Medici F, Hawa M, Ianari A et al. Concordance rates for Type 2 diabetes mellitus in monozygotic twins-actuarial analysis. *Diabetologia*. 1999; 42:146-50.
 19. Zimmet P, Collins V, Dowse G, Knight L. Hyperinsulinaemia in youth is a predictor of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1992; 35:534-41.
 20. Gungor N, Bacha F, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Youth type 2 diabetes: insulin resistance, beta cell failure or both? *Diabetes Care*. 2005; 28:638-44.
 21. Arslanian SA, Suprasongsin C. Differences in the vivo insulin secretion and sensitivity of healthy black versus white adolescents. *J Pediatr*. 1996; 129:440-3.
 22. Eriksson J, Franssila K, Ekrstrand A. Early metabolic defects in people at increased risk for non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1989; 321:337-43.
 23. Pinhas-Hamiel O, Standiford D, Hamiel D, Dolan LM. The type 2 family: a setting for development and treatment of adolescent type 2 diabetes mellitus. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999; 153:1063-7.
 24. McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LT, Bennett PH, Knowler WC. Glucose, insulin concentration and obesity in childhood and adolescence as predictors of NIDDM. *Diabetologia*. 1994; 37:617.
 25. Eyzguire F, Bancalari R, Roman R, Silva R, Youlton R, Urquidi C et al. Prevalence of components of metabolic syndrome according to birth weight among overweight and obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metabolism*. 2012; 25(1-2):51-6.
 26. Cesarini PR. Influência do antecedente familiar de diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2 sobre o índice de massa corpórea, função de célula beta, sensibilidade à insulina e a presença de autoanticorpos anti-GAD e IA2 em crianças e adolescentes. 2001. Tese de doutorado. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo.
 27. Rosebloom A, Joe J, Young R, Winter W. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care*. 1999; 22:345-54.
 28. Magge SN, Stettler N, Jawad AF, Katz LEL. Increased Prevalence of Abnormal Glucose Tolerance among Obese Siblings of Children with Type 2 Diabetes. *J Pediatr*. 2009; 154:562-6.
 29. Oh YJ, Nam HK, Rhie YJ, Park SH, Lee KH. Low Serum Adiponectin Levels in Korean Children with a Family History of Type 2 Diabetes Mellitus. *Horm Res Paediatr*. 2012 Jul; 3:382-7.
 30. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care*. 2000; 23:381-9.
 31. Kenneth C et al. Characteristics of Adolescents and Youth with recent-onset Type 2 Diabetes: The Today Cohort Baseline. *Journal of Clinical End and Metabolism*. 2011 jan; 96(1):159-67.
 32. Stuart CA, Gilkison R, Smith MM, Bosma AM, Keenan BS, Nagamani M. Acanthosisnigrigans as a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus. *Clin Pediatr*. 1998; 37:73-80.
 33. Ehtisham S, Barrett TG, Shaw NJ. Type 2 diabetes mellitus in UK children: an emerging problem. *Diabet Med*. 2000; 17:867-71.
 34. Shield JPH, Lynn R, Wan KC, Haines L and Barrett TG. Management and 1 year outcome for UK children with type 2 diabetes. *Arch Dis Child*. 2009; 94:206-9.
 35. Pavkov ME, Bennett PH, Nelson RG et al. Effect of youth-onset type 2 diabetes mellitus on incidence of end-stage renal disease and mortality in young and middle-aged Pima Indians. *JAMA*. 2006; 296:421-6.
 36. Fajans SS, Bell GI, Polnsky KS. Mechanisms of disease: molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med*. 2001; 345: 971-80.
 37. Katzeff H, Savage P, Barclay-White B, Nagulesparan, Bebbett P. C-peptide measurement in the differentiation of type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1985; 28:264-8.
 38. Libman I, Pietropaolo M, Trucco M, Dorman J, Porte R, Becker D. Islet cell autoimmunity in white and black children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care*. 1998; 21:1824-7.
 39. Reinehr T, Schober E, Wiegand S et al. DPV-Wiss Study Group. Beta-cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup

- or misclassification? *Arch Dis Child*. 2006; 91:473-7.
40. Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB Jr et al. Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA*. 2007; 297:2716-24.
 41. Castells S. Management of hyperglycemia in minority children with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metabol*. 2002; 15(Suppl 1):531-50.
 42. Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, Prazar GE, Raymer T, Shiffman RN et al. Management of Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus in Children. *Pediatrics*. 2012; 131: 364-82.
 43. Bradshaw B. The role of the family in managing therapy in minority children with T2DM diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002; 15:547-51.
 44. Brotman LM, Dawson-McClures, Huang KY et al. Early childhood family intervention and long-term obesity prevention among high-risk minority youth. *Pediatrics*. 2012; 129:621-8.
 45. Savoye M, Nowicka P, Shaw M et al. Long-term results of an obesity program in an ethnically diverse pediatric population. *Pediatrics*. 2011; 1127:402-10.
 46. Willi SM, Martin K, Datko FM, Brant BP. Treatment of Type 2 Diabetes in childhood Using a Very-Low-Calorie Diet. *Diabetes care*. 2004; 27:2.
 47. Zuhri-Yafi MI, Brosnan PG, Hardin DS. Treatment of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metabol*. 2002; 15(Suppl 1):541-6.
 48. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MS. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2002; 25:89-94.
 49. Barnes NS, White PC, Hutchison MR. *Pediatr Diabetes*. 2012 May 31. Time to failure of oral therapy in children with type 2 diabetes: a single center retrospective chart review. In: Barnes NS, White PC, Hutchison MR. *Pediatr Diabetes*. 2012 May 31 [Epub ahead of print].
 50. 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.
 51. Rinstein G et al. Presentation and 5-year follow-up of T2DM diabetes mellitus in African-American and Caribbean-Hispanic adolescents. *Horm Res*. 2003; 60:121-6.
 52. Cali AM, Pierpont BM, Taksali SE et al. Rosiglitazone improves glucose metabolism in obese adolescents with impaired glucose tolerance: a pilot study. *Obesity*. 2011; 19: 94-9.
 53. Mizokami-Stout K, Cree-Green M, Nadeau KJ. Insulin resistance in type 2 diabetic youth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012 Aug; 19(4):255-62.
 54. Zeitler P, Hirst K, Pyle L, Linder B, Copeland K, Arslanian S et al. TODAY Study Group. A clinical Trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012 Jun 14; 366(24):2247-56.
 55. Gottschalk M et al. Glimepiride versus metformin as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized, single-blind comparative study. *Diabetes Care*. 2007 Apr; 30(4):790-4.
 56. Silverstein JH, Rosenbloom AL. Treatment of T2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000; 13:403-9.
 57. Kane MP, Abu-Baker A, Busch R. The utility of oral diabetes medication in type 2 diabetes of the young. *Current Diabetes*. 2005; 1:83-92.
 58. Wong K et al. Pediatric endocrinologists' management of children with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010 Mar; 33(3):512-4.
 59. Knowler W, Narayan K, Hanson R, Nelson R, Bennett P, Tuomilehto J et al. Preventing non insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 1995; 44:483-8.
 60. Savoye M, Shaw M, Dziura J, Caprio S et al. Effects of a weight management program on body composition and metabolic parameters in overweight children: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 297: 2697-704.
 61. American Dietetic Association. Recommendations summary: pediatric weight management (PWM) using protein sparing modified fast diets for pediatric weight loss. Available at: www.adaevidencelibrary.com/template.cfm?template=guide_summary&key=416. Accessed August 13, 2012.

Uso da insulina no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 1

INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença crônica caracterizada pela destruição parcial ou total das células β das ilhotas de Langerhans pancreáticas, resultando na incapacidade progressiva de produzir insulina. Esse processo pode levar meses ou anos, mas somente aparece clinicamente após a destruição de pelo menos 80% da massa de ilhotas. Inúmeros fatores genéticos e ambientais contribuem para a ativação imunológica que desencadeia esse processo destrutivo. O indivíduo com determinada genotipagem de antígenos leucocitários humanos (HLA) – HLA-DRw3 e DRw4 – e pelo menos dois anticorpos específicos (autoanticorpos antidescarboxilase do ácido glutâmico [anti-GAD], autoanticorpos anti-insulina (anti-ICA) e autoanticorpos antitiro-sina fosfatase [anti-IA2]) apresenta fortes evidências de já estar no período pré-clínico da doença, praticamente assintomático e de duração indeterminada.

No período clínico, os sinais e sintomas que antes eram praticamente ausentes ou intermitentes se manifestam de maneira constante, como poliúria, polidipsia, polifagia, astenia e perda de peso. O período de tempo para determinar a doença normalmente oscila de uma a seis semanas, contando desde o início dos sintomas. Em pacientes com sinais e sintomas característicos, o diagnóstico é simples e confirma-se

pela glicemia plasmática de jejum \geq 126 mg% ou glicemia casual, em qualquer hora do dia, $>$ 200 mg%.

TRATAMENTO INSULÍNICO

O uso de insulina é imprescindível no tratamento do DM1 e deve ser instituído assim que o diagnóstico for realizado. O clássico estudo prospectivo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) demonstrou que o tratamento intensivo do DM1, com três ou mais doses diárias de insulina de ações diferentes, é eficaz em reduzir a frequência de complicações crônicas do DM, pois levou à diminuição de 76% dos casos de retinopatia, 60% de neuropatia e 39% de nefropatia nos pacientes tratados intensivamente em relação aos tratados convencionalmente (A).¹ Acredita-se que essa diferença no aparecimento das complicações crônicas microangiopáticas do DM tenha sido causada por melhor controle metabólico, já que a hemoglobina glicada (HbA1c) desses pacientes foi estatisticamente menor no tratamento intensivo (8,05%) do que no convencional (9,76%) (A).¹

Ao término do Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), todos os indivíduos foram convidados a participar de outro estudo de continuidade, denominado Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC), no qual o tratamento intensivo foi recomendado a todos. No subgrupo específico de adolescentes (13 a 17

anos), o grau de controle metabólico não evidenciou diferenças estatisticamente significativas, comparando aqueles que foram tratados já intensivamente no DCCT e os que haviam recebido tratamento convencional (8,38% *versus* 8,45%). Contudo, o grupo tratado intensivamente por um período mais prolongado (desde o início do DCCT) permanecia com menor frequência na progressão de retinopatia e nefropatia diabéticas, sugerindo que as tentativas de alcançar melhor controle glicêmico deveriam começar precocemente no curso do DM1 (A).² Esses dois estudos sugerem nível de evidência 1, com grau de recomendação A para o tratamento intensivo com insulina no DM1 (A)² (B).^{3,4}

ADMINISTRAÇÃO E DOSE DE INSULINA

O tratamento intensivo pode ser realizado com a aplicação de múltiplas doses de insulina com diferentes tipos de ação, com seringa, caneta ou sistema de infusão contínua de insulina. O tratamento com múltiplas doses de insulina tornou-se bastante prático após o surgimento das canetas, hoje apresentadas em vários modelos, até mesmo com possibilidade de usar doses de 0,5 (meia) unidade de insulina e com comprimentos diferentes de agulhas (4, 5, 6, 8 e 12 mm). Isso se torna útil tanto para as insulinas humanas como para os análogos de insulina ultrarrápidos

existentes atualmente, já que torna possível dosagens bem individualizadas, específicas a cada momento do dia.

A dose diária total de insulina preconizada em indivíduos com DM1 com diagnóstico recente ou logo após diagnóstico de cetoacidose diabética varia de 0,5 a 1 U/kg/dia. Entretanto, alguns casos requerem doses maiores de insulina para a recuperação do equilíbrio metabólico.⁵ Essa dose diária depende da idade, do peso corporal, do estágio puberal, do tempo de duração e da fase do diabetes, do estado do local de aplicação de insulina (presença de lipodistrofias), da ingestão de alimentos e sua distribuição, do automonitoramento e da HbA1c, da rotina diária, da prática e da intensidade da atividade física e das intercorrências (infecções e dias de doença).⁶ Durante a fase de remissão parcial, a dose diária total de insulina administrada é geralmente < 0,5 U/kg/dia e posteriormente, com a evolução da doença e passada essa fase, a necessidade diária de insulina aumenta para 0,7 a 1 U/kg/dia em crianças pré-púberes, podendo alcançar 1 a 2 U/kg/dia durante a puberdade⁶ ou, em situações de estresse (físico ou emocional), 1,2 a 1,5 U/kg/dia. Recomenda-se que a dose da insulina basal diária varie de 40% a 60% para tentar mimetizar a secreção endógena de insulina e o restante da dose diária recomendada seja em forma de bólus correção (quantidade de insulina rápida ou análogo ultrarrápido para atingir a glicemia na meta terapêutica desejada) e refeição (quantidade de insulina necessária para metabolizar *versus* gramas de carboidratos).

Há evidências de que a fase inicial da doença em adultos jovens com DM1 seja progressiva e caracterizada por um declínio mais lento da função da célula β -pancreática do que em crianças e adolescentes.⁷ A partir do estudo

DCCT foram obtidos dados interessantes, indicando que a permanência da função residual da célula β associa-se a melhores desfechos, como melhor controle glicêmico, menor risco de hipoglicemias e complicações crônicas,⁸ e que a otimização do tratamento, desde as fases iniciais da doença, reduz significativamente o risco das complicações^{1,13} e sugere, inclusive, o tratamento intensivo em esquema basal-bólus desde o início do diagnóstico.¹⁰

O objetivo do tratamento do diabetes *mellitus* (DM1 ou DM2) é manter as glicemias ao longo do dia entre os limites da normalidade, evitando ao máximo a ampla variabilidade glicêmica.¹¹ O tratamento intensivo clássico é o que utiliza duas doses de insulina neutral protamine Hagedorn (NPH) (antes do café da manhã e antes de dormir), com três doses de insulina regular (antes do café da manhã, do almoço e do jantar). Entretanto, com o surgimento dos análogos de insulina de ação ultrarrápida (lispro, asparte e glulisina), algumas vantagens podem ser obtidas na substituição da insulina regular por esses análogos, principalmente no que diz respeito aos eventos hipoglicêmicos graves e noturnos. Além disso, associado ao plano alimentar por contagem de carboidratos, torna possível que os pacientes com DM possam administrá-lo logo após a refeição, sendo tão eficaz quanto a administração de insulina regular antes da refeição, podendo ser administrada dessa maneira em crianças pequenas, que muitas vezes não ingerem a quantidade total de carboidrato da refeição programada.

ANÁLOGOS DE INSULINA

Antes do advento dos análogos de insulina com ação ultrarrápida, as hipoglicemias ocorriam em maior número, e isso certamente contribuiu para cer-

to receio por parte dos pais, e mesmo dos profissionais da saúde, em implementar o tratamento intensivo. Por meio de técnicas de DNA recombinante, obtiveram-se os análogos de insulina de ação ultrarrápida, com o objetivo de tornar o perfil dessas novas insulinas mais fisiológico na melhora do controle glicêmico (B).¹² Atualmente estão comercialmente disponíveis três análogos de insulina de ação ultrarrápida: lispro, asparte e glulisina.

A insulina lispro apresenta uma inversão nas posições dos aminoácidos lisina (B29) e prolina (B28) da cadeia beta da insulina, o que lhe confere absorção mais rápida para a circulação (B).¹³ Uma metanálise que avaliou oito estudos randomizados, com 2.576 pacientes diabéticos do tipo 1 adultos, comparando insulina regular com insulina lispro, e cujo desfecho principal era a frequência de hipoglicemias graves (coma ou necessidade de glucagon intravenoso), mostrou frequência significativamente menor desse problema nos indivíduos diabéticos que usaram lispro (A).¹³ Na insulina asparte, substitui-se um aminoácido prolina por ácido aspártico carregado negativamente na posição 28 da cadeia beta, produzindo repulsão elétrica entre as moléculas de insulina e reduzindo sua tendência à autoassociação; em frascos ou cartuchos, encontra-se na forma de hexâmeros, mas com rápida dissociação em dímeros e monômeros no tecido subcutâneo, garantindo rápida absorção (A).¹⁴ Recente revisão baseada em evidências avaliou o uso da insulina asparte em pacientes diabéticos e demonstrou melhor controle glicêmico, sem aumento do risco de hipoglicemia e com maior flexibilidade na administração, quando em comparação com a insulina regular humana (A).¹⁵ Diversos outros estudos têm favorecido as insulinas de ação ultrarrápida em relação à

insulina regular, mostrando nível de evidência 1, com grau de recomendação A. Quando se compararam diretamente as insulinas lispro e asparte, observou-se que ambas são igualmente eficazes no controle das excursões glicêmicas pós-prandiais (A).¹⁶ A insulina 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.^{12,17} Os estudos com o análogo de insulina glulisina demonstraram resultados semelhantes na redução dos eventos hipoglicêmicos e na eficácia quando comparado à lispro e à asparte (A).¹⁸ Análogos da insulina de ação ultrarrápida são indicados aos pacientes que apresentam tendência a ter hipoglicemia nos períodos pós-prandiais tardios e noturnos.¹⁷

Um aspecto a se considerar quando se utiliza insulina regular é a demora em torno de 30 minutos para começar a agir, mas os pacientes tendem a aplicá-la na hora da refeição. Isso contribui para hiperglicemias pós-prandiais e hipoglicemias no período entre as refeições, pois a insulina regular atingirá seu pico no horário em que a alimentação já foi metabolizada. Bolli *et al.* demonstraram que há diminuição consistente na HbA1c, de 0,3% a 0,5%, quando se utiliza insulina lispro, comparando-se com insulina regular humana, mesmo quando essa última é apropriadamente injetada 30 minutos antes das refeições (A).¹⁹ Esses autores também foram responsáveis por demonstrar que a insulina NPH, quando utilizada três ou quatro vezes por dia, possibilita atingir melhor controle metabólico do que quando usada uma ou duas vezes. Por isso, e sobretudo em adolescentes que apresentam dificuldade em conseguir bom controle, sugere-se que a insulina NPH seja apli-

cada antes do café da manhã, do almoço, do jantar e de dormir (B). Além disso, caso se utilize insulina ultrarrápida em vez da insulina regular, o nível de HbA1c atingido será mais baixo (A) (B).¹⁵

Outro aspecto interessante é a possibilidade de administrar os análogos de ação ultrarrápida logo após o término da refeição, visto que a sua eficácia é comparável à administração de insulina regular antes da refeição,²⁰ podendo ser administrada dessa maneira em crianças pequenas, que muitas vezes não ingerem a quantidade total de carboidratos da refeição programada, causando hipoglicemias. No entanto, a aplicação da insulina regular 5 minutos antes das refeições é menos eficaz do que quando aplicada 10 a 40 minutos antes, devido ao seu perfil de ação.¹⁹

Os análogos de insulina de ação prolongada, glargina e detemir, também foram obtidos pela técnica de DNA recombinante. Os estudos têm demonstrado menor frequência de hipoglicemia com esses análogos em relação à insulina NPH, o que seria explicado pela ausência (ou diminuição) de pico dessas insulinas (B).^{16,21,22} Obtém-se insulina glargina pela substituição de asparagina pela glicina na posição 21 da cadeia A, enquanto se adicionam dois resíduos de arginina à posição 30 da cadeia B. O fabricante recomenda que se utilize a insulina glargina após os 6 anos de idade, em dose única (antes do café da manhã ou de dormir), em casos que apresentam hipoglicemia frequente, desejo de mudar ou vontade de diminuir o número de aplicações de NPH. O horário da administração da insulina glargina não tem se mostrado clinicamente significativo, podendo ser individualizado (B).²³ A insulina detemir tem duração de ação de aproximadamente 20 horas, com declí-

nio de seu efeito após 10 a 12 horas; estudos têm demonstrado que a administração de insulina detemir, em duas doses ao dia, como parte de uma terapia basal-bólus, mantém o controle glicêmico na maioria dos adultos com DM1 (B).²⁴ Um estudo comparou o uso de insulina detemir em duas doses diárias com o da insulina glargina em dose única ao dia em pacientes com DM1, ambos os esquemas associados à insulina asparte, e demonstrou que essas insulinas foram igualmente eficazes no controle glicêmico, com risco global de hipoglicemia comparável, porém com menos hipoglicemia diurna ou noturna com a insulina detemir (B).²⁵

O análogo de insulina de ação prolongada glargina é aprovado para uso em crianças com idade superior a 6 anos,²⁶ enquanto o análogo detemir já foi aprovado (2013) para uso em crianças a partir de dois anos. Existem vários estudos e relatos na literatura com o uso de ambos os análogos em crianças menores, inclusive abaixo dos seis anos.^{27,28} No *site* do EMEA (REF) consta um parecer de abril de 2012 liberando o uso da glargina a partir de dois anos de idade. A comparação da insulina NPH em esquema de múltiplas doses com a insulina glargina em pacientes de 5 a 16 anos mostrou que os pacientes tratados com a insulina glargina apresentaram uma glicemia de jejum menor, com mesma HbA1c.²⁷

O fato desses análogos apresentarem um perfil mais estável, menor variabilidade glicêmica, maior previsibilidade, não apresentarem picos de ação e não necessitarem de homogeneização torna possível uma administração mais flexível.^{29,30} 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 glycemic ex-*

cursions [MAGE]), pelo desvio padrão da glicemia média ou pelo índice de excursões glicêmicas em determinado período. A variabilidade glicêmica é avaliada por meio de várias medições diárias da glicemia capilar e cálculos das variáveis, ou glicosímetro com programa de análise que permita os cálculos, ou por sistema de monitoramento contínuo da glicemia.^{29,30}

A titulação da dose de insulina diária é realizada a partir da glicemia de jejum e dos resultados das glicemias capilares ao longo do dia, pré e pós-prandiais.⁵⁻⁸ A dose da insulina NPH ao deitar é reajustada de acordo com a glicemia de jejum inicialmente e as demais doses segundo as glicemias pré-prandiais, podendo ser ajustada a cada três ou quatro dias. Os ajustes da dose dos análogos glargina ou detemir devem ser realizados mediante o resultado da glicemia do desjejum e pelo menos a cada cinco a sete dias. O ajuste das insulinas de ação rápida ou ultrarrápida é realizado por meio do resultado da glicemia 2 horas pós-prandiais, considerando o fator de sensibilidade individual (quanto uma unidade de insulina reduz na glicemia, $FS = 1.500/\text{dose total de insulina do dia} - \text{insulina regular} - \text{ou } 1.700, 1.800, 2.000 \text{ ou } 2.100/\text{dose total de insulina dia} - \text{análogos ultrarrápidos}$) e a contagem de carboidratos, considerando a razão insulina-carboidrato (500/dose total de insulina ao dia). O fator de sensibilidade e a razão insulina carboidrato são individualizados e podem variar nos diferentes horários do dia.

Em breve, estará disponível no mercado brasileiro mais um análogo de insulina de ação prolongada para prática clínica, o análogo Degludec, que associado aos análogos de ação ultrarrápida poderá ser outra alternativa terapêutica no manejo dos indivíduos com diabetes.

INSULINA BIFÁSICA

O tratamento intensivo também pode ser obtido com o uso de pré-misturas ou insulinas bifásicas, porém seu uso em indivíduos com DM1 apresenta algumas desvantagens, principalmente pela falta de flexibilidade de ajustes mais precisos, causando maior risco de hipoglicemias.³¹ Entretanto, o uso da pré-mistura pode ter utilidade nos pacientes com restrições visuais ou motoras que comprometem a capacidade de realizar a mistura de duas insulinas de ação diferente de modo correto e seguro e para aqueles indivíduos que têm dificuldade em aceitar o esquema de insulinização mais intensiva.³²

SISTEMA DE INFUSÃO CONTÍNUA DE INSULINA

O sistema de infusão contínua de insulina (SICI) parece ser atualmente o padrão-ouro no tratamento intensivo do DM1, mas necessita de acompanhamento por equipe capacitada (A).^{5,33} As bombas atualmente disponíveis no Brasil têm funcionamento, tamanhos e pesos muito semelhantes e diferem na aparência externa e na forma da utilização dos botões, e alguns modelos são à prova d'água, possuem controle remoto inteligente e outros podem ser integrados ao sistema de monitorização contínua da glicose, permitindo ajustes mais precisos na terapêutica. A bomba infunde microdoses de insulina de um reservatório por um cateter inserido por meio de uma pequena agulha no subcutâneo.³⁴ Pode-se utilizar a insulina regular ou os análogos de ação ultrarrápida de insulina (lispro e aspartate) para infusão pelo sistema, sem necessidade de diluição (B).³⁴ Mais recentemente, tem-se demonstrado que o tratamento com sistema de infusão contínua de insulina apresenta vanta-

gens na utilização dos análogos ultrarrápidos pelo menor tempo de ação, pico de ação mais precoce, absorção mais previsível e menor risco de obstrução do cateter pela formação de cristais de insulina, quando em comparação com o uso de insulina regular (B, A).^{34,35}

Os resultados no controle glicêmico durante a terapia com infusão subcutânea contínua de insulina são melhores que os obtidos com múltiplas injeções diárias de insulina (A).³⁵ Em metanálise, publicada recentemente, que avaliou a presença de hipoglicemia em 15 estudos randomizados e elegíveis de moderada qualidade em pacientes com DM1 com níveis elevados de HbA1c no início e no final do estudo, em uso de sistema de infusão contínua, o resultado da HbA1c foi discretamente inferior quando em comparação com o tratamento intensivo com múltiplas doses de insulina (-0,2%; intervalo de confiança [IC] 95% 0,3 vs. -0,1) e sem significância estatística entre hipoglicemias graves (0,48%; IC 95%, 0,23 vs. 1) ou noturnas (0,82%; IC 95% 0,33 vs. 2,03). Adolescentes e adultos com DM1 incluídos nos ensaios *crossover* (SICI e múltiplas doses) apresentaram menos episódios de hipoglicemias, porém sem significância estatística, enquanto as crianças incluídas nos estudos paralelos tiveram estatisticamente mais episódios de hipoglicemias (0,68%; IC 95%, 0,16 vs. 1,2; $p = 0,03$) quando em tratamento com múltiplas doses.³⁶ Além disso, dados recentes da biblioteca Cochrane, comparando o tratamento intensivo com múltiplas doses com o sistema de infusão contínua, incluindo 23 estudos, randomizados, com 976 pacientes alocados para cada intervenção, demonstraram que o uso desse sistema apresentou diferença significativa no valor da HbA1c (diferença de -0,3%; IC 95%

-0,1 a -0,4), dos episódios de hipoglicemias e das mensurações de qualidade de vida, mas sem redução evidente das hipoglicemias leves ou moderadas.³⁷

Os candidatos ideais à utilização desse sistema são todos os pacientes (crianças, adolescentes ou adultos) com conhecimento e educação adequados ao suporte do manejo do diabetes e que já estejam em tratamento intensivo com insulina, em esquema basal-bólus com múltiplas doses, e saibam ajustar a insulina de acordo com os resultados do automonitoramento, da contagem de carboidratos da alimentação e da prática de atividade física.³⁸

Tratamento intensivo, seja em tratamento com múltiplas doses ou sistema de infusão contínua de insulina, requer o monitoramento intensivo. É necessário realizar, no mínimo, cinco testes de verificação da glicemia capilar ao dia (A).³⁹ De fato, para que os pacientes realizem essas mensurações, é imprescindível que o insumo lhes seja distribuído gratuitamente pelo poder público. A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) preconiza que o poder público forneça no mínimo 100, mas preferencialmente 150 tiras reagentes por mês a todo paciente com DM1 para que ele possa realmente implementar o tratamento.

HIPOGLICEMIA

A limitação no alcance do controle glicêmico ideal em DM1, excluídos fatores como falta de adesão ao tratamento e fraco suporte familiar, permanece sendo a hipoglicemia. A American Diabetes Association (ADA) tem adotado como conceito de hipoglicemia uma glicemia plasmática $< 70 \text{ mg/dL}$, independentemente da faixa etária,⁴⁰ já que níveis glicêmicos entre 60 e 70 mg/dL podem se associar fortemente a episó-

dios mais graves, pois esses níveis se correlacionam com alterações dos hormônios contrarreguladores, essenciais na reversão espontânea da hipoglicemia.⁴¹ Diversos estudos têm demonstrado que a hipoglicemia noturna assintomática é achado comum em pacientes com DM1 e dura várias horas (B).^{4,42} No DCCT, no qual se utilizou tanto insulina regular como de ação lenta, os pacientes em tratamento intensivo mostraram frequência de hipoglicemia grave três vezes superior à daqueles em tratamento convencional. A taxa total de hipoglicemia grave foi de 61,2 episódios/100 pacientes/ano *versus* 18,7 episódios/100 pacientes/ano no tratamento intensivo e no convencional, respectivamente, com um risco relativo de 3,28. No grupo dos adolescentes, mesmo com níveis maiores de HbA1c, o risco de hipoglicemia grave foi substancialmente maior que nos adultos (86 vs. 56 eventos/100 pacientes/ano).

O manejo intensivo do diabetes, a princípio, resultou em aumento dramático das taxas de hipoglicemia, sobretudo em adolescentes.⁴⁴ Entretanto, a experiência, ao longo dos anos, com o tratamento intensivo e o uso de análogos de insulina reduziu as taxas de hipoglicemia grave para oito a 30 episódios/100 indivíduos/ano de exposição ao diabetes, estando relacionadas com idades mais precoces (0 a 8 anos) e níveis mais baixos de HbA1c. Em revisão sistemática da biblioteca Cochrane, publicada em 2006, reavaliada em 2013, inserindo o termo análogos de insulina, é possível detectar vários estudos comparando o tratamento intensivo com o uso de insulina NPH e regular ou análogos de ação ultrarrápida e prolongada e a ocorrência de episódios de hipoglicemia.⁴⁶ Embora houvesse heterogeneidade (número de participantes, tempo de duração do

acompanhamento e critérios de definição de hipoglicemia $< 60 \text{ mg/dL}$ ou $< 70 \text{ mg/dL}$, $p < 0,001$) entre os estudos, a diferença média dos eventos hipoglicêmicos totais foi de -0,2 episódios/paciente/mês (IC 95% -1,1-0,7) para o uso de análogos em comparação com a insulina regular em indivíduos com DM1. Tanto os análogos de insulina de ação prolongada e ultrarrápidos quanto o sistema de infusão contínua de insulina parecem reduzir o risco de hipoglicemia noturna.^{47,49}

Em um estudo com uso do sistema de monitoramento contínuo de glicose (SMCG) por três dias, avaliando os episódios hipoglicêmicos (menos de 60 $\text{mg}\%$ por mais de 15 minutos), constataram-se frequência de hipoglicemia de 10,1%, maior prevalência à noite (18,8% vs. 4,4%) e duração prolongada dos episódios noturnos (média de 3,3 horas) na maioria dos casos assintomáticos (91%) (B).⁴⁸ Um dos receios na implementação do tratamento intensivo é de que os episódios de hipoglicemia possam ter repercussão nas funções cognitivas do paciente. Em um estudo prospectivo com sete anos de duração, demonstrou-se que crianças que haviam manifestado DM antes dos 5 anos de idade apresentavam escore significativamente inferior ao normal em habilidades motoras finas e tarefas de atenção contínua três e sete anos após o diagnóstico. Isso só ocorreu no grupo que teve hipoglicemias graves, com convulsão, sugerindo que episódios hipoglicêmicos de menor intensidade não teriam repercussão nas funções cognitivas, mas também alertando para o risco das hipoglicemias graves em faixa etária precoce (B).⁴⁹ Em outro estudo, no entanto, incluindo 142 crianças e adolescentes, com média de idade entre $11,5 \pm 2,7$ anos (variando de 6 a 15 anos) e em um período de acompanhamento de 18 meses, 41%

apresentaram episódios de hipoglicemia grave, contudo não foram encontradas diferenças quanto aos efeitos cognitivos.⁵⁰

O sistema de monitoramento contínuo em tempo real (RT-CGM) fornece os níveis de glicose em determinado momento, podendo avaliar a elevação ou a diminuição da glicemia e possibilitando ajustes imediatos ou retrospectivos do tratamento insulínico. Ao longo dos últimos anos, uma série de estudos randomizados, ensaios clínicos controlados, tem sido realizada para avaliar o impacto desses dispositivos no tratamento do DM1, e algumas observações importantes emergiram.⁵¹⁻⁵³ O uso frequente desse sistema, RT-CGM, associa-se a uma redução significativa da HbA1c em pacientes que não estão no alvo terapêutico basal recomendado (HbA1c > 7%); além disso, auxilia aqueles com níveis de HbA1c 7% a manter os níveis no alvo, reduzindo a exposição à hipoglicemia bioquímica. No entanto, todos os estudos publicados comparam o tratamento intensivo com múltiplas doses de insulina com o sistema de monitoramento contínuo usando o automonitoramento convencional, ou seja, sem o monitoramento em tempo real, e até hoje nenhum estudo comparou a eficácia da mudança direta do tratamento com múltiplas doses com o medidor padrão de monitoramento da glicemia, para o sistema de infusão contínua de insulina com monitoramento em tempo real. O estudo Sensor-Augmented Pump Therapy for A1c Reduction 3 (STAR 3), iniciado recentemente, será, após concluído, o maior e mais longo estudo clínico randomizado a avaliar a eficácia da RT-CGM em crianças, adolescentes e adultos ($n = 496$) e o primeiro ensaio realizado para determinar se é possível implementar duas tecnologias avançadas (bomba de infusão e monitora-

QUADRO 1 Recomendações ou conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	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
Há maior frequência de hipoglicemia grave com o tratamento intensivo	A
A hipoglicemia assintomática é uma das limitações do controle glicêmico ideal	B
A hipoglicemia grave pode afetar a capacidade cognitiva de crianças	B
O uso de análogos de ação ultrarrápida é superior no controle metabólico e na diminuição dos episódios hipoglicêmicos	A
O uso de análogos de ação prolongada apresenta menor variabilidade glicêmica quando em comparação com a insulina NPH	B
O sistema de infusão contínua de insulina é uma opção terapêutica eficaz para a obtenção do controle glicêmico adequado	A
O tratamento intensivo também pode ser obtido com o uso de pré-misturas ou insulinas bifásicas, porém seu uso em indivíduos com DM1 apresenta algumas desvantagens	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.

mento em tempo real), ao mesmo tempo, com êxito.⁵⁴

CONCLUSÃO

Os efeitos benéficos e protetores alcançados com o tratamento intensivo foram nítidos nos estudos DCCT e EDIC, apesar de os níveis de HbA1c terem aumentado ao longo dos anos de seguimento. No entanto, ainda há uma lacuna entre a evidência clínica e a prática diária, já que na maioria dos casos a meta terapêutica não é atingida pelas inúmeras barreiras que a doença impõe, como a ocorrência e o medo dos eventos hipoglicêmicos, a complexidade e o dia a dia do manejo e, particularmente, a necessidade de automonitoramento e de ajustes frequentes da dose de insulina. No presente momento, a questão mais importante é auxiliar os pacientes com DM1 a manejarem

adequadamente a sua doença, reduzir o aparecimento das complicações agudas e crônicas e melhorar a qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993 Sep 30; 329(14): 977-86.
2. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a longterm follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care.* 1999 Jan; 22(1):99-111.

3. Matyka KA, Wigg L, Pramming S, Stores G, Dunger DB. Cognitive function and mood after profound nocturnal hypoglycaemia in prepubertal children with conventional insulin treatment for diabetes. *Arch Dis Child*. 1999 Aug; 81(2):138-42.
4. Porter PA, Byrne G, Stick S, Jones TW. Nocturnal hypoglycaemia and sleep disturbances in young teenagers with insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child*. 1996 Aug; 75(2):120-3.
5. Bolli GB. Insulin treatment in type 1 diabetes. *Endocr Pract*. 2006 Jan/Feb; 12 Suppl 1:105-9.
6. Bangstad HJ, Danne T, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Urakami T, Hanas R. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009 Sep; 10 Suppl 12:82-99.
7. 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 Feb; 28(2):312-7.
8. 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 Apr 1; 128(7):517-23 <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000284/smops/Positive/human_smpo_000370.jp&mid=WC0b01ac058001d127>
9. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005 Dec 22; 353(25):2643-53.
10. 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 Mai. 2.
11. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care*. 2007 Sep; 30(9):2399-400.
12. Eyzaguirre F, Codner E. [Insulin analogues: searching for a physiological replacement]. *Rev Med Chil*. 2006 Feb; 134(2):239-50.
13. 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 Oct; 21(10):1726-31.
14. 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.
15. Haycox A. Insulin aspart: an evidence-based medicine review. *Clin Drug Investig*. 2004; 24(12):695-717.
16. Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, Magnes C, Gorzer E, Regittnig W et al. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the longacting insulin analog detemir. *Diabetes Care*. 2005 May; 28(5):1107-12.
17. Sociedade Brasileira de Diabetes. Posicionamentos Oficiais da Sociedade Brasileira de Diabetes. Indicação de análogos de insulina de ação rápida e prolongada e de insulina inalável no diabetes tipo 1 e tipo 2. *Revista Brasileira de Medicina*. 2006; Suplemento especial número 2.
18. Becker RH. Insulin glulisine complementing basal insulins: a review of structure and activity. *Diabetes Technol Ther*. 2007 Feb; 9(1):109-21.
19. Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD, Pramming S, Koivisto VA. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999 Oct; 42(10):1151-67.
20. Danne T, Aman J, Schober E, Deiss D, Jacobsen JL, Friberg HH et al. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Aug; 26(8):2359-64.
21. Hermansen K, Davies M. Does insulin detemir have a role in reducing risk of insulin-associated weight gain? *Diabetes Obes Metab*. 2007 May; 9(3):209-17.
22. Heise T, Nosek L, Ronn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004 Jun; 53(6):1614-20.
23. 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 Jun; 26(6):1738-44.
24. 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 Jan; 7(1):73-82.
25. 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 Jun; 24(6):635-42.
26. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2009 Apr; 11(4):372-8.
 27. 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 Apr; 15(4):369-76.
 28. 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 Aug; 53(6):721-5.
 29. 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 Oct; 19(8):571-9.
 30. 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 Mar; 32(3):387-93.
 31. Kinsley BT, McKenna TJ. Premixed insulin preparations and glycaemic control in type 1 diabetes mellitus. *Ir Med J.* 1999 Aug; 92(5):369-71.
 32. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med.* 2005 Jan 13; 352(2):174-83.
 33. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2002 Mar; 25(3):593-8.
 34. Liberatore JR, Damiani D. Insulin pump therapy in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr (Rio J).* 2006 Jul-Aug; 82(4):249-54.
 35. Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH, Hanaire-Broutin H, Heine RJ, Melki V et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c. *Diabetes Care.* 2004 Nov; 27(11):2590-6.
 36. 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 Mar; 94(3):729-40.
 37. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* (1):CD005103.
 38. Treinamento Sistema de Infusão Contínua de Insulina — SIC. Manual Roche. Accu-Chek®. Roche Diagnóstica. 1-28.
 39. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care.* 2013 Jan; 36 Suppl 1:S11-66.
 40. American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care.* 2005 May; 28(5):1245-9.
 41. Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med.* 2004 May 27; 350(22):2272-9.
 42. Allen KV, Frier BM. Nocturnal hypoglycemia: clinical manifestations and therapeutic strategies toward prevention. *Endocr Pract.* 2003 Nov-Dec; 9(6):530-43.
 43. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes.* 1997 Feb; 46(2):271-86.
 44. 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 Aug; 125(2):177-88.
 45. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, Walravens P, Roback M, Rewers M et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *Jama.* 2002 May 15; 287(19):2511-8.
 46. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(2):CD003287.
 47. 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 Apr; 26(4):1142-6.
 48. 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 Mar; 26(3):662-7.

49. Rovet JF, Ehrlich RM. The effect of hypoglycemic seizures on cognitive function in children with diabetes: a 7-year prospective study. *J Pediatr.* 1999 Apr; 134(4):503-6.
50. Wysocki T, Harris MA, Mauras N, Fox L, Taylor A, Jackson SC et al. Absence of adverse effects of severe hypoglycemia on cognitive function in school-aged children with diabetes over 18 months. *Diabetes Care.* 2003 Apr; 26(4):1100-5.
51. Bode B, Gross K, Rikalo N, Schwartz S, Wahl T, Page C et al. Alarms based on real-time sensor glucose values alert patients to hypoand hyperglycemia: the guardian continuous monitoring system. *Diabetes Technol Ther.* 2004 Apr; 6(2):105-13.
52. 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 Oct 2; 359(14):1464-76.
53. Hirsch IB, Abelseth J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastroiuto J et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther.* 2008 Oct; 10(5):377-83.
54. 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 Apr; 12(4):249-55.

Tratamento de crianças e adolescentes com diabetes *mellitus* tipo 1

INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é uma condição de incidência aproximada de 0,5 novo caso/100.000 habitantes/ano com um pico de incidência na adolescência, porém com um forte viés de aumento de incidência em crianças < 5 anos. Por muito tempo achou-se que as complicações do diabetes *mellitus* (DM) fossem determinadas geneticamente, sem relação com o tipo e a qualidade do controle metabólico instituído. Apenas há pouco mais de uma década, quando os resultados do Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) vieram a público, entendeu-se que grande parte das complicações do paciente diabético devia-se a um mau controle metabólico (A).^{1,2} Além disso, em um estudo pós-DCCT, verificou-se que os benefícios de um controle glicêmico mais estrito se mantinham por mais tempo, estabelecendo definitivamente a necessidade de se controlar, da melhor maneira possível, desde o diagnóstico, os parâmetros glicêmicos de todo paciente diabético (A).³

O manuseio do paciente diabético pediátrico é diferente do que usualmente se faz em adultos, mesmo para um mesmo grau de insulopenia. O crescimento físico e a maturação nessa fase da vida tendem a modificar as respostas fisiopatológicas do diabetes, bem como seu tratamento (D).⁴

Como o DM1 caracteriza-se por insuficiente produção de insulina, o trata-

mento medicamentoso depende da reposição desse hormônio, utilizando-se esquemas e preparações variados e estabelecendo-se “alvos glicêmicos” pré e pós-prandiais para serem atingidos.

Desde a descoberta da insulina, em 1921/1922, pelos canadenses Frederick Banting, o professor, e C.H. Best, Collip e MacLeod, seu alunos, e desde o dramático sucesso da sua utilização no famoso caso do adolescente Leonard Thompson, em 1922, que a insulina passou a salvar milhares de vidas ao redor do mundo. Essa insulina, porém, de ação rápida e com a necessidade de várias aplicações por dia, causava lipodistrofias e reações alérgicas e efeitos colaterais, deixando clara a necessidade de evoluir. Após a descoberta da estrutura molecular da insulina, ela se tornou, na década de 1960, a proteína mais estudada do mundo. Da protamina, a protamina zinco, a proteína Neutra Hagedorn (NPH) e a insulina humana, chegamos às insulinas sintetizadas no DNA bacteriano ou de leveduras e chegamos, nos dias de hoje, aos análogos de insulina.

A primeira delas, a Lispro, em 1996, foi a primeira insulina a trocar uma molécula de prolina e lisina nas posições 28 e 29 da cadeia B da insulina. Em 1999, a insulina Aspart, outro análogo de ação rápida, substituiu a prolina pelo ácido aspártico na posição 28 da cadeia B. Essas insulinas conseguiram diminuir o tempo de ação da insulina

regular, bem como a duração do seu efeito, aproximando-se da ação fisiológica da insulina humana produzida pelo pâncreas. Em 2001, outra revolução na história da insulina foi a descoberta e o lançamento, nos Estados Unidos, da insulina Glargina, com absorção e duração de ação mais lentas que a insulina NPH, permitindo uma redução dramática na ocorrência das hipoglicemias.

Obteve-se essa mudança de perfil de ação pela troca da asparagina por glicina na posição 21 da cadeia B e adição de duas moléculas de arginina na posição 30, também da cadeia B. Depois dela, a Glulisina, na qual a lisina substituiu o ácido aspártico na posição B3 e a glicina ocupa o lugar da lisina na posição B29. Na sequência, a insulina Detemir, na qual se adicionou uma cadeia de ácidos graxos no resíduo lisina na posição 29 da cadeia B, o que permitiu sua ligação à albumina. Essas duas insulinas possibilitaram menor variabilidade de absorção e de ação, e prolongamento da ação.

A Figura 1 reproduz as mudanças realizadas para se obter cada um dos análogos de insulina citados anteriormente.

Com essas novas e modernas insulinas, e com o conhecimento dos seus diferentes mecanismos e tempos de ação, foi possível então evoluir a terapia insulínica com a finalidade de se obter a maneira mais próxima de re-

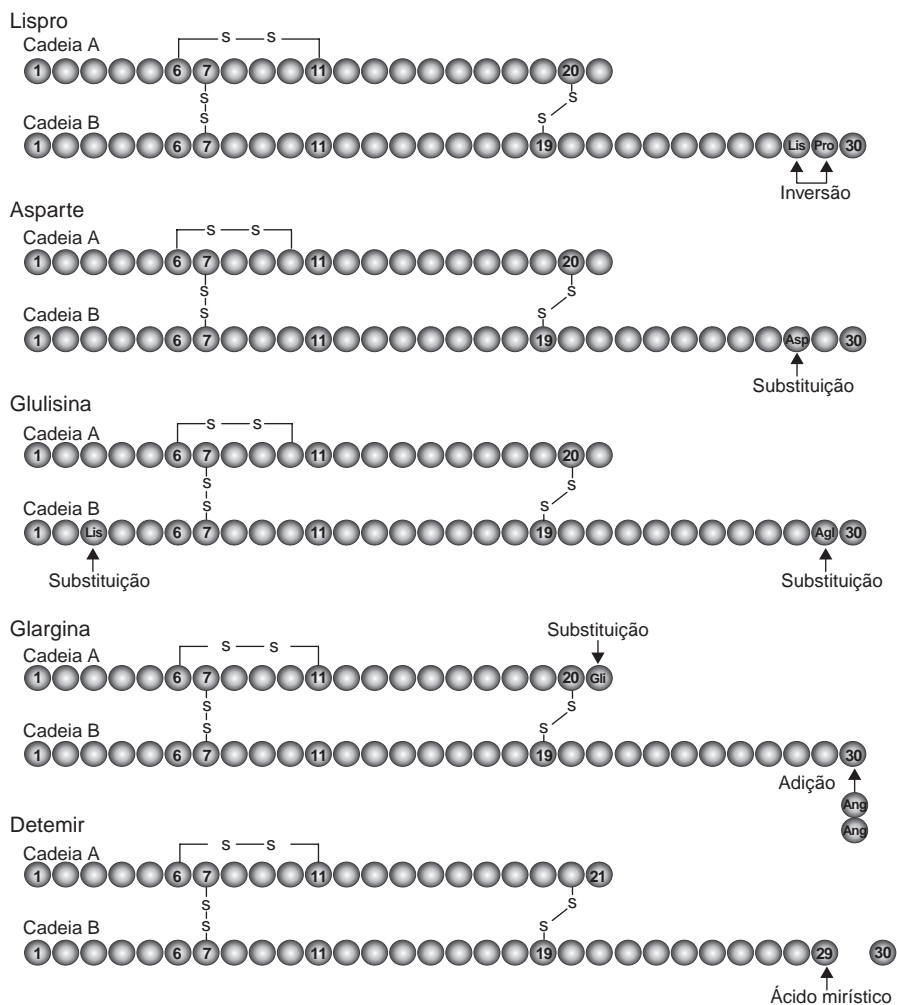


Figura 1 Mudanças nas seqüências dos aminoácidos dos análogos lispro, asparte, glulisina, glarina e detemir.

Fonte: Adaptada de Hirsh; Pawlic-Renar *et al.*

Cerca de 30%-50% dos pacientes com DM1 fazem a apresentação do quadro em cetoadicose diabética (CAD) (D),⁴ uma condição clínica de grave desarranjo metabólico, que deve ser tratada em ambiente hospitalar. O tratamento da CAD, assunto de outra Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), não será abordado neste capítulo; será abordado, entretanto, o tratamento do paciente já estabilizado.

Um primeiro aspecto a ser discutido é se o paciente que é diagnosticado como portador de DM1 deve ser tratado em casa ou no hospital. A resposta a essa pergunta depende da gravidade do quadro inicial (excluindo-se, como já foi mencionado anteriormente, a CAD, cuja gravidade recomenda sempre um tratamento hospitalar), as possibilidades materiais de um tratamento domiciliar, o grau de compreensão por parte dos familiares e a facilidade de contato com a equipe médica. Uma vez que se tenha condição de tratar o paciente em casa, várias são as vantagens: redução de reinternações, melhor controle glicêmico, maior bem-estar e conforto para o paciente (D).⁶ É evidente que, para implementar-se um tratamento domiciliar, um estreito e fácil

produzir a secreção fisiológica da insulina. Nascia nesse momento a terapia “Basal-Bolus”. Para a correta aplicação do esquema basal-bolus, é fundamental o conhecimento do mecanismo e tempos de ação das insulinas atualmente disponíveis no Brasil, conforme demonstrado no Quadro 1.

Além disso, um planejamento alimentar, um programa de atividade física regular e um programa educacional completam o elenco do tratamento, sendo imprescindível uma cooperação muito estreita do trio “equipe médica-familiares-paciente” (D).⁵

QUADRO 1 Tipos de insulina e seus perfis de ação, de acordo com os fabricantes

TIPO DE INSULINA	INÍCIO DE AÇÃO (H)	PICO DE AÇÃO (H)	DURAÇÃO DE AÇÃO (H)
Análogos de ação curta (Asparte, Glulisina e Lispro)	0,15-0,35	1-3	3-5
Insulina regular	0,5-1	2-4	5-8
Insulina NPH	2-4	4-12	12-24
ANÁLOGOS DE AÇÃO LONGA			
Detemir	1-2	6-12	20-24
Glargina	2-4	Nenhum	24

contato com a equipe de saúde é imprescindível. Os que advogam a intervenção (e em alguns serviços ela se prolonga por até três semanas) defendem que um período de treinamento intensivo do paciente e de seus familiares ajuda muito no controle posterior da doença. No Reino Unido, 96% das crianças diagnosticadas em 1988 foram internadas (B),⁷ contrastando com a experiência de Cardiff, na qual uma equipe composta de um endocrinologista pediátrico, dois enfermeiros especializados em diabetes, um nutricionista pediátrico e um psicólogo clínico cobria uma área de 250 milhas quadradas, com uma população de 128 mil crianças e adolescentes (menores de 18 anos de idade). Os pacientes que não estavam em CAD começavam um esquema de duas aplicações diárias de insulina, com o suporte do enfermeiro especializado em diabetes. Um programa de educação era ministrado, com visitas diárias dos enfermeiros. A orientação alimentar era dada pelo nutricionista e havia facilidade de comunicação do paciente e/ou familiares com os membros da equipe (D).⁶

O “fator médico” influenciava mais pacientes negros em comparação com os brancos e pacientes com idades acima de 65 anos comparados com os de menos de 65 anos, respondendo por 5% da variação da hemoglobina glicada (B).⁸

ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS

Quando nos vemos diante de uma doença crônica como o DM e nos propomos a tratar o paciente por longo período de tempo, devemos ter em mente uma estratégia, um plano de ação que deverá ser posto em prática e modificado sempre que evidências clínicas e/ou laboratoriais impuserem tal

modificação. Em primeiro lugar, o tratamento deverá impedir que ocorram descompensações agudas do tipo cetoacidose diabética (característica, mas não exclusiva, do DM1). Além disso, possibilitar que nossos pacientes levem uma vida o mais próximo possível à de uma pessoa não diabética, sem correr riscos de descompensações.

Se esses objetivos forem atingidos, estaremos apenas iniciando a nossa estratégia de controle do DM porque nosso objetivo passa a ser evitar complicações a longo prazo, tão temidas nesse tipo de doença. Como, em geral, essas complicações ocorrem após alguns anos de DM, mesmo em pessoas mal controladas, poderemos não tê-las e supor, erroneamente, que nosso tratamento esteja correto. Aqui surge a necessidade de algum tipo de monitoramento que não se baseie exclusivamente na abordagem clínica, mas em algum parâmetro mais sensível. Há pacientes que dizem perceber seus níveis glicêmicos pelos seus sintomas e nada é mais enganoso do que essa afirmação! Portanto, o monitoramento constante dos níveis glicêmicos tem se mostrado uma arma poderosa para que possamos fazer “correções de rumo” no tratamento, ajustando doses de insulina e esquemas alimentares, com o objetivo maior de prevenir e mesmo reverter complicações. Nesse caso, objetivamos uma glicemia média (refletida pela hemoglobina A1c) adequada, glicemia de jejum e pós-prandiais adequadas e uma pequena “variabilidade glicêmica” (B).⁹

As bases do tratamento do DM se fundamentam na tentativa de normalização do perfil metabólico (que implica o uso de insulina no DM1), estímulo à atividade física regular e uma orientação alimentar que faça frente aos artificialismos da administração de insulina exógena. Refiro-me a “artificialismos”

porque, por melhores que sejam as insulinas disponíveis (e hoje, dispomos de preparações de insulina de altíssima qualidade), incorremos em vários equívocos ao tratar pacientes diabéticos com reposição insulínica: o primeiro deles é o local de administração, periférico em relação ao fígado, que faz com que a insulinemia sérica seja atingida antes da insulinização hepática (não nos esqueçamos de que a insulina liberada pelo pâncreas atinge o fígado em altas concentrações, insulinizando-o efetivamente e bloqueando sua produção glicêmica). Além disso, em vez de, como no indivíduo não diabético, a insulina ser liberada após a ingestão alimentar, no paciente diabético “programamos sua insulinização na suposição de que ele fará todas as suas refeições”. Isso se complica especialmente na criança, que frequentemente recusa o alimento e corre o risco de hipoglicemias sérias.

A disponibilidade atual de insulinas de ação ultrarrápida (Lispro, Aspart, Glulisina) faz com que esse problema seja resolvido, ou seja, quando temos dúvidas se a ingestão alimentar será a prevista (caso típico de crianças), administramos a dose de insulina após o término da refeição. As curvas de absorção dessas insulinas, por apresentarem início de ação muito rápido (10 a 15 minutos) e por atingirem picos em pouco tempo (45 a 90 minutos), possibilitam que mesmo administradas após a refeição, ainda se consiga controlar adequadamente a absorção alimentar e a consequente elevação glicêmica (B).¹⁰

Os adolescentes que tipicamente apresentam esquemas alimentares que fogem à rotina, também ficam sob risco de hipoglicemias graves se não fizerem suas refeições em horários adequados e se não tiverem grande motivação e conhecimento para cientificar-se dos riscos que tal comportamento

pode acarretar. Os locais de absorção de insulina oferecem diferentes curvas absorptivas, na dependência da vascularização local, do grau de atividade muscular da região em que a insulina foi aplicada, de modo que cada paciente e cada local de aplicação pode apresentar um pico insulinêmico em hora diversa da que supomos “teoricamente”.

De modo geral, pretende-se que o paciente diabético esteja insulinizado todo o tempo, o que bloqueia a lipólise e a produção hepática de glicose e melhora sobremaneira seu controle metabólico. Períodos sem insulina efetiva são causa de oscilações glicêmicas amplas, acrescentando um fator de resistência à insulina que a própria hiperglicemia propicia. No DCCT, os objetivos glicêmicos pré e pós-prandiais eram muito rígidos, procurando-se fazer com que não ocorressem grandes oscilações glicêmicas, no chamado “tratamento intensivo do DM”. Nesse programa, as glicemias pós-prandiais não deveriam exceder 180 mg/dℓ, a glicemia de jejum deveria estar em faixa de normalidade (80-120 mg/dℓ) e as demais glicemias pré-prandiais não deveriam exceder 140 mg/dℓ. O trabalho envolveu pacientes maiores que 13 anos de idade e, como poderia se esperar, houve triplicação no número de eventos hipoglicêmicos (A).^{1,2} No entanto, não se pode negar os efeitos benéficos nas complicações do DM, particularmente as oculares, mostrando claramente que essas complicações são dependentes do nível de controle glicêmico que se obtém no tratamento.

Um outro dado curioso obtido pela “releitura” do DCCT é que, mesmo em pacientes que tiveram elevação da hemoglobina glicada, os que pertenciam ao grupo de tratamento intensivo apresentavam menos complicações, o que leva a crer que a “variabilidade glicêmica”, que nesse grupo intensivo era me-

nor, foi realmente a responsável pela redução do índice de complicações e não a hemoglobina glicada (A).¹¹

Nos pacientes pediátricos portadores de DM1 é importante o bom controle glicêmico *versus* a incidência de hipoglicemias. O medo excessivo de hipoglicemias leva a um mau controle e conduz o paciente a complicações precocemente (D).¹² Nenhum médico, familiar ou, sobretudo, o paciente diabético gosta de hipoglicemia, mas essa é uma eventualidade potencialmente presente durante um tratamento que objetiva tanto quanto possível aproximar os níveis glicêmicos do paciente à normalidade.

O início do tratamento – quando se inicia o tratamento do paciente diabético, que já saiu de seu quadro inicial de cetoacidose diabética (25% dos pacientes apresentam como primeira manifestação de seu DM a CAD) ou quando foi detectado por suspeita clínica, sem ter entrado em CAD, focamos basicamente os seguintes aspectos:

1. Esclarecimento da doença ao paciente e a seus familiares, tentando diminuir o forte impacto que um diagnóstico de DM causa sobre os pacientes. Essa orientação inicial faz com que o paciente e seus familiares entendam os objetivos do tratamento, o que se pretende com os esquemas propostos e como podemos monitorar os resultados obtidos. Essa primeira orientação deve possibilitar que o paciente/familiares sejam capazes de administrar insulina adequadamente e monitorar os níveis glicêmicos, reconhecer sinais e sintomas de hipoglicemia e agir para normalizar a situação. Preencher esses requisitos é a condição para o tratamento domiciliar do DM.

2. Orientação alimentar. Não há requisição nutricional específica para a criança diabética, a não ser aquela requerida para um adequado crescimen-

to e desenvolvimento. Portanto, a palavra “dieta”, que traz consigo um sentido de “proibição”, deve ser abolida. O plano alimentar implica evitar açúcares refinados, de absorção rápida, e que se institua uma alimentação equilibrada do ponto de vista de conteúdo de hidratos de carbono (50% a 60%), proteínas (15%) e gorduras (30%), o que acaba propiciando uma alimentação de alta qualidade e que deveria ser consumida por todos, diabéticos ou não, já que é muito mais saudável que a maioria dos esquemas alimentares consumidos por nossas crianças “não diabéticas”. A ingestão calórica segue a regra de Holiday:

- 100 kcal/kg até 10 kg de peso corpóreo;
- $1.000 + (kg-10) \times 50$ em crianças com massa entre 10 kg e 20 kg
- $1.500 + (kg-20) \times 20$ em crianças com mais de 20 kg.

Um aumento de 10%-20% no cálculo calórico é justificado se a atividade física for mais intensa. Estimula-se o consumo de fibras, mediante ingestão de legumes, vegetais e frutas (D).⁴

A contagem de carboidratos oferece um resultado bastante objetivo e facilita o cálculo da dose de insulina a ser administrada antecedendo cada refeição. Em geral, para cada 10 g a 20 g de carboidratos, administramos 1 U de insulina (“bolus de refeição”). Uma regra simples para este cálculo é a divisão de 500 pela quantidade de insulina utilizada durante o dia. Por exemplo, se a criança recebe 20 U de insulina/dia, podemos estimar que, para cada 25 g de carboidrato, devemos administrar 1 unidade de insulina ($500/20 = 25$). Todavia esse é um cálculo inicial, que pode e deve ser modificado se ele não se mostrar adequado ao paciente. Para que se considere esse cálculo adequado, a glicemia 2 h após a refeição não deve diferir por mais que 20-30 mg/dℓ

da glicemia pré-prandial (D).¹³ Alguns pacientes têm cálculos diferentes para diferentes horários do dia, já que a sensibilidade à insulina varia durante o dia.

Se utilizarmos as insulinas ultrarrápidas (Lispro, Glulisina ou Aspart), a dose total pode ser administrada imediatamente antes da refeição (como veremos a seguir, em alguns casos, podemos administrá-la após a refeição) ou se dispusermos de insulina R, 30 minutos antes da refeição.

Assim como administramos uma quantidade de insulina dependendo do consumo previsto de carboidratos, também devemos administrar insulina para correção das concentrações glicêmicas (“*bolus* de correção”). Esse cálculo é feito dividindo-se 1.800 pela quantidade diária de insulina e o resultado indica aproximadamente quanto de glicemia uma unidade de insulina é capaz de baixar. Assim, um paciente que esteja recebendo 20 U de insulina por dia consegue baixar 90 mg/dℓ (1.800/20) para cada 1 unidade de insulina que receba.

3. Programa regular de atividade física, que auxilia muito tanto no aspecto emocional como propiciando bem-estar físico e melhora do equilíbrio metabólico. Durante a atividade física, um paciente adequadamente insulinizado reduz seus níveis glicêmicos, devido à facilitação da entrada de glicose na célula muscular. No entanto, não devemos esquecer que exercício físico não substitui insulina, ou seja, se um paciente diabético está com seu nível glicêmico elevado, não adianta praticar atividade física porque, como ele não está adequadamente insulinizado, sua glicemia subirá ainda mais. A Associação Americana de Diabetes contraindica atividade física em paciente diabético de qualquer idade com glicemia superior a 250 mg/dℓ (D).¹⁴

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).¹⁵ Nesses casos, devido à relativa imprevisibilidade da prática de exercícios físicos, o paciente deve ser orientado a reduzir sua dose de insulina antecedendo um programa de atividade física, assim como a ingesta de carboidrato periodicamente durante as atividades de longa duração. A monitorização da glicemia capilar deve ser realizada horas após a atividade, pois o risco de hipoglicemia não está limitado somente ao momento da atividade, mas a períodos após a mesma.

4. Insulinoterapia: vários têm sido os esquemas de administração de insulina e cada um deles tem a sua “lógica” particular, de modo que faremos uma exposição do que consideramos básico para o controle, mas deixamos claro que os esquemas devem ser adaptados à vida do paciente e não o oposto: adaptar o paciente ao nosso esquema preferido de administração

de insulina. Otimizar o controle glicêmico mediante um esquema aceitável para a criança e para a família, sem elevar em demasia os riscos de hipoglicemia e de ganho de peso é um notável desafio para todos que lidam com crianças e adolescentes diabéticos (o Quadro 2 mostra os principais tipos de insulina, seu início de ação, tempo para o pico e duração total).

Em uma fase inicial do DM, em que ainda há reserva pancreática para produção de insulina, os esquemas de uma única administração de insulina ao dia podem funcionar, mas acreditamos que tal procedimento acelera a exaustão das ilhotas e que, desde o início, pelo menos duas administrações de insulina ao dia são recomendáveis. Na verdade, esse tem sido o tratamento padrão do DM há muito tempo. Se a opção inicial for duas doses ao dia, poderemos administrar a primeira dose de insulina N pela manhã, antes do desjejum, associada ou não à insulina R ou Lispro/Aspart/Glulisina e a segunda dose antes de dormir, um esquema conhecido e aplicado há muito tempo (D).^{16,17} Nesse aspecto, por muito tem-

QUADRO 2 Principais tipos de insulina, início, pico e duração total de ação (D)¹³

INSULINA	INÍCIO DE AÇÃO	PICO DE AÇÃO	DURAÇÃO TOTAL
RÁPIDA/ULTRARRÁPIDA			
Regular	30-60 min	2-4 horas	6-9 horas
Aspart/Lispro/Glulisina	10-15 min	30-90 min	3-4 horas
AÇÃO INTERMEDIÁRIA			
NPH	1-2 horas	3-8 horas	12-15 horas
INSULINA BASAL			
Glargina	1-2 horas	Sem pico	24 horas
Detemir	1-2 horas	Sem pico	20 horas
PRÉ-MISTURAS			
70/30 NPH/Regular	30-60 min	3-8 horas	12-15 horas
75/25 NPH/Lispro	10-15 min	30 min-8h	12-15 horas

po acreditou-se que a administração de insulina N deveria ser antes do jantar, supondo-se que o pico de insulínemia ocorreria no café da manhã. O que ocorre, no entanto, é que doses de insulina N dadas antes do jantar frequentemente fazem seu pico no meio da noite, com risco de hipoglicemia e, de certo modo, estamos contrariando a fisiologia normal de produção de insulina, em que na primeira metade da noite os níveis de insulínemia são mais baixos, elevando-se na segunda metade (fenômeno do alvorecer).

Com a disponibilidade de insulinas “sem pico”, damos preferência a esse tipo (Glargina, Detemir) para termos um basal estável. Podemos iniciar com uma dose ao dia mas, especialmente com a Detemir, frequentemente necessitaremos de duas administrações diárias. Com esse tipo de insulina, temos menos hipoglicemias (particularmente as noturnas) e menos ganho de peso. Apesar de o uso de tais insulinas ser aprovado para crianças a partir de 6 anos de idade, vários centros nos Estados Unidos têm usado, com sucesso, insulinas sem pico em crianças abaixo de 5 anos (D).¹⁸ Recentemente, um estudo denominado *Preschool Study* (NCT00993473 ClinicalTrial.gov) demonstrou a eficácia e a segurança da insulina glargina na faixa etária abaixo de 5 anos.

Com relação às necessidades diárias de insulina, há variabilidade entre os pacientes, mas podemos tomar alguns dados como base de início da terapêutica e ajustá-las baseando-nos no monitoramento glicêmico. No início do quadro de DM, a necessidade diária de insulina está em torno de 0,7 U/kg. Após a estabilização inicial, devido a uma produção residual de insulina pela célula β -pancreática, essa necessidade pode reduzir-se a 0,4-0,6 U/kg/dia. Ao final do primeiro ano de DM, em geral

estamos necessitando de 1 U/kg/dia e, na puberdade, um novo aumento da necessidade graças à ação de hormônios sexuais (contrarreguladores e antagonistas da ação da insulina) pode levar a dose diária a 1,5 U/kg. Passada a puberdade, novo declínio tende a ocorrer (D).¹⁹

Esquema de múltiplas injeções diárias de insulina: nesse esquema, pode-se utilizar insulina R (Regular) 30 minutos antes de cada refeição ou Lispro/Aspart/Glulisina imediatamente antes, associada a uma insulina basal (N em várias doses ao dia, Glargina ou Detemir), o que implica 4 a 5 administrações de insulina ao dia. Por um lado, esse esquema possibilita maior flexibilidade alimentar mas, por outro, implica número elevado de injeções, nem sempre com boa aderência do paciente. Em algumas situações, é interessante o uso da R que, por ter ação mais prolongada, pode insulinar o paciente para o lanche da manhã, tão comuns nas escolas e, dada antes do almoço, cobrir o lanche da tarde. Essa aparente vantagem da R deve, no entanto, ser pesada contra o risco maior de hipoglicemia (D).¹³ Também é possível a associação, na mesma injeção, de R com insulina ultrarrápida (Aspart, Lispro ou Glulisina).

Uma outra opção é o uso de duas doses de NPH (pela manhã e ao dormir) e doses de R ou Lispro/Aspart/Glulisina antes do almoço e do jantar. Eventualmente, pode-se misturar R ou Lispro/Aspart/Glulisina com NPH no desjejum. Em certos casos, pode-se aumentar o número de doses de NPH para 3 ou 4 ao dia, tentando dar um “basal” mais constante de insulina. Nesse aspecto, as insulinas “sem pico” (Glargina ou Detemir) levam vantagem e uma ou duas administrações diárias mantêm um basal bastante constante e satisfatório.

Deve-se ter sempre presente, no entanto, que não é o número de aplicações de insulina que determina melhor ou pior controle metabólico mas a maneira como os dados são interpretados, e correções são feitas nos esquemas instituídos. Nosso objetivo é um bom controle metabólico e não um número específico de injeções de insulina ao dia. Há estudos mostrando que não há associação entre o número de injeções diárias de insulina com a HbA1c (B).²⁰

Com a disponibilidade de insulinas sem pico (Glargina/Detemir), uma dose diária (eventualmente duas) constitui o “basal” de insulina, com Lispro/Aspart/Glulisina antes de cada refeição ou, em caso de imprevisibilidade de ingestão alimentar (comum em crianças), imediatamente após a refeição. Apesar de as insulinas Glargina e Detemir apresentarem curvas de absorção muito semelhantes, um detalhe deve ser lembrado: na insulina Detemir há uma cadeia lateral de ácido graxo que promove a formação de hexâmeros no sítio de injeção, retardando a absorção. A ligação à albumina fica aumentada, prolongando ainda mais a sua ação, mas resulta em menor disponibilidade molar, indicando que as doses devem ser cerca de 30% superiores às doses de N usadas previamente (A),²¹ (B).²² Por outro lado, parece haver menor variação intraindividual com o uso de Detemir comparada à insulina Glargina e à insulina NPH (A).²³

Qualquer que seja o esquema escolhido, no entanto, deve ficar claro que o que se pretende é manter o paciente insulinarizado o tempo todo. Quando se trabalha com insulina Lispro/Aspart/Glulisina, a duração de ação é menor (3 h), de modo que há maior probabilidade de períodos de subinsulinização no caso de não se fornecerem, pelo menos, duas doses de insulina NPH por dia ou uma insulina do tipo Glargina/Detemir.

Quanto às curvas de absorção de insulina, há uma notável variação individual, dependendo do local de aplicação, da dose aplicada (doses maiores duram mais tempo) e tipo de insulina utilizada. Se teoricamente achamos que determinada preparação insulínica dura 5 horas (insulina R), dependendo do local de aplicação e da atividade muscular na região de aplicação, pode ocorrer que esse tempo seja muito modificado: o local de absorção mais rápida é o abdome, seguido pelo braço, coxa e nádegas, nessa ordem. Uma injeção realizada na coxa seguida de esforço físico que implique os músculos da coxa (p. ex., jogar futebol) fará com que a curva de absorção se abrevie e o pico ocorra em tempo anterior ao “teórico”, e a duração total de ação daquela dose de insulina se encurta. Um programa de rotação do local de aplicação pode manter as curvas de absorção mais constantes e possibilitar que conclusões mais seguras com relação à eficácia das doses sejam obtidas. Não injetar insulina em áreas cicatríciais, lembrar que a temperatura ambiente pode afetar a circulação e, portanto, afetar a absorção, manter uma distância de pelo menos dois dedos (2,5 cm) entre um sítio de injeção e outro são detalhes que podem influenciar os resultados glicêmicos do paciente (D).²⁴ Da mesma maneira, as insulinas “sem pico” (Glargina ou Detemir) não devem ser misturadas a outras insulinas (R, Aspart, Lispro, Glulisina).

TRATAMENTO INTENSIVO DO DIABETES MELLITUS DO TIPO 1

O tratamento intensivo do DM1 consiste em múltiplas doses de insulina, com monitoramento frequente dos níveis glicêmicos e mudanças no esquema, de acordo com os resultados. Não devemos esquecer que os resultados po-

sitivos mostrados pelo DCCT se mantiveram mesmo após o término do estudo, e embora os pacientes do grupo intensivo e do convencional apresentassem, após 1 ano do término do estudo, níveis equivalentes de hemoglobina glicada, os efeitos de redução de complicações se mantiveram até 12 anos após o término do estudo. O Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (EDIC) mostrou que, após 12 anos, havia uma redução de 40% a 60% nas complicações macrovasculares no grupo tratado intensivamente no DCCT (A),³ (D).¹³

Podemos instituir o tratamento intensivo com o uso de múltiplas doses de insulina (MDI), em geral associando uma insulina de ação intermediária (N, Glargina, Detemir) a insulinas de ação ultrarrápida (Lispro, Aspart ou Glulisina) às refeições. Com as insulinas sem pico (Glargina e Detemir), o basal pode ser obtido com uma ou duas injeções diárias, sempre associadas ao uso de insulina ultrarrápida às refeições. Parece haver vantagem em fazer-se o basal de insulina com uma preparação sem pico (tipo Glargina ou Detemir) em relação à N (A).²⁵

Alternativamente, podemos instituir o tratamento intensivo com o uso de bombas de infusão de insulina (CSII – *continuous subcutaneous insulin infusion*), no qual a única insulina utilizada é a ultrarrápida (Lispro, Aspart ou Glulisina). A bomba de infusão de insulina constitui-se no mais fisiológico meio de administração de insulina no sistema basal *bolus* e mais proximamente simula o padrão de secreção de insulina pela ilhota pancreática. Ela possibilita maior flexibilidade na administração de insulina e reduz a variabilidade glicêmica, quando corretamente utilizada.

Não obstante as grandes variações individuais e a necessidade de ajustes, podemos supor que 40% a 50% da

dose diária total de insulina seja necessária para o “basal” e os outros 50% a 60% são divididos antes de cada refeição, constituindo-se nos “*bolus*” que evitam as excursões glicêmicas pós-prandiais. O tratamento intensivo do diabetes visa a oferecer a reposição insulínica mais fisiológica possível e o denominamos terapia basal *bolus*.

TERAPIA BASAL *BOLUS*: CONCEITO

A terapia “basal *bolus*” consiste no regime de aplicação intensivo de insulina, na tentativa de mimetizar a secreção pancreática fisiológica da insulina, na qual a insulina basal, de longa ação, é aplicada com a finalidade de oferecer insulina durante as 24 horas do dia, incluindo os períodos entre as refeições e todo o período noturno. Ela deve perfazer 40% a 50% do total de insulina diário. Já a insulina “*bolus*” consiste na aplicação das insulinas de ação rápida a cada refeição, com a finalidade de oferecer a cobertura insulínica semelhante à oferecida pela liberação de insulina pancreática que ocorre a cada refeição. Essa insulina deve perfazer de 50% a 60% do total de insulina diária (10B). Esse esquema de tratamento do diabetes melhora o controle glicêmico e a diminuição das complicações crônicas e agudas do diabetes.

A terapia basal *bolus* requer também automonitoramento intensivo, antes das refeições, 2 horas após as refeições e antes de dormir. Os ajustes da insulinoterapia são melhores quanto melhor o automonitoramento da glicemia e o correto uso da informação obtida.

A terapia basal *bolus* pode ser realizada com múltiplas aplicações de insulina feitas por seringas, canetas aplicadoras ou ainda pelos sistemas de infusão contínua de insulina (SICI).

VANTAGENS

O esquema “basal *bolus*” de tratamento possibilita maior flexibilidade quanto aos horários das refeições, maior facilidade de cobertura insulínica de diferentes quantidades de alimentos ingeridos mediante possibilidade de mudanças das doses ante a contagem de carboidratos e reduz significativamente a necessidade do paciente ingerir alimentos entre as refeições para prevenir hipoglicemias, situação muito comum nas terapias convencionais de insulina.

A terapia basal *bolus* também diminui a incidência de hipoglicemias graves e hipoglicemias noturnas, quando comparada com a insulino terapia convencional, além de oferecer vantagens quanto ao menor ganho de peso. Está também relacionada com diminuição de complicações agudas e crônicas e prevenção de micro e macroangiopatias.

INICIANDO A TERAPIA BASAL *BOLUS* (TRANSIÇÃO DO PACIENTE)

A terapia basal *bolus* pode ser iniciada diretamente ao diagnóstico, porém, na maior parte das vezes, no Brasil, esse início da terapia ocorre a partir da transição do esquema convencional de insulino terapia com as insulinas NPH e Regular.

Ao iniciarmos diretamente a terapia basal *bolus*, a dose de insulina inicial pode variar de acordo com a idade e a situação clínica do paciente. Geralmente a dose total inicial é de 0,2 a 0,5 U/kg/dia de insulina, porém essas doses podem ser menores em casos de lactentes e/ou em diagnósticos precoces e sem cetoacidose e de 0,1 a 0,4 U/kg/dia na fase de lua de mel e chegar a 0,7 a 1 U/kg/dia nos quadros de diabete

tes já estabelecidos e até 1,5 U/kg/dia na fase da puberdade e adolescência.

Essa dose total pode ser iniciada dividindo-se 50% do total calculado em insulina basal e a outra metade dividida a cada refeição, sob a forma de insulina *bolus*, respeitando a regra de 1 unidade de insulina para cada 15 g de carboidrato ingerido (Medical Management of Type 1 Diabetes, 2008 by ADA) ou utilizando o esquema de Renner *et al.*, no qual pacientes abaixo de 27 kg utilizariam 1 unidade para cada 20 g de carboidrato, e mudando a reação de cobertura conforme o peso, como demonstrado no Quadro 3.

QUADRO 3 Modo alternativo para o cálculo de *bolus* de refeição

PESO CORPORAL (KG)	1 U/CARBOIDRATO (GRAMAS)
27	20
50	15
73	12
100	7

Dividir 500 pela dose total de insulina diária é outra estratégia para determinar com maior precisão a relação de dose de insulina por grama de carboidrato. Por exemplo, uma criança que utiliza 25 unidades de insulina ao dia (500/25) deve utilizar 1 unidade de insulina para cada 20 g de carboidrato ingerido.

Como podemos então migrar das insulinas NPH e Regular para a terapia basal *bolus* com os análogos de insulina?

O início da insulina de longa ação em substituição à insulina deve levar em conta uma redução de 20% a 30% da dose de NPH anteriormente. No caso de uso da Glargina, em uma aplicação diária, e no caso da Levemir, de

1-2 aplicações ao dia. O início de uma aplicação ao dia deve ser o esquema preferencial para ambas insulinas e a divisão de uma segunda dose, quando necessária, deve ser realizada após a evidência de necessidade de extensão da duração da cobertura basal, quando esta não atinge as 24 horas.

CORRIGINDO HIPERGLICEMIAS

Na insulino terapia basal *bolus*, usamos a determinação do fator de sensibilidade (FS), o qual pode ser traduzido pelo valor de glicemia que será diminuído com a aplicação de uma unidade de insulina ultrarrápida. Utiliza-se a fórmula $1.800/\text{dose total de insulina diária}$ para determinar esse valor. Por exemplo, um paciente diabético que utiliza uma dose total de 60 unidades de insulina ao dia ($1.800/60 = 30$) terá então um fator e sensibilidade de 30, ou seja, 1 unidade de insulina Glulisina, p. ex., terá a capacidade de diminuir em 30 mg/dℓ a glicemia do paciente.

Nesse caso, pode-se entregar ao paciente uma tabela pronta para correção de hiperglicemia, estabelecendo a glicemia alvo. Se for estabelecida, p. ex., uma meta de 100 mg/dℓ, o Quadro 4, a seguir, apresenta exemplo com fator de sensibilidade (FS) igual a 30.

QUADRO 4 Orientação para correção da hiperglicemia conforme o fator de sensibilidade

VALOR DA GLICEMIA	ACRESCENTAR
>130 mg/dℓ	+1 unidade
>160 mg/dℓ	+2 unidades
>190 mg/dℓ	+3 unidades
>220 mg/dℓ	+4 unidades
e assim por diante...	

Para a realização de uma conta mais precisa, você pode também utilizar a fórmula do *bolus* de correção. Esse *bolus* de correção leva em conta a glicemia atual do paciente, a glicemia desejada e o fator de sensibilidade, como demonstrado a seguir:

$$BC = \frac{\text{Glicemia encontrada} - \text{Glicemia desejada}}{\text{Fator de sensibilidade}}$$

Por exemplo, no caso do paciente com glicemia encontrada de 280 mg/dℓ, no qual você deseja corrigir a glicemia para 100 mg/dℓ, no mesmo paciente do exemplo anterior com um fator de sensibilidade de 30.

$$BC = \frac{280 - 100}{30} = \frac{180}{30} = 6 \text{ unidades}$$

Portanto, no caso exemplificado, utilizaríamos seis unidades de insulina ultrarrápida para corrigir uma hiperglicemia de 280 mg/dℓ em um paciente com fator de sensibilidade de 30.

É importante ressaltar que o fator de sensibilidade e a contagem de carboidratos podem ser determinados de modo diferente a cada horário do dia, levando-se em conta as variações fisiológicas do ritmo circadiano do ser humano, nas quais geralmente há maior resistência insulínica, que se inicia no final da madrugada e se estende pelo período da manhã. Essa resistência insulínica tende a diminuir com o passar do dia e a necessidade de insulina geralmente pode ser menor no período vespertino e noturno.

DIFICULDADES E ERROS MAIS COMUNS NA TERAPIA BASAL BOLUS

A terapia basal *bolus*, quer com múltiplas aplicações de insulina quer por

sistemas de infusão contínua de insulina, é sem dúvida a maneira mais fisiológica de se tratar o paciente diabético, porém algumas dificuldades podem surgir no controle glicêmico.

1. Não aplicação de insulina nas refeições

Uma das situações mais comuns é observada quando o paciente come alimentos fora dos horários habituais e não realiza a cobertura insulínica. Isso geralmente leva a uma hiperglicemia que se acumula durante o dia até a noite, obrigando o paciente a realizar correções com doses maiores de insulina ultrarrápida, aumentando a variabilidade glicêmica. Muitos pacientes, devido a não cobertura de refeições, acabam aumentando as quantidades de insulina basal, desequilibrando a relação correta entre o basal e o *bolus*.

2. Desequilíbrio da relação basal *bolus*

A relação adequada da quantidade de insulina basal e insulina *bolus* deve ser de 40% a 50% de insulina basal e 50% a 60% de insulina *bolus*. A maioria dos pacientes, ou por sua própria conta ou por falta de orientação adequada, acaba aumentando progressivamente a quantidade de insulina basal, em detrimento da insulina de ação rápida. Quando a insulina basal está muito elevada, a sensibilidade à ação da insulina ultrarrápida fica alterada, facilitando a ocorrência de hipoglicemias após a aplicação de doses relativamente baixas de insulina *bolus*, e também pode levar à ocorrência de hipoglicemia, sobretudo em horários de jejum prolongado, de madrugada e ao praticar exercício físico. É, portanto, fundamental que a cada consulta médica o profissional de saúde verifique junto com o paciente a relação da quantidade de insulina basal e de insulina *bolus*, reajustando-as quando necessário.

3. Introdução equivocada da segunda dose de insulina basal

Raramente ao utilizarmos a insulina Glargina será necessária a introdução da segunda dose de insulina. Na maioria das vezes, a glicemia matinal elevada traduz a falta de cobertura correta das refeições, a não utilização de insulina rápida para cobrir carboidratos ingeridos fora das refeições principais e situações de maior variabilidade glicêmica não compensadas de modo adequado. No caso de insulina Levemir, situação semelhante é observada, porém o seu mecanismo de ação requer uma segunda dose, mas nunca sem antes se esgotar e corrigir as situações de erro previamente citadas.

4. Automonitoramento da glicemia capilar inadequada

O automonitoramento da glicemia capilar é um dos pilares que fundamentam e dão suporte à terapia basal *bolus*. Muitos pacientes deixam de realizar a glicemia capilar em horários fundamentais para o ajuste da terapia insulínica. A medição glicêmica ao acordar nos oferece uma noção da correta cobertura de insulina basal. O monitoramento antes das refeições possibilita, de modo correto, a aplicação da dose de insulina *bolus*, assim como a correção de hiperglicemias; a realização da glicemia capilar 2 horas após determinada refeição nos permite verificar se o fator de sensibilidade e da relação insulina-carboidrato estão realmente corretos. A utilização de um diário glicêmico é de fundamental importância e muitos pacientes tendem a utilizar somente a glicemia do momento para tomar atitudes, não levando em conta o histórico de tendências. *Softwares* em computadores e em *smartphones* podem ser usados em alternativa à resistência de alguns pacientes ao diário manual de glicemias.

5. Falta de “educação em diabetes”

A educação em diabetes é, junto com o automonitoramento, outro pilar de extrema importância no correto controle da doença e na obtenção de sucesso com a terapia basal *bolus*. Aplicação em locais inadequados, utilização de técnicas incorretas para o manuseio e armazenamento da insulina, falta de conhecimento nutricional e desconhecimento da técnica de contagem de carboidratos são fatores comumente relacionados com o insucesso da terapia. Uma equipe multidisciplinar com enfermeiro, psicólogo, nutricionista e educador físico ajuda o entendimento e manuseio mais adequados do diabetes. Na impossibilidade de atendimento com equipe multi e interdisciplinar, cabe ao médico visitar cada um desses assuntos e auxiliar o paciente para que tenha correta educação para a melhor utilização dos meios disponíveis para a terapia do diabetes.

TERAPIA INSULÍNICA EM SISTEMAS DE INFUSÃO CONTÍNUA DE INSULINA

Em um estudo de Doyle *et al.* com 32 pacientes DM1, de 8 a 21 anos de idade, glargina em uma administração diária + Aspart antes de café da manhã, almoço e jantar foi comparada ao CSII. Houve redução de 8,1% para 7,2% na HbA1c após 16 semanas de tratamento no grupo CSII, enquanto não houve mudança estatisticamente significativa no grupo glargina (B).²⁶

Quando comparamos o esquema de MDI com CSII utilizando monitoramento glicêmico com sensor de glicose (CGMS – *continuous glucose monitoring system*) verifica-se leve vantagem do CSII em atingir os alvos glicêmicos, sobretudo antes das refeições, combinado a uma redução de hipoglicemias.

Esse fato é altamente relevante, levando-se em conta que, em crianças, a hipoglicemia pode ser um fator limitante para o tratamento intensivo (B),²⁷ (A),²⁸ (D).¹⁹

O uso de bombas de infusão de insulina (CSII) tem-se mostrado eficiente em crianças pré-escolares, escolares e em adolescentes. Em um estudo de crianças de 1 a 6 anos de idade procurou-se avaliar em 15 delas o quanto era factível e o quanto havia de melhora nos controles glicêmicos com a CSII. Em todos os pacientes, o uso de bomba melhorou a qualidade de vida e mostrou-se factível e seguro, levando os autores a considerarem essa modalidade terapêutica opcional para esse grupo de pacientes (B).²⁹ Quanto aos resultados, há estudos mostrando que os controles não são melhores do que o uso de múltiplas doses de insulina, em pré-escolares, de modo que a indicação deve ser feita levando-se em conta as preferências do paciente e da família e não como um meio de melhorar os controles glicêmicos (A).²⁹ Já em pacientes de mais idade, incluindo adolescentes, o uso de CSII melhorou os controles glicêmicos, reduziu a frequência de hipoglicemias e melhorou a qualidade de vida (B).³¹

Com o advento das “bombas inteligentes”, opções quanto ao tipo de *bolus* de refeição (dependendo do tipo de alimento ingerido), o cálculo dos *bolus* de correção e de refeição e a avaliação da “insulina residual” (a insulina administrada previamente que ainda pode ter persistência de parte de sua ação) tornam os controles glicêmicos mais precisos. Bombas que “conversam” com o monitor contínuo de glicemia em tempo real abrem caminho para um “pâncreas artificial” pelo qual, a partir da informação da glicemia, do total de carboidratos da refeição e da insulina residual, um algoritmo calcula (e libe-

ra) a dose necessária de insulina para aquele momento (D).¹³

Os “alvos glicêmicos” podem ser assim estabelecidos: 80-150 mg/dℓ antes das refeições e antes de dormir e, duas horas após as refeições, de 120 a 180 mg/dℓ (A).²⁸ Quanto à hemoglobina A1c, a Sociedade Internacional para Diabetes Pediátrico e do Adolescente (ISPAD) recomenda que seja inferior a 7,6% (D).²⁷

INSULINA ULTRARRÁPIDA ANTES OU APÓS A REFEIÇÃO?

Especialmente em crianças pequenas, há grande imprevisibilidade na quantidade de alimento ingerido em cada refeição, o que torna o uso de insulinas de ação rápida no pré-prandial motivo de preocupação sempre que a criança não consumir o que foi calculado para aquela dose de insulina. Dessa maneira, em algumas situações é mais seguro administrar-se insulina ultrarrápida após a refeição, uma vez que já sabemos efetivamente o quanto a criança ingeriu. Jovanovic estudou o perfil glicêmico quando insulina Aspart era dada antes ou logo após a refeição e concluiu que o perfil era melhor quando a administração era feita antes da refeição (B).³² No entanto, cada caso deve ser avaliado individualmente e, muitas vezes, crianças muito imprevisíveis na sua alimentação beneficiam-se do uso pós-prandial.

PRÉ-MISTURAS – QUANDO USAR?

Quando temos um paciente diabético estabilizado nas suas necessidades de insulina, em que não há necessidade de grandes variações nas proporções de insulinas de ação intermediária (N ou L) e insulinas ultrarrápidas (Lispro, Aspart ou Glulisina), o uso de pré-mis-

turas passa a ser mais prático, havendo no mercado várias combinações de misturas, sempre com a maior parte de N e a menor proporção de R (90:10; 80:20; 70:30 e assim por diante). Há pré-misturas utilizando as insulinas ultrarrápidas (Novomix 30® – 30 unidades de Aspart para 70 unidades de N; Humalog mix 25® – 25 unidades de Lispro para 75 unidades de N).

No entanto, não é incomum necessitarmos de combinações diversas das disponíveis no mercado e, às vezes, usamos mais insulina ultrarrápida do que N, o que não é disponível na forma de pré-mistura. Também há variações nas proporções utilizadas em cada refeição, de modo que, em nosso serviço, damos preferência às misturas feitas na própria seringa, utilizando a proporção desejada para aquele momento da administração. Lembrar novamente que insulinas do tipo Glargina ou Detemir não devem ser misturadas com outras.

INSULINA INALADA – QUANDO?

Já são disponíveis dados sobre o uso de insulina inalada em adultos diabéticos e não há diferença na HbA1c e nas excursões glicêmicas pós-prandiais quando comparada à insulina subcutânea (B).³³ No entanto, a cinética pulmonar da insulina inalada em seres humanos precisa ser mais bem conhecida (A).³⁴ O uso em crianças não está ainda autorizado, de modo que devemos aguardar mais resultados com a administração em adultos para se ter a eventual perspectiva de se poder reduzir o número de injeções nas nossas crianças diabéticas, o que seria extremamente importante e facilitaria muito a aderência aos esquemas terapêuticos. Após o início do uso dessas insulinas (Exubera®), o próprio laboratório fabricante (Pfizer) a retirou do mercado.

QUADRO 5 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
Como grande parte das complicações do diabetes mellitus decorre de mau controle, é fundamental, desde o início do quadro, que se estabeleça um programa de controle rigoroso tentando atingir os alvos glicêmicos adequados à idade da criança	A
Trinta a cinquenta por cento dos pacientes com DM1 fazem sua apresentação em cetoacidose diabética, exigindo controle rigoroso e, conforme a gravidade, internação para normalizar o quadro	D
Apesar dos recursos disponíveis, nos Estados Unidos, onde há 20 milhões de diabéticos, o controle glicêmico ainda é pobre e o cuidado do paciente diabético é subótimo	B
O monitoramento constante dos níveis glicêmicos mostra-se uma arma poderosa para se atingir um bom controle	B
O uso de insulina ultrarrápida é extremamente conveniente em crianças, já que sua ingestão alimentar pode ser irregular e a administração pós-prandial de insulina consegue atingir um bom controle	B
Um alvo glicêmico interessante em crianças e adolescentes é a glicemia pós-prandial < 180 mg/dℓ, a glicemia de jejum entre 80 e 120 m/dℓ e as outras glicemias pré-prandiais < 140 mg/dℓ	A
Reduzida variabilidade glicêmica é fator de proteção no paciente diabético. Idealmente, a variabilidade glicêmica não deveria exceder 1/3 da média glicêmica, aceitando-se 1/2 como adequado	A
O tratamento intensivo do DM pode ser adequadamente implementado com insulina basal (Levemir/Glargina) e <i>bolus</i> de ação ultrarrápida (Lispro/Aspart)	A
O uso de bomba de infusão de insulina tem-se mostrado eficiente em pré-escolares, escolares e adolescentes	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.

Insulinas orais, dérmicas, *spray* bucal têm sido testados para tentar substituir as injeções. O desafio é desenvolver uma preparação que seja estável e consiga reduzir tanto a glicemia de jejum, a pós-prandial, a hemoglobina glicada e a variabilidade glicêmica.

REFERÊNCIAS

1. Diabetes control and complications trial research group: the effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression
2. DCCT Research Group: the effects of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr.* 1994; 124:177-88.
3. Diabetes control and complications trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complica-

of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329:977-86.

- tions (EDIC) Research Group. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr*. 2001; 139:804-12.
4. Franzese A, Valerio G, Spagnuolo MI. Management of diabetes in childhood: are children small adults? *Clinical Nutrition*. 2004; 23:293-305.
 5. Della Manna T, Damiani D, Ditchenian V, Setian N. Diabetes mellitus na infância e adolescência. In: Setian N. *Endocrinologia Pediátrica – aspectos físicos e metabólicos do recém-nascido ao adolescente*. São Paulo: Sarvier, 2002. p. 195-229.
 6. Lowes L, Gregory JW. Management of newly diagnosed diabetes: home or hospital? *Arch Dis Child*. 2004; 89:934-7.
 7. Lessing DN, Swift PFJ, Metcalfe MA, Baum JD. Newly diagnosed diabetes: a study of parental satisfaction. *Arch Dis Child*. 1992; 67:1011-3.
 8. Tuerk PW, Mueller M, Egede LE. Estimating physician effects on glycemic control in the treatment of diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31:869-73.
 9. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29:1486-90.
 10. Danne T, Aman J, Schober E, Deiss D, Jacobsen JL, Friberg HH et al. ANA 1200 Study Group. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26: 2359-64.
 11. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HBA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 1995; 44:968-83.
 12. Marrero DG, Guare JC, Vandagriff JL, Fineberg NS. Fear of hypoglycemia in the parents of children and adolescents with diabetes: maladaptive or healthy response? *Diabetes Educ*. 1997; 23:281-6.
 13. Steck AK, Klingensmith GJ, Fiallo-Scharer R. Recent advances in insulin treatment of children. *Pediatr Diabetes*. 2007; 8(Suppl 6):49-56.
 14. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2003. *Diabetes Care*. 2003; 26(Suppl. 1):121.
 15. Galassetti 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:E908-17.
 16. Pupo AA, Ursich MJM, Rocha DM. Estratégia do tratamento do diabetes. *Rev Ass Med. Brasil*. 1986; 32: 208-12.
 17. Sperling MA. Outpatient management of diabetes mellitus. *Pediatric Clin N Am*. 1987; 34:919-34.
 18. Dixon B, Peter CH, Burdick J, Fiallo-Scharer R, Walravens P, Klingensmith G, Rewers M, Garg SK. Use of insulin glargine in children under age 6 with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2005; 6:150-4.
 19. Williams RM, Dunger DB. Insulin treatment in children and adolescents. *Acta Paediatr*. 2004; 93:440-6.
 20. Vanelli M, Chiarelli F, Chiari G, Tumini S, Costi G, di Ricco L et al. Metabolic control in children and adolescents with diabetes: experience of two Italian Regional Centers. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1999; 12:403-9.
 21. Kurtzhals P, Havelund S, Jonassen I, Markussen J. Effect of fatty acids and selected drugs on the albumin binding of a long-acting, acylated insulin analogue. *J Pharm Sci*. 1997; 86:1365-8.
 22. Hermansen K, Madsbad S, Perrild H, Kristensen A, Axelsen M. Comparison of the soluble basal insulin analogue insulin detemir with NPH insulin: a randomized open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy. *Diabetes Care*. 2001; 24:296-301.
 23. Heise T, Nosek L, Ronn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin Glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004; 53:1614-20.
 24. Lumber T. Tips for site rotation. *Diabetes Forecast*. 2004; 57:68.
 25. Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli CG, Torlone E, Scionti L et al. Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with Type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin. *Diabetic Medicine*. 2004; 21:1213-20.
 26. 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; 27:1554-8.
 27. Danne T, Mortensen HB, Hougaard P, Lynggaard H, Aanstoot HJ, Chiarelli F et al. For the Hvidore Study Group on Childhood Diabetes. Persistent differences among centers over 3 years in glycemic control and hypoglycemia in a study of 3,805 children and adolescents with type 1 diabetes from the Hvidore Study Group. *Diabetes Care*. 2001; 24:1342-7.
 28. Weintrob N, Schechter, Benzaquen H, Shalitin S, Lilos P, Galatzer A, Phillip M. Glycemic patterns detected by

- continuous subcutaneous glucose sensing in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus treated by multiple daily injections vs continuous subcutaneous insulin infusion. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004; 158:677-84.
29. Shehadeh N, Battelino T, Galatzer A, Naveh T, Hadash A, Vries L et al. Insulin pump therapy for 1-6 year old children with type 1 diabetes. *IMAJ.* 2004; 6:284-6.
30. DiMeglio LA, Pottorff TM, Boyd SR, France L, Fineberg N, Eugster EA. A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *J Pediatr.* 2004; 145:380-4.
31. McMahon SK, Airey FL, Marangou KA, 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; 22:92-6.
32. Jovanovic L, Giammattei J, Acquistapace M, Bornstein K, Sommermann E, Pettitt DJ. Efficacy comparison between preprandial and postprandial insulin Aspart administration with dose adjustment for unpredictable meal size. *Clin Ther.* 2004; 26:1492-7.
33. Skyler JS, Cefalu WT, Kourides IA, Landschulz WH, Balagtas CC, Cheng SL et al. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomized proof-of-concept study. *Lancet.* 2001; 357:331-5.
34. Sakagami M. Insulin disposition in the lung following oral inhalation in humans. A meta-analysis of its pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 2004; 43:539-52.

Alvos no controle clínico e metabólico de crianças e adolescentes com diabetes *mellitus* tipo 1

INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é a segunda doença crônica mais frequente da infância, menos prevalente apenas que a asma, e sua incidência vem aumentando nas últimas décadas, especialmente nas faixas etárias menores (B).^{1,2,3}

As características próprias dessa faixa etária geram inúmeros questionamentos quanto aos parâmetros de tratamento, pois os objetivos devem incluir não apenas o bom controle da doença, mas um plano que permita crescimento e desenvolvimento adequados, evitando sequelas e proporcionando um ambiente emocional saudável para o amadurecimento do indivíduo (D).^{4,5}

Apesar da necessidade de normatização clara, crianças são habitualmente excluídas de ensaios clínicos e, até agora, várias questões relacionadas ao tratamento do DM1 nessa faixa etária carecem de evidências claras. Assim, a maioria das recomendações para tratamento em crianças deriva de dados de ensaios clínicos realizados em adultos ou de consensos de especialistas.⁵⁻⁷

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

OBJETIVOS GLICÊMICOS

O Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) demonstrou a importância

do controle glicêmico em pacientes com DM1 e documentou a relação entre melhora no controle glicêmico e redução no desenvolvimento de complicações microvasculares, tornando-se um marco que definiu mudanças nos objetivos de controle em adultos (A).⁸

No entanto, o DCCT não envolveu crianças, sendo o grupo mais jovem o de adolescentes entre 13 e 17 anos de idade. Esse grupo demonstrou redução no desenvolvimento de complicações similar a dos adultos, porém com menor queda de hemoglobina glicada no grupo de tratamento intensivo, quando comparado ao convencional, refletindo a dificuldade do controle metabólico nesta faixa etária. Além disso, para um mesmo valor de glicada obtido houve maior taxa de hipoglicemia do que em adultos.

Assim, a extrapolação dos dados do DCCT para crianças em idade pré-puberal depara-se com alguns obstáculos, principalmente o risco de hipoglicemia.^{9,10}

Evidências recentes sugerem que tanto a hiper quanto a hipoglicemia alteram agudamente o funcionamento e a *performance* social e que ambos podem, a longo prazo, afetar o desenvolvimento cerebral.¹¹

Por outro lado, diversos trabalhos de seguimento do DCCT, como o EDIC, vêm mostrando a importância de um bom controle desde o diagnóstico para a prevenção de complicações precoces, pois cinco a sete anos de controle glicê-

mico ruim, mesmo durante a adolescência, resultam em risco aumentado de doença micro e macrovascular nos seis a sete anos subsequentes (B).^{12,15}

Trabalhos recentes mostraram que o controle glicêmico no primeiro ano da doença em crianças, avaliado pela hemoglobina glicada de um ano, é um bom preditor de controle a longo prazo, enfatizando a importância de se atingir um bom controle desde este momento, mesmo em crianças pequenas.^{17,18}

A ISPAD, no último consenso de 2009, recomenda, como objetivo de tratamento em todas as faixas etárias, uma hemoglobina glicada < 7,5%. Entretanto, enfatiza para a necessidade de individualização dos objetivos, evitando-se tanto as sequelas de hipoglicemia quanto as alterações no sistema nervoso central decorrentes de hiper ou hipoglicemia. Um resumo das recomendações encontra-se no Quadro 1 (D).¹⁶ A SBD adota os critérios da ISPAD para crianças e adolescentes.

A ADA faz recomendações segmentadas por faixa etária, visando ao melhor controle possível para cada idade, balanceado com o menor risco de hipoglicemia, conforme indica o Quadro 2.¹⁰ Devem-se ajustar os objetivos individualmente, podendo-se aumentá-los em crianças com hipoglicemias recorrentes ou assintomáticas. Recomendam-se medidas pós-prandiais quando há disparidade entre hemoglobina glicada e controle pré-prandial (D).¹⁹

QUADRO 1 Recomendações da ISPAD para o tratamento em todas as faixas etárias

	JEJUM OU PRÉ-PRANDIAL (mg/dℓ)	PÓS-PRANDIAL (mg/dℓ)	DORMIR	HEMOGLOBINA GLICADA (%)
Ideal	65-100	80-126	80-100	< 6,05
Ótimo	90 a 145	90-180	120-180	< 7,5%

QUADRO 2 Objetivos glicêmicos e de hemoglobina glicada por idade

IDADE	PRÉ-PRANDIAL (mg/dℓ)	PÓS-PRANDIAL (mg/dℓ)	HEMOGLOBINA GLICADA (%)
Menos de 6 anos	100 a 180	110 a 200	Menos de 8,5 (mais de 7,5)
De 6 a 12 anos	90 a 180	100 a 180	Menos de 8
De 13 a 19 anos	90 a 130	90 a 150	Menos de 7 a 7,5

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

Em um estudo-piloto em adolescentes com mau controle observou-se que a supervisão da realização de testes e aplicação de insulina, por enfermeira escolar, associada à troca da insulina basal por glargina, foi capaz de melhorar o controle glicêmico, com redução da glicada em 1,6%, sugerindo uma possível estratégia de intervenção neste grupo (C).²⁰

HIPOGLICEMIA

Não existe uma definição clara de valor para hipoglicemia. No entanto, há certo consenso na literatura de que valores

entre 60 e 70 mg/dℓ indicam um risco de hipoglicemia grave. Nesses níveis, já há alterações nos sistemas contra-regulatórios e glicemias abaixo desse valor associam-se a sintomas de hipoglicemia e prejuízo da função cerebral (A).²¹ Em crianças, pode-se observar deterioração aguda da função cerebral em valores inferiores a 60 mg/dℓ (A).²² Recomendação da ADA sugere o nível de 70 mg/dℓ como definição para trabalhos de pesquisa e alvo glicêmico inferior no controle de crianças e adolescentes com diabetes (D).²¹

Não há evidência demonstrando qual a gravidade ou frequência de episódios hipoglicêmicos que estaria associada a sequelas. Estas parecem ser mais relacionadas a episódios graves, com convulsão, ou repetidos, principalmente numa idade mais precoce. Pacientes com maior risco para comprometimento cognitivo são aqueles diagnosticados antes dos 6 anos de vida, que podem cursar com deficiências em testes de memória verbal e visioespacial. Em um único estudo que precisa ser confirmado, a *performance* acadêmica encontra-se comprometida em pacientes pouco

tempo depois do diagnóstico, com piora progressiva do desempenho, parecendo atingir um platô na adolescência (B).²³

Alguns estudos em crianças relacionaram hipoglicemias graves com comprometimento neurocognitivo em funções visioespaciais. No entanto, em adultos, não houve declínio cognitivo substancial em pacientes seguidos após o DCCT, apesar de uma taxa elevada de hipoglicemias, inclusive com convulsão (B).^{10,24}

A realização de exercício físico à tarde foi associada à maior frequência de hipoglicemia na noite subsequente à sua realização do que em dias sedentários, indicando uma clara necessidade de ajuste na terapêutica após atividade física para minimizar este risco (C).²⁵

Crianças pequenas e seus cuidadores apresentam menor acurácia na percepção de hipoglicemia; portanto, devem-se encorajar medidas frequentes de glicemia, especialmente em momentos com flutuações previstas, tais como durante a noite, nos picos de ação de insulina, durante doenças e após exercício físico intenso (D).²⁶

Outros fatores de risco para hipoglicemia, além da idade, são a história prévia de hipoglicemia grave, as hipoglicemias despercebidas, as doses mais altas de insulina, os níveis menores de hemoglobina glicada, a maior duração da doença e o sexo masculino (B).²²

Pacientes diabéticos, especialmente crianças, devem sempre dispor de uma fonte de carboidrato de absorção rápida para consumo imediato (A).¹⁶

A conduta diante de um paciente hipoglicêmico varia em função da gravidade do quadro. Hipoglicemias leves (caracterizadas por fome, tremor, nervosismo, ansiedade, sudorese, palidez, taquicardia, déficit de atenção e comprometimento cognitivo leve) ou assintomáticas podem ser tratadas

com 15 g de carboidrato, preferencialmente glicose. Se não estiverem disponíveis tabletes de glicose, pode-se utilizar uma colher de sopa de açúcar ou mel, 150 mL de suco de laranja ou 150 mL de refrigerante comum. Nos casos moderados a graves com cefaleia, dor abdominal, agressividade, visão turva, confusão, tontura, dificuldade para falar ou midríase, deve-se oferecer imediatamente 30 g de carboidrato (açúcar ou glicose) por via oral (D).¹⁶

A quantidade de carboidrato necessária depende da idade e tamanho da criança, do tipo de insulina utilizada, da última aplicação e se houve exercício físico vigoroso. Em geral, quando frutose é oferecida, necessita-se de quantidades maiores que quando são utilizados tabletes de glicose. Alimentos gordurosos, como leite e chocolates, causam uma absorção mais lenta do açúcar e devem ser evitados no tratamento inicial da hipoglicemia. Após o tratamento, deve-se reavaliar a glicemia em 10-15 minutos. Caso não haja melhora, todo processo deve ser repetido (D).¹⁶

Se o paciente estiver inconsciente ou apresentando convulsões, o tratamento extra-hospitalar de escolha é o glucagon, na dose de 0,5 mg SC, para menores de 5 anos, e 1 mg, para maiores de 5 anos, podendo-se repeti-lo em dez minutos, se não houver resposta. O tratamento hospitalar consiste em infusão venosa de glicose 0,3 a 0,5 mg/kg, seguida por glicose IV de manutenção (A).^{16,18}

OBJETIVOS NUTRICIONAIS

Não existem determinações das necessidades nutricionais específicas de crianças com diabetes tipo 1. As recomendações atualmente propostas derivam das necessidades de crianças e

adolescentes em geral (D).²⁸ Não há estudos específicos para pacientes diabéticos, mas o foco do planejamento alimentar é atingir os objetivos glicêmicos, evitando hipoglicemia. Há diversas recomendações da Associação Americana de Diabetes (ADA) em relação à nutrição de pacientes diabéticos em geral (D).²⁹

QUADRO 3 Distribuição do VET

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

Há um consenso de que não deve haver restrição de carboidratos em crianças com diabetes tipo 1, para evitar efeitos deletérios no crescimento. Em adultos, há evidências de que a quantidade de carboidrato ingerida numa refeição é mais importante que a fonte ou o tipo de carboidrato na determinação da glicemia pós-prandial e, conseqüentemente, na dose de insulina necessária, havendo maior satisfação e melhor controle glicêmico com o uso de dieta por contagem de carboidratos e ajuste da dose de insulina por refeição.³⁰ Para crianças, ainda não há estudos semelhantes, mas a possibilidade de adequar o apetite à ingestão de carboidratos e à dose de insulina, tornando o tratamento mais flexível, pode reduzir os problemas com a irregularidade alimentar, comumente observada em pré-escolares. Estudos re-

centes mostram que a precisão da contagem de carboidratos efetuada pelos pais associa-se à redução dos níveis de hemoglobina glicada em crianças (B).³¹

Em diabéticos adolescentes, menor consumo de açúcar simples e maior ingestão de fibras na dieta, além de padrões regulares de alimentação, foram associados a melhor controle glicêmico (C).³²

Deve-se realizar a adequação do plano alimentar em função do crescimento e desenvolvimento acompanhados, basicamente, por peso e altura.³³ De forma semelhante, devem-se efetuar ajustes em função do índice de massa corporal (IMC), com restrição calórica, se houver evolução para sobrepeso.

AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO

O acompanhamento do crescimento é parte essencial do exame físico pediátrico. Todas as crianças devem ser medidas e pesadas a cada consulta periódica, com os dados plotados nos gráficos de referência adotados nos serviços.³³ A velocidade de crescimento normal é um ótimo índice de saúde global, enquanto déficits de crescimento indicam mal controle ou doenças associadas, como hipotireoidismo ou doença celíaca, que devem ser rastreadas nestas situações (D).¹⁹

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

OBJETIVOS LIPÍDICOS

Estudos como Bogalusa Heart Study (BHS), entre outros, demonstraram que o processo de aterosclerose inicia-se na infância e a extensão da doença relaciona-se ao número e à gravidade dos fatores de risco cardiovascular encontrados.³⁴ Diabetes é um fator de risco isolado para o desenvolvimento de doença coronariana em adultos³⁵ e contribui também para aterosclerose precoce em crianças (A).³⁶

O estudo SEARCH, que avaliou jovens com diabetes *mellitus* tipo 1, indicou uma alta frequência de dislipidemia nestes pacientes, com 3% dos pacientes apresentando LDLc > 160 mg/dℓ, 15% > 130 mg/dℓ e 48% > 100 mg/dℓ. No entanto, somente 1% destes pacientes recebia terapêutica medicamentosa hipolipemiante, mostrando claramente um hiato entre as recomendações clínicas mais agressivas e sua aplicação clínica.³⁷

As recomendações atuais da Academia Americana de Pediatria (AAP) para crianças em geral e da ADA 2003 e 2005 indicam *screening* para dislipidemia em crianças com diabetes tipo 1 a partir dos 2 anos de idade, se houver história familiar para doença cardiovascular positiva ou se a história familiar for desconhecida e em todas as crianças > 12 anos, repetindo-se a cada cinco anos se a avaliação inicial for normal. Para pacientes com diabetes tipo 2 a avaliação inicial deve ser feita ao diagnóstico e a cada dois anos.^{38,39} Níveis limítrofes (LDL = 100 a 129 mg/dℓ) ou anormais (LDL > 130 mg/dℓ) devem ser recheckados, e, caso confirmados, recomenda-se tratamento nutricional inicial, reduzindo gorduras saturadas para < 7% das calorias diárias e limitando a ingestão de colesterol a < 200 mg/dia.

Indica-se tratamento medicamentoso para níveis de LDL > 160 mg/dℓ ou que se mantêm > 130 mg/dℓ após intervenção nutricional e de mudança de estilo de vida (D).³⁹

O posicionamento recente da American Heart Association (AHA) insere os pacientes diabéticos tipo 1 em um grupo de alto risco para desenvolver doença cardiovascular precoce, (A) recomendando níveis de LDL colesterol inferiores a 100 mg/dℓ, associados a IMC < 90%, pressão arterial inferior a 90% do valor recomendado para idade e sexo e controle glicêmico com A1c menor que 7%. Caso esses objetivos não sejam atingidos, recomenda-se o uso de medicações hipolipemiantes (D).³⁹

Ensaio clínico de curta duração demonstraram eficácia e segurança no uso de sinvastatina, lovastatina e pravastatina em crianças e adolescentes (A).⁴⁰ Os objetivos terapêuticos são LDLc < 100 mg/dℓ e HDLc > 35 mg/dℓ e triglicérides < 150 mg/dℓ. Apesar das recomendações, até o momento não existem evidências de desfecho cardiovascular a longo prazo que para

o tratamento farmacológico em jovens com diabetes tipo 1 e 2 (D).^{41,42}

OBJETIVOS PRESSÓRICOS

A hipertensão arterial é uma comorbidade comum do DM, podendo contribuir tanto para lesões micro quanto macrovasculares. A definição de hipertensão em crianças e adolescentes é uma média de pressão sistólica ou diastólica maior que 95% para idade e sexo, em três medidas distintas, uma vez excluídas outras causas.^{43,44} O tratamento deve incluir intervenção alimentar, exercícios e controle de peso (B) (adulto). Se não houver eficácia em 3 a 6 meses, será indicado tratamento farmacológico, sendo a classe de medicamentos de escolha a dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs). O uso dos IECAs é eficaz e seguro em crianças, mas não existem estudos específicos relativos a DM (D).

CONFLITO DE INTERESSES

Não houve nenhum.

QUADRO 4 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
O bom controle glicêmico deve ser objetivo do tratamento em crianças e adolescentes, pois a gênese de complicações micro e macrovasculares inicia-se já nesta faixa etária	A
Os objetivos de hemoglobina glicada devem ser < 7,5%, porém com individualização por faixa etária e risco	D
Eventos de hipoglicemia grave devem ser evitados, pois podem levar a prejuízo neuropsicomotor a longo prazo	B
Rastreio de complicações deve iniciar-se na adolescência	D
Tratamento adequado das comorbidades – dislipidemia, hipertensão para redução de risco cardiovascular deve ser realizado	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, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

REFERÊNCIAS

1. Sperling MA. Aspects of the etiology, prediction, and prevention of insulin-dependent diabetes mellitus in childhood. *Pediatr Clin North Am.* 1997; 44 (2):269-84.
2. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabet Med.* 2006; 23:857-66.
3. Rennert OM, Francis GL. Update on the genetics and pathophysiology of type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Ann.* 1999; 28 (9):570-5.
4. Kaufman FR. Diabetes in children and adolescents. Areas of controversy. *Med Clin North Am.* 1998; 82 (4):721-38.
5. Burt A. Type 1 diabetes in children – Touching the void in research of evidence. *Cochrane Collaboration,* 2004.
6. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2009; 32:S62-S67.
7. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes.* 2009; 10 (Suppl. 12):3-12.
8. 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.
9. Ryan CM, Atchison J, Puczynski S, Puczynski M, Arslanian S, Becker D. Mild hypoglycemia associated with deterioration of mental efficiency in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr.* 1990; 117:32-8.
10. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Long-Term Effect of Diabetes and Its Treatment on Cognitive Function. *N Engl J Med.* 2007; 356:1842-52
11. Martin DD, Davis EA, Jones TW. Acute effects of hyperglycaemia in children with type 1 diabetes mellitus: the patient's perspective. *J Pediatr Endocrinol.* 2006; 19:927-36.
12. Sochett E, Daneman D. Early diabetes-related complications in children and adolescents with type 1 diabetes. Implications for screening and intervention. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999; 28 (4):865-81.
13. Holl RW, Lang GE, Grabert M, Heinze E, Lang GK, Debatin KM. Diabetic retinopathy in pediatric patients with type 1 diabetes: effects of diabetes duration, prepubertal and pubertal onset of diabetes, and metabolic control. *J Pediatr.* 1998; 132 (5): 791-4.
14. Writing team for the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications research group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA;* 2003; 290:2159-67.
15. Donaghue KC, Fung AT, Hing S et al. The effect of prepubertal diabetes duration on diabetes. *Microvascular complications in early and late adolescence.* *Diabetes Care.* 1997; 20: 77-80.
16. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith GJ. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes.* 2009; 10 (Suppl. 12):71-81
17. Shalitin S, Phillip M. Which factors predict glycemic control in children diagnosed with type 1 diabetes before 6,5 years of age? *Acta Diabetol.* 2011 Aug 25.
18. Viswanathan V, Sneeringer MR, Miller A, Eugster EA, DiMeglio LA. The utility of hemoglobin A1c at diagnosis for prediction of future glycaemic control in children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Apr; 92 (1):65-8.
19. American Diabetes Association. Care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28 (1):186-212.
20. Nguyen TM, Mason KJ, Sanders CG, Yazdani P, Heptulla RA. Targeting blood glucose management in school improves glycemic control in children with poorly controlled type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr.* 2008 Oct; 153 (4):575-8.
21. WORKGROUP ON HYPOGLYCEMIA ADA. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care.* 2005; 28:1245-49 (Review) (30 refs).
22. Ryan CM, Becker DJ. Hypoglycemia in children with type 1 diabetes mellitus. Risk factors, cognitive function and management. *Endocrinol Metabol Clin North Am.* 1999; 28 (4): 1-18.
23. Northam EA, Anderson PJ, Werther GA et al. Neuropsychological complications of IDDM in children 2 years after disease onset. *Diabetes Care.* 1998; 21:379-84.
24. Bloomgarden ZT. Treatment issues in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2002; 25 (1):230-6.
25. The Diabetes Research in Children Network study Group. Impact of Exercise on Overnight Glycemic Control in Children with Type 1 Diabetes. *J Pediatr.* 2005 October; 147 (4):528–34.

26. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26 (6):1902-12.
27. Nordefeldt S, Johansson C, Carlsson E, Hammersjo JA. Prevention of severe hypoglycaemia in type 1 diabetes: A randomized controlled population study. *Arch Dis Child*. 2003; 88:240-5.
28. Institute of Medicine. Dietary reference intakes: energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington, DC: National Academy Press; 2000.
29. American Diabetes Association. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications (position statement). *Diabetes Care*. 2003; 26 (suppl. 1):S51-61.
30. Wolever TM, Hamad S, Chiasso JL, Josse RG, Leiter LA, Rodger NW et al. Day-to-day consistency in amount and source of carbohydrate associated with improved blood glucose control in type 1 diabetes. *J Am Coll Nutr*. 1999; 18:242-7.
31. Mehta SN, Quinn N, Volkening LK, Laffel, LMB. Impact of carbohydrate counting on glycemic control in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32 (6):1014-6.
32. Overby N, Margeisdottir H, Brunborg C, Andersen L, Dahl-Jørgensen K. The influence of dietary intake and meal pattern on blood glucose control in children and adolescents using intensive insulin treatment. *Diabetologia*. 2007; 50:2044-51.
33. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grunner-Strawn LM et al. CDC growth charts: United States. Advance data from vital and health statistics, n. 314. Hyattsville: National Center for Health Statistics; 2000.
34. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adult: the Bogalusa Heart Study. *N Eng J Med*. 1998; 338:1650-6.
35. Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, Ebeling P, Muggeo M, Stephenson J et al. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe: EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care*. 1996; 19:689-97.
36. National Cholesterol Education Program (NCEP). Highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 1992; 89: 495-501.
37. Kershner AK, Daniels SR, Imperatore G, Palla SL, Pettiti DB, PettitttDJ et al. Lipid abnormalities are prevalent in youth with type 1 and type 2 diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth study. *J Pediatr*. 2006; 149:314-9.
38. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes (consensus statement). *Diabetes Care*. 2003; 26:2194-7.
39. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Preventions Science. *Circulation*. 2006; 114:2710-38.
40. de Jongh S, Ose L, Szamosi T, Gagne C, Lambert M, Scott R et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation*. 2002; 106: 2231-7.
41. Maahs DM, Wadwa RP, Bishop F, Daniels SR, Rewers M, Klingensmith GJ. Dyslipidemia in youth with diabetes: to treat or not to treat? *J Pediatr*. 2008; 153:458-65.
42. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jørgensen K. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2009; 10 (Suppl. 12):95-203.
43. Orchard TJ, Forrest KYZ, Kuller LH, Becker DJ. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*. 2001; 24:1053-9.
44. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e Adolescência. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2005; vol. 85(VI).

Métodos para avaliação do controle glicêmico

INTRODUÇÃO

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

DOSAGEM DE GLICEMIA

A dosagem da glicemia geralmente é feita no soro ou plasma, mas alguns laboratórios medem-na no sangue total, que é 10% a 15% mais baixa. O método mais utilizado atualmente para dosagem de glicemia é o enzimático, com oxidase ou hexoquinase. O tubo ideal para coleta de sangue visando à dosagem da glicemia deve conter fluoreto. A coleta sem fluoreto pode ser efetua-

da, mas deve ser centrifugada logo após a venopunção. O armazenamento prolongado da amostra, sem centrifugação e sem fluoreto, permite metabolismo da glicose pelas hemácias, que não necessitam de insulina para captação de glicose. A temperatura ambiente pode acelerar esse processo. Em refrigerador, a glicose permanece estável por algumas horas na amostra de sangue. A adição de fluoreto nos tubos previne estes processos, posto que inibe a glicólise.³

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

A dosagem de glicemia pós-prandial também pode ser efetuada (1 a 2 horas após o início da ingestão alimentar) e permite avaliar picos hiperglicêmicos pós-prandiais associados a risco cardiovascular e estresse oxidativo.⁴ Entretanto, também representa uma medida pontual, que pode não refletir o que ocorre nos demais dias e horários não avaliados. Mas pode ser útil em pacientes com DM tipo 2 (DM2) que não realizam AMGC.

A dosagem de glicemia simultaneamente à realização de uma aferição

da glicemia capilar pode ser utilizada para testar a acurácia dos resultados do automonitoramento. Esse teste deve ser feito de preferência em jejum, já que a concentração de glicose no sangue venoso e capilar é semelhante em jejum, mas amostras pós-prandiais podem ser 20% a 25% mais elevadas no sangue capilar. O uso de sangue venoso no glicosímetro, em vez do sangue capilar, pode eliminar este problema.⁵

HEMOGLOBINA GLICADA

A medida da HbA1c é um método que permite avaliação do controle glicêmico em longo prazo. Deve ser solicitada rotineiramente a todos pacientes com DM (em média, a cada 3 meses), desde a avaliação inicial, para determinar se o alvo do controle da glicemia foi atingido e/ou mantido. Recentemente, o teste foi reconhecido como um dos critérios para o diagnóstico de DM, quando $\geq 6,5\%$.⁶

O termo hemoglobina glicada é utilizado para designar a hemoglobina conjugada à glicose, processo que ocorre de forma lenta, não enzimática e é diretamente proporcional à glicose no ambiente. Como as hemácias são livremente permeáveis à glicose, a medida de HbA1c reflete o histórico da glicemia ao longo dos 120 dias prévios, tempo de vida médio dos eritrócitos. A HbA1c é uma das formas de hemoglobina glicada. Sua mensuração repre-

senta o controle glicêmico de maneira mais fidedigna do que a medida do total de hemoglobinas glicadas.⁷

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

Ao mensurar a HbA1c, avalia-se a média das glicemias do paciente nos últimos 90 a 120 dias. Este período não é avaliado de forma homogênea, já que eventos mais recentes contribuem de forma mais significativa para o resultado final. Enquanto a participação do perfil glicêmico nos últimos 30 dias é de cerca de 50% do total, os dias 90 a 120 são responsáveis por cerca de 10% apenas. Assim, o teste pode ser solicitado após 1 mês de modificações do tratamento para avaliar respostas a mudanças terapêuticas.³

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

Deve-se medir a HbA1c rotineiramente em todos os pacientes portadores de diabetes. Naqueles em uso de antidiabéticos orais que não utilizam insulina e apresentam controle glicêmico satisfatório e estável, a avaliação

pode ser feita pelo menos duas vezes por ano (A). Nos demais, a medida é recomendada pelo menos três vezes ao ano. A frequência da mensuração de HbA1c deve ser individualizada, dependendo da condição clínica do paciente e das mudanças efetuadas no tratamento.¹⁰

Tem sido proposta a utilização da glicemia média estimada (GME) como forma de “traduzir” melhor aos pacientes o significado prático da HbA1c. A GME é estabelecida por meio de um cálculo matemático simples, sendo $GME = 28,7 \times A1c - 46,7$.^{10,11} O Quadro 1 apresenta algumas das correlações entre HbA1c e GME.

Embora a HbA1c seja um excelente indicativo do controle glicêmico na maioria dos casos, há fatores capazes de influenciar este parâmetro independentemente da glicemia, “falseando” os resultados obtidos.^{7,8,12} Esses fatores devem ser suspeitados nos casos em que há discrepância entre a HbA1c e as glicemias capilares ao longo do período estudado e estão enumerados a seguir:

- **Anemias e hemoglobinopatias:** a hemólise pode interferir na determinação da HbA1c, pois hemácias mais antigas são mais glicadas do que as mais jovens. Assim, se o tempo de vida dos eritrócitos for reduzido (como ocorre na anemia hemolítica), a HbA1c pode ser falsamente baixa. Por outro lado, se a eritropoiese é interrompida, como na anemia aplásica, haverá uma população de hemácias mais antigas e, conseqüentemente, mais glicadas, o que pode resultar em HbA1c falsamente elevada. Anemia ferropriva leva a resultados falsamente mais altos do que o esperado. Hemoglobinopatias também podem confundir os resultados da HbA1c não apenas por alterarem a

sobrevida das hemácias, mas porque hemoglobinas (Hb) anormais podem apresentar sobreposição em seus picos eletroforéticos com HbA1c, afetando o seu resultado por alguns métodos. Alguns métodos de HPLC identificam e quantificam as Hbs variantes; outros podem apenas expressar resultados muito baixos ou altos. Os métodos imunológicos parecem não ser afetados por esta interferência.^{3,8,9}

- **Uremia:** em pacientes urêmicos, a Hb sofre processo de carbamilação e a medida de Hb carbamilada é um indicador útil do estado urêmico. Em pacientes com DM e insuficiência renal, a carbamilação da Hb pode interferir em sua glicação e levar a resultados falsamente mais elevados. Outro problema adicional em pacientes com insuficiência renal é o encurtamento da meia-vida das hemácias, o que também pode interferir na HbA1c.^{3,7,12}
- **Drogas:** o AAS pode levar à formação de um derivado de Hb “acetilado”, o qual pode interferir na determinação de HbA1c por alguns métodos, resultando em valores falsamente elevados. O consumo abusivo de álcool, semelhante ao AAS, pode levar à formação do mesmo derivado “acetilado”, interferindo também nas dosagens de HbA1c. O uso prolongado das vitaminas C e E também tem sido estudado como possível fonte de interferência negativa nas dosagens de HbA1c por inibição direta da glicação da hemoglobina. Contudo, os resultados destes estudos são contraditórios e não está claro, até o momento, se a utilização das vitaminas C ou E altera verdadeiramente os valores de HbA1c.⁷
- **Dislipidemia:** hipertrigliceridemia muito acentuada pode interferir

na mensuração de HbA1c por alguns métodos, ao menos o turbidimétrico, simulando resultados falsamente mais baixos do que aqueles correspondentes ao controle glicêmico.¹³

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

Recentemente, desenvolveu-se um monitor portátil de hemoglobina glicada que utiliza 5 Uℓ de sangue capilar e fornece o resultado em porcentagem após cinco minutos. É um método com ótima acurácia,¹⁴ certificado pela NGSP,¹⁵ e que pode ajudar no controle dos pacientes ambulatoriais para tomada de decisões terapêuticas como recomenda a ADA.^{16,17}

QUADRO 1 Correlações das glicemias

HBA1C %	GME	
	mg/dℓ	mmol/ℓ
6	126	7
6,5	140	7,8
7	154	8,6
7,5	169	9,4
8	183	10,1
8,5	197	10,9
9	212	11,8
9,5	226	12,6
10	249	13,4

AUTOMONITORAMENTO DOMICILIAR DAS GLICEMIAS

O desenvolvimento da AMGC revolucionou o manejo do DM. Este método é bastante útil para avaliação do controle glicêmico, de modo complementar à dosagem de HbA1c, e permite que os próprios pacientes identifiquem a glicemia capilar (GC) em diversos mo-

mentos do dia e possam atuar corrigindo rapidamente picos hiperglicêmicos ou episódios de hipoglicemia.

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 (glicosímetro). A maioria dos glicosímetros utilizados quantifica glicose plasmática (esta informação está disponível na caixa de fitas). Após sofrer ação enzimática, há uma reação eletroquímica diretamente proporcional à concentração de glicose. A faixa de medição vai de 10 a 600 mg/d (dependendo da marca do monitor). Fitas reativas para medição de glicemia sem glicosímetro, mediante leitura visual por comparação com escala de cores, também estão disponíveis. O teste usa a reação glicose-oxidase/peroxidase que, junto com corantes, acarreta uma alteração na cor da fita, a qual é diretamente proporcional à concentração de glicose na amostra de sangue capilar. Esse teste, mais barato, não é recomendado, pois é bastante subjetivo, sujeito à interpretação do paciente e dependente da sua acuidade visual.¹⁸

A AMGC é atualmente preconizada para pacientes com DM tipo 1 (DM1) e aqueles com DM2 em uso de insulina. Nesses indivíduos, o método permite redução do risco de hipoglicemias e melhor entendimento do efeito dos diversos alimentos, do estresse e dos exercícios sobre a glicemia. Além disso, pode ser usado para tomada de decisões sobre a dose de insulina a ser utilizada em tempo real.^{19,20} Permite ainda ajustes de insulina de forma retrospectiva, nas consultas médicas, com base nos resultados obtidos ao longo de semanas e meses. Esses resultados podem ser registrados manualmente pelo paciente durante o período ou transferidos diretamente para um computa-

dor com programas informatizados específicos. A avaliação com transferência computadorizada permite obter resultados mais fidedignos, evitando erros decorrentes da alteração de resultados pelo paciente de forma voluntária ou por equívocos nas anotações, devendo ser encorajado.

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

física.¹⁰ Monitoramento pós-prandial pode ser recomendado a pacientes: 1) com HbA1c elevada e glicemias de jejum dentro do alvo; 2) em início de tratamento intensivo, com problemas para atingir o controle glicêmico; 3) que estejam fazendo ajustes na contagem de carboidrato ou do fator sensibilidade. Medida de 7 GC ao dia (pré e pós-prandial e ao deitar) por três dias pode ser bastante útil para avaliação do perfil glicêmico como um todo em indivíduos em insulino-terapia intensiva do tipo basal-bólus, a cada 3 ou 4 meses.²² Pacientes com DM2 em uso de esquemas menos agressivos de insulina geralmente necessitam de uma frequência menor de medidas por dia (duas ou três ao dia) do que aqueles em esquema basal-*bolus*.

Ainda não há consenso sobre a utilização de AMGC em pacientes com DM2 tratados apenas com antidiabéticos orais. Alguns recomendam seu uso em todos os casos (embora em uma frequência menor do que a preconizada para os usuários de insulina), sugerindo que essa conduta poderia tornar os pacientes mais independentes, cooperativos, motivados e cientes dos fatores que afetam suas glicemias. É razoável indicar o teste para casos selecionados, como, p. ex., após grandes mudanças terapêuticas, em momentos de descompensação metabólica ou em épocas de instabilidade do controle glicêmico.^{23,24} Monitoramento ocasional da GC após as refeições pode ser útil em pacientes que usam drogas capazes de atuar na glicemia pós-prandial.²²

Uma importante limitação da AMGC é a necessidade de obtenção do sangue capilar na polpa digital. Embora o uso de dispositivos capazes de obter sangue com pouca ou nenhuma dor tenha reduzido este problema, isso ainda é um incômodo para diversos

pacientes. Em alguns glicosímetros é permitido utilizar sangue capilar obtido de locais alternativos do corpo, como o antebraço, para preservar a polpa digital. Embora sejam úteis, podem demonstrar até 20% de diferença em relação ao sangue obtido da polpa digital, especialmente em períodos de mudanças rápidas da glicemia, como o pós-prandial ou pós-exercício, devendo ser evitados em situações de hipoglicemias ou pós-prandiais.³ O desenvolvimento de novas técnicas de monitoramento da glicose, não invasivas, tem sido alvo de diversas pesquisas. Exemplo é o desenvolvimento de monitor de glicose via pulso de luz (espectroscopia) totalmente não invasivo <<http://www.c8medisensors.com/home/>>.

SISTEMA DE MONITORAMENTO CONTÍNUO DA GLICOSE

Este método permite medir continuamente a glicose no líquido intersticial, o que pode identificar tendências do perfil glicêmico que não tenham sido identificadas pela AMGC. O sistema funciona mediante a implantação de um sensor no tecido subcutâneo, que transmite informações a um aparelho monitor, as quais podem ser transferidas para um computador. Apesar de o SMCG ser bastante útil em diversas situações clínicas, nem sempre está disponível no nosso meio, especialmente no Sistema Único de Saúde (SUS).

O sensor é implantado de forma semelhante a uma bomba de insulina e contém glicose oxidase. A glicose se difunde através de uma membrana para alcançar a camada contendo a enzima. Esta converte a glicose em sinal eletrônico, diretamente proporcional à concentração de glicose. O(s) sensor(es) disponíveis no mercado brasileiro devem ser trocados a cada três dias, po-

rém os novos modelos podem ser trocados a cada 6 dias. Além disso, esse novo modelo é quase 70% menor que o anterior, mais preciso e tem inserção em 90 graus, aumentando e muito a adesão ao tratamento.²⁵ Sensores novos mais precisos estão em fase de testes para serem disponibilizados no mercado. Um deles possui dois sensores, para um corrigir o outro. O sistema irá combinar um sensor eletroquímico – cientificamente conhecido como um sensor de glicose-oxidase – e a tecnologia utilizada nos sistemas atuais de CGM (sensor óptico) para fornecer valores exatos de glicose. Pela combinação de duas tecnologias de medição distintas, os dois sensores funcionam como uma checagem e um balanço, para garantir a segurança de um futuro pâncreas artificial. A medida da glicose é feita a cada 10 segundos e as médias são armazenadas a cada 5 minutos, perfazendo, portanto, 288 médias ao dia. Há um atraso de 10 a 15 minutos em relação à GC e é necessária a calibração pela glicemia capilar duas a quatro vezes ao dia.^{26,27}

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, estes resultados são apresentados no monitor. O sensor pode ser conectado ao monitor por meio de um cabo ou não conter fios, com transmissão dos resultados por radiofrequência. No Brasil ainda não dispomos de modelos de SMCG que realizem a leitura de modo cego (sem conhecimento dos resultados pelo paciente usuário) e não tenham fios conectando os sensores aos monitores. Estarão, contudo, em breve em nosso mercado. Isso facilitará a identificação de alterações glicêmicas em situações específicas, por 3 a 6 dias,

que gerarão um relatório retrospectivo para posterior tomada de decisões pela equipe de saúde.

O SMCG pode ser utilizado por um período limitado de tempo (geralmente 72 horas) para avaliação retrospectiva do perfil glicêmico, ou por tempo indeterminado, como parte do tratamento. No primeiro caso, atualmente, o paciente utiliza o método por cerca de 72 horas, após as quais os dados são transferidos para um computador e analisados retrospectivamente. As variações da glicemia são identificadas e associadas à alimentação, ao uso de insulina, ao sono e à atividade física dos pacientes. Esses dados devem ser registrados em um diário pelos próprios pacientes. Para essa modalidade de uso, o SMCG deve ter, preferencialmente, leitura “cega”. As principais indicações desse exame são HbA1c discrepante de GC (nesses casos também é aconselhável dosar a frutossamina, pois pode tratar-se de condição que altere a Hb ou sua glicação), incapacidade de detectar tendências de hiperglicemia em pacientes com HbA1c elevada e relato de ausência de sintomas de hipoglicemia. Alguns autores recomendam sua utilização periódica por todos os usuários de sistema de infusão subcutânea de insulina. Após observações detalhadas das informações obtidas, podem ser realizados ajustes de insulina para melhorar o controle metabólico e evitar episódios de hipoglicemia.^{26,27} Uma metanálise de estudos randomizados utilizando SMCG retrospectivo em DM1 demonstrou, de um modo geral, que este não foi mais eficaz do que a AMGC para reduzir a HbA1c, mas melhorou a detecção da hipoglicemia noturna assintomática.²⁸

O SMCG, de forma mantida, pode ser utilizado em pacientes usuários de insulina, geralmente do tipo 1, em esquema basal-bolus, para guiar o uso de

insulina. Nesse caso, é essencial que a leitura seja disponível ao paciente em tempo real. As informações disponíveis são as médias de glicose exibidas a cada 5 minutos no monitor, setas demonstrando se a GC está caindo ou subindo e em qual velocidade (1, 2, 3 ou mais de 3 mg/dL/minuto para mais ou para menos), gráficos indicando o comportamento da glicose ao longo do tempo e alarmes para hipo e hiperglicemia. De um modo geral, saber a tendência da glicemia é também muito importante, assim como conhecer seu número absoluto. Essas informações podem reduzir o tempo de exposição à hiperglicemia, prevenir hipoglicemias, reduzir amplas flutuações da glicemia e modificar comportamentos por parte dos pacientes.^{26,27} O monitoramento da GC continua recomendado para a tomada de decisões no manejo de hiper ou hipoglicemia, mesmo em pacientes que utilizam monitoramento contínuo. Já é uma realidade no mercado brasileiro o uso de sensores de glicemia acoplado à bomba infusora, onde o próprio *display* da bomba é o receptor para o sensor, evitando dois aparelhos na cintura do paciente. Além disso, os dados do sensor podem ser utilizados na calculadora de *bolus* inserida na bomba para correções das glicemias.

Um grande estudo prospectivo comparando esquema basal-bolus com e sem SMCG em pacientes com DM1 demonstrou que, nos indivíduos de 25 anos de idade ou mais, o uso de monitoramento contínuo, com leitura dos resultados em tempo real, foi eficaz para reduzir a HbA1c. O benefício do tratamento foi associado à adesão ao tratamento (tempo de uso do sensor durante o período de estudo). A falta de adesão foi um importante fator limitante ao sucesso do tratamento em populações mais jovens.²⁹ O Sensor-Augmented Pump Therapy for A1C

Reduction 3 Trial (STAR 3) demonstrou recentemente o benefício do seu uso em todos os grupos etários, sem aumento do risco de hipoglicemia.³⁰

É importante lembrar que nem todos os pacientes com DM1 são candidatos ao uso do SMCG como parte do seu tratamento. Além de ser um procedimento caro, necessita de grande adesão, motivação e conhecimento acerca do DM. Para seu início, o paciente e sua família devem ser esclarecidos acerca dos procedimentos a seguir e da persistência da necessidade de medir glicemias capilares regularmente. Atualmente, o uso de SMCG pode ser recomendado a pacientes com DM1 que demonstrem adesão satisfatória ao tratamento para reduzir a HbA1c em casos selecionados (boa motivação, boa adesão e incapacidade de atingir HbA1c < 7%), assim como em casos de hipoglicemias frequentes ou assintomáticas. Também pode ser útil em casos de glicemia lábil, gestantes, atletas, pacientes com gastroparesia ou que tenham medo de hipoglicemia capaz de limitar o uso adequado de insulina. Como não é possível disponibilizar esse procedimento pelo SUS em todos os casos, ele deve ser indicado apenas aos casos em que o controle glicêmico adequado (sem hiper ou hipoglicemias significativas) não foi obtido com todos os outros recursos disponíveis (uso de análogos, sistema de infusão subcutânea de insulina, orientação dietética, revisão do estilo de vida e educação adequada) e quando houver adesão ao tratamento.^{26,27}

É importante lembrar ainda que o método apresenta limitações, como o atraso de 10 a 15 minutos em relação às glicemias capilares; pode subestimar hipoglicemias; tem uma incidência de erro de cerca de 15%, alto custo e ainda não há protocolos definidos para ajuste de dose de insulina com base nos

resultados obtidos em tempo real. Mesmo nos usuários de sistema de infusão subcutânea de insulina acoplada ao SMCG (ao menos nos modelos disponíveis comercialmente em nosso meio), não há comunicação entre a medida de glicose e a aplicação de insulina. Dessa forma, é necessário que o paciente seja treinado para realizar os ajustes necessários no seu tratamento com os resultados obtidos, o que pode ser bastante complexo.

Têm-se desenvolvido diversos tipos de sensores de glicose não invasivos, sem utilização de sangue capilar. Entre eles, sensores de luz na polpa digital, que utilizam tecnologia para medir a glicemia nos dedos como é feito atualmente nas oximetrias. Outros tipos são sensores com nanopartículas em tatuagens, sensores para medir a glicose nos olhos como lentes de contato, sensores de respiração entre outros. Também há o desenvolvimento de sensores invasivos, intravasculares, para medir a glicemia em unidades de terapia intensiva com acurácia e precisão muito grandes e de forma contínua.³¹

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

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

GERENCIAMENTO DE DADOS

Atualmente temos, à disposição, tanto para profissionais de saúde quanto para os próprios pacientes, *softwares*

para fazer o gerenciamento dos dados obtidos, tanto pelos monitores de glicose³² quanto pelos sensores de glicose e também das próprias bombas de infusão de insulina. Todas as marcas de glicosímetro disponíveis no nosso mercado desenvolveram *softwares* para essa finalidade. Em comum, os monitores devem sempre estar com data e horário acertados para poderem transferir seus dados. Análise de glicemia média, de desvio padrão (ou sd) que indica a variabilidade glicêmica, número de testes por dia realizado, dias que não foram realizados testes e outros nos ajudam a diagnosticar o comportamento do paciente e propor mudanças de atitude reais. Os dados disponíveis podem ser vistos em vários modos. Os mais utilizados são o modo de tendências, em que a glicemia aparece evolutivamente por data. Outro modo de visualizar e talvez o mais importante é o agrupamento dos dados de glicemia pelo horário do dia. Com esse modo, podemos ajustar as doses de medicamentos e das insulinas tanto basal quanto *bolus*. Porém, ainda temos outros modos como *logbook*, gráficos de pizza e outros. Com um pouco de prática, é possível, rapidamente, tirar várias conclusões importantes para a tomada de decisão durante a avaliação do paciente. As desvantagens seriam da necessidade de um computador para essa finalidade, e, principalmente, porque cada marca de monitor usa um *software* próprio. Portanto, necessitamos de vários *softwares* e de vários cabos para a transmissão dos dados. É possível que haja uma unificação da utilização deles por alguma empresa ou universidade independente no futuro.

PÂNCREAS ARTIFICIAL

O conceito de pâncreas artificial deve ser bem esclarecido. Até o momento, o

que chamamos de Pâncreas Artificial (PA) é o acoplamento de sensores de glicose às bombas de infusão. Esse acoplamento dar-se-á com *softwares* extremamente específicos que contêm algoritmos muito complexos para que possam “trabalhar” sozinhos. É este o ponto atual da dificuldade. Esses algoritmos devem entender a medida da glicemia pelo sensor e tomar a decisão do quanto de insulina que deve ser injetado em determinado momento. O verdadeiro PA virá quando não necessitarmos da ajuda humana para a tomada de decisões. Também se estuda o desenvolvimento de PA com infusão de insulina e glucagon, e, ainda, sensores de glicose que poderão ser também infusores de insulina e, quem sabe, de glucagon, assim deixando o mínimo de materiais acoplados ao corpo do paciente. O desenvolvimento do PA é algo que ainda está em fase inicial, porém, certamente, obteremos muito conhecimento a partir desses estudos. Estudos sérios utilizando PA em acampamentos e até em casa já foram realizados e com muito sucesso (*Dream Project*).

Atualmente, já existe um aparelho que chamamos de pâncreas artificial com alça semifechada. É uma bomba de infusão que se comunica com o sensor de glicose, mas que pode ser programada para desligar por 2 horas quando a glicemia chega a um nível baixo. Posteriormente, a bomba volta a infundir a insulina normalmente. É o primeiro modelo de controle independente desenvolvido, e que já está disponível na Europa.³³

OUTROS MÉTODOS

A. FRUTOSAMINA

Mede a glicação das proteínas séricas de um modo geral, das quais a principal é a albumina. Como a albumina

tem um *turnover* de duas semanas, a frutossamina reflete o controle glicêmico ao longo desse período. É uma alternativa útil nos casos em que a confiabilidade da dosagem de HbA1c é comprometida por fatores que interferem nesse parâmetro, como anemias ou hemoglobinopatias. Entretanto, uma associação entre os níveis de frutossamina e o desenvolvimento de complicações crônicas do DM não foi tão bem estabelecida quanto para os níveis de HbA1c.³

B. 1,5 ANIDROGLUCITOL

O 1,5 anidroglucitol (1,5-AG) é o principal poliálcool circulante e tem sido proposto como um indicador de hiperglicemia pós-prandial. Sua reabsorção nos túbulos renais é inibida de forma competitiva pela glicose. Dessa forma, conforme aumenta a filtração glomerular de glicose em vigência de hiperglicemia, cai a sua reabsorção tubular, o que provoca elevação de sua excreção renal e queda de seu nível sérico. Dessa forma, o 1,5-AG sérico reflete inversamente a glicosúria e o tempo permanecido em hiperglicemia.³⁴ Esse teste tem sido proposto como um índice de labilidade do controle glicêmico e tempo de exposição à hiperglicemia, especialmente pós-prandial. Estudos indicam que a redução de 1,5-AG é um marcador de hiperglicemia pós-prandial mesmo quando a HbA1c está dentro do alvo terapêutico.³⁵ Esse exame não é rotineiramente disponível na prática clínica, mas é possível que sua importância clínica cresça ao longo dos próximos anos.

QUAL O OBJETIVO A SE ALCANÇAR?

As metas para controle glicêmico incluem controle das glicemias de jejum,

pós-prandial e HbA1c. Os objetivos do tratamento devem ser individualizados, diferindo conforme a idade do paciente, suas comorbidades, expectativa de vida e grau de percepção de hipoglicemias. Os Quadros 2 e 3 resumem as principais recomendações atuais para metas de controle glicêmico por diferentes sociedades médicas.^{10,36}

De um modo geral, o alvo de HbA1c preconizado pode ser < 7%. Entretanto, em casos selecionados, a meta pode ser mais rígida (< 6,5%), desde que isto seja seguro ao paciente e com baixa frequência de hipoglicemias. O uso de metas mais rígidas nestes casos, sem doença cardiovascular e preferencialmente desde o início do tratamento, pode ser baseado na redução do risco microvascular obtido em análises de

subgrupos dos estudos DCCT, United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) e Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation (ADVANCE), que evidenciaram redução do risco de complicações microvasculares com valores de HbA1c próximos à normalidade.^{1,2,37-39}

Em outras situações clínicas, por outro lado, o alvo glicêmico pode ser um pouco mais elevado do que o habitual, como insuficiência renal ou hepática, que predis põem ao aparecimento de hipoglicemia. O mesmo pode ser preconizado para indivíduos com hipoglicemias assintomáticas ou graves, idosos, pacientes com baixa expectativa de vida ou complicações micro ou macrovasculares significativas. Um

QUADRO 2 Recomendações de controle glicêmico para adultos com DM, de acordo com as diversas sociedades médicas

	GLICEMIA PRÉ-PRANDIAL (mg/dℓ)	GLICEMIA PÓS-PRANDIAL (mg/dℓ)	HBA1C (%)
Associação Americana de Diabetes (ADA)	70 a 130	< 180	< 7
Federação Internacional de Diabetes (IDF)	Até 115	Até 160	< 7
Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (AACE)	< 110	< 140	< 6,5
Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)	70 a 130	Até 160	< 7

QUADRO 3 Metas de controle glicêmico em crianças e adolescentes, de acordo com a faixa etária

	GLICEMIA PRÉ-PRANDIAL (mg/dℓ)	GLICEMIA AO DEITAR (mg/dℓ)	HBA1C (%)
Lactentes, pré-escolares	100 a 180	110 a 200	7,5 a 8,5
Escolares	90 a 180	100 a 180	< 8
Adolescentes	90 a 130	90 a 150	< 7,5

controle menos rígido da glicemia também parece razoável em indivíduos com longa duração do DM que tenham mantido um mau controle metabólico por longos períodos, levando em consideração estudos como o Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), que demonstrou que instituição do controle intensivo da glicemia em pacientes com DM2, longa duração da doença e HbA1c elevada foram associadas a aumento da mortalidade.^{40,41} Por outro lado, pacientes com DM que adotaram o controle intensivo da glicemia desde o início do tratamento apresentaram claros benefícios do controle glicêmico, tanto na redução de complicações micro quanto macrovasculares, conforme demonstrado pelo UKPDS.³⁸

Recentemente, tem sido reconhecida a importância da variabilidade de glicose em pacientes com DM. Estudos indicam que grandes variações da glicemia estão associadas ao desenvolvimento de estresse oxidativo e complicações crônicas da doença. Cálculos matemáticos baseados na amplitude média de picos hiperglicêmicos durante a realização do SMCG ou no desvio-padrão das GCs obtidas com a AMGC estão sendo avaliados como forma de medir essa variabilidade e possivelmente se tornarão parte dos objetivos do tratamento do DM nos próximos anos.⁴²

QUADRO 4 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
A medida da glicemia de jejum é insuficiente para monitoramento do controle metabólico do DM	A
A medida periódica da HbA1c é recomendada a todos os pacientes com DM duas a quatro vezes ao ano. A frequência deste teste deve ser estabelecida de acordo com a condição clínica do paciente e as mudanças efetuadas no tratamento	A
O objetivo da HbA1c deve ser individualizado de acordo com a idade do paciente, suas comorbidades e o tempo de DM. Na maioria dos pacientes adultos sem complicações significativas, um alvo < 7% deve ser preconizado	A
O automonitoramento da glicemia capilar é essencial para o controle metabólico de pacientes com DM em insulino terapia intensiva com esquema basal-bólus, devendo ser realizado quatro vezes ao dia. Nos demais pacientes, a frequência da automonitoramento deve ser individualizada	A
Avaliação da glicemia pós-prandial pode ser útil em pacientes com: 1. HbA1c elevada e glicemias de jejum dentro do alvo; 2. em início de tratamento intensivo, com problemas em atingir o controle glicêmico; 3. que estejam fazendo ajustes na contagem de carboidrato ou do fator sensibilidade; 4. em uso de drogas visando ao controle da glicemia pós-prandial	B
O sistema de monitoramento contínuo da glicose com avaliação retrospectiva dos resultados parece ser uma ferramenta útil para detectar hipoglicemias noturnas assintomáticas e para auxiliar na redução da HbA1c em pacientes com DM1	B
O sistema de monitoramento contínuo da glicose com leitura dos resultados em tempo real pelo paciente pode ser benéfico para reduzir a HbA1c e reduzir o risco de hipoglicemias em indivíduos com DM1, desde que estes estejam dispostos a utilizar o dispositivo pela maior parte do tempo e sejam extremamente motivados	B

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

REFERÊNCIAS

1. 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.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and the risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998; 352:837-53.
3. 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.
4. Choi SW, Benzie IF, Ma SW, Strain JJ, Hannigan BM. Acute hyperglycemia and oxidative stress: direct cause and effect? *Free Radic Biol Med.* 2008; 44(7):1217-31.
5. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonalds JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of dia-

- betes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 25:750-86.
6. The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul; 32(7).
 7. Camargo JL, Gross JL. Glico-hemoglobina (HbA1c): Aspectos clínicos e analíticos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004; 48(4):451-63.
 8. Saudek CD, Brick JC. The clinical use of hemoglobin A1c. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2009; 3(4):629-34.
 9. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care*. 2003; 26: 881-5.
 10. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2010. *Diabetes Care*. January 2010; 33:S11-S61.
 11. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1c assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008; 31:1473-8.
 12. Hammounda AM, Mady GE. Correction formula for carbamylated haemoglobin in diabetic uraemic patients. *Ann Clin Biochem*. 2001; 38(Pt 2):115-9.
 13. Garrib A, Griffiths W, Eldridge P, Halton R, Worsley A, Crook M. Artefactually low glycosylated haemoglobin in a patient with severe hypertriglyceridaemia. *J Clin Pathol*. 2003; 56: 394-5.
 14. Bode BW et al. Advances in Hemoglobin A1C Point of Care Technology. *Journal of Diabetes Science and Technology*, *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2007; 1:319-25.
 15. Knaebel J, McKiernan W, Xie C, Irvin B. "Correlation of A1CNow+ Glycosylated Hemoglobin (A1C) Assay to an NGSP Standardized Laboratory," 2008.
 16. Cagliero E, Levina EV, Nathan DM. Immediate feedback of HbA1c levels improves glycemic control in type 1 and insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1999; 22:1785-89.
 17. Miller CD, Barnes CS, Phillips LS, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, Maryman SD, El-Kebbi IM. Rapid A1c availability improves clinical decision-making in an urban primary care clinic. *Diabetes Care*. 2003; 26:1158-63
 18. 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.
 19. Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA, D'Agostino Jr RB, Ferrara A et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: The Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry. *Am J Med*. 2001; 111:1-9.
 20. Evans JM, Newton RW, Ruta DA, Mac-Donald TM, Stevenson RJ, Morris AD. Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycaemic control: Observational study with diabetes database. *BMJ*. 1999; 319: 83-6.
 21. Lepore G, Dodesini AR, Nosari I, Scarranna C, Corsi A, Trevisan R. Bolus calculator improves long-term metabolic control and reduces glucose variability in pump-treated patients with Type 1 diabetes.
 22. Joslin Diabetes Center. Clinical Guideline for adults with diabetes 2010: 1-3.
 23. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WA et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care*. 2005; 28:1510-17.
 24. 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; 335:132.
 25. Keenan DB, Mastrototaro JJ, Zisser H, Cooper KA, Raghavendhar G, Lee SW, Yusi J, Bailey TS, Brazg RL, Shah RV. Accuracy of the Enlite 6-day glucose sensor with guardian and Veo calibration algorithms.
 26. 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 Jun; 11(Suppl 1):S93-S103.
 27. Gilliam LK, Hirsch IB. Practical aspects of real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2009 Jun; 11(Suppl 1):S75-82.
 28. Chetty VT, Amulla A, Oduyungbo A, Thabane L. The effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) versus intermittent whole blood finger-stick glucose monitoring (SBGM) on hemoglobin A1c (HbA1c) levels in type 1 diabetic patients: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008 Jul; 81(1):79-87.
 29. Montagnana M, Lippi G, Guidi GC, Finlayson AET, Cronin NJ, Choudhary P et al. the Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glu-

- cose Monitoring Study Group. *NEJM*. 2008 Oct; 359(14):1464-76.
30. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN et al, Star 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin pump therapy in type 1 diabetes. *NEJM*. 2010; 363(4):311-20.
 31. Skjaervold NK, Solligård E, Hjelme DR, Aadahl P. Continuous measurement of blood glucose: Validation of a new intravascular sensor. *Anesthesiology*. 2011 Jan; 114(1):120-5.
 32. Guilfoyle SM, Crimmins NA, Hood KK. Blood glucose monitoring and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes: meter downloads versus self-report. *Pediatr Diabetes*. 2011 Sep; 12(6):560-6. doi:10.1111/j.1399-5448.2010.00735.x. Epub 2011 Mar 11.
 33. O'Grady MJ, Retterath AJ, Keenan DB, Kurtz N, Cantwell M, Spital G, Kremliovsky MN, Roy A, Davis EA, Jones TW, Ly TT. The Use of an Automated, Portable, Glucose Control System for Overnight Glucose Control in Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Aug 8. Department of Endocrinology and Diabetes, Princess Margaret Hospital for Children, Perth, Western Australia, Australia.
 34. Dungan KM. 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark) as a marker of short-term glycemic control and glycemic excursions. *Expert Rev Mol Diagn*. 2008; 8(1):9-19.
 35. Yamanouci T, Akanuma Y. Serum 1,5 anhydroglucitol (1,5 AG): New clinical marker for glycemic control. *Diabetes Res Clin Pract*. 1994; Suppl: S261- S268.
 36. AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Management of Diabetes Mellitus. *Endocrine Practice*. 2007; 13(Suppl 1):18.
 37. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med*. 2000; 342:381-9.
 38. 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; 359:1577-89.
 39. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Bilot L, Woodward M et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:2560-72.
 40. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA et al. American Diabetes Association, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2009; 32:187-92.
 41. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff Jr DC, Bigger JT, Buse JB et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:2545-59.
 42. Kilpatrick ES. Arguments for and against the role of glucose variability in the development of diabetes complications. *J Diabetes Sci Technol*. 2009 Jul 1; 3(4):649-65.

Tratamento da hipertensão arterial no diabetes *mellitus*

INTRODUÇÃO

Hipertensão arterial e diabetes *mellitus* são condições clínicas que frequentemente se associam.^{1,2} No diabetes tipo 1, existe evidente relação entre hipertensão e desenvolvimento de nefropatia diabética; a primeira raramente ocorre na ausência do comprometimento renal. A pressão arterial tipicamente começa a se elevar, mesmo dentro da faixa normal, cerca de três anos após o início da microalbuminúria.³ Os achados diferem em pacientes com diabetes tipo 2; cerca de 40% já se encontram hipertensos por ocasião do diagnóstico de diabetes.⁴

TRATAMENTO

O tratamento da hipertensão arterial é particularmente importante nos pacientes diabéticos, tanto para a prevenção da doença cardiovascular (DCV) quanto para minimizar a progressão da doença renal e da retinopatia diabética.^{4,5} A terapêutica inicial inclui métodos não farmacológicos, como redução de peso, prática de exercícios físicos, moderação no consumo de sal e álcool e abandono do fumo. Entretanto, por serem pacientes considerados de alto risco para eventos cardiovasculares, recomenda-se que todos os indivíduos diabéticos com pressão arterial acima de 130/80 mmHg devam também iniciar

o uso de medicação anti-hipertensiva.⁶ Os resultados do estudo clínico Action in Diabetes and Vascular Disease (ADVANCE) deram suporte à recomendação de que níveis pressóricos mais baixos deveriam ser mantidos em indivíduos com diabetes.⁷ Esse ensaio clínico testou os efeitos de uma nova estratégia que consistia na administração rotineira de agentes anti-hipertensivos a indivíduos com diabetes e alto risco cardiovascular, independentemente da pressão arterial que viessem a apresentar. Os pacientes foram aleatoriamente divididos para receber uma combinação fixa de perindopril e indapamida (4/1,25 mg) ou placebo e foram seguidos por um período médio de 4,3 anos. O desfecho primário consistia na combinação dos principais eventos micro e macrovasculares. Durante o período de seguimento, os níveis pressóricos se mostraram mais baixos (média de 5,6/2,2 mmHg) no grupo em uso da combinação perindopril-indapamida em relação ao grupo placebo. Ao final do estudo, os níveis médios da pressão arterial de 134,7/74,8 mmHg, observados no grupo com medicação ativa, se associaram a um risco 9% menor de ocorrência do desfecho primário composto ($p = 0,043$). Nesse grupo, houve ainda redução na mortalidade total (14%; $p = 0,025$), na mortalidade cardiovascular (18%; $p = 0,027$) e nos eventos renais (21%; $p = 0,0001$).

AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS

Diuréticos

A redução da pressão arterial com a utilização de pequenas doses de um diurético tiazídico tem-se mostrado eficaz no que diz respeito à proteção cardiovascular. Isso foi demonstrado no Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT),⁸ que comparou a ocorrência de eventos cardiovasculares em três grupos de pacientes tratados com três agentes anti-hipertensivos diferentes. O objetivo do tratamento consistia em reduzir a pressão arterial a níveis inferiores a 140/90 mmHg. Os resultados mostraram que, de forma semelhante, tanto o uso da clortalidona como o da anlodipina e do lisinopril resultaram em redução da mortalidade por doença arterial coronariana (DAC) e da ocorrência de infarto do miocárdio não fatal em pacientes diabéticos e não diabéticos que apresentavam hipertensão arterial associada a outros fatores de risco para DCV. A clortalidona, entretanto, administrada em doses que variaram de 12,5 mg até um máximo de 25 mg, provocou pequenas alterações nos níveis circulantes de glicose. Entre os pacientes não diabéticos houve uma elevação mais frequente da glicemia a níveis iguais ou superiores a 126 mg no grupo clortalidona (11,6%) do que nos grupos anlodipina (9,8%) e lisinopril (8,1%). Esse efeito metabólico adverso não resultou em aumento da

mortalidade ou morbidade cardiovascular durante o período de estudo, mas o impacto dessas alterações metabólicas sobre a frequência de eventos cardiovasculares a longo prazo permanece desconhecido.

Inibidores da enzima conversora da angiotensina

Embora não sejam suficientes como monoterapia para controle da pressão arterial, os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) oferecem certo número de vantagens como anti-hipertensivos. Não apresentam efeitos adversos no que diz respeito ao metabolismo de lipídios, podem reduzir os níveis séricos de glicose por aumentar a sensibilidade à insulina⁹ e, assim, reduzir a incidência de desenvolvimento do tipo 2.¹⁰ Além disso, reduzem a progressão da nefropatia diabética em indivíduos diabéticos tipo 1,¹¹ sendo possível que exerçam o mesmo efeito renoprotetor em pacientes com diabetes tipo 2. Como demonstrado com o ramipril no estudo Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE), os IECA ainda reduzem a incidência de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos com alto risco cardiovascular.¹² Alto risco nesse estudo foi definido como diabetes associado a pelo menos mais um fator de risco cardiovascular (colesterol sérico total acima de 200 mg/dℓ, HDL-C baixo, hipertensão arterial, microalbuminúria ou tabagismo). Embora cause tosse e elevação nos níveis séricos de potássio em pacientes com hipercalemia de base ou insuficiência renal, os IECA não apresentam outros efeitos adversos.

Antagonistas da angiotensina II

Os ensaios clínicos sugerem que o uso de antagonistas da angiotensina (AII)

resulta em benefícios semelhantes àqueles obtidos com os IECA. Dois grandes ensaios clínicos, o Ibersartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) e o Reduction of Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes *Mellitus* with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL), demonstraram evidente benefício em termos de renoproteção com AII em pacientes diabéticos tipo 2 com nefropatia.^{13,14} Embora os dois estudos tenham demonstrado redução no número de hospitalizações por insuficiência cardíaca, nenhum deles mostrou redução significativa na mortalidade cardiovascular com o uso desses agentes. Por outro lado, no Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE), no qual a eficácia de um AII, o losartan, foi comparada à de um betabloqueador, o atenolol, foi demonstrada maior redução na morbidade e na mortalidade cardiovascular com o losartan em um grupo de 9.193 pacientes de alto risco cardiovascular, dos quais 1.105 eram também diabéticos.^{15,16} O critério de admissão no estudo incluía ocorrência de hipertensão arterial e evidência eletrocardiográfica de hipertrofia ventricular esquerda. Nesse estudo, em relação ao atenolol, o emprego do losartan se associou à menor incidência de diabetes tipo 2 (6% vs. 8%).¹⁴

No subgrupo de pacientes diabéticos do estudo LIFE, após um período médio de 4,7 anos, o uso de losartan, quando comparado ao de atenolol, associou-se à maior redução do desfecho composto, que se constituía na ocorrência de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral (AVC) e a redução das mortalidades cardiovascular e total.¹⁵ Entretanto não existem evidências de que os benefícios obtidos com o emprego dos IECA ou dos AII em pacientes de alto risco cardiovascular nos estudos HOPE

e LIFE possam também ser detectados em pacientes que não se encontrem em alto risco para a ocorrência de eventos cardiovasculares. No United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), o atenolol e o captopril mostraram-se igualmente eficientes quanto à proteção contra o desenvolvimento das complicações micro e macrovasculares do diabetes,¹⁷ embora se saiba que o protocolo utilizado não confira ao estudo poder suficiente, do ponto de vista estatístico, para estabelecer diferenças entre os dois agentes.

Bloqueadores dos canais de cálcio (BCC)

Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) são bastante eficazes no que diz respeito à redução da pressão arterial e não provocam alterações no metabolismo de lipídios ou carboidratos. Isso se aplica tanto aos di-hidropiridínicos quanto aos não di-hidropiridínicos (diltiazem e verapamil), embora seus efeitos a longo prazo, quanto à progressão da nefropatia diabética, tenham ainda que ser determinados.¹⁸

Uma certa preocupação quanto ao uso de BCC da classe dos di-hidropiridínicos em pacientes diabéticos surgiu após a realização de dois ensaios clínicos, o Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial (ABCD) e o Fosinopril vs. Anlodipine Cardiovascular Events Trial (FACET), que sugeriram aumento de complicações cardiovasculares com o uso de nisoldipina e anlodipina quando em comparação com um IECA.^{19,20} Entretanto acredita-se que as diferenças observadas entre essas duas classes de agentes anti-hipertensivos tenham ocorrido em virtude de maiores benefícios decorrentes do uso dos IECA, e não de malefícios causados pela utilização de BCC. De fato, dois outros ensaios clínicos de maior importância, o Hypertension Optimal Treatment

Study (HOT)²¹ e o Systolic Hypertension in Europe Trial (SYST-EUR),²² não demonstraram evidências de efeitos deletérios decorrentes do uso de um dihidropiridínico de longa duração em pacientes diabéticos. Além disso, no ALLHAT, que avaliou também pacientes diabéticos, o grupo que foi tratado com anlodipina apresentou taxas de mortalidade coronariana e infarto do miocárdio similares àquelas observadas nos grupos em uso de clortalidona ou lisinopril.⁷ Entretanto, quando foi feita a comparação com clortalidona, o uso da anlodipina se associou à maior taxa de insuficiência cardíaca em pacientes diabéticos e em não diabéticos.

Betabloqueadores

Embora haja certa preocupação relativa à possibilidade de mascarar episódios de hipoglicemia, exacerbar a doença vascular periférica ou piorar o controle glicêmico, os betabloqueadores constituem agentes eficazes para tratamento da hipertensão em pacientes diabéticos. No UKPDS, que incluía pacientes com diabetes tipo 2, o atenolol se mostrou tão eficiente quanto o captopril no que diz respeito à redução da pressão arterial e à proteção contra o desenvolvimento de doença microvascular.⁴ No estudo LIFE, entretanto, no subgrupo de pacientes diabéticos, o uso do losartan resultou em maior proteção cardiovascular quando em comparação com o do atenolol.¹⁵ Havendo necessidade da utilização de um betabloqueador, o carvedilol poderia ser considerado a droga de escolha. Os resultados do estudo Gemini mostraram que comparado ao metoprolol o uso do carvedilol se associou a maiores benefícios no que diz respeito ao controle glicêmico e à redução da albuminúria.²³

Combinação de agentes anti-hipertensivos

A combinação de vários agentes anti-hipertensivos é, em geral, necessária em praticamente todos os pacientes com hipertensão e diabetes para que os objetivos relativos aos níveis pressóricos possam ser atingidos e para que se obtenha a máxima proteção cardiovascular e renal.

Discute-se se existiriam vantagens no uso de uma ou outra associação de medicamentos para o tratamento da hipertensão em pacientes com diabetes. O ensaio clínico Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) incluiu 11.506 pacientes com alto risco cardiovascular e hipertensão arterial (60% com diabetes) que foram aleatoriamente distribuídos para receber a combinação de um IECA, o benazepril, com um bloqueador dos canais de cálcio, a anlodipina, ou com um diurético, a hidroclorotiazida.²⁴ O ensaio clínico foi encerrado prematuramente após um período médio de seguimento de três anos pelo fato de ter sido observada, no grupo tratado com a combinação benazepril e anlodipina, em relação ao grupo que recebeu a combinação benazepril e hidroclorotiazida, uma redução de 20% no desfecho cardiovascular composto, que incluía morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, ambos não fatais, hospitalização por angina, ressuscitação e revascularização coronariana. Os resultados foram semelhantes em pacientes com ou sem diabetes.

COMBINAÇÃO DE BLOQUEADORES DO SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA (SRA)

A importância de se reduzir a excreção urinária de proteínas foi demonstrada

no estudo IDNT onde a proteinúria inicial foi capaz de prever a progressão para os desfechos do estudo, mostrando um risco dobrado para cada duplicação nos valores da proteína urinária.²⁵ Além disso, redução de 50% na proteinúria observada aos 12 meses de tratamento com irbesartana nesse estudo se associou a uma redução de 50% no risco de duplicação da creatinina ou de atingir os estágios finais da insuficiência renal. Também no estudo IRMA 2,²⁶ no grupo de pacientes com DM2 microalbuminúricos em tratamento com 300 mg/dia de irbesartana, uma redução de 46% na albuminúria se associou, após dois anos, à menor progressão da doença renal para a fase proteinúrica quando comparada à elevação de 9% observada no grupo-controle, no qual a medicação anti-hipertensiva não incluía bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (5,2% vs. 14,9%, respectivamente). Uma análise *post-hoc* do estudo RENAAL mostrou também que, com o emprego do losartan, uma redução de 50% na albuminúria nos primeiros seis meses se associou a uma redução de 36% no risco de IRC e de 45% no desfecho renal total durante todo o seguimento.²⁷

A superioridade da terapia combinada em comparação com a monoterapia com um IECA ou um BRA no que se refere à redução da proteinúria na nefropatia diabética foi observada em pacientes com diabetes.²⁸ Posteriormente, os resultados do estudo AVOID²⁹ demonstraram que a combinação de um BRA, o losartan, com um inibidor direto da renina, o alisquireno, promovia redução adicional de 20% na albuminúria em pacientes diabéticos com nefropatia diabética, quando comparada à monoterapia com losartan. Entretanto, os estudos prospectivos de desfecho realizados posteriormente, não trouxeram resultados favoráveis

ao duplo bloqueio do SRAA no que se refere à proteção cardiovascular e renal. O ensaio clínico Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) avaliou 25.620 pacientes de alto risco cardiovascular, sendo 38% deles portadores de diabetes que foram tratados de forma aleatória com ramipril, telmisartan ou com os dois medicamentos combinados.³⁰ Não foram observadas diferenças entre os grupos no que se referiu à incidência do desfecho cardiovascular primário, que compreendia morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, acidente cerebrovascular não fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca. Os resultados também não foram diferentes nos pacientes com diabetes; os eventos adversos foram mais frequentes no grupo submetido ao duplo bloqueio do SRAA. Dessa forma, no que diz respeito à proteção cardiovascular, os achados sugerem equivalência entre o telmisartan e o benazepril e não mostraram evidências de benefícios adicionais com a utilização do duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina. Mais recentemente, os resultados do estudo ALTITUDE, interrompido precocemente ao final de 2011 demonstraram desvantagens na combinação do alisquireno com um BRA ou com um IECA em pacientes com nefropatia diabética e ou alto risco cardiovascular.³¹ Maior número de eventos cardiovasculares e renais em indivíduos submetidos ao duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina contraindicam esse tipo de terapia combinada em pacientes diabéticos.

HIPERTENSÃO ARTERIAL ASSOCIADA À HIPOTENSÃO POSTURAL

A hipotensão postural, que afeta cerca de 10% da população diabética, consti-

tui a mais frequente manifestação clínica da neuropatia autonômica envolvendo o sistema cardiovascular. Nessa condição, reduções abruptas da pressão arterial ocorrem ante mudanças posturais, principalmente da posição supina para a ereta, e com maior frequência no período da manhã e após as refeições. A hipotensão postural, definida pela queda abrupta da pressão arterial com a postura ereta \geq a 20 mmHg, decorrente da neuropatia diabética autonômica, pode tornar-se grave e debilitante a ponto de impedir que o paciente se mantenha em pé. A queda da pressão arterial ao se assumir a postura ereta decorre do comprometimento do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Nessa condição, a vasopressina passa a exercer um papel importante na manutenção da pressão arterial,³² atenuando as quedas pressóricas durante mudanças na postura, mas com os inconvenientes de favorecer elevação abrupta da pressão arterial após um episódio de hipotensão, elevação progressiva da pressão arterial durante o dia e hipertensão noturna quando a posição supina é assumida.³³ De forma característica, os níveis pressóricos pela manhã são mais baixos e vão-se elevando ao longo do dia atingindo os valores mais altos à noite, no momento em que o paciente se deita. A partir desse momento, a pressão arterial começa a se reduzir progressivamente para atingir os menores valores pela manhã. Isso decorre do deslocamento de volume da circulação periférica para a central e da consequente liberação do fator natriurético atrial que provoca natriurese noturna e redução do volume circulante pela manhã. Assim, na posição ortostática pela manhã o paciente encontra-se normo ou hipotenso, podendo estar francamente hipertenso nos períodos ves-

pertino e noturno. Diante de sintomas que sugerem hipotensão, a MAPA pode auxiliar no diagnóstico dessa condição. Assim, para o ajuste da medicação anti-hipertensiva, o horário do dia e a posição em que o paciente se encontra, devem ser considerados.

Considerando-se que a liberação de vasopressina ocorre em virtude dos níveis reduzidos da pressão arterial que ocorrem pela manhã, o tratamento deve ser dirigido no sentido de minimizar particularmente a hipotensão matutina. As alterações posturais devem ser feitas lentamente, por estágios, e a cabeceira da cama deve ser elevada em torno de 30 cm³⁴ para reduzir a natriurese noturna. A terapêutica medicamentosa consiste em tentar aumentar o volume plasmático principalmente pela manhã, mediante administração de fludrocortisona (0,1 a 0,4 mg/dia) e da ingestão de sal. O uso de um antagonista dopaminérgico, o domperidone (10 mg a cada 8 horas) para reduzir os efeitos vasodilatadores e natriuréticos da dopamina,³⁵ que é liberada quando se assume a postura ereta, pode ser tentada para o alívio dos sintomas. O uso de diuréticos deve ser evitado nessa condição. O uso de agentes com ação nos receptores alfa-adrenérgicos tem tido resultados variáveis.

OBJETIVOS DO TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO

As evidências indicam que níveis pressóricos mais baixos que os usuais precisam ser atingidos para que se obtenha máxima proteção contra o desenvolvimento da doença cardiovascular e da progressão da nefropatia diabética.³⁶⁻³⁸ Os resultados do estudo HOT sugerem que níveis da pressão arterial diastólica (PAD) abaixo de 80 mmHg se associam à maior proteção cardiovascular em pacientes diabéticos e deve ser o obje-

tivo a ser atingido nesses pacientes.²⁰ Durante a última década, as diferentes diretrizes adotadas para o tratamento da hipertensão arterial no paciente com diabetes recomendavam que níveis da pressão arterial inferiores a 130/80 mmHg deveriam ser atingidos em todos os indivíduos com diabetes,^{20,39-42} enquanto o objetivo pressórico em pacientes com insuficiência renal e proteinúria acima de 1 a 2 g/dia deveria aproximar-se de 120/75 mmHg.⁴³ Mais recentemente, o estudo ACCORD-BP,⁴⁴ avaliou os resultados de um tratamento mais intensivo da pressão arterial objetivando a redução da pressão arterial sistólica a níveis inferiores a 120 mmHg comparando-os ao tratamento-padrão que tinha por objetivo reduzir a pressão arterial sistólica a valores inferiores a 140 mmHg em pacientes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular. Foram atingidos níveis médios da pressão sistólica de 119,3 e 133,5 mmHg nos grupos intensivo e controle respectivamente. Entretanto, não foram observadas maiores reduções nas taxas de eventos cardiovasculares (infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e morte cardiovascular) com a terapia mais agressiva, embora tivesse sido observada uma redução maior no número de eventos cerebrovasculares. Os eventos adversos graves atribuíveis à medicação anti-hipertensiva (síncope, hipotensão, bradicardia ou arritmia, hipercalemia, angioedema e insuficiência renal) foram mais frequentes no grupo em terapia intensiva contra padrão (3,3% vs. 1,3%).

RECOMENDAÇÕES

Medicamentos anti-hipertensivos geralmente utilizados em combinação normalizam os níveis da pressão arterial em mais de 80% dos pacientes.^{4,20} Considerando-se os resultados do es-

QUADRO 1 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
O tratamento da hipertensão arterial é importante nos pacientes diabéticos, tanto para a prevenção da doença cardiovascular, renal e retiniana quanto para minimizar a progressão da doença renal e da retinopatia diabética preexistentes (A) ^{4,5}	A
Por serem os diabéticos pacientes de alto risco para eventos cardiovasculares, recomenda-se o tratamento medicamentoso para que a pressão arterial seja reduzida a valores de 130-135/80 mmHg havendo apenas desvantagens em reduções adicionais (A) ⁴³	A
Todos os agentes anti-hipertensivos podem ser utilizados em pacientes diabéticos; na maioria das vezes dois ou três deles precisam ser associados para que os objetivos do tratamento possam ser atingidos. Existem vantagens no uso de bloqueadores do sistema renina angiotensina (A), ^{10,15,24} e na associação deles com um bloqueador dos canais de cálcio (A) ²⁷	A
Existem vantagens na inclusão de inibidores da ECA ou de bloqueadores dos receptores AT1 no esquema terapêutico, tanto para prevenir o aparecimento da microalbuminúria como para impedir a progressão da doença renal e cardiovascular (A) ^{11-14,16,40}	A
Embora a associação de bloqueadores do SRA tenha se mostrado benéfica para induzir maior redução da proteinúria, os resultados de estudos prospectivos têm mostrado que o duplo bloqueio do SRA tem efeitos desfavoráveis no que diz respeito à progressão da doença renal e à proteção cardiovascular, estando contraindicado em pacientes diabéticos (A) ^{25-27,30,31}	A
Nos casos de hipertensão arterial associada à hipotensão postural, a escolha e o ajuste da medicação anti-hipertensiva devem levar em conta a hora do dia e a posição do paciente. Elevação da cabeceira da cama e o uso de agentes que aumentem o volume plasmático, como a fludrocortisona e o domperidone, podem ser utilizados para evitar a hipotensão matutina e a consequente hipertensão vespertina e noturna (C) ^{34,35}	C
Na vigência de microalbuminúria ou proteinúria, o bloqueio do sistema renina angiotensina aldosterona é comprovadamente a medida mais eficiente para deter a progressão da doença renal (A) ¹¹⁻¹⁴	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.

tudo ACCORD, recomenda-se atualmente que em pacientes diabéticos deva-se atingir pressão arterial entre 130 e 135/80 mmHg (evidência 2B), não havendo vantagens na obtenção de reduções maiores mesmo naqueles com doença renal.

REFERÊNCIAS

1. Prisant LM, Louard RJ. Controversies surrounding the treatment of the hypertensive patient with diabetes. *Curr Hypertens Rep.* 1999; 1:512.

2. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension and cardiovascular disease: an update. *Hypertension*. 2001; 37:1053.
3. Mogensen CE, Hansen KW, Pedersen MM, Christensen CK. Renal factors influencing blood pressure threshold and choice of treatment for hypertension in IDDM. *Diabetes Care*. 1991; 14 suppl. 4:13.
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: 703.
5. Gaede P, Vedel P, Parving H-H, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: The Steno type 2 randomised study. *Lancet*. 1999; 353:617.
6. The Sixth Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med*. 1997; 157:2413.
7. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:829-40.
8. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002; 288:2981.
9. Morris AD, Boyle DIR, McMahon AD, et al. ACE inhibitor use is associated with hospitalization for severe hypoglycemia in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 1997; 20:1363.
10. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA*. 2001; 286:1882.
11. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 1993; 329:1456.
12. 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 (HOPE) Study Investigators. *Lancet*. 2000; 355: 253.
13. Lewis EJ, Hunsicker LJ, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensinreceptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001; 345:851.
14. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001; 345: 861.
15. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002; 359:995.
16. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002; 359: 1004.
17. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998; 317:713.
18. Birkenhager WH, Staessen JA. Treatment of diabetic patients with hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 1999; 1:225.
19. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with noninsulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med*. 1998; 338: 645.
20. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the Fosinopril vs. Amlodipine Cardiovascular Events Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care*. 1998; 21:597.
21. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*. 1998; 351:1755.
22. Tuomilehto J, Rastenyte R, Birkenhager WH, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med*. 1999; 340: 677.
23. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2227.
24. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008; 359:2417-28.
25. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt

- nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2005; 45:281-7.
26. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortesen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of ibersartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001; 345: 870-8.
 27. De Zeeuw, D, Remuzzi G, Parving HH et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: Lessons from RENAAL. *Kidney Int.* 2004; 65:2309.
 28. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ.* 2000; 321:1440.
 29. Parving HH, Persson F, Lewis JB et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358:2433.
 30. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547-59.
 31. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Persson F, Desai AS, Nicolaidis M, Richard A, Xiang Z, Brunel P, Pfeffer MA; ALTI-TUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012 Dec 6;367(23):2204-13.
 32. Saad CI, Ribeiro AB, Zanella MT, Mullinari RA, Gravas I, Gravas H. The role of vasopressin in blood pressure maintenance in diabetic orthostatic hypotension. *Hypertension.* 1988; II (suppl I): I-217-I-221.
 33. Role of vasopressin in 24-hour blood pressure regulation in diabetic patients with autonomic neuropathy. Monteagudo PT, Gavras H, Gavras I, Kohlmann O Jr, Ribeiro AB, Zanella MT. *Am J Hypertens.* 2002 Jan; 15(1 Pt 1):42-7.
 34. Bannister R, Mathias CJ. Management of postural hypotension. In: *Autonomic Failure. A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System*, 2d ed, Bannister, R (Ed), Oxford University Press, Oxford 1988. p.569.
 35. Lopes de Faria SR, Zanella MT, Andriolo A, Ribeiro AB, Chacra AR. Peripheral dopaminergic blockade for the treatment of diabetic orthostatic hypotension. *Clin Pharmacol Ther.* 1988 Dec; 44(6):670-4.
 36. Snow V, Weiss KB, Mottur-Pilson C. The evidence base for tight blood pressure control in the management of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2003; 138: 587.
 37. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int.* 2002; 61: 1086.
 38. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998; 317:720.
 39. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA.* 2003; 289:2560.
 40. Elliott WJ, Weir DR, Black HR. Cost-effectiveness of the lower treatment goal (of JNC VI) for diabetic hypertensive patients. *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med.* 2000; 160:1277.
 41. Mogensen CE. New treatment guidelines for a patient with diabetes and hypertension. *J Hypertens.* 2003; 21(suppl. 1):S25.
 42. Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens.* 2002; 20: 2099.
 43. Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Buckalew VM, et al. Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Hypertension.* 1997; 29: 641.
 44. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1575.

Tratamento de dislipidemia associada ao diabetes *mellitus*

PREVALÊNCIA DE DISLIPIDEMIA EM DIABETES MELLITUS TIPO 2

Existe evidência epidemiológica suportando o conceito de que portadores de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) apresentam risco aumentado para eventos cardiovasculares. Em adição, portadores de diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) de longa duração, com outras complicações, também possuem incremento no risco cardiovascular. Pacientes com DM2 estão sujeitos de duas a quatro vezes mais risco de doenças cardiovasculares (DCV) quando em comparação com não diabéticos. A doença aterosclerótica, que compreende doença arterial coronariana (DAC), doença vascular periférica (DVP) e doença cerebrovascular, é responsável por 75% das mortes de indivíduos com DM2, 50% das quais são por DAC.

Pacientes com DM2 são frequentemente portadores de uma série de fatores de risco para doenças ateroscleróticas, entre os quais a dislipidemia provavelmente exerça o papel mais importante. O perfil lipídico mais comum nesses pacientes consiste em hipertrigliceridemia e colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) baixo. A concentração média do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) não apresenta diferenças quantitativas quando em comparação com a de pacientes não diabéticos. No entanto, do ponto de vista qualitativo, distingue-se

por perfil de elevada aterogenicidade pela maior proporção de partículas pequenas e densas da LDL. A hiperglicemia não somente é implicada na apoptose das células β pancreáticas (fenômeno denominado glicotoxicidade), como também contribui para a determinação do grau de acúmulo de LDL oxidadas. Por outro lado, a dislipidemia por si só tem efeitos tóxicos nas células β pancreáticas (lipotoxicidade) e, na presença da hiperglicemia, aumenta potencialmente o risco cardiovascular.

Pacientes diabéticos devem ter seu perfil lipídico em jejum avaliado ao menos uma vez ao ano, como *screening*. As avaliações subsequentes serão ditadas pelos níveis lipídicos encontrados na avaliação inicial.¹

ESTUDOS CLÍNICOS DE REDUÇÃO LIPÍDICA EM PACIENTES DIABÉTICOS

Dois estudos têm sugerido que a terapia com estatina pode ser apropriada a indivíduos diabéticos: o Heart Protection Study (HPS)² e o Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)³. O HPS² envolveu pouco mais de 5.960 indivíduos acima de 40 anos, apresentando níveis de colesterol total superiores a 135 mg/dL. Em pacientes que utilizaram 40 mg/dia de sinvastatina, houve redução de 22% na taxa de eventos vasculares maiores quando

em comparação com o grupo placebo, com significância estatística. Essa redução ocorreu nos pacientes diabéticos do grupo em uso de sinvastatina, mesmo naqueles com LDL-C basal < 116 mg/dL e/ou sem doença vascular identificada. O CARDS³ envolveu pouco mais de 2.830 indivíduos diabéticos entre 40 e 75 anos de idade e sem história de DCV, com níveis de LDL-C < 160 mg/dL e triglicerídeos (TG) < 600 mg/dL, além de pelo menos um dos seguintes quadros: retinopatia, albuminúria, tabagismo ou hipertensão. Esse estudo comparou a redução de eventos macrovasculares em pessoas diabéticas que utilizavam atorvastatina 10 mg/dia *versus* placebo. Antecipou-se o término desse estudo em dois anos, uma vez que os pacientes em uso da atorvastatina com seguimento médio de 3,9 anos já apresentavam diminuição de 37% em eventos cardiovasculares maiores em relação ao grupo placebo, diferença estatisticamente significativa. Embora os estudos HPS e CARDS tenham mostrado maior risco absoluto para eventos macrovasculares em indivíduos com patamares superiores de LDL no basal, encontraram-se benefícios cardiovasculares (redução de risco relativo) independentemente da LDL basal e de outros valores lipídicos. Metanálise incluindo dados de 14 *trials* randomizados usando estatina avaliou mais de 18.000 pacientes diabéticos seguidos

por uma média de 4,3 anos. Tal estudo demonstrou uma redução de 9% em mortalidade por todas as causas e 13% na mortalidade vascular, para cada 38 mg/dℓ de redução no LDL-C, ratificando o uso das estatinas nessa população.⁴

A classe dos fibratos é útil para redução dos níveis de triglicerídeos e colesterol não HDL. Entretanto, os estudos clínicos para desfechos cardiovasculares apresentam resultados conflitantes. No estudo Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT)⁵, p. ex., o uso de genfibrozila associou-se à significativa diminuição de 24% dos eventos macrovasculares em pacientes diabéticos sem DCV prévia, baixo HDL-C (< 40 mg/dℓ) e discreta hipertrigliceridemia. Por outro lado, o estudo Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD)⁶, que randomizou 9.795 pacientes com DM2, não encontrou redução no desfecho primário (primeiro infarto agudo do miocárdio [IAM] ou morte cardiovascular) naqueles em uso de fenofibrato, quando em comparação com o placebo. Entretanto, 80% da população nesse estudo não tinha histórico de DCV prévia e nesse subgrupo houve uma redução de 19% nos eventos cardiovasculares (morte cardiovascular, IAM não fatal, acidente vascular cerebral [AVC] e revascularização coronariana e carotídea, $p = 0,004$). Ainda, nesse estudo, o fenofibrato provou ser capaz de reduzir a microalbuminúria, hemorragia vítrea e progressão da retinopatia diabética. Entretanto, o papel dos fibratos nas DCV em diabéticos pode variar de acordo com o perfil lipídico do paciente. O estudo ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), p. ex., foi projetado para determinar especificamente os efeitos do tratamento intensivo dos lipídios plasmáticos (ACCORD Lipids) nos desfe-

chos cardiovasculares em pacientes portadores de DM2 que estavam em alto risco cardiovascular.⁷ Este ensaio clínico testou a hipótese de que o tratamento de pacientes com DM2 com fenofibrato para aumentar os níveis de colesterol HDL e reduzir as concentrações plasmáticas de TG, naqueles já em uso de sinvastatina, poderia resultar em benefício cardiovascular adicional em comparação com a sinvastatina isolada. Um total de 5.518 homens e mulheres diabéticos foram incluídos. Todos os participantes receberam sinvastatina (20-40 mg/dia) e foram distribuídos aleatoriamente para o fenofibrato (160 ou 54 mg/dia, dependendo da função renal) ou placebo. O desfecho primário foi a primeira ocorrência pós-randomização de um infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou morte cardiovascular. O tempo médio de acompanhamento foi de 4,7 anos. Quanto ao desfecho primário nos pacientes como um todo, não houve diferença significativa entre os grupos. Entretanto, houve uma tendência para benefício ($P = 0,057$) no subgrupo de pacientes apresentando dislipidemia diabética, ou seja, a combinação de baixo HDL (< 34 mg/dℓ) e hipertrigliceridemia (> 204 mg/dℓ). Nesses pacientes os desfechos primários foram reduzidos em ~ 30% no grupo em uso do fenofibrato, quando comparado com o em uso do placebo. Os resultados desse subgrupo no estudo ACCORD são semelhantes às análises pós-hoc realizadas em estudos anteriores, incluindo o Helsinki Heart Study,⁸ o Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Trial⁹ e FIELD.¹⁰

Um dos principais alvos no tratamento da dislipidemia diabética é a elevação do HDL-C, já que baixos níveis de HDL estão frequentemente associados a níveis elevados de triglicérides e

são, possivelmente, associados à agressividade da doença vascular observada nos pacientes diabéticos. Entretanto, a base de evidência para as drogas que objetivem especificamente essas frações lipídicas é bem menos robusta que a que embasa o uso das estatinas. A niacina tem uma variedade de efeitos nos lípidos (redução do LDL, da Apo B, e da Lp(a) e elevação do HDL e da Apo A1), sendo talvez o mais importante a elevação do HDL, sendo esperado redução nos eventos cardiovasculares com o seu uso. Contudo, um grande *trial* que envolveu mais de 25.000 pacientes utilizando a combinação de niacina de liberação estendida e o laropiranto (antagonista do receptor da prostaglandina para reduzir efeitos colaterais da niacina) falhou em demonstrar tais benefícios. O HPS2-THRIVE foi um grande estudo multicêntrico que envolveu pacientes europeus e chineses cujo objetivo foi avaliar os efeitos da niacina de liberação estendida em pacientes de alto risco para eventos cardiovasculares comparando-os com placebo. Os critérios de inclusão consideravam pacientes com história de infarto agudo do miocárdio ou doença cerebrovascular ou doença arterial oclusiva periférica ou ainda diabetes *mellitus* associado à evidência de DAC sintomática, ratificando o alto risco cardiovascular da população do estudo. Tais pacientes estavam utilizando sinvastatina na dose de 40 mg e, caso necessário, havia a associação da ezetimiba na dose de 10 mg, com o objetivo de alcançar níveis adequados do LDL. O estudo foi interrompido precocemente, com média de seguimento de 3,9 anos. De acordo com o resultado do estudo, a adição da niacina + laropiranto não apresentou redução significativa de mortes coronárias, ataques cardíacos não fatais, AVC ou revascula-

rização em comparação com a terapia com estatina. Somado a esse desfecho não favorável, verificou-se também um aumento estatisticamente significativo na incidência de alguns eventos sérios não fatais no grupo que recebeu o medicamento em estudo. Os efeitos colaterais mais comuns foram reações cutâneas (prurido e *rash*), reações gastrointestinais (diarreia), *flushing*, desenvolvimento de diabetes e efeitos musculoesqueléticos. Houve aumento definitivo no risco de miopatia quando da adição da combinação à sinvastatina, independentemente se em uso ou não da ezetimiba. Os resultados desse estudo com grande poder estatístico determinaram a retirada do mercado da droga (Cordaptive®), caracterizada pela associação da niacina com laropiranto, do mercado farmacêutico.¹¹

A Associação Americana de Diabetes (ADA) posiciona-se quanto aos objetivos lipídicos das frações não LDL da seguinte forma: níveis de triglicérides devem ser inferiores a 150 mg/dℓ, níveis de HDL nas mulheres superiores a 50 mg/dℓ e inferiores a 40 mg/dℓ nos homens. Entretanto, salientam que os níveis de LDL-C devem ser os determinantes primários para a terapia com estatinas. Salientam ainda que a terapia combinada de estatina e fibratos não tem mostrado fornecer benefícios adicionais à terapia isolada com estatina, fazendo com que a mesma não seja rotineiramente recomendada.¹ Além da falta de eficácia, a terapia combinada está associada a um risco de elevação de aminotransferases, miosite e rabdomiólise. A ocorrência desses eventos adversos é mais frequente com o uso de doses elevadas de estatina e na presença de insuficiência renal e parece ser menor quando as estatinas são combinadas ao fenofibrato.¹²

MODIFICAÇÃO DAS LIPOPROTEÍNAS POR MEIO DE TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

Embora existam poucas pesquisas clínicas, estudos observacionais sugerem que pacientes que consomem dietas saudáveis e realizam atividade física sistemática apresentam menor perspectiva para eventos cardiovasculares.^{1,13} Perda de peso e incremento de exercícios físicos levarão à redução de TG e elevação do HDL-C. A cessação do tabagismo também se constitui importante medida que deve ser aconselhada a todos os pacientes diabéticos, particularmente os dislipidêmicos.

Segundo a Diretriz de Terapia Nutricional nas Dislipidemias,¹⁴ no plano alimentar, deve-se reduzir a ingestão de gorduras para 20% a 30% das calorias totais, sendo os ácidos graxos saturados menos de 7% das calorias totais, os ácidos graxos poli-insaturados menos de 10% das calorias totais e os ácidos graxos monoinsaturados, menos de 20% das calorias totais. Também deve ser incentivado o consumo de 20 g a 30 g de fibras por dia. O controle glicêmico pode, também, modificar beneficemente o perfil lipídico, particularmente naqueles com níveis muito elevados de triglicérides e pobre controle glicêmico. Evidências sugerem que a modificação comportamental (plano alimentar e atividade física regular) adequada máxima reduz o LDL-C de 15 a 25 mg/dℓ.¹⁵

OBJETIVOS DE TRATAMENTO PARA CONTROLE DAS LIPOPROTEÍNAS E FÁRMACOS A SEREM UTILIZADOS

Após a introdução de medidas terapêuticas, deve-se avaliar o perfil lipídico a intervalos regulares em pacientes

com DCV até se obterem os níveis desejados de lipídios. Em pacientes sem doença cardíaca, pode-se realizar essa avaliação a cada 3 a 6 meses. Uma vez atingidos os níveis desejados de lipídios séricos, recomenda-se analisar o perfil lipídico a cada 6 a 12 meses. Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD),¹⁶ o perfil lipídico alvo para a população diabética adulta é composto de colesterol total < 200 mg/dℓ, LDL-C < 100 mg/dℓ, HDL-C > 45 mg/dℓ e TG < 150 mg/dℓ. Para a ADA, os níveis de HDL-C devem ser superiores a 40 mg/dℓ em homens e 50 mg/dℓ em mulheres. Segundo recomendações da ADA,¹ a ordem de prioridades para o tratamento da dislipidemia diabética é:

- Redução do LDL-C.
- Elevação do HDL-C.
- Diminuição dos TG.
- Controle de hiperlipidemia combinada.

No tocante ao LDL-C, as estatinas são os medicamentos eleitos. De acordo com a ADA,¹ e o III National Cholesterol Education Program (NCEP),¹⁷ deve-se iniciar terapia farmacológica junto com o implemento de modificação comportamental, independentemente dos níveis lipídicos para pacientes diabéticos, se:

- O paciente é portador de doença cardiovascular.
- Pacientes sem doença cardiovascular, mas maiores que 40 anos e que possuam um ou mais fatores de risco para doença cardiovascular.

Após o estudo CARDS,³ houve modificação no algoritmo estabelecido pela ADA,¹ postulando-se as seguintes recomendações:

- Indivíduos com diabetes sem DCV – permanece o objetivo primário de LDL-C < 100 mg/dℓ.
- Pessoas diabéticas com DCV prévia – o objetivo do LDL-C passa a ser < 70 mg/dℓ.

Ainda segundo a ADA, para os pacientes diabéticos considerados de baixo risco (sem DCV estabelecida, menores de 40 anos e sem fatores de risco associados) a terapia com estatina deve ser considerada se, apesar de implementadas as modificações do estilo de vida, os níveis de LDL permanecerem superiores a 100 mg/dℓ.

Nos pacientes que não alcançarem os alvos propostos, apesar do uso de doses máximas toleradas de estatina, uma redução de 30% a 40% dos níveis de LDL em relação aos valores basais pode ser considerada um alvo terapêutico alternativo.

Em relação à hipertrigliceridemia, devem compor a terapia inicial perda de peso, atividade física regular, redução da ingestão de carboidratos e consumo de álcool, além da diminuição de consumo de gorduras saturadas e maior uso de gorduras monoinsaturadas. Em casos de hipertrigliceridemia intensa (TG > 400 mg/dℓ), a redução da gordura e um controle glicêmico rigoroso são fundamentais no manejo de tais pacientes. Depois de atingir o alvo glicêmico adequado e sem o controle efetivo dos TG, pode-se considerar o uso de fármacos. Em indivíduos com TG entre 200 e 400 mg/dℓ, a decisão de se administrar farmacoterapia dependerá do julgamento do clínico. Altas doses de estatinas têm apenas moderada capacidade de reduzir os TG. Para aqueles com TG > 400 mg/dℓ, recomenda-se seu controle em vista do risco de pancreatite. Os medicamentos mais potentes e, portanto, recomendados, são os fibratos.

No caso de HDL-C, é tarefa difícil elevá-lo sem intervenção farmacológica. Modificações comportamentais, como perda de peso, suspensão do tabagismo e, principalmente, incremento de atividades físicas, podem aumentar o HDL-C. Pode-se utilizar fibratos,

uma vez que incrementam significativamente os níveis de HDL-C. Entretanto, as evidências científicas para o uso dessas medicações é bem menos robusta que as que justificam mais amplamente o uso das estatinas.

Em alguns casos, a terapia lipídica pode ser combinada. Fibratos, ezetimibe e sequestrantes dos ácidos biliares são drogas que oferecem efeitos adicionais na redução do LDL-C. Entretanto, as evidências de que a terapia combinada fornece significativo incremento

na redução do risco cardiovascular quando comparada ao uso das estatinas isoladamente ainda permanece motivo de controvérsia.

AGENTES REDUTORES DE LIPÍDIOS

A escolha da estatina depende do julgamento do clínico, bem como de sua capacidade de levar o paciente diabético a níveis adequados de LDL-C. Deve-se destacar que altas doses de esta-

QUADRO 1 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
Diabéticos adultos devem avaliar alterações lipídicas ao diagnóstico e, a partir daí, anualmente. Caso necessário, avaliar com maior frequência até se atingirem os alvos lipídicos	B
Estabelecer modificações comportamentais. Essas medidas se acompanham de melhora do perfil lipídico	A
Pacientes que não atingirem o perfil lipídico adequado com as mudanças comportamentais devem utilizar o tratamento farmacológico	A
Em diabéticos < 40 anos e sem DCV, com LDL-C > 130 mg/dℓ, a terapia com estatina é recomendada. O objetivo primário é LDL-C < 100 mg/dℓ	C
Diabéticos maiores de 40 anos e sem DCV, mas na presença de 1 ou mais fatores de risco para DCV (história familiar de DCV, hipertensão, tabagismo ou albuminúria), devem receber estatina	A
Diabéticos com DCV prévia devem ser tratados com estatina	A
Alvos menores para o LDL-C (< 70 mg/dℓ) usando altas doses de estatina são uma opção nos pacientes diabéticos com DCV prévia, portanto de alto risco	B
TG < 150 mg/dℓ e HDL-C > 40 mg/dℓ (para homens) e > 50 mg/dℓ (para mulheres) devem ser os alvos terapêuticos recomendados. Contudo, os níveis de LDL-C devem ser o alvo terapêutico primário a ser alcançado	C
Redução de TG e elevação de HDL-C com fibratos estão associadas com diminuição de eventos CV em pacientes de DCV, baixo HDL-C e LDL-C quase normal	A
Terapia combinada de estatinas com outros hipolipemiantes não parece fornecer benefícios cardiovasculares adicionais à terapia com estatina isoladamente e não deve ser rotineiramente recomendada	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.

tinas têm capacidade moderada de reduzir os TG, diminuindo, com isso, a necessidade de se instituir terapia combinada.

Mudanças na terapia devem se basear em seguimento laboratorial entre quatro e 12 semanas após iniciada a terapia.

TRATAMENTO DE PACIENTE ADULTO COM DIABETES MELLITUS TIPO 1

Adultos diabéticos tipo 1 com bom controle glicêmico tendem a ter níveis normais de lipoproteínas, a menos que estejam obesos ou com sobrepeso. Nesse caso, passarão a ter perfil lipídico similar ao de pacientes com DM2. Pouca evidência clínica de estudos randomizados e controlados existem, no que concerne à dislipidemia, em pacientes portadores de DM1. No Heart Protection Study,² foi realizada análise de subgrupo de aproximadamente 600 pacientes portadores de DM1. Tais pacientes apresentaram redução de risco para eventos cardiovasculares com estatina proporcionalmente semelhante à redução observada nos pacientes DM2. Embora os dados não sejam definitivos, é aconselhável que se dedique atenção semelhante à dislipidemia para os portadores de DM1, como se aconselha para os DM2, principalmente para aqueles que possuem fatores de risco cardiovascular. Dessa forma, esses pacientes devem manter como meta LDL < 100 mg/dℓ.

RECOMENDAÇÕES

SCREENING

Pacientes diabéticos adultos devem avaliar alterações lipídicas ao diagnóstico e, a partir daí, pelo menos anualmente. Em adultos de baixo risco (LDL < 100

mg/dℓ, HDL > 50 mg/dℓ e triglicérides < 150 mg/dℓ), o perfil lipídico pode ser repetido a cada dois anos (E).⁵

RECOMENDAÇÕES DE TRATAMENTO E ALVOS LIPÍDICOS

Estabelecer modificações comportamentais, como redução de ingestão de gordura saturada e colesterol, implementação de atividade física sistemática, abandono do tabagismo, perda de peso (se indicada). Essas medidas se acompanham de melhora do perfil lipídico (A).¹⁴

Para pacientes diabéticos com > 40 anos e sem DCV, entretanto, com pelo menos um fator de risco cardiovascular, iniciar estatina junto com modificação do estilo de vida (MEV) (A).¹

Para diabéticos com > 40 anos e DCV prévia, iniciar estatina junto com MEV (A).¹

Para pacientes de baixo risco (sem DCV prévia e < 40 anos) a estatina deve ser considerada em adição à MEV se LDL permanecer > 100 mg/dℓ (E).¹

Diabéticos sem DCV prévia: objetivo primário de LDL < 100 mg/dℓ (A).¹

Diabéticos com DCV prévia: objetivo primário de LDL < 70 mg/dℓ (B).¹

Se pacientes tratados com fármacos não atingirem os alvos terapêuticos com as doses máximas toleradas de estatina, uma redução de 30% a 40% do LDL-C é objetivo terapêutico alternativo (A).¹

TG < 150 mg/dℓ e HDL > 40 mg/dℓ em homens e superior a 50 mg/dℓ em mulheres devem ser os alvos terapêuticos recomendados. Estatina permanece como estratégia preferida (C).¹

Caso não se atinjam os alvos lipídicos com estatina em doses máximas, combinação terapêutica com outros hipolipemiantes pode ser considerada (A).¹

A estatina está contraindicada na gestação (B).¹

REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2013. *Diabetes Care*. 2013; 36 Suppl 1:S11-66.
2. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF. Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5,963 people with diabetes: a randomised placebo controlled trial. *Lancet*. 2003; 361: 2005-16.
3. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364(9435):685-96.
4. Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008; 375:735-42.
5. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB et al. Genfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol: Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1999; 341: 410-8.
6. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M, FIELD Study Investiga-

- tors. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366:1849-61.
7. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus *N Engl J Med*. 2010 Apr 29; 362(17):1563-74.
 8. Frick MH, Elo O, Haapa K et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987; 317:1237-45.
 9. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation*. 2000; 102:21-7.
 10. Scott R, O'Brien R, Fulcher G et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009; 32:493-8.
 11. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial, design, pre specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *European Heart Journal*. 2013; 34:1279-91.
 12. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol*. 2005; 95: 120-2.
 13. American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes (position statement). *Diabetes Care*. 2012; 35:S25-S26.
 14. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Projeto Diretrizes: Terapia Nutricional das Dislipidemias. 2010.
 15. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF et al. When to start cholesterol-lowering therapy in patients with coronary heart disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association task force on risk reduction. *Circulation*. 1997; 95:1683 -5.
 16. Sociedade Brasileira de Diabetes. Consenso Brasileiro sobre Diabetes 2002: diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito do tipo 2. Rio de Janeiro: Diagraphic. 2003. p. 53.
 17. National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP 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 Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486-97.

Uso de antiagregantes plaquetários no tratamento do diabetes *mellitus*

INTRODUÇÃO

Embora o diabetes *mellitus* (DM) seja um distúrbio metabólico, atualmente também é considerado uma doença vascular. Trata-se, portanto, de uma síndrome dismetabólica cardiovascular (A).¹ A doença arterial coronariana (DAC) é uma causa importante de óbito nos Estados Unidos e o DM ocupa lugar de destaque, visto que, em cerca de 25% dos pacientes diabéticos, a primeira manifestação de DAC é o infarto de miocárdio (IM) ou a morte súbita (A).² Quando ocorre o primeiro infarto, a sobrevivência dos indivíduos diabéticos é bem menor. O diabetes é, pois, um equivalente da DAC, pois confere um alto risco para novo evento coronariano dentro de dez anos, em razão da frequente associação aos múltiplos fatores de riscos cardiovasculares.

Além de incapacitação e morte prematura, pelas complicações decorrentes de aterosclerose e trombose vascular, a doença cardiovascular (DCV) no paciente diabético cursa com hospitalização mais prolongada. Indivíduos com diabetes tipos 1 (DM1) e 2 (DM2), homens ou mulheres, têm risco aumentado em duas a quatro vezes para DAC, acidente vascular cerebral (AVC) e doença arterial periférica (DAP) (A).³ A presença de DAP sintomática é um marcador para doença aterosclerótica sistêmica e para eventos coronarianos e cerebrovasculares. A prevalência

de DAP nos pacientes diabéticos em comparação com os não diabéticos é muito alta, e no idoso é ainda maior. O risco aumentado de complicações cardiovasculares no indivíduo diabético não só é independente de outros fatores de risco, como hipertensão, obesidade, dislipidemia, tabagismo etc., como até podemos entendê-lo como o somatório de todos esses fatores (A).⁴ Os vários sistemas que mantêm a homeostase, decorrente de um equilíbrio normal, assegurando uma delicada estabilidade entre fatores pró-trombóticos e mecanismos fibrinolíticos, rompem-se no diabetes, atingindo a integridade e a funcionalidade dos vasos, favorecendo um acentuado estado pró-trombótico e levando à trombose vascular (A).⁵ A agregação espontânea das plaquetas (AEP) está ausente, ou raramente é observada em indivíduos saudáveis, enquanto está presente em adultos com angina instável, IM, diabetes, dislipidemia, estresse emocional e em exercícios físicos extenuantes. A aterosclerose acelerada observada nas pessoas diabéticas é atribuída, em parte, à hiperreatividade das plaquetas (B).⁶

TRATAMENTO

Vários ensaios clínicos têm demonstrado forte evidência da importância do tratamento precoce e agressivo dos múltiplos fatores de risco das DCV, a

fim de reduzir significativamente a morbidade e a mortalidade de pacientes diabéticos.

Além de um tratamento intensivo, visando à melhoria do estado glicêmico, da pressão arterial e dos lipídios, recomenda-se o uso de medicamentos que bloqueiam a agregação plaquetária. Vários agentes antiplaquetários avaliados são capazes de atuar no estado pró-trombótico, tanto na prevenção primária como na secundária. Entretanto, menos da metade dos pacientes diabéticos estão tirando proveito do emprego dos antiagregantes plaquetários como tem sido recomendado.

É geralmente aceito, segundo vários pesquisadores, que as plaquetas, nos indivíduos diabéticos, desempenham importante papel, pois são hipersensíveis *in vitro* aos agentes agregantes. O mecanismo mais importante é o aumento da produção de tromboxano A₂ (TXA₂), que atua como poderoso agregante plaquetário e vasoconstritor. Alguns desses antiagregantes têm sido usados para bloquear a síntese de TXA₂, e entre eles se destacam o ácido acetilsalicílico (AAS), a ticlopidina e o clopidogrel (D).⁷ O inibidor da fosfodiesterase III, cilostazol com efeitos antiplaquetário, antitrombótico e vasodilatador, é, às vezes, adicionado ao esquema terapêutico, principalmente em pacientes com resistência ou intolerância à aspirina e/ou clopidogrel.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Prevenções secundária e terciária

O benefício do uso de AAS nas prevenções secundária e terciária de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos e não diabéticos foi inicialmente documentado no início dos anos 1990, com a publicação do *The Risk Group (A)*,⁸ estudo duplo-cego, randomizado, placebo *versus* AAS 75 mg/dia, em que houve redução significativa no número de óbitos e infarto do miocárdio entre os pacientes tratados com AAS ($p < 0,0001$), com mínimos efeitos colaterais e alta adesão ao tratamento. Tratamento com AAS também mostrou ser capaz de prevenir reoclusão coronariana após trombólise, de acordo com uma metanálise que incluiu 32 estudos com semelhantes dados demográficos, na qual a taxa de reoclusão em 419 pacientes tratados com AAS foi de 11% em comparação com 25% em 513 pacientes que receberam placebo ($p < 0,001$) (A).⁹

O principal estudo que comprovou o poder protetor do AAS isoladamente ou associado à estreptoquinase na prevenção terciária de DCV foi o *Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2)*, no qual 17.187 pacientes deram entrada em 417 hospitais em até 24 horas (mediana de 5 horas) (A)¹⁰ após o início de quadro sugestivo de infarto agudo do miocárdio (IAM), randomizados entre placebo *versus* estreptoquinase intravenosa (1,5 MU em 1 hora) *versus* aspirina 160 mg/dia *versus* estreptoquinase e AAS. Houve redução significativa na mortalidade vascular nas primeiras cinco semanas entre os pacientes alocados para AAS e estreptoquinase usados isoladamente: 791/8.592 (9,2%) entre aqueles alocados para infusão com estreptoquinase *versus* 1.029/8.595 (12%) entre os que

receberam infusão de placebo, redução de 25% ($p < 0,00001$); 804/8.587 (9,4%) de mortalidade vascular entre os pacientes alocados no grupo AAS *versus* 1.016/8.600 (11,8%) do grupo placebo oral, redução de 23% ($p < 0,00001$).

A associação da estreptoquinase ao AAS foi significativamente melhor do que qualquer um dos dois medicamentos usados isoladamente ($p < 0001$), com redução de 42% no número de mortes por eventos cardiovasculares quando em comparação com o grupo de pacientes que não usaram qualquer uma das drogas em estudo. A estreptoquinase foi associada ao excessivo número de sangramentos que requereram transfusões sanguíneas (0,5% *vs.* 0,2%) e de hemorragia cerebral (0,1% *vs.* 0,0%), mas com menor número de AVC (0,6% *vs.* 0,8%). Neste número podem ter sido incluídas algumas hemorragias cerebrais não diagnosticadas, mas, mesmo assim, não houve aumento no número total de AVC (0,7% estreptoquinase *vs.* 0,8% infusão de placebo). O uso de AAS reduziu significativamente o número de reinfartos não fatais (1% *vs.* 2%) e eventos vasculares cerebrais (0,3% *vs.* 0,6%), não havendo aumento significativo na quantidade de hemorragias cerebrais ou sangramentos que requereram transfusões sanguíneas. Um excesso de reinfarto não fatal foi registrado quando a estreptoquinase foi usada isoladamente, mas este efeito desapareceu quando o AAS foi adicionado. O grupo alocado para a combinação estreptoquinase AAS teve significativamente menor número de reinfartos (1,8% *vs.* 2,9%) e de AVC (0,6% *vs.* 1,1%) quando em comparação com o grupo alocado para nenhuma das medicações.

Outro estudo importante em que se empregou o AAS foi o *Antiplatelet*

Trialist Collaboration (APT). Esse estudo com metanálise foi realizado em homens e mulheres que tiveram IM, AVC, ataque isquêmico transitório ou história de DCV (cirurgia vascular, angioplastia, angina etc.).

A redução de eventos vasculares foi de 25% em homens e mulheres, e não menos importante foi a diminuição do risco em pessoas diabéticas em comparação com as não diabéticas. Neste estudo, a dose de AAS empregada variou entre 75 e 325 mg/dia, cuja eficácia foi igual à de altas doses (B).¹¹ O *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)*, direcionado para prevenções primária e secundária nos indivíduos DM1 e DM2, entre homens e mulheres, com cerca de 48% de história positiva para DCV, revelou queda de 9,1% de eventos cardiovasculares nos usuários de AAS e de 12,3% nos de placebo. Neste estudo randomizado, controlado com placebo e com duração de cinco anos, empregou-se AAS na dose de 650 mg/dia. Desses pacientes, 30% eram DM1, 84% estavam em uso de insulina e 83% tinham diabetes com duração de mais de dez anos. Os exames laboratoriais revelaram HbA1c acima de 10% em 42% dos pacientes e 36% com níveis de colesterol > 240 mg/dL (B).¹²

Um longo estudo, o *Bezafibrate Infarction Prevention (BIP)*, comparou os efeitos do tratamento com AAS em 2.368 pacientes DM2 com doença coronariana com 8.586 não diabéticos. Cerca de 52% daqueles com diabetes e 56% dos não diabéticos usaram AAS. Após cinco anos de seguimento verificou-se que os benefícios dos tratados com AAS mostraram-se maiores em relação aos dos não tratados. Quanto à mortalidade entre pacientes diabéticos e não diabéticos tratados com AAS, os percentuais foram, respectivamente, 10,9% contra 15,9%.

Levando-se em conta todas as causas de morte, o percentual foi de 18,4% e 26,2%, respectivamente. Os autores concluíram que a significativa redução de morte verificada entre pacientes cardíacos e DM2 com DAC está relacionada com o emprego do AAS (A).¹³

Prevenção primária

Trata-se do uso de AAS em indivíduos com diabetes, assintomáticos e sem história prévia de DCV. Vários estudos avaliaram a eficácia do AAS, em eventos cardiovasculares, em indivíduos assintomáticos sem história prévia de doença vascular. O estudo randomizado para prevenção primária *US Physician Health Study* (B),¹⁴ que incluiu médicos com e sem diabetes, teve como objetivo a prevenção primária. O grupo dos pacientes sem diabetes revelou redução de 44% no risco de IM com emprego de baixas doses de AAS (325 mg em dias alternados) em comparação com o grupo placebo. No subgrupo dos médicos com diabetes houve redução de 4% nos pacientes tratados com AAS contra 10,1% no subgrupo.

Desde então, vários autores dos ensaios clínicos realizados em larga escala em pessoas com diabetes mantiveram o ponto de vista de que a terapia com AAS em baixas doses, caso não haja contraindicações, deveria ser prescrita como uma estratégia a ser seguida tanto na prevenção secundária como na primária para indivíduos que apresentam alto risco para eventos cardiovasculares. A partir de 2007, a Associação Americana de Diabetes (ADA), a Sociedade Europeia para o Estudo de Diabetes (EASD) e a American Heart Association (AHA) passaram a publicar, nos seus *Positions Statements*, que o AAS em baixas doses (75 mg a 162 mg) deveria ser prescrito na prevenção secundária a todos os indivíduos com ou

sem diabetes, caso não exista contraindicação ao seu uso. Quanto à prevenção primária, ela seria indicada a todos indivíduos com altos riscos cardiovasculares ou aos pacientes com diabetes acima dos 40 anos idade, independentemente da presença de outros fatores de riscos cardiovasculares (D).¹⁵

Nos últimos anos, inúmeros estudos têm questionado os possíveis benefícios do uso do AAS na prevenção primária em pacientes com DM. Belch *et al.*, membros do Royal College of Physicians de Edimburgo, publicaram os resultados do *Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Trial* (POPADAD) sobre o uso do AAS em pacientes com diabetes e doença arterial periférica (DAP) assintomática (A).¹⁶ O estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego avaliou a eficácia e a segurança do AAS 100 mg em comparação com placebo. Participaram do estudo 16 centros e foram incluídos 1.276 pacientes adultos com DM1 e DM2, de ambos os sexos, com idade \geq 40 anos. A duração da pesquisa foi de 6,7 anos. Concluíram os autores que não houve evidência de benefício na prevenção primária de eventos cardiovasculares e morte com o uso de AAS, porém este mostrou-se eficaz na prevenção secundária de eventos cardiovasculares em pacientes com DAP assintomática, com ou sem diabetes. Neste estudo, o risco de hemorragia gastrointestinal pelo uso de AAS tornou-se relevante com o aumento da idade, assim como com a utilização contínua do medicamento.

Em 2008, foi publicado o maior estudo sobre o uso de AAS na prevenção primária de eventos cardiovasculares em pacientes com DM2 (A),¹⁷ o *Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes Trial* (JAPD), conduzido em 163 instituições médicas japonesas e que incluiu 2.539 pa-

cientes com DM2, com idade entre 30 e 85 anos, randomizados para dois grupos de tratamento (AAS 81 mg a 100 mg *versus* não AAS). Não houve benefício no objetivo primário do estudo, que foi a combinação dos seguintes eventos: morte súbita, óbitos por qualquer causa, óbitos por doenças coronarianas, cerebrovasculares ou aórticas, IAM, angina instável, AVC isquêmicos e hemorrágicos, ataques isquêmicos transitórios e doenças vasculares aórticas e periféricas não fatais, com $p = 0,16$ intervalo de confiança [IC] 95%: 0,8 (0,58-1,1).

Os objetivos secundários predefinidos foram mortes decorrentes de AVC e DAC, que tiveram, entretanto, redução significativa no grupo AAS quando em comparação com o não AAS ($p = 0,0037$ IC 95%: 0,1 [0,01 a 0,79]). Para outros objetivos secundários, como número de eventos coronarianos, cerebrovasculares e doenças vasculares periféricas, o tratamento com AAS não trouxe benefício. No subgrupo de pacientes com idade superior a 65 anos tratados com AAS houve redução significativa no número total de eventos ($p = 0,047$ IC 95%: 0,68 [0,46 a 0,99]). Neste estudo, o AAS foi bem tolerado, ocorrendo leve aumento de sangramentos gastrointestinais, porém sem significância estatística, enquanto o número de AVC hemorrágicos foi semelhante nos dois grupos, tratados e não tratados com AAS.

Estudo observacional do *Swedish National Diabetes Register*¹⁸ analisou os benefícios e riscos do uso de aspirina em pacientes com DM2 sem doença cardiovascular prévia: 4.608 pacientes em uso de aspirina baixa dose e 14.038 sem aspirina. Não houve benefício cardiovascular ou mortalidade no uso de aspirina. Surpreendentemente ocorreu um aumento no número de eventos coronarianos fatais/não fatais no gru-

po aspirina HR 1,19 (95% IC 1,01 a 1,41) $p=0,04$. O aumento de eventos associados com aspirina foi visto quando analisadas mulheres separadamente: HR 1,41 (95% IC 1,07 a 1,87), $p=0,02$ e HR 1,28 (95% IC 95% 1,01 a 1,61) $p=0,04$ para doença coronariana e doença cardiovascular, respectivamente, mas não no sexo masculino quando os números foram analisados separadamente. Houve uma tendência ao aumento de sangramento associado à aspirina, $n=157$; HR 1,41 (95% IC 0,99 a 1,99). Estes dados reforçam o uso mais restritivo de aspirina em pacientes com DM2 sem doença cardiovascular prévia.

ESTUDOS EM ANDAMENTO

O *A Study of Cardiovascular Events in Diabetes* (ASCEND) é um estudo em andamento envolvendo 15 mil pacientes com diabetes que avaliará se aspirina em baixas doses (com e sem Ômega-3) será capaz de reduzir o risco de eventos cardiovasculares. São incluídos neste estudo pacientes com e sem doença arterial periférica. O outro estudo em andamento *Aspirin in Reducing Events in the Elderly* (ASPREE) poderá criar maiores evidências.¹⁹

A ADA e AHA, em face dos novos dados referentes ao uso do AAS na prevenção primária de DCV, posicionaram-se conjuntamente com um novo documento urgindo maior cautela em relação ao emprego deste medicamento (B).²⁰ Nesta publicação, foi incluída uma metanálise de nove trabalhos randomizados, na qual o AAS reduziu o número de eventos coronarianos em 9% e a quantidade de AVC em 15%. Entretanto, essas diferenças não foram estatisticamente significativas. Os autores avaliam que o AAS pode conferir aumento adicional no número de sangramentos gastrointestinais na ordem de um a cinco episódios por 1.000 pa-

cientes portadores de diabetes anualmente. Com base no balanço entre riscos e benefícios, os autores deste documento firmaram as seguintes recomendações para o uso de AAS na prevenção primária de eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes:

- O uso de AAS em baixas doses (75 a 162 mg/dia) deve ser considerado para pacientes com risco de DCV > 10% na ausência de fatores de risco para sangramento. Este grupo inclui a maioria dos homens portadores de diabetes com idade superior a 50 anos e mulheres acima dos 60 que tenham, no mínimo, outro fator de risco cardiovascular significativo (tabagismo, hipertensão, dislipidemia, história familiar de DCV prematura ou albuminúria).
- O AAS não é recomendado para homens com diabetes abaixo dos 50 anos de idade e mulheres com menos de 60 anos que não tenham qualquer outro fator de risco cardiovascular (risco DCV em 10 anos < 5%).
- O AAS pode ser considerado para aqueles pacientes com diabetes em risco intermediário (risco para DCV em dez anos entre 5% e 10%), grupo que incluiria pacientes mais jovens e aqueles mais velhos sem outros fatores de risco.

Os autores deste posicionamento das três sociedades reconhecem que essas recomendações são baseadas em evidências inconclusivas (recomendação classe la com nível de evidência B). As taxas de eventos nos estudos randomizados têm sido muito baixas para gerar estimativas precisas dos efeitos do AAS e muitas das recomendações são baseadas em análises de subgrupo. Além disso, o benefício adicional do AAS em pacientes que usam estatina e possuem outros fatores que reduzem

riscos ainda não está bem claro. Dois grandes estudos em andamento, o *Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes* (ACCEPT-D), da Itália, e o ASCEND, do Reino Unido, deverão adicionar mais dados sobre o uso profilático do AAS.

Até que novos estudos esclareçam com maiores detalhes o uso de AAS em diferentes subgrupos de pacientes com diabetes, a nossa recomendação é que os médicos devam seguir basicamente as novas orientações, entretanto usando concomitantemente o seu julgamento clínico e tentando sempre individualizar a conduta com base na relação risco-benefício, conservando em mente que, em se tratando de diabetes, não existe uma única conduta que sirva para todos os pacientes.

Em caso de contraindicação ao uso de AAS, outras drogas devem ser consideradas, como exposto a seguir.

Ticlopidina (Plaquetar®, Ticlid®, Ticlopidina®)

Bloqueia o difosfato de adenosina (ADP), que induz à agregação plaquetária. Na metanálise do estudo APT verificou-se que com a ticlopidina houve redução significativa dos eventos vasculares. Em comparação com o AAS, não ficou claro que ela seja superior ou inferior nos seus efeitos. Como eventos colaterais gastrointestinais contam-se dispepsia, flatulência, náuseas e vômitos, que são leves e controláveis. O maior inconveniente da ticlopidina é o risco de neutropenia, o que obriga a um controle periódico pelo hemograma. A dose mais usada é de 250 mg, duas vezes ao dia.

Clopidogrel (Plavix®, Iscovert®)

É considerado o substituto do AAS em caso de alergia. Ele bloqueia a ativação

das plaquetas pelo ADP (por meio da inibição da ligação dos agonistas pelos receptores das plaquetas), que induz à agregação plaquetária. No estudo Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE) (clopidogrel 75 mg/dia vs. AAS 325 mg/dia), o clopidogrel mostrou-se ligeiramente mais efetivo na redução de eventos cardíacos. Quanto ao emprego dos inibidores das glicoproteínas (GP IIb-IIIa) plaquetárias após a síndrome coronariana aguda (SCA) e a intervenção coronariana percutânea (ICP), observou-se grande redução na incidência de eventos cardíacos adversos. Uma possível explicação é que os antagonistas da GP IIb-IIIa abciximabe, tirofiban e eptifibatide inibam a ligação do fibrinogênio nas plaquetas dos pacientes diabéticos (D).²¹

Cilostozol

A exemplo do clopidogrel, pode substituir o AAS ou mesmo o próprio clopidogrel na prevenção de eventos cardiovasculares, atuando por meio da inibição da fosfodiesterase II na dose de 200 mg/dia. Estudos^{22,23} demonstram o efeito clínico e *in vivo* (inibidor da microagregação plaquetária) em pacientes com diabetes com resposta inadequada à aspirina e ao clopidogrel.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DAC é uma causa importante de óbito nos Estados Unidos e o diabetes ocupa lugar de destaque, visto que em cerca de 25% dos diabéticos a primeira manifestação de DAC é o IM ou a morte súbita.

A agregação espontânea das plaquetas está ausente ou raramente é observada em indivíduos saudáveis, enquanto está presente em adultos com

angina instável, IM, diabetes, dislipidemia, estresse emocional e exercícios físicos extenuantes.

As plaquetas, nos diabéticos, são hipersensíveis, *in vitro*, aos agentes agregantes. O mecanismo mais importante é o aumento do TXA₂.

Vários antiagregantes plaquetários avaliados são capazes de atuar na prevenção do estado pró-trombótico, e menos da metade dos pacientes diabéticos estão tirando proveito do seu emprego.

Alguns estudos avaliaram a eficácia do AAS em indivíduos sem diabetes

e com DM1 e DM2, entre homens e mulheres, nas prevenções primária e secundária para redução de eventos cardiovasculares.

A dose de AAS empregada variou entre 75 e 325 mg/dia, sendo que a dose menor tem eficácia igual à de altas doses.

DIRETRIZES DA ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES

Aplicação do *Position Statement* da ADA (Quadro 1) sobre a terapia com AAS (D).

QUADRO 1 Níveis de evidência das principais recomendações e conclusões

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
O diabetes ocupa lugar de destaque como manifestação importante na doença arterial coronariana (DAC)	A
É geralmente aceito, segundo vários pesquisadores, que a aspirina, nos diabéticos, tem importante papel como antiagregante plaquetário	D
Os vários estudos, incluindo pesquisas e metanálise, indicam que aspirina é eficaz na prevenção secundária nos eventos cardiovasculares em diabéticos, porém o benefício na prevenção primária é restrito a alguns subgrupos	B
A dose de aspirina recomendada varia entre 75 mg a 325 mg diariamente	B
Segundo as evidências existentes até o momento, o uso da aspirina na prevenção primária mostrou-se ineficaz	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

1. Fagan TC, Deedwania PC. The cardiovascular dysmetabolic syndrome. *Am J Med.* 1998; 105(1A):775-825.
2. Mazzone T. O papel da tomografia computadorizada por feixe de elétrons para mensuração da aterosclerose da artéria coronária. *Current Diabetes Reports – Latim America.* 2004; 3:230-6.
3. Colwell JA, Nesto RW. The platelet in diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26:2181-8.
4. Pahor M et al. New evidence on the prevention of cardiovascular events in hypertensive patients with type

- 2 diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998; 32(suppl, 2):518-23.
5. Mudaliar S. Intense management of diabetes mellitus: role of glucose control and antiplatelet agents. *Journal of Clinical Pharmacology.* 2004; 44:414-22.
 6. Gabbianelli R et al. A new method to evaluate spontaneous platelet aggregation in type 2 diabetes by cellfacts. *Clinica Chimica Acta.* 2003; 329:95-102.
 7. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care.* 2004; 27(suppl. 72 a 7).
 8. The Risk Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet.* 1990; 336:827-30.
 9. Roux S, Christeller S, Ludin E. Effects of aspirin on coronary reocclusion and recurrent ischemia after thrombolysis: a meta-analysis. *JACC.* 1992; 19:671-7.
 10. ISIS-2 Second International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet.* 1988; 2(8607): 349-60.
 11. Antiplatelet Trialists' collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J.* 1994; 308:81-106.
 12. ETDRS investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus: early treatment in diabetic retinopathy study report. *JAMA.* 1992; 288:1292-300.
 13. Harpaz D et al. Effects of aspirin treatment on survival in non-insulin-dependent diabetic patients with coronary artery disease. Israeli Bezafibrate infarction Prevention Study Group. *Am J Med.* 1998; 105(6):494-9.
 14. Steering Committee of the Physician's Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physician's Health Study. *N Engl J Med.* 1989; 321:129-35.
 15. Primary Prevention of Cardiovascular Disease in People With Diabetes Mellitus. A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation.* 2007; 115(1): 114-26.
 16. Belch J et al. The Prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomized placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ.* 2008; 337:1840.
 17. Ogawa H et al. Low - Dose Aspirin for Primary Prevention for Atherosclerotic Events In Patients With Type 2 Diabetes (JAPD Trial). *JAMA.* 2008; 300(18):2134-41.
 18. Ekstrom N. Aspirin treatment and risk of first incident of cardiovascular diseases in patient with type 2 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ.* 2013; 3e002688.
 19. Schnell O, Erbach M, Hummel M. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease in diabetes with aspirin. *Diabetes and Vascular Disease Research.* 2012; 9:245-55.
 20. Pignone M et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in People With Diabetes. A Position Statement of the American Diabetes Association, a Scientific Statement of the American Heart Association, and an Expert Consensus Document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2010; 121:2694-701.
 21. Keating FK et al. Augmentation of inhibitory effects of glycoprotein IIb/IIIa antagonists in patients with diabetes. *Trombosis Research.* 2004; 113:27-34.
 22. Ferreiro JL, Ueno M, Desai B, Capranzano P, Capodanno D, Angiolillo DJ. Impacto of advunctive cilostazol versus high maintenance dose of clopidogrel in suboptimal responder with diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65(1):105-6.
 23. Araki S, Matsuno H, Koya D, Kanno Y, Kume S, Isshiki K, Araki H, Ugi S, Kawai H, Kashiwagi A, Uzu T, Maegawa H. Cilostazol attenuates spontaneous microaggregation of platelet in type 2 diabetic patients with insufficient platelet response to aspirin. *Diabetes Care.* 2013; 36:e-92-93.

Prevenções primária e secundária da doença macrovascular no paciente com diabetes

A doença macrovascular do paciente com diabetes é a própria doença aterosclerótica que incide em uma população não diabética. É, contudo, mais precoce, mais frequente e mais grave. A doença cardiovascular (DCV) é a maior causa de morbidade e mortalidade nesses pacientes (A).¹⁻³ O termo “diabetes vascular” tem sido introduzido com o objetivo de chamar a atenção do clínico para a necessidade de, paralelamente ao tratamento da hiperglicemia, desenvolver estratégias para a prevenção da DCV.

O tratamento ideal da hiperglicemia seria aquele que pudesse também propiciar benefícios na prevenção da doença macrovascular, além da prevenção da doença microvascular. Não existe, contudo, até o momento, tratamento medicamentoso para a hiperglicemia que realmente apresente evidências de prevenção da DCV. Contrariamente, a mudança no estilo de vida (implementação de atividade física e dieta adequada) tem-se mostrado uma medida altamente eficaz (B).¹⁻⁵

A prevenção primária da doença macrovascular está relacionada com a própria prevenção do diabetes (B).^{4,5,11} Consideram-se fatores de risco para desenvolver diabetes: idade > 40 anos, excesso de peso, sedentarismo e antecedente de diabetes na família, além de mulheres que tenham dado à luz recém-nascidos com peso \geq 4 kg e pes-

soas com glicemia de jejum alterada ou tolerância diminuída à glicose (pré-diabetes).

A prevenção da DCV no diabetes está associada ao tratamento dos outros fatores de risco frequentemente associados ao diabetes, como: hipertensão, dislipidemia, obesidade, tabagismo e sedentarismo (B).^{6,7} Esses fatores têm sido denominados, no seu conjunto, risco cardiometabólico. A importância prática do conceito de risco metabólico é o reconhecimento de que a presença de um desses fatores de risco leva obrigatoriamente à necessidade de pesquisar outros fatores e, conseqüentemente, ao tratamento adequado. É importante notar que esses fatores constituem risco tanto para diabetes como para DCV.⁸

A prevenção secundária compreende o tratamento e o controle adequado da hiperglicemia, seja com o uso de agentes orais, seja com insulina. Nessa etapa, continua sendo também fundamental a mudança do estilo de vida: perda de peso por meio de dieta adequada e atividade física (B).^{9,10}

Tanto na prevenção primária como na secundária, é altamente necessária a cessação do fumo. Esse fato tem que ser amplamente enfatizado pelo clínico e incorporado em qualquer plano de prevenção de DCV. Recomendam-se o desenvolvimento e a implementação de estratégias, tanto dirigidas para o paciente durante a consulta médica

(aconselhamento, orientação, apoio psicológico e eventual farmacoterapia), como também à população em geral, mediante campanhas de esclarecimento sobre a relação do fumo com a DCV e outros malefícios relacionados.

Com relação à hipertensão arterial no paciente com diabetes, as metas dos níveis pressóricos a serem atingidos com o tratamento são de < 130/80 mmHg, idealmente < 120/80 mmHg. A associação de mais de um agente anti-hipertensivo pode ser necessária e recomendada.⁶

A dislipidemia é um preditor importante de DCV e deve ser agressivamente tratada. Os níveis desejáveis são: colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) < 100 mg/dℓ, colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) > 40 mg/dℓ no homem e > 50 mg/dℓ na mulher e triglicéridios < 150 mg/dℓ.⁶

A mudança no estilo de vida, que seguramente é a principal medida de prevenção tanto da DCV como do diabetes, implica dieta adequada e exercício físico moderado por pelo menos 30 minutos diários. Além disso, tem também sido preconizada a intervenção farmacológica.¹¹ Entre os fármacos recomendados, o ácido acetilsalicílico (AAS) tem sido universalmente aceito na profilaxia da DCV.

Diversos estudos foram e têm sido realizados com o objetivo de observar se, a longo prazo, a introdução de

determinados medicamentos normalmente utilizados para o tratamento do diabetes pode também prevenir ou diminuir eventos cardiovasculares: o Diabetes Reduction Approaches with Ramipril and Rosiglitazone Medications (DREAM), com a rosiglitazona; o Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR), com a nateglinida; possibilitando a redução de eventos cardiovasculares por meio da intervenção precoce com insulina glargina (ORIGIN), entre outros. Os indivíduos incluídos nesses estudos foram pacientes em fases precoces do diabetes. O estudo ORIGIN mostrou efeito neutro da insulina na prevenção da doença macrovascular.²¹ O estudo clássico United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) mostrou certo benefício da metformina¹² e o Study to Prevent No Insulin Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM), mostrou também benefício da acarbose em pré-diabetes.¹³

Quando o diabetes já está instalado, o controle intensivo da hiperglicemia, com o objetivo de prevenção secundária dos eventos cardiovasculares, tem sido assunto extensamente debatido na literatura médica.^{3,14,19} O paciente com diabetes possui risco maior de desenvolver DCV, sendo, p. ex., esse risco o mesmo de uma pessoa não diabética que já tenha tido um evento cardíaco. O indivíduo com diabetes é considerado um potencial paciente de DCV.

Na última década, com o objetivo de esclarecer se o controle intensivo da glicemia pode reduzir o risco cardiovascular em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), diversos estudos a longo prazo foram lançados. Em 2008, dois desses estudos foram publicados: o Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamcron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) e o Veterans Affairs Diabe-

tes Trial (VADT), os quais não mostraram significância em termos de redução de eventos cardiovasculares com o controle intensivo da glicemia.^{16,17,19} Em contraste, um terceiro estudo, denominado Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), foi interrompido porque demonstrou aumento da mortalidade entre participantes randomizados para uma estratégia de controle intensivo, com uma meta de controle glicêmico de hemoglobina glicada (HbA1c) < 6%.¹⁸ Uma revisão recente desses estudos, acompanhada de recomendações clínicas, foi publicada pela American Diabetes Association (ADA) com representantes da American Heart Association (AHA) e do American College of Cardiology (ACC).¹⁹ Uma conclusão óbvia, mas que merece ser enfatizada, é que pacientes que conseguem facilmente atingir e manter níveis baixos de HbA1c por meio de mudanças no estilo de vida, com ou sem farmacoterapia, não estão em risco de desenvolver eventos cardiovas-

culares e, portanto, não necessitam elevar os níveis de HbA1c. Os autores concluem que os achados de mortalidade dos estudos ACCORD, ADVANCE e VADT não implicam mudança de meta da HbA1c. A doença microvascular do diabetes com HbA1c $\geq 7\%$ tem mostrado redução da retinopatia, nefropatia e neuropatia tanto no diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) como no tipo 2. Quanto à doença macrovascular, estudos clínicos randomizados não demonstraram redução de eventos cardiovasculares, seja no DM1, seja no DM2. Contudo, o acompanhamento a longo prazo do Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) e do UKPDS sugere que níveis de HbA1c $\geq 7\%$ anos após o diagnóstico estão associados à redução da doença macrovascular (B).^{2,14,20}

A meta da HbA1c deve ser individualizada: pacientes mais jovens, com expectativa maior de vida e sem risco significativo de hipoglicemia, níveis < 7% ou < 6% podem ser recomendados; pacientes mais idosos, com risco de hi-

QUADRO 1 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
A doença macrovascular é a causa mais frequente de morbidade e mortalidade nos pacientes com diabetes	A
A prevenção primária do diabetes implica mudança do estilo de vida (dieta e exercício)	B
A prevenção primária da doença macrovascular está relacionada com a própria prevenção do diabetes	B
A prevenção secundária implica o controle da dislipidemia e da hipertensão arterial e comorbidades frequentemente associadas ao diabetes	B
Em relação ao controle da glicemia, a meta da HbA1c deve ser individualizada: para pacientes mais jovens, com maior expectativa de vida e sem risco significativo de hipoglicemia, níveis < 7% ou < 6% podem ser recomendados	B
Cessaçao do tabagismo é mandatória	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.

glicemia e DCV, níveis em torno de 7% são mais aceitáveis.

Em conclusão, para reduções primária e secundária do risco cardiovascular, persistem as recomendações de meta < 7% para HbA1c, devendo, contudo, haver flexibilização e individualização para cada paciente. As recomendações das metas de tratamento para hipertensão e dislipidemia devem ser enfatizadas. Estatinas e profilaxia com AAS persistem como pilares na redução do risco cardiometabólico em pacientes com diabetes, sendo a cessação do tabagismo obrigatória.

REFERÊNCIAS

1. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: The Framingham Study. *Diabetes Care*. 1979; 2:120-6.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321:405-12.
3. Deedwania PC, Fonseca VA. Diabetes, pre-diabetes and cardiovascular risk: Shifting the paradigm. *Am J Med*. 2005; 118:939-47.
4. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, IlanneParikka P et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344:1343-50.
5. Lindstrom J, Louheranta A, Manninen 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; 26:3230-6.
6. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:580-91.
7. Stettler C, Allemann S, Jüni P, Cull CA, Holman RR, Egger M et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2006; 152:27-38.
8. American Diabetes Association. Understanding Cardiometabolic Risk. Broadening Risk Assessment and Management. Clinical Education Program Series. Disponível em: www.diabetes.org. Acesso em: 2009.
9. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005; 353:2643-53.
10. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:2545-59.
11. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2007; 115:114-26.
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998; 352: 854-65.
13. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: The STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003; 290:486-94.
14. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359:1577-89.
15. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR et al. Meta-analysis: Glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004; 141:421-31.
16. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD et al. Intensive glucose control and complications in American veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360 (2):129-39.
17. Patel A, MacMahon S, Calmers J, Neal B, Billot L, Woodward M et al.; Advance Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:2560-72.
18. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:24.
19. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: Implications of the Accord, Advance and the VA Diabetes Trials. *Diabetes Care*. 2009; 32:187-92.
20. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care*. 1999; 22:99-111.
21. The ORIGIN trial investigators. *N Engl J Med*. 2012; 2011 Jun.

Diagnóstico da doença coronariana silenciosa no paciente diabético

INTRODUÇÃO

Embora diretrizes nacionais e internacionais classifiquem portadores de diabetes *mellitus* (DM) na categoria de alto risco para doença cardiovascular (DCV) o risco de desfechos cardiovasculares a curto prazo nessa população é extremamente variável.¹⁻⁵ Um dos grandes desafios é identificar indivíduos assintomáticos, mas que apresentem risco elevado de desfechos cardiovasculares e que se beneficiem de tratamentos mais agressivos em relação ao controle dos fatores de risco e possivelmente revascularização do miocárdio.

AVALIAÇÃO DO RISCO COM BASE EM PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Em geral, a presença de DM adianta em 15 anos a idade para a ocorrência de DCV. Dessa forma, homens e mulheres diabéticos tipos 1 e 2, com idades respectivamente superiores a 40 e 50 anos geralmente apresentam risco de eventos coronarianos > 2% ao ano.^{2,5} O risco de evento cardiovascular ou morte será extremamente elevado quando houver diagnóstico clínico de DCV, ou seja, já ter havido infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) ou ataque isquêmico transitório, angina do peito, dispneia de origem isquêmica (equivalente anginoso), claudicação intermitente ou doença da aorta. No Quadro 1, encontram-se des-

QUADRO 1 Fatores de risco clínico para DCV em diabéticos

Presença de manifestação clínica prévia de doença aterosclerótica: doença coronariana, cerebrovascular ou vascular periférica
Sexo feminino: risco relativo aumenta 5 vezes
Idade > 40 anos homens e > 50 anos mulheres
Duração elevada do diabetes; para cada 10 anos de diagnóstico o risco aumenta 86% segundo o estudo de Framingham
Presença de doença renal (perda de proteína na urina, perda de função renal)
Presença de neuropatia diabética autonômica
Presença de fatores de risco: hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, tabagismo, sedentarismo, aterosclerose precoce na família e síndrome metabólica
Presença de fibrilação atrial – risco elevado de AVC embólico

Escores de risco de Framingham e Ferramenta UKPDS para avaliação do risco.

critos fatores clínicos que indicam risco elevado de DCV no DM.

O grupo de Framingham desenvolveu um algoritmo para predição de eventos cardiovasculares (coronarianos, morte, AVC, insuficiência vascular periférica e insuficiência cardíaca) em indivíduos assintomáticos que pode ser aplicado para pacientes diabéticos.³ Este escore de risco global é importante, pois aumenta o poder preditivo para outras doenças graves, além da doença arterial coronariana (DAC), que frequentemente afeta indivíduos com diabetes. É importante enfatizar que o risco determinado por essa escala avalia um período de apenas dez anos, e que principalmente em indivíduos < 40 anos dificilmente a escala irá indicar um risco > 20% em dez anos (alto risco). Outra ferramenta para se avaliar

o risco de DAC em diabéticos tipo 2 é o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) *risk engine*, que considera não só idade, lipídios, tabagismo e pressão arterial, mas utiliza também a duração do diabetes e seu controle por meio da hemoglobina glicada (HbA1c) e presença ou não de proteinúria.⁴

AVALIAÇÃO DO RISCO POR EXAMES CARDIOVASCULARES

Testes de estresse para a detecção de isquemia miocárdica e aterosclerose subclínica (calcificação da artéria coronária)

A presença de sobrecarga ventricular esquerda, ondas “Q” e isquemia miocárdica ao eletrocardiograma (ECG) indica risco elevado de eventos cardio-

vasculares no DM,⁵ contudo esse exame é pouco sensível. Infelizmente ainda não existe consenso sobre quais testes devem ser realizados para a detecção da DAC subclínica e/ou assintomática em diabéticos. As recomendações da Associação Americana de Diabetes (ADA)¹ para pesquisa da isquemia miocárdica silenciosa são muito conservadoras. Ela sugere a pesquisa de isquemia miocárdica (IMi) por meio do teste ergométrico em diabéticos que mostrem sintomas cardíacos típicos (dor precordial, dispneia), sintomas atípicos ou que apresentem ECG de repouso alterado e em indivíduos assintomáticos com diagnóstico de doença vascular periférica ou carotídea ou que tenham mais de 35 anos. Recomenda também a sedentários que desejem começar um programa de atividades físicas de alta intensidade. Infelizmente, a sensibilidade da ergometria para a detecção da IMi é ruim mesmo nessa população de risco relativo elevado.⁶ É importante enfatizar que cerca de um em cada cinco diabéticos apresentará IMi silenciosa e que um em cada 15 será grave quando testes mais sensíveis, como cintigrafia miocárdica ou ecocardiograma de estresse, são utilizados. A presença de IMi nesses exames implica risco de eventos coronarianos que varia de 4,7% a 13,8% por ano em indivíduos não tratados. Obviamente esse risco será maior quanto maior for a área isquêmica do ventrículo esquerdo (geralmente > 10%). Um fato preocupante é que, mesmo na ausência de IMi, a taxa de eventos coronarianos graves em diabéticos após dois anos de seguimento é > 1,5% ao ano.^{5,6} Contudo, dados do estudo Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) avaliaram o papel da pesquisa da isquemia IMi silenciosa em 1.123 diabéticos tipo

2 assintomáticos submetidos a regimes mais intensivos de controle de fatores de risco para a aterosclerose do que o realizado nos estudos anteriores.⁷ Os pacientes foram seguidos de 2000 até 2007 e randomizados para realizar ou não pesquisa de IMi silenciosa pela cintigrafia miocárdica. A idade média da população era de 60 anos e a duração do diabetes, cerca de oito anos. Diferentemente dos estudos anteriores, as taxas anuais de eventos coronarianos foram de apenas 0,6% ao ano. Não houve diferença na taxa de eventos dos grupos randomizados para sofrerem *screening* da isquemia ou não. As taxas de eventos coronarianos variaram de 0,4% a 2,4% ao ano, dependendo da gravidade da isquemia miocárdica. Contudo, o valor preditivo positivo de uma isquemia moderada a grave foi de apenas 12%. Esses dados mostram que não existe evidência completa de que a realização de exames que pesquisem a IMi de forma rotineira irá modificar a história natural da DAC em diabéticos assintomáticos e que têm seus fatores de risco controlados de forma adequada. Assim, enfatizamos que os fatores de risco para a aterosclerose devem ser tratados de forma intensiva nessa população mesmo na ausência de isquemia.

A detecção da aterosclerose subclínica representada pela calcificação da artéria coronária (CAC) detectada pela tomografia computadorizada (TC) é útil na avaliação do risco de eventos coronarianos no DM.^{5,6,8-11} A CAC pode ser detectada sem injeção de contraste iodado e com baixa exposição à radiação. Quanto maior a CAC (escores de cálcio), maior a quantidade de placas de ateroma (carga de placa), maior a chance de IMi e maior o risco de morte e desfechos cardiovasculares. Em diabéticos, a CAC pode indicar tanto obs-

trução coronariana, que leva à isquemia, como também presença de placas remodeladas não obstrutivas. É importante enfatizar que, em diabéticos, diferentemente das pessoas que não apresentam essa doença, há maior proporção de placas obstrutivas não remodeladas, o que leva a eventos coronarianos agudos com infarto do miocárdio, angina instável e morte súbita. Wong *et al.* avaliaram a CAC pela TC e a IMi pela medicina nuclear em 140 diabéticos com ou sem síndrome metabólica (SM) e 173 pessoas com SM. Independentemente da presença de DM ou SM, escores de cálcio < 100 associaram-se à baixa taxa de isquemia miocárdica (cerca de 2%).⁸ A presença de DM e/ou SM associou-se a 13% de isquemia naqueles com CAC 100 a 399 vs. 3,6% na ausência dessas entidades. Já CAC ≥ 400 em portadores de DM e/ou SM associou-se a isquemia em 23,4% vs. 13,6% na ausência das mesmas. Anand *et al.* mostraram que cerca de 45% dos diabéticos tipo 2 assintomáticos para DAC, na faixa etária entre 30 e 65 anos, apresentam CAC definida como escore de cálcio > 10 (n = 510).⁹ No mesmo estudo, a presença da isquemia miocárdica aumentava à medida que os escores de cálcio cresciam: 0%, 18,4%, 22,9%, 48,3% e 71,4% para aqueles com escores de cálcio de 0 a 10, 11 a 100, 101 a 400, 401 a 1.000 e > 1.000, respectivamente (p < 0,0001). Nesse estudo, a presença de CAC moderada (escores de cálcio 100 a 400), grave (400 a 1.000) e muito grave (> 1.000) correlacionou-se com um risco relativo de eventos cardiovasculares respectivamente 10, 40 e 58 vezes maior do que em diabéticos sem CAC em um período de dois anos de seguimento. A CAC foi superior aos escores de Framingham e do UKPDS para a predição de eventos.

Recentemente, dados do estudo Prospective Evaluation of Coronary Artery Calcium in Predicting Cardiovascular Events in Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes (PREDICT) confirmaram o papel da detecção da CAC em diabéticos assintomáticos para a identificação de indivíduos de alto risco para desfechos cardiovasculares.¹⁰ Foram acompanhados prospectivamente 589 diabéticos por quatro anos. A CAC foi marcadora independente do risco de eventos.

As razões de dano relativas para os escores de cálcio no que se refere aos intervalos 0 a 10 de unidades Agatston (AU) foram de: 11-100, 5,4; 101-400, 10,5; 401-1.000, 11,9 e > 1.000 19,8. As áreas sob a receive operator characteristic curve (ROC) mostraram melhora da avaliação do risco clínico quando a CAC foi acrescentada.

Raggi *et al.*¹¹ avaliaram mais de 900 diabéticos e encontraram que a CAC > 1.000 indicou mortalidade de 9% em cinco anos em comparação com 1,1% naqueles sem CAC ou escore de cálcio < 10. Contudo, este estudo não avaliou desfechos como infarto do miocárdio.

Dessa forma, não há dúvida de que presença da CAC é útil tanto para a detecção de IMi como para a estratificação do risco de eventos coronarianos e morte em diabéticos assintomáticos. Entretanto, uma proposta que necessita ainda ser validada em estudos prospectivos é a do uso da determinação da CAC pela TC como exame de triagem para DCV em diabéticos. A cintigrafia ou eco de estresse seriam realizados em diabéticos assintomáticos que apresentassem escores de cálcio > 400 ou 100 a 400 na presença de SM, duração de DM > 10 anos ou microangiopatia.⁵ O escore de cálcio deverá ser repetido após cinco anos. O quanto novos exames como a angiotomogra-

fia coronariana acrescentarão à simples determinação da CAC é objeto de estudos. Hadamitzky *et al.* avaliaram o papel da angiotomografia coronariana em prever eventos cardiovasculares em 140 diabéticos e 1.782 não diabéticos seguidos por 33 meses em média.¹² Eles apresentavam sintomas atípicos para DAC ou outros fatores de risco. Os diabéticos que exibiam carga de placa elevada, caracterizada por alto número de segmentos coronarianos com placas de ateroma (calcificadas ou não), tiveram bem mais eventos dos que os não diabéticos (1,8% vs. 0,5% ao ano). A carga de placas foi o melhor marcador de eventos coronarianos, mesmo ajustando-se para o escore de cálcio. No entanto, os dados desse estudo são muito precoces para se recomendar a angiotomografia para diabéticos assintomáticos com o intuito de avaliação do risco coronariano.

No final de 2010, a Associação Americana do Coração e o Colégio Americano de Cardiologia manifestaram-se sobre o nível de evidências e o grau de recomendação para a pesquisa de isquemia miocárdica por métodos de imagem, pesquisa da CAC e uso da angiotomografia coronariana em indivíduos assintomáticos, inclusive nos portadores de diabetes.¹³ A cintigrafia miocárdica pode ser considerada em diabéticos assintomáticos considerados de alto risco ou por associação de fatores de risco, por história familiar de DAC precoce ou por escore de cálcio > 400 (recomendação IIB nível de evidência C). Para indivíduos diabéticos assintomáticos com mais de 40 anos de idade a determinação da CAC é um método razoável para avaliação do risco (recomendação IIa nível de evidência B). A angiotomografia de coronária não é recomendada na avaliação do risco em diabéticos (recomendação III nível de evidência C).

A presença de CAC > 100 implicaria reduzir o colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) < 70 mg/dℓ em vez de < 100 mg/dℓ, a pressão arterial < 130/80 mmHg, além do uso de ácido acetilsalicílico (AAS). Se houver IMi, o paciente deverá ser encaminhado ao cardiologista. Por fim, é importante que, caso haja sintomas de isquemia, dor torácica e/ou dispneia, o paciente seja encaminhado para prova de isquemia ou para cateterismo cardíaco, e não para TC.

RISCO CARDIOVASCULAR NO DIABETES TIPO 1

Diabéticos tipo 1, com o passar dos anos, apresentam maior risco de complicações cardiovasculares,¹⁴ principalmente após os 40 anos de idade. Contudo, esse intervalo pode variar e dependerá do tempo de duração da doença, do aparecimento de nefropatia, da hipertensão arterial e do descontrole da glicemia. Mais recentemente, a obesidade e a SM associam-se a esse risco aumentado de DCV. Zigbor *et al.*¹⁵ analisaram o papel dos escores clínicos na avaliação do risco de DAC em diabéticos tipo 1. Esses autores mostraram claramente que escores como UKPDS e o de Framingham subestimaram o risco de DAC no diabetes tipo 1. O algoritmo proposto por Bax *et al.*⁵ combinando a detecção da CAC com os teste poderia ser também utilizado nessa população.

DECLARAÇÃO

É importante enfatizar que as condutas propostas aqui são de opinião do autor e que os níveis de evidência e recomendação são no máximo IIB. Ainda são necessários estudos prospectivos para testar o custo/efetividade das estratégias de *screening* aqui propostas.

REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2011. *Diabetes Care*. 2010; 34(Supplement 1): S11-S61.
2. Fox CS, Sullivan L, D'Agostino Jr RB, Wilson PWF. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality the Framingham Heart Study. *Diabetes Care*. 2004; 27:704-8.
3. D'Agostino Jr RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008; 117:743-53.
4. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM, Holman RL. On behalf of the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: A model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). *Clinical Science*. 2001; 101:671-9.
5. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO et al. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30:2729-36.
6. Bax JJ, Inzucchi SE, Bonow RO et al. Cardiac imaging for risk stratification in diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30:1295-304.
7. Young LH, Wackers FJT, Chyun DA et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. The DIAD Study: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 301:1547-55.
8. Wong ND, Rozanski A, Grasnar H et al. Metabolic syndrome and diabetes are associated with an increased likelihood of inducible myocardial ischemia among patients with subclinical atherosclerosis. *Diabetes Care*. 2005; 28:1445-50.
9. Anand DV, Lim E, Hopkins D et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: Prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*. 2006; 27:713-21.
10. Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD, Rubens MB, Roughton M, Nugara F et al. PREDICT Study Group. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in symptomatic patients with type 2 diabetes: The PREDICT study. *Eur Heart J*. 2008; 29:2244-51.
11. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary calcium screening in diabetic and non-diabetic individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:1663-9.
12. Hadamitzky M, Hein F, Meyer T et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in diabetic patients without known coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2010; 33:1358-63.
13. Greenland P, Alpert JS, Beller GA et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56:e50-103.
14. Wajchenberg BL, Rassi N, Feitosa AC, Lerário AC, Betti RT. Doença cardiovascular no diabetes tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008; 52:387-97.
15. Zgibor JC, Piatt GA, Ruppert K, Orchard TJ, Roberts MS. Deficiencies of cardiovascular risk prediction models for type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29:1860-5.

Retinopatia diabética

INTRODUÇÃO

A retinopatia diabética (RD) é uma das principais complicações relacionadas ao diabetes *mellitus* (DM) e a principal causa de cegueira em pessoas com idade entre 20 e 74 anos.¹ Aproximadamente 12% dos novos casos de cegueira legal, isto é, a diminuição da acuidade visual a um nível que impeça o exercício de atividades laborais, são causados pela RD. Após 20 anos de doença, mais de 90% dos diabéticos tipo 1 e 60% daqueles com o tipo 2 apresentarão algum grau de retinopatia. Na RD, a principal causa de baixa visual é o edema macular, podendo estar presente desde as fases iniciais da retinopatia até em casos nos quais há doença proliferativa grave, acometendo 30% dos pacientes com mais de 20 anos de diabetes.² A forma proliferativa é aquela que, por sua vez, se relaciona mais frequentemente com a perda visual grave, devido a eventos oculares potencialmente causadores de cegueira irreversível, como a isquemia retiniana difusa, incluindo a macular e o descolamento tracional de retina. Estima-se que em olhos com RD proliferativa não tratada a taxa de evolução para cegueira seja de 50%, em 5 anos.³⁻⁵

No Brasil, ainda não há estudos que demonstrem, com exatidão, a prevalência da RD. Estudos realizados em diferentes regiões do país referem prevalência variando de 24% a 39%, sendo

sua maior frequência em pacientes residentes em regiões não metropolitanas.⁶⁻¹⁰ Avaliando-se as estatísticas disponíveis, com percentuais adaptados de outros países, estima-se um número aproximado de 2 milhões de brasileiros com algum grau de RD, podendo-se presumir que uma parte importante desses indivíduos apresentará algum grau de perda visual relacionada à doença. O risco de cegueira pela RD pode ser reduzido a menos de 5% quando o diagnóstico é realizado em tempo adequado e o tratamento realizado corretamente, antes que alterações irreversíveis possam se instalar.¹¹

IMPORTÂNCIA DO CONTROLE SISTÊMICO

O tempo de duração do diabetes e o controle glicêmico são, respectivamente, os dois fatores mais importantes relacionados ao desenvolvimento e à gravidade da RD. Assim, o controle glicêmico adequado torna-se fundamental para a prevenção e diminuição nas complicações relacionadas à doença. O estudo norte-americano Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) comparou a terapia insulínica intensiva à insulinoterapia convencional em pacientes com DM tipo 1 (DM1). Os pacientes submetidos ao controle intensivo apresentaram redução de 76% no risco de desenvolvimento de retinopatia. Em pacientes com algum

grau de retinopatia observou-se redução de 54% no risco de progressão da RD.¹² De maneira geral, a cada 1% de redução da hemoglobina glicada ocorreria uma diminuição no risco de aparecimento da retinopatia de 35% e de progressão de 39%.¹³ Em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), o estudo United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) demonstrou a importância do controle intensivo da pressão arterial. Após nove anos de acompanhamento e controle pressórico, diminuiu-se o risco de progressão da retinopatia em 47%. A análise do UKPDS demonstrou que, para cada decréscimo de 10 mmHg da pressão arterial sistólica, havia uma diminuição de 13% do risco de evolução para qualquer complicação microvascular.¹⁴

CLASSIFICAÇÃO

Os critérios para diagnóstico e caracterização da RD, assim como para a definição de tratamento com fotocoagulação a *laser*, baseiam-se nas definições e achados de duas importantes séries de estudos. O Diabetic Retinopathy Study (DRS – 1976 a 1979) estudou o papel da panfotocoagulação e definiu critérios diagnósticos para a RD proliferativa, enquanto o Early Treatment Diabetic Retinopathy (ETDRS – 1985 a 1997) determinou critérios atualmente utilizados referentes à RD não proliferativa e ao edema macular,

assim como à utilização da fotocoagulação a *laser* nesses pacientes. Buscando menor fragmentação e maior padronização na classificação da RD, um grupo multidisciplinar, formado por oftalmologistas, endocrinologistas e epidemiologistas, propôs, durante o International Congress of Ophthalmology (Sydney, 2002), uma classificação baseada na gravidade para a RD e o edema macular, abrangendo os principais critérios definidos no DRS e

ETDRS.¹⁵ A classificação internacional proposta encontra-se exposta nos Quadros 1 e 2.

DIAGNÓSTICO, ACOMPANHAMENTO E TRATAMENTO

Em 2010, a Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo (SBRV) emitiu seu Parecer Oficial sobre a Retinopatia Diabética, com orientações sobre o diagnóstico,

acompanhamento e tratamento da retinopatia diabética.¹⁶

Segundo o parecer da SBRV, as recomendações sobre o diagnóstico da RD, classificadas de acordo com o grau de recomendação proposto pelas Diretrizes, encontram-se dispostas no Quadro 3.

Em pacientes diabéticos, o acompanhamento oftalmológico deve ser programado e rigorosamente cumprido, afim de que a retinopatia seja tra-

QUADRO 1 Classificação da retinopatia diabética (A)¹⁵

GRAVIDADE DA RETINOPATIA	ACHADOS À OFTALMOSCOPIA SOB DILATAÇÃO PUPILAR
Sem retinopatia aparente	Sem alterações
Retinopatia diabética não proliferativa leve	Microaneurismas apenas
Retinopatia diabética não proliferativa moderada	Achados mais abundantes que na retinopatia não proliferativa leve, e menos abundantes que na retinopatia não proliferativa grave
Retinopatia diabética não proliferativa grave	Presença de um dos seguintes achados: mais de 20 hemorragias retinianas em cada um dos quatro quadrantes retinianos, ensalsichamento venoso em dois quadrantes ou microanormalidades vasculares intrarretinianas em um quadrante
Retinopatia diabética proliferativa	Presença de neovasos e/ou hemorragia vítrea ou pré-retiniana

QUADRO 2 Classificação do edema macular (A)¹⁵

GRAVIDADE DO EDEMA MACULAR DIABÉTICO	ACHADOS À OFTALMOSCOPIA SOB DILATAÇÃO PUPILAR
Edema macular aparentemente ausente	Ausência de espessamento retiniano ou exsudatos duros no polo posterior
Edema macular aparentemente presente	Presença de espessamento retiniano ou exsudatos duros no polo posterior
SE EDEMA MACULAR PRESENTE, CLASSIFICA-SE EM:	
Edema macular presente	Edema macular leve: algum grau de espessamento de retina ou exsudatos duros no polo posterior, porém distantes do centro foveal
	Edema macular moderado: espessamento de retina próximo ao centro da mácula, mas ainda não atingindo seu centro
	Edema macular grave: espessamento de retina ou exsudatos duros atingindo o centro da mácula

QUADRO 3 Testes de detecção de retinopatia

RECOMENDAÇÕES PARA A DETECÇÃO DE RETINOPATIA	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
A fotografia do fundo de olho é um bom método para diagnóstico da retinopatia	A
Oftalmoscopia indireta e biomicroscopia da retina, realizadas por pessoa treinada, são métodos aceitáveis	B
Dilatar as pupilas com tropicamida	B
Não há evidências que apontem o melhor método diagnóstico para a retinopatia diabética	B

Fonte: Adaptado de Morales PH, Lavinsky D, Vianello S et al. Parecer da Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo. Retinopatia Diabética, 2010.

tada de maneira correta e antes que surjam sequelas irreversíveis. Frequentemente, mesmo pacientes com RD proliferativa grave podem ser assintomáticos, sendo fundamental que sejam feitas avaliações oftalmológicas periódicas.

Nos portadores de DM1, a RD geralmente inicia-se após 3,5 anos pós-adolescência. No caso do DM2, em locais com bom acesso à assistência à saúde, que proporcionem uma boa sobrevida ao portador de diabetes, estima-se que 38% dos diabéticos já apresentem algum grau de RD à época do diagnóstico da doença sistêmica.

O consenso é de que se realize o acompanhamento de modo que os pacientes não alcancem as formas proli-

ferativas graves da doença e, para tanto, o intervalo não deve ser superior a um ano, reduzindo-se esse intervalo conforme a gravidade do caso (Quadro 4). Nas grávidas com retinopatia presente, é descrito 77,5% de progressão da retinopatia, chegando a 22,5% a indicação de fotocoagulação antes do parto, daí a necessidade de acompanhamento trimestral.

O tratamento da RD com a fotocoagulação permanece, em 2013, como o padrão-ouro para o tratamento do edema macular e da retinopatia proliferativa. A fotocoagulação impede a perda de visão em 90% dos casos, quando iniciada nas fases não proliferativa avançada ou proliferativa inicial. Para pacientes com retinopatia proli-

rativa de alto risco, a perda de visão grave (20/800 ou pior) é reduzida em 50% dos casos (Quadro 5).

O estudo ETDRS demonstrou que o tratamento do edema macular clinicamente significativo (EMCS) com *laser* em *grid* ou focal/direto reduz o risco de baixa de visão em 50% comparado ao grupo-controle (24% para 12%).

Diversos tratamentos farmacológicos foram propostos para o EMCS, em destaque o uso de drogas antiangiogênicas (bevacizumabe, ranibizumabe e aflibercepte) e corticoesteroides (triancinolona acetona), injetados diretamente na cavidade vítrea. O maior estudo clínico randomizado utilizando a triancinolona e comparando-a ao tratamento com fotocoagulação, utilizando

QUADRO 4 Recomendações para o início do acompanhamento

RECOMENDAÇÕES PARA O INÍCIO DO ACOMPANHAMENTO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
Diabético tipo 1 deve iniciar o acompanhamento após a puberdade ou com 5 anos de doença	B
Diabético tipo 2 deve iniciar o exame dos olhos junto com o diagnóstico do diabetes	A
O intervalo entre os exames é anual, podendo ser menor, dependendo do grau de retinopatia ou maculopatia encontrada. Nunca em intervalos maiores	A
Durante a gravidez, os exames devem ser trimestrais	B
Pacientes com queixa de queda de visão devem ser encaminhados para um oftalmologista com urgência	B
Tratamento com aspirina (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study), 650 mg/dia: não há evidências de que o uso de aspirina interfira na progressão da retinopatia	B

Fonte: Adaptado de Morales PH, Lavinsky D, Vianello S et al. Parecer da Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo. Retinopatia Diabética, 2010.

QUADRO 5 Recomendações clínicas para intervenções primárias e secundárias na retinopatia diabética

INTERVENÇÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO	RECOMENDAÇÕES CLÍNICAS
Controle glicêmico	A	Qualquer redução da HbA1c é vantajosa para o desenvolvimento ou progressão da RD. Em pacientes com RD, HbA1c < 7% é o ideal
Controle pressórico	A	Qualquer redução da pressão sistólica e/ou diastólica é vantajosa para inibir o desenvolvimento ou progressão da RD. Em pacientes com RD, a pressão sistólica < 130 mmHg é o ideal
Controle lipídico	B	Redução dos níveis de LDL-C reduzem o risco de complicações cardiovasculares e pode ser vantajoso para o edema macular diabético

(continua)

QUADRO 5 Recomendações clínicas para intervenções primárias e secundárias na retinopatia diabética (*continuação*)

INTERVENÇÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO	RECOMENDAÇÕES CLÍNICAS
Panfotocoagulação	A	Panfotocoagulação imediata é recomendada em pacientes com RD proliferativa, especialmente aqueles de alto risco
	B	RD proliferativa inicial menos grave (neovasos planos na retina sem sinais de alto risco) e RD não proliferativa grave podem ser observados de perto, porém a panfotocoagulação é recomendada se houver dificuldade ou atraso no acompanhamento, sinais de progressão ou fatores de risco, especialmente em pacientes com DM2
Fotocoagulação macular focal/ <i>grid</i>	A	Tratamento com <i>laser focal/grid</i> recomendado em pacientes com edema de mácula clinicamente significativo. Tratamento deve ser idealmente guiado pela angiofluoreceinografia e dificilmente será efetivo se houver isquemia macular importante
Vitrectomia	B	Vitrectomia precoce (três meses) é recomendada em pacientes com DM1 com hemorragia vítrea grave e RD proliferativa. Vitrectomia pode ser considerada em pacientes com RD proliferativa não responsiva à panfotocoagulação ou associada à tração envolvendo a mácula
	B	Vitrectomia pode ser vantajosa em casos selecionados de edema macular difuso não responsivo a outras terapias, especialmente na presença de tração vitreomacular
Corticoesteroides intravítreos	C	Triancinolona intravítrea tem ação no tratamento do edema macular difuso. Estudo randomizado demonstrou inferioridade ao <i>laser</i> em 3 anos com o risco maior de catarata e aumento de pressão intraocular
Drogas antiangiogênicas	A	Reduzem a neovascularização da retina e o edema de mácula. Estudos recentes demonstraram o benefício de sua utilização isoladamente e/ou em associação à fotocoagulação, apresentando maior ganho visual que a fotocoagulação isolada no tratamento do edema macular

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.
 Fonte: Adaptado de Morales PH, Lavinsky D, Vianello S et al. Parecer da Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo. Retinopatia Diabética, 2010.

o protocolo ETDRS modificado, não demonstrou maior eficácia dessa droga em relação ao *laser* ao final de 3 anos de acompanhamento, além de aumentar o risco de catarata e glaucoma nesses pacientes.¹⁷ Por outro lado, estudos controlados utilizando o ranibizumabe, evidenciaram, ao longo de 2 anos, melhores resultados visuais de sua utilização, isolada ou em associação à fotocoagulação a *laser*, quando comparado à fotocoagulação a *laser* isolada. Recentemente, o aflibercepte foi avaliado no tratamento do edema macular diabético. Estudo com acompanhamento de 1 ano mostrou a superioridade de sua utilização em comparação à

fotocoagulação a *laser* isolada.¹⁷⁻²⁰ O ranibizumabe foi aprovado recentemente pela Food and Drug Administration (FDA) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o tratamento do edema macular diabético. O aflibercepte encontra-se aprovado para o tratamento da degeneração macular relacionada à idade, e sua utilização para o edema diabético encontra-se em tramitação, tanto nos Estados Unidos quanto no Brasil. Atualmente, os antiangiogênicos são utilizados, além do edema macular, na preparação pré-cirúrgica para a vitrectomia, diminuindo a atividade neovascular nos casos de RD proliferativa.

Casos em que a fotocoagulação não é eficaz, como nas trações vitreomaculares, hemorragias vítreas persistentes, descolamentos tracionais de retina acometendo a região macular, devem ser tratados cirurgicamente pela vitrectomia. Considerando todos os casos cirúrgicos, a vitrectomia proporciona acuidade visual melhor que 20/100 em cerca de 80% dos casos. Os resultados funcionais dependem fundamentalmente da integridade pré-operatória da vasculatura retiniana e da complexidade anatômica do olho no pré-operatório. Um efeito importante da cirurgia vítrea é que mais de 90% dos casos se mantêm estáveis em longo prazo, se a

cirurgia for bem-sucedida e não houver complicações nas primeiras semanas de pós-operatório.²¹

REFERÊNCIAS

1. Klein R, Klein BEK. Epidemiology of Eye Disease in Diabetes. In: Flynn Jr HW, Smiddy WE, editors. Diabetes and Ocular Disease: Past, Present, and Future Therapies. The Foundation of the American Academy of Ophthalmology. 2000; 19-61.
2. Klein R, Klein BE, Moss SE. Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology*. 1984; 91:1-9.
3. Beetham WP. Visual prognosis of proliferating diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1963; 47:611-19.
4. Caird FI, Burditt AF, Draper GJ. Diabetic retinopathy: a further study of prognosis for vision. *Diabetes*. 1968; 17:121-3.
5. Deckert T, Simonsen SE, Poulson JE. Prognosis of proliferative retinopathy in juvenile diabetics. *Diabetes*. 1967; 16:728-33.
6. Taleb AC, Ávila M, Almeida R, Bicas H. As Condições de Saúde Ocular no Brasil 1ª Edição. São Paulo: Conselho Brasileiro de Oftalmologia, 2007, p.20-1.
7. Taleb AC, Ávila M, Moreira H. As Condições de Saúde Ocular no Brasil. 1ª Edição. São Paulo: Conselho Brasileiro de Oftalmologia; 2009.
8. Ramos SR, Sabbag FP, Busato D et al. Retinopatia diabética: estudo de uma associação de diabéticos. *Arq Bras Oftalmol*. 1999; 62:735-7.
9. Foss MC, Paccola GMGF, Souza NV et al. Estudo analítico de uma amostra populacional de diabéticos tipo II da região de Ribeirão Preto (SP). *AMB Rev Assoc Med Bras*. 1989; 35:179-83.
10. Escarião PH, Arantes TE, Figueiroa Filho NC et al. Epidemiology and regional differences of diabetic retinopathy in Pernambuco, Brazil. *Arq Bras Oftalmol*. 2008; 71(2):172-5.
11. Ferris FL III. How effective are treatments for diabetic retinopathy? *J Am Med Assoc*. 1993; 269:1290-1.
12. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329:977-86.
13. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 1996; 45:1289-98.
14. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. UKPDS 33. *Lancet*. 1998; 352: 837-53.
15. Wilkinson CP, Ferris FL III, Klein RE et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003; 110: 1677-82.
16. Morales PH, Lavinsky D, Vianello S et al. Parecer da Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo – Retinopatia Diabética, 2010.
17. Elman MJ, Bressler NM, Qin H et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011; 118(4):609-14.
18. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012; 119(4):789-801.
19. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U et al. RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011; 118(4):615-25.
20. Do DV, Nguyen QD, Boyer D et al. One-year outcome of the Da Vinci study of VEGF Trap Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012 Aug; 119(8):1658-65.
21. Almeida R, Isaac DLC, Ávila M. Retinopatia Diabética Proliferativa. In: Avila M, Isaac D (Org.), editors. Vitrectomia 20, 23 e 25G. 1st ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2010, v. 1, p. 203-222.

Doença renal do diabetes

INTRODUÇÃO

A doença renal do diabetes (DRD), tradicionalmente denominada de nefropatia diabética (ND), é uma complicação crônica do diabetes *mellitus* (DM) que acomete cerca de 35% dos pacientes diabéticos. Em 25% dos pacientes a anormalidade observada é o aumento da excreção urinária de albumina (EUA) e em aproximadamente 17% observa-se a redução isolada da taxa de filtração glomerular (TFG).^{1,2} Em estudos realizados no sul do Brasil, verificou-se que cerca de 37% dos pacientes com DM tipo 2 (DM2)³ e 34% dos pacientes com DM tipo 1 (DM1)⁴ apresentam aumento da EUA. A prevalência de DRD vem aumentando na mesma proporção que o DM nos últimos 10 anos nos Estados Unidos,¹ apesar do surgimento de novos fármacos anti-hiperglicêmicos e ampla utilização dos inibidores do sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA). Ainda, a DRD é a principal causa de insuficiência renal crônica (IRC) em pacientes ingressando em programas de diálise,⁵ inclusive no Brasil.^{6,7}

A DRD está associada a importante aumento de mortalidade,⁸⁻¹² principalmente relacionada à doença cardiovascular.^{8,11} De fato, o aumento da EUA é um importante fator de risco para eventos coronarianos,^{13,14} além de ser também um fator de risco para o desenvolvimento e progressão da DRD.^{11,12} O risco aumentado para desenvolvimento da DRD em pacientes com ele-

vação da EUA foi originalmente demonstrado na década de 1980,¹⁵⁻¹⁷ quando foi introduzido o conceito de microalbuminúria. É importante salientar que a EUA e a TFG são preditores independentes de doença cardiovascular e de mortalidade no paciente com DM2.^{18,19}

Com base nos valores crescentes de EUA, a DRD foi historicamente classificada em fases: normoalbuminúria, microalbuminúria e macroalbuminúria.²⁰ Entretanto, a progressão dos estágios da ND não é inexorável, podendo ocorrer regressão da microalbuminúria,²¹ em geral associada a intervenções terapêuticas.²² Os pontos de corte para classificação dos valores de EUA (macro e microalbuminúria) são relativamente arbitrários, já que foram originalmente determinados a partir de coortes com número limitado de pacientes com DM1.¹⁵⁻¹⁷ É mais provável que exista um contínuo de risco para os desfechos relacionados ao aumento da EUA. De fato, pacientes com DM2 e valores normais “elevados” de EUA têm um maior risco de eventos cardiovasculares e renais.²³ Sabe-se também que uma porcentagem de pacientes com DRD apresenta TFG reduzida com EUA normal.^{2,24-26} Com base nessas observações, a partir de 2006²⁷ a Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association – ADA) passou a incluir como recomendação para avaliação da DRD a estimativa da TFG e, recentemente,⁹ passou a classificar a albuminúria ape-

nas como EUA normal ou EUA aumentada, embora os termos microalbuminúria e macroalbuminúria sejam ainda amplamente utilizados. As últimas diretrizes da organização Kidney Disease: Improving clinical outcomes (KDIGO) também reforçam que o termo microalbuminúria não seja mais empregado.¹⁰

DIAGNÓSTICO DA DOENÇA RENAL DO DIABETES

O rastreamento da DRD deve ser iniciado logo ao diagnóstico do diabetes nos pacientes com DM2 e após 5 anos do início no DM1. No entanto, pacientes com DM1 que se encontrem na puberdade ou com diabetes persistentemente descompensado devem ser rastreados antes. O rastreamento deve ser anual e deve basear-se na medida da albuminúria e na estimativa da TFG.⁹

A medida da albuminúria pode ser feita utilizando-se diferentes tipos de coleta de urina, mas o rastreamento deve iniciar preferencialmente pela medida de albumina em amostra isolada de urina, em função da acurácia diagnóstica e facilidade desse tipo de coleta.^{9,28-32} Na amostra de urina isolada, primeira da manhã³² ou amostra casual^{9,20} pode-se medir o índice albumina-creatinina^{9,30,32} ou apenas a concentração de albumina.^{29,32,33} A vantagem da utilização da concentração da albumina é um menor custo sem perda de acurácia diagnóstica quando comparada com o índice albumina-creati-

nina.²⁹ Além disso, demonstramos em um estudo de coorte com seis anos de seguimento que a concentração de albumina em amostra casual é preditiva de eventos cardiovasculares, DRD e mortalidade em geral.³³ Entretanto, em pacientes com EUA marcadamente elevada (macroalbuminúria) e diminuição da TFG, o índice albumina-creatinina parece ser mais acurado do que a medida isolada de concentração urinária de albumina.³⁴

Todo teste de albuminúria anormal deve ser confirmado em duas de três amostras coletadas em um intervalo de três a seis meses, devido à variabilidade diária da EUA.^{9,31,32} Fatores como exercício durante o período de coleta de urina, febre, insuficiência cardíaca, hiperglicemia grave e hipertensão não controlada podem elevar os valores de EUA.³⁵ Embora seja sugerido que a presença de infecção urinária possa interferir nos valores de EUA, recentemente foi demonstrado que a presença de bacteriúria não interfere de forma apreciável nas medidas de albuminúria, não sendo necessário, como rotina, realizar urocultura concomitante à EUA.³⁶ A ausência de associação de bacteriúria com EUA foi confirmada em uma metanálise que incluiu 305 estudos observacionais conduzidos em 1.552 pacientes com DM.³⁷

A medida de albuminúria deve ser realizada por um método acurado, embora a utilização de diferentes métodos, desde que padronizados, não modifique o diagnóstico de DRD.³⁸ O Quadro 1 descreve os pontos de corte diagnósticos atualmente adotados para o diagnóstico de DRD com base em valores de albuminúria.

Na impossibilidade de realizar-se a medida da EUA, a medida de proteínas totais pode ser também utilizada. Os pontos de corte adotados, proteinúria em amostra ≥ 430 mg/ℓ ou em urina de

QUADRO 1 Valores de albuminúria utilizados para o diagnóstico de doença renal do diabetes

Amostra casual de urina Concentração de albumina ³³	≥ 14 mg/ℓ
Amostra casual de urina Índice albumina-creatinina ⁹	≥ 30 µg/mg
Amostra de urina de 24 h ²⁰	≥ 30 mg

24 horas > 500 mg²⁰ correspondem a valores muito elevados de EUA (macroalbuminúria). Também a presença de proteínas no exame qualitativo de urina sugere a presença de EUA elevada, pois em geral sua presença corresponde a um valor de proteínas totais na urina > 500 mg/24 horas.²⁰

A estimativa da TFG com equações deve ser realizada de rotina junto com a medida da albuminúria.⁹ A concentração sérica da creatinina não deve ser usada como índice isolado de avaliação de função renal. A equação de Cockcroft-Gault [(140-idade) x peso/(72 x creatinina) x 0,85 (se mulher)], apesar de amplamente utilizada para estimar a TFG, é pouco acurada.^{39,40} Na prática clínica atual, a TFG deve ser estimada por meio de fórmulas que empregam a creatinina sérica e que são ajustadas para idade, gênero e etnia. Deve 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 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),⁴¹ sendo que esta fórmula foi posteriormente adaptada para o uso com valores de creatinina sérica calibrados. A equação Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

(CKD-EPI)⁴² foi desenvolvida posteriormente, no ano de 2009, e parece ter melhor acurácia do que as equações anteriores, sendo a equação de escolha no momento atual. Entretanto, sua acurácia parece ser limitada em pacientes com DM, com tendência a subestimar a TFG.⁴³ Calculadoras facilmente utilizáveis e que empregam essas equações para determinar a TFG estão disponíveis *online*: <<http://www.kidney.org>>.

No ano de 2002, a National Kidney Foundation introduziu uma proposta de definição e classificação da doença renal crônica (DRC) em geral.⁴⁴ A DRC foi definida pela presença de anormalidades estruturais ou funcionais dos rins (albuminúria ou outra), com duração de pelo menos três meses, expressa por dano renal (anormalidades patológicas ou marcadores de lesão) sem ou com diminuição da TFG (< 60 mL/min).^{30,44} A classificação de DRC foi atualizada em 2010 com base nos dados de uma metanálise que incluiu 45 estudos de coorte com um total de 1.555.332 participantes e avaliou o valor preditivo da TFG e da albuminúria para desfechos renais e mortalidade.⁴⁵ A nova proposta reuniu os valores de TFG da classificação original, baseada em estágios decrescentes de função renal, incluindo mais um estágio de faixa de TFG e as já definidas categorias de albuminúria. Além disso, passou a enfatizar o diagnóstico clínico relacionado à etiologia da DRC.⁴⁵ O Quadro 2

QUADRO 2 Doença renal do diabetes: estágios de classificação da doença renal crônica de acordo com a taxa de filtração glomerular e excreção urinária de albumina

ESTÁGIOS	DESCRIÇÃO	TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR (ML/MIN)
1	EUA elevada com TFG normal ou elevada	≥ 90
2	EUA elevada com TFG levemente reduzida	60 - 89
3A	Moderada redução da TFG	45 - 59
3B	Redução marcada da TFG	30 - 44
4	Redução grave da TFG	15 - 29
5	Insuficiência renal	< 5

Adaptado de: Levey *et al.*⁴⁴

TFG: taxa de filtração glomerular; EUA: excreção urinária de albumina.

descreve os estágios da DRC baseados na presença de dano renal. No caso do paciente com DM este dano renal é caracterizado pelo aumento da EUA (micro ou macroalbuminúria). Essas informações permitem diferentes combinações considerando a TFG e o valor da albuminúria, o que pode ter implicações clínicas relevantes no manejo dos pacientes. Por fim, lembrar que frequentemente pacientes com DM apresentam a DRD com aumento de EUA e TFG normal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA DOENÇA RENAL DO DIABETES

A presença de aumento de EUA ou de proteinúria ou a redução da TFG em pacientes com DM pode ser causada por outra doença renal não relacionada ao DM. O paciente deve ser submetido à avaliação adicional nas seguintes situações: início da proteinúria em pacientes com duração do DM inferior a 5 anos, em especial no DM1;⁴⁶ início da proteinúria abrupto e rapidamente progressivo, não compatível com o

curso clínico da DRD;²⁰ presença de alterações no sedimento urinário, como cilindros hemáticos, leucocitários e acantócitos;⁴⁷ presença de manifestações clínicas de outra doença sistêmica³⁰ e ausência de retinopatia e neuropatia em pacientes com DM1, visto que nesses pacientes a retinopatia diabética precede o surgimento de DRD.⁴⁷ Nos pacientes com DM2, a ausência de retinopatia e neuropatia não excluem a presença de DRD, pois apenas 57% dos pacientes com DM2 proteinúricos, com diagnóstico de ND confirmado por biópsia, são portadores de retinopatia diabética.⁴⁷ Entretanto, uma recente metanálise 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 são de 72% e 69%, respectivamente, tendo a forma proliferativa de retinopatia diabética 98% de especificidade para o diagnóstico da DRD.⁴⁸ A diminuição rápida e

acentuada da TFG (> 30%) após o início de terapia com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina (BRA) sugere a presença de estenose da artéria renal,³⁰ devendo esta possibilidade ser avaliada.

TRATAMENTO DA DOENÇA RENAL DO DIABETES

Tradicionalmente, os objetivos do tratamento da DRD incluem reduzir a EUA, sendo o alvo a obtenção de valores normais de EUA (normoalbuminúria), evitar o aumento progressivo da EUA e desacelerar o declínio da TFG, além de prevenir a ocorrência de eventos cardiovasculares. A medida da EUA vem sendo usada como um desfecho substituto para desfechos mais duros, como a insuficiência renal e/ou morte, embora existam controvérsias sobre esta utilização da EUA.^{49,50} As principais estratégias de tratamento da DRD, não incluindo tratamento de substituição renal (diálise e transplante), estão descritas no Quadro 3.

QUADRO 3 Estratégias do tratamento em pacientes com doença renal do diabetes

INTERVENÇÃO	DESCRIÇÃO
Fármacos que atuam no SRAA	<ul style="list-style-type: none"> – Inibidores da enzima conversora da angiotensina – Bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II – Antagonistas dos receptores da aldosterona – Inibidores diretos da renina
Restrição proteica	<ul style="list-style-type: none"> – 0,8-1,0 g/kg de peso/dia – Se redução da TFG: > 0,8 g/kg de peso/dia
Controle pressórico	<ul style="list-style-type: none"> – Uso de diuréticos (furosemida se TFG < 30 mL/min), antagonistas do cálcio e/ou β-bloqueadores e/ou vasodilatadores – Alvo: pressão arterial ≤ 140/80 mmHg ou ≤ 130/80 mmHg - situações especiais: jovem, risco elevado de AVC
Controle glicêmico	<ul style="list-style-type: none"> – Alvo: HbA1c < 7% – Individualizar de acordo com a presença de comorbidades
Controle de lipídeos	Alvos: <ul style="list-style-type: none"> – LDL < 100 mg/dL – LDL < 70 mg/dL: DCV estabelecida – Triglicérides < 150 mg/dL – HDL > 40 mg/dL para homens e > 50 mg/dL para mulheres

Adaptado de: Stevens *et al.*, Gross *et al.*,^{10,20}

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; TFG: taxa de filtração glomerular; AVC: acidente vascular cerebral; DCV: doença cardiovascular.

CONTROLE GLICÊMICO INTENSIFICADO

O papel do controle glicêmico intensificado sobre a progressão da DRD, de microalbuminúria para macroalbuminúria e sobre o declínio da TFG nos pacientes com valores de EUA marcadamente elevados (macroalbuminúrios) não está completamente esclarecido.⁵¹⁻⁵⁴

Em pacientes com DM2 recém-diagnosticado, o estudo *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)*⁵⁵ não observou benefício em desfechos renais quando o tratamento intensivo da hiperglicemia foi comparado ao tratamento convencional (HbA1c 7,0% vs. 7,9%). Entretanto, quando os desfechos microvasculares foram analisados em conjunto, houve redução de risco em 25% com o tratamento intensificado. Outros ensaios clínicos randomizados (ECR) (ACCORD, ADVANCE, VADT) não demonstraram haver um benefício

inequívoco do controle intensivo na doença renal relacionada ao DM. Diferentemente do UKPDS, esses estudos incluíram pacientes com doença cardiovascular prévia ou presença de fatores de risco cardiovasculares. No estudo *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)*⁵⁶ a incidência de macroalbuminúria foi reduzida em 29% no grupo sob tratamento intensivo quando comparado ao tratamento convencional (HbA1c 7,2% vs. 7,6%), embora não tenha havido proteção em relação à queda da TFG ou incidência de doença renal terminal. O mesmo foi observado no estudo *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE)*,⁵⁷ no qual o grupo tratado intensivamente (HbA1c 6,5% vs. 7,3%) teve redução na incidência de macroalbuminúria (2,9% vs. 4,1% no grupo controle), também sem efeito na TFG. Já no *Veterans*

*Affair Diabetes Trial (VADT)*⁵⁸ o tratamento intensificado (HbA1c 6,9% vs. 8,4%) não preveniu a progressão de microalbuminúria para macroalbuminúria, embora os valores de albuminúria tenham sido menores ao final do estudo no grupo sob tratamento intensificado. Analisados em conjunto, os resultados desses estudos sugerem que a obtenção de valores de HbA1c < 7% tem um pequeno efeito no retardo da progressão da albuminúria em pacientes com DM2, entretanto sem evidência de proteção sobre a redução de TFG ou progressão para insuficiência renal. Embora os resultados desses estudos⁵²⁻⁵⁴ sejam aparentemente contraditórios em relação aos do UKPDS,⁵¹ deve-se levar em conta que os pacientes incluídos apresentavam uma duração média conhecida do DM de 8 a 11 anos, evidências de doença cardiovascular e/ou associação com fatores de risco cardiovascular, indicando, portan-

to, estágios já avançados da evolução do DM. Ainda, neste contexto, deve ser lembrado que em recente metanálise de ECR foi demonstrado que um controle glicêmico estrito em pacientes com DM2 não reduz a mortalidade geral e não foi possível demonstrar uma redução superior a 10% na mortalidade e em eventos cardiovasculares ou em complicações microvasculares, incluindo a DRD. Contudo, um controle glicêmico intensificado aumenta em 30% o risco de hipoglicemia grave.⁵⁹

Um único ECR conduzido em 160 pacientes microalbuminúricos e com seguimento de 7,8 anos demonstrou um efeito benéfico do controle glicêmico intensificado (HbA1c 7,9% vs. 9%) sobre a perda de função renal avaliada através da TFG, além da redução da albuminúria. Entretanto, neste estudo, um efeito independente de um melhor controle glicêmico não foi demonstrado, pois os pacientes do grupo tratamento intensificado estavam sob intervenção múltipla: controle glicêmico intensificado, uso de IECA, aspirina e hipolipemiantes.⁵⁴

Em pacientes com DM1, o estudo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)⁵² não observou redução na progressão para macroalbuminúria nos pacientes que eram microalbuminúricos no início do estudo. Todavia, esse estudo não tinha poder suficiente para demonstrar esse benefício, já que somente 73 pacientes eram inicialmente microalbuminúricos. Dessa forma, não existe evidência em pacientes com DM1 de que o controle glicêmico intensificado tenha benefício na progressão da DRD.

Em estudo que avaliou 23.296 pacientes com DM e TFG < 60 mL/min, valores de HbA1c > 9% e < 6,5% foram associados a uma maior mortalidade.⁶⁰ Essa curva em "U" da mortalidade asso-

ciada a HbA1c foi recentemente também demonstrada em 9.000 pacientes com DM em hemodiálise para valores de HbA1c < 7 e > 7,9%.⁶¹

Em relação aos fármacos orais utilizados para tratamento da hiperglicemia, o grau de função renal deve ser considerado na escolha do agente. Pacientes com TFG < 30 mL/min têm absoluta contraindicação para o uso da metformina. Valores de TFG 30-59 mL/min devem alertar sobre a presença de outros fatores de risco para acidose láctica antes da prescrição ou da continuidade do uso da metformina.⁶² Entretanto, essa contraindicação tem sido bastante discutida devido à escassa evidência de que o uso da metformina realmente esteja associado a risco aumentado de acidose láctica em pacientes com doença renal.⁶³ Já as sulfonilureias e seus metabólitos, com exceção da gliclazida e glipizida, não devem ser utilizadas, ou utilizadas com muita cautela, em pacientes com perda significativa de função renal.⁶⁴ A repaglinida⁶⁵ apresenta curta duração de ação e parece ser segura para uso em pacientes com diminuição da função renal. A acarbose, um inibidor da α -glicosidase intestinal, pode ser utilizada até valores de TFG 30-59 mL/min (creatinina sérica até 2 mg/dL),⁶⁶ pois em estágios mais avançados existe a preocupação de que seus metabólitos se acumulem, levando ao dano hepático. As glitazonas, sendo atualmente a pioglitazona o representante disponível desta classe no mercado, podem ser alternativas no tratamento desses pacientes, pelo baixo risco de hipoglicemia e por não necessitar de ajuste de dose na doença renal. Entretanto, potenciais efeitos colaterais devem ser levados em conta, tais como anemia, retenção hídrica, ganho de peso, aumento de risco de fraturas, insuficiência cardíaca e seguran-

ça cardiovascular.⁶⁷⁻⁶⁹ No ano de 2007, uma metanálise, atualizada em 2010,⁵⁶ de ECR demonstrou que a rosiglitazona aumentava o risco para infarto do miocárdio.^{70,71} Os ECR incluídos, com exceção do estudo RECORD,⁷² que não mostrou mais eventos com a rosiglitazona, não foram desenhados para avaliar risco cardiovascular. Embora esses dados tenham gerado uma grande controvérsia na comunidade médico-científica, o uso da rosiglitazona foi suspenso em 2010. Entretanto, recentemente um painel consultivo (Duke Clinical Research Institute) reavaliou o estudo RECORD e confirmou a segurança cardiovascular da rosiglitazona,⁷³ sugerindo à Food and Drug Administration (FDA) que fossem retiradas ou minimizadas as restrições à prescrição da rosiglitazona. Finalmente, existe a sugestão de que os efeitos das glitazonas variem de acordo com a classe. Um estudo de coorte de base populacional com duração de cerca de seis anos, ao comparar a rosiglitazona com a pioglitazona, demonstrou que em pacientes com DM idosos a pioglitazona foi associada a um menor risco de insuficiência cardíaca e morte.⁷⁴ Entre os inibidores da DPP-4, vildagliptina, sitagliptina, linagliptina e saxagliptina estão disponíveis no mercado. Ajustes nas doses de sitagliptina (dose-padrão 100 mg/dia) são recomendados de acordo com os estágios de DRC: 50 mg com TFG de 30-59 mL/min, e 25 mg nos estágios mais avançados.^{75,76} A vildagliptina não necessita de ajuste de dose em pacientes com perda leve a moderada da função renal (50 mg a cada 12 horas). Seu uso não é recomendado, de acordo com a bula, em pacientes com perda grave de função renal, isto é, TFG < 60 mL/min. A dose de saxagliptina varia de 2,5 a 5 mg/dia. Em indivíduos com perda leve a moderada de função renal

(TFG < 50 mL/min) e em hemodiálise, a dose deve ser de 2,5 mg/dia. Em pacientes em hemodiálise a medicação deve ser administrada após a sessão de diálise.⁷⁷ A saxagliptina não foi avaliada em pacientes em diálise peritoneal. A linagliptina não requer ajuste na presença de perda de função renal. Atualmente, no Brasil, a exenatida e a liraglutida, fármacos anti-hiperglicêmicos de uso subcutâneo, são os representantes dos análogos do GLP-1. A exenatida pode ser utilizada até valores de TFG de 30-59 mL/min,⁷⁸ não devendo ser utilizada com valores inferiores, em razão do aumento dos efeitos colaterais. A farmacocinética da liraglutida não sofre alteração com a perda de função renal, portanto não são necessários ajustes na sua posologia.⁷⁹ Um grupo de pesquisadores independentes sugeriu um risco aumentado de pancreatite e alterações celulares pré-cancerosas (metaplasia) em pacientes com DM2 tratados com agonistas GLP-1, análogos do GLP-1 e inibidores da DPP-4. Recentemente, entretanto, as agências de saúde europeia – European Medicines Agency (EMA) – e americana – FDA – concluíram que não existem evidências que confirmem essas observações. Portanto, não há, atualmente, nenhuma alteração nas recomendações sobre o uso desses medicamentos e os profissionais de saúde devem continuar a prescrevê-los de acordo com as informações dos produtos (<http://diabetes.diabetesjournals.org/content/early/2013/03/17/db12-1686.abstract>; <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm343187.htm>).

Em fases mais avançadas da DRD, a produção de insulina endógena é reduzida e, em geral, os pacientes com DM2 necessitam usar insulina para melhorar o controle glicêmico.

CONTROLE INTENSIFICADO DA PRESSÃO ARTERIAL E BLOQUEIO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

O tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS), independente do agente utilizado, apresenta efeito benéfico sobre a progressão da DRD.⁸⁰ Os fármacos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina (SRAA), através de seu efeito renoprotetor específico, independente da redução da pressão arterial (PA), diminuem a EUA e a progressão da macroalbuminúria para estágios mais avançados de DRD,^{81,82} assim como a progressão da microalbuminúria para macroalbuminúria.⁸³⁻⁸⁵ Em pacientes com DM2, dois grandes ECR avaliaram o efeito protetor do tratamento intensificado da HAS em pacientes com macroalbuminúria. Ambos incluíram pacientes com aumento de creatinina ou redução de TFG e avaliaram os efeitos dos BRA. No estudo Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL),⁸⁶ 1.513 pacientes foram randomizados para 50 mg ou 100 mg de losartana ou placebo. Os pacientes do grupo losartana apresentaram uma redução de 35% na EUA, de 25% no risco de duplicação da creatinina sérica e de 28% na incidência de insuficiência renal terminal. Apesar de a PA ter sido menor no grupo intervenção no primeiro ano de seguimento (146/78 vs. 150/80 mmHg), não houve diferença no segundo ano e ao final do estudo. Com base neste último achado, os autores sugerem que o benefício na redução de eventos ocorreu devido ao uso específico da losartana mais do que à redução da PA. O estudo Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)⁸⁷ confirmou alguns desses achados e avaliou o efeito específico da classe de

medicamentos em uso. Este ECR com 1.715 pacientes foi composto por três braços: placebo, anlodipina 10 mg e irbesartana 300 mg. A PA foi menor nos grupos anlodipina (141/77 mmHg) e irbesartana (140/77 mmHg) em comparação ao grupo controle (144/80 mmHg) e sem diferença de PA entre os dois fármacos anti-hipertensivos. Entretanto, somente no grupo irbesartana foi demonstrada redução de 33% no risco de duplicação da creatinina sérica. Em ambos os estudos não foi observada redução no risco de morte.

Em pacientes com DM1 o efeito protetor do tratamento intensificado da HAS em pacientes com 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.^{81,88} Nestes estudos a redução da PA foi efetiva em reduzir a EUA e a queda da TFG. O efeito benéfico da redução da PA sobre EUA foi confirmado em um ECR com 129 pacientes com DM1 e macroalbuminúria, todos em uso de IECA, no qual o grupo com tratamento intensificado da PA (alvo de PA média < 92 mmHg) apresentou menor EUA (535 vs. 1.723 mg/24 horas) em relação ao grupo com tratamento convencional (alvo de PA média de 100 mmHg-107 mmHg).⁸¹ No entanto, a queda da TFG foi semelhante nos dois grupos. Recentemente, uma metanálise⁸⁹ demonstrou que o bloqueio do SRAA, com IECA ou BRA, reduziu a albuminúria em pacientes microalbuminúricos, mas não em pacientes normoalbuminúricos com DM1 e não modificou a mortalidade e a TFG.

O efeito da redução da PA também foi estudado em estágios mais precoces de DRD em pacientes com DM2. ECR demonstraram que os IECA⁸⁴ e BRA⁸⁵ reduzem em cerca de 3 vezes a incidência de macroalbuminúria. O es-

tudo Microalbuminuria, Cardiovascular, and Renal Outcomes-Heart Outcomes Prevention Evaluation (MICRO-HOPE)⁸⁴ envolvendo pacientes com DM2, cerca de 55% deles portadores de HAS, demonstrou benefício na prevenção da macroalbuminúria e de eventos cardiovasculares. No estudo Irbesartan in Microalbuminuria, Type 2 Diabetic Nephropathy trial (IRMA-2)⁸⁵ 590 pacientes com DM2, HAS e microalbuminúria foram randomizados para placebo ou irbesartana (150 mg e 300 mg). Os valores de PA foram menores nos grupos de irbesartana combinados (irbesartana 150 mg: 143/83 mmHg e irbesartana 300 mg: 141/83 mmHg) do que no grupo placebo (144/83 mmHg). Após ajuste para valores de EUA basal e de PA durante o estudo, no grupo irbesartana 300 mg foi demonstrada uma redução de 44% no risco de progressão para macroalbuminúria, sem efeito na queda da TFG. Uma recente metanálise confirmou os efeitos benéficos dos BRA e IECA em pacientes com DM2, em fases precoces da DRD.⁹⁰ Foi demonstrado um menor risco de duplicar a creatinina sérica e de desenvolver macroalbuminúria. Outra recente metanálise⁸⁹ demonstrou que o bloqueio do SRAA, independente do medicamento utilizado, reduziu a albuminúria de pacientes com DM2 normoalbuminúricos e microalbuminúricos, porém não modificou a mortalidade e a TFG.

O efeito benéfico dos fármacos bloqueadores do SRAA sobre a DRD é independente da redução da PA. De fato, uma metanálise que incluiu 12 ECR com 698 pacientes com DM1 microalbuminúricos, porém normotensos, demonstrou uma redução de 62% na incidência de macroalbuminúria em comparação com placebo.⁸³ Outra metanálise publicada posteriormente, cujo objetivo foi avaliar os efeitos de IECA e BRA sobre a DRD, e que incluiu

10.598 pacientes com DM1 e DM2, confirmou que estes medicamentos reduzem o risco de insuficiência renal terminal e de duplicação da creatinina sérica tanto em pacientes com microalbuminúria como com macroalbuminúria, embora estes agentes não tenham sido capazes de reduzir a mortalidade.^{49,89} O efeito protetor renal específico desses medicamentos comparados a outros fármacos anti-hipertensivos, especialmente aos bloqueadores de canal de cálcio, e placebo foi confirmado em metanálise em pacientes com DM2.⁹⁰

Em conclusão, os fármacos que atuam no SRAA têm mais efeitos benéficos sobre a função renal de pacientes com DM do que outros anti-hipertensivos, em especial sobre a progressão para a macroalbuminúria e insuficiência renal terminal. Em relação à comparação do efeito renoprotetor dos BRA com os IECA, o estudo Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril (DETAIL)⁹¹ mostrou efeitos equivalentes das duas classes de fármacos em pacientes com DM2, microalbuminúricos ou macroalbuminúricos. Atualmente, o uso de IECA ou BRA é recomendado para todos os pacientes com aumento da EUA (microalbuminúricos ou macroalbuminúricos), independente de valores de PA.⁹ É possível que os efeitos dos BRA sejam diferentes entre si. Recentemente, um estudo observacional canadense com quase 55.000 pacientes com DM em geral demonstrou que telmisartan e valsartan foram associados com um menor risco de internação hospitalar por eventos cardiovasculares quando comparados a outros fármacos desta classe (candesartan, ibesartan, losartan).⁹² Um ECR⁹³ conduzido em 4.447 pacientes com DM2 normoalbuminúricos demonstrou que o olmesartan utilizado por 3,2 anos, apesar de retardar o aparecimen-

to da microalbuminúria, foi associado à maior incidência de eventos cardiovasculares fatais, talvez relacionado à maior prevalência de doença coronariana no grupo intervenção. De fato, o efeito cardiovascular dos BRA não está completamente esclarecido.

Alguns aspectos devem ser observados em relação ao uso de bloqueadores do SRAA. O efeito antiproteinúrico dos BRA ocorre precocemente, já sete dias após o início do tratamento, persistindo estável posteriormente.⁹⁴ Esse efeito é independente da redução na PA e é dose-dependente. Após o início dos bloqueadores do SRAA pode ocorrer uma elevação da creatinina sérica de até 30% em relação aos valores iniciais.⁹⁵ Nessa situação, os IECA não devem ser suspensos, pois esse aumento é associado a uma preservação em longo prazo da função renal, incluindo pacientes com valores iniciais de creatinina sérica > 1,4 mg/dL.⁹⁵ Entretanto, elevações de creatinina sérica superiores a 30% devem levantar a suspeita de estenose de artéria renal. Ainda, a inibição do SRAA, especialmente com os IECA, pode aumentar os níveis de potássio sérico, principalmente na presença de insuficiência renal.⁹⁶ Por essa razão, creatinina e potássio séricos devem ser avaliados mensalmente nos primeiros dois a três meses do início do uso de IECA ou BRA.

Finalmente, o uso combinado de IECA e BRA (duplo bloqueio do SRAA) poderia ser mais efetivo do que o uso isolado de cada medicamento. O resultado do efeito dessa associação sobre a albuminúria é controverso. O estudo The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET),⁵⁰ que incluiu 25.620 indivíduos, 6.982 destes com DM, todos com risco cardiovascular elevado, concluiu que o uso simultâneo de BRA e IECA (telmisartana e ra-

mipril) associou-se com piora de desfecho renal composto (diálise, transplante, duplicação da creatinina sérica e morte), embora tenha ocorrido redução da proteinúria. Estes dados põem em dúvida a utilização da proteinúria como um desfecho substituto à redução da função renal na DRD. No subgrupo com DM, não se observou aumento dos desfechos renais deletérios, entretanto também não se observou benefício do duplo bloqueio. A piora da função renal ocorreu principalmente por necessidade aguda de diálise, portanto, refletindo hipoperfusão renal prévia por doença vascular. Esta observação sugere que aqueles pacientes que têm doença vascular grave pioram da função renal com o duplo bloqueio do SRAA. Além disso, deve ser lembrado que o uso combinado de BRA e IECA associou-se também a uma maior frequência de parafeitos, como hipotensão postural, síncope e diarreia.⁵⁰ Entre os fármacos que atuam no SRAA, existem ainda os antagonistas dos receptores da aldosterona (espironolactona)⁹⁷ e inibidores diretos da renina (alisquireno), cujo uso associado com BRA,⁹⁸ pode levar à maior redução da albuminúria do que o uso isolado desses medicamentos em pacientes com DM. A associação de alisquireno com losartana aparentemente tem um efeito antiproteinúrico benéfico semelhante nos diversos estágios de doença renal, porém com mais hipercalcemia quando a TFG é < 60 mL/mim.^{5,99} Uma revisão sistemática com metanálise de ECR,¹ envolvendo 4.814 participantes, avaliou a segurança do uso associado do alisquireno com bloqueadores do SRAA.¹⁰⁰ Demonstrou-se que o risco de hipercalcemia foi maior com a associação com o alisquireno do que com monoterapia, seja com o próprio alisquireno, com IECA ou BRA. Recentemente, após 33 meses, foi interrompido um

ECR que tinha por objetivo avaliar os efeitos cardiovasculares e renais resultantes da associação do alisquireno com BRA ou IECA em pacientes com DM2 e DRD e/ou doença cardiovascular. Embora a redução na EUA tenha sido maior no grupo do alisquireno, o estudo foi interrompido em razão de maior incidência de hipercalcemia e hipotensão, além de maior risco de parada cardíaca nesses pacientes.¹⁰¹ Em resumo, não existe até o momento qualquer indicação para o uso combinado de fármacos inibidores do SRAA visando à maior renoproteção em pacientes com DM e DRD.

Em relação ao alvo de PA para o paciente com DRD, uma análise incluindo os pacientes com e sem DM estabeleceu valores alvo de PA de 130/80 mmHg para pacientes com proteinúria de 24 horas entre 250 mg e 1 g e alvo de PA de 125/75 mmHg para pacientes com proteinúria de 24 horas ≥ 1 g. Esses alvos foram baseados em desfechos como insuficiência renal (desfecho composto) e mortalidade geral.¹⁰² Já um estudo de coorte com 18 anos de acompanhamento recentemente publicado avaliou 881 pacientes com DM2 sem eventos cardiovasculares.¹⁰³ Neste estudo, os pacientes foram estratificados de acordo com os valores de pressão arterial e de proteinúria ($>$ ou < 150 mg/ℓ). Aqueles com proteinúria e PA sistólica < 130 mmHg apresentaram maior mortalidade cardiovascular e total do que os que tinham PA sistólica entre 130 mmHg e 160 mmHg. Estes dados sugerem que em pacientes com DM2 proteinúricos os valores pressóricos adotados devem levar em conta a prevenção da doença cardiovascular e provavelmente não serem mantidos abaixo de 130/80 mmHg. Esses dados são reforçados pela observação de maior mortalidade em pacientes com DM2 e doença cardiovascular que man-

têm valores de PA $< 130/85$ mmHg.¹⁰⁴ A orientação atual da ADA é que o alvo da pressão arterial sejam valores $\leq 140/80$ mmHg e $\leq 130/80$ mmHg em situações especiais como o paciente jovem sem comorbidades ou quando o risco de acidente vascular cerebral é elevado.⁹

As recomendações gerais para os pacientes diabéticos hipertensos são aplicáveis àqueles com DRD. Para atingir os alvos recomendados¹⁰² são usualmente necessários três a quatro agentes anti-hipertensivos. O tratamento deve ser iniciado com um inibidor do SRAA, devido ao conhecido efeito renoprotetor desses fármacos. Dados recentes^{93,94} falam a favor dos IECA como escolha inicial, uma vez que estes estão associados à menor mortalidade. Além disso, na escolha do medicamento deve ser lembrado que a redução da albuminúria, utilizada como um desfecho substituto, nem sempre é acompanhada de redução de mortalidade ou de perda de função renal avaliada pela TFG (desfechos duros).^{50,68,89,94} Os pacientes com PA sistólica 20 mmHg e PA diastólica 10 mmHg acima do alvo, devem iniciar o tratamento com dois agentes anti-hipertensivos. Nesses casos, um IECA ou um BRA associado a diurético tiazídico em baixa dose (12,5 a 25 mg/dia) pode ser utilizado. Para aqueles pacientes com a TFG < 30 mL/min (creatinina sérica de 2,5 a 3 mg/dℓ) é indicado o uso de diurético de alça (furosemida).¹⁰² Na presença de efeitos colaterais dos IECA, como tosse, os BRA são uma excelente alternativa, sendo os agentes preferidos para os pacientes com DM2 com hipertrofia ventricular esquerda¹⁰⁵ e/ou micro ou macroalbuminúria.⁸⁴⁻⁸⁶ Outros agentes anti-hipertensivos adicionais devem ser utilizados conforme a necessidade. Os bloqueadores do canal de cálcio aumentam a redução dos níveis de PA, mas não podem ser utilizados por pa-

cientes com evento coronariano recente. Os β -bloqueadores são especialmente indicados para pacientes com cardiopatia isquêmica por reduzirem eventos cardiovasculares e mortalidade nos pacientes com frequência cardíaca > 84 batimentos por minuto.⁹⁶ A combinação de β -bloqueadores e bloqueadores do canal de cálcio do tipo não di-hidropiridínicos não deve ser utilizada, pois ambos os agentes apresentam efeito cronotrópico negativo.

INTERVENÇÃO DIETÉTICA

A ADA recomenda a restrição proteica moderada (0,8-1 g/kg/dia) para aqueles pacientes em estágios iniciais da DRD (EUA elevada e TFG normal) e redução para 0,8 g/kg/dia para os pacientes com estágios mais avançados de DRC (EUA elevada e redução de TFG).⁹ Os efeitos da restrição proteica sobre a ND foram avaliados em uma metanálise.¹⁰⁶ Foram incluídos oito ECR com 6 a 48 meses de duração e com um total de 266 pacientes com DM1 e 2. A ingestão proteica média do grupo de intervenção foi de 0,91 g/kg/dia e dos controles 1,27 g/kg/dia. Não houve benefício sobre a TFG, embora tenha ocorrido redução da albuminúria e proteinúria. Entretanto, uma recente metanálise que envolveu 779 pacientes de 13 ECR demonstrou haver um benefício de uma dieta pobre em proteínas, tanto em relação à melhora da TFG quanto à redução da proteinúria.¹⁰⁷ Importante citar que esses efeitos ocorreram mesmo sem uma boa aderência à dieta, pois existia a sugestão de que uma dieta hipoproteica é de difícil adesão em longo prazo.¹⁰⁸ Além da dificuldade de adesão à dieta, outro possível fator de confusão que poderia explicar em alguns estudos a ausência de efeitos benéficos adicionais da redução de proteínas é o uso sistemático de IECA e

BRA associado a um controle intensificado da PA.¹⁰⁹ De fato, em estudo onde o uso de inibidores do SRAA ocorreu em menor proporção e o controle da PA foi menos estrito,¹¹⁰ os efeitos benéficos da intervenção dietética sobre a função renal foram significativos.

Além da redução de proteínas da dieta, é possível que o tipo ou origem da proteína seja importante no tratamento da DRD. Em estudos de curta duração que compararam o efeito sobre a função renal do consumo de proteína de origem vegetal ou animal não foi observada qualquer diferença entre as dietas avaliadas.^{111,112} Entretanto, um ECR com quatro anos de duração com 41 pacientes com DM2 demonstrou que uma dieta normoproteica com adição de soja texturizada (conteúdo proteico: 35% animal, 35% soja, 30% vegetal) foi capaz de reduzir a proteinúria quando comparada com uma dieta controle (conteúdo proteico: 70% animal, 30% vegetal).¹¹³

A intervenção dietoterápica sobre o conteúdo lipídico da dieta através da substituição da carne vermelha pela carne de galinha, rica em ácidos graxos poli-insaturados, mostrou-se capaz de reduzir em curto prazo a EUA em pacientes com DM2 microalbuminúricos¹¹⁴ e macroalbuminúricos.¹¹⁵ De fato, os ácidos graxos poli-insaturados, incluindo os de origem vegetal, parecem ter um efeito protetor sobre a albuminúria, conforme sugerido em um estudo transversal realizado em pacientes com DM2.¹¹⁶ Uma observação importante é que o efeito de redução da EUA resultante da dieta à base de carne de galinha não foi diferente do efeito do enalapril em um ECR com 12 meses de duração em pacientes DM2 microalbuminúricos.¹¹⁷ Ainda, em relação aos lipídios da dieta, existe a sugestão de que o uso de óleo de cozinha rico em diacilglicerol, quando comparado com óleo

rico com triacilglicerol, poderia em pacientes com DM2 reduzir a progressão da DRD avaliada pelo aumento da creatinina sérica em curto prazo.¹¹⁸ É também possível que os ácidos graxos ω 3 da dieta estejam relacionados à EUA. A história dietética de 1.436 participantes do DCCT foi revista e demonstrou-se que a maior ingestão de ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosahexaenoico (DHA) foi inversamente associada à EUA.¹¹⁹ De fato, revisão recente sugere que os ácidos graxos de cadeia longa, especialmente do tipo ω 3 (encontrado no óleo de peixe), são capazes de reduzir a albuminúria.¹²⁰

Uma redução de ingestão de sódio (< 1.500 mg/dia de sódio ou 3,75 g/dia de sal) faz parte das recomendações dietoterápicas feitas pela ADA⁹ para pacientes com DM e HAS. A diminuição de sal na dieta é especialmente importante, pois potencializa os efeitos anti-hipertensivos dos fármacos.¹²¹ Além disso, já foi demonstrado em pacientes com DRD um maior benefício de efeitos renais e cardiovasculares dos BRA quando associados à maior redução na ingestão de sal.¹²² A restrição de sal deve estar incluída dentro de um padrão de dieta tipo *DASH* (elevado consumo de frutas, vegetais e produtos lácteos magros).⁹ Em pacientes com DM2 este tipo de dieta foi associado a menores valores de PA.¹²³ Entretanto, esta dieta não é recomendada para pacientes com TFG < 60 mL/min devido ao relativamente elevado conteúdo de proteínas, potássio e fósforo (http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guideline_diabetes/guide5.htm).

Um padrão de dieta com mais do que uma intervenção possivelmente protetora da função renal foi testado em um ECR com quatro anos de duração, realizado em 191 pacientes com DM2 proteinúricos.¹²⁴ Neste ECR, foram comparadas uma dieta pobre em car-

boidratos (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 extra virgem) com uma dieta hipoproteica (0,8 g/kg/dia). A dieta teste foi mais efetiva em reduzir a progressão de perda de função renal (duplicação de creatinina sérica e insuficiência renal terminal) e a mortalidade em geral.¹²⁴

Suplementos nutricionais poderiam também ser úteis no tratamento da DRD. A suplementação na dieta com ácidos graxos poli-insaturados tem resultados controversos, sobre a EUA: efeito neutro (ácidos graxos ômega 3 – óleo de peixe)¹²⁵ efeito de redução (ácido etil-eicosapentanoico)¹²⁶ ou de aumento (ácido linoleico).¹²⁷ Já a suplementação com vitaminas C e E reduziu a EUA em pacientes com DM2 microalbuminúricos em um ECR de curta duração.¹²⁸ A adição de zinco e magnésio à vitamina C e E parece ter um efeito sinérgico sobre a redução da EUA em pacientes com DM2 normoalbuminúricos e microalbuminúricos.¹²⁹ Também a suplementação com tiamina (vitamina B1) em doses elevadas¹³⁰ foi capaz de reduzir a EUA. Entretanto, o uso de doses elevadas de vitamina B6 e B12, associadas ao ácido fólico, piorou a função renal e aumentou eventos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas analisadas como evento combinado, como demonstrado em recente ECR realizado em pacientes com > 300 mg/24 horas EUA ou ≥ 500 mg/24 horas de proteinúria.¹³¹

Em conclusão, dietas à base de carne de galinha ou à base de soja ou ainda dietas com intervenções alimentares múltiplas podem representar uma alternativa no manejo da DRD, porém são ainda necessários estudos com um maior número de pacientes e em mais longo prazo. Quanto à utilização de suplementos, devido ao número limitado

de pacientes estudados, segurança em longo prazo e, em geral, curto tempo de duração dos estudos, não existem evidências suficientes que justifiquem a recomendação do seu uso no tratamento da ND. A recomendação atual de dieta para a DRD é ainda a restrição de proteínas. Além disso, a restrição de sal com a adoção de uma dieta tipo *DASH* é recomendada.

DISLIPIDEMIA

Nos pacientes com DRD o uso de hipolipemiantes, em especial as estatinas, tem como objetivo principal a proteção para eventos cardiovasculares e um efeito benéfico potencial nos parâmetros de função renal. Nos pacientes com DRD o LDL colesterol deve ficar < 100 mg/dℓ¹³² pois estes pacientes já são considerados com risco cardiovascular aumentado, independente da idade e da presença de outros fatores de risco. Na presença de evento cardiovascular recomenda-se valores de LDL < 70 mg/dℓ,⁹ assim como para os pacientes com DM em geral. O alvo para triglicérides é um valor < 150 mg/dℓ e para o HDL > 40 mg/dℓ para homens e > 50 mg/dℓ para mulheres, mas deve ser lembrado que o LDL é o principal objetivo de tratamento.⁹

O efeito da diminuição dos lipídios séricos com medicamentos hipolipemiantes sobre a progressão da DRD não é bem conhecido. Ainda, é possível que o efeito benéfico desses medicamentos sobre a função renal de pacientes com DM seja variável com o estágio da DRD.¹³³ Uma metanálise que incluiu 15 ECR demonstrou que as estatinas reduzem tanto a albuminúria quanto a proteinúria.¹³⁴ Nesta metanálise, 43% dos estudos incluídos foram realizados em pacientes sem DM e não foram avaliados desfechos definitivos, como redução de TFG, progressão para tratamen-

to de substituição renal ou mortalidade. Entretanto, um ERC que incluiu quase 6 mil pacientes com DM demonstrou que a sinvastatina diminuiu em 25% o declínio da TFG e eventos cardiovasculares.¹³⁵ Mais recentemente, o estudo CARDS,¹³⁶ realizado em pacientes com DM e sem doença CV, também demonstrou um efeito benéfico, porém modesto, da atorvastatina sobre a TFG em pacientes com DRC inicial (estágios 3A e 3B). Não ocorreu, entretanto, redução da incidência de microalbuminúria ou regressão para normoalbuminúria. Em relação aos fibratos, estes parecem não ter efeito sobre a progressão da EUA na DRD,^{137,138} embora tenha sido demonstrada maior regressão de microalbuminúria e macroalbuminúria para normoalbuminúria quando o fenofibrato foi comparado a placebo.¹³⁸

Em relação à proteção cardiovascular pelas estatinas, em pacientes com DM e TFG entre 30 e 60 ml/min, o uso de atorvastatina comparado ao placebo por cerca de quatro anos reduziu a incidência de eventos CV em 42%.¹³⁶ Entretanto, em pacientes em hemodiálise, a atorvastatina não reduziu morte cardiovascular, infarto e acidente vascular cerebral, analisados como desfecho composto também em um período de quatro anos.¹³⁹ Da mesma forma, a rosuvastatina em um ECR que incluiu 2.776 pacientes também em hemodiálise, sendo 535 com DM, não reduziu desfechos cardiovasculares e/ou mortalidade.¹⁴⁰ Estes dados sugerem que, apesar de redução significativa observada nos valores do LDL, as intervenções visando à redução de eventos cardiovasculares devem ser anteriores à perda importante da função renal.¹⁴¹

ANEMIA

A anemia tem sido considerada um fator de risco para a progressão da doen-

ça renal e pode estar presente nos pacientes com DRD mesmo antes de apresentarem perda significativa de função renal (creatinina sérica < 1,8 mg/dℓ).¹⁴²

Até há pouco tempo, sugeria-se que a reposição de eritropoetina fosse realizada em pacientes com DM e DRD quando os níveis de hemoglobina (Hb) estivessem < 11 g/dℓ.¹⁴³ O Anemia Correction in Diabetes (ECR ACORD) avaliou o tratamento da anemia em 173 pacientes com DM1 e 2 em estágios iniciais de DRD (TFG > 30 mL/min) e anemia leve ou moderada (Hb 11,7 g/dℓ), com o objetivo de atingir alvos de hemoglobina entre 13-15 g/dℓ (grupo 1) ou entre 10,5-11,5 g/dℓ (grupo 2). A correção da anemia não reduziu a queda da TFG ou massa do ventrículo esquerdo e foi associada apenas à melhora da qualidade de vida.¹⁴³ Recentemente, o estudo Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT)¹⁴⁴ não demonstrou benefício em se utilizar esses agentes. Esse ECR incluiu 4.038 pacientes com DM2 e DRD, não submetidos à diálise e com anemia leve, para tratamento com placebo ou darbepoetina alfa. Foram avaliados desfechos cardiovasculares e morte. Nesse estudo, os pacientes que receberam o agente eritropoético (Hb média atingida = 12,5 g/dℓ) não apresentaram benefício em relação aos desfechos avaliados, tendo ainda aumento na incidência de acidente vascular cerebral quando comparados ao grupo placebo (Hb média = 10,5 g/dℓ). Dessa forma, não existem evidências suficientes que suportem o uso de agentes estimuladores da eritropoiese na DRD, além das indicações tradicionais para pacientes com DRC.¹⁴⁵ Além disso, o nível ótimo de hemoglobina nessa condição ainda não é conhecido.

VITAMINA D

Em pacientes com DRD, o uso de vitamina D com o objetivo de evitar a doença óssea associada à DRC tem como alvos os seguintes níveis de paratormônio (PTH) para cada fase da DRC, conforme sugerido pelo grupo NKF/DOQI (http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/guide1.htm): PTH: 35 a 70 pg/mL para TFG de 30-59 mL/min; PTH: 70 a 110 pg/mL para TFG de 15-29 mL/min e PTH: 150 a 300 pg/mL para pacientes em diálise ou TFG < 15 mL/min. Nos pacientes com valores de PTH acima desses alvos, tem sido sugerido a medida de vitamina D sérica. Nos pacientes com deficiência de vitamina D se recomenda a reposição com 25(OH) vitamina D (colecalférol). Nos pacientes com níveis normais de vitamina D e PTH elevado a associação de calcitriol.

Além disso, alguns estudos observacionais sugerem que possa haver um benefício adicional da vitamina D como agente anti-inflamatório na DRD, com evidências da redução de mortalidade em pacientes com DRC.¹⁴⁶ Um ensaio clínico demonstrou que a ativação do receptor da vitamina D com paricalcitol foi capaz de reduzir a albuminúria de forma adicional aos IECA e BRA em pacientes com DM2 e albuminúria.¹⁴⁷ Recentemente,¹⁴⁸ em pacientes chineses com DM2, foi demonstrado que a administração de 800 U de colecalciferol por 6 meses reduziu a EUA. Além disso, parece existir uma correlação negativa entre os valores de vitamina D (25OHD) e EUA nos pacientes masculinos. Análise recente dos dados do DCCT sugere que, em pacientes com DM1, os níveis basais mais reduzidos de vitamina D estão associados à maior incidência de microalbuminúria no seguimento.¹⁴⁹ Portanto, é possível que a

vitamina D tenha um efeito benéfico sobre a EUA, mas estes achados precisavam ser confirmados.

INTERVENÇÃO MULTIFATORIAL

Os pacientes com microalbuminúria frequentemente apresentam outros fatores de risco cardiovasculares associados. Neste sentido, uma intervenção múltipla sobre todos estes fatores faz-se necessária. Um ECR foi realizado em pacientes com DM2 com o objetivo de avaliar efeitos de um tratamento intensificado multifatorial sobre mortalidade e complicações crônicas. Essa intervenção teve como objetivos valores de PA < 130/80 mmHg, níveis de colesterol total < 175 mg/dℓ, valores de triglicérides < 150 mg/dℓ e valores de HbA1c < 6,5% associados a 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 aspirina. No grupo submetido à intervenção multifatorial, ocorreu uma redução de 66% no risco de desenvolver macroalbuminúria e de 55% no risco de eventos cardiovasculares quando comparado ao grupo com tratamento convencional. Também associado à redução de mortalidade geral e cardiovascular, houve uma menor incidência de doença renal terminal nos pacientes em tratamento intensificado.^{54,150} O estudo Action In Diabetes And Vascular Disease: Preterax And Diamicron Mr Controlled Evaluation (ADVANCE)¹⁵¹ demonstrou que o controle da PA, no caso com perindopril e indapamida, e o controle glicêmico intensificado ofereceram efeitos renoprotetores aditivos e independentes, reforçando a importância do benefício do tratamento multifatorial. Mais recentemente foi sugerido que este efeito benéfico do tratamento multifatorial com alvos estri-

tos possa mesmo postergar a DRD. Foi comprovado em uma coorte asiática de pacientes com DM2 em um período de 4,5 anos que a obtenção do controle estrito de glicemia, PA e lipídeos foram fatores de proteção para o desenvolvimento da microalbuminúria.¹⁵²

CONCLUSÕES

A detecção precoce da DRD, caracterizada por um 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 numa segunda medida, e da estimativa da TFG por equações baseadas na creatinina sérica. A adoção de intervenções múltiplas, tendo como prioridade o tratamento da HAS e incluindo a utilização de agentes com efeito renoprotetor específico (IECA, BRA), pode reduzir a progressão da doença renal, sendo que os IECA podem reduzir a mortalidade, especialmente na presença de hipertensão arterial. As principais intervenções recomendadas para tratamento da DRD e o grau de evidência da recomendação estão resumidos no Quadro 4.

QUADRO 4 Recomendações para o tratamento da doença renal do diabetes (DRD)

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

IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina II.

GRAU DE RECOMENDAÇÕES E FORÇA DE EVIDÊNCIA: A = Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; B = Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; C = Relatos de casos - estudos não controlados; D = Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

REFERÊNCIAS

- 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; 305:2532-9.
- 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; 2:1-10.
- Scheffel RS, Bortolanza D, Weber CS, Costa LA, Canani LH, Santos KG, Crispim D, Roisenberg I, Lisbôa HR, Tres GS, Tschiedel B, Gross JL. Prevalence of micro and macroangiopathic chronic complications and their risk factors in the care of outpatients with type 2 diabetes mellitus. *Rev Assoc Med Bras*. 2004; 50:263-7.
- Rodrigues TC, Pecis M, Canani LH, Schreiner L, Kramer CK, Biavatti K, Macedo B, Esteves JF, Azevedo MJ. Caracterização de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 do sul do Brasil: complicações crônicas e fatores associados. *Rev Assoc Med Bras*. 2010; 56: 67-73.

- Boddana P, Caskey F, Casula A, Ansell D. UK Renal Registry 11th Annual Report: Chapter 14 UK Renal Registry and international comparisons. *Nephron Clin Pract*. 2009; 111 Suppl 1:c269-76.
- Bruno RM, Gross JL. Prognostic factors in Brazilian diabetic patients starting dialysis: a 3.6-year follow-up study. *J Diabetes Complications*. 2000; 14:266-71.
- Lugon JR. End-stage renal disease and chronic kidney disease in Brazil. *Ethn Dis*. 2009; 19:S1-7-9.
- Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2000; 160:1093-100.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care*. 2013; 36 Suppl 1:S11-66.
- Stevens PE, Levin A, for the Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease. Guideline Development Work Group Members Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2013; 158:825-30.
- Newman DJ, Mattock MB, Dawnay AB, Kerry S, McGuire A, Yaqoob M, Hitman GA, Hawke C. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Assess*. 2005; 9: iii-vi, xiii-163.
- Viana LV, Gross JL, Camargo JL, Zelmanovitz T, da Costa Rocha EP, Azevedo MJ. Prediction of cardiovascular events, diabetic nephropathy, and mortality by albumin concentration in a spot urine sample in pa-

- tients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2012; 26:407-12
13. Perkovic V, Verdon C, Ninomiya T, Barzi F, Cass A, Patel A, Jardine M, Gallagher M, Turnbull F, Chalmers J, Craig J, Huxley R. The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2008; 21;5:e207.
 14. Groop PH, Thomas MC, Moran JL, Wadèn J, Thorn LM, Mäkinen V-P, Rosengård-Bärlund M, Saraheimo M, Hietala K, Heikkilä O, Forsblom C. The Presence and Severity of Chronic Kidney Disease Predicts All-Cause Mortality in Type 1. *Diabetes*. 2009; 58:1651-58.
 15. Mogensen CE, Christensen CK: Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med*. 1984; 311:89-93.
 16. 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; 100:550-5.
 17. 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; 1:1430-2.
 18. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Mogensen C-E, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancina G, Woodward, Stephen. Albuminuria and Kidney Function Independently Predict Cardiovascular and Renal Outcomes in Diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20:1813-21.
 19. Drury PL, Ting R, Zannino D, Ehnholm C, Flack J, Whiting M, Fassett R, Ansquer JC, Dixon P, Davis TM, Pardy C, Colman P, Keech A. 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; 54:32-43.
 20. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*. 2005; 28:164-76.
 21. Newman DJ, Mattock MB, Dawney AB, Kerry S, McGuire A, Yaqoob M, Hitman GA, Hawke C. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Assess*. 2005; 9:iii-vi, xiii-163.
 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; 348:2285-93.
 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; 24:1136-42.
 24. Maclsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27:195-200.
 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: 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; 30:1998-2000.
 27. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care*. 2006; 29 Suppl 1:S4-42.
 28. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira J, de Azevedo MJ. Proteinuria is still useful for the screening and diagnosis of overt diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 1988; 21: 1076-79.
 29. 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; 20:2402-7.
 30. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 UPDATE. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60:850-886.
 31. Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2007; 50:169-80.
 32. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, Sandberg S, Aakre KM, McQueen MJ, Itoh Y, Lieske JC, Seccombe DW, Jones G, Bunk DM, Curhan GC, Narva AS. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clin Chem*. 2009; 55:24-38.
 33. Viana L, Gross, JL, Camargo JL, Zelmanovitz T, Rocha E, Azevedo MJ. Prediction of cardiovascular events, diabetic nephropathy, and mortality by albumin concentration in a spot urine sample in patients with type 2 diabetes. *J Diab Complications*. 2012; 26:407-12.
 34. Heerspink HJL, Gansevoort RT, Brenner BM, Cooper ME, Parving HH, Shahinfar S, de Zeeuw D. Comparison of different measures of urinary protein excretion for prediction of renal events. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21:1355-60.

35. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, Christiansen C, Damsgaard EM, Eiskjaer H, Frøland A, Hansen KW, Nielsen S, Pedersen MM. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care*. 1995; 18:572-81.
36. Kramer CK, Camargo J, Ricardo ED, Almeida FK, Canani LH, Gross JL, Azevedo MJ. Does bacteriuria interfere with albuminuria measurements of patients with diabetes? *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 24: 1193-6.
37. Kramer CK, Azevedo MJ, Teló G, Gross JL. Albuminuria Is Not Associated with Bacteriuria in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nephron Clin Pract*. 2012; 120:c54-8.
38. Camargo JL, Lara GM, Wendland AE, Gross JL, de Azevedo MJ. Agreement of different immunoassays for urinary albumin measurement. *Clin Chem*. 2008; 54:925-7.
39. Sampson MJ, Drury PL. Accurate estimation of glomerular filtration rate in diabetic nephropathy from age, body weight, and serum creatinine. *Diabetes Care*. 1992; 15:609-12.
40. 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; 16:407-8.
41. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG, Rahman M, Deysher AE, Zhang YL, Schmid CH, Levey AS. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18:2749-57.
42. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J: A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*; 2009; 150:604-12.
43. Camargo EG SA, Detanico AB, Weinert LS, Veronese FV, Gomes EC, Silveiro SP. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation is less accurate in patients with Type 2 diabetes when compared with healthy individuals. *Diabetic Medicine*. 2011; 28:90-5.
44. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39:S1-266.
45. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Nahas ME, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt KU. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2010; 80:17-28.
46. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund JY, Genuth S, Miller R, Orchard TJ. 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; 169:1307-16.
47. Parving HH, Gall MA, Skott P, Jorgensen HE, Lokkegaard H, Jorgensen F, Nielsen B, Larsen S. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin dependent diabetic patients. *Kidney Int*. 1992; 41:758-62.
48. 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; 56:457-66.
49. Sarafidis PA, Stafylas PC, Kanaki AI, Lasaridis AN. 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; 21:922-9.
50. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaitrithaphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsarinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S. 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; 372:547-53.
51. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993; 329:977-86.
52. 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; 47:1703-20.
53. Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. Microalbuminuria Collaborative Study Group, United Kingdom. *BMJ*. 1995; 311:973-7.
54. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 358:580-91.
55. 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; 352:837-3.
56. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, Cuddihy R, Cushman WC, Genuth S, Grimm RH, Jr., Hamilton BP, Hoogwerf B, Karl D, Katz L, Krikorian A, O'Connor P, Pop-Busui R, Schubart U, Simmons D, Taylor H, Thomas A, Weiss D, Hramiak I. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010; 376:419-30.
 57. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:2560-72.
 58. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360: 129-39.
 59. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, Wetterslev J. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2011; 24;343:d6898.
 60. Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, Majumdar SR, Klarenbach S, Manns B, Bello A, James M, Turin TC, Tonelli M. for the Alberta Kidney Disease Network. 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; 171:1920-7.
 61. Ramirez SPB, McCullough KP, Thumma JR, Nelson RG, Morgenstern H, Gillespie BW, Inaba M, Jacobson SH, Vanholder R, Pisoni RL, Port FK, Robinson BM. Hemoglobin A1c Levels and Mortality in the Diabetic Hemodialysis Population: Findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Diabetes Care*. 2012; 35:2527-32.
 62. Shaw JS, Wilmot RL, Kilpatrick ES. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabet Med*. 2007; 24:1160-3.
 63. Herrington WG, Levy JB. Metformin: effective and safe in renal disease? *Int Urol Nephrol*. 2008; 40:411-7.
 64. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA*. 2002; 287:360-72.
 65. Hasslacher C. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care*. 2003; 26:886-91.
 66. Charpentier G, Riveline JP, Varroudivial M. Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabetes Metab*. 2000; 26(Suppl 4):73-85.
 67. Schneider CA, Ferrannini E, Defronzo R, Scherthaner G, Yates J, Erdmann E. Effect of pioglitazone on cardiovascular outcome in diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19:182-7.
 68. Sarafidis PA, Bakris GL. Protection of the kidney by thiazolidinediones: an assessment from bench to bedside. *Kidney Int*. 2006; 70:1223-33.
 69. Abe M, Kikuchi F, Okada K, Kaizu K, Matsumoto K. Efficacy of pioglitazone on type 2 diabetic patients with hemodialysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 80:432-8.
 70. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007; 356:2457-71.
 71. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. 2010; 170:1191-201.
 72. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009; 373:2125-35.
 73. Tucker EA. FDA panel advises easing restrictions on rosiglitazone. *BMJ*. 2013; 346.
 74. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Juurlink%20DN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19690342" Juurlink DN, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Gomes%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19690342" Gomes T, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Lipscombe%20LL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19690342" Lipscombe LL, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Austin%20PC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19690342" Austin PC, HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hux%20JE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19690342" Hux JE, HYPERLINK "<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Mamdani%20MM%20et%20al%202011>" Mamdani MM et al. Effect of rosiglitazone on cardiovascular mortality in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2011; 34:1033-9.

- 5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19690342" Mamdani MM. Adverse cardiovascular events during treatment with pioglitazone and rosiglitazone: population based cohort study. HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690342" \o "BMJ (Clinical research ed)." BMJ. 2009; 18;339:b2942.
75. Bergman AJ, Cote J, Yi B, Marbury T, Swan SK, Smith W, Gottesdiener K, Wagner J, Herman GA. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care*. 2007; 30:1862-4.
 76. Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, Sheng D, Gonzalez E, Davies MJ, Stein PP, Kaufman KD, Amatruda JM, Williams-Herman D. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab*. 2008; 10:545-55.
 77. Scheen AJ. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2010; 12:648-58.
 78. Linnebjerg H, Kothare PA, Park S, Mace K, Reddy S, Mitchell M, Lins R. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 64:317-27.
 79. Jacobsen LV, Hindsberger C, Robson R, Zdravkovic M. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the GLP-1 analogue liraglutide. *Br J Clin Pharmacol*. 2009; 68:898-905.
 80. Mogensen CE. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. *J Intern Med*. 2003; 254:45-66.
 81. Parving HH, Hommel E, Smidt UM. Protection of kidney function and decrease in albuminuria by captopril in insulin dependent diabetics with nephropathy. *BMJ*. 1988; 297:1086-91.
 82. 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; 34:809-17.
 83. 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; 134:370-9.
 84. 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; 355:253-9.
 85. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001; 345:870-8.
 86. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001; 345:861-9.
 87. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001; 345:851-60.
 88. 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; 294:1443-7.
 89. Hirst JA, Taylor KS, Stevens RJ, Blacklock CL, Roberts NW, Pugh CW, Farmer AJ. 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; 81:674-83.
 90. Vejakama P, Thakkinstian A, Lertratananon 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; 55:566-78.
 91. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, Mustonen J. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2004; 351:1952-61.
 92. Antoniou T, Camacho X, Yao Z, Gomes T, Juurlink DN, Mamdani MM. Comparative effectiveness of giotensin-receptor blockers for preventing macrovascular disease in patients with diabetes: a population-based cohort study. *CMAJ*. 2013. DOI:10.1503/cmaj.121771. Early release.
 93. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, Mimran A, Rabelink TJ, Ritz E, Ruilope LM, Rump LC, Viberti G; ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2011; 364:907-17.
 94. Andersen S, Jacobsen P, Tarnow L, Rossing P, Juhl TR, Parving HH. Time course of the antiproteinuric and antihypertensive effect of losartan in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18:293-7.
 95. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-asso-

- ciated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med.* 2000; 160:685-93.
96. Bakris GL, Siomos M, Richardson D, Janssen I, Bolton WK, Hebert L, Agarwal R, Catanzaro D. ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: impact on potassium in renal failure. VAL-K Study Group. *Kidney Int.* 2000; 58:2084-92.
 97. Mehdi UF, 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; 20:2641-50.
 98. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2008; 358:2433-46.
 99. Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Rossing P, Hollenberg NK, Parving HH. 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; 33:2304-9.
 100. Harel Z, Gilbert C, Wald R, Bell C, Perl J, Juurlink D, Beyene J, Shah PS. 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.
 101. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Persson F, Desai AS, Nicolaidis M, Richard A, Xiang Z, Brunel P, Pfeffer MA, for the ALTITUDE Investigators. Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2012; 367:2204-13.
 102. Bakris GL. A practical approach to achieving recommended blood pressure goals in diabetic patients. *Arch Intern Med.* 2001; 161:2661-7.
 103. Vepsäläinen T, Laakso M, Kantola I, Lehto S, Juutilainen A, Rönkämaa T. Proteinuria modifies the effect of systolic blood pressure on total and cardiovascular disease mortality in patients with type 2 diabetes. *J Intern Med.* 2012; 272:611-9.
 104. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, Pepine CJ. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA.* 2010; 304:61-8.
 105. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snapinn S. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002; 359:1004-10.
 106. Pan Y, Guo LL, Jin HM. Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88:660-6.
 107. 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 randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2013; 28:3(5).
 108. Koya D, Haneda M, Inomata S, Suzuki Y, Suzuki D, Makino H, Shikata K, Murakami Y, Tomino Y, Yamada K, Araki SI, Kashiwagi A, Kikkawa R. Long-term effect of modification of dietary protein intake on the progression of diabetic nephropathy: a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2009; 52:2037-45.
 109. Dussol B, Iovanna C, Raccach D, Darmon P, Morange S, Vague P, Vialettes B, Oliver C, Loundoun A, Berland Y. A randomized trial of low-protein diet in type 1 and in type 2 diabetes mellitus patients with incipient and overt nephropathy. *J Ren Nutr.* 2005; 15:398-406.
 110. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2002; 62:220-8.
 111. 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; 68:1347S-53S.
 112. 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; 25:1277-82.
 113. 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; 31:648-54.
 114. Gross JL, Zelmanovitz T, Moulin CC, De Mello V, Perassolo M, Leitao C, Hoefel A, Paggi A, Azevedo MJ. 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; 25:645-51.
 115. 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 ma-

- croalbuminuria. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83:1032-8.
116. Almeida JC, Zelmanovitz T, Vaz JS, Steemburgo T, Perassolo MS, Gross JL, Azevedo MJ. Sources of protein and polyunsaturated fatty acids of the diet and microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr.* 2008; 27:528-37.
 117. de Mello VD, Zelmanovitz T, Azevedo MJ, de Paula TP, Gross JL. Long-term effect of a chicken-based diet versus enalapril on albuminuria in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *J Ren Nutr.* 2008; 18:440-7.
 118. Yamamoto K, Tomonobu K, Asakawa H, Tokunaga K, Hase T, Tokimitsu I, Yagi N. Diet therapy with diacylglycerol oil delays the progression of renal failure in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Diabetes Care.* 2006; 29:417-9.
 119. 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; 33:1454-6.
 120. Shapiro H, Theilla M, Attal-Singer J, Singer P. Effects of polyunsaturated fatty acid consumption in diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2011; 7:110-21.
 121. Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, Messerli FH. Salt and hypertension: is salt dietary reduction worth the effort? *Am J Med.* 2012; 125:433-9. Erratum in: *Am J Med.* 2012; 125:e27.
 122. Heerspink HJL, Holtkamp FA, Parving H-H, Navis GJ, Lewis JB, Ritz E, de Graeff PA, de Zeeuw D. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int.* 2012; 82: 330-7.
 123. de Paula TP, Steemburgo T, de Almeida JC, Dall'Alba V, Gross JL, 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; 108:155-62.
 124. Facchini FS, Saylor KL. A low-iron-available, polyphenol-enriched, carbohydrate-restricted diet to slow progression of diabetic nephropathy. *Diabetes.* 2003; 52:1204-9.
 125. Rossing P, Hansen BV, Nielsen FS, Myrup B, Holmer G, Parving HH. Fish oil in diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 1996; 19:1214-9.
 126. 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: 35-40.
 127. 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 albumin excretion. *Diabetologia.* 1992; 35:165-72.
 128. 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; 18:756-60.
 129. 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; 28:2458-64.
 130. Rabbani N, Alam SS, Riaz S, Larkin JR, Akhtar MW, Shafi T, Thornalley PJ. High-dose thiamine therapy for patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: a randomised, double-blind placebo-controlled pilot study. *Diabetologia.* 2009; 52: 208-12.
 131. House AA, Eliasziw M, Cattran DC, Churchill DN, Oliver MJ, Fine A, Dresser GK, Spence JD. Effect of B-vitamin therapy on progression of diabetic nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010; 303: 1603-9.
 132. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Jr., Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44:720-32.
 133. Thomas MC, Rosengard-Barlund M, Mills V, Ronnback M, Thomas S, Forsblom C, Cooper ME, Taskinen MR, Viberti G, Groop PH. Serum lipids and the progression of nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29:317-22.
 134. Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med.* 2006; 145:117-24.
 135. 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; 361:2005-16.
 136. Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, Charlton-Menys V, DeMicco DA, Fuller JH, CARDS Investigators. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am J Kidney Dis.* 2009; 54:810-9.

137. Ansquer JC, Foucher C, Rattier S, Taskinen MR, Steiner G. 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; 45:485-93.
138. Davis TM, Ting R, Best JD, Donoghoe MW, Drury PL, Sullivan DR, Jenkins AJ, O'Connell RL, Whiting MJ, Glasziou PP, Simes RJ, Kesäniemi YA, GebSKI VJ, Scott RS, Keech AC. 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; 54:280-90.
139. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005; 353:238-48.
140. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Gronhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahan AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Suleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wuthrich RP, Gottlow M, Johnson E, Zannad F. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009; 360:1395-1407.
141. Athyros VG, Tziomalos K, Karagianis 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; 7:264-6.
142. Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT, Macdougall IC, Watkins PJ. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2001; 24:495-9.
143. Ritz E, Laville M, Bilous RW, O'Donoghue D, Scherhag A, Burger U, de Alvaro F. Target level for hemoglobin correction in patients with diabetes and CKD: primary results of the Anemia Correction in Diabetes (ACORD) Study. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49:194-207.
144. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, Feyzi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, McMurray JJ, Parfrey P, Parving HH, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto R. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009; 361:2019-32.
145. IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37:S182-238.
146. Agarwal R. Vitamin D, proteinuria, diabetic nephropathy, and progression of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4:1523-8.
147. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, Parving HH, Pritchett Y, Remuzzi G, Ritz E, Andress D. 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; 376:1543-51.
148. Huang Y, Yu H, Lu J, Guo K, Zhang L, Bao Y, Chen H, Jia W. (2012) Oral supplementation with Cholecalciferol 800 IU Ameliorates Albuminuria in Chinese Type 2 Diabetic Patients with Nephropathy. *PLoS ONE* 7: e50510.
149. de Boer IH, Sachs MC, Cleary PA, Hoofnagle AN, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, Sun W, Zinman B, Brunzell JD, for The Diabetes Control and Complication Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group. Circulating Vitamin D Metabolites and Kidney Disease in Type 1 Diabetes. *JCEM.* 2012; 97:4780-8.
150. 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; 19:2784-8.
151. Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, Grobbee D, Hamet P, Heller S, MacMahon S, Marre M, Neal B, Patel A, Woodward M, Chalmers J, Cass A, Glasziou P, Harrap S, Lisheng L, Mancia G, Pillai A, Poulter N, Perkovic V, Travert F. 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; 32:2068-74.
152. Tu ST, Chang SJ, Chen JF, Tien KJ, Hsiao JY, Chen HC, Hsieh MC. 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 Jan 25; 170:155-61.

Neuropatia diabética

Neuropatia diabética é o distúrbio neurológico demonstrável clinicamente ou por métodos laboratoriais em pacientes diabéticos, excluindo-se outras causas de neuropatia (A).¹⁻⁵ Em geral, o acometimento patológico do sistema nervoso é muito amplo e, muitas vezes, bastante grave no diabetes *mellitus* (DM). A prevalência da neuropatia diabética atinge níveis elevados com a evolução temporal da doença, chegando geralmente a frequências de 50% de lesão neuropática em diferentes grupos de pacientes analisados nos âmbitos nacional e internacional. Entretanto, essa prevalência pode aumentar significativamente, chegando a valores próximos a 100% de acometimento, quando se utilizam métodos diagnósticos de maior sensibilidade, como os eletrofisiológicos (A).⁶⁻¹⁰ Pode-se detectar distúrbio neurológico precocemente na evolução de DM do tipo 2 (DM2), muitas vezes desde o momento do diagnóstico, enquanto nos pacientes diabéticos do tipo 1 geralmente surge cinco ou mais anos após o diagnóstico. É notório, então, que o acometimento neuropático dos pacientes seja geralmente precoce e de alta prevalência, a maioria constituindo-se em triopatia diabética – oftalmo, nefro e neuropatia – e sendo um importante problema de saúde, que ocasiona morbidade e mortalidade e piora significativamente a qualidade de vida por incapacitação e diminuição de sobrevida. Atualmente, não há dúvida de que o bom controle metabólico

do diabetes reduz a frequência e a intensidade da lesão neurológica, conforme se demonstrou em importantes estudos prospectivos recentemente divulgados, os quais envolveram indivíduos diabéticos dos tipos 1 (Diabetes Control and Complications Trial [DCCT]) e 2 (UK Prospective Diabetes Study [UKPDS]) (A).¹¹⁻¹⁴

Nessa situação patológica, a lesão neurológica é extensa no organismo humano diabético, envolvendo amplamente todo o sistema nervoso periférico em seus componentes sensoriomotor e autônomo, com clínica característica e concordante com as hipóteses patogênicas de natureza metabólica e/ou microvascular. Nos estudos que se têm realizado com grupos de pacientes diabéticos usando-se metodologia clínica rotineira, verifica-se predominância nítida da neuropatia sensoriomotora. Entretanto, essa situação pode ocorrer em razão da metodologia empregada, já que os testes de função autônoma são de uso rotineiro mais difícil, envolvendo métodos e equipamentos mais sofisticados. Desse modo, o quadro clínico da neuropatia pode variar amplamente, desde formas assintomáticas até a presença de muitas manifestações pouco específicas, somáticas e/ou autonômicas. Como se mencionou anteriormente, o acometimento patológico na neuropatia diabética geralmente é amplo no organismo, apresentando-se de duas formas principais (A):¹⁵⁻²⁵

- Polineuropatia sensoriomotora simétrica.
- Neuropatia autonômica (cardiovascular, respiratória, digestiva e geniturinária).

Menos frequentemente, a lesão neuropática é mais localizada, apresentando-se nas formas de:

- Mononeuropatia focal (tibiais, medianos e pares cranianos III, IV, VI e VII).
- Neuropatia multifocal radicular (geralmente intercostal, toracoabdominal e lombar).
- Neuropatia multifocal multiplexo (localização variada).
- Plexopatia ou amiotrofia.

O diagnóstico das formas mais frequentes de neuropatia diabética baseia-se na caracterização do quadro clínico com os sintomas e sinais clínicos mais típicos e na realização de testes neurológicos. As principais manifestações clínicas de comprometimento somático são de dormência ou queimação em membros inferiores, formigamento, pontadas, choques, agulhadas em pernas e pés, desconforto ou dor ao toque de lençóis e cobertores e queixas de diminuição ou perda de sensibilidade tátil, térmica ou dolorosa. Ainda que a predominância de sintomas e sinais se localize nos membros inferiores, os membros superiores (mãos e braços) podem também ser afetados. É importante destacar que a ausência de sintomas e sinais de parestesia anteriormente mencionada não exclui a

neuropatia, pois alguns pacientes evoluem direto para a perda total de sensibilidade. Os testes neurológicos básicos envolvem a avaliação de sensibilidade, pesquisa de reflexos tendinosos e medidas de pressão arterial (deitado e em pé) e de frequência cardíaca (A):²⁶⁻⁴⁶

- Avaliação de sensibilidades dolorosa (palito ou agulha), tátil (algodão ou monofilamento de Semmes-Weinstein 5.07 – 10 g), térmica (quente/ frio) e vibratória (diapasão de 128 Hz ou bioestesiômetro).
- Pesquisa de reflexos tendinosos (aquileu, patelar e tricipital).
- Medida de pressão arterial sistêmica em posições deitada e ortostática (hipotensão postural: queda da pressão arterial sistólica > 20 mmHg 1 minuto após assumir posição ortostática).
- Frequência cardíaca de repouso: sugestiva de disautonomia cardiovascular quando o valor estiver acima de 100 bpm. Outros testes neurológicos mais complexos e de difícil realização rotineira confirmam lesão neurológica, como:
- Avaliação de neurocondução, especialmente em membros inferiores, ou testes sensoriais quantitativos.

- Testes da regulação autonômica cardiovascular: medidas do intervalo entre duas ondas R, manobra de Valsalva, teste postural passivo, arritmia sinusal respiratória e esforço isométrico.
- Cintigrafia com metaiodobenzilguanidina e tomografia por emissão de pósitrons (PET) com 11-c-hidroxi-fedrina: medidas diretas da integridade simpática cardíaca.

TRATAMENTO DA NEUROPATIA DIABÉTICA

Controle metabólico (A)^{12,14,47}

Sem dúvida, o bom controle metabólico do diabetes é o principal fator preventivo da neuropatia, tanto inibindo o aparecimento de lesões, como sua intensidade e extensão. Alguns estudos (p. ex., DCCT) também sugerem que o bom controle metabólico pode melhorar a neuropatia já estabelecida. Além disso, têm sido indicadas outras medidas terapêuticas, como o uso de inibidores da aldose redutase, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) ou agentes antioxidantes, como ácido lipoico, ácido tióctico ou benfo-

tiamina, mas ainda não há completa confirmação de efeitos benéficos na lesão neurológica diabética.

Tratamento dos sintomas e sinais da neuropatia sensoriomotora (D)^{48,49}

Especialmente em relação à dor neuropática, as principais opções terapêuticas para as parestesias e dores da neuropatia diabética são:

- Acupuntura.
- **Medicamentos antidepressivos tricíclicos:** amitriptilina (25 a 150 mg), imipramina (25 a 150 mg) e nortriptilina (10 a 150 mg) por via oral/dia.
- **Medicamentos anticonvulsivantes:** carbamazepina (200 a 800 mg) e gabapentina (900 a 1.800 mg) por via oral/dia.
- **Neuroléptico:** flufenazina (1 a 6 mg, por via oral/dia).
- **Capsaicina (0,075%) em creme:** uso tópico.
- Mexiletina (300 a 400 mg, por via oral/dia).
- Clonidina (0,1 a 0,3 mg/dia).
- Duloxetina (60 a 120 mg/dia).

Os medicamentos utilizados no tratamento da neuropatia sensoriomotora encontram-se no Quadro 1.

QUADRO 1 Drogas para tratamento da neuropatia sensoriomotora

DROGAS ANTIDEPRESSIVAS	DOSE/DIA	NOME COMERCIAL
Amitriptilina	25 a 150 mg	Imipra®
Imipramina	25 a 150 mg	Toframil® Imipra®
Nortriptilina	10 a 150 mg	Pamelor®
DROGAS ANTICONVULSIVANTES	DOSE/DIA	NOME COMERCIAL
Carbamazepina	200 a 800 mg	Carbamazepina® Tegretol® Tegretol CR®
Gabapentina	900 a 1.800 mg	Neurontin® Gabapentina® Progresse®

Tratamento dos sintomas e sinais de neuropatia autonômica (D)^{48,50-54}

- Disautonomia cardiovascular:
 - **Hipotensão postural:** devem-se evitar mudanças posturais bruscas, uso de meias ou calças compressivas, elevação da cabeceira do leito (30 cm) e, quando necessário, uso de fludrocortisona (Florinefe®) 0,1 a 0,4 mg/dia por via oral.
- Disautonomia gastrointestinal:
 - **Gastresofágica:** metoclopramida, cisaprida e domperidona.

– **Intestinal (diarreia/constipação intestinal):** antibiótico de amplo espectro e loperamida e difenoxilato; aumento da ingestão de fibra alimentar.

Os medicamentos para o tratamento da disautonomia encontram-se no Quadro 2.

- Disautonomia geniturinária:
 - **Bexiga neurogênica:** treinamento para esvaziamento vesical programado (completo com manobras de compressão abdominal e autossonda-gem); antibioticoterapia nas infecções

urinárias e na sua prevenção, cloridrato de betanecol em caso de volume residual pós-miccional significativo (mais de 100 mL).

– **Disfunção erétil:** atualmente, a primeira escolha inclui os medicamentos do grupo dos inibidores da fosfodiesterase (sildenafil, vardenafila e tadalafila). Utilizam-se também drogas de uso intracavernoso ou intrauretral (papaverina, fentolamina e prostaglandinas), prótese peniana e dispositivos a vácuo.

QUADRO 2 Drogas para tratamento da disautonomia gastrointestinal

	DOSE	NOME COMERCIAL	MODO DE UTILIZAÇÃO
Metoclopramida	5 a 20 mg	Plasil® Digeplus®	Trinta minutos antes das refeições e à noite, ao deitar
Cisaprida	10 a 20 mg	Prepulsid®	Trinta minutos antes das refeições
Domperidona	10 a 20 mg	Motilium® Peridona® Domperol®	Trinta minutos antes das refeições e à noite, ao deitar
Loperamida	2 mg	Drasec® Enterosec® Imosec®	Duas vezes ao dia
Difenoxilato	2,5 mg	Lomotil®	Duas vezes ao dia

QUADRO 3 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
Neuropatia diabética é o distúrbio neurológico demonstrável clinicamente ou por métodos laboratoriais em pacientes diabéticos, excluindo-se outras causas de neuropatia	A
O bom controle metabólico do diabetes reduz a frequência e a intensidade da lesão neurológica	A
O acometimento patológico na neuropatia diabética geralmente é amplo no organismo, apresentando-se de duas formas principais: polineuropatia sensoriomotora simétrica e neuropatia autonômica (cardiovascular, respiratória, digestiva e geniturinária)	A
Os testes neurológicos básicos envolvem a avaliação de sensibilidade, pesquisa de reflexos tendinosos e medidas de pressão arterial (deitado e em pé) e frequência cardíaca	A
O tratamento da neuropatia sensoriomotora e autonômica é geralmente medicamentosa e dirigida aos sintomas e sinais da doença	D
A presença de neuropatia autonômica está associada a aumento significativo de mortalidade na população diabética acometida	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

1. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005; 28:956.
2. American Diabetes Association/American Academy of Neurology. Consensus statement: report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1988; 11:592.
3. England JD, Gronseth GS, Franklin G et al. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2005; 64:199.
4. Greene DA, Feldman EL, Stevens MJ et al. Diabetic neuropathy. In: Porte D, Sherwin R, Rifkin H, editors. *Diabetes mellitus*. East Norwalk: Appleton & Lange; 1995.
5. Greene DA, Sima A, Pfeifer MA et al. Diabetic neuropathy. *Annu Rev Med*. 1990; 41:303.
6. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993; 43:2345.
7. Mulder DW, Lambert EH, Bastron JA, Sprague RG. The neuropathies associated with diabetes mellitus. A clinical and electromyographic study of 103 unselected diabetic patients. *Neurology*. 1961; 11(4) Pt 1:275.
8. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J et al. Natural history of peripheral neuropathy in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995; 333:89.
9. Sands ML, Shetterly SM, Franklin GM et al. Incidence of distal symmetric (sensory) neuropathy in NIDDM. *Diabetes Care*. 1997; 20:322.
10. Young MJ, Boulton AJ, Macleod AF et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*. 1993; 36:150.
11. Crofford OB. Diabetes control and complications. *Annu Rev Med*. 1995; 46:267.
12. Diabetes Control and Complications Trial. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Neurol*. 1995; 38:869.
13. Stevens MJ, Feldman EL, Greene DA. The aetiology of diabetic neuropathy: the combined roles of metabolic and vascular defects. *Diabet Med*. 1995; 12:566.
14. The Diabetes Control and Complications Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med*. 1995; 122:561.
15. Brownlee M. Glycation and diabetic complications. *Diabetes*. 1994; 43: 836.
16. Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2001; 44:1973.
17. Dyck PJ, Hansen S, Karnes J et al. Capillary number and percentage closed in human diabetic sural nerve. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985; 82: 2513.
18. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK et al. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1994; 17:1281.
19. Forrest KY-Z, Maser RE, Pambianco G et al. Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy. A prospective study. *Diabetes*. 1997; 46:665.
20. Johnson PC, Doll SC, Cromey DW. Pathogenesis of diabetic neuropathy. *Ann Neurol*. 1986; 19:450.
21. Kelkar P, Masood M, Parry, GJ. Distinctive pathologic findings in proximal diabetic neuropathy (diabetic amyotrophy). *Neurology*. 2000; 55: 83.
22. Kilo S, Berghoff M, Hilz M, Freeman R. Neural and endothelial control of the microcirculation in diabetic peripheral neuropathy. *Neurology*. 2000; 54:1246.
23. King RH. The role of glycation in the pathogenesis of diabetic polyneuropathy. *Mol Pathol*. 2001; 54: 400.
24. Malik RA. The pathology of human diabetic neuropathy. *Diabetes*. 1997; 46 (suppl. 2):S50.
25. Pftzner A, Forst T, Engelbach M et al. The influence of isolated small nerve fibre dysfunction on microvascular control in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2001; 18:489.
26. Aronson D, Weinrauch LA, D'Elia JA et al. Circadian patterns of heart rate variability, fibrinolytic activity, and hemostatic factors in type I diabetes mellitus with cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol*. 1999; 84: 449.
27. Bannister R, Mathias CJ. Management of postural hypotension. In: Bannister R, editors. *Autonomic failure. A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press. 1988; p. 569.
28. Brown JS, Wessells H, Chancellor MB et al. Urologic complications of diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28:177.
29. Cohen JA, Estacio RO, Lundgren RA et al. Diabetic autonomic neuropathy

- thy is associated with an increased incidence of strokes. *Auton Neurosci*. 2003; 108:73.
30. Deanfield JE, Daggett PR, Harrison MJG. The role of autonomic neuropathy in diabetic foot ulceration. *J Neurol Sci*. 1980; 47:203.
 31. Dyck PJ, Kratz KM, Lehman KA. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: design, criteria for types of neuropathy, selection bias, and reproducibility of neuropathic tests. *Neurology*. 1991; 41:799.
 32. Feldman M, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1983; 98:378.
 33. Forsen A, Kangro M, Sterner G et al. A 14-year prospective study of autonomic nerve function in type 1 diabetic patients: association with nephropathy. *Diabet Med*. 2004; 21: 852.
 34. Franse LV, Valk GD, Dekker JH et al. 'Numbness of the feet' is a poor indicator for polyneuropathy in type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2000; 17:105.
 35. Jones KL, Russo A, Berry MK et al. A longitudinal study of gastric emptying and upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. *Am J Med*. 2002; 113:449.
 36. Langer A, Freeman MR, Josse RG, Armstrong PW. Metaiodobenzylguanidine imaging in diabetes mellitus: assessment of cardiac sympathetic denervation and its relation to autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25:610.
 37. Malik RA, Veves A, Walker D et al. Sural nerve fibre pathology in diabetic patients with mild neuropathy: relationship to pain, quantitative sensory testing and peripheral nerve electrophysiology. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2001; 101:367.
 38. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003; 26:1895.
 39. Meyer C, Grossmann R, Mitrakou A et al. Effects of autonomic neuropathy on counterregulation and awareness of hypoglycemia in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1998; 21:1960.
 40. Suarez GA, Clark VM, Norell JE et al. Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76:240.
 41. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE et al. EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005; 352:341.
 42. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B et al. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care*. 2001; 24:339.
 43. Veglio M, Borra M, Stevens LK et al. The relation between QTc interval prolongation and diabetic complications. The EURODIAB IDDM Complication Study Group. *Diabetologia*. 1999; 42:68.
 44. Wieling W, Borst C, van Dongen Torman MA et al. Relationship between impaired parasympathetic and sympathetic cardiovascular control in diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1983; 24:422.
 45. Ziegler D, Laux G, Dannehl K et al. Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabet Med*. 1992; 9:166.
 46. Ziegler D. Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. *Diabetes Reviews*. 1999; 7:342.
 47. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocr Rev*. 2004; 25:612.
 48. Feldman EL, Stevens MJ, Greene DA. Treatment of diabetic neuropathy. In: Mazzaferri EL, Bar RS, Kreisberg RA, editors. *Advances in endocrinology and metabolism*. Chicago: Mosby Year Book. 1994; p. 393.
 49. Max MB, Lynch SA, Muir J et al. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 1992; 326:1250.
 50. Greene DA, Feldman EL, Stevens MJ. Neuropathy in the diabetic foot: new concepts in etiology and treatment. In: Levin M, O'Neal L (eds.). *The diabetic foot*. Chicago: Mosby Year Book. 1993; p. 135.
 51. Horowitz M, Harding PE, Chatterton BE et al. Acute and chronic effects of domperidone on gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy. *Dig Dis Sci*. 1985; 30:1.
 52. Horowitz M, Maddox A, Harding PE et al. Effect of cisapride on gastric and esophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus. *Gastroenterology*. 1987; 92:1899.
 53. Mason L, Moore A, Derry S et al. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ*. 2004; 328:1991.
 54. Valdovinos MA, Camilleri M, Zimmermann BR. Chronic diarrhea in diabetes mellitus: mechanisms and an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 1993; 68: 691.

Diagnóstico precoce do pé diabético

INTRODUÇÃO

O pé diabético é conceituado no glossário do Consenso Internacional como infecção, ulceração e/ou destruição de tecidos moles associados a alterações neurológicas e vários graus de doença arterial periférica (DAP) nos membros inferiores.¹ Os dados epidemiológicos mostram-se variados pela diversidade dos critérios diagnósticos e pelas variações regionais dos desfechos: em países desenvolvidos, a DAP surge com maior frequência, enquanto, nos países em desenvolvimento, a infecção é, ainda, a complicação mais comum das úlceras e que resulta em amputações.^{1,2}

Considerando-se os estudos disponíveis, a incidência anual situa-se entre 2% e 4% e a prevalência documentada no Reino Unido e nos Estados Unidos varia de 4% a 10%.³ A incidência cumulativa de ulceração ao longo da vida entre pacientes com diabetes *mellitus* (DM) é estimada em 25%,⁴ ressaltando-se que 85% das úlceras precedem as amputações.⁵ O aspecto mutilador da complicação é um problema de saúde relevante pelo impacto socioeconômico global resultante: a cada minuto, ocorrem duas amputações em todo o mundo decorrentes do DM, conforme cálculo atualizado recentemente pelo *International Working Group on the Diabetic Foot* (IWGDF), em 2011.^{1,6} Esses aspectos justificam o incremento das publicações sobre o

tema: 0,7% (1980-1988) para 2,7% (1988-2004).⁷

O pé diabético constitui a causa mais comum de internações prolongadas, compreende 25% das admissões hospitalares nos Estados Unidos e implica custos elevados: 28 mil dólares por admissão por ulceração, enquanto na Suécia a variação decorre da realização ou não da amputação: 18 mil dólares (sem amputação) e 34 mil dólares (com amputação).^{3,8}

Embora não haja dados suficientes, sabe-se que uma grande proporção dos leitos hospitalares em emergências e enfermarias nos países em desenvolvimento é ocupada por úlcera nos pés de pacientes diabéticos (UPD). Os problemas são agravados pelo acesso ruim a sistemas de saúde, baixo nível de treinamento de profissionais em relação a pé diabético (resultando em amputações mal conduzidas, baixa resolução e realização de revascularizações), sistemas de referência e contrarreferência, bem como registros e monitorização de UPD e amputações por DM inexistentes. No Brasil, 484.500 úlceras são estimadas em um modelo hipotético de uma população de 7,12 milhões de pessoas com diabetes *mellitus* do tipo 2 (DM2), com 169.600 admissões hospitalares e 80.900 amputações efetuadas, das quais 21.700 evoluíram para morte. Os custos anuais hospitalares são estimados em 461 milhões de dólares (taxa cambial em 2008: 1 dólar = 1,64 reais).^{1,9}

FATORES FISIOPATOLÓGICOS IMPLICADOS NA ULCERAÇÃO

NEUROPATIA, LIMITAÇÃO DA MOBILIDADE ARTICULAR E PRESSÃO PLANTAR

A neuropatia diabética (ND) está presente em 50% dos pacientes com DM2 acima de 60 anos, sendo a polineuropatia simétrica distal ou polineuropatia diabética periférica (PND) a forma mais comum, seguindo-se as autonômicas.¹⁰ É também o fator mais importante, inquestionavelmente, para o surgimento de UPD em pessoas com DM. A PND afeta 30% dos pacientes em atendimento clínico hospitalar e de 20% a 25% entre os pacientes na atenção básica, além de estar presente em 10% daqueles com pré-DM.^{11,12} Se um em cada dois pacientes com PND não apresenta sintomas neuropáticos e a dor neuropática não é devidamente tratada em 39% dos casos, uma avaliação clínica anual, a exemplo do que se recomenda para outras complicações diabéticas (nefropatia, retinopatia, doença cardiovascular), deve ser efetuada visando ao diagnóstico precoce do risco de ulceração e/ou amputação.¹³

A PND, quando associada ao comprometimento motor, expressa efeito cumulativo de alteração de fibra grossa – perda da propriocepção, do movimento articular e do *feedback* da percepção de posição pelos receptores

nas pernas e pés e da fraqueza muscular.¹⁴ Clinicamente, observam-se as deformidades neuropáticas típicas: dedos em garra ou em martelo, proeminências de metatarsos e acentuação do arco, resultando em maior pressão plantar (PP), como mostra a Figura 1. A PP anormal é um fator importante para UPD apenas quando associada à PND, uma vez que pacientes com artrite reumatoide, que apresentam deformidades graves, não desenvolvem úlceras pela inexistência de PND.¹⁵ A PP está relacionada com a limitação da mobilidade articular (LMA), sobretudo nas articulações do tornozelo, subtalar e metatarsofalangianas, por comprometimento do colágeno tipo IV e deposição de produtos finais de glicação avançada (AGE), resultando em hiperqueratose e calosidades, lesões pré-ulcerativas típicas. Dos pacientes seguidos prospectivamente durante 2,5 anos, 28% desenvolveram lesões nos pés com a associação de PND e PP.^{16,17}

Observam-se PP anormal no calcâneo, acentuação do arco, proeminência de metatarsos, arco desabado (Charcot), PP na região dorsal dos dedos, valgismo (que não é específico do DM) e, por fim, as áreas plantares mais vulneráveis (Adaptado de International Consensus on the Diabetic Foot, versão brasileira, Pedrosa HC e Andrade A (trads.), SES-DF, MS, 2001, com permissão).¹

DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA

A doença arterial periférica (DAP) afeta pacientes mais jovens com DM, está presente em 10% dos casos de DM recém-diagnosticado, manifestações clínicas ocorrem cinco a dez vezes mais frequentemente entre pacientes diabéticos do que em não diabéticos, e, além disso, 25% a 50% dos pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar sintomas atípicos: 20% a 30% têm claudicação intermitente e apenas 10% a 20% manifestam formas mais graves da doença, evoluindo para isquemia crítica.¹⁸⁻²⁰

No recente estudo prospectivo, observacional, *Eurodiale (The European Study Group on Diabetes and Lower Extremity Project*, Grupo de Estudo Europeu em Diabetes e Projeto de Membros Inferiores),²⁰ com 14 centros europeus (dez países) que incluíram 1.232 pacientes diabéticos consecutivos (2003-2004), o manejo seguiu as Diretrizes Práticas do IWGDF,¹ observando-se que 77% cicatrizaram a UPD (com ou sem amputação), 5% sofreram amputação maior e 18% amputação menor (55% nos dedos, 34% em raio e 11% no médio pé), com óbito entre 6%. As características do participante eram: sexo masculino (65%), DM de longa duração (70% > 10 anos), má condição de saúde e mau controle glicêmico (49% com HbA1c > 8,4%) e idade média de 65

anos. Em relação às UPD, o estudo constatou novos padrões na causa: 79% apresentavam PND, 50% tinham DAP, isquemia crítica estava presente entre 12% (definida como o ITB [índice tornozelo-braço] < 0,5) e apenas 22% apresentaram a UPD clássica da região plantar no antepé ou médio pé (antes denominada mal perfurante plantar). A infecção estava presente em 58% e, entre esses, 31% tinham DAP nas UPD maiores e mais profundas e comorbidades, o que provavelmente contribuiu para que 40% evoluíssem para amputação, enquanto 85% das UPD sem DAP ou infecção cicatrizaram.²¹

LESÃO TECIDUAL: PAPEL DA NEUROPATIA NO CONTROLE NEUROVASCULAR

Estudos apontam para uma resposta orquestrada pela denervação com implicação no controle neurovascular, resultando em alteração do fluxo capilar, oxigenação, filtração de fluidos e resposta inflamatória, o que torna os pacientes diabéticos mais suscetíveis à lesão tecidual, infecção, inclusive ao desenvolvimento de neuroartropatia de Charcot. Essa cadeia de resposta denota a ação da PND em microvasos com liberação de neuropeptídeos vasodilatadores (substância P, peptídeo relacionado com o gene da calcitonina [calcitonin gene-related peptide – CGRP, peptídeo relacionado ao gen da calcitonina] e fator de necrose tumoral alfa [TNF- α]).^{22,23}

O significado fisiopatológico dos AGE emergiu em relação às complicações crônicas do DM na década de 1980 e evidências se acumulam sobre o seu papel em relação à inflamação, aterosclerose e desordens neurodegenerativas, com vários mecanismos propostos: 1) acúmulo de AGE na matriz extracelular, causando cruzamentos

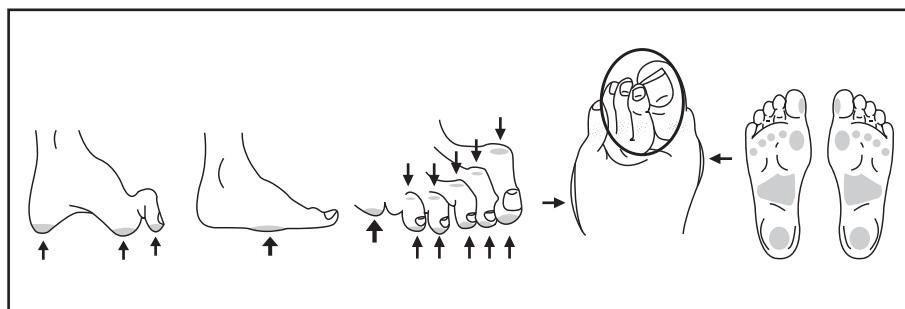


Figura 1 Áreas de risco de ulceração em pacientes diabéticos.

anormais e diminuição na elasticidade dos vasos; 2) ligação a receptores (RAGE) em diferentes tipos celulares e ativação de vias como a do fator nuclear kapa-beta ($\text{NF-}\kappa\text{B}$) e modulação da expressão gênica em células endoteliais, músculo liso, macrófagos; e 3) formação de AGE intracelulares, comprometendo o óxido nítrico e fatores de crescimento.²⁴⁻²⁶

Recentemente, Bierhaus *et al.* demonstraram que ligantes de RAGE ativam o $\text{NF}\kappa\text{B}$, o p65 e a interleucina-6 (IL-6) localizados em microvasos dos nervos surais em indivíduos com PND, o que foi comprovado por outros achados de maior imunorreatividade em axônios e mielina em 90% de DM2 com PND e neuropatia proximal (amiotrofia).^{27,28} O acúmulo de AGE detectado com um leitor autofluorescente cutâneo correlacionou-se com sinais clínicos e pré-clínicos de PND e PND autonômica.²⁹ AGE (pentosidina) também têm sido demonstrados em DAP e DM correlacionados com o índice tornozelo-braço (ITB).³⁰

Postula-se que uma subpopulação de pacientes com DM teria maior expressão de mecanismos inflamatórios e hormonais envolvendo os sistemas (*Receptor activator for nuclear factor kappa ligand/Osteoprotegerin* [RANK/OPG], ativador do receptor do ligante do fator nuclear kappa/Osteoprotegerina), que implicam em calcificação da média (um dos atributos resultantes da PND e presente no pé de Charcot), aumento da atividade osteoclástica e maior fragilidade óssea, os quais são precedidos por traumas leves, UPD prévia, infecção ou cirurgia, cuja base comum a todos é a inflamação. Assim, a intervenção nas vias de AGE e RAGE abre amplas possibilidades terapêuticas para dirimir oportunamente o desenvolvimento de complicações em extremidades por causa de DM, por

meio de antioxidantes, antiagregantes plaquetários; como também na via RANKL/OPG, notadamente para pé de Charcot, através de anticorpos monoclonais.^{30,31}

AVALIAÇÃO CLÍNICA

A avaliação anual requer duas medidas extremamente simples: história clínica e exame dos pés, iniciando-se pela remoção de calçados e meias do paciente, o que ainda não constitui uma prática global.³⁴ A perda da sensibilidade protetora (PSP) é o fator-chave para o desenvolvimento de ulcerações e maior vulnerabilidade a traumas (como uso de calçados inadequados, quedas, corte de unhas errático, caminhar descalço), conferindo um risco sete vezes maior.³²⁻³⁵ Recentes dados do Brasil mostraram que 58% tiveram registro do exame dos pés efetuado em amostra multicêntrica da atenção básica e hospitalar, como observado no Quadro 1, e uma pesquisa *on-line* no *site* da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), em 2005, constatou que 65% entre 311 internautas nunca tinham tido os pés examinados (Dissat C e Pedrosa HC, pelo Departamento de Pé Diabético da SBD, Conferência Global, Salvador, 2005; comunicação pessoal).³⁶

QUADRO 1 Estudo multicêntrico brasileiro: avaliação de pacientes dentro das metas de cuidados rotineiros na prática clínica

Exame dos pés	58,2% (1.300)
Fundoscopia	46,9% (1.047)
Microalbuminúria	38,9% (869)
Tabagismo	54,5% (1.216)

Adaptado da ref. 35: os dados referem-se aos registros de exames para rastreamento de complicações crônicas em centros de atenção básica e hospitais no ano anterior.

RASTREAMENTO: IDENTIFICAÇÃO DOS PACIENTES EM RISCO

Os principais fatores de risco, com dados comprovados por meio de estudos prospectivos, são mostrados a seguir.^{1,5,33-35,37-40}

- História de úlcera prévia e/ou amputação.
- Duração do DM (superior a 10 anos).
- **Mau controle:** hemoglobina glicada (HbA1c) > 7%.
- Visão deficiente.
- **PND:** com ou sem deformidades, sintomas presentes ou ausentes.
- **DAP:** claudicação presente ou ausente.
- Orientação/educação deficiente acerca de DM e de problemas nos pés.

Além dessas condições, a pouca acessibilidade ao sistema de saúde e morar sozinho também têm sido relacionadas como fatores contribuintes ao processo de UPD.^{1,34}

Ao exame físico, condições dermatológicas como pele seca, rachaduras, unhas hipotróficas ou encravadas, maceração interdigital por micose, calosidades e ausência de pelos constituem condições pré-ulcerativas decorrentes de PND e DAP.^{1,4,34} As deformidades típicas estão demonstradas na Figura 1.¹

TESTES NEUROLÓGICOS E BIOMECÂNICOS

ETESIÔMETRO OU MONOFILAMENTO DE NÁILON (SEMME-WEINSTEIN) – 10 G (COR LARANJA KIT SORRI®) 10 G

Detecta alteração de fibra grossa e avalia a sensibilidade protetora plantar.^{1,33,34} Em vários relatos, incluindo estudos prospectivos, observaram-se sensibilidade de 66% a 91%, especifici-

dade de 34% a 86%, e valor preditivo negativo de 94% a 95%, ratificando o monofilamento como o instrumento recomendado para rastrear risco de ulceração resultante de PND.³⁷⁻⁴⁰ Ressalte-se que o monofilamento não diagnostica PND, que requer outros testes ou uso de escores de disfunção neuropática.^{1,4,34} Atualmente, recomenda-se testar quatro áreas plantares: hálux (falange distal), primeiro, terceiro e quinto metatarsos (sensibilidade 90% e especificidade 80%).⁴¹ É importante mencionar a diversidade de modelos confeccionados sem precisão na calibração, implicando na acurácia do teste, como demonstraram Booth e Young, além disso, o uso não deve ultrapassar dez pacientes ao dia e um “repouso” de 24 horas é requerido para alcançar as 500 horas de meia-vida do instrumento em boas condições.⁴²

Deve-se solicitar ao paciente para dizer “sim” durante o toque com força apenas para curvar o monofilamento e que dura 2 segundos; uma simulação de aplicação e outra aplicação concreta para confirmar a identificação pelo paciente do local testado; qualquer área insensível indica insensibilidade protetora alterada.^{1,4,34} A Figura 2 exemplifica os locais de teste atualmente recomendados (A) e a aplicação do monofilamento (B); e a Figura 3 mostra o monofilamento brasileiro, na cor laranja – 10 g, da SORRI-Bauru®. As Diretrizes Práticas do IWGDF contêm as instruções de uso do monofilamento.^{1,43}

Avaliação da sensibilidade protetora: as áreas de teste são as regiões plantares do hálux, primeiro, terceiro e quinto metatarsos bilaterais. A força aplicada ao monofilamento deve ser suficiente apenas para curv-lo.^{1,34}

O instrumento é confeccionado em uma instituição sem fins lucrativos, a SORRI-Bauru® (SP). Tem baixo custo e boa acurácia. É usado pelo Programa

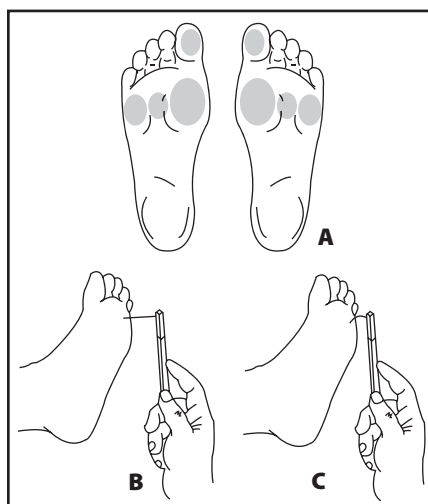


Figura 2 A Áreas de testes e B/C aplicação do monofilamento 10 g.



Figura 3 Monofilamento brasileiro.

de Hanseníase e, atualmente, há o *kit* com dois monofilamentos de 10 g, confeccionados exclusivamente para avaliar pacientes diabéticos.

DIAPASÃO 128 HZ, MARTELO, PINO OU PALITO

O diapasão 128 Hz e o martelo avaliam fibras grossas, sensitivas e motoras, para avaliação de sensibilidade vibratória e reflexos aquileus, respectivamente; enquanto o pino (neurotip) ou palito descartável avalia fibras finas sensitivas, para identificar a sensibilidade dolorosa ou o *pinprick*, que é a percepção da distinção de uma ponta romba e outra ponteaguda.^{1,4,10,34} Todos

esses testes foram validados em estudos prospectivos e podem ser usados para o diagnóstico de PND, em formato de escores,^{10,34} ou para o diagnóstico da perda de sensibilidade protetora (PSP).³⁴

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 (0 a 50, no biostesiômetro; 0 a 100, no neuroestesiômetro) a leitura da percepção do estímulo vibratório. A média de três leituras indica o LSV, cujo ponto de corte de risco de ulceração é 25 volts (sensibilidade 83%, especificidade 63%; relação de probabilidade positiva [likelihood ratio] 2,2 [intervalo de confiança {IC} 95%, 1,8 a 2,5] e negativa 0,27 [IC 95%, 0,14 a 0,48]).^{4,34,44} O Quadro 2 contém as recentes recomendações da Associação Americana de Diabetes (ADA) e da Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (AACE),³⁴ que são endossadas pela SBD⁴⁵ e pela Associação Latino-Americana de Diabetes (ALAD), através das Guias do Grupo Latino-Americano de Estudos sobre Pé Diabético (GLEPED), para o

QUADRO 2 Perda da sensibilidade protetora

Monofilamento 10 g + 1 dos testes neurológicos
Diapasão 128 Hz – vibração
Pino ou Palito descartável – dor profunda, <i>pinprick</i>
Martelo – reflexo aquileu
Bio ou neuroestesiômetro – LSV (se disponível)

rastreamento do risco neuropático de ulceração.⁴⁶

Realizam-se o teste com o monofilamento 10 g e um teste dos sugeridos: o teste com o monofilamento alterado e dois ou mais testes anormais indicam PSP, portanto, risco de ulceração.^{34,45,46} O diagnóstico clínico definitivo de PND é obtido com a aplicação de escores e outros testes.^{10,34}

PRESSÃO PLANTAR

A PP pode anteceder os achados clínicos de PND^{34,47,48} e a sua valorização como fator de risco para ulceração tem sido demonstrada em estudos prospectivos e transversais.^{4,17,34} Há uma variedade de métodos que avaliam a PP, desde simples plantígrafos sem escala de força (Harris mat[®])^{34,49,50} ou com escala de força (Podotrack/PressureStat[®]), validado com relação ao pedobarógrafo,⁵¹ até plataformas e palmilhas dotadas de sensores que captam, por meio da pisada, os pontos de pressão registrados.^{4,17,34} O ponto de corte, indicativo de PP elevada, varia segundo os sistemas empregados.^{4,34} A PP torna-se mais relevante como risco de ulceração quando associada à PND, inclusive para nortear a confecção e a distribuição de palmilhas.^{4,34}

DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA

A palpação dos pulsos deve ser sempre efetuada, todavia incorre em significativa variação intra e interobservadores e, na dúvida, recomenda-se a tomada do ITB com um Doppler manual de transdutor 8 a 10 MHz: afere-se a pressão sistólica das artérias distais de ambos os pés e divide-se o maior valor pelo maior valor das artérias braquiais, aferido bilateralmente.^{1,18-20} Os pontos de corte indicativos de ITB normal é 0,9 – 1,30, segundo o IWGDF.^{1,20} O recente

relatório da American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines⁵² adota valores de ITB > 1,40 como não compressível, 1,0-1,40 como normal, limítrofe entre 0,91 a 0,99, e anormal 0,90 ou abaixo.

O ITB (demonstrado a seguir) constitui um método fácil, objetivo e reproduzível para o rastreamento da DAP. Considerando-se que 50% dos pacientes com DM têm DAP, o custo do instrumento é irrisório perante o impacto de uma UPD com isquemia isolada ou associada à PND. Outros métodos incluem a medida da pressão transcutânea de oxigênio: 30 mmHg indicam bom prognóstico de cicatrização, no entanto, o elevado custo e a necessidade de pessoal técnico especializado para o seu manuseio constituem o maior impedimento.^{1,19-20}

ORGANIZAÇÃO DE SERVIÇOS

O treinamento de profissionais de saúde, inclusive de médicos, é crucial para a aplicação dessas técnicas para rastreamento e diagnóstico de PND e DAP, visando à identificação de risco de ulceração, que deve ser aplicada aos estimados 60% dos pacientes aparentemente sem alterações.⁵³ Análises da Suécia (utilizando-se o modelo Markov) mostram

que a prevenção intensiva (educação do paciente, uso de calçados adequados e acesso a cuidados regulares pela equipe multiprofissional) destinada a pacientes com risco elevado de ulceração é efetiva se a incidência de úlcera e amputação for reduzida em 25%.⁸

O Consenso Internacional do IWGDF recomenda a implantação de serviços básicos na comunidade, de ambulatórios ligados a hospitais ou centros especializados, de modo a se estabelecer, gradualmente, uma rede integrada para atendimento aos portadores de DM com graus variados de problemas nos pés, preferencialmente conduzida por clínicos gerais e endocrinologistas ou diabetologistas e enfermeiros (Quadro 3).^{1,43}

A experiência do Distrito Federal, iniciada em 1992, disseminou-se para várias regiões do país, com treinamentos formais, até 2001, mediante *workshops* patrocinados pelo Ministério da Saúde (MS) e apoiados pela SBD.

O modelo ratifica a atuação em equipe multiprofissional, o que rendeu uma redução nas amputações em torno de 77% no período de 2000 a 2004, no hospital de referência.⁵⁴

No entanto, embora vários ambulatórios de pé diabético tenham sido implementados,^{7,54} a partir de 2003 a capacitação não ocorreu com o suporte oficial do MS e houve descontinui-

QUADRO 3 Níveis de abordagem ao pé diabético, para a organização de serviços de acordo com o nível de atenção à saúde

Atenção básica (nível 1, primário)	Médico generalista e enfermeiro
Média complexidade (nível 2, secundário)	Médico generalista*/endocrinologista, cirurgião (geral e/ou vascular) e/ou ortopedista, enfermeiro
Alta complexidade (nível 3, terciário)	Centro clínico especializado em pé diabético, com vários especialistas

*Médico generalista capacitado em DM. Em países onde não há disponibilidade de podiatras, especialistas em pés com formação superior, a enfermagem é quem conduz os cuidados básicos após capacitação. Na América Latina apenas países como Cuba, Uruguai e Argentina dispõem de curso de podologia em nível superior.^{1,45}

dade no projeto e não se implantou, até os dias atuais, uma política da saúde nacional visando ao rastreamento e à assistência, através de linha de cuidado específica para a complicação.⁵⁵ Através do Programa *Step by Step*, do IWGDF-IDF (SbS, Passo a Passo), que se inspirou no Projeto Salvando o Pé Diabético, do Brasil, a SBD apóia a iniciativa de retomar o objetivo do projeto brasileiro no país nos próximos dois

anos, buscando a redução de úlceras e amputações.⁵⁶

Uma ferramenta importante é efetuar, após o rastreamento, a classificação do risco detectado, e sua graduação norteia as linhas básicas de cuidados a serem seguidos, como também auxilia a organizar em que nível de assistência o paciente deve ser seguido.¹ A classificação do risco do IWGDF foi validada em 2001⁵⁷ e recente-

mente alterações foram efetuadas para o seguimento com base na pesquisa de PSP e DAP (Quadro 4).^{41,45}

Em conclusão, as recomendações referentes ao pé diabético, com vistas ao diagnóstico precoce, prevenção de complicações e posterior implantação de linhas para organizar o cuidado, estão contidas no Quadro 5, com base nas seguintes avaliações e evidências classificadas em A, B, C e D.⁵⁸⁻⁷⁰

QUADRO 4 Classificação do risco, recomendações e acompanhamento periódico, segundo o nível de atenção de saúde (ADA-AACE-SBD-ALAD/GLEPED)^{1,41}

RISCO/ CATEGORIA	DEFINIÇÃO CLÍNICA	TRATAMENTO/ RECOMENDAÇÕES	ACOMPANHAMENTO
0	PSP e DAP ausentes	Educação do paciente, incluindo aconselhamento sobre o sapato adequado	Anual, por uma equipe generalista (previamente treinada) ou especialista
1	PSP ± deformidade	Considerar uso de calçados especiais e cirurgia profilática se a deformidade não puder ser adaptada aos sapatos Continuar a educação	A cada 3-6 meses, por equipe especialista
2	DAP ± PSP	Considerar sapatos especiais e consulta com um cirurgião vascular para seguimento conjunto	A cada 2-3 meses (por equipe especialista)
3	Histórico de úlcera ou amputação	Considerar o uso de sapatos especiais e consulta com cirurgião vascular para seguimento conjunto (se DAP estiver presente)	A cada 1-2 meses (por equipe especialista)

QUADRO 5 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
PND: rastreamento deve ser efetuado à época do diagnóstico de DM2 e anualmente	D
PND: rastreamento deve ser efetuado após 5 anos do diagnóstico para o DM1	D
Rastreamento de PND: identificar sintomas e sinais (deformidades neuropáticas - dedos em garra, proeminência de metatarsos, calosidades, limitação da mobilidade articular; pesquisar a Perda de Sensibilidade Protetora Plantar (PSP) – insensibilidade ao monofilamento 10 g e um dos testes sensitivo-motores alterados (sensibilidade vibratória, sensibilidade dolorosa, reflexo aquileu)	A
DM1: devem ser tratados intensivamente para atingir bom controle da glicose (A1C < 7,0%) para prevenção e progressão da PND	A
DM2: devem ser tratados intensivamente para atingir bom controle da glicose (A1C < 7,0%) para prevenção e progressão da PND	B
O exame clínico dos pés deve integrar uma abordagem do DM pelos profissionais e dos gestores de saúde para diminuir o risco de lesões e amputações nos pés (PND, DAP e evidência de infecção)	D

(continua)

QUADRO 5 Recomendações e conclusões finais (*continuação*)

RECOMENDAÇÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
A recomendação para realização do ITB envolve qualquer paciente diabético com sintomas e idade acima de 50 anos	B
Os pacientes diabéticos com alto risco de ulceração (história prévia de úlcera e amputação) devem receber educação (inclusive aconselhamento para evitar traumas), aconselhamento sobre calçados, cessação de tabagismo e referência precoce para cuidados por profissionais treinados para lidar com lesões em pés	B
Pacientes com úlceras devem ser seguidos por uma equipe multidisciplinar com expertise evidente no manuseio para prevenir recorrência de úlceras e amputações	C
A classificação de Texas, validada, mostrou ser mais eficaz em refletir o risco de amputação e prever a possibilidade de cicatrização do que a de Wagner	B
Todo o paciente diabético com lesão no pé deve receber atendimento em 24 horas	D
Qualquer infecção relacionada a lesões em pés de pacientes diabéticos deve ser tratada de forma adequadamente agressiva	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, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

GUIA DE BOLSO PARA EXAME DOS PÉS

A ADA lançou, em 2009, o Foot Examination Pocket Chart (Guia de bolso para exame dos pés). Após entendimentos com os autores, David Armstrong e Lawrence Lavery, e a coordenadora do Departamento de Pé Diabético da SBD, Hermelinda C. Pedrosa, a gerente administrativa, Anna Maria Ferreira, promoveu os arranjos burocráticos necessários para a cessão dos direitos autorais para impressão e divulgação no site da SBD. O guia contém os pontos relevantes referentes à avaliação clínica dos pés dos pacientes diabéticos com ênfase na PSP, além de orientação para prescrição de calçados, antibioticoterapia, versão simplificada da classificação do Texas,^{69,70} resumo das indicações de curativos e classificação/seguimento/referência com base no risco de ulceração. Ilustrações do uso do monofilamento de 10 g e os pontos de teste (hálux, primeira, terceira e quinta cabeças de metatarsos), de como cal-

cular o ITB para o rastreamento da DAP, também estão contemplados.

O conteúdo do guia contribui, por meio de um formato simples, para o seguimento das orientações cardinais do pé diabético, desde o exame clínico até o cuidado com as lesões e orientação sobre calçados.⁷¹

RECOMENDAÇÕES SOBRE CALÇADOS PARA PACIENTES DIABÉTICOS

O Departamento de Pé Diabético coordenou, juntamente com vários especialistas que atuam na área de Pé Diabético, Ana Ravazzani, Domingos Malerbi, Cândida Parisi, Geisa Macedo, Helena Schmid, Karla Rezende e Maria Regina Calsolari, a elaboração das recomendações para um calçado especialmente confeccionado para uso pelos pacientes diabéticos. Este anexo contempla os pontos considerados essenciais.

Inexiste um consenso sobre calçados adequados, embora várias reco-

mendações já estejam contempladas em documentos científicos, inclusive na versão de 2007 do Consenso Internacional (<www.idf.org/bookshop>). A seleção de calçados para pacientes diabéticos é considerada uma prescrição e deve envolver critérios clínicos e confecção dentro de normas padronizadas. No nosso país, a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) e o Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (Inmetro) dispõem de dados técnicos para a aprovação de calçados. O Departamento de Pé Diabético da SBD elaborou um conjunto de normas técnicas, com base em conceitos globais mínimos para a emissão do Selo SBD de Calçado Adequado. O selo da SBD é um avanço para difundir entre os médicos e demais profissionais da saúde, bem como entre os usuários, a necessidade de se usarem critérios técnicos para indicar calçados adequados, com base na atividade e no risco de ulceração (Figura 5).

CLASSIFICAÇÃO DE RISCO E REFERÊNCIA / SEGUIMENTO

Nível de risco	Definição	Recomendações de Tratamento	Recomendações de Seguimento
0	Sem PSP, Sem DAP	Proporcionar educação para o paciente	Anualmente, por médico generalista e especialista
1	PSP ≠ Deformidade	Considerar o uso de sapatos especiais Considerar cirurgia profilática se a deformidade não puder ser acomodada com segurança nos sapatos. Continuar a educação do paciente	A cada 3 a 6 meses, por médico especialista
2	DAP ≠ PSP	Considerar o uso de sapatos especiais Considerar consulta com especialista vascular para seguimento conjunto	A cada 2 ou 3 meses, por médico especialista
3	História de úlcera ou amputação	Considerar o uso de sapatos especiais Considerar consulta com especialista vascular para seguimento conjunto se DAP estiver presente	A cada 1 ou 2 meses, por médico especialista

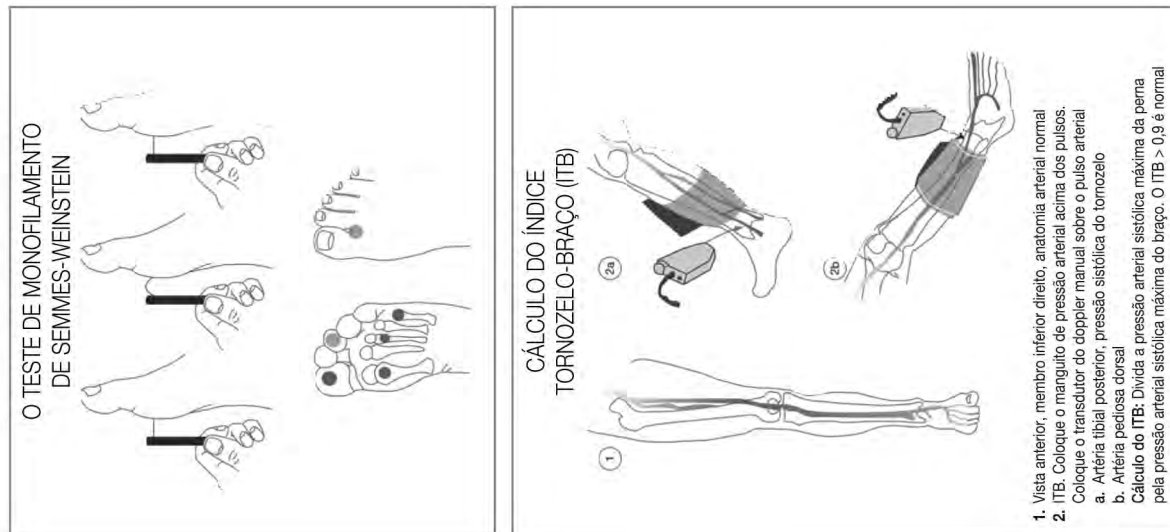
PSP = Perda de Sensibilidade Protetora
DAP = Doença Arterial Periférica

*EDUCAÇÃO DO PACIENTE

- Instruir o paciente sobre os seguintes aspectos:
- Calçados apropriados e não andar descalço, mesmo dentro de casa
 - Inspeção diária dos pés – observar o espaço entre os dedos e a planta dos pés
 - Informar imediatamente a ocorrência de qualquer lesão, descoloração ou edema dos pés

© 2008 American Diabetes Association
Desenvolvido por David G. Armstrong, DPM, PhD e Lawrence A. Lavery, DPM, MPH, Adaptado de *Clinical Care of the Diabetic Foot*, Armstrong, D.G., e L.A. Lavery, 2006, Alexandria, Virginia, American Diabetes Association.

Traduzido e adaptado pelos Drs. Augusto Pinazzoni (SP) e Hermelinda Cordeiro Pedrosa (DF). Contribuição: Dr. Fábio Batista (SP), Charrela para uso no Brasil da Sociedade Brasileira de Diabetes, Departamento de Pé Diabético, Diretora Dra. Hermelinda Cordeiro Pedrosa, Dra. Marli de Brito Gomes - Gestão 2009-2009 • Dr. Saulo Cavalcanti - Gestão 2010-2011



1. Vista anterior, membro inferior direito, anatomia arterial normal
2. ITB. Coloque o manguito de pressão arterial acima dos pulsos. Coloque o transdutor do doppler manual sobre o pulso arterial
 - a. Arteria tibial posterior, pressão sistólica do tornozelo
 - b. Arteria pediosa dorsal

Cálculo do ITB: Divida a pressão arterial sistólica máxima da perna pela pressão arterial sistólica máxima do braço. O ITB > 0,9 é normal

Adaptado de: Kahn, M et al., *Jama* 2005; 293:538-46. Copyright © 2006, American Medical Association. Todos os direitos reservados.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION
GUIA DE BOLSO
PARA EXAME DOS PÉS
O EXAME DO PÉ DIABÉTICO

Avaliação	Testes	Achados Significantes
História do paciente		<ul style="list-style-type: none"> Ulceração prévia nos pés Amputação prévia Diabetes > 10 anos A1C ≥ 7% Visão comprometida Sintomas neuropáticos Claudicação Pele seca Ausência de pelos Unhas encurvadas ou ponteadas Masserção interdigital Ulceração
Exame dermatológico		
Rastreo para neuropatia	<ul style="list-style-type: none"> Monofilamento Semmes-Weinstein (10g) Limiar de percepção vibratória 	<ul style="list-style-type: none"> Perda de percepção em um ou mais locais de testes Limite de percepção vibratória > 25 volts
Avaliação vascular	<ul style="list-style-type: none"> Diapaseo (128 Hz) Palpação dos pulsos pedoso dorsal e tibial posterior Índice tornozelo-braço (ITB) 	<ul style="list-style-type: none"> Percepção vibratória anormal Pulsos ausentes ITB < 0,90 é consistente com doença arterial periférica
Avaliação biomecânica do pé	<ul style="list-style-type: none"> Flexão plantar ou dorsiflexão do tornozelo e halux (bilateralmente) Observar a deambulação do paciente Inspeção dos sapatos do paciente Inspeção das deformidades 	<ul style="list-style-type: none"> Mobilidade articular diminuída Visão diminuída, marcha alterada, necessidade de órteses Os sapatos ajustam-se mal aos pés do paciente Incapacidade do paciente de ver e alcançar os pés Cravs, calosidades, halux valgus Cabeças de metatarsos proeminentes Dedo em martelo, em garra

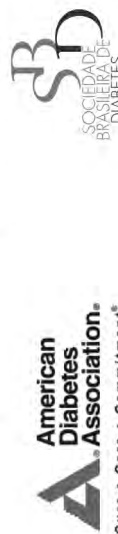


Figura 4 Guia de bolso para exame dos pés.

GUIA GERAL PARA PRESCRIÇÃO DE CALÇADOS COM BASE NO ESTADO DE RISCO

NÍVEL DE ATIVIDADE			
Baixo	Moderado	Alto	
Deformidade, úlcera plantar, prévia, calos, alta pressão	Calçado esportivo ou com altura profunda com uma palmilha espessa (confeção individualizada, preferencialmente)	Calçado esportivo ou com altura profunda com uma palmilha espessa, considerar o calçado em mata-borrão (rocker bottom)	Calçado esportivo ou com altura profunda com uma palmilha espessa, considerar o solado em mata-borrão (rocker bottom); considerar calçados de confeção individualizada (sob medida) com palmilhas mais espessas; considerar a descarga
Moderado	Calçado esportivo ou com altura profunda com uma palmilha espessa	Calçado esportivo ou com altura profunda com uma palmilha espessa, considerar o solado em mata-borrão (rocker bottom)	Calçados de confeção individualizada (sob medida), com palmilhas espessas, com descarga, com solado em mata-borrão (rocker bottom)
Grave	Calçados de confeção individualizada (sob medida), com palmilhas espessas		Calçados de confeção individualizada (sob medida), com palmilhas espessas, com descarga mais complexa, com solado em mata-borrão (rocker bottom)

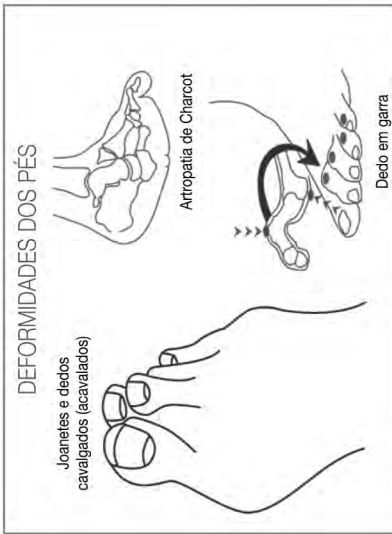


Figura 5 Guia de bolso para exame dos pés.

INFECÇÃO NO PÉ DIABÉTICO

Tipo de Infecção	Tratamento	Duração de Tratamento
Úlceras não infectadas	Não requerem terapia antibiótica	
Infecção leve	Penicilinas semi-sintéticas (dicloxacilina, cloxacilina, flucloxacilina) ou cefalosporinas de 1ª geração (cefalexina). Tratar ambulatorialmente exceto se contra-indicado	Geralmente 1 a 2 semanas
Infecção moderada	Cobertura de amplo espectro caso seja necessário antibiograma empírico de urgência. As escolhas mais apropriadas incluem a classe dos carbapenems (ertapenem, imipenem) ou uma penicilina/inibidores da penicilinase (piperacilina-tazobactam, ampicilina-sulbactam ou amoxicilina-clavulanato). Combinações de fluoroquinolona (ciprofloxacina ou levofloxacina) com clindamicina	Duas a quatro semanas, na ausência de envolvimento ósseo
Infecção grave	Se houver história prévia ou forte suspeita de infecção por estafilococo metilcristina-resistente (MRSA), considerar o uso empírico da classe das oxazolidinonas (linezolida) ou a classe dos glicopeptídeos (vancomicina)	
Osteomielite	Hospitalização pode ser necessária para intervenção cirúrgica Conduta similar à exposta acima, mas requer tratamento urgente com hospitalização inicial e antibióticos por via endovenosa	Duas a quatro semanas dependendo da natureza de qualquer cirurgia e da presença de bacteremia
	Diagnóstico difícil. O tratamento requer consideração tanto de ressecção cirúrgica de ossos infectados ou necróticos e terapia antimicrobiana. Em alguns casos, terapia antimicrobiana supressiva, isoladamente	Todo o osso envolvido é removido (cirurgia ablativa); tratamento baseado no envolvimento de tecidos moles; e se não houver infecção, recomenda-se profilaxia por até 72 horas, se houver infecção, tratamento por duas semanas
		Ossos remanescentes infectados mas viáveis: tratamento por 4 a 6 semanas
		Ossos inviáveis remanescentes: mínimo de 6 a 12 semanas (esquemas antibióticos de longo prazo são utilizados algumas vezes para suprimir a infecção, ao invés de tentar curá-la)

SISTEMA DA UNIVERSIDADE DO TEXAS PARA CLASSIFICAÇÃO DE ÚLCERAS DO PÉ

Gravidade	Descrição	Estágio
0	Lesão pré ou pós ulcerativa	A-D
1	Superficial	A-D
2	Atinge o tendão ou a cápsula	A-D
3	Atinge o osso	A-D

ESTÁGIOS:
A = sem infecção ou isquemia; **B** = infecção;
C = isquemia; **D** = infecção + isquemia

RESUMO DAS INDICAÇÕES PARA DIFERENTES CURATIVOS E DISPOSITIVOS

Aparência da lesão	Alternativas terapêuticas
Presença de tecido necrótico escurecido e seco	<ul style="list-style-type: none"> Hidrogel Debridamento
Presença de fibrina ou tecido necrótico úmido	<ul style="list-style-type: none"> Hidrocolóide Hidrocol, se apresentar leve exudato Alginato, se apresentar exudato intenso
Lesão cavitada ou osso exposto	<ul style="list-style-type: none"> Terapia com pressão negativa Gel hidrocolóide Cobertura hidrocelular ou espumosa
Lesão bastante exudante	<ul style="list-style-type: none"> Alginato Hidrocolóides de "nova geração" Cobertura hidrocelular ou espumosa
Lesão em processo de granulação	<ul style="list-style-type: none"> Hidrocolóide Cobertura hidrocelular ou espumosa Tecido produzido por bio-engenharia Hidrofibra Alginato
Lesão superficial ou abração dérmica, queimadura superficial ou no local de enxertia de pele	<ul style="list-style-type: none"> Hidrocolóide Cobertura hidrocelular ou espumosa Hidrocol Filme Tule de náilon ou rayon e interface
Lesão com odor desagradável intenso	<ul style="list-style-type: none"> Curativos de carvão ativado

CRITÉRIOS GLOBAIS MÍNIMOS

- **Peso:** < 400 g (máximo: 480 g).
- **Parte anterior (frente):** ampla, com largura e altura suficientes para acomodar os dedos. Modelos com até três larguras.
- **Parte externa:** couro macio e flexível.
- **Forração interna:** em couro de carneiro, microfibras antialérgica e antibacteriana, passível de absorver o suor.
- **Entressola:** palmilhado com fibras de densidade variável.
- **Solado:** não flexível, do tipo mata-borrão, com redução de impacto e antiderrapante, de couro ou borracha densa, colado ou costurado, espessura mínima de 20 mm.
- **Contraforte rígido e prolongado:** para acomodar e ajustar o retropé, prevenindo atrito no calcâneo e/ou maléolo.
- Ausência de costuras e/ou dobras internas.
- Colarinho almofadado.
- Lingueta prolongada.
- Gáspea complacente, com altura para o dorso do pé.
- Palmilha removível.
- **Abertura e fechamento:** com calce regulável (velcro ou cadarço não encaixado e mínimo de ilhoses: tipo blucher).
- Cabedal de material não sintético.
- **Numeração:** um ponto ou meio ponto e ao menos duas larguras.
- Salto 2 cm.
- Rigidez no médio pé.
- Fixação no calcanhar.

Para facilitar a aquisição para dispensação aos pacientes com PSP e/ou DAP e/ou deformidades e passado de úlceras (riscos 1-2-3), sugerem-se as seguintes descrições, com base no Med-Care (Estados Unidos) e no Selo SBD: calçados ortopédicos, anatômicos, com numeração em ponto e meio ponto, formas hiperprofundas, com no míni-

mo três larguras de base diferentes, confeccionados com forração e solados especiais, para reduzir pontos de atrito ou compressão, dotados de palmilhas removíveis e especiais, para pés neuropáticos de criança ou adulto, com base tipo rocker (mata-borrão), contraforte reforçado, colar e pala almofadados.

REFERÊNCIAS

1. Pedrosa HC, Andrade A. (trads). Consenso Internacional sobre Pé Diabético. Grupo de Trabalho Internacional sobre Pé Diabético. Versão Brasileira; 2001, SES-DF e Ministério da Saúde; versão 2003, 2007, 2009, 2011: disponível em www.idf.org/bookshop.
2. Unwin N. The diabetic foot in the developing world. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008; 24(Suppl 1):S31-S33.
3. Reiber GE, LeMaster JW. Epidemiology and economic impact of foot ulcers. In: Boulton AJM, Cavanagh P, Rayman G (eds). *The Foot in Diabetes*. 4th edition. John Wiley and Sons (Chichester). 2006; 1:1-16.
4. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with Diabetes. *JAMA.* 2005; 293:217-28.
5. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputations. Basis for prevention. *Diabetes Care.* 1990; 13:513-21.
6. Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet.* 2005; 366:1719-24.
7. Boulton AJ. The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008; 24(Suppl 1):S3-6.
8. Ragnarson T, Apelqvist J. Health economic consequences of diabetic foot lesions. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(suppl 2):S132-S139.
9. Rezende KF, Ferraz MB, Malerbi DA, Melo NH, Nunes MP, Pedrosa HC, Chacra AR. Predicted annual costs for inpatients with diabetes and foot ulcers in a developing country — a simulation of the current situation in Brazil. *Diabetes UK. Diabetic Medicine.* 2010; 27:109-12.
10. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC et al. Diabetic Neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005; 28:956-62.
11. Tapp R, Shaw J. Epidemiology of diabetic neuropathy. In: *Diabetic Neuropathy*. Tesfaye S, Boulton AJM, editors. Oxford, Oxford Diabetes Library. 2009; 1:1-8.
12. Pedrosa HC. *Neuropatia Diabética*. Sociedade Brasileira de Diabetes, e-book. 2007, 2011. Disponível em: www.diabetes.org.br.
13. Daousi C, MacFarlane JA, Woodward A, Nurmikko TJ, Bundred PE, Benbow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med.* 2004; 21:976-82.
14. Van Schie CHM. Neuropathy: mobility and quality of life. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008; 24(Suppl 1):S45-S51.
15. Masson EA, Hay EM, Stockley I, Betts RP, Boulton AJM. Abnormal foot pressures alone may not cause ulceration. *Diabet Med.* 1989; 6:426-9.
16. Fernando DJ, Masson EA, Veves A, Boulton AJM. Relationship of limited joint mobility to abnormal foot pressures and diabetic foot ulceration. *Diabetes Care.* 1991; 14:8-11.
17. Veves A, Murray HJ, Young MJ, Boulton AJM. The risk of foot ulceration in diabetic patients with high foot

- pressure: a prospective study. *Diabetologia*. 1992; 35:660-3.
18. American Diabetes Association Consensus Statement (endorsed by the Vascular Disease Foundation). Peripheral Arterial Disease in People with Diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26:3333-41.
 19. Jude ED, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes—a review. *Diabet Med*. 2010; 27:4-14.
 20. Schaper NC, Andros G, Apelqvist J, Bakker K, Lammer J, Lepantalo M, Mills JS, Reekers J, Shearman CP, Zierler RE, Hinchliffe RJ. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in diabetic patients with a foot ulcer. A progress report of the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012; 28(Suppl 1):218-24.
 21. Schaper NC. Lessons from Eurodiabele. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012; 28(Suppl 1):21-6.
 22. Lobmann R, Ambrosch A, Schultz G, Walman K, Schiweck S, Lehnert H. Expression of matrix-metalloproteinases and their inhibition in the wounds of diabetic and nondiabetic patients. *Diabetologia*. 2002; 45:1011-6.
 23. Schaper NC, Huijberts M, Pickwell K. Neurovascular control and neurogenic inflammation in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008; 24(Suppl 1):S40-S44.
 24. Monier VM, Stevens VJ, Cerami A. Maillard reactions involving proteins and carbohydrates in vivo: relevance to diabetes mellitus and aging. *Prog Food Nutr Sci*. 1981; 5:315-27.
 25. Ahmed NS. Advanced glycation endproducts – role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005; 67:3-21.
 26. Miyazaki A, Nakayama H, Horiuchi S. Scavenger receptors that recognize AGES. *Trends Cardiovasc Med*. 2002; 12:258-62.
 27. Bierhaus A, Haslbeck KM, Humpert PM et al. Loss of pain perception in diabetes is dependent on a receptor of the immunoglobulin superfamily. *J Clin Invest*. 2004; 114:1741-51.
 28. Misur I, Zarkovic K, Barada A, Batelja L, Milicevic Z, Turk Z. AGES in type 2 diabetes with neuropathy. *Acta Diabetol*. 2004; 41(4):158-66.
 29. Meerwaldt R, Links TP, Graaf R et al. Increased accumulation of skin AGES precedes and correlates with clinical manifestation of diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2005; 48:1644-73.
 30. Lapolla A, Piarulli F, Sartore G et al. AGES and antioxidant status in type 2 diabetic patients with and without peripheral arterial disease. *Diabetes Care*. 2007; 30:670-8.
 31. Jeffcoate WJ, Game F, Cavanagh PR. The role of proinflammatory cytokines in the cause of neuropathic osteoarthropathy (acute Charcot foot) in diabetes. *Lancet*. 2005; 366:2058-61.
 32. Armstrong DG. Loss of protective sensation: a practical evidence based definition. *J Foot Ankle Surg*. 1999; 38:79-80.
 33. Abbot CA, Carrington AL, Ashe H et al. The north-west diabetes foot care study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community based patient cohort. *Diabet Med*. 2002; 20:377-84.
 34. Boulton AJM. The diabetic foot: from art to science. The 18th Camillo Golgi Lecture. *Diabetologia*. 2004; 47: 1343-53.
 35. Gomes MB, Gianella D, Faria M, Tambascia M, Fonseca RM, Réa R, Macedo G, Modesto Filho J, Schmid H, Bittencourt AV, Cavalcanti S, Rassi N, Pedrosa H, Dib SA. Prevalence of the Type 2 diabetic patients within the targets of care guidelines in daily practice: a multicenter study in Brazil. *Rev Diabetic Stud*. 2006; 3:73-8.
 36. Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Davignon DR, Smith DG. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer: the Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care*. 1999; 22:1036-42.
 37. Rith-Najarian SJ, Stolusky T, Gohdes DM. Identifying diabetic patients at risk for lower extremity amputation in a primary health care setting. *Diabetes Care*. 1992; 15:1386-9.
 38. Pham H, Armstrong DG, Harvey C, Harkless LB, Giurini JM, Veves A. Screening techniques to identify the at risk patients for developing diabetic foot ulcers in a prospective multicenter trial. *Diabetes Care*. 2000; 23:606-11.
 39. Armstrong DG, Lavery LA, Vela SA, Quebedeaux TL, Fleischli JG. Choosing a practical screening instrument to identify patients at risk for diabetic foot ulceration. *Arch Intern Med*. 1998; 158:289-92.
 40. Mayfield JE, Sugarman JR. The use of Semmes-Weinstein monofilament and other threshold tests for preventing foot ulceration and amputation in people with diabetes. *J Fam Practice*. 2000; 49:S17-S29.
 41. Boulton AJM, Armstrong D, Albert S, Fryberg R, Hellman R, Kirkman M, Lavery L, Lemaster J, Mills J, Mueller M, Sheehan P, Wukich D. ADA-AACE Task Force. *Diabetes Care*. 2008; 31:1679-85.
 42. Booth J, Young MJ. Differences in the performance of commercially available 10 g-monofilaments. *Diabetes Care*. 2000; 23:984-8.

43. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012; 28(Suppl 1): 225-31.
44. Young MJ, Breddy JL, Veves A, Boulton AJM. The prediction of diabetic neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds: a prospective study. *Diabetes Care.* 1994; 17:557-60.
45. Pérez JAM, Vitarella G, Guzmán JR, Pedrosa HC, Rojas N, Braver JD et al. Guías ALAD de Pie Diabético. *Rev da ALAD.* 2010 Jun; XVII (2):73-84.
46. Pedrosa HC. *Neuropatia Diabética.* E-book, 2011. Disponível em: www.diabetes.org.br
47. Patasky Z, Assal JP, Conne P et al. Plantar pressure distribution in type 2 diabetic patients without peripheral neuropathy and peripheral vascular disease. *Diabet Med.* 2005; 22:762-7.
48. Boulton AJM. The pathway to ulceration. In: Boulton AJM, Cavanagh O, Rayman G, editors. *The Foot in Diabetes.* 4th edition. Chichester, England: John Wiley & Sons; 2006; (5):51-67.
49. Silvino N, Evanski PM, Waugh TR. The Harris and Beath footprinting mat: diagnostic validity and clinical use. *Clin Orthop* 1980; 151:265-9.
50. Pedrosa HC, Gomes EB, Assis MA et al. Is a mat just a mat? *Proceedings: Diabetic Foot Study Group.* Chalkidiki, Greece: EASD; 2005.
51. Van Schie CHM, Abbot CA, Vileikyte L et al. A comparative study of Podotrack, a simple semiquantitative plantar pressure measuring device and the optical pedobarograph in the assessment of pressures under the diabetic foot. *Diabetic Med.* 1999; 16:154-9.
52. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58(19):2020-45.
53. Young RJ. The organization of diabetic foot care: evidence-based recommendations. In: Boulton AJM, Cavanagh PR, Rayman G (eds). *The foot in diabetes* 4th edition. J Wiley and Sons, Chichester, UK: 2006; 398-403.
54. Pedrosa HC, Leme LAP, Novaes C et al. The diabetic foot in South America: progress with the Brazilian Save the Diabetic Foot Project. *Int Diabetes Monitor.* 2004; 16(4):17-24.
55. Rezende KF, Ferraz MB, Malerbi DA, Melo NH, Nunes MP, Pedrosa HC, Chacra AR. Direct costs and outcomes for inpatients with diabetes mellitus and foot ulcers in a developing country: The experience of the public health system of Brazil. *Diabetes Metabol Syndrome. Clinical Res Rev* 3. 2009; 228-32.
56. Bakker K, Abbas ZG, Pendsey S. Step by Step, improving diabetic foot care in the developing world. A pilot study for India, Bangladesh, Sri Lanka and Tanzania. *Practical Diabetes International.* 2006; 23(8):365-9.
57. 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.
58. National Institute of Clinical Excellence (NICE). *Clinical Guidelines 10. Type 2 Diabetes: Prevention and Management of Foot Problems.* London: NICE; Jan 2004. Available at: www.nice.org.uk.
59. National Institute of Clinical Excellence (NICE). *Clinical Guidelines 119. Type 2 Diabetes: Prevention and Management of Foot Problems.* London: NICE; Jan 2004. Available at: www.nice.org.uk/guidance/CG119.
60. Brill V, Perkins B. *Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee.* *Neuropathy.* 2008; S140.
61. Bowering K, Ekoé JM, Kalla TP. *Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee.* *Foot Care.* 2008; S143.
62. The Diabetes Control and Complications Trial (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.
63. Martin CL, Albers J, Herman WH, Cleary P, Waberski B, Greene DA, Stevens JM, Feldman EV. Neuropathy among the Diabetes Control and Complications Trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care.* 2006; 29(2):340-4.
64. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 Diabetes. (UKPDS 33). *Lancet.* 1998; 352:837-53.
65. Litzelman DK, Slemenda CW, Langerfeld CD et al. Reduction of lower extremity clinical abnormalities in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1993; 119:36-41.

66. McCabe CJ, Stevenson RC, Dolan AM. Evaluation of a diabetic foot screening and protection programme. *Diabet Med*. 1998; 15:80-4.
67. Dargis V, Pantelejeva O, Jonushaite A et al. Benefits of a multidisciplinary approach in the management of recurrent diabetic foot ulceration in Lithuania: a prospective study. *Diabetes Care*. 1992; 22:1428-31.
68. Diretrizes Brasileiras para o Tratamento das Infecções em Úlceras Neuropáticas dos Membros Inferiores. 2010; 14(1):1413.
69. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care*. 1998 May; 21(5):855-9.
70. Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I et al. A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems. *Diabetes Care*. 2001 Jan; 24(1):84-8.
71. Pedrosa HC, Pimazoni A (trads.). Guia de Bolso para Exame dos Pés. 2010. Disponível em <www.diabetes.org.br>.

Diabetes *mellitus* gestacional: diagnóstico, tratamento e acompanhamento pós-gestação

INTRODUÇÃO

Diabetes *mellitus* gestacional (DMG) é a intolerância aos carboidratos diagnosticada pela primeira vez durante a gestação e que pode ou não persistir após o parto.¹⁻³ É o problema metabólico mais comum na gestação e tem prevalência entre 3% e 25% das gestações, dependendo do grupo étnico, da população e do critério diagnóstico utilizado.^{4,5} Muitas vezes representa o aparecimento do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) durante a gravidez. A incidência de DMG está aumentando em paralelo com o aumento do DM2. Os fatores de risco para DMG encontram-se no Quadro 1.

RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO

Não existe, até o momento, consenso na literatura sobre a indicação do ras-

treamento e sobre o método diagnóstico do DMG. A maioria das recomendações advém de consensos de especialistas.⁷⁻¹⁰ (D)

Na primeira consulta pré-natal deve ser solicitada glicemia de jejum. Caso o valor encontrado seja ≥ 126 mg/dL, é feito o diagnóstico de diabetes *mellitus* pré-gestacional. Caso glicemia plasmática em jejum ≥ 92 mg/dL e < 126 mg/dL, é feito o diagnóstico de DMG. Em ambos os casos, deve ser confirmado o resultado com uma segunda dosagem da glicemia de jejum. Caso a glicemia < 92 mg/dL, a gestante deve ser reavaliada no segundo trimestre.

A investigação de DMG deve ser feita em todas as gestantes sem diagnóstico prévio de diabetes. Entre a 24ª e 28ª semana de gestação deve-se realizar TOTG com dieta sem restrição de

carboidratos ou com, no mínimo, ingestão de 150 g de carboidratos nos três dias anteriores ao teste, com jejum de 8 horas. Existem diferentes métodos sendo atualmente utilizados para o diagnóstico do DMG (Quadro 2). Em 2010, o 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 liga a hiperglicemia materna a eventos perinatais adversos.¹⁰⁻¹¹ Foram propostos, então, novos pontos de corte para o jejum, em 1 e 2 horas, que são ≥ 92 mg/dL, ≥ 180 mg/dL e ≥ 153 mg/dL, respectivamente. Segundo esses novos critérios, um valor anormal já leva ao diagnóstico de DMG¹¹ (Quadro 2). A utilização do critério proposto pelo IADPSG não é consenso mundial. Até o momento, apesar de existir um grupo de trabalho estudando esta questão, ainda não foi publicado um posicionamento oficial da Organização Mundial da Saúde (OMS). A SBD, mesmo com as limitações apresentadas, sugere a utilização dos novos critérios internacionais, pois são os únicos determinados por estudo que demonstrou associação entre os valores da glicemia materna e os desfechos perinatais (Quadro 3).

QUADRO 1 Fatores de risco para diabetes gestacional

Idade de 35 anos ou mais
Sobrepeso, obesidade ou ganho excessivo de peso na gravidez atual
Deposição central excessiva de gordura corporal
História familiar de diabetes em parentes de primeiro grau
Crescimento fetal excessivo, polidrâmnio, hipertensão ou pré-eclâmpsia na gravidez atual
Antecedentes obstétricos de abortamentos de repetição, malformações, morte fetal ou neonatal, macrossomia ou DMG
Síndrome de ovários policísticos
Baixa estatura (menos de 1,5 m) ⁶

QUADRO 2 Diagnóstico de DMG com TOTG com ingestão de 75 g de glicose

	OMS ¹	NIH/2012 ^{10*}	INTERNATIONAL ASSOCIATION OF THE DIABETES AND PREGNANCY STUDY GROUPS** (IADPSG, 2010 ⁷) DA/2011 SBD/2011
Jejum	–	95 mg/dℓ	92 mg/dℓ
1 hora	–	180 mg/dℓ	180 mg/dℓ
2 horas	140 mg/dℓ	155 mg/dℓ	153 mg/dℓ

*Dois valores alterados confirmam o diagnóstico.

** Um valor alterado já confirma o diagnóstico.

OMS: Organização Mundial da Saúde; NIH: National Institute of Health/USA; ADA: American Diabetes Association; SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes.

QUADRO 3 Potenciais vantagens e desvantagens do uso do critério diagnóstico para DMG proposto pela International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)

PRÓ	CONTRA
Único cujos valores determinados pelo risco de complicações perinatais	Não há validação da eficácia da intervenção
Tem potencial de prevenir epidemia de obesidade	Percentual significativo de macrosomia fetal não tem correlação com DMG
Capacidade de detectar precocemente risco de macrosomia e hiperinsulinemia fetal	Aumento do número de indicação de parto cirúrgico
Custo-eficácia para prevenção de DM2 na mulher afetada ¹²⁻¹³	Sobrecarga do sistema de saúde

TRATAMENTO

Evidências recentes sugerem que a intervenção em gestantes com DMG pode diminuir a ocorrência de eventos adversos na gravidez (B).¹⁴⁻¹⁶

O tratamento inicial do DMG consiste em orientação alimentar que permita ganho de peso adequado e controle metabólico (A).¹⁷ O cálculo do valor calórico total da dieta pode ser feito de acordo com o índice de massa corporal (IMC)^{18,19} e visa a permitir ganho de peso em torno de 300 g a 400 g por semana, a partir do segundo trimestre de gravidez. O valor calórico total prescrito deve ter 40% a 45% de carboidratos, 15% a 20% de proteínas e 30% a 40% de gorduras (A).¹⁹ Podem-se utilizar adoçantes artificiais (aspartame, sacarina, acesulfame-K e sucralose) com moderação (B).^{20,21}

A prática de atividade física deve fazer parte do tratamento do DMG, respeitando-se as contraindicações obstétricas (B).^{22,23}

Recomenda-se o monitoramento das glicemias capilares quatro a sete vezes por dia pré e pós-prandiais, especialmente nas gestantes que usam insulina. Se após duas semanas de dieta os níveis glicêmicos permanecerem elevados (jejum \geq 95 mg/dℓ e 1 hora pós-prandial \geq 140 mg/dℓ, ou 2 horas pós-prandiais \geq 120 mg/dℓ), deve-se iniciar tratamento farmacológico (B).¹⁸ O critério de crescimento fetal para iniciar a insulinoterapia é uma alternativa sugerida por Buchanan quando a medida da circunferência abdominal fetal for igual ou superior ao percentil 75 em uma ecografia realizada entre a 29^a e a 33^a semana de gestação (B).²⁴

A dose inicial de insulina deve oscilar em torno de 0,5 U/kg, com ajustes individualizados para cada caso (B).²⁵ 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).^{26,27} O análogo de ação prolongada detemir, após a conclusão de um estudo randomizado controlado realizado em mulheres com DM1,²⁸ foi recentemente classificado pela agência reguladora norte-americana, a Food and Drug Administration (FDA), como B para uso durante a gestação. Ainda não há um posicionamento da agência brasileira (Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa). O uso de insulina glargina ainda não está oficialmente

recomendado, apesar de muitos relatos, com um número pequeno de casos, evidenciarem a segurança dessa insulina na gravidez (C).⁹

Um número crescente de estudos mostra a segurança do uso na gestação dos antidiabéticos orais, glibenclamida e metformina, porém, no momento não possibilitam sua recomendação generalizada (B).^{30,31} Outros agentes orais são contraindicados.

PARTO

A conduta obstétrica de uso de corticosteroides para maturação pulmonar fetal não é contraindicada, mas eles devem ser administrados de forma concomitante ao monitoramento intensivo da glicemia e aos ajustes na dose da insulina. Também, se necessário, podem-se utilizar tocolíticos para inibir o trabalho de parto prematuro (D).^{32,33}

As gestantes com ótimo controle metabólico e que não apresentam antecedentes obstétricos de morte perinatal, macrossomia ou complicações associadas, como hipertensão, podem aguardar a evolução espontânea para o parto até o termo.²⁰ Não se indica cesariana pelo DMG, sendo a via de parto uma decisão obstétrica.

No parto programado, a gestante necessita permanecer em jejum, devendo-se suspender a insulina *neutral protamine Hagedorn* (NPH) e infundir uma solução de glicose a 5% ou 10% intravenosamente, com controle horário da glicemia capilar; se necessário, administrar infusão contínua de insulina intravenosa com baixas doses (1-2 unidades/hora) ou insulina regular, lispro ou asparte subcutânea, conforme as glicemias capilares. Quando o parto for de início espontâneo e já se tiver administrado a insulina diária, recomenda-se manutenção de um acesso

venoso com infusão contínua de solução de glicose, além do monitoramento da glicemia capilar a cada hora. Durante o trabalho de parto, deve-se manter a glicemia em níveis entre 70 e 120 mg/dL.¹⁸ É fundamental a presença de um neonatologista na sala de parto.

PÓS-PARTO

No primeiro dia após o parto, os níveis de glicemia devem ser observados e a insulina basal deve ser suspensa. Orienta-se a manutenção de uma dieta saudável. A maioria das mulheres apresenta normalização das glicemias nos primeiros dias após o parto. Deve-se estimular o aleitamento natural.³⁴ Caso ocorra hiperglicemia durante esse perí-

odo, a insulina é o tratamento indicado. Deve-se evitar a prescrição de dietas hipocalóricas durante o período de amamentação.

É recomendado reavaliar a tolerância à glicose a partir de seis semanas após o parto com glicemia de jejum^{2,9} ou com um teste oral com 75 g de glicose,¹ dependendo da gravidade do quadro metabólico apresentado na gravidez (B). Nas revisões ginecológicas anuais, é fundamental recomendar a manutenção do peso adequado, revisando as orientações sobre dieta e atividade física, e incluir a medida da glicemia de jejum.³⁵ Em torno de 15% a 50% das mulheres com DMG desenvolvem diabetes ou intolerância à glicose após a gestação.³⁶

QUADRO 4 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
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 75g de glicose anidra VO	A
A quantidade de calorias ingeridas deve ser baseada no IMC. O valor calórico total recomendado deve ser composto por: 40%-45% de carboidratos, 15%-20% proteínas e 30%-40% lipídeos	B
A prática de atividade física promoverá uma sensação de bem-estar, menos ganho de peso, redução da adiposidade fetal, melhor controle glicêmico e menos problemas durante o parto. A atividade física é contraindicada em casos de: hipertensão induzida pela gravidez, ruptura prematura de membranas, parto prematuro, sangramento uterino persistente após o segundo trimestre, restrição de crescimento intrauterino	A
A recomendação de medicamentos antidiabéticos orais glibenclamida e metformina no diabetes gestacional tem sido utilizada em alguns países. Estudos recentes têm mostrado a segurança da metformina e glibenclamida durante a gravidez, porém ainda existem dúvidas dos efeitos a longo prazo para a mãe e o filho	B
O uso de análogos de insulina de ação rápida, tais como a insulina aspart e lispro, é seguro durante a gravidez, propiciando um melhor controle dos níveis de glicemia pós-prandial e menor ocorrência de hipoglicemia. A insulina NPH humana é a primeira escolha entre as insulinas basais	A

(continua)

QUADRO 4 Recomendações e conclusões finais (*continuação*)

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
O análogo de insulina de ação prolongada Glargina tem-se mostrado seguro para utilização no diabetes gestacional, mas os relatos são de um número pequeno de casos e não 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 do NPH quanto ao controle glicêmico e à taxa de hipoglicemia. Faltam estudos em diabetes gestacional	B
Deve-se realizar um TOTG com 75 g de glicose seis semanas após o parto para avaliar o <i>status</i> glicêmico da paciente. Caso o teste esteja normal, realizar ao menos uma glicemia de jejum anualmente	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

- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization, 1999.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997; 20:1183-97.
- Oppermann MLR, Reichelt AJ, Schmidt MI. Diabetes e gestação. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ (eds.). *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, Spichler ER, Pousada JM, Teixeira MM, Yamashita T; Brazilian Gestational Diabetes Study Group. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2001 Jul; 24(7):1151-5.
- Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, Lowe LP, Coustan DR, Hod M, Oats JJ, Persson B, Trimble ER; HAPO Study Cooperative Research Group. 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 Mar; 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; 43:848-51.
- International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group Recommendations on diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010; 33:676-82.
- Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Manual das gestações de alto risco. 2011. Disponível em: http://www.febrasgo.com.br/extras/downloads/gestacao_alto-risco_30-08.pdf.
- Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. Committee Opinion No. 504. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2011; 118:751-3.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference: Diagnosing Gestational Diabetes Mellitus. 2013 march. Disponível em: <http://prevention.nih.gov/cdp/conferences/2013/gdm/final-statement.aspx>.
- Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. The HAPO Study cooperative research group. *N Engl J Med*. 2008; 358:1991-2002.
- Mission JF, Ohno MS, Cheng YW, Caughey AB. Gestational diabetes screening with the new IADPSG guidelines: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Oct; 207(4):326.e1-9.
- Werner EF, Pettker CM, Zuckerwise L, Reel M, Funai EF, Henderson J, Thung SF. 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 Mar; 35(3):529-35.
- 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: 2477-86.
- Landon MB, Spong CY, Thom E et al. Multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 361:1339-48.

16. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and Harms of Treating Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med.* 2013 May 28. doi: 10.7326/0003-4819-159-2-201307160-00661.
17. Schirmer J et al. Assistência pré-natal: manual técnico. Brasília: Secretaria de Políticas de Saúde-SP/Ministério da Saúde, 2000; 66p.
18. American Diabetes Association Medical management of pregnancy complicated by diabetes. 3 ed. American Diabetes Association, Clinical Education Series. 2000.
19. Franz MJ, Horton ES, Bantle JP et al. Nutrition principles for the management of diabetes and related complications. *Diabetes Care.* 1994; 17(5):490-518.
20. ADA Reports. Position of the American Dietetic Association: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Am Diet Assoc.* 2004; 255-75.
21. ADA Reports. Position of the American Dietetic Association: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *J Am Diet Assoc.* 2002; 1022:1479-90.
22. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diabetes and pregnancy. Technical Bulletin. 1994.
23. Davies GAL, Wolfe LA, Mottola MF, MacKinnon C. Joint SOGC/CSEP clinical practice guideline: exercise in pregnancy and the postpartum period. *Can J Appl Physiol.* 2003; 28:329-41.
24. Buchanan T, Kjos SL, Montoro MN et al. Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild diabetes. *Diabetes Care.* 1994; 17:275-83.
25. Hadden DR. When and how to start insulin treatment in gestational diabetes: a UK perspective. *Diabetic Med.* 2001; 18:960-4.
26. 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; 22:1422-7.
27. Pettitt DJ, Kolaczynski JW, Ospina P, Jovanovic L. Comparison of an insulin analog, insulin aspart, and regular human insulin with no insulin in gestacional diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003; 26:183-6.
28. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Garcia SD, Brøndsted L, Jovanovic L, Damm P, McCance DR; on behalf of the Detemir in Pregnancy Study Group. 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 Jul 30.
29. Negrato CA, Rafacho A, Negrato G et al. Glargine vs NPH insulin therapy in pregnancies complicated by diabetes: an observational cohort study. *Diab Res Clin Pract.* 2010; 89(1):46.
30. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenaks EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2000; 343:1134-8.
31. Rowan JA, Hague WM, Wanzhen G, Battin M, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358(19):2003-15.
32. Secretaria de Políticas, Área Técnica da Saúde da Mulher. Avaliação da vitalidade. In: Gestação de alto risco. Brasília: Ministério da Saúde, 2000; p.131.
33. Landon MB, Gabbe SG. Antepartum fetal surveillance in gestational diabetes mellitus. *Diabetes.* 1985; 34 (suppl. 2):50-4.
34. Pettitt DJ, Forman MR, Hanson RL, Knowler WC, Bennett PH. Breastfeeding and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Pima indians. *The Lancet.* 1997; 350: 166-8.
35. American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes. Clinical practice recommendations. *Diabetes Care.* 2004; 27 (suppl. 1):S58-S62.
36. Pridjian G, Benjamin TD. Update on Gestational Diabetes. *Obstet Gynecol Clin N AM.* 2010; 32:255-67.

Tratamento de pacientes idosos com diabetes

Os princípios básicos no tratamento de idosos com diabetes (acima dos 65 anos de idade) não diferem daqueles estabelecidos para diabéticos mais jovens, incluindo critérios de diagnóstico, classificação e metas de controle metabólico (glicêmico e lipídico), pressão arterial e índice de massa corporal (IMC). Ressalte-se que, para tratar essa população, é fundamental considerar aspectos que a diferenciam. Não estão disponíveis evidências de que o controle glicêmico estrito (rigoroso) possa prevenir complicações macrovasculares. É discutível a vantagem desse controle rigoroso em relação aos riscos de hipoglicemias graves e dos efeitos colaterais dos agentes antidiabéticos.

PROBLEMAS ASSOCIADOS AO ENVELHECIMENTO QUE PODEM AFETAR O TRATAMENTO

ENVELHECIMENTO CEREBRAL

Alterações nas funções cognitivas ou mesmo demência, em qualquer grau, poderão influenciar os cuidados relacionados com a dieta, o tratamento farmacológico e a higiene pessoal (B).¹

REDUÇÃO DO GLICOGÊNIO HEPÁTICO

Em função de má nutrição e diminuição do apetite, a reserva de glicogênio hepático poderá ficar comprometida, ocorrendo glicogenólise insuficiente,

com consequente hipoglicemia e potencial lesão de órgãos vitais, principalmente cérebro e coração (C).²

CATARATA

A frequência de catarata na população idosa diabética é três vezes maior do que na população geral (A),³ e, quando associada à retinopatia diabética, pode comprometer seriamente a acuidade visual, dificultando o uso de insulina ou mesmo de medicamentos orais.

DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Episódios hipoglicêmicos podem precipitar eventos agudos de doença arterial coronariana (DAC) e doença cerebrovascular, frequentemente associadas ao diabetes (A).⁴⁻⁷ Nessas situações, as metas de controle glicêmico devem ser menos rígidas (C).^{8,9}

REDUÇÃO DO POTENCIAL DE SOBREVIDA

Devem-se tratar menos agressivamente pacientes idosos, principalmente aqueles com comorbidades que possam comprometer a duração e/ou a qualidade de vida, permitindo dietas mais liberais, com medicamentos menos agressivos, menor rigor no monitoramento glicêmico e, consequentemente, metas glicêmicas flexíveis com glicemias a qualquer momento abaixo

de 180 mg/dℓ e hemoglobina glicada (HbA1c) > 7% (C).⁹

TRATAMENTO

O tratamento do diabetes em idosos obedece aos mesmos princípios utilizados em faixas etárias mais jovens. Entretanto, o médico-assistente deve estar atento a importantes particularidades, como dificuldade na diferenciação entre os tipos 1 e 2, diferenças nas metas de controle glicêmico e restrições ao uso de vários dos antidiabéticos orais (C).¹⁰

DIABETES DE IDOSOS: TIPOS 1 OU 2

Uma das dificuldades enfrentadas pelo endocrinologista é determinar precisamente o tipo de diabetes, com óbvias implicações na escolha dos agentes terapêuticos. Aqueles com obesidade e outros estigmas da síndrome metabólica (dislipidemia e hipertensão) deverão ser catalogados como tipo 2 e tratados como tal. Pacientes magros com início súbito de hiperglicemia importante (> 300 mg/dℓ), perda de peso e anticorpos positivos (principalmente autoanticorpos anti-descarboxilase do ácido glutâmico [anti-GAD]) deverão ser diagnosticados como diabéticos do tipo 1 e tratados com insulina (A).^{11,12}

OBJETIVOS DO TRATAMENTO (METAS)

As principais sociedades científicas internacionais (Associação Americana de Diabetes [ADA] e European Association for the Study of Diabetes [EASD]) não estabelecem metas glicêmicas específicas para a população idosa, entretanto a maioria dos autores recomenda a individualização, levando-se em consideração diferentes fatores, como presença ou não de doenças que limitam a qualidade e/ou quantidade de potenciais anos de vida (câncer; miocardiopatia grave; insuficiências renal, hepática ou pulmonar; sequelas importantes de acidente vascular cerebral [AVC] etc.) e idade muito avançada, na qual o tempo de hiperglicemia não seria suficiente para desenvolver as complicações crônicas do diabetes. Limitações econômicas, sociais ou familiares podem inviabilizar esquemas terapêuticos complexos necessários para o controle glicêmico ideal. Nessas situações, seriam aceitáveis valores glicêmicos de jejum de até 150 mg/dL e pós-prandiais < 180 mg/dL. A análise crítica dos quatro principais estudos (United Kingdom Prospective Diabetes Study [UKPDS], Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation [ADVANCE], Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes [ACCORD] e Veterans Affairs Diabetes Trial [VADT]) sugere que a tentativa de controle glicêmico rigoroso em idosos, principalmente naqueles com enfermidades ateroscleróticas conhecidas, além de não prevenir eventos cardiovasculares, pode aumentar a mortalidade (ACCORD), possivelmente, mas não necessariamente por hipoglicemia (B).^{8,12,13}

ESQUEMA TERAPÊUTICO

Apesar de as principais sociedades científicas recomendarem metformina as-

sociada a mudanças nos hábitos de vida (dieta e atividades físicas com redução do peso) como primeira medida a se utilizar no tratamento do diabetes (C),¹⁵ pode-se evitar ou adiar a introdução do medicamento em razão de frequente intolerância ou contraindicações (hepatopatia, nefropatia, pneumopatia, alcoolismo etc.) em idosos, principalmente naqueles com glicemias leves ou moderadamente elevadas. Se tal conduta não lograr controle glicêmico adequado, o medicamento deve ser iniciado com a menor dose possível e esta ser aumentada gradualmente até que se obtenha o controle desejado. Caso não se consiga, devem ser associados dois, três ou quatro medicamentos, com o objetivo de melhorar o controle metabólico, mas sem provocar efeitos colaterais importantes.

TRATAMENTO DIETÉTICO

A orientação alimentar do idoso diabético segue os princípios básicos estabelecidos para o diabético sem complicações: normocalórica ou hipocalórica para os obesos (com perda < 7% nos sadios); 55% a 60% de carboidratos (10% a 15% simples), 39% de gorduras (igualmente distribuídas entre saturadas, monoinsaturadas e poli-insaturadas); 10% a 15% de proteínas (0,8 a 1 g/kg/peso, dependendo da função renal); 300 mg/dia de colesterol; 14 g de fibras/1.000 kcal com diminuição das gorduras trans (B);¹⁶ suplementação de cálcio (1 g cálcio elementar/dia), vitamina D (800 UI/dia), ferro, complexo B etc., quando indicados. Em idosos com hipertensão arterial, deve-se limitar a ingestão de sal em 6 g; àqueles com hipercolesterolemia; a distribuição de ácidos graxos deve ser < 7% de ácidos graxos saturados; mais de 10% de poli-insaturadas e mais de 10% de monoinsaturadas (A).¹⁶ O uso do índice

glicêmico pode trazer benefícios adicionais (B).¹⁶ Bebidas alcoólicas, quando permitidas pelo médico assistente, devem ser restritas a um drinque para mulheres e, no máximo, dois para o homem. A suplementação com antioxidantes, como vitaminas A, E, C e cromo, não é recomendada por falta de evidências científicas que mostrem benefícios. Preferencialmente, nutricionistas com experiência em diabetes devem realizar esse esquema. Pode-se recomendar esquema de contagem de carboidratos nos ocasionais casos de insulino-terapia intensificada (A).¹⁶

ATIVIDADE FÍSICA

Inúmeros estudos epidemiológicos e de intervenção têm demonstrado os benefícios da atividade física aeróbica no tratamento e na prevenção do diabetes tipo 2 (A).¹⁷⁻²⁰ Pesquisas sobre os efeitos do exercício resistido no controle glicêmico são escassas (B),²² porém frequentemente recomendadas, tornando difícil a adesão do idoso (B),²¹ enquanto as atividades de alta intensidade e baixa resistência são mais toleráveis, com capacidade de aumentar a massa muscular e a captação de glicose.

As condições gerais do paciente deverão guiar a prescrição de atividades físicas por condicionamento físico, preferências, habilidades e limitações, como osteoartroses, artrites, tremores, sequelas de AVC, DAC etc. A avaliação cardiovascular deve incluir teste ergométrico, quando tolerado pelo paciente, para programar melhor a atividade física. Para os pacientes fisicamente impossibilitados de usar esteira ou para aqueles com mais de um fator de risco além do diabetes, pode-se optar por eco-Doppler ou cintigrafia miocárdica sob estresse farmacológico, realizada por especialista.

MEDICAMENTOS

Devem ser ressaltados alguns aspectos básicos antes de iniciar terapia medicamentosa:

- As hipoglicemias no idoso são mais frequentes e de maior gravidade do que em indivíduos mais novos. Portanto, deve-se evitar controle glicêmico rigoroso.
- O idoso frequentemente é portador de outras doenças, como insuficiências renal, hepática, respiratória, circulatória e cardíaca, às vezes sem expressão clínica, limitando a prescrição de antidiabéticos orais e restando a insulina como única opção terapêutica, o que frequentemente desagrada ao paciente e aos familiares.

METFORMINA

A metformina tem diferentes mecanismos de ação. O principal é a redução da produção hepática de glicose. A principal contraindicação para o idoso é a insuficiência renal. Condições clínicas potenciais para desenvolver acidose respiratória ou metabólica, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), insuficiência hepática e alcoolismo crônico, não recomendam o uso da metformina.

Deve-se ressaltar que em idosos a dosagem de creatinina sérica é pouco sensível ao diagnóstico de insuficiência renal. Preconiza-se que pacientes com creatinina sérica > 0,8 mg/dl devem realizar o teste de depuração da creatinina, e valores < 60 cc/minuto constituem contraindicação ao uso de metformina (C).²³⁻²⁷

É geralmente o primeiro medicamento de escolha para idosos diabéticos obesos ou com outras evidências de resistência insulínica (aumento da relação cintura/quadril, hipertensão ar-

terial, hipertrigliceridemia e colesterol da lipoproteína de alta densidade [HDL-C] baixo). Deve-se administrar metformina na dose de 500 a 850 mg uma vez/dia, preferencialmente após o jantar, aumentando, se necessário, a cada duas semanas, na dose máxima de 2.550 mg/dia (divididos em três doses), minimizando efeitos colaterais como diarreia e desconforto abdominal.

SULFONILUREIAS

Seu principal mecanismo de ação é elevar os níveis de insulina circulante por duplo mecanismo. O seu efeito direto nas células beta estimula a produção e secreção de insulina, atuando no fígado, e diminui a depuração hepática da insulina.

Não se deve prescrever para idosos sulfonilureias de primeira geração, hoje representadas apenas pela clorpropamida, devido ao maior risco de hipoglicemia e hiponatremia, dando-se preferência às de última geração, glibemipirida e gliclazida, com melhor tolerabilidade, menor risco de hipoglicemia e reduzida interação com os canais de cálcio na circulação coronariana. Não devem ser utilizadas em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática. É o primeiro medicamento a ser recomendado aos diabéticos com evidências de falência parcial da produção de insulina, geralmente magros, oligossintomáticos e com hiperglicemia leve a moderada (jejum < 300 mg/dl) (A).²⁸⁻³¹

Aos pacientes tratados com metformina na dose máxima e que ainda não atingiram controle glicêmico recomenda-se acrescentar sulfonilureia à terapêutica. Os agentes de segunda geração são mais potentes e têm menos efeitos adversos. Para os idosos, a glibemipirida e a gliclazida devem ser as drogas preferidas, por provocarem me-

nos hipoglicemia em comparação com a glibenclamida. A gliclazida pode ser administrada em dose única diária. Ambas são bem toleradas pela maioria dos pacientes. O risco de hipoglicemia e de aumentar o peso deve ser discutido com o paciente. Inicia-se glibemipirida na dose de 1 mg/dia, aumentando-a até a dose máxima de 6 mg, uma vez ao dia, antes da principal refeição, ou gliclazida em dose única, na forma de liberação lenta, inicialmente 30 mg, podendo alcançar 120 mg/dia. Também se encontra disponível a associação metformina/glibenclamida em comprimidos únicos com proporções variáveis dos dois componentes. É importante destacar que a glibenclamida não está recomendada no último algoritmo da ADA/EASD devido à possibilidade de provocar mais hipoglicemias.

GLITAZONAS

A única glitazona disponível no mercado brasileiro atualmente é a pioglitazona. A comercialização da rosiglitazona foi recentemente proibida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). As glitazonas são sensibilizadores insulínicos, melhoram a sensibilidade insulínica no músculo e no tecido adiposo por meio do efeito sinérgico nos receptores ativados pelo proliferador de peroxissomos gama (-PPAR-γ) e podem ser recomendadas como o terceiro medicamento aos pacientes que não conseguirem controle glicêmico com metformina e sulfonilureias. A principal contraindicação às glitazonas é a presença de hepatopatia, com exceção de esteatose hepática; ao contrário, alguns autores sugerem que seja o medicamento de primeira escolha nestes casos. Não se deve utilizá-las em pacientes com insuficiência cardíaca estágio III ou IV (A).³⁴⁻³⁶ É necessário cautela quando

associadas à insulina, devido ao maior risco de descompensação miocárdica por sobrecarga de volume circulante (B).³²⁻³³ Sabendo-se que a prevalência e a incidência de insuficiência cardíaca são acentuadamente maiores na população idosa com diabetes(B),³⁸ deve ser feita uma cuidadosa avaliação da função miocárdica nesses pacientes antes de acrescentar glitazonas ao esquema terapêutico, principalmente nos que já estão utilizando insulina. Prescreve-se a pioglitazona em dose única, que varia entre 15 e 45 mg (comprimidos de 15,3 e 45 mg). Doses maiores devem ser divididas em duas tomadas. Durante o tratamento, as transaminases séricas devem ser monitoradas e o medicamento descontinuado, se os valores atingirem níveis três vezes mais o limite superior da normalidade. Recente metanálise (C)³⁹ mostrou aumento de eventos coronarianos em pacientes com diabetes tratados com rosiglitazona; entretanto, vários outros estudos multicêntricos de maior poder estatístico não confirmaram esses achados, mostrando efeito neutro das rosiglitazonas em relação a eventos cardiovasculares (A).⁴⁰⁻⁴² Apesar da controvérsia, a ANVISA retirou a rosiglitazona do mercado brasileiro.

Vários estudos têm mostrado que as glitazonas estão associadas ao aumento de fraturas periféricas em mulheres pós-menopausa, particularmente em úmero, mãos e pés, possivelmente por redução na formação e densidade da massa óssea (A).^{2,19}

ACARBOSE

A acarbose é um inibidor da enzima alfa-glicosidase e seu mecanismo de ação é atrasar a absorção pós-prandial da glicose, atenuando a hiperglicemia pós-prandial. Não deve ser recomendada a portadores de doenças intestinais ou

predispostos à obstrução intestinal, duas situações frequentes na população idosa. A tolerância deste medicamento é reduzida em razão dos frequentes efeitos colaterais, como flatulência, cólicas abdominais, diarreia e constipação intestinal, mais comuns e menos toleradas 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, na maioria das vezes é associada à metformina, que também tem efeitos colaterais gastrintestinais, diminuindo ainda mais sua aceitabilidade. Em raras ocasiões, descreveu-se aumento das transaminases hepáticas, sendo prudente monitorar essas enzimas nos primeiros meses do tratamento. Há poucos estudos direcionados especificamente à população idosa. Entretanto, os existentes mostram eficácia e segurança semelhantes às encontradas em se tratando de indivíduos mais jovens (B).⁴⁵

GLINIDAS

As duas principais glinidas disponíveis no mercado brasileiro são a repaglinida e a nateglinida, que exercem seus efeitos biológicos de maneira semelhante às sulfonilureias, isto é, estimulando a produção e a secreção de insulina pelas células beta. Entretanto, a ligação das glinidas aos receptores das subunidades regulatórias (SURs) é mais tênue e rápida; portanto, quando usadas no momento das refeições, a secreção de insulina e o seu tempo de ação tendem a coincidir com as excursões glicêmicas pós-prandiais. Desse modo, a principal indicação é no tratamento das hiperglicemias pós-prandiais. A dosagem da nateglinida é de 120 mg por

refeição, enquanto a da repaglinida varia entre 0,5 e 4 mg por refeição. As grandes vantagens do seu uso em idosos diabéticos são a baixa prevalência de hipoglicemia e a boa tolerabilidade, além de poderem ser recomendadas a portadores de insuficiência renal ou hepática leve a moderada (B).⁴⁶

ANÁLOGOS DO PEPTÍDEO SEMELHANTE AO GLUCAGON

Um dos análogos do peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1) atualmente disponível para uso clínico é a exenatida. Os múltiplos mecanismos de ação deste análogo são aumento da secreção de insulina, redução da produção e secreção de glucagon, lentificação do esvaziamento gástricos e aumento da sacietogênese, com conseqüente perda moderada de peso. A associação desses fatores melhora o controle glicêmico, principalmente nos períodos pós-prandiais, com mínimo risco de hipoglicemia. Os principais inconvenientes dessa droga são seus efeitos colaterais, dose-dependentes, como náuseas e vômitos mais acentuados nas primeiras semanas. Um segundo fator que reduz a adesão à exenatida é a via de administração subcutânea duas vezes ao dia. Recomenda-se iniciar o tratamento com dose de 5 mg antes do café da manhã e antes do jantar, aumentando após a primeira semana para 10 mg duas vezes ao dia, podendo ser associada à metformina e/ou sulfonilureia. Não há restrição ao uso em idosos⁵⁰ com exceção dos portadores de insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 30 mL/minuto).

Deve-se pensar na possibilidade de pancreatite nos pacientes com dor abdominal e descontinuar o medicamento, que não deve ser reintroduzido caso confirmada a pancreatite. Na população idosa isso deve ser levado em conside-

ração por frequentemente estarem usando muitos medicamentos que também podem predispor a pancreatite.

A liraglutida, aprovada recentemente, é outro análogo do GLP-1 de longa duração com meia-vida de 14 horas. Deve ser administrada uma vez ao dia, independente do horário das refeições. Possui as mesmas indicações, efeitos colaterais e contraindicações que a exenatida. É contraindicada a doentes com história pessoal ou familiar de câncer medular da tireoide ou síndrome de neoplasia endócrina múltipla e história de pancreatite. No Brasil, está aprovado para uso em monoterapia e associações.

A perda de peso causada por estes análogos pode ser um fator limitante em idosos desnutridos, mas, ao contrário, pode ser uma boa opção em idosos obesos.

INIBIDORES DA DIPEPTIDIL PEPTIDASE IV

Os representantes desta classe de medicamentos disponíveis para uso clínico são a sitagliptina, a vildagliptina e a saxagliptina. O mecanismo de ação dessas drogas é representado pelo aumento da vida média do GLP-1 endógeno por meio da inibição da enzima dipeptidil peptidase IV (DPP-IV), principal responsável pela degradação do GLP-1. Essas drogas têm perfil de ação semelhante ao da exenatida, porém o uso oral, uma a duas vezes ao dia, com pouco ou nenhum efeito gastrointestinal, confere melhor aceitação por parte dos idosos.⁵⁰ O risco de hipoglicemia é mínimo, podendo-se associar à metformina e/ou sulfonilureias. Quando associadas a sulfonilureias, deve-se considerar a redução da dose desse

medicamento devido à possibilidade de hipoglicemia.

Não interfere no peso e, quando prescritos para idosos, deve-se ter atenção dobrada a potenciais infecções do trato urinário e da nasofaringe. Essas drogas podem ser melhores do que os análogos do GLP-1 em idosos malnutridos. Os inibidores da dipeptidil peptidase IV não são recomendados para pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* < 30 mL/minuto). É importante avaliar a função renal antes da prescrição devido à necessidade de ajuste de dose em graus menos graves de insuficiência, o que deve ser reavaliado periodicamente.

INSULINA

As dificuldades de manusear as seringas, o receio de hipoglicemias e inú-

QUADRO 1 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
O tratamento do idoso com diabetes deve obedecer aos mesmos princípios dos não idosos	A
Não há evidências de que o controle glicêmico rigoroso em idosos evita 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 com tratamento intensivo dos idosos com diabetes se deveria à maior incidência de hipoglicemia	B
Metformina não é contraindicada em idosos, mas, quando recomendada, deve-se dar maior atenção às funções renal, hepática, cardiopulmonar e a quaisquer situações que predisponham à acidose	A
Insulinoterapia não está contraindicada aos idosos com diabetes, mas este tipo de tratamento necessita cuidados maiores e implica em 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
As glitazonas podem ser utilizadas nos pacientes idosos com diabetes, mas o risco de insuficiência cardíaca e osteoporose (principalmente nas mulheres) limitam o seu uso nesta população	A
Análogos de GLP-1 e Inibidores da DPP-IV podem ser usados em idosos com diabetes com especial atenção à função renal, já que são contraindicados na insuficiência renal grave (<i>Clearance</i> igual ou menor do que 30 mL/minuto)	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.

meros falsos conceitos sobre a utilização deste hormônio fazem com que frequentemente os médicos não a prescrevam ou adiem a sua recomendação para idosos diabéticos. Deve ser imediatamente iniciada insulino-terapia em pacientes com hiperglicemia > 280 mg/dℓ acompanhada de poliúria, polidipsia, perda de peso e astenia, independente da idade. Muitas vezes, com a normalização da glicemia, a glicotoxicidade desaparece (C).⁴⁸ Nesses casos, é possível interromper a insulina e tentar manter a euglicemia com antidiabéticos orais. A insulino-terapia deve ser também indicada quando se conseguir controle adequado com associação de dois ou três medicamentos orais nas suas dosagens máximas (B).⁴⁷

Pacientes e familiares devem ser orientados sobre os diferentes tipos de insulina, técnicas de aplicação, sintomas de hipoglicemia, causas, prevenção e tratamento. Recomenda-se, para idosos, preferir as canetas ou pré-misturas. O monitoramento glicêmico domiciliar deve ser utilizado principalmente nas situações de emergência e dúvidas. Como regra geral, o tratamento deve ser iniciado com insulina de ação intermediária (*neutral protamine Hagedorn* [NPH]), ao deitar, ou com os análogos de ação prolongada (glargina ou detemir), na dose de 10 a 20 unidades. Os ajustes nas doses, quando necessários, deverão ser realizados a cada três ou quatro dias, com base nos resultados das glicemias capilares e/ou hipoglicemia (B).⁴⁹ Se a hiperglicemia se mantiver, deve-se iniciar uma segunda dose de NPH (antes do café da manhã), ou introduzir insulinas de ação rápida (regular) ou preferencialmente de ação ultrarrápida (lispro ou asparte) se a hiperglicemia ocorrer nos períodos pós-prandiais. Em algumas situações, a terapia intensificada, com múltiplas aplicações, monitora-

mento e contagem de carboidratos, pode ser utilizada, mas lembrando que as hipoglicemias são mais frequentes e deletérias aos idosos e que o controle glicêmico rígido na maioria das vezes não traz benefícios nessa fase da vida.

REFERÊNCIAS

1. Moreira LLR, Moreira MF, Nunes AB. Caracterização clínico-terapêutica de idosos diabéticos tipo 2 atendidos em hospital universitário. *Ver. Soc. Bras. Clin. Med.* 7(4):228-32, 2009.
2. Honnick T, Aron DC. Managing Diabetes in the elderly: go easy, individualize. *Clev Clin J Med*; 2008;70-8
3. Khan HA, Leibowitz HM, Ganley JP, Kini MM, Colton T, Nickerson RS, Dawber T. The Framingham Eye Study. *American Journal of Epidemiology.* 1997; 106(1):33-41.
4. Haffner SM, Letho S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Non-diabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *N. Engl J Med.* 1998; 339:229-34.
5. Millicevic Z, Raz I, Beatties SD, Campaigne BN, Sarwat S, Gromniak E, Kowaska I, Galic E, Tan M, Hanefeld M. Natural History of Cardiovascular Disease in Patients with Diabetes: Role of Hyperglycemia. *Diabetes Care.* 2008; 31:S155-S160.
6. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study. *Diabetes Care.* 1979; 2:120-6.
7. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care.* 1993; 16:434-44.
8. The ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358:2560-72.
9. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EAM, Howard BV, Kirkman MS, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin RS. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the Accord, Advance, and VA Diabetes Trials A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care.* 2009; 32:187-192.
10. American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations 2009. Summary of Revisions for the 2009 Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care.* 2009; 32(Suppl)S3-S5.
11. Kilvert A, Fitzgerald MG, Wright AD, Natrass M. Newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus in elderly patients. *Diab Med.* 1984; 1:115-118.
12. Benbow SJ, Walsh A, Gill GV. Brittle diabetes in the elderly. *JR Soc Med.* 2001; 94(11):578-580.
13. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, IsmailBeigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of inten-

- sive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358:2545-59.
14. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vikek ME, Henderson WG, Huang GD. Intensive glucose control and complications in American veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009; 360:129-35.
 15. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32:193-203.
 16. American Diabetes Association: Nutrition recommendations and interventions for diabetes-2006. *Diabetes Care.* 29:2140-57.
 17. Lindstrom J, Louheranta A, Manninen M, Rastas M, Salmien V, Eriksson J. Lifestyle intervention and 3 year results on diet and physical activity. *Diabetes Care.* 2003; 26:3230.
 18. Ramachandram A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bahaskar A, Vijav V. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia.* 2006; 49:289-97.
 19. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WJ, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH and Howard BV. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1997; 20:537-44.
 20. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346:393-403.
 21. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians LBS, Gordon PL, Walsmith JMA, Foldvari MMS, Roubenoff R, Tucker KL, Nelson MA. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002; 25:2335-41.
 22. Honkola A, Forsen T, Eriksson J. Resistance Training improves the metabolic profile in individuals with type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 1997; 34:245-48.
 23. Lalau JD, Vermersch A, Hary L, Andrejak M, Quichaud J. Type 2 diabetes in the elderly: an assessment of metformin (metformin in the elderly). *J Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1990; 28(8): 329-32.
 24. De Fronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med.* 1995; 333:541-9.
 25. Bailey CJ, Path C, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med.* 1996; 334:574-79.
 26. McCormack J, Johns K, Tildesley H. Metformin's contraindications should be contraindicated. *CMAJ.* 2005; 173:502-4.
 27. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation.* 2005; 111:583-90.
 28. Graal MB, Wolfenbuttel BHR. The use of sulfonylureas in the elderly. *Drugs Aging.* 1999; 15:471-81.
 29. Jennings PE. Oral hypoglycemics: considerations in older patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Drugs Aging.* 1997; 10:323-31.
 30. Rosenstock J. Management of type 2 diabetes mellitus in the elderly: special considerations. *Drug Aging.* 2001; 18:31-44.
 31. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med.* 1997; 157: 1681-86.
 32. Rajagopalan R, Perez A, Khan M, Murray FT. Pioglitazone is effective therapy for elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs Aging.* 2004; 21(4):259-71.
 33. Rubin C, Egan J, Schneider R. Pioglitazone 014 Study Group: combination therapy with pioglitazone and insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 1999; 48(suppl 1):110.
 34. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomized clinical trials. *The Lancet.* 2007; 370(9593):1129-36.
 35. Woollorton E. Rosiglitazone (Avandia) and pioglitazone (Actos) and heart failure. *CMA.* 2002; 166:219.
 36. Singh S, Lokes YK, Furberg CD. Thiazolidinediones and Heart Failure. *Diabetes Care.* 2007; 30:2148-53.
 37. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene A, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Bette-ridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M,

- Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J. PROactive Investigators Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macro Vascular Events): a randomized control trial. *Lancet*. 2005; 366:1279-85.
38. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff Jr DC. Heart failure prevalence, incidence and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(3):699-703.
39. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007; 356:2456-71.
40. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda M, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Merks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Pharm D, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD, for the the VADT Investigators. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360:129-39.
41. Home P, Pocock S, Beck-Nielsen H, Curtis P, Gomis R, Hanefeld N, Jones N, Komajda M, McMurray. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD); a multicenter, randomized, open-label trial. *The Lancet*. 2009; 9681:2125-35.
42. The BARI 2D Study Group. A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2009; 360:2503-15.
43. ADRAC. Thiazolidinediones and reduced bone density. *Aust Adv Drug React Bull*. 2007; 26:18.
44. Grey A, Bolland M, Gamble G, Wattie D, Horne A, Davidson J et al. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:1305-10.
45. Josse RG, Chiasson JL, Lau DCW, Ross SA, Yale JF, Leiter LA, Matheux P, Tessier D, Wolever TM, Gerstein H, Rodger NW, Doman JM, Murphy LJ, Rabasa-Lhoret R, Meneilly GS. Acarbose in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2007; 59(1):37-49.
46. Del Prato S, Heine RJ, Keilson L, Guizard 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; 26:2075-80.
47. Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU. Glimepiride combined with morning insulin glargine bedtime neutral protamine Hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003; 138(12):952-59.
48. 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; 34:222-34.
49. Wolffenbuttel BH, Sels JP, Rondas-Colbers GJ, Menheere PP, Kruseman ACN. Comparison of different insulin regimens in elderly patients with NIDDM. *Diabetes Care*. 1996; 1326-32.
50. Abbatecola AM, Maggi S, Paolisso G. New Approaches to Treating Type 2 Diabetes Mellitus in the Elderly: Role of Incretin Therapies.

Crises hiperglicêmicas agudas no diabetes *mellitus*

INTRODUÇÃO

A cetoacidose diabética (CAD) e o estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH) são as duas complicações agudas graves que podem ocorrer durante a evolução do diabetes *mellitus* tipos 1 e 2 (DM1, DM2). A CAD está presente em aproximadamente 25% dos casos no momento do diagnóstico do DM1 e é a causa mais comum de morte entre crianças e adolescentes com DM1, sendo também responsável por metade das mortes nesses pacientes com DM1 com menos de 24 anos (D). 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. Recentemente, a literatura tem publicado vários relatos de CAD em indivíduos com DM2, inclusive em pacientes idosos acima de 70 anos. Apesar de haver algumas diferenças significativas entre essas duas complicações, CAD ou EHH, a desidratação mais acentuada, o sódio com tendência à elevação durante o tratamento, a glicemia mais elevada e leve cetonemia no último, as manifestações clínicas e o tratamento em muitos casos são relativamente similares (B).^{1,6}

Antes do advento da insulina, a taxa de mortalidade da CAD oscilava em torno de 90%. A partir da década

de 1950, 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).⁷ Atualmente, em centros de excelência no tratamento de CAD, é inferior a 5%, mas, quando evolui com edema cerebral, pode atingir 30% ou mais. Nos casos de EHH ainda permanece elevada, ao redor de 15%. As principais causas de morte por CAD e EHH são edema cerebral, hipopotassemia, hipofosfatemia, hipoglicemia, complicações intracerebrais, trombose venosa periférica, mucormicose, rabdomiólise e a pancreatite aguda.^{8,9}

O prognóstico de ambas depende das condições de base do paciente, com piora sensível em idosos, gestantes e portadores de doenças crônicas.¹⁰

Diante do exposto e, considerando a gravidade dessas complicações, esse texto destaca os aspectos fisiopatológicos da CAD e do EHH, com ênfase no tratamento.

FATORES PRECIPITANTES

Os estados infecciosos são as etiologias mais comuns de CAD e EHH. Entre as infecções, as mais frequentes são as do trato respiratório alto, as pneumonias e as infecções de vias urinárias. Além disso, na prática diária, é necessário valorizar outros fatores impor-

tantes, como acidente vascular cerebral (AVC), ingestão excessiva de álcool, pancreatite aguda, infarto agudo do miocárdio (IAM), traumas e uso de glicocorticoides.¹¹

Entre as drogas ilícitas, a cocaína pode ser a causa de episódios recorrentes de CAD em jovens (C). Os distúrbios psiquiátricos associados a irregularidades na condução da dieta ou no uso diário de insulina também podem contribuir para a CAD. A utilização crescente na prática psiquiátrica de compostos denominados de antipsicóticos atípicos para tratamento de transtorno de humor bipolar e esquizofrenia, entre eles, a clozapina, a olanzapina, a risperidona e a quetiapina, pode aumentar o risco de distúrbios metabólicos, como ganho de peso, dislipidemia, diabetes *mellitus*, cetoacidose diabética e pancreatite aguda com riscos maiores com a clozapina e a olanzapina e menores com a risperidona e a quetiapina (B).¹²⁻¹⁶

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).^{17,18}

Vale a pena lembrar que a descompensação glicêmica costuma ser mais prolongada e mais grave em pacientes com DM1 recém-diagnosticados e em

idosos com diabetes associado a processos infecciosos ou com limitações no autocontrole físico ou psíquico.^{7,19,20}

FISIOPATOLOGIA

O processo de descompensação metabólica da CAD é mais bem compreendido do que o do EHH.

Fundamentalmente, o que ocorre é a redução na concentração efetiva de insulina circulante associada à liberação excessiva de hormônios contrarreguladores, entre eles o glucagon, as catecolaminas, o cortisol e o hormônio de crescimento. Em resumo, essas alterações hormonais na CAD e no EHH desencadeiam o aumento da produção hepática e renal de glicose e a redução de sua captação pelos tecidos periféricos sensíveis à insulina, resultando, assim, em hiperglicemia e consequente hiperosmolalidade no espaço extracelular. Portanto, a hiperglicemia é resultante de três mecanismos, ou seja, ativação da gliconeogênese, da glicogenólise e redução da utilização periférica de glicose. A combinação de deficiência de insulina com aumento de hormônios contrarreguladores provoca a liberação excessiva de ácidos graxos livres do tecido adiposo (lipólise), que, no fígado, serão oxidados em corpos cetônicos (ácidos beta-hidroxibutírico e acetoacético), resultando em cetonemia e acidose metabólica (C). Por outro lado, no EHH, a concentração de insulina, que é inadequada para promover a utilização de glicose nos tecidos periféricos, é, ao mesmo tempo, suficiente para sustar a lipólise acentuada e a cetogênese, como normalmente ocorre de modo intenso na CAD. Finalmente, em ambas as situações, na CAD e no EHH, observamos desidratação e glicosúria de graus variáveis, diurese osmótica e perda de fluidos e eletrólitos.^{1,21-23}

DIAGNÓSTICO

HISTÓRIA E EXAME FÍSICO

O quadro clínico da CAD e do EHH apresenta uma evolução lenta e progressiva dos sinais e sintomas de diabetes *mellitus* descompensado. Entre eles, poliúria, polidipsia, perda de peso, náuseas, vômitos, sonolência, torpor e, finalmente, o coma, uma ocorrência mais comum no EHH (B).

Ao exame físico, na presença de acidose, podem-se observar hiperpneia e, em situações mais graves, respiração de Kussmaul. Desidratação com pele seca e fria, língua seca, hipotonia dos globos oculares, extremidades frias, agitação, fácies hiperemiada, hipotonia muscular, pulso rápido e pressão arterial variando do normal até o choque hipovolêmico (D) podem ocorrer. A intensificação da desidratação dificulta e torna doloroso o deslizamento dos folhetos da pleura e do peritônio, podendo-se observar defesa muscular abdominal localizada ou generalizada, e o quadro de dor abdominal está presente em até 51% dos casos (B). Em alguns casos ocorrem dilatação, atonia e estase gástrica, agravando o quadro de vômitos. O atraso no início do tratamento da acidose e da desidratação pode evoluir com choque hipovolêmico e morte.^{1,24}

ACHADOS LABORATORIAIS

A avaliação laboratorial inicial de pacientes com CAD e EHH deve incluir a determinação de glicose plasmática, fósforo, ureia, creatinina, cetonemia, eletrólitos, inclusive com o cálculo de ânion *gap*, análise urinária, cetonúria, gasometria, hemograma e eletrocardiograma. Quando necessário, solicitar raios X de tórax e culturas de sangue e urina (B).

Os critérios diagnósticos para CAD são glicemia ≥ 250 mg/dL, pH arterial $\leq 7,3$, bicarbonato sérico ≤ 15 mEq/L e graus variáveis de cetonemia. Em alguns casos, a glicemia pode se encontrar normal ou levemente alta, em razão do uso prévio e inadequado de insulina ou história de alcoolismo. A CAD é definida como grave quando evoluir com pH venoso < 7 , moderada entre 7 e 7,25 e leve entre 7,25 e 7,3. Para o diagnóstico de EHH, os critérios são a glicemia > 600 mg/dL e a osmolalidade sérica > 320 mOsm/kg. Além disso, bicarbonato ≥ 15 mEq/L e discreta cetonemia (B).

A maioria dos pacientes com crises hiperglicêmicas agudas se apresenta com leucocitose, presente em até 55% dos casos, e pode traduzir apenas intensa atividade adrenocortical (B). O sódio sérico apresenta-se abaixo do normal em 77% dos casos na CAD devido à transferência osmótica de líquidos do espaço intra para o extracelular, vômitos e também pela perda renal associada aos corpos cetônicos (B). No diagnóstico da CAD, o potássio sérico pode ser elevado em 37% dos casos, secundário à acidose, normal em 58% ou baixo em 5% dos casos, dependendo das reservas prévias no intra e extracelulares, e exige muito cuidado durante o tratamento pelo risco de arritmias ou até parada cardíaca (B). Os valores de fosfato plasmático podem se encontrar normais (54% dos casos) ou aumentados (38% dos casos) no diagnóstico e tendem a diminuir com a terapia insulínica (B). A elevação da ureia e da creatinina reflete a depleção de volume intravascular. Outros achados são a hipertrigliceridemia e a hiperamilasemia, que, quando acompanhadas de dor abdominal, podem sugerir o diagnóstico de pancreatite aguda (D).^{1,5-7}

Cálculos bioquímicos:

Ânion *gap*: $[Na^+ (Cl^- + HCO_3^-)]$: normal = 8 a 10 mEq/ℓ. Osmolalidade total efetiva: $2 \times [Na^+ (mEq/\ell)] + \text{glicose (mg/dℓ)} \div 18$: normal = 290 ± 5 mOsm/kg/ H₂O.

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, como insuficiência renal crônica são facilmente diagnosticadas pela história clínica e avaliação laboratorial.^{1,25}

TRATAMENTO

As metas do tratamento das crises hiperglicêmicas agudas são: a) manutenção das vias respiratórias pérvias e, em caso de vômitos, indicação de sonda nasogástrica; b) correção da desidratação; c) correção dos distúrbios eletrolíticos e ácido-básico; d) redução da hiperglicemia e da osmolalidade; e) identificação e tratamento do fator precipitante.

REPOSIÇÃO DE LÍQUIDOS E DE ELETRÓLITOS

Para correção da desidratação, na ausência de comprometimento das funções cardíaca e renal, deve-se indicar infusão salina isotônica de cloreto de sódio (NaCl) a 0,9%, em média 15 a 20 mℓ/kg na primeira hora, buscando-se restabelecer a perfusão periférica (A). A escolha subsequente de fluidos vai depender da evolução dos eletrólitos séricos e da diurese. Se o paciente evolui com sódio elevado (≥ 150 mEq/ℓ), deve-se prescrever solução salina hipotônica de NaCl a 0,45% em média 10 a 14 mℓ/kg/h. Caso contrário, pode-se ad-

ministrar solução isotônica de NaCl a 0,9%.²³

Com a função renal normal, ou seja, com débito urinário, inicia-se a infusão de 20 a 30 mEq/ℓ de cloreto de potássio (KCl) a 19,1% por hora, com a proposta de manter o potássio sérico entre 4 e 5 mEq/ℓ. É importante comentar que esses pacientes, principalmente se evoluírem com falência cardíaca ou renal, devem ser continuamente monitorados, do ponto de vista hemodinâmico, para prevenir a sobrecarga de líquidos.²³

Na prática, para agilizar a reposição de potássio, um ponto ainda em debate é se a sua dosagem na gasometria venosa pode substituir a do plasma. Um estudo retrospectivo comparando a acurácia da mensuração da concentração de potássio realizada na gasometria venosa (KGV) em relação ao potássio plasmático (KP),^{26,50} a diferença entre as médias foi de 1,13 mmol/ℓ ($p = 0,0005$). Não houve associação significativa entre o pH e as glicemias e a diferença das médias de KVG e KP. Portanto, apesar de a dosagem de potássio na gasometria venosa ser tecnicamente mais rápida e fácil, não deve, na prática, substituir a dosagem plasmática (B).

INSULINOTERAPIA

Para corrigir a hiperglicemia e a acidose metabólica, inicia-se a terapia com insulina. Os pontos de debate em relação à insulinoterapia são: insulina regular ou análogos de insulina ultrarrápidos e a via de administração: subcutânea (SC), intramuscular (IM) ou infusão intravenosa contínua. A insulina somente deve ser iniciada se o potássio estiver $> 3,3$ mEq/ℓ, devido ao risco de arritmias associado à hipopotassemia.

É bastante claro que as principais desvantagens do uso de altas doses de insulina, quando em comparação com baixas doses, são os episódios hipoglicêmicos e a hipopotassemia. Atualmente, o uso de baixas doses de insulina é consenso nos casos de CAD e EHH. Nos episódios mais graves, a via de escolha é a infusão intravenosa contínua de insulina regular, e a dose, em média, de 0,1 U/kg/h (A). Em casos leves ou moderados, pode-se utilizar insulina regular IM, 1/1 hora, ou análogos ultrarrápidos SC, 1/1 ou 2/2 horas (A). Apesar de muitos estudos desde a década de 1970 demonstrarem a mesma eficácia e segurança das vias SC e IM, estas são recomendadas apenas em casos mais leves ou moderados.^{7,24-30}

Em estudos prospectivos e aleatorizados, nos quais se compararam a eficácia e a segurança dos análogos lispro e asparte via SC a cada hora ou a cada 2 horas e a glulisina por via IV, não houve diferenças significativas entre os grupos, inclusive em relação a doses totais de análogos utilizados, tempo de interação e de episódios de hipoglicemias (C).³¹⁻³³

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 em DM1 com média de 11 anos de idade, a infusão contínua endovenosa de insulina regular na dose-padrão de 0,1 UI/Kg/h foi comparada com a dose de 0,05 UI/Kg/h, não demonstrando diferenças na correção da glicemia e do pH sanguíneo entre os dois grupos nas 6 primeiras horas de admissão.^{48,49} De acordo com a Associação Americana de Diabetes (ADA), o uso de *bolus* intravenoso de insulina regular no início do tratamento é desnecessário e não recomendado em

crianças, em razão do aumento de risco de edema cerebral (A). Em adultos, há necessidade de mais estudos controlados e aleatorizados para que esse procedimento possa ser implementado de rotina (D).^{34,35}

Com a evolução do tratamento, quando a concentração de glicose na CAD atingir 250 mg/dℓ e no EHH, 300 mg/dℓ e se o paciente ainda não tiver condições de se alimentar, 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 ou do EHH. Na prática, os critérios utilizados para definir o controle laboratorial da CAD incluem glicemias ≤ a 200 mg/dℓ, bicarbonato sérico ≥ a 18 mEq/ℓ e pH ≥ 7,3. Para o EHH, o critério para o controle laboratorial e clínico é osmolalidade < 315 mOs/kg com o paciente alerta. Assim que o paciente conseguir se alimentar e estiver bem controlado dos pontos de vista clínico e laboratorial, inicia-se insulino terapia basal com insulina humana de ação intermediária ou com análogos de insulina de longa ação associada a múltiplas injeções de insulina regular ou com análogos de insulina ultrarrápidos antes das refeições.

BICARBONATO

A indicação de bicarbonato de sódio na CAD é controversa, mas a literatura considera prudente o uso em baixas doses quando pH ≤ 7,1. Recomendam-se 50 mEq/ℓ de bicarbonato de sódio IV se o pH estiver entre 6,9 e 7,1 e 100 mEq/ℓ se o pH < 6,9 ou com hipopotassemia grave (A). O uso de bicarbonato de sódio com pH > 7,1 não melhora o prognóstico (A). Os riscos de uso inapropriado de bicarbonato de sódio são a alcalose metabólica, a acidose lipo-quinica paradoxal, o edema cerebral, a hipopotassemia e a anoxia tecidual.^{7,36}

FOSFATO

A hipofosfatemia leve é um achado comum e geralmente assintomático durante a terapia da CAD. Não está indicada a reposição de sais de fosfato de rotina, em parte devido ao risco de hipocalcemia, não havendo evidências suficientes que demonstrem a melhora do prognóstico quando em comparação com o não uso. Em raras situações de extrema depleção de fosfato, que podem evoluir com manifestações clínicas graves, como insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência respiratória aguda e outras condições clínicas associadas à hipoxia, a reposição adequada de fosfato torna-se imperiosa e

geralmente evolui com bom prognóstico (A).^{37,39}

COMPLICAÇÕES

As complicações mais comuns da CAD e do EHH são hipoglicemia secundária ao uso inapropriado de insulina; hipopotassemia, devida à administração de doses inadequadas de insulina e/ou de bicarbonato de sódio; hiperglicemia secundária à interrupção de infusão de insulina sem cobertura correta de insulina subcutânea; hipoxemia; edema agudo de pulmão e hipercloremia por infusão excessiva de fluidos. O edema cerebral é uma complicação rara no adulto, mas pode evoluir com hernia-

QUADRO 1 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
CAD/EHH grave: o uso de insulina regular intravenosa contínua (bomba de infusão) é o tratamento de escolha	A
CAD/EHH leve ou moderado: pode-se utilizar insulina regular IM, 1/1 h, ou análogos ultrarrápidos SC, 1/1 h ou 2/2 h	A
CAD: o uso de bicarbonato de sódio com pH > 7,1 não melhora o prognóstico	A
CAD: indica-se o uso de fosfato apenas com hipofosfatemia grave ou em pacientes com anemia, ICC ou em condições clínicas associadas à hipóxia	A
CAD: deve-se tratar o edema cerebral prontamente, com infusão intravascular de manitol a 20%	A
CAD: indica-se o uso de solução salina isotônica (NaCl a 0,9%) no tratamento da desidratação	A
CAD: em crianças, não se recomenda insulina regular intravenosa em <i>bolus</i> no início do tratamento	A
CAD: é prudente o uso de bicarbonato de sódio em baixas doses com pH < 7,0	A
CAD: em adultos, o uso de insulina regular intravenosa em <i>bolus</i> no início do tratamento pode ser benéfico	D
CAD: a correção gradual da glicemia e da osmolalidade pode prevenir o edema cerebral clínico	B

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

ção 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 indivíduos imunossuprimidos. A insuficiência renal aguda, a rabdomiólise e os fenômenos tromboembólicos são incomuns, e, quando presentes, são secundários à desidratação grave.^{1,40-46}

CONCLUSÃO

O diagnóstico correto e o tratamento rápido e eficaz da CAD e do EHH são essenciais para diminuir a morbidade e a mortalidade. Muitos desses episódios podem ser prevenidos com o bom controle metabólico do diabetes *mellitus* por meio de tratamento adequado com insulinas ou análogos de insulina, automonitoramento, orientação educacional aos familiares e ao próprio paciente. A facilidade de comunicação com o especialista ou com o grupo multidisciplinar que acompanha o paciente é fundamental para a orientação precoce e adequada no início de qualquer evento potencialmente precipitante.⁴⁷

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum conflito de interesse declarado.

REFERÊNCIAS

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JL et al. Hyperglycemic crises in diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27(Suppl 1):S94-102.
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; 20:416-7.
4. Wang ZH, Kilil-Selstam E, Eriksson JW. Ketoacidosis occurs in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study from Northern Sweden. *Diabet Med*. 2008; 25(7): 867-70.
5. Orlowski 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; 1;87(5):337-46.
7. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Fisher JN et al. Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(5):1541-52.
8. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JL et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24:131-53.
9. 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.
10. Kamalakannan D, Baskar V, Barton DM, Abdu TAM. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Postgraduate Medical Journal*. 2003; 79:454-7.
11. Newton CA, Raskin P. Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2004; 164:1925-31.
12. Jin H, Meyer JM, Jest DV. Atypical antipsychotics and glucose deregulation: a systematic review. *Schizophr Res*. 2004; 71(2-3):195-212.
13. Lu CH, Yan YH. Risperidone-associated newly diagnosed diabetes and fatal diabetes ketoacidosis in a young schizophrenic patient. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009; 83 (2): e66-e7.
14. Makhzoumi ZH, McLean LP, Lee JH, Ibe AI. Diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. *Pharmacotherapy*. 2008; 28(9):1198-202.
15. Buchholz S, Morrow AF, Coleman PL. Atypical antipsychotic-induced diabetes mellitus: an update on epidemiology and postulated mechanism. *Intern Med J*. 2008; 38 (7):602-6.
16. Nyenwe E, Loganathan R, Blum S et al. Active use of cocaine: an independent risk factor for recurrent diabetic ketoacidosis in a city hospital. *Endocr Pract*. 2007; 13 (1):22-9.
17. Gin H, Renard E, Melki V, Boivin S, Schaepeynck-Belicar 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.
18. Jendidier N, Riveline JP, TubianaRufi 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):425-38.
19. Barone B, Rodacki M, Cenci MC, Zajdenverg L, Milech A, Oliveira JEP. Diabetic Ketoacidosis in adults-update of an old complication. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007; 51(9): 1434-47.

20. Neu A, Willasch A, Eehalt S et al. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children-frequency and clinical presentation. *Pediatr Diabetes*. 2003; 4(2):77-81.
21. Koul PB. Diabetic Ketoacidosis: a current appraisal of pathophysiology and management. *Clin Pediatr*. 2009; 48(2):135-44.
22. Edwards SL. Pathophysiology of acid base balance: the theory practice relationship. *Intensive Crit Care Nurs*. 2008; 24(1):28-38.
23. Kitabchi AE, Murphy MB, Umpierrez GE, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006; 29 (12):2739-48.
24. Glaser NS, Wootton-Georges 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: 164-71.
25. 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.
26. 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 Jun; 55(4):256-9
27. Alberti KG, Hockaday TD, Turner RC. Small doses of intramuscular insulin in the treatment of diabetic "coma". *Lancet*. 1973; 2:515-22.
28. Kitabchi AE, Ayagari V, Guerra SM. The efficacy of low-dose versus conventional therapy of insulin for treatment of diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med*. 1976; 84:633-8.
29. Alberti KG. Low-dose insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med*. 1977; 137:1367-76.
30. De Beer K, Michael S, Thacker M, Wynne E, Pattni C, Gomm M et al. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome – Clinical guidelines. *Nurs Crit Care*. 2008; 13(1):5-11.
31. 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.
32. Umpierrez GE, Latif K, Stoever 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; 117:291-6.
33. Della Manna T, Steinmetz L, Campos P, Farhat S, Schvartsman C, Kuperman H et al. Subcutaneous use of a fast-acting insulin analog: an alternative treatment for pediatric patients with ketoacidosis. *Diabetes Care*. 2005; 28(8):1856-61.
34. Umpierrez GE, Jones S, Smiley D 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.
35. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006; 29(5):1150-9.
36. Sabatini S, Kurtzmsn NA. Bicarbonate therapy in severe metabolic acidosis. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20(4):692-5.
37. Mégarbane B, Gerrier G, Blancher A, Meas T, Guillausseau PJ, Baud FJ. A possible hypophosphatemia-induced, life threatening encephalopathy in diabetic ketoacidosis: a case report. *Am J Med Sci*. 2007; 333(6):384-6.
38. 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.
39. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents. A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006; 29:1150-9.
40. Levin DL. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med*. 2008; 9(3):320-9.
41. Damiani D, Damiani D. Complicações hiperglicêmicas agudas no diabetes melito tipo 1 do jovem. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008; 52(2):367-74.
42. Rosenbloom AL. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis and other acute devastating complications: recent observations. *Pediatr Diabetes*. 2005; 6(1):41-9.
43. Rosenbloom AL. Hyperglycemic crises and their complications in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007; 20(1):5-18.
44. Greenberg RN, Scott LJ, Vaughn HH, Ribes JA. Zygomyces (mucormycosis): emerging clinical importance and new treatments. *Curr Opin Infect Dis*. 2004; 17(6):517-25.
45. Sherry NA, Levitsky LL. Management of diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatr Drugs*. 2008; 10(4):209-15.
46. Pires AC, Laguna Neto D. Crises hiperglicêmicas agudas no diabetes

- mellitus. Aspectos atuais. Rev Bras Clin Med. 2010; 8(3):246-53.
47. 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.
48. Puttha R, Cooke D, Subbarayan A, Odeka E, Ariyawansa I, Bone M et al. Low dose (0.05units/kg/h) is comparable with standart dose (0.1 units/kg/h) intravenous insulin infusion for the initial treatment of diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes an observational study. Pediatr Diabetes. 2010; 11:12-7.
49. Pires AC, Robles FC, Laguna Neto D, Andrada NC. Crises Hiperglicêmicas Agudas: Diagnóstico e Tratamento. www.projetodiretrizes.org.br.
50. Fu P, Douros G, Kelly AM. Does potassium concentration measured on blood gas analysis agree with serum potassium in patients with diabetic ketoacidosis? Emerg Med Australas. 2004 Aug; 16(4):280-3.

Avaliação da função endotelial e marcadores laboratoriais de estresse oxidativo no diabetes

INTRODUÇÃO

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

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

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

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

O ânion superóxido é capaz de inativar o óxido nítrico (NO) derivado do endotélio. Como consequência, desenvolve-se a disfunção endotelial, considerada a alteração mais precocemente detectável nas doenças vasculares. Adicionalmente, no endotélio de pacientes diabéticos, o óxido nítrico sintase (NOS) pode desviar a produção de NO para gerar O em condições de deficiência de

arginina ou tetraidropterina.^{1,2} Quando ambos são produzidos, ocorre formação de peroxinitrito (NOO⁻), causador de dano a estruturas celulares.³

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

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

Atualmente vários fatores plasmáticos ou urinários são considerados marcadores de disfunção endotelial, podendo ser utilizados na prática diária como preditores de doença cardiovascular. São citados na literatura: o fator de von Willebrand, o inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1), a albuminúria, a endotelina 1, a proteína C reativa (PCR), a homocisteína e vários outros associados à coagulação, fibrinólise, inflamação e regulação do tônus vascular.^{4,5} Entretanto, estudos prospectivos são necessários para estabelecer a vantagem de utilizarmos também

esses fatores na estratificação do risco cardiovascular em conjunto com os fatores clássicos já estabelecidos.^{7,8}

MARCADORES DO ESTRESSE OXIDATIVO NO DIABETES

Um marcador de estresse oxidativo ideal deve ser capaz de fornecer indicação precoce da doença e/ou de sua progressão. Deve ser um produto estável, não suscetível à indução por artefatos, oxidação ou perda durante o processamento, a análise e o armazenamento; ser acessível por meio do tecido-alvo ou de um material biológico derivado deste tecido; ser detectado em concentrações suficientes; ser específico da EROs a ser avaliada e não sofrer interferência de fatores confundidores derivados da dieta; ser avaliado de maneira invasiva; ser específico, sensível e reprodutível; ser de fácil detecção em estudos populacionais; apresentar pouca variabilidade intraindividual.⁹ Sabe-se que existe evidência clínica e experimental do aumento do estresse oxidativo em ambos os tipos de diabetes, inclusive em suas fases precoces, porém há controvérsias sobre qual marcador de estresse oxidativo seria mais confiável e aplicável na prática clínica.¹⁰

NITROTIROSINA

A exposição a EROs em altas concentrações e/ou por tempo prolongado, principalmente ao peroxinitrito, leva à nitração de resíduos de tirosina, causando modificações oxidativas de proteínas e resultando em mudanças estruturais e funcionais ou, frequentemente, à inibição de função enzimática ou maior degradação proteolítica.¹¹ Em estudo experimental, foi demonstrado que enzimas como Mn-superóxido dismutase ou *sarcoplasmic reticulum calcium ATPa-*

se type 2 (SERCA2), importantes no controle do tônus vascular, são nitradas em um ou mais locais de tirosina em estados patológicos como aterosclerose, diabetes, hipertensão arterial sistêmica (HAS) induzida por angiotensina-2, assim como no envelhecimento.¹²

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

ISOPROSTANOS E OUTROS MARCADORES DA PEROXIDAÇÃO LIPÍDICA

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

A primeira classe de isoprostanos descoberta foi a F2-Isoprostano, assim denominada por conter um anel prostano análogo à prostaglandina F2 alfa (PGF2-alfa).¹⁵

A dosagem urinária de 8-epi-PGF2, um dos produtos do ácido araquidônico mais estáveis formado por oxidação não enzimática, foi associada a estresse oxidativo.¹⁶

Outros produtos derivados da peroxidação enzimática do ácido araquidônico incluem tromboxana B2 e seu metabólito 11-deidrotromboxano B2.

O malonildialdeído (MDA), os conjugados dienos e os hidroperóxidos lipídicos também são considerados marcadores de peroxidação lipídica. O MDA é um cetoaldeído produzido pela

decomposição peroxidativa de lipídios insaturados que apresenta níveis plasmáticos aumentados no diabetes e foi demonstrado em placas ateroscleróticas de pacientes diabéticos.¹⁷⁻¹⁹

CAPACIDADE ANTIOXIDANTE TOTAL DO PLASMA

A medida plasmática direta das EROs é difícil, devido à alta reatividade destas moléculas. Alguns estudos têm focado a medida da capacidade total antioxidante do plasma (*total antioxidant buffering capacity of plasma*), que reflete a resposta do sistema antioxidante à presença de EROs.

A atividade de enzimas antioxidantes como superóxido dismutase e glutatona peroxidase foi menor em pacientes com diabetes em comparação com controles, porém não foi associada à presença de retinopatia.²⁰

OUTROS POSSÍVEIS MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO

Outro possível marcador sérico de estresse oxidativo encontrado em níveis elevados no diabetes tipo 2 é a *glutathionyl hemoglobin*, resultado da incubação da hemoglobina e do glutatona reduzido com peróxido de hidrogênio.⁹

Outra candidata a marcador de estresse oxidativo foi a chamada "idade oxidativa", avaliada por Phillips *et al.* e demonstrada estar aumentada nos diabetes tipos 1 e 2. Este índice foi calculado pela correção da área sob a curva da concentração respiratória de compostos orgânicos voláteis avaliados por cromatografia gasosa, pela idade cronológica.²¹

Outros compostos orgânicos avaliados *in vitro* como possíveis indicadores de estresse oxidativo são as

substâncias reativas do ácido tiobarbitúrico (TBARS).²²

A atividade da enzima paraoxonase do colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) foi menor em pacientes portadores de diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) em comparação com controles, o que poderia predispor a maior oxidação do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C).²³

MARCADORES DE LESÃO OXIDATIVA AO DNA

Níveis séricos maiores de 8-hidroxi-deoxiguanosina (8-OHdG) foram demonstrados em pacientes com diabetes tipo 2 em comparação aos controles e relacionados com a presença de retinopatia.²⁴

MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL EM DIABÉTICOS

A disfunção endotelial aparece como um denominador comum na fisiopatologia das complicações crônicas no diabetes. Além disso, ainda carece de uma definição precisa pelo fato de a célula endotelial apresentar múltiplas funções.²⁵ A integridade na produção de NO, que evidencia a vasodilatação dependente do endotélio, pode ser avaliada, principalmente, por estímulos fisiológicos, tais como a hiperemia reativa pós-oclusiva e a hiperemia térmica e, ainda, por estímulos farmacológicos, tais como a resposta vasodilatadora após a administração transcutânea de acetilcolina. Por sua vez, a vasodilatação produzida pela administração de nitroprussiato de sódio (NPS) ou derivados (doador de NO) reflete a integridade estrutural do vaso, ou seja, a resposta independente do endotélio.²⁶

O método *padrão-ouro* para a avaliação do fluxo sanguíneo *in vivo* é a mensuração por cateter intravascular do fluxo coronariano por angiografia e por Doppler, ambos invasivos e dispendiosos, acarretando riscos para o paciente, tendo sido realizada apenas em poucos centros de pesquisa.²⁵ De maneira geral, o custo, a subjetividade, a alta variabilidade e a ausência de validação têm reduzido a confiabilidade de outros métodos funcionais como o ultrassom, a pletismografia e a tomografia com emissão de pósitrons.

Devido à crescente relevância da predição do risco cardiovascular a longo prazo, vem aumentando o interesse nas técnicas não invasivas de avaliação da função endotelial.²⁷ Inúmeras técnicas podem ser utilizadas, dentre as quais a fluxometria por *laser-Doppler*, a tonometria da artéria periférica (EndoPAT) e o *laser speckle* imagem de contraste (LSCI) despontam como técnicas não invasivas promissoras.

Atualmente, as sofisticadas técnicas de imagens para o estudo da função endotelial, tais como a tomografia com emissão de pósitrons em três dimensões, a ressonância magnética e a ecografia contrastada apresentam, como principal limitação à sua aplicabilidade os elevados custos envolvidos.²⁸

PLETISMOGRAFIA DE OCLUSÃO VENOSA

Possibilita a mensuração das alterações do fluxo sanguíneo muscular do antebraço em resposta a manobras fisiológicas ou farmacológicas, representando uma avaliação funcional dos vasos de resistência (macro e microcirculação).²⁹ Além de constituir uma técnica em princípio não invasiva, as principais vantagens consistem no baixo custo da aparelhagem e na possibilidade de avaliação da função endotelial median-

te a infusão intra-arterial (artéria radial) de acetilcolina ou metacolina.²⁹ A técnica foi concebida para utilização isolada, e a variabilidade dos resultados ao longo do tempo dificulta sua utilização em estudos clínicos com intervenção a longo prazo.

ULTRASSOM DE ALTA RESOLUÇÃO (VASODILATAÇÃO DA ARTÉRIA BRAQUIAL MEDIADA PELO FLUXO)

Essa técnica não invasiva, que pode ser correlacionada com a função coronariana, avalia a resposta da vasodilatação mediada pelo fluxo na artéria braquial.³⁰ Utiliza-se a hiperemia reativa pós-oclusiva, que consiste na indução de isquemia no antebraço e na avaliação da resposta vasodilatadora pós-isquêmica pela medida do diâmetro da artéria braquial por meio de ultrassom. A isquemia é induzida com o uso de manguito de pressão arterial inflado pelo menos 30 mmHg acima da pressão sistólica do paciente durante 3 a 5 minutos, e a resposta vasodilatadora máxima ocorre aproximadamente de 30 a 60 segundos após a rápida liberação da oclusão arterial. O aumento abrupto do fluxo sanguíneo induz um aumento do *shear stress* (forças de cisalhamento), o que resulta em liberação de óxido nítrico. Ao contrário da pletismografia, essa técnica avalia essencialmente a função endotelial da macrocirculação. Além disso, caracteriza-se por ser demasiado dependente do operador e de execução laboriosa.

FLUXOMETRIA LASER-DOPPLER

Em relação à técnica de ultrassom, a fluxometria *laser-Doppler* tem como principais vantagens ser de utilização simples e possibilitar a obtenção de resultados imediatos, além de ser razo-

velmente independente do operador.³¹ No entanto, a variabilidade inter e intraindivíduo se situa em torno de 20% a 30%.^{31,32} Além disso, indica-se a avaliação da função endotelial pela utilização simultânea de testes farmacológicos (acetilcolina) e fisiológicos (hiperemias térmica e pós-oclusiva). Na literatura, está descrita a redução da vasodilatação endotélio dependente (acetilcolina) nos diabéticos tipo 1, quando comparados com controles.^{33,34}

A avaliação da perfusão tecidual é feita mediante o aumento de fluxo sanguíneo cutâneo, resultante de manobras como hiperemia reativa e aquecimento local. Essa técnica, acoplada à iontoforese, oferece a vantagem de avaliar, de maneira não invasiva, estímulos farmacológicos no endotélio, através da administração transdérmica de pequenas quantidades de substân-

cias vasoativas, usadas em pequena corrente elétrica. O princípio que rege essa técnica se baseia na carga positiva ou negativa das moléculas da droga em solução, que, assim, migram através da pele, sob a influência de uma corrente monopolar aplicada.²⁶

LASER SPECKLE IMAGEM DE CONTRASTE

O LSCI surge como uma técnica recente, de excelente reprodutibilidade,³⁵ útil para medir o fluxo sanguíneo nos tecidos em tempo real. Além disso, torna-se atraente, porque supera a fluxometria por *laser*-Doppler, já que oferece resolução espacial e temporal excelentes, podendo ser facilmente combinada com outras modalidades de imagem.³⁶ Essa técnica consiste na iluminação do tecido examinado pela

luz *laser*, que produz um padrão randômico de interferência – o padrão *speckle* na superfície do tecido. Devido ao alto custo desse aparelho, poucos centros na atualidade dispõem dessa tecnologia mundialmente.³⁷

ENDO-PAT

O teste da tonometria arterial periférica (Endo-PAT) é uma técnica destinada à avaliação não invasiva da função endotelial validada em diversos estudos e com ótima reprodutibilidade, além de já ter sido demonstrada correlação com a disfunção coronariana.³⁸⁻⁴¹ Esse método também possibilita a avaliação quantitativa da função endotelial, sendo definidos valores de normalidade com base no EndoScore que são calculados automaticamente. Baseia-se na mensuração das alterações no tônus

QUADRO 1 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
O controle glicêmico da pressão arterial e da dislipidemia diminui o risco de evolução para as complicações crônicas vasculares do diabetes	A
O estresse oxidativo e a disfunção endotelial são os elementos iniciais na patogênese das complicações crônicas vasculares do diabetes	B
Marcadores de estresse oxidativo têm sido identificados em pacientes diabéticos	B
Complicações maiores do diabetes têm sido associadas ao aumento do estresse oxidativo, incluindo a retinopatia, nefropatia, neuropatia e doença arterosclerótica	B
A memória celular glicêmica e do estresse oxidativo contribuem para que haja perpetuação dos mecanismos intracelulares responsáveis pela patogênese das complicações crônicas vasculares do diabetes	C
A fluxometria <i>laser</i> -Doppler cutânea é indicada para o diagnóstico de microangiopatia diabética e para a avaliação de efeitos microcirculatórios de intervenções terapêuticas	B
Há correlação estreita entre a função endotelial das circulações coronariana e periférica quando esta última é avaliada na artéria braquial através de ultrassom (vasodilatação mediada pelo fluxo)	B
A avaliação das variações de fluxo sanguíneo do antebraço por meio de pletismografia de oclusão venosa fornece dados referentes à função endotelial macro e microvascular	B
Um cut-off do endoscore de 1,67 fornece uma sensibilidade de 82% e especificidade de 77% para diagnosticar disfunção endotelial coronariana	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.

vascular mediadas pelo endotélio captadas por biossensores colocados nas polpas digitais. Essas alterações são produzidas através de uma resposta hiperêmica induzida por uma oclusão de 5 minutos da artéria braquial de um braço. A mensuração no braço contralateral é utilizada como controle simultâneo das alterações no tônus vascular não dependentes do endotélio.³⁸

REFERÊNCIAS

- Berry C, Brosnan MJ, Fennell J, Hamilton CA, Dominiczak AF. Oxidative stress and vascular damage in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001; 10:247-55.
- Channon KM, Guzik TJ. Mechanisms of superoxide production in human blood vessels: Relationship to endothelial dysfunction, clinical and genetic risk factors. *J Physiol Pharmacol*. 2002; 53(4): 515-24.
- Ballinger SW, Patterson C, Yan CN, Doan R, Burow DL, Young CG et al. Hydrogen peroxide and peroxynitrite-induced mitochondrial DNA damage and dysfunction in vascular endothelial and smooth muscle cells. *Circ Res*. 2000; 86: 960-6.
- Eliasson A, Cederholm J, Nilsson P and Gudbjornsdottir for the Steering Committee of the Swedish National Diabetes Register. The gap between guidelines and reality: Type 2 diabetes in a national diabetes register 1996-2003. *Diabetic Medicine*. 2005; 22:1420-6.
- Dawber TR, Meadors G, Moore FEJ. Epidemiological approaches to heart disease. The Framingham Study. *Am J Public Health*. 1951; 41:279-86.
- Pearson TA. New tools for coronary risk assessment. What are their advantages and limitations. *Circulation*. 2002; 105:886-92.
- Wang TJ, Gona P, Larson MG, Toftler GH, Levy D, Newton-Cheh C et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2006; 355:2631-9.
- Widlansky ME, Gokce N, Keaney Jr. JF, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42:1149-60.
- Hartnett ME, Stratton RD, Browne RW, Rosner BA, Lanham RJ, Armstrong D. Serum. Markers of Oxidative Stress and Severity of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2000; 23:234-40.
- Marra G, Cotroneo P, Pitocco D, Manto A, Di Leo MAS, Ruotolo V et al. Early increase of oxidative stress and reduced antioxidant defenses in patients with uncomplicated type 1 diabetes. A case for gender difference. *Diabetes Care*. 2002; 25:370-5.
- Viappiani S, Schulz R. Detection of specific nitrotyrosine-modified proteins as a marker of oxidative stress in cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 290:2167-8.
- Xu S, Ying J, Jiang B, Guo W, Adachi T, Sharov V, Lazar H et al. Detection of sequence-specific tyrosine nitration of manganese SOD and SERCA in cardiovascular disease and aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 290:H2220-H2227.
- Moriel P, Abdalla DS. Nitrotyrosine bound to beta-VLDLapoproteins: A biomarker of peroxynitrite formation in experimental atherosclerosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997; 232:332-5.
- Morrow JD, Hill KE, Burk RF, Namour TM, Badr KF, Roberts LJ. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990; 87: 9383-7.
- Milne GL, Yin H, Morrow JD. Human Biochemistry of the Isoprostane Pathway. *J Biol Chemistry*. 2008; 283: (23):15533-7.
- Roberts LJ, Morrow JD. The generation and actions of isoprostanes. *Biochim Biophys Acta*. 1997; 1345: 121-35.
- Peerapatdit T, Likidilid A, Patchanans N, Somkasetrin A. Antioxidant status and lipid peroxidation end products in patients of type 1 diabetes mellitus. *J Med Assoc Thai*. 2006; 89(Suppl 5):S141-6.
- Likidilid A, Patchanans N, Peerapatdit T, Sriratanasathavorn C. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in erythrocytes of type 2 diabetic patients. *J Med Assoc Thai*. 2010; 93 (6):682-93.
- Slatter DA, Bolton CH, Bailey AJ. The importance of lipid-derived malondialdehyde in diabetes mellitus [Review]. *Diabetologia*. 2000; 43:550-7.
- Hartnett ME, Stratton RD, Browne RW, Rosner BA, Lanham RJ, Armstrong D. Serum markers of oxidative stress and severity of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2000; 23:234-40.
- Phillips M, Cataneo RN, Cheema T, Greenber J. Increased breath biomarkers of oxidative stress in diabetes mellitus. *Clinica Chimica Acta*. 2004; 344:189-94.
- De Zwart LL, Meerman JHN, Commandeur JNM, Vermeulen NPE. Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. *Free Radic BiolMed*. 1999; 26:202-26.
- Mackness B, Durrington PN, Boulton AJ, Hine D, Mackness MI. Serum paraoxonase activity in patients with type 1 diabetes

- compared to healthy controls. *Eur J Clin Invest.* 2002; 32:259-64.
24. Pan HZ, Zhang H, Chang D, Li H, Sui H. The change of oxidative stress products in diabetes mellitus and diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2008; 92:548-51.
 25. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: A marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23:168-75.
 26. Alam TA, Seifalian AM, Baker DA. Review of Methods Currently Used for Assessment of In vivo Endothelial Function. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2005; 29:269-76.
 27. Cohn JN, Quyyumi AA, Hollenberg NK, Jamerson KA. Surrogate markers for cardiovascular disease: Functional markers. *Circulation.* 2004; 109(4):31-46.
 28. Struijker-Boudier HAJ, Rosei AE, Bruneval P, Camici PG, Christ F, Henrion D, Lévy BI, Pries A, Vanoverscheide JL. Evaluation of the microcirculation and hypertension and cardiovascular disease. *European Heart Journal.* 2007; 28 (23):2834-40.
 29. Yvonne-Tee GB, Rasool AH, Halim AS, Rahman AR. Noninvasive assessment of cutaneous vascular function in vivo using capillaroscopy, plethysmography and laser Doppler instruments: Its strengths and weaknesses. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2006; 34: 457-73.
 30. Al-Qaisi M, Kharbanda RK, Mittal TK, Donald AE. Measurement of endothelial function and its clinical utility for cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag.* 2008; 4:647-52.
 31. Turner J, Belch JJ, Khan F. Current concepts in assessment of microvascular endothelial function using laser Doppler imaging and iontophoresis. *Trends Cardiovasc Med.* 2008; 18:109-16.
 32. Tibiriçá E, Matheus ASM, Nunes B, Sperandei S, Gomes MB. Repeatability of the evaluation of systemic microvascular endothelial function using laser Doppler perfusion monitoring: Clinical and statistical implications. *Clinics.* 2011; 66:1-6.
 33. Gomes MB, Matheus AS, Tibiriçá E. Evaluation of microvascular endothelial function in patients with type 1 diabetes using laser-Doppler perfusion monitoring: Which method to choose? *Microvasc Res.* 2008; 76:132-3.
 34. Matheus ASM, Tibiriçá E, da Silva P B, Bevilacqua da Matta MF, Gomes MB. Uric acid levels are associated with microvascular endothelial dysfunction in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2011; 28:1188-93.
 35. Roustit M, Millet C, Blaise S, Dufournet B, Cracowski JL. Excellent reproducibility of laser speckle contrast imaging to assess skin microvascular reactivity. *Microvasc Res.* 2010; 80:505-11.
 36. Boas DA, Dunn AK. Laser speckle contrast imaging in biomedical optics. *J Biomed Opt.* 2010; 15 (10):11-17.
 37. Millet C, Roustit M, Blaise S, Cracowski JL. Comparison between laser speckle contrast imaging and laser Doppler imaging to assess skin blood flow in humans. *Microvascular Research.* 2011; 82:147-51.
 38. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR Jr, Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive Identification of Patients with Early Coronary Atherosclerosis by Assessment of Digital Reactive Hyperemia. *Jacc.* 2004; 44:2137-41.
 39. Kuvin JT, Mammen A, Mooney P, Alsheikh-Ali A, Karas RH. Assessment of Peripheral Vascular Endothelial Function in the Ambulatory Setting. *Vascular Medicine.* 2007; 12:13-16.
 40. Reisner Y, Lusky R, Shay-El Y, Schnell R, Herscovici S. Reproducibility of endothelial function and arterial stiffness assessed using finger peripheral arterial tonometry. *EhJ.* 2007; 28 (Suppl.):484.
 41. Flammer AJ, Anderson T, Celermaier DS, Reager MA, Deanfield J, Ganz P et al. The Assessment of Endothelial Function. *Circulation.* 2012; 126:753-67.

Aplicação de insulina: dispositivos e técnica de aplicação

INTRODUÇÃO

O The Third Injection Technique Workshop in Athens (TITAN), realizado em setembro de 2009 em Atenas,¹ Grécia, envolveu 127 *experts* provenientes de 27 países para discutir novas recomendações para aplicação de insulina em diabéticos.¹ Após criteriosa revisão sistemática de publicações a respeito do assunto, desde 2000 o grupo se dividiu para debater e estabelecer as recomendações baseadas em evidências científicas encontradas na literatura e nas experiências coletivas. Esse trabalho originou uma publicação, *New Injection Recommendations for Patients with Diabetes*, publicada em junho de 2010, com recomendações que oferecem aos profissionais um guia prático e seguro, que preenche uma grande lacuna no conhecimento relacionado ao manejo do paciente com diabetes.²

Cada recomendação foi graduada de acordo com rigorosos critérios científicos, da seguinte maneira: A - fortemente recomendada; B - recomendada; C - ainda sem solução.

Este capítulo está embasado nas recomendações provenientes desse importante trabalho, bem como em novos estudos clínicos e outras referências pertinentes, incluindo legislação.²

INSULINAS

CARACTERÍSTICAS DAS PREPARAÇÕES

Embora a insulina esteja em uso há mais de 85 anos, nas últimas três déca-

das ocorreram os maiores avanços na sua produção e na forma em que ela é utilizada na prática clínica. As diversas preparações de insulina diferem entre si com relação a quatro características: concentração, grau de purificação, origem de espécie e tempo de ação.

CONCENTRAÇÃO

A unidade de medida da insulina é dada em Unidade Internacional (UI). No Brasil, dispomos de preparações de insulina na concentração de 100 unidades por mL, chamadas U-100. Significa que em cada 1 mL de solução há 100 unidades de insulina.³⁻⁶ Em alguns países, existem as insulinas U-500 (500 unidades por mL), utilizada em casos raros de insulinoresistência, e a U-40 (40 unidades por mL). Insulinas mais concentradas são absorvidas mais rapidamente: U-500U > U-100 > U-40.^{5,7}

Para bebês, às vezes, são necessárias concentrações menores, p. ex., U-10. Nesses casos, recomenda-se consultar o fabricante da insulina para obter informações sobre o diluente.⁵

GRAU DE PURIFICAÇÃO

A pureza das preparações de insulina reflete a quantidade de proteínas pancreáticas não insulínicas (proinsulina) na preparação.

No Brasil, as insulinas são altamente purificadas ou monocomponentes com < 1 ppm (partes por milhão) de proinsulina.^{3,5}

ORIGEM

Quanto à origem, as insulinas são classificadas em animais e humanas. No Brasil, estão disponíveis as insulinas humanas e os análogos de insulina humana. A insulina de origem humana foi produzida com o surgimento da tecnologia de DNA recombinante. Amplamente utilizada a partir da década de 1980, em virtude de sua menor imunogenicidade, menor indução de anticorpos anti-insulina e menor reação no local de aplicação, quando comparada com a insulina de origem animal.^{3,5,6}

Na busca de melhor controle glicêmico, na década de 1990, foram desenvolvidos os análogos de insulina humana, insulinas com perfil farmacológico de ação mais próximo do fisiológico, com menor risco de hipoglicemia. Os análogos de insulina humana são preparações de insulina humana que sofreram alteração na cadeia de aminoácidos, por troca na posição, adição ou substituição de aminoácidos.⁴⁻⁸

TEMPO DE AÇÃO

Quanto ao tempo de ação, as preparações de insulina humana são classificadas como rápida, intermediária e bifásica. Quanto aos análogos de insulina humana, são classificados como análogos de ação ultrarrápida, prolongada e bifásica.

As características farmacocinéticas aproximadas, após injeção subcutânea, das insulinas humanas e dos análogos

de insulina humana disponíveis no Brasil estão no Quadro 1.⁵⁻⁷

As insulinas estão disponíveis em frascos com 10 mL, refis com 3 mL para canetas recarregáveis e canetas descartáveis com 3 mL de insulina. As apresentações de insulina, de acordo com o dispositivo para aplicação, encontram-se no Quadro 2.^{5-6,9}

CONSERVAÇÃO

As insulinas apresentam boa estabilidade e têm sua ação biológica preservada, desde que devidamente conservadas.^{9,10}

Existem diferenças entre a conservação e a validade de insulina em uso e a que está lacrada, para que a potência

e a estabilidade sejam mantidas, como pode ser observado no Quadro 3.^{3,6,9,10,14}

As insulinas em uso podem ser armazenadas em temperatura ambiente, no máximo até 30°C, ou sob refrigeração, entre 2°C e 8°C, por um período entre 4 a 6 semanas, de acordo com o fabricante e considerando o prazo de validade (A).^{2,6,7,9}

QUADRO 1 Tempo de ação das preparações de análogos e insulinas humanas disponíveis no Brasil⁵⁻⁷

TIPO DE INSULINA	NOME COMERCIAL	INÍCIO DE AÇÃO	PICO DE AÇÃO	DURAÇÃO DO EFEITO TERAPÊUTICO
AÇÃO ULTRARRÁPIDA – ANÁLOGOS				
Lispro	Humalog®	< 15 minutos	0,5 a 2 horas	4 a 5 horas
Asparte	Novorapid®	< 15 minutos	1 a 2 horas	4 a 6 horas
Glulisina	Apidra®	< 15 minutos	0,5 a 2 horas	3 a 4 horas
AÇÃO PROLONGADA – ANÁLOGOS				
Glargina	Lantus®	2 a 4 horas	Não apresenta	20 a 24 horas
Detemir	Levemir®	1 a 3 horas	6 a 8 horas	18 a 22 horas
AÇÃO INTERMEDIÁRIA + ULTRARRÁPIDA – ANÁLOGOS BIFÁSICOS				
Lispro 25% + NPL 75%*	Humalog® Mix 25	< 15 minutos	1 a 4 horas (duplo)	10 a 16 horas
Lispro 50% + NPL 50%*	Humalog® Mix 50	< 15 minutos	1 a 4 horas (duplo)	10 a 16 horas
Asparte 30% + NPA 70%**	NovoMix® 30	< 15 minutos	1 a 4 horas (duplo)	Até 24 horas
AÇÃO RÁPIDA				
Regular	Humulin® R	0,5 a 1 hora	2 a 3 horas	5 a 8 horas
	Novolin® R			
	Insunorm® R			
AÇÃO INTERMEDIÁRIA				
NPH***	Humulin® N	2 a 4 horas	4 a 10 horas	10 a 18 horas
	Novolin® N			
	Insunorm® N			
AÇÃO INTERMEDIÁRIA + RÁPIDA – BIFÁSICA				
NPH 70% e Regular 30%***	Novolin® 70/30****	< 15 minutos	1 a 4 horas (duplo)	10 a 16 horas

Obs.: Este quadro apresenta apenas uma relação parcial das denominações comerciais dos diversos fármacos e não uma recomendação específica para nenhuma marca comercial

*NPL: Protamina Neutra Lispro; ** NPA: Protamina Neutra Aspart; ***NPH: Protamina Neutra Hagedorn. **** Descontinuada em 2012.

QUADRO 2 Apresentação das insulinas de acordo com o dispositivo de aplicação*

FRASCOS COM 10 ml PARA USO COM SERINGAS	REFIS COM 3 ml PARA USO EM CANETAS RECARREGÁVEIS	CANETAS DESCARTÁVEIS COM 3 ml DE INSULINA
Humulin R®	Humulin R®	Humalog® KwikPen®
Humulin N®	Humulin N®	Humalog® Mix 25™ KwikPen®
Humulin 70/30®	Humulin 70/30®	Humalog® Mix 50™ KwikPen®
Humalog®	Humalog®	Lantus® SoloSTAR®
Lantus®	Humalog® Mix 25™	Apidra® SoloSTAR®
Apidra®	Humalog® Mix 50™	Levemir® FlexPen™
Novorapid®	Lantus®	Novorapid® FlexPen™
Novolin R®	Apidra®	NovoMix 30® FlexPen™
Novolin N®	Novorapid®	
	Novomix 30®	
	Novolin N®	
	Novolin R®	

*Atualizada em junho 2013.

QUADRO 3 Conservação da insulina

INSULINA	TEMPERATURA	VALIDADE
Insulina lacrada Frasco, refil e caneta descartável	Sob refrigeração, entre 2°C a 8°C	2 a 3 anos, de acordo com o fabricante, a partir da data de fabricação
Insulina em uso frasco e caneta descartável	Sob refrigeração, entre 2°C a 8°C ou Até 30°C, em temperatura ambiente	4 a 6 semanas após a data de abertura e início do uso, de acordo com o fabricante
Insulina em uso Caneta recarregável	Até 30°C, em temperatura ambiente	4 a 6 semanas após a data de abertura e início do uso, de acordo com o fabricante

Fonte: bulario.net

Os fabricantes não recomendam guardar a caneta recarregável em geladeira porque pode danificar o mecanismo interno e, em alguns casos, interferir no registro da dose correta.

Abaixo de 2°C, a insulina congela e perde seu efeito. Também não deve ser conservada na porta da geladeira, pois há maior variação da temperatura e excessiva mobilidade do frasco a cada abertura de porta, o que poderá modi-

ficar as características físicoquímicas das insulinas.^{5-7,9,10}

Quando conservada sob refrigeração, a insulina ou a caneta descartável em uso deverá ser retirada da geladeira entre 15 a 30 minutos antes da aplicação, para prevenir dor e risco de irritação no local de aplicação.^{5,6,9,10}

Para o transporte seguro da insulina, devem-se seguir as orientações do fabricante, principalmente para o

transporte comercial. O transporte doméstico poderá ser em embalagem comum, respeitando-se os cuidados com o calor ou luz solar direta, assim como não colocá-la em contato direto com gelo ou similar. Se utilizada embalagem térmica ou isopor, não colocar a insulina em contato direto com gelo ou similar. Sempre transportar como bagagem de mão. Não é recomendado conservá-la em porta-luvas,

painel, bagageiro de carro ou ônibus.^{3,5,6,9-11}

PRÁTICAS SEGURAS PARA O PREPARO E A APLICAÇÃO DA INSULINA

INSULINA: MEDICAMENTO POTENCIALMENTE PERIGOSO

O Institute for Safe Medication Practices (ISMP), organização americana que tem como objetivo educar profissionais da saúde e consumidores sobre práticas seguras de medicamentos, criou e atualiza periodicamente uma lista de medicamentos potencialmente perigosos e a insulina está contemplada nessa lista.^{12,13}

Segundo a definição do ISMP, os medicamentos potencialmente perigosos são os que possuem risco aumentado de provocar danos significativos em decorrência de falhas na utilização.^{12,13}

O Instituto para Práticas Seguras no Uso dos Medicamentos (ISMP Brasil), no Boletim ISPM, volume 1, número 2, publicou artigo intitulado “Erros de Medicação, Riscos e Práticas Seguras na Terapia com insulinas”, em junho de 2012.¹² Neste, a insulina está entre os cinco medicamentos que mais causam danos a pacientes adultos e pediátricos. Sendo um fármaco de margem terapêutica estreita, uma dose excessiva pode levar à hipoglicemia, e, por outro lado, uma subdose pode resultar em hiperglicemia.¹²

Agências e organizações internacionais encarregadas da eliminação de erros, identificação de problemas e recomendação de soluções que promovam a segurança dos pacientes, revelam que a insulina tem sido frequentemente uma das medicações mais envolvidas nos erros. Uma agência criada no estado americano da Pensilvânia,

o Pennsylvania Patient Safety Authority, apresentou, entre janeiro de 2008 e junho de 2009, 2.685 eventos relacionados à insulina. Destes, 78,7% dos eventos atingiram os pacientes e 1,8% resultaram em prejuízo aos pacientes. Dos eventos que atingiram os pacientes, 53% desses atingidos eram idosos (acima de 65 anos), enquanto 17% envolveram pacientes com menos de 17 anos de idade.¹³

Considerando a complexidade do processo de preparo e aplicação da insulina, e o fato da ação da insulina estar diretamente relacionada a fatores que envolvem desde a aquisição da insulina e insumos até o preparo e a aplicação, todo profissional de saúde deve ser capacitado para evitar erros, orientar os pacientes e identificar as falhas nos processos.

VIA DE APLICAÇÃO

A via utilizada para a aplicação diária de insulina é a subcutânea. A extensa rede de capilares possibilita a absorção gradativa da insulina e garante o perfil farmacocinético descrito pelo fabricante.^{5,9-11}

A insulina de ação rápida pode também ser utilizada para aplicação intramuscular (IM) e intravenosa (IV). A via IM é uma opção usada, às vezes, em pronto-socorro, e a via IV, em unidade de terapia intensiva (UTI), onde o paciente permanece devidamente monitorado.^{2,3,7}

REGIÕES RECOMENDADAS PARA A APLICAÇÃO

As regiões recomendadas para a aplicação da insulina são as que ficam afastadas das articulações, ossos, grandes vasos sanguíneos, nervos, e devem ser de fácil acesso para a auto-aplicação. O local da injeção deve ser

rigorosamente inspecionado antes da aplicação e estar livre de sinais de lipodistrofia, edema, inflamação e infecção.^{2,5,6,9,14}

As regiões recomendadas são:

- Braços: face posterior, 3 a 4 dedos abaixo da axila e acima do cotovelo (considerar os dedos da pessoa que receberá a injeção de insulina).
- Nádegas: quadrante superior lateral externo.
- Coxas: faces anterior e lateral externa superior, 4 dedos abaixo da virilha e acima do joelho.
- Abdome: regiões laterais direita e esquerda, distante 3 a 4 dedos da cicatriz umbilical.

VELOCIDADE DE ABSORÇÃO

Há diferença de absorção entre as insulinas humanas e análogos de insulinas humanas nas diferentes regiões de aplicação, e podem ser afetadas por inúmeras razões.

A velocidade de absorção da insulina humana é maior no abdome, seguida de braços, coxas e nádegas. Recomenda-se aplicar insulinas de ação rápida no abdome, e insulinas de ação intermediária nas coxas e nádegas.^{4,5,11,13}

Os análogos de insulina humana podem ser administrados em qualquer região recomendada para aplicação, uma vez que as taxas de absorção não parecem ser específicas para os locais.^{1,2,12}

Estudos e a prática clínica têm demonstrado diferenças na absorção da insulina quando aplicada por via intradérmica ou intramuscular, com consequente hiperglicemia e hipoglicemia.^{4,6,9,14}

Exercício físico, aumento da temperatura ambiente, febre, banho quente, compressa quente e massagem au-

mentam a velocidade de absorção da insulina, causando hipoglicemia.

Compressa fria, banho frio e desidratação diminuem a velocidade de absorção e podem causar hiperglicemia.⁴

LIPODISTROFIA

No passado, o uso de insulinas de origem animal eram responsáveis pelo grande número de lipodistrofias, sendo muito comum a lipoatrofia. Atualmente, o tipo mais comum de lipodistrofia é a lipo-hipertrofia. Estudos revelaram que os principais fatores de risco para o seu desenvolvimento são: duração do tempo de uso da insulina, frequência do rodízio nos pontos de aplicação e frequência que a agulha é reutilizada na autoaplicação.^{2,15,16}

A detecção de lipo-hipertrofia exige tanto visualização como palpação dos locais de aplicação, uma vez que algumas lesões podem ser facilmente sentidas, mas não são vistas.

Nas regiões com lipo-hipertrofia, a sensibilidade à dor pode diminuir significativamente, o que leva o paciente a insistir no reuso das agulhas e realizar repetidas aplicações na mesma região. Contudo, o perfil de absorção da insulina torna-se irregular e pode levar à hiperglicemia.^{4,11,15}

Recomenda-se não aplicar insulina em área com lipo-hipertrofia até o tecido alterado voltar ao normal, o que poderá levar de meses a anos, dependendo de cada caso. Trocar aplicações de locais com lipo-hipertrofia para tecido normal, em geral, exige uma redução da dose de insulina aplicada. A quantidade da alteração na dose varia de uma pessoa para outra, deve ser orientada por medidas frequentes de glicemia e acompanhamento médico.^{2,15}

Os locais utilizados para injeção devem ser avaliados pelo profissional da área da saúde a cada visita; em es-

pecial se identificada a presença da lipo-hipertrofia ou lipoatrofia que, apesar de rara, pode aparecer em algumas pessoas, mesmo usando insulina humana ou análogos de insulina humana. Os clientes devem ser orientados quanto ao uso de dispositivos que facilitem a autoaplicação; capacitados quanto à técnica adequada de rodízio, a observar os locais utilizados para injeção e detectar lipodistrofias.^{2,4,9,14,15}

Para prevenir a lipo-hipertrofia, recomenda-se mais atenção no planejamento e na realização correta do rodízio, uso de insulinas humanas e não reuso de agulhas.^{2,4,14,15}

RODÍZIO

O rodízio nos pontos de aplicação é fator decisivo para o tratamento seguro e eficaz com insulina, além de prevenir a lipo-hipertrofia e consequente hiperglicemia. Entretanto, se realizado de maneira indiscriminada, causa uma variabilidade importante na absorção da insulina, dificultando o controle glicêmico.^{2,4,6,9,11,14-16}

Para o planejamento eficaz do rodízio, é necessário considerar o número de aplicações/dia, horários e atividades do dia a dia, além de todos os fatores que interferem na velocidade de absorção da insulina. Descrevemos, a seguir, algumas sugestões para a organização do rodízio.^{4,9,11,14}

Cada região recomendada poderá ser dividida em pequenas áreas, com uma distância média de 1 cm entre elas, formando, assim, vários pontos, dependendo da região (D).² Após aplicar em um desses pontos, é recomendado evitá-lo durante 14 dias, tempo necessário para cicatrizar e prevenir a lipo-hipertrofia.^{2,14}

Recomenda-se, para múltiplas aplicações, fixar uma região para cada horário e alternar entre os pontos de aplica-

ção da mesma região. Para uma ou duas aplicações ao dia, a mesma área poderá ser usada, alternando-se os lados direito, esquerdo e os pontos de aplicação.^{4,9,11,14}

A Associação Americana de Diabéticos (ADA) recomenda dividir o local de aplicação em quadrantes (ou metades quando utilizar as coxas ou as nádegas), usando um quadrante por semana.⁵ As aplicações, dentro de qualquer quadrante, devem ser espaçadas em pelo menos 1 cm, sempre movendo em sentido horário. Devem-se esgotar as possibilidades em uma mesma região e só então mudar para outra.⁵ Entretanto, para múltiplas aplicações diárias, essa recomendação não é facilmente aplicada, considerando os cuidados quanto ao planejamento do rodízio. Os pacientes devem ser orientados sobre um esquema de rodízio fácil de seguir no início da terapia com insulina.

O profissional de saúde deve verificar se o esquema de rodízio está sendo seguido em cada visita e rever o planejamento quando necessário.

DISPOSITIVOS PARA APLICAÇÃO DA INSULINA: SERINGAS E CANETAS

SERINGAS

Apesar dos avanços tecnológicos referentes à aplicação de insulina, pode-se observar que o dispositivo mais utilizado no Brasil é a seringa. Esse fato se deve ao baixo custo e, sobretudo, à facilidade na aquisição deste insumo, já que, desde que foi instituída a Lei Federal nº 11.347, em 2006, todas as pessoas com diabetes, residentes no Brasil, cadastradas no Sistema Único de Saúde (SUS), têm o direito de receber, gratuitamente, este entre outros insumos e medicamentos necessários ao tratamento.^{9,17}

As seringas de insulina possuem escala graduada em unidades adequadas à concentração da insulina U-100, disponível no Brasil. Por isso, também são identificadas como U-100.^{9,17}

Seringas com agulha fixa são as melhores opções, pois possuem apresentações que registram, com precisão, doses pares e ímpares, e não possuem espaço residual, permitindo misturar dois tipos de insulinas, se prescrito, além de facilitar a técnica para o preparo e a aplicação da insulina.^{2,9,14,17}

As seringas para insulina com agulha fixa, sem dispositivo de segurança, estão disponíveis em três apresentações: capacidade para 30, 50 e 100 U. A seringa com capacidade para 100 U é graduada de 2 em 2 unidades, para 50 e 30 U a escala é de 1 em 1 unidade e seringas para 30 U com escala de 1/2 em 1/2 unidade.

Quando a dose de insulina prescrita é um número par, as três apresentações de seringa atendem perfeitamente a esta prescrição. No entanto, considerando que a dose de insulina é calculada e deve atender à necessidade do paciente, é comum depararmos com dosagens ímpares e, nesses casos, somente as seringas de 50 e 30 unidades registram, com precisão, já que são graduadas de 1 em 1 e de 1/2 em 1/2 unidade.

Para os profissionais de saúde, que devem usar seringa de insulina com agulha fixa e dispositivo de segurança para realizar aplicação, estão disponíveis seringas com capacidade para 100 e 50 U. As melhores opções são as com escala de graduação de 1 em 1 U, que além de prevenir acidentes, registram com precisão doses pares e ímpares.

Não existe justificativa médica para o uso da seringa com agulha removível nas injeções de insulina, porém sabe-se que muitas instituições ainda têm seringas com agulha removível para aplica-

ção de insulina. Esta encontra-se disponível somente com capacidade para 100 U, graduada de 2 em 2 unidades, e possui espaço residual.² As unidades retidas nesse espaço, em média 5, não são computadas na escala numérica e não são administradas ao cliente, caracterizando, portanto, desperdício de insulina (D).^{9,10,14} Outras desvantagens da seringa com agulha removível são a impossibilidade de registrar doses ímpares e de realizar mistura de dois tipos de insulina.^{2,9,14}

A mistura de insulina, excelente prática para poupar o paciente do desconforto de duas aplicações, só pode ser feita com seringa de agulha fixa, pois quando é utilizada a seringa com agulha removível ocorre superdosagem da primeira insulina aspirada, devido à presença do espaço residual, e, conseqüentemente, graves alterações na glicemia do cliente (D).^{9,10,12}

CANETAS

A caneta de insulina se tornou uma opção popular nos últimos anos. Entre as suas vantagens em relação à seringa, estão a facilidade e a praticidade no manuseio para preparo e registro da dose, além das opções de agulhas mais curtas e mais finas. Pela facilidade no manuseio, opções de agulhas mais curtas e maior aceitação social, o uso da caneta facilita a aplicação pelo cuidador e a autoaplicação, proporciona adesão ao tratamento e consequente melhor controle glicêmico.⁵⁻¹⁰

Encontram-se no mercado brasileiro canetas recarregáveis e descartáveis. As canetas recarregáveis e os refis de insulina variam de formato de acordo com o fabricante. Assim, cada refil deverá ser usado somente com caneta do mesmo fabricante. É necessário uma caneta recarregável para cada tipo de

insulina, para quem usa mais de um tipo de insulina. As canetas recarregáveis, assim como as descartáveis, possuem cores e/ou identificações diferenciadas, para prevenir o risco de troca no tipo de insulina no momento da aplicação.^{6,9}

A escala de graduação e a faixa de dosagem por aplicação são diferentes em cada caneta. As opções de canetas disponíveis no Brasil estão apresentadas no Quadro 4.

Existem no mercado os análogos de GLP 1, Exenatida e Liraglutida, medicamentos injetáveis para o tratamento do diabetes, cuja apresentação é em caneta e a aplicação é no subcutâneo. Para estes medicamentos é possível seguir a maioria das recomendações dadas para as injeções de insulina com caneta, incluindo o uso de agulhas mais curtas. Todavia, deve-se seguir as recomendações médicas.

AGULHAS

Utilizar uma agulha de comprimento adequado e realizar a técnica correta na aplicação é fundamental para garantir a injeção de insulina no subcutâneo sem perdas e com desconforto mínimo.²

Agulhas de comprimentos anteriormente recomendados para injeção de insulina no subcutâneo, hoje, são consideradas longas, pois aumentam o risco de injeção intramuscular. Dessa forma, as novas recomendações indicam o uso de agulhas mais curtas como melhor opção para todas as pessoas (A).²

O estudo Skin and Subcutaneous Adipose Layer Thickness in Adults with Diabetes at Sites Used for Insulin Injections: Implications for Needle Length Recommendations mostrou que a espessura da epiderme e derme em adultos é quase constante, com média de cerca de 1,9-2,4 mm, e raramente ultra-

QUADRO 4 Canetas de insulina disponíveis no mercado brasileiro em junho de 2013

CANETA DESCARTÁVEL	ESCALA DE GRADUAÇÃO	FAIXA DE DOSAGEM POR APLICAÇÃO
Apidra® SoloSTAR®	1 em 1 unidade	1 a 80 unidades
Lantus® SoloSTAR®	1 em 1 unidade	1 a 80 unidades
Humalog® KwikPen®	1 em 1 unidade	1 a 60 unidades
Humalog® Mix 25™ KwikPen®	1 em 1 unidade	1 a 60 unidades
Humalog® Mix 50™ KwikPen®	1 em 1 unidade	1 a 60 unidades
Novorapid® Flexpen™	1 em 1 unidade	1 a 60 unidades
NovoMix 30® Flexpen™	1 em 1 unidade	1 a 60 unidades
Levemir® Flexpen™	1 em 1 unidade	1 a 60 unidades
ClikStar®	1 em 1 unidade	1 a 80 unidades
HumaPen® Luxura	1 em 1 unidade	1 a 60 unidades
HumaPen® Luxura HD	0,5 em 0,5 unidade	0,5 a 30 unidades
NovoPen® 3	1 em 1 unidade	1 a 70 unidades
NovoPen® 4	1 em 1 unidade	1 a 70 unidades
NovoPen® 3 Demi	0,5 em 0,5 unidade	0,5 a 35 unidades

passa 3 mm entre os diferentes locais de aplicação, independente da idade, etnia, índice de massa corporal (IMC) e sexo, o que não ocorre com o tecido subcutâneo, que pode variar amplamente.¹⁸ O estudo conclui que é apropriado o uso de agulhas curtas (4, 5, 6 e 8 mm) para todos os adultos (A).^{2,18,19}

Mesmo em obesos, os estudos têm confirmado a eficácia, a segurança e o menor desconforto quando utilizadas agulhas com 4 mm, 5 mm e 6 mm de comprimento, em comparação com as agulhas com 8 mm e 12,7 mm de comprimento (A).^{2,18,19}

No estudo Comparative Glycemic Control, Safety and Patient Ratings for a New 4 Mm\32G Insulin Pen Needle in Adults with Diabetes, no qual os pacientes utilizaram agulhas com 4 mm, 5 mm e 8 mm de comprimento, a agulha com 4 mm demonstrou ser segura, bem tolerada e não aumentou o vaza-

mento de insulina na pele, classificada como a mais fácil de usar e preferida pela maioria dos participantes.¹⁹

Em crianças, a espessura da pele é menor do que em adultos e aumenta com a idade. A espessura de tecido subcutâneo é semelhante em ambos os sexos até a puberdade; depois, as meninas desenvolvem mais o tecido subcutâneo, enquanto, nos meninos, ocorre diminuição do tecido. Assim, eles têm maior risco, a longo prazo, de injeções IM (A).^{2,20}

Os resultados do estudo Skin and subcutaneous thickness at injecting sites in children with diabetes: ultrasound findings and recommendations for giving injection, realizado em crianças e adolescentes com idades entre 2 e 17 anos, demonstraram que a espessura da pele variou de 1,58 mm no braço da criança mais nova até 2,29 mm nas nádegas dos adolescentes.²⁰

Portanto, para crianças e adolescentes é apropriado usar agulhas curtas com 4 mm, 5 mm ou 6 mm de comprimento sempre que possível, para minimizar o risco de injeções intramusculares, que podem aumentar a variabilidade glicêmica e causar hipoglicemia.^{2,20}

Para crianças menores de 6 anos, utilizando agulhas com 4 mm ou 5 mm, recomenda-se realizar a prega subcutânea e ângulo de 90°. Em crianças a partir dos 6 anos e em adolescentes utilizando agulhas com 4 mm ou 5 mm, a prega subcutânea é dispensável e o ângulo é de 90°. Nestes, realiza-se a prega se tecido subcutâneo escasso no local de aplicação. Quando utilizadas agulhas com 6 mm e 8 mm de comprimento, recomenda-se realizar prega subcutânea e ângulo de 45° (A).^{2,20}

As principais marcas de seringas com agulha fixa disponíveis no mercado brasileiro têm agulhas com 13 mm, 12,7 mm, 9,5 mm e 8 mm de comprimento. Em junho de 2012, foi lançada a seringa com agulha com 6 mm de comprimento, considerada a opção mais adequada para quem utiliza seringas para aplicar insulina.

Para as canetas de insulina, as agulhas disponíveis são com 4 mm, 5 mm, 6 mm, 8 mm, 12 mm e 12,7 mm de comprimento.

Não há evidências consistentes de aumento da saída de insulina, dor, lipohipertrofia, alteração no controle glicêmico, nem outras complicações em pessoas utilizando agulhas mais curtas com 4 mm, 5 mm e 6 mm de comprimento.² A tendência é que a maioria das pessoas passem a usar agulhas com 4 mm, 5 mm e 6 mm de comprimento, conforme recomendam os estudos e a prática clínica.

No Quadro 5 encontram-se as principais recomendações para o uso da agulha de acordo com o comprimento (A).^{2,9,14,16-20}

QUADRO 5 Indicações e recomendações para uso das agulhas^{2,9,14,16-20}

AGULHAS	INDICAÇÃO	PREGA SUBCUTÂNEA	ÂNGULO DE INSERÇÃO DA AGULHA	IMPORTANTE
4 mm	Todas as pessoas	Dispensável, exceto para crianças menores de 6 anos	90°	Recomenda-se realizar prega subcutânea em pessoas com escassez de tecido subcutâneo nos locais de aplicação
5 mm	Todas as pessoas	Dispensável, exceto para crianças menores de 6 anos	90°	Recomenda-se realizar prega subcutânea em pessoas com escassez de tecido subcutâneo nos locais de aplicação
6 mm	Todas as pessoas	Indispensável	90° para adultos 45° para crianças e adolescentes	Recomenda-se realizar ângulo de 45° em pessoas com escassez de tecido subcutâneo nos locais de aplicação, para prevenir risco de aplicação IM
8 mm	Restrita para crianças, adolescentes e adultos com escassez de tecido subcutâneo	Indispensável	90° ou 45° adultos 45° crianças e adolescentes	Recomenda-se realizar ângulo de 45° em adultos com escassez de tecido subcutâneo nos locais de aplicação, devido ao risco de aplicação IM
12 mm, 12,7 mm e 13 mm	Indicação restrita para todas as pessoas	Indispensável	45°	Alto risco de aplicação IM

ASPECTOS IMPORTANTES NO PREPARO E NA APLICAÇÃO DA INSULINA

Referente ao preparo e à aplicação da insulina com seringa e caneta, devem-se destacar alguns pontos para garantir a prática correta desses procedimentos.

HOMOGENEIZAÇÃO DE INSULINA SUSPENSÃO

Para homogeneizar corretamente as suspensões de insulinas (insulina humana de ação intermediária e bifásica), recomenda-se movimentar o frasco de dez a vinte vezes; a caneta vinte vezes e a seringa com insulina previamente preparada, também vinte vezes (A).^{2,11,21}

Recomenda-se realizar movimentos suaves (interpalmar, circular ou pêndulo), pois a agitação provoca o aparecimento de bolhas de ar. As bo-

lhas, se não removidas, causam erro na dose e dificultam a aplicação da insulina.^{6,10,14,21}

INJEÇÃO DE AR NO FRASCO

A injeção de ar no frasco de insulina, na quantidade correspondente à dose a ser aspirada do frasco, quando se usa seringa, evita a formação de vácuo dentro do frasco. Este dificulta a aspiração da dose correta, o total aproveitamento da insulina contida no frasco e, no caso de mistura de dois tipos de insulina na mesma seringa, provoca a aspiração da insulina que está na seringa para o interior do frasco da segunda insulina a ser aspirada (C).^{2,5,9,10,14}

ASSOCIAÇÃO DE DOIS TIPOS DE INSULINA NA MESMA SERINGA

Nem sempre as preparações de insulinas bifásicas são adequadas às necessi-

dades do paciente. Dessa maneira, é comum, na prática clínica, o preparo de dois tipos de insulina na mesma seringa.^{5,7-9} Esse procedimento diminui o número de injeções, porém requer habilidade, conhecimento da técnica e atenção especial.

A seringa com agulha fixa é a única opção para realizar esse procedimento com precisão.^{2,9,14}

Veja, a seguir, as recomendações para as insulinas que podem ser associadas na mesma seringa:

- A mistura de insulina intermediária com rápida pode ser realizada, utilizada imediatamente ou posteriormente.
- A mistura de insulina intermediária com ultrarrápida pode ser realizada, mas deverá ser usada imediatamente após o preparo, para que não ocorra perda de estabilidade dos fármacos e consequente alteração no efeito.

- Nenhuma outra insulina, medicamento ou diluente deve ser associado às insulinas na seringa.

PREGA SUBCUTÂNEA

Foi comprovado, por tomografia computadorizada (TC) e ultrassonografia (US), que realizar a prega subcutânea aumenta a probabilidade de a injeção ser administrada corretamente no tecido subcutâneo (D).^{11,16}

A prega subcutânea deve ser feita, preferencialmente, com os dedos polegar e indicador. Quando realizada com todos os dedos, além de evidenciar o tecido subcutâneo, o músculo também é evidenciado, aumentando o risco de injeção IM (B).^{2,4,11,16}

Estudos e a prática clínica comprovam que realizar a prega subcutânea, introduzir a agulha, manter a prega durante a injeção de insulina, aguardar no mínimo 5 a 10 segundos antes da retirada da agulha, respectivamente, para seringa e caneta, retirar a agulha e desfazer a prega subcutânea diminui o risco de injeção IM e reduz a hemoglobina glicada (HbA1c) (B).^{2,4,11}

A prega subcutânea, na maioria das vezes, é dispensável, quando utilizadas agulhas com 4 mm, 5 mm de comprimento.^{5,16} Todavia, recomenda-se a prega subcutânea para crianças, adolescentes e adultos quando a região escolhida para a aplicação for escassa de tecido subcutâneo, independente do comprimento da agulha usada (A).^{2,11,20}

Para crianças menores de 6 anos, recomenda-se realizar prega subcutânea mesmo com as agulhas com 4 mm e 5 mm de comprimento.²⁰

ÂNGULO DE APLICAÇÃO

O ângulo no momento da aplicação da insulina tem como objetivo evitar injeção IM. Para definir o ângulo de aplicação correto, é necessário considerar se

é adulto ou criança, o comprimento da agulha que será usada e a espessura do tecido subcutâneo nas regiões indicadas para aplicação.¹⁷

Recomenda-se ângulo de 90°, quando o comprimento da agulha for 4 mm ou 5 mm. Caso a agulha seja de 6 mm ou 8 mm de comprimento, o ângulo poderá variar entre 90° e 45°. Para agulhas com comprimento acima de 8 mm o ângulo de aplicação deverá ser de 45°, sempre em direção podálica (A).^{2,17,20}

Para a gestante que continua a usar injeções no abdome, recomenda-se sempre utilizar prega subcutânea e avaliação cuidadosa para definir o ângulo de aplicação adequado. A partir do último trimestre de gravidez, não deve ser realizada aplicação na região abdominal. Esses cuidados evitarão riscos de lesão uterina, desconforto, saída de insulina e descontrole glicêmico (C).^{2,5}

ASPIRAÇÃO ANTES DE INJETAR A INSULINA

Aspirar antes de injetar a insulina no subcutâneo é dispensável.⁵ O estudo *Aspiration of the Subcutaneous Insulin Injection*, no qual 204 injeções subcutâneas foram aspiradas e não houve retorno de sangue, concluiu que aspirar após introduzir a agulha, antes de injetar a insulina, não é um indicador confiável de localização correta da agulha. Não existem evidências de que a aspiração com ou sem retorno de sangue elimina a possibilidade de injeção IM.²² As canetas não tornam possível esse procedimento, confirmando a conclusão do estudo citado.

MANUTENÇÃO DA AGULHA NO SUBCUTÂNEO APÓS INJETAR A INSULINA

Recomenda-se, após injetar a insulina, manter a agulha no subcutâneo por alguns segundos a fim de garantir que

toda a dose tenha sido injetada e de impedir a saída da insulina.^{2,4-6,11}

Na aplicação com seringa, deve-se manter a agulha no tecido subcutâneo por, no mínimo, 5 segundos. Com caneta, esse tempo deve ser, no mínimo, de 10 segundos (A).^{2,9,14}

TÉCNICA DE PREPARO DA INJEÇÃO

Preparo usando um tipo de insulina na seringa.^{9,14,17}

1. Lavar e secar as mãos.
2. Reunir a insulina prescrita, a seringa com agulha, o algodão e o álcool 70%.
3. Homogeneizar a insulina, se suspensão.
4. Proceder à desinfecção da borracha do frasco de insulina com algodão embebido em álcool 70%.
5. Manter o protetor da agulha e puxar o êmbolo até a graduação correspondente à dose de insulina prescrita.
6. Retirar o protetor da agulha e injetar o ar dentro do frasco de insulina.
7. Posicionar o frasco de cabeça para baixo, sem retirar a agulha, e aspirar a insulina até a dose prescrita.
8. Eliminar bolhas de ar, se existentes, realizando movimentos com as pontas dos dedos até que as bolhas atinjam o bico da seringa para serem eliminadas.
9. Virar o frasco para a posição inicial.
10. Remover a agulha do frasco, protegendo-a até o momento da aplicação.

Preparo usando dois tipos de insulina na mesma seringa.^{9,14,17}

Neste, utilizaremos a associação das insulinas NPH e R.⁴

1. Seguir até o item 4 da técnica descrita anteriormente.

2. Aspirar ar até a graduação correspondente à dose de insulina NPH prescrita.
3. Injetar o ar no frasco de insulina NPH e retirar a agulha do frasco sem aspirar a insulina NPH, reservar.
4. Aspirar ar até a graduação correspondente à dose de insulina R.
5. Injetar o ar no frasco de insulina R, virar o frasco e aspirar a insulina R correspondente à dose prescrita. Nesta fase, eliminar bolhas, se houver.
6. Retornar o frasco de insulina R à posição inicial e retirar a agulha.
7. Posicionar de cabeça para baixo o frasco de insulina NPH, introduzir a agulha da seringa que já está com a insulina R, e aspirar a dose correspondente à insulina NPH. O total de insulina na seringa deve corresponder à soma das doses das duas insulinas ou erro na dosagem.
8. Retornar o frasco para a posição inicial.
9. Remover a agulha do frasco, protegendo-a até o momento da aplicação.

Se após aspirar as duas insulinas houver bolhas ou a dose aspirada for maior que a soma das doses prescritas, o excesso não deve ser devolvido aos frascos. Descartar a seringa com a insulina e reiniciar o procedimento com uma nova seringa.

TÉCNICA DE APLICAÇÃO COM SERINGA^{9,14,17}

1. Realizar antisepsia com álcool 70% no local escolhido para aplicação. Esperar secar.
2. Realizar a prega subcutânea.
3. Introduzir a agulha com movimento único, rápido, firme e leve.
4. Injetar insulina continuamente.
5. Manter a agulha no subcutâneo por, no mínimo, 5 segundos.
6. Remover a agulha suavemente, com movimento único.
7. Soltar a prega subcutânea.
8. Realizar suave pressão local por alguns segundos, caso ocorra sangramento. Não massagear.
9. Descartar o material em coletor apropriado.^{9,10,14,23}

TÉCNICA DE PREPARO E APLICAÇÃO DE INSULINA COM CANETA

Cada caneta tem peculiaridades quanto ao manuseio, à troca do refil, ao registro da dose e à conservação. Recomenda-se a leitura do manual de instruções do fabricante para o uso correto da caneta.^{2,8,9,14,17}

A aplicação com caneta somente deverá ser feita por profissional de saúde quando a agulha para caneta possuir dispositivo de segurança.³⁴

A seguir, alguns passos que são comuns ao uso de todas as canetas.

1. Lavar e secar as mãos.
2. Reunir o material necessário: caneta e insulina, agulha, algodão e álcool 70%.
3. Homogeneizar a insulina, se suspensão.
4. Realizar desinfecção com álcool 70%, no local em que será acoplada a agulha e esperar secar.
5. Colocar uma agulha nova na caneta/extremidade do refil.
6. Comprovar fluxo de insulina conforme orientação do fabricante.
7. Selecionar a dose de insulina necessária.
8. Realizar antisepsia com álcool 70% no local escolhido para a aplicação e esperar secar.
9. Realizar prega subcutânea, se indicado.
10. Introduzir a agulha no subcutâneo.

11. Pressionar o botão injetor da caneta para injetar a insulina.
12. Aguardar, no mínimo, 10 segundos para retirar a agulha.
13. Retirar a agulha.
14. Soltar a prega subcutânea.
15. Remover a agulha da caneta usando o protetor externo.
16. Descartar a agulha em coletor apropriado.
17. Recolocar a tampa da caneta.

DESCARTE

O uso de injetáveis, assim como a monitorização da glicemia para o tratamento do diabetes, constitui importante fonte geradora de resíduos perfurocortantes nos serviços de saúde e, especialmente, em domicílios de pessoas com diabetes *mellitus*, o que requer diretrizes e orientações técnicas para minimizar os riscos de acidentes decorrentes do descarte, transporte e destino final inadequados destes resíduos.^{2,23}

De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 306, de 12/2004, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que dispõe sobre o Regulamento Técnico para o Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde (RSS), os perfurocortantes são identificados como resíduos do grupo E, constituídos por objetos e instrumentos contendo cantos, bordas, pontos ou protuberâncias rígidas e agudas capazes de cortar ou perfurar.²⁴ As seringas, as agulhas para canetas e as lancetas fazem parte desse grupo.

A orientação para os profissionais de saúde é que todos os perfurocortantes devem ser descartados no local de sua geração, imediatamente após o uso ou necessidade de descarte, em coletor específico para perfurocortante. As agulhas descartáveis devem ser desprezadas juntamente com as serin-

gas, sendo proibido reencapá-las ou proceder à sua retirada manualmente. Os coletores apropriados para perfurocortantes são os recipientes rígidos, resistentes à punctura, ruptura e vazamento, com tampa e devidamente identificados, atendendo aos parâmetros referenciados na Norma Brasileira (NBR) nº 13853/97 da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).²⁵

O coletor de perfurocortante deve ser trocado por um novo, quando o preenchimento atingir 2/3 de sua capacidade total ou o nível de preenchimento ficar a 5 cm de distância da boca do recipiente, sendo proibido o seu esvaziamento ou reaproveitamento.²⁵

Até o momento, julho de 2013, não há legislação específica para o descarte de perfurocortantes fora dos serviços de saúde. Portanto, cabe ao profissional de saúde a responsabilidade de educar os pacientes quanto ao descarte domiciliar visando a prevenir acidentes, já que ocorrem com frequência.

Os pacientes devem ser orientados de que os perfurocortantes e materiais com sangue resultantes da aplicação de insulina e realização de testes de glicemia, gerados no domicílio, sejam descartados em coletores específicos para perfurocortantes, como os utilizados nos serviços de saúde. Na ausência do coletor próprio para perfurocortantes, recomenda-se recipiente com características semelhantes ao coletor apropriado: identificado como material contaminado, inquebrável, paredes rígidas, resistentes à perfuração, boca larga (o suficiente para colocar os materiais sem acidentes) e tampa. Apesar de comum, o uso de garrafa pet para descarte de perfurocortantes não é o recipiente mais recomendado, pois este não atende às principais características estabelecidas para coletor de materiais perfurocortantes.

É indispensável orientar que o recipiente com perfurocortantes deve ser mantido em local de fácil acesso, porém seguro. Não deve ficar em local acima do alcance das mãos ou próximo ao chão. O paciente deve estar ciente de que jamais deve tentar resgatar qualquer material de dentro do coletor. Outros cuidados são preencher o recipiente no máximo até 2/3 da capacidade total e mantê-lo sempre tampado. Esses cuidados previnem o risco de acidentes tanto com o paciente quanto com familiares, crianças e animais de estimação.

As Unidades Básicas de Saúde são os serviços indicados para receberem os recipientes preenchidos com os materiais perfurocortantes. Nessas unidades, o paciente deverá ser orientado quanto à rotina para a entrega dos coletores com segurança, considerando também o trajeto do domicílio. O paciente deve planejar primeiro o seu deslocamento até a Unidade de Saúde, evitando circular com esse material.

É importante educar o paciente quanto às pessoas envolvidas no manuseio do coletor de perfurocortante, incluindo profissionais de saúde e profissionais responsáveis pela coleta dos resíduos, além das pessoas conhecidas como “catadores de lixo”; uma vez que todos esses profissionais enfrentam riscos de acidentes e estão diariamente expostos à contaminação com agentes biológicos envolvendo perfurocortantes. Além do ferimento, a grande preocupação em um acidente dessa natureza é a possibilidade de infecção com um patógeno de transmissão sanguínea, especialmente os vírus das hepatites B (HBV) e C (HCV) e vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Cabe aos profissionais de saúde e pacientes buscarem, junto aos órgãos competentes, soluções para a falta de políticas e de legislações que contem-

plem o gerenciamento de resíduos no domicílio.

Todas as recomendações para o manejo adequado dos perfurocortantes têm como objetivo proporcionar aos resíduos gerados um encaminhamento seguro e de modo eficiente, visando à proteção das pessoas e dos animais e à preservação da saúde pública, dos recursos naturais e do meio ambiente (C).

REUSO – A IMPORTÂNCIA DE CONHECER E ORIENTAR OS RISCOS

Não obstante os avanços tecnológicos dos insumos destinados à aplicação de injetáveis no tratamento do diabetes, continua-se observando a prática de reutilização de agulhas e seringas descartáveis. Considerando que existem recomendações e legislações nacionais que definem as seringas e agulhas descartáveis como produtos de uso único e que não há estudos que recomendam a prática em questão com segurança, o reuso não deve ser recomendado pelos profissionais de saúde.^{26,28,29,31}

A Anvisa, por meio da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 2.605, de 11/08/2006, estabeleceu a lista de produtos médicos enquadrados como de uso único e proibidos de serem reprocessados. Entre os produtos relacionados estão as agulhas com componentes plásticos e as seringas plásticas, como as utilizadas para aplicar insulina.²⁶

Considerando que as embalagens das agulhas e seringas trazem a recomendação de uso único impressa, conforme Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 156, de 11/08/2006, que dispõe sobre registro, rotulagem e reprocessamento de produtos médicos, as características de fabricação e esterilidade dos produtos descartáveis são garantidas pelos fabricantes apenas no primeiro uso.²⁷ Ainda, segundo

a ABNT e NBR, a ABNT NBR ISO 8537, de 8/2006, determina o uso de um símbolo “uso único” impresso no corpo da seringa de insulina.²⁸

Na antiga Portaria 4/86, da Vigilância Sanitária de Medicamentos (DIMED), constava que produto médico-hospitalar, após o uso, perde suas características originais ou que, em função de outros riscos reais ou potenciais à saúde do usuário, não pode ser reutilizado.²⁹

As principais alterações decorrentes do reaproveitamento de seringas de insulina e agulhas para canetas são: a perda da escala de graduação da seringa; a perda da lubrificação da agulha; a perda da afiação e alterações no bisel da cânula; os riscos de quebra da agulha e a cristalização da insulina ocasionando o bloqueio do fluxo na próxima aplicação. Essas alterações predisõem o paciente ao desconforto e à dor durante a aplicação, além de erro no registro da dose, imprecisão na dose injetada, desperdício de insulina, lipo-hipertrofia e consequente alteração no controle da glicemia.^{9,14,17} Além disso, o tratamento poderá ficar mais oneroso, considerando os custos com o desperdício de análogos de insulina e o tratamento das complicações agudas e crônicas que poderão surgir.^{9,14,17}

Um problema que pode surgir com a reutilização de agulhas e seringas é a incapacidade de garantir a esterilidade do produto, aumentando os riscos de infecção. Estudo publicado pela ADA, em 2004, demonstrou que as condições da pele do paciente podem favorecer o aparecimento de infecção, sobretudo se ele apresentar higiene pessoal deficiente, doença aguda simultânea ou imunidade diminuída.⁵

Há carência, na literatura, de estudos prospectivos de avaliação dos riscos, envolvendo um número grande

de pacientes e com avaliação do controle glicêmico.^{30,31}

Outra realidade que não devemos omitir é o fornecimento inadequado ou insuficiente de medicações e materiais para aplicar insulina, para as pessoas cadastradas no SUS, que levam as famílias a adotarem estratégias variadas, como a prática de reutilização de seringas, na tentativa de minimizar os custos com o tratamento.

No caderno 16, da Atenção Básica do Ministério da Saúde,³² o reuso é recomendado, considerando que, se alguns critérios forem obedecidos, nem todos os pacientes apresentarão lesões na pele e/ou no tecido subcutâneo, assim como infecções relacionadas ao reuso.³² Entretanto, não há embasamento científico suficiente para assegurar que não haverá danos ao tratamento, já que não há como garantir que as pessoas seguirão corretamente as recomendações para minimizar a ocorrência de complicações relacionadas ao reuso. Lembrando que grande parte das pessoas não realiza corretamente a técnica de preparo e aplicação da insulina.³¹

Um estudo russo sobre reuso *The Risks of Repeated Use of Insulin Pen Needles in Patients with Diabetes Mellitus*, inspirado na realidade do país, demonstrou que o reuso de agulhas produz mais dor e que após apenas uma utilização da agulha é possível detectar micro-organismos na agulha, com consequente injeção destes na próxima aplicação, caso a agulha seja reutilizada. As reações inflamatórias nos locais de injeção foram observadas somente nos pacientes que reutilizaram as agulhas. Os autores concluíram que a reutilização de agulhas para canetas não é uma prática recomendada.³³

Diante do exposto, a prática de reutilização de seringa e agulha para

caneta não deve ser estimulada pelos profissionais da saúde; porém, eles devem oferecer subsídios, através da educação em diabetes, para que o paciente conheça os riscos de se reutilizar agulhas para canetas e seringas, e os impactos que podem ocorrer no controle glicêmico, uma vez que ainda é expressivo o desconhecimento dos riscos da reutilização por parte dos usuários.

A implantação e/ou o aprimoramento de Programas de Educação em Diabetes proporcionará aos profissionais conhecimento, subsídios e suporte educacional necessários para educar os clientes, possibilitando que eles façam a melhor escolha, considerando os seus recursos socioeconômicos e direitos à saúde.

SEGURANÇA DO PROFISSIONAL E DO PACIENTE

Os profissionais da saúde estão sujeitos a inúmeros riscos, entre eles, o de acidente com material perfurocortante, que expõe os trabalhadores a micro-organismos patogênicos, resultando em impactos emocionais, psicológicos, físicos e financeiros importantes. O agravante é que, no ambiente dos serviços de saúde, a exposição dos profissionais aos agentes microbiológicos é maior.³⁴

Recomenda-se, para o profissional de saúde, na aplicação de medicamentos injetáveis para o tratamento do diabetes, a utilização de seringa de insulina e agulha para caneta com dispositivo de segurança, a fim de reduzir a incidência de lesões com perfurocortantes.^{34,35}

Os Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), nos Estados Unidos, estimam que, anualmente, ocorreram aproximadamente 385 mil aciden-

tes com materiais perfurocortantes envolvendo trabalhadores da saúde que atuam em hospitais. Exposições semelhantes também ocorrem em outros serviços de assistência à saúde, como instituições de longa permanência para idosos, clínicas de atendimento ambulatorial, serviços de atendimento domiciliar (*home care*), serviços de atendimento de emergência e consultórios particulares. Os acidentes percutâneos com exposição a material biológico estão associados, sobretudo, com a transmissão do HBV, do HCV e do HIV, e também podem estar envolvidos na transmissão de outras dezenas de patógenos.³⁴

No Brasil, a Norma Regulamentadora 32 (NR 32), de novembro de 2005, do Ministério do Trabalho e Emprego (MTE), tem o objetivo de estabelecer medidas de proteção à segurança e à saúde dos trabalhadores dos serviços de saúde, bem como daqueles que exercem atividades de promoção e assistência à saúde geral.³⁵ No item 32.2.4.16, a NR 32 assegura o uso de materiais perfurocortantes com dispositivo de segurança.³⁵

Em agosto de 2011, a Portaria MTE 1748 traz uma nova redação ao item 32.2.4.16 da NR 32, passando a vigorar com a seguinte redação: "O empregador deve elaborar e implementar o Plano de Prevenção de Riscos de Acidentes com Materiais Perfurocortantes (PPRA), conforme as diretrizes estabelecidas no Anexo III desta Norma Regulamentadora."^{35,36}

Estudos recentes têm sugerido possível associação entre infecção pelo HCV e DM2, relatando prevalência elevada de infecção pelo HCV nessa população.

Um estudo realizado no Ambulatório de Diabetes do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de

Clínicas de Curitiba, no Paraná, mostrou que há maior prevalência de infecção pelo HCV em diabéticos tipo 2. O estudo comparou a prevalência do HCV em diabéticos tipo 1, tipo 2 e doadores de sangue, tendo em vista que os doadores de sangue não são uma população sabidamente diabética.³⁷

Durante o Workshop on Injection Safety in Endocrinology (WISE),³⁸ realizado em Bruxelas, em outubro de 2011, reuniram-se 57 líderes de 14 países para a discussão da aplicação da nova diretiva da União Europeia (UE) para o cuidado em diabetes. Foram apresentados os dados de uma grande pesquisa europeia sobre acidentes com perfurocortantes sofridos por enfermeiros.³⁸ Esses dados confirmaram que lesões com perfurocortantes e risco de exposição ao sangue no tratamento do diabetes existem, em uma grande variedade, e que lesões com agulhas e lancetas são as mais frequentes no serviço de saúde. De acordo com a diretiva da UE, tais lesões podem ser evitadas por uma série de medidas, que incluem a implementação de procedimentos seguros, fornecendo dispositivos que contenham mecanismos de proteção e engenharia segura. Novas recomendações específicas para a segurança das aplicações em diabetes foram elaboradas, discutidas e aprovadas pelos participantes do WISE.³⁸

Na publicação Wise Recommendations, de janeiro de 2012, os tópicos abordados incluem: riscos de exposição a lesões com perfurocortantes, diretiva da UE, implicações dos dispositivos de segurança, implicações na técnica de aplicação, educação e formação, valor de consciência e responsabilidade.³⁶ Essas recomendações de segurança visam a garantir punções para testes de glicemia e aplicações seguras e eficazes de medicamentos inje-

táveis para o tratamento do diabetes e em grande parte livres de acidentes.³⁸ O fornecimento de produtos com dispositivo de segurança e profissionais conscientizados ajudarão a tornar mais seguro o ambiente de trabalho, não só para os profissionais que utilizam estes produtos, mas também para todos os outros trabalhadores que atuam nos serviços de saúde.

Até o momento (julho de 2013), não está disponível, em larga escala, no mercado brasileiro, agulhas para caneta com dispositivo de segurança. Nesse caso, o profissional deve apenas acompanhar o procedimento e orientar no que for necessário.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A produção de novas insulinas e de novos dispositivos de aplicação auxiliam, de modo significativo, a adesão ao tratamento com múltiplas doses de insulina.

Atualmente, em que se procura oferecer às pessoas com diabetes melhores condições de assistência visando ao bom controle glicêmico, é necessário que instituições privadas e públicas sejam estruturadas e organizadas para atender os clientes com diabetes, considerando as peculiaridades e a complexidade desta patologia. Além disso, é necessário que enfermeiros, médicos, farmacêuticos, nutricionistas, educadores físicos e outros profissionais da saúde que prestam assistência a clientes com diabetes, nos diversos níveis de atenção, sejam capacitados e tenham recursos disponíveis para prestar assistência de qualidade, assim como, para capacitar seus clientes e cuidadores quanto ao preparo e à aplicação de insulina e de outros medicamentos injetáveis para o tratamento do diabetes. Realizar educação em diabetes.

QUADRO 6 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
Considerando a complexidade do processo de preparo e aplicação da insulina, e o fato da ação da insulina estar diretamente relacionada a fatores que envolvem desde a aquisição da insulina e insumos até o preparo e a aplicação, todo profissional de saúde deve ser capacitado para evitar erros, orientar os pacientes e identificar as falhas nos processos	A
As insulinas em uso podem ser armazenadas sob refrigeração (2°C a 8°C), nunca congelarem, ou ficarem em temperatura ambiente (máximo 30°C) e podem ser usadas, por no máximo 4 ou 6 semanas, de acordo com o fabricante, desde que dentro do prazo de validade	A
As seringas recomendadas para preparar e aplicar insulina devem ter agulha fixa	C
O planejamento e a realização correta do rodízio nos pontos de aplicação são fatores decisivos para o tratamento seguro e eficaz com insulina	C
Recomenda-se o uso de agulhas curtas para o tratamento do diabetes com injetáveis	A
Para homogeneizar corretamente as suspensões de insulinas humanas (NPH e bifásicas) recomenda-se movimentar o frasco e a caneta 20 vezes	A
Recomenda-se, após injetar a insulina, manter a agulha no subcutâneo por no mínimo 5 a 10 segundos, para seringa e caneta, respectivamente, a fim de garantir que toda a dose seja injetada e impedir a saída de insulina	B
As agulhas das canetas devem ser descartadas imediatamente após o uso, pois isto previne a entrada de ar e contaminação no refil, assim como perda de insulina	B
Os clientes devem ser orientados de que os perfurocortantes e materiais com sangue, gerados no domicílio, sejam descartados em coletores específicos para perfurocortante. Na ausência do coletor próprio para perfurocortante, recomenda-se recipiente com características semelhantes	C
Recomenda-se, para o profissional de saúde, na aplicação de medicamentos injetáveis para o tratamento do diabetes, a utilização de seringa de insulina e agulha para caneta com dispositivo de segurança, para reduzir a incidência de lesões com perfurocortante, conforme NR 32	A
Recomenda-se a elaboração de um manual de procedimento – Procedimento Operacional Padrão (POP) – referente à técnica de preparo e à aplicação de insulina, considerando que o Institute for Safe Medication Practices (ISMP) classifica a insulina como medicamento potencialmente perigoso	A
Recomenda-se que todos os serviços, privados e públicos, tenham programas atualizados de educação em diabetes e capacitações regulares para os profissionais que assistem aos clientes com DM	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

- Frid A, Hirsch L, Gaspar R, Hicks D, Kreugel G et al. The Third Injection Technique Workshop In Athens (TITAN). *Diabetes & Metabolism*. 2010 set; 36 (Especial issue2):S19-29.
- Frid A, Hirsch L, Gaspar R, Hicks D, Kreugel G et al. New Injection Recommendations for Patients with Diabetes. *Diabetes & Metabolism*. 2010 set; 36(Especial issue2):S3-18.
- Costa AA, Neto JSA. Tratamento com insulina. Manual de Diabetes. 5a ed. São Paulo: Sarvier. 2009. p.80-2.
- Hanas, R. Insulin treatment. Insulin-dependent diabetes in children, adolescents and adults. 1. ed. Suecia: Piara Publishing. 1998; p. 53-99.
- Insulin Administration. *Diabetes Care*. 2004; 27(1):S106-S109. Disponível em: http://care.diabe-tesjournal.org/content/26/sup-pl_1/s121.full. Acesso em 02 de agosto 2012.
- Tschiedel B, Puñales MKC et al. Insulinas: insulinizando o paciente com diabetes. São Paulo: AC Farmacêutica, 2010.

7. Cheng AYY, Zinman B. Princípios da insulinoterapia. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Joslin: Diabetes melito*. 14. ed. Porto Alegre: Artmed. 2009. p. 671-80.
8. Willians G, Pickup JC. Management of type 1 diabetes. *Handbook of diabetes*. 2. ed. London: Blackwell Science, 1999. p. 75-86.
9. Pascali PM, Grossi SAA et al. Cuidados de Enfermagem em Diabetes Mellitus. Departamento de Enfermagem da Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo: AC Farmacêutica, 2009. p. 56-75.
10. Grossi SAA. Educação para o controle do diabetes mellitus. In: Brasil. Instituto para o Desenvolvimento da Saúde. Ministério da Saúde. Manual de Enfermagem/Instituto para o Desenvolvimento da Saúde. Universidade de São Paulo. Ministério da Saúde: Ministério da Saúde. 2001. p.155-167.
11. King L. Subcutaneous insulin injection technique. *Nursing Standard*. 2003 May 7; 17(34):45-52. Disponível em: <http://nursingstandard.rcnpublishing.co.uk>. Acesso em 02 agosto 2012.
12. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. Medicamentos potencialmente perigosos. Disponível em: <http://www.boletimismpbrasil.org/boletins/boletim.php?bolld=9>. Acesso em 02 agosto 2012.
13. Pennsylvania Patient Authority. Medication erros with the dosing of insulin: problems across the continuum. 2010 mar; 7(1). Disponível em: [http://patientsafetyauthority.org/ADVISORIES/AdvisoryLibrary/2010/Mar7\(1\)/documents/09.pdf](http://patientsafetyauthority.org/ADVISORIES/AdvisoryLibrary/2010/Mar7(1)/documents/09.pdf). Acesso em 02 agosto 2012.
14. Oliveira MC. Manual Prático - Preparo e aplicação de insulina sem mistério. *BD Bom Dia Educação em Diabetes*. 1ª Edição. São Paulo, SP: 2013. Disponível em: <http://www.bdbomdia.com>. Acesso em julho 2013.
15. Vardar B, Kizilci S. Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2007; 77:231-236. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com>. Acesso em 02 agosto 2012.
16. Strauss K, Gols HD, Hannet I, Partanen TM, Frid AA. Pan-European Epidemiologic study of insulin injection technique in patients with diabetes. *Pract Diab Int*. 2002; 19(3): 71-6.
17. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. Farmácia não é um simples comércio. Fascículo VII – Manejo do Tratamento com pacientes com diabetes. Nov 2011.
18. Gibney MA et al. Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes at sites used for insulin injections: implications for needle length recommendations. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26: 1519-30.
19. Hirsch LJ et al. Comparative glyceimic control, safety and patient ratings for a new 4mm x 32G insulin pen needle in adults with diabetes. *Curr Med Opin*. 2010; 26:1531-41.
20. 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. *Pediatric Diabetes* Feb. 2012.
21. Jehle PM, Micheler C, Jehle DR, Breiti D, Boehm BO. Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens. *Lancet*. 1999 nov; 354:1604-07.
22. Dittko VP. Aspiration of the subcutaneous insulin injection: Clinical evaluation of needle size and amount of subcutaneous fat. *Diabetes Educator*. 1995; 21:291-5.
23. Andre SCS. Resíduos gerados em domicílios de indivíduos com diabetes mellitus, usuários de insulina. Tese Dissertação de Mestrado. São Paulo: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP, 2010.
24. Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 306, de 7 de dezembro de 2004. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para gerenciamento de resíduos de saúde. Diário Oficial da União: 10 de dezembro de 2004.
25. Associação Brasileira de Normas Técnicas (NBR) 13853. Coletora para resíduos de serviços de saúde perfurantes ou cortantes – Requisitos e métodos de ensaio. Rio de Janeiro: NBR, 1997.
26. Brasil. Resolução – RE nº 2605, de 11 de agosto de 2006. Estabelece a lista de produtos médicos enquadrados como de uso único. Diário Oficial da União, 12 de agosto de 2006.
27. Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 156, de 11 de agosto de 2006. Dispõe sobre o registro, rotulagem e reprocessamento de produtos médicos, e dá outras providências. Diário Oficial da União, 12 de agosto de 2006.
28. Associação Brasileira de Normas Técnicas (NBR) ISO 8537. Seringas estéreis de uso unico: com ou sem agulhas para insulina. Rio de Janeiro: NBR, 2006.
29. Brasil. Ministério da Saúde. Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Medicamentos. Portaria nº 4, de 7 fevereiro de 1986. Diário Oficial da União, Brasília, 12 fev. 1986. Seção 1, p. 23-7.
30. Castro ARV, Grossi SAA. Reutilização de seringas descartáveis no domicílio de crianças e adolescentes com diabetes mellitus. *Revista da Escola*

- de Enfermagem da USP. 2004; 41(4):187-195.
31. Conselho Regional de Enfermagem de São Paulo. Parecer COREN-SP CAT nº 001/2010. Reutilização de seringas de insulina. Jan. 2010.
 32. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Atenção Básica. Diabetes Mellitus. Caderno de Atenção Básica – n. 16. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília, 2006.
 33. Misnikova IV, Dreval AV, Gubkina VA, Rusanova EV. The Risks of Repeated use Insulin Pen Needles with Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetology*. Feb 2011; 1:1.
 34. 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.
 35. Brasil. Norma regulamentadora nº 32. Segurança e saúde do trabalho em serviços de saúde. Disponível em: http://www.mte.gov.br/legislacao/normas_regulamentadoras/nr_32.pdf. Acesso em: 02 de agosto de 2012.
 36. Brasil. Ministério do Trabalho e Emprego. Portaria nº 1748, de 30 agosto de 2011. Diário Oficial da União, 31 de agosto de 2011. Seção 1, p. 143.
 37. Parolin MA, Réa R, Vargas RM, Almeida ACR, Baldazani GR. Prevalência de infecção pelo vírus da Hepatite C em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2. *Arq Gastroenteral*. 2006; 43(2).
 38. Strauss K. WISE Recommendations to ensure the safety of injections in diabetes. *Diabetes and Metabolism*. 2012 jan. p. 38.

Tratamento com insulina em pacientes internados

INTRODUÇÃO

A administração de insulina é parte fundamental do tratamento de pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) e em diversas situações também daqueles com DM tipo 2 (DM2). A insulina está disponível para o tratamento do diabetes há mais de 85 anos, mas somente nas últimas duas décadas que foram introduzidas importantes alterações nas formulações da insulina, assim como a generalização da medida da glicemia capilar com mínimo desconforto para o paciente e com segurança nos resultados obtidos. Esses fatos, aliados ao melhor conhecimento da fisiopatologia da doença e da necessidade da manutenção da glicemia dentro de alvos bastante estritos, ocasionaram uma verdadeira revolução no conceito da melhor terapia possível. O conceito de bom controle da glicemia envolve educação do paciente, familiares, cuidadores e médicos para a escolha de medicamentos e do ajuste das doses de insulina com base em algoritmos, além de possibilitar maior flexibilidade nos hábitos de vida sem perder a qualidade da atenção.

Durante a hospitalização, a hiperglicemia pode afetar negativamente o balanço hídrico (pela glicosúria e desidratação), a função imune e a inflamação, pois está associada à depressão da função leucocitária, adesão de granulócitos, quimiotaxia, fagocitose, for-

mação de superóxidos, o que pode aumentar o influxo de polióis e de produtos de glicação avançada. Essas alterações são reversíveis com a correção da hiperglicemia.

O estado hiperglicêmico do paciente hospitalizado, até poucos anos, era visto apenas como um efeito dos hormônios contrarreguladores em situações de estresse, como o hormônio do crescimento (GH), a adrenalina e o cortisol. Hoje, estudos prospectivos de intervenção demonstram que a hiperglicemia hospitalar está associada ao aumento da morbimortalidade e que a manutenção da glicemia em intervalo curto reduz esses desfechos. Pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI), em ventilação mecânica e no pós-operatório foram randomizados para dois alvos glicêmicos. No grupo que manteve glicemia entre 80 e 110 mg/dℓ houve redução importante da mortalidade (4,6% vs. 8%). Além disso, houve diminuição de sepse (-46%), insuficiência renal aguda com necessidade de diálise (-41%), transfusão sanguínea (-41%) e neuropatia do paciente grave (-44%). Foi demonstrado que a permanência hospitalar aumenta um dia a cada 50 mg/dℓ de glicose > 150 mg/dℓ.

Reserva-se a indicação do uso de insulina no tratamento do DM2 para diabéticos sintomáticos, com hiperglicemia grave, em cetoacidose ou coma hiperosmolar, ou para aqueles que não respondam ao tratamento com dieta,

exercício e/ou medicamentos anti-hiperglicemiantes em monoterapia ou em combinação. Também está indicado o uso de insulina para pacientes hospitalizados.

Dependendo da situação clínica, pacientes internados não necessitam obrigatoriamente de insulinização sempre. No entanto, é opinião geral que a metformina seja descontinuada, principalmente para procedimentos cirúrgicos, mesmo que simples, e quando da necessidade da utilização de contraste radiológico, devido ao risco de acidose láctica e de insuficiência renal pós-contraste. Outros agentes orais podem ser mantidos, quando em situação clínica leve, ou pode-se mantê-los e adicionar insulina em algumas situações. Em quadros isquêmicos, coronarianos e cerebrais, as sulfonilureias devem ser descontinuadas.

A dificuldade no manuseio de pacientes graves com drogas orais, no entanto, praticamente induz a insulinização naqueles em ambiente hospitalar.

São vários os aspectos a serem avaliados em pacientes internados e em estado hiperglicêmico para o sucesso na insulino terapia. Deve-se avaliar se a hiperglicemia é recente, relacionada com o estresse ou se o paciente é diabético. Os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) são de utilidade nesse caso, pois a hiperglicemia aguda não aumenta os seus níveis. Se o paciente for diabético, é necessário saber o tipo de diabetes (1 ou 2), quais as

medicações estavam em uso e como era o seu controle metabólico prévio à internação. Como várias medicações têm efeito hiperglicemiante, é importante saber quais os medicamentos em uso e sua real necessidade (como utilização de esteroides, imunossuppressores e antipsicóticos). Para o planejamento terapêutico deve-se também considerar o tipo de dieta prescrito ao paciente, se está em jejum, em nutrição enteral ou parenteral e se recebe infusão de soro glicosado. Consideram-se também, no planejamento, o horário das refeições e dos procedimentos e a necessidade de suspensão das refeições ou não. Por vezes, situações clínicas como náuseas, vômitos ou anorexia podem comprometer a insulinição. Obviamente, é importante conhecer o grau de treinamento da enfermagem e orientar com detalhes todas as características do processo.

ABORDAGEM NO ESTADO PERIOPERATÓRIO

Nesse aspecto devemos considerar se o paciente será submetido à cirurgia de urgência ou se ela é eletiva.

Em procedimentos de urgência é essencial que o paciente seja mantido em ótimo estado de hidratação e que seja controlado metabolicamente com insulina de ação rápida ou análogos ultrarrápidos. Pode ser utilizado o esquema de insulina em bomba de infusão. Prepara-se a solução diluindo-se 100 UI de insulina regular humana ou análogo ultrarrápido em 100 mL de soro fisiológico. Assim, fica-se com uma solução com 1 UI por mL. A infusão adequada é ao redor de 0,1 UI/kg de peso/hora, mas deve ser titulada pelo monitoramento. Pacientes obesos e com grande resistência insulínica necessitam de doses maiores. Deve ser estipulada uma meta a ser atingida, em geral en-

tre 80 e 150 mg/dL. Assim, por meio do monitoramento da glicemia capilar, devemos adequar a velocidade de infusão. Se a glicemia estiver < 100 mg/dL, recomenda-se interromper a infusão, e se < 70 mg/dL, iniciar infusão de uma ampola de glicose a 50% e reavaliar a glicemia. Por outro lado, se os valores estiverem acima do limite superior preconizado (150 mg/dL), aumentar a infusão entre 30% e 50%, e se estiver com valores muito elevados (> 300 mg/dL), recomenda-se duplicar ou mesmo quadruplicar a velocidade de infusão. Quando o paciente já estiver se alimentando por via oral (VO) ou mesmo enteral, é recomendada a troca da via intravenosa (IV) para a subcutânea (SC) e, nessa situação, deve-se utilizar insulina basal (*neutral protamine Hagedorn* (NPH) ou análogos de ação prolongada) antes da refeição matinal. Deve-se iniciar com dose correspondente a dois terços ou 50% do total de insulina regular necessário no dia anterior. Mesmo assim, recomendam-se a manutenção do monitoramento e a utilização de insulinas rápidas nas refeições.

Para cirurgias eletivas o paciente deve ser preparado para realizar o procedimento em um estado metabólico ótimo. É recomendável que, além do controle adequado, haja monitorização e identificação das eventuais morbidades associadas, assim como das complicações crônicas da doença. A avaliação cardiovascular prévia é essencial e o paciente necessita avaliações clínica, laboratorial e eletrocardiográfica. Qualquer suspeita clínica deve ser seguida de investigação adequada. Para os pacientes com DM2 e que apresentem outros fatores de risco como hipertensão arterial, dislipidemia, tabagismo e história de eventos cardiovasculares prévios ou mesmo história familiar, essa investigação deve ser bem detalhada.

O tipo de terapia de controle glicêmico durante o período perioperatório vai depender dos tipos de diabetes, do grau de controle glicêmico prévio, do tipo de terapia prévia e do tipo de cirurgia.

Recomenda-se a suspensão do eventual uso de metformina dois dias antes do procedimento. Se a doença está bem controlada e o paciente em uso de agentes hipoglicemiantes orais, esses devem ser suspensos no dia da cirurgia, devendo-se controlar o paciente com insulina prandial. Aos pacientes que já utilizam insulina deve-se administrar glicose para evitar hipoglicemia e tratar com insulina regular ou análogo ultrarrápido. Aqueles que utilizam drogas orais geralmente não necessitam de insulina para cirurgias pequenas e procedimentos diagnósticos não invasivos. Para cirurgias maiores usa-se insulina, e a melhor técnica é administrar com bomba de infusão, como descrito anteriormente.

TRATAMENTO EM SITUAÇÕES CLÍNICAS CRÍTICAS

Uma situação frequente em clínica é a descompensação glicêmica pós-infarto do miocárdio. Devido à elevação dos hormônios contrarreguladores, cortisol e catecolaminas, que acontece pela situação de estresse agudo, ocorre uma elevação da glicemia. Esta hiperglicemia se acompanha de mortalidade intra-hospitalar elevada tanto em pacientes já reconhecidamente diabéticos como em não diabéticos. Nessa situação é essencial a manutenção da glicemia dentro de um intervalo estreito como entre 100 e 150 mg/dL. Também é essencial que se evitem situações de hipoglicemia devido ao risco cardiovascular associado (prolongamento do intervalo QT e risco de taquiarritmia). No estudo *Diabetes and*

Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) ficou demonstrado que a infusão de glicose, insulina e potássio no período imediato pós-infarto melhora a sobrevivência a longo prazo tanto em diabéticos como em não diabéticos. O exato mecanismo desse efeito não é totalmente conhecido, mas deve ser lembrado que a ação energética dos ácidos graxos livres no miocárdio normal passa a ser fator desencadeante de sobrecarga de cálcio e arritmia em miocárdio isquêmico. Em estudos experimentais, ficou demonstrado que ácidos graxos livres aumentam a demanda de oxigênio no miocárdio isquêmico e reduz a contratilidade muscular cardíaca. A administração de insulina reduz os ácidos graxos livres e facilita a captação de glicose pelo miocárdio. Também reduz a degradação proteica do miocárdio e reduz o tromboxano A2 (TXA2) e a atividade do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1).

Em outras situações clínicas graves, o princípio de insulinização é semelhante à condição descrita para o infarto do miocárdio.

BIBLIOGRAFIAS

- Capes SE, Hunt D, Malberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*. 2000; 355: 773-8.
- Davi G, Catalano I, Averna M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattini G et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1990; 322:1769-74.
- Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet*. 2009; 373(9677):1798-807.
- Furnary AP. Insulin infusions for cardiac surgery patients with diabetes: A call to reason. *Endoc Pract*. 2002; 8:71-2.
- Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JJ, Lee M, Bailey VA et al. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care*. 2004; 27(2):461-7.
- 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.
- Haffner SM, 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; 339:229-34.
- Jain SK, Nagi DK, Slavin BM, Lumb PJ, Yudkin JS. Insulin therapy in type 2 diabetic patients suppress plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity and proinsulin-like molecules independently of glycaemic control. *Diabet Med*. 1993; 10:27-32.
- Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: Important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction long-term results of Diabetes and Insulin Glucose Infusion in Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation*. 1999; 99:2626-32.
- Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009; 32(6):1119-31.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes and development and progression of long term complications. *N Engl J Med*. 1993; 329:977-86.
- United Kingdom Prospective Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352:837-53.
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001; 345:1359-67.

Preparo pré e pós-operatório do paciente com diabetes *mellitus*

INTRODUÇÃO

Mais de 50% dos pacientes diabéticos têm chance de serem submetidos a alguma cirurgia pelo menos uma vez na vida (B).^{1,2}

Um grupo observou o risco de mortalidade 1,5 vez maior em pacientes diabéticos.³ Por outro lado, outros grupos mostraram não haver diferença na mortalidade em pacientes diabéticos submetidos a cirurgia de revascularização coronariana (A).^{4,5}

Avaliações mais recentes mostraram redução da mortalidade em pacientes diabéticos submetidos à cirurgia cardíaca quando em tratamento insulínico intensivo.⁶⁻⁸

Essa observação também foi evidenciada em outras séries: pacientes infartados, diabéticos ou não, submetidos à angioplastia primária, em tratamento insulínico intensivo, mostraram uma redução de cerca de 30% na mortalidade.⁹ Resultados semelhantes foram encontrados por Van den Berghe, que avaliou mais de 1.500 pacientes, diabéticos ou não, internados em UTI, em sua grande maioria em pós-operatório imediato e também submetidos a esquema insulínico intensivo, com redução significativa de morbimortalidade (A).¹⁰

Mais duas publicações do mesmo grupo belga evidenciaram redução da morbimortalidade em pacientes internados em UTI e submetidos à terapia insulí-

nica intensiva. Vale ressaltar que tais vantagens foram mais evidentes naqueles que permaneceram internados por um período superior a três dias (A).^{13,14}

COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS

O estresse cirúrgico pode desencadear cetose e cetoacidose, que, por sua vez, pode ocasionar outras condições, tais como desequilíbrio hidroeletrólítico e distensão abdominal, podendo inclusive sugerir a necessidade de nova intervenção.

Por outro lado, o risco de hipoglicemia, em consequência do jejum prolongado ou mesmo como complicação da insulinizacão intensiva, também é outra complicação possível.

O diabetes malcontrolado predispõe a uma pior resposta à infecção. A hiperglicemia altera a função leucocitária, especialmente a quimiotaxia e a fagocitose, aumentando o risco de sangramento e prejudicando os processos inflamatório e de cicatrização. Também induz estresse oxidativo e trombose (B).^{11,12}

As complicações anestésicas (arritmias, hipotensão e depressão respiratória) e as cardíacas (infarto agudo do miocárdio [IAM] e edema agudo do pulmão [EAP]) merecem toda atenção durante o procedimento cirúrgico, bem como no pós-operatório (Quadro 1).

QUADRO 1 Complicações cirúrgicas em diabéticos

1. METABÓLICAS

- Hiperglicemia
- Cetoacidose
- Coma hiperosmolar
- Hipoglicemia
- Distúrbio eletrolítico

2. ANESTÉSICAS

- Arritmia
- Hipotensão (choque)
- Depressão respiratória

3. CARDÍACAS

- Infarto agudo do miocárdio
- Edema agudo de pulmão (hipervolemia)

4. RENAIIS

- Insuficiência renal aguda
 - Choque
 - Sepses

5. INFECCIOSAS

ALTERAÇÕES METABÓLICAS

O trauma cirúrgico, que se inicia na indução anestésica, acarreta efeitos metabólicos, como aumento dos hormônios da contrarregulação insulínica, tais como: catecolaminas, cortisol, glucagon e hormônio do crescimento (GH).

Essas alterações são responsáveis pelo intenso catabolismo, fenômeno observado no período pós-operatório (A).

CUIDADOS PRÉ-OPERATÓRIOS

Avaliação das funções renal, cardiovascular e neurológica deve ser realizada no período pré-operatório. Adicionalmente, as funções respiratória e hepática também necessitam ser avaliadas.

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL

Como a nefropatia diabética está presente em grande número de pacientes diabéticos, tipo 1 ou 2, avaliação da função renal se impõe nesse período. Dosagem de ureia, creatinina e eletrólitos (Na, K, Mg), além da urinálise, são em geral suficientes.

Em pessoas com diabetes de longa evolução, oportuna seria a realização do *clearance* de creatinina com a urina de 24 horas.

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO CARDIOVASCULAR (QUADRO 2)

A doença cardiovascular (DCV) é comumente encontrada em pacientes – diabéticos, mais do que 50% desses pacientes morrerão dessa complicação. Essa situação se agrava ainda mais com a idade e com a duração do diabetes.

QUADRO 2 Rotina de exames cardiovasculares

- | | |
|--|--|
| • Exame físico | Avaliação de hipotensão postural
Pulsos periféricos |
| • Eletrocardiograma (ECG) | |
| • Ecocardiograma – Ultrassonografia Intravascular (USIV) | |
| • Teste ergométrico (caso haja alteração no ECG) | |
| • Cintilografia cardíaca (caso haja alteração no teste de esforço) | |
| • MAPA (portadores de hipertensão arterial malcontrolados) | |

MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial.

Recomenda-se avaliação detalhada da função cardiovascular nesse período.

Exames mais sofisticados vão se tornando disponíveis, p. ex.: escore de cálcio permitindo a quantificação de cálcio coronariano por tomografia computadorizada (A).¹⁶

Angiotomografia coronariana e ultrassonografia intravascular também são exames capazes de identificar lesões não detectadas pelos exames mais convencionais.

AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA

Tem como principal objetivo detectar a presença de neuropatia autonômica, complicação comumente encontrada sobretudo em pacientes com diabetes de longa duração.

A presença de hipotensão postural e a frequência cardíaca fixa, tal como em transplantados, são alguns sinais que podem advertir quanto à presença de neuropatia autonômica cardiovascular.

Deve-se investigar neuropatia gastrointestinal, como gastroparesia diabética e genitourinária (bexiga neurogênica).

USO DE INSULINA

Quando for instituída a insulinação venosa, deve ser dada atenção especial ao potássio. Avaliação da calemia a cada 2 a 4 horas é recomendável. Quando necessário repor, fazê-lo com até 20 mEq/ℓ de cloreto de potássio (KCl), à razão de 100 mℓ/h, desde que a função renal seja normal (Quadro 3).

Tão logo se restabeleça a alimentação por via oral, a infusão de insulina deve ser interrompida. A interrupção deve ser precedida pela aplicação de pequena dose de insulina regular e seguida do restabelecimento do tratamento prévio.

CIRURGIAS ELETIVAS

EM PACIENTES DIABÉTICOS INSULINODEPENDENTES

Para procedimentos de pequena duração ou que não necessitem de anestesia geral, usar 1/3 ou 1/2 da dose habitual da insulina de depósito utilizada (Quadro 4).

QUADRO 3 Protocolo de insulinação venosa

▪ Solução: 100 unidades de insulina regular
Adicionadas a 100 mℓ de soro fisiológico (0,9%)
Em cada 1 mℓ – 1 U de insulina

▪ Monitorização horária da glicemia (períodos pré e pós-operatório)

▪ Dose inicial: 1 U/h

▪ Algoritmo

GLICEMIA	INSULINA (U/H)
< 70	0 (fazer 20 mℓ de glicose a 50%)
70 a 100	0
101 a 150	1
151 a 200	2
201 a 250	4
251 a 300	6
301 a 350	8
> 401	Fazer bolo de 0,1 U/kg

QUADRO 4 Recomendações para diabéticos durante cirurgia

METAS GERAIS	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
Prevenir hipoglicemia, cetoacidose e distúrbio hidroeletrólítico	A
Controlar hiperglicemia – ideal: 100 a 140 mg/dℓ	B
Agendar cirurgias eletivas pela manhã	B
Reintroduzir alimentação por via oral tão logo quanto possível	B
CONTROLE GLICÊMICO	
USAR INSULINA VENOSA DURANTE A CIRURGIA	
Para todos os diabéticos insulino-dependentes	A
Para todos os procedimentos maiores	A
Para todos os procedimentos que necessitem anestesia geral	B
Em cirurgias pequenas na presença de hiperglicemia ou cetose	B
PARA DIABÉTICOS TIPO 2	
Suspender hipoglicemiantes orais: 48-72 h antes	B
Monitorar glicemia capilar	A
Se necessário, usar insulina de depósito	A
Insulina durante a cirurgia: IV ou SC dependendo da glicemia	B

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

Monitorar glicemia capilar a cada 2 a 4 horas com reposição de insulina regular subcutânea (SC) ou análogo ultrarrápido segundo o esquema.

GLICEMIA	INSULINA
< 120	Não aplicar
120 a 160	1 unidade
161 a 200	2 unidades
201 a 250	4 unidades
251 a 300	6 unidades
> 301	Rever necessidade de insulinização venosa

EM PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2

Suspender hipoglicemiante oral, qualquer que seja, 1 a 2 dias antes da cirurgia. Manter dieta com rigor e monitorar a glicemia capilar. Se necessário, fazer

insulina de depósito e/ou insulina regular (Quadro 4).

No dia da cirurgia, poderá ser feito 1/3 ou 1/2 da dose da insulina de depósito, caso tenha sido utilizada previamente.

No pós-operatório, recomenda-se a monitorização da glicemia a cada 3 a 4 horas com reposição de insulina regular ou análogo ultrarrápido segundo o esquema:

GLICEMIA	INSULINA
< 120	Não aplicar
120 a 160	2 unidades
161 a 200	4 unidades
201 a 250	6 unidades
251 a 300	8 unidades
> 301	Rever necessidade de insulinização venosa

CIRURGIAS DE EMERGÊNCIA

A qualquer momento, pacientes diabéticos podem necessitar de cirurgia de emergência. Nessa circunstância, algumas medidas práticas e rápidas, resumidas no Quadro 5, devem ser tomadas.

Algumas situações especiais, como obesidade, infecção intensa com sepses, uso de corticosteroides, transplantes e *bypass* cardiopulmonar, necessitam de altas doses de insulina. Alguns autores sugerem que a glicemia capilar seja realizada a cada 15 a 30 minutos nas cirurgias de *bypass* cardiopulmonar (B).²

CONCLUSÕES

O número de procedimentos cirúrgicos em pacientes diabéticos vem aumentando, provavelmente pelo aumento da sobrevida. Conseqüentemente, tais pa-

QUADRO 5 Diabetes e cirurgia de emergência

- Colher sangue para:
hemograma, glicose, ureia, creatinina, eletrólitos (Na, K, Mg) e gasometria
- Colher urina para urinálise
- ECG
- Iniciar hidratação parenteral
- Em caso de choque:
acesso venoso profundo
solução salina
aminas
- Em caso de cetoacidose ou hiperglicemia:
retardar temporariamente a cirurgia
iniciar infusão venosa de insulina*
- Monitorar glicemia horária

*Em geral, são necessárias altas doses de insulina.

cientes são passíveis de sofrerem mais intervenções (cardiovasculares, oftalmológicas e vasculares periféricas).

Por outro lado, a morbimortalidade vem reduzindo, sem dúvida, em razão dos cuidados pré e pós-operatórios, pela vigilância rigorosa da glicemia com utilização de insulina venosa, além dos cuidados pós-operatórios em unidades apropriadas (A).

Recentemente, foi publicado o estudo denominado Nice-Sugar (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation), em que foram randomizados mais de 6.000 pacientes em 2 grupos, a saber :

- **Grupo 1:** insulinização intensiva, com alvo glicêmico entre 81 e 108 mg/dℓ.
- **Grupo 2:** controle convencional, com glicemia < 180 mg/dℓ.

Cerca de 20% dos pacientes estudados, em ambos os grupos, eram diabéticos.

Foi encontrado um aumento significativo da mortalidade, bem como do

número de hipoglicemias severas (< 40 mg/dℓ) no grupo de insulinização intensiva (A).¹⁵

Com base nessas recentes informações, devemos ser menos rigorosos em alvos glicêmicos tão estritos quando utilizarmos insulinização venosa em UTIs.

REFERÊNCIAS

1. Albert KGMM et al. Insulin delivery during surgery in the diabetic patient. *Diabetes Care*. 1982; 65 (1):77.
2. Hirsch IB, McGill JB et al. Role of insulin in management of surgical patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1990; 13(9):980-91.
3. Miles Kiewicz RM et al. Diabetes and anesthesia the past decade. *Br J Anaesth*. 1992; 68:198.
4. Barzilay JI et al. Coronary artery disease and coronary artery bypass grafting in diabetic patients aged ≥ 65 years (report from the Coronary Artery Surgery Study-CASS-registry). *Am J Cardiol*. 1994; 74:334.

5. Laurie GM et al. Influence of diabetes mellitus on the results of bypass surgery. *JAMA*. 1986; 256:2967.
6. Lazaar HI et al. Glucose-insulin-potassium solutions improve outcomes in diabetics who have coronary artery operations. *Ann Thorac Surg*. 2000; 70:145-50.
7. Lazaar HI et al. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation*. 2004; 109:1497-502.
8. Torsten D et al. Therapy with insulin in cardiac surgery: controversies and possible solutions. *Ann Thorac Surg*. 2003; 75:721-8.
9. Van der Horts ICC et al. Glucose-insulinpotassium infusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiology*. 2003; 42:784-91.
10. Van den Berghe GP et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1359-67.
11. Ahmann AI. Inpatient management of hospitalized patients with type 2 diabetes. *Cur Diabetes Reports*. 2004; 4:346-51.
12. Clement S et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*. 2004; 27(2): 553-91.
13. Van den Berghe GP et al. Intensive Insulin Therapy in the medical ICU. *N. Eng. J. Med*. 2006; 354:449-61.
14. Van den Berghe GP et al. Tight Blood glucose control with insulin in the ICU. *Chest*. 2007; 132:268-78.
15. Finfer S, (The Nice Sugar Study investigators). Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N. Eng. J. Med*. 2009; 360:1283-97.
16. Escore de Cálcio na avaliação cardiovascular do paciente com Diabetes. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab*. 2007; 51:294-8.

Cirurgia bariátrica em pacientes diabéticos

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, *The Bariatric Colloquium in Iowa City* em 1977, anos após o nascimento da cirurgia para induzir perda de peso, em 1954. A primeira definição de cirurgia metabólica foi feita por Buchwald e Varco (C), em 1978, que a definiram como a “manipulação cirúrgica de um órgão ou sistema sem doença com o intuito de atingir um resultado biológico que leve a uma melhora potencial na saúde”.^{1,2} O procedimento realizado era a exclusão ileal para tratamento da hipercolesterolemia familiar. Essa cirurgia foi posteriormente abandonada por causar efeitos colaterais indesejáveis (B).³

Tanto a Sociedade Brasileira como a Americana de Cirurgia Bariátrica mudaram sua denominação para Sociedade de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. O entendimento atual é que a maioria das cirurgias tem componentes relacionados com a perda de peso por restrição ou disabsorção (bariátrica) e elementos hormonais e metabólicos, que, conjuntamente, levam à reso-

lução das comorbidades associadas (metabólica).

A prevalência global de diabetes está aumentando, o que é atribuível ao incremento de novos casos impulsivados por taxas de obesidade e envelhecimento da população e à mortalidade em declínio (B).⁴ Embora a prevalência seja maior em países desenvolvidos, a elevação das taxas de diabetes é maior nos países em desenvolvimento. O envelhecimento está associado ao declínio da função das células β do pâncreas, com baixos níveis de insulina plasmática e aumentada resistência à insulina (C).⁵

A obesidade mórbida atualmente é definida pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH) americano como um índice de massa corporal (IMC) de ≥ 40 kg/m², ou ≥ 35 kg/m² na presença de doenças associadas à obesidade (B).⁶ Nos Estados Unidos, entre 1980 e 2004, a prevalência de obesidade dobrou (IMC ≥ 30), passando a incluir mais de 30% da população (B).⁷ Estima-se que existam 23 milhões de pessoas com IMC ≥ 35 kg/m² e 8 milhões com IMC ≥ 40 kg/m² (B).⁸ A maioria dos grandes estudos epidemiológicos e a longo prazo indica que a obesidade está associada ao aumento de mortalidade (A) e que a expectativa de vida dos obesos é reduzida em cerca de 5 a 20 anos (B).⁹⁻¹¹ Observa-se, ainda, que a perda de peso associa-se à melhora dos fatores de risco intermediários para doença cardio-

vascular, indicando que a perda de peso também reduz a mortalidade.¹⁰

Vale a pena destacar outros dois pontos: 1) os demais obesos mórbidos não diabéticos apresentam alto risco de desenvolver diabetes *mellitus* (DM) durante a vigência da obesidade e da resistência à insulina relacionada a ela; 2) existe um grupo duas vezes maior de obesos grau II (IMC > 35 kg/m²) com DM cuja morbidade pode indicar a discussão da conduta cirúrgica bariátrica.

O tratamento da obesidade com terapias comportamentais (dieta e exercícios) e medicamentos apresenta resultados relativamente ineficazes na manutenção do peso perdido. Na obesidade mórbida, esses resultados são ainda mais desapontadores. A partir de 1991, várias sociedades médicas internacionais estabeleceram, como critério de recomendação da cirurgia bariátrica, o insucesso do tratamento clínico em pacientes com IMC > 40 kg/m² ou > 35 kg/m², nos casos de comorbidades graves associadas à possível reversão, com o emagrecimento induzido pela cirurgia.⁶

Somando-se a isso: presença de risco cirúrgico aceitável; esclarecimento do paciente quanto ao seguimento a longo prazo e à manutenção de terapias dietéticas e suplementação vitamínica durante toda a vida; realização do procedimento por cirurgião habilitado; possibilidade de avaliação e seguimento com equipe multiprofissional das áreas clínica (endocrinologia), nutricional e psiquiátrica (B).¹²

IMPACTO METABÓLICO DA CIRURGIA BARIÁTRICA NO DIABETES MELLITUS TIPO 2

Uma das primeiras grandes séries de cirurgias em pacientes diabéticos é o estudo de Greenville (B), no qual 165 indivíduos diabéticos foram operados pelo *bypass* gástrico e 83% permaneceram em remissão do DM em 14 anos de seguimento.¹³ Outro importante estudo é o Swedish Obesity Study (SOS) (A), que compara um grupo de pacientes operados com outro de não operados.¹⁰ Após dois anos de seguimento, os dados do SOS indicam prevalência de DM de 8% no grupo-controle e 1% no grupo operado e, após dez anos, 24% no grupo-controle e apenas 7% no operado.

Vários outros estudos demonstram remissão entre 70% e 90% dos casos, sendo evidentes menores taxas nos pacientes usuários de insulina, nos quais a capacidade funcional das células β pode estar muito comprometida. Por outro lado, a totalidade dos pacientes que utilizam hipoglicemiantes orais reverte o DM com a cirurgia. O problema desses estudos observacionais é que nenhum deles foi planejado para verificar especificamente o efeito em indivíduos diabéticos (C).¹⁴

Em uma revisão de literatura sistemática, Buchwald *et al.* mostraram graduação dos efeitos da cirurgia bariátrica na resolução do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) de 98,9% para as derivações biliopancreáticas e *duodenal switch*; de 83,7% para o *bypass* gastrojejunal; de 71,6% para a gastroplastia; e de 47,9% para a banda gástrica (B).¹² A interposição ileal associada à gastrectomia vertical (II-SG) foi avaliada em 120 pacientes obesos mórbidos após um seguimento médio de 38 meses (25 a 61 meses), determinando resolução do DM2 em 84% deles (C).

O estudo SOS mostrou diminuição de mortalidade em 29%, de infarto do miocárdio e de acidente vascular cerebral em 34%. Entretanto, o consumo de bebidas alcoólicas e os problemas relacionados a 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.*¹⁵ mostraram dados de comparação entre o *bypass* gástrico ou cirurgia de derivação biliodigestiva (DBP) e o tratamento convencional. Sessenta pacientes com pelo menos 5 anos de diabetes e IMC acima de 35 eram randomicamente divididos entre os três grupos. Após dois anos de acompanhamento nenhum paciente do grupo de tratamento medicamentoso convencional apresentava remissão do diabetes. A remissão estava presente em 75% do grupo *bypass* e 95% do grupo DBP. De forma interessante, a remissão relacionada ao *bypass* foi dependente da perda de peso, fato que não aconteceu na DBP. O grupo de tratamento clínico apresentou um controle pressórico mais adequado. No grupo DBP a diminuição dos lípidos (colesterol e triglicérides) foi mais acentuada.¹⁵

Schauer *et al.*¹⁶ analisaram 150 pacientes com obesidade mórbida e diabetes descompensado. Foram randomicamente divididos em três grupos: tratamento clínico, *bypass* gástrico ou gastrectomia vertical. Após 12 meses o controle glicêmico medido pela A1c e a perda de peso foram melhores no grupo operado, mas praticamente idêntico entre os dois tipos de cirurgia (A1c *bypass* – 6,4; A1c Gastrectomia

6,6 - Perda de peso *bypass* 29 kg e Gastrectomia 25 kg).

MECANISMOS DE AÇÃO DAS TÉCNICAS CIRÚRGICAS SOBRE A FISIOPATOLOGIA DO DIABETES

CIRURGIAS RESTRITIVAS

As cirurgias puramente restritivas são representadas pela antiga gastroplastia vertical de Mason, uma técnica praticamente abandonada no Brasil devido ao reganho de peso e por sua inferioridade de resultados ponderais e metabólicos quando em comparação com o *bypass* gástrico. A versão atual da técnica puramente restritiva é a banda gástrica. O mecanismo de ação dessa técnica sobre o diabetes resume-se à redução da resistência à insulina decorrente da perda de peso em si (Figura 1). Embora existam trabalhos publicados que mostram resultados positivos sobre a remissão do diabetes, isso não corresponde à prática encontrada no Brasil. Além disso, há uma tendência natural a não divulgação/publicação dos resultados insatisfatórios sobre a perda de peso e inferiores na melhora das comorbidades. O SOS demonstra perdas ponderais de 25% do peso corporal após dez anos do *bypass* gástrico *versus* 13% na banda gástrica. A redução da insulinemia é de 54% e 25%, respectivamente, mais uma vez indicando a inferioridade das técnicas puramente restritivas.

CIRURGIAS DISABSORTIVAS

Os procedimentos disabsortivos são eficazes 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. Essa técnica foi abandonada. A versão atual e eficaz do método disabsortivo é representada pela BPD, cuja perda de peso média é de 80% sobre o peso excessivo inicial, com reversão do diabetes em pelo menos 85% dos casos. O sucesso dessa cirurgia em pacientes diabéticos é reflexo da disabsorção de lipídios (provável redução da lipotoxicidade) e da intensa melhora da sensibilidade à insulina. A BPD melhora a sensibilidade à insulina de forma mais intensa que a cirurgia de Capella (B).¹⁷ Isso, no entanto, não confere superioridade à cirurgia disabsortiva, pois nela as complicações crônicas, em especial a desnutrição, são mais intensas.

CIRURGIAS HORMONAINCRETÍNICAS

A cirurgia de gastroplastia vertical com derivação jejunoileal é vista como uma evolução da gastroplastia vertical de Mason. Inicialmente, atribuíram-se resultados superiores à característica restritiva da cirurgia associada a uma disabsorção imposta pela derivação jejunoileal. Além disso, vários trabalhos de observação mostraram melhora do controle glicêmico poucos dias após a cirurgia, não se podendo atribuir esses resultados ao emagrecimento e tampouco à melhora da resistência à insulina (B).¹⁸ Na verdade, atribui-se à intensa redução da ingestão alimentar, acompanhada da paradoxal redução do apetite, à diminuição da produção do hormônio grelina (um orexígeno endógeno) pela exclusão do fundo gástrico do trânsito alimentar (C).^{19,20} Essa redução deve ser importante na prevenção do reganho de peso a longo prazo. A reversão do diabetes deve-se a um aumento da sensibilidade à insu-

lina associado à melhora da função das células β (Figura 1), incluindo a recuperação da primeira fase de secreção de insulina (C).²¹ Essa recuperação deve-se ao aumento do hormônio gastrintestinal com ação incretínica, peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1), secundário à derivação jejunoileal.

Ao contrário do GLP-1, demonstrou-se queda do nível do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) após cirurgia bariátrica em três estudos e aumento deste em um estudo. Assim, ainda é incerta a participação desse hormônio na melhora da resistência insulínica após cirurgia bariátrica (C).²²

Com exceção de algumas situações específicas, qualquer perda de peso determina melhora na sensibilidade insulínica. Essa melhora é diretamente proporcional à perda de peso, em especial quando a gordura envolvida é a visceral, uma vez que a gordura subcutânea apresenta sensibilidade menor à insulina. A gordura ectópica acumulada em vísceras, musculoesquelético e fígado está especificamente relacionada com a resistência à insulina. Alguns pontos devem ser considerados na análise da melhora na sensibilidade insulínica induzida pela perda de peso:

- A qualidade e a localização da gordura são tão importantes quanto a quantidade que foi adquirida ou perdida.
- O gasto energético se correlaciona com a ação da insulina independentemente das mudanças de peso.
- A atividade endócrina do tecido adiposo pode interferir na relação entre mudanças na adiposidade e na sensibilidade à insulina.
- Mudanças no peso corporal e sensibilidade à insulina podem variar entre indivíduos diabéticos e não diabéticos.

- Anormalidades metabólicas idênticas podem acometer indivíduos com IMC e etnias diferentes.

Especificamente para a cirurgia bariátrica, a compreensão de como o trânsito gastrointestinal é alterado pela operação pode ser a chave para interpretar os efeitos metabólicos para determinada perda de peso.

A cirurgia bariátrica consistentemente determina mudanças na função da célula β (B).²³ Observam-se diminuição da concentração de insulina em jejum e secreção de insulina em resposta à glicose intravenosa, oral ou refeições mistas. Há estreita correlação entre as alterações da função da célula β e a melhora na sensibilidade à insulina depois da perda de peso. Após banda gástrica (BG) e significativa perda de peso, observou-se aumento da secreção de insulina. A resposta aguda da insulina e o índice insulínico melhoram após *bypass* gástrico. Demonstrou-se aumento significativo da resposta insulínica aguda após teste venoso de tolerância à glicose (IVGTT) e BPD em obesos mórbidos diabéticos em fases precoces (um mês). Estudos mostram que o comprometimento da primeira fase da secreção de insulina foi revertido após BPD em obesos mórbidos com DM2 e após II-GV em pacientes com DM2 não obesos mórbidos (A).²⁴

A melhora da sensibilidade insulínica é superior com as técnicas de BPD e II-GV em relação ao *bypass* e desse último em relação à banda. Nessas duas últimas técnicas, a melhora na sensibilidade insulínica é proporcional e dependente da perda de peso, mostrando limitação no mecanismo hormonometabólico. Estudos com teste oral de tolerância à glicose (TOG) reforçam a similaridade da resposta entre as técnicas BPD e II-GV, com melhora na produção total de insulina, no fator de potenciação, na sensibilidade da cé-

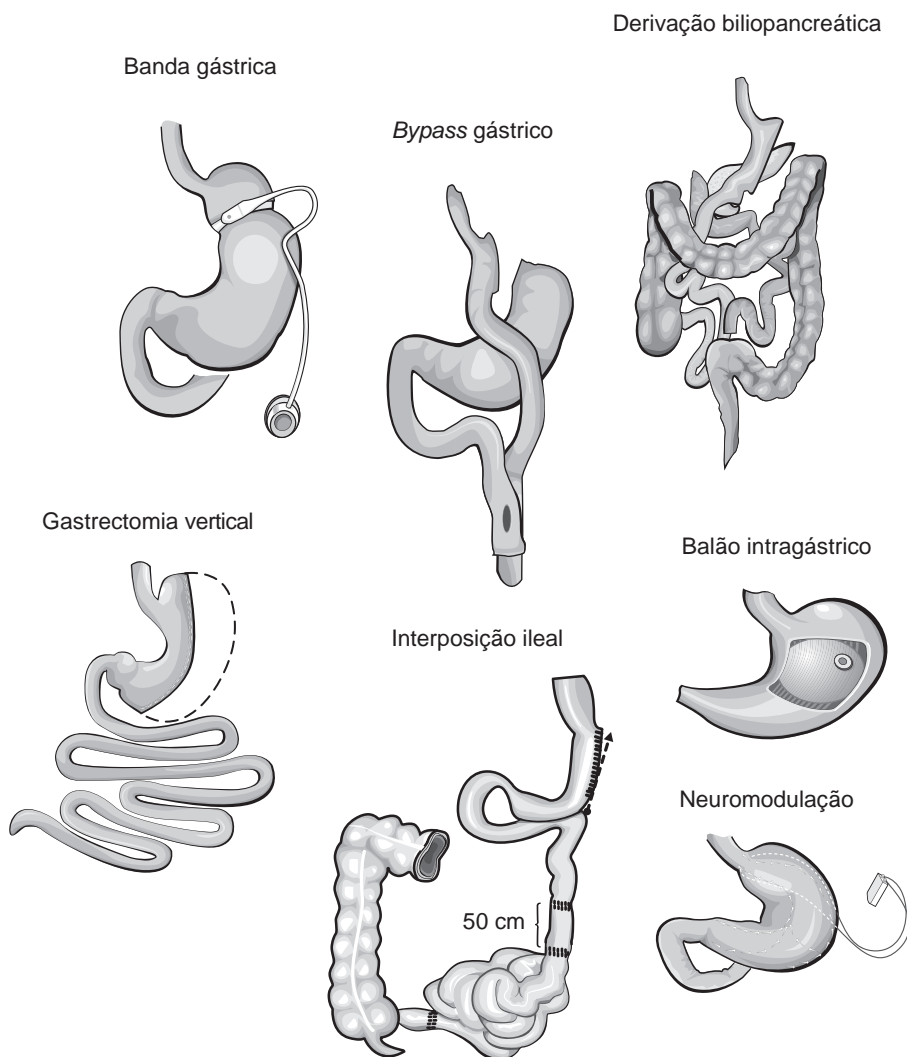


Figura 1 Cirurgias antiobesidade.

lula β à glicose, no índice de sensibilidade oral (OGIS) e no chamado *rate sensitivity*; porém, na II-GV, esses resultados foram independentes da perda de peso, ocorrendo na mesma magnitude em pacientes diabéticos com peso normal, sobrepeso ou obesos (B).^{24,25}

SELEÇÃO DE PACIENTES

O primeiro consenso de indicação da cirurgia bariátrica foi desenvolvido em 1986. Acrescentou-se o critério de IMC > 40 kg/m² à necessidade de consentimento livre e informado detalhando as complicações possíveis e à exigência

de atendimento e seguimento multidisciplinar a longo prazo. Para pacientes com IMC > 35 kg/m², na presença de comorbidades significativas com possibilidade de melhora ou reversão, indica-se cirurgia bariátrica. Esse critério se aplica aos diabéticos do tipo 2. Uma discussão em aberto refere-se a pacientes diabéticos do tipo 2 com IMC > 32 kg/m².

Alguns autores advogam a indicação cirúrgica em casos selecionados. Um argumento favorável a essa discussão é que alguns pacientes mal controlados metabolicamente com IMC < 35 kg/m² atingirão esses valores ao serem

mais bem controlados, p. ex., com insulina, passando a preencher o critério vigente. Pacientes e médicos esclarecidos sobre os riscos e benefícios potenciais devem tomar tal decisão. Na dúvida, deve-se seguir o critério de seleção recomendado (Quadro 1).

Embora a cirurgia seja segura, com taxas de mortalidade < 1% no período perioperatório, alguns pacientes apresentarão riscos adicionais atribuíveis às complicações crônicas, micro e macrovasculares. Deve-se concentrar atenção especial na avaliação do risco cardiovascular nesses pacientes.

QUADRO 1 Indicações e contraindicações da cirurgia bariátrica em pacientes obesos diabéticos

INDICAÇÃO SUGERIDA A PACIENTES DIABÉTICOS DO TIPO 2
IMC > 35 kg/m ²
Pacientes mais jovens (< 60 anos)
Diagnóstico recente
Falência de tratamentos clínicos para perda de peso
Motivação elevada
Outros componentes da síndrome metabólica
Risco anestésico/cirúrgico aceitável
PACIENTES COM CUIDADOS ESPECIAIS OU CONTRAINDICAÇÕES
Doença arterial coronariana
Nefropatia avançada
Compulsões alimentares
Alcoolismo e drogas
Baixa motivação
Suporte social inadequado
Indicações a se definirem
Obesidade grau I (IMC = 30 a 35 kg/m ²)
Obesidade dos idosos (idade > 60 anos)
Diabetes do tipo 2 em adolescentes

CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES

Deve-se considerar a obesidade uma doença neuroquímica, crônica e recidivante.

Assim, seu tratamento deve incluir abordagens a longo prazo. A aceitação do tratamento cirúrgico dos pacientes diabéticos depende da percepção destes e dos médicos, da influência da obesidade na fisiopatologia da doença e da possibilidade de intervenção duradoura sobre a obesidade. A cirurgia bariátrica, que promove prevenção e reversão a longo prazo da doença, pode alterar essa percepção.

De modo geral, após todas as cirurgias bariátricas ou metabólicas, as doenças associadas com diabetes, hipertensão e dislipidemias obtiveram altas taxas de resolução, ficando a diferença principal entre elas no enfoque na perda de peso (bariátrica) ou em mudanças hormonais que melhoram alterações metabólicas (metabólica).

Tem-se apontado a redução de 5% a 10% do peso corporal como eficaz em melhorar o controle do diabetes ou promover a reversão da doença nas suas fases iniciais. No entanto, esses dados referem-se a pacientes com sobrepeso ou obesidade grau I. Nos casos de obesidade grau III e na superobesidade (IMC > 50 kg/m²), essa redução, embora útil, é muito modesta para atingir os objetivos do tratamento de diabetes. Além disso, caso se considere o diabetes uma doença relacionada com a disfunção do eixo enteroinsular, a diminuição de peso deixa de ser o foco único, sendo acrescentada a modulação da produção prandial de insulina. Pode-se alcançar essa modulação ao menos pela técnica de Capella. Da parte dos pacientes, há o medo e a ansiedade gerados pela ideia de cirurgias chamadas radicais.

Da parte dos diabetologistas, não há dúvida de que o diabetes é uma doença crônica que deve ser radicalmente tratada, a fim de evitar complicações crônicas. Vários estudos indicam melhora geral da qualidade de vida, mesmo diante de restrições dietéticas impostas pela cirurgia. A reversão ou melhora do diabetes e as alterações metabólicas associadas são acrescentadas da melhora da aparência física e das oportunidades sociais e econômicas.

Portanto, a potencial reversão do diabetes nesses pacientes faz com que a cirurgia bariátrica seja considerada uma opção terapêutica para todos os pacientes obesos mórbidos diabéticos. As técnicas de gastroplastia com derivação gastrojejunal (conhecida como cirurgia de Fobi-Capella), derivação biliopancreática (cirurgia de Scopinaro/*duodenal switch*) e gastrectomia vertical foram aprovadas pelos órgãos regulatórios brasileiros e internacionais, são eficazes e têm seu perfil de segurança bem definido em curto e longo prazos. Qualquer nova proposta cirúrgica como um protocolo de pesquisa acadêmico e ético deve, em primeiro lugar, demonstrar resultados similares aos das técnicas vigentes antes de ser regulamentada e utilizada em larga escala.

REFERÊNCIAS

1. Buchwald H. Lowering of cholesterol absorption and blood levels by ileal exclusion: Experimental basis and preliminary clinical report. *Circulation*. 1964; 29:713-20.
2. Buchwald H, Varco RL. *Metabolic surgery*. Nova York: Grune and Stratton. 1978.
3. Buchwald H, Varco RL, Matts JP. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia: Report of the Program in the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med*. 1990; 323:946-55.
4. Lipscombe LL, Hux JE. Trends in diabetes prevalence, incidence and mortality in Ontario, Canada 1995-2005: A population-based study. *Lancet*. 2007; 369:750-6.
5. Hornick T, Aron DC. Managing diabetes in the elderly: Go easy, individualize. *Clev Clin J Med*. 2008; 75:70-8.
6. National Institutes of Health Consensus Development Panel. Gastrintestinal surgery for severe obesity. *Ann Intern Med*. 1991; 115:956-61.
7. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA*. 2006; 295:1549-55.
8. Freedman DM, Ron E, Ballard-Barbash R, Doody MM, Linet MS. Body mass index and all-cause mortality in a nationwide US cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30:822-9.
9. 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; 355:763-78.
10. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgereson J, Bouchard C, Carlsson B et al. Lifestyle, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004; 351:2683-93.
11. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA*. 2003; 289:187-93.
12. Buchwald H, Avidor Y, Braunwad E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K et al. Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004; 292:1724-37.

13. Pories WJ, MacDonald KG, Morgan EJ et al. Surgical treatment of obesity and its effect on diabetes: 10-y follow-up. *Am J Clin Nutr.* 1992; 55:582-5S.
14. Eisenberg D, Bell RL. The impact of bariatric surgery on severely obese patients with diabetes. *Diabetes Spectrum.* 2003; 16:240-5.
15. Mingrone G, Panunzi S, Gaetano A, Guidone C, Laconelli A, Leccesi L, Nanni G, Pomp A, Castagneto M, Ghirlanda G, Rubino F. Bariatric Surgery versus Conventional Medical Therapy for Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2012 Apr 26; 366(17): 1577-85. doi: 10.1056/NEJMoa1200111. Epub 2012 Mar 26.
16. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, Thomas S, Abood B, Nissen SE, Bhatt DL. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012 Apr 26; 366(17):1567-76. doi: 10.1056/NEJMoa1200225. Epub 2012 Mar 26.
17. 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; 118:51-7.
18. Geloneze B, Repetto EM, Pareja JC, Tambascia MA. The insulin tolerance test in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Res.* 2001; 9:763-9.
19. Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE. Gastric bypass for obesity: Mechanisms of weight loss and diabetes resolution. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:2608-15.
20. Geloneze B, Repetto EM, Pilla VF, Tambascia MA, Pareja JC. Ghrelin: A gut-brain hormone. Effect of gastric by-pass. *Obes Surg.* 2003; 13:17-22.
21. Polyzogopoulou EV, Kalfarentzos F, Vagenakis AG, Alexandrides TK. Restoration of euglycemia and normal acute insulin response to glucose in obese subjects with type 2 diabetes following bariatric surgery. *Diabetes.* 2003; 52:1098-103.
22. Alwyn S. Gastrointestinal surgery and gut hormones. *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 2005; 12:89-98.
23. Ferrannini E, Mingrone G. Impact of different bariatric surgical procedures on insulin action and beta-cell function in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32:514-20.
24. DePaula A, Stival AS, Macedo A, Ribamar J, Mancini M, Halpern A et al. Prospective randomized controlled trial comparing 2 versions of laparoscopic ileal interposition associated with sleeve gastrectomy for patients with type 2 diabetes with BMI 21-34 kg/m². *Surg Obes Relat Dis.* 2010; 6 (3):296-304.
25. De Paula A, Macedo ALV, Scharaibman V, Mota BR, Vencio S. Hormonal evaluation following laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus patients with BMI 20-34. *Surg End.* 2008; 23(8):1724-32.

Transplante de pâncreas

O sucesso do transplante de pâncreas relaciona-se com a melhora da qualidade de vida dos pacientes, não só pela dieta mais flexível, mas também pela interrupção do uso de múltiplas doses de insulina exógena e das medições diárias de glicemia capilar. Os pacientes passam a apresentar glicemia estável, sem as tão comuns e lesivas excursões glicêmicas. Esse benefício é maior quanto mais difícil era o controle anterior ao transplante, como verificado nos pacientes com diabetes *mellitus* (DM) hiperlábil.^{1,2}

Em relação às complicações crônicas, não há dados de medicina baseada em evidências que comprovem a capacidade do transplante em revertê-las. Entretanto, vários trabalhos sugerem que a estabilização, ou mesmo a reversão, dessas complicações possa ocorrer, sobretudo as relacionadas com neuropatia e microangiopatia. Também não há dados na literatura para determinar se o transplante realizado precocemente possa prevenir essas complicações.³

Os pacientes transplantados necessitam de imunossupressão contínua, o que pode acarretar inúmeros efeitos colaterais. Portanto, deve-se avaliar seu benefício em comparação com a evolução das complicações crônicas do diabetes e da qualidade de vida do candidato ao procedimento.

A taxa de mortalidade tende a diminuir com a maior experiência dos

centros transplantadores e, se comparada com a dos centros de maior experiência, deve ser inferior a 5% no primeiro ano após o transplante. A mortalidade relaciona-se sobretudo com processos infecciosos e complicações cardiovasculares.³

Deve-se optar por realizar o transplante de pâncreas em centros terciários que já apresentem experiência em transplante renal.

A seguir, as indicações para o transplante de pâncreas :

- Indica-se transplante simultâneo de pâncreas e rim a pacientes com DM tipo 1 (DM1) ou insulino-dependentes com insuficiência renal em nível dialítico ou na sua iminência. Essa modalidade apresenta os melhores resultados tanto para a sobrevida do paciente quanto do enxerto. A melhora na qualidade de vida é marcante.⁴
- Recomenda-se transplante de pâncreas após o de rim a pacientes com DM1 ou insulino-dependentes submetidos a transplante renal, com sucesso, com *clearance* de creatinina > 55 a 60 mL/min e que apresentem instabilidade glicêmica importante, ou hipoglicemias assintomáticas, apesar de estarem em tratamento insulínico intensivo individualizado e supervisionado por profissional com experiência nessa modalidade de terapia. A redução da função renal após o

transplante de pâncreas é variável, mas, em geral, oscila ao redor de 25% ou mais. Vários centros indicam transplante devido à piora de complicações crônicas existentes, com base na possibilidade de interromper essa progressão ou mesmo revertê-la, principalmente neuropatia e retinopatia em fase não proliferativa. Não há evidências baseadas em medicina para essas indicações, embora vários trabalhos demonstrem melhora de complicações crônicas, da sobrevida e da qualidade de vida.²⁻⁴ Os dados da literatura, incluídos os de nosso grupo, mostram redução dos procedimentos oftalmológicos, como laserterapia e vitrectomia de maneira marcante após o segundo ano de transplante, com aumento da ocorrência de catarata. Entretanto, para portadores de retinopatia diabética proliferativa, os resultados na literatura ainda são conflitantes, sendo que em alguns pacientes a mesma pode piorar.

- Indica-se transplante isolado de pâncreas a pacientes com DM1 ou insulino-dependentes, com história de crises frequentes de descompensações em hipoglicemias e/ou hiperglicemias, apesar de orientação e tratamento intensivo individualizado por profissionais com experiência nessa modalidade de terapia. A presença de hipoglice-

mias assintomáticas é a principal indicação para o transplante isolado de pâncreas. Outra potencial indicação é para pacientes que apresentem problemas clínicos e emocionais com a terapia exógena de insulina que os incapacitem de ter uma vida normal.¹⁻⁴ Os candidatos devem apresentar *clearance* de creatinina > 70 mL/min, em razão do esperado declínio na função renal associado à utilização de inibidores de calcineurina. Assim, o transplante isolado de pâncreas é considerado um fator de risco potencial de perda da função renal, de modo que, após dez anos, até 40% dos transplantados poderão necessitar de um transplante de rim. As indicações relacionadas com a piora das complicações crônicas do diabetes, tendo como base a possibilidade de melhora ou mesmo de reversão destas após o transplante, não têm, até o momento, respaldo em medicina baseada em evidência, devendo ser avaliadas em relação ao risco não desprezível de mortalidade e do alto risco de morbidade do procedimento cirúrgico.

- Apesar da melhora dos resultados, o transplante de ilhotas é uma terapia ainda experimental na maioria dos países que a realizam. Recomenda-se a pessoas com DM1, hiperlábeis, ou com quadros de hipoglicemia assintomática. Outra indicação é o autotransplante de ilhotas para portadores de pancreatite crônica dolorosa, que além de bons resultados no controle da glicemia, dispensa a utilização de imunossuppressores.⁵ Em razão de problemas técnicos, em geral esses pacientes devem apresentar peso normal ou baixo e não utilizar altas

QUADRO 1 Transplante de pâncreas atualmente oferece excelente sobrevida ao paciente e ao enxerto

	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
Imunossupressão deve incluir terapia de indução, inibidores de calcineurina, micofenolato mofetil ou derivado e esteroides	A
Drenagem exócrina entérica é superior à vesical	B
Transplante simultâneo de pâncreas e rim é altamente custo-efetivo	C
Transplante isolado de pâncreas é uma terapia com potencial de controlar as complicações crônicas do diabetes. Trabalhos clínicos randomizados são necessários para comprovar o potencial de melhora	C

QUADRO 2 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
O transplante simultâneo de pâncreas e rim apresenta os melhores resultados em relação à sobrevida do paciente e dos enxertos renal e pancreático	A
O transplante de rim com doador vivo relacionado deverá ser realizado, sempre que possível, com o objetivo de diminuir o tempo em terapia renal substitutiva. Se necessário, o transplante de pâncreas após rim será indicado posteriormente	B
Transplante isolado de pâncreas é uma terapia com potencial de controlar as complicações crônicas do diabetes. Trabalhos clínicos randomizados são necessários para comprovar o potencial de melhora	C

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

doses de insulina (< 0,7 U/kg). Apesar de ser um método pouco invasivo em comparação com o transplante de órgão total, demanda alta tecnologia para a purificação das ilhotas e geralmente são necessárias duas ou mais infusões de ilhotas para obter insulinoindependência. Após cinco anos do transplante de ilhotas, a taxa de

pacientes isentos de utilizar insulina exógena é ao redor de 10%, mas existe redução na ocorrência de hipoglicemias graves. Estudos internacionais apontam que essa modalidade é mais cara que o transplante de órgão total e deverá ser mais uma opção terapêutica, com indicação específica a subpopulações de pacientes com DM1.

REFERÊNCIAS

1. Robertson RP, Davis C, Larsen J, Stratata R, Sutherland DER. Pancreas and islet transplantation for patients with diabetes mellitus (technical review). *Diabetes Care*. 2000; 23:112-6.
2. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations: pancreas transplantation for patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26:S120.
3. Larsen JL. Pancreas transplantation: indications and consequences. *Endocrine Reviews*. 2004; 25:919-46.
4. Sa JR, Gonzalez AM, Melaragno CS et al. Pancreas and islet transplantation in patients with diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008; 52(2):355-66.
5. Robertson RP. Pancreas and islet transplantation: an evidence-based analysis. In: Vora J, Buse J. *Evidence-based Management of Diabetes 1*. Shrewsbury: TFM Publishing Limited; 2012. p. 211-22.

Indicações e uso da bomba de infusão de insulina

A partir do final da década de 1970,¹ as bombas de infusão de insulina ou sistemas de infusão contínua de insulina (SICI) começaram a ser usados em estudos como o Diabetes Control Complications Trial (DCCT)² e, a partir do final da década de 1980, em grande número de pacientes como um recurso para obter e manter o controle rígido dos níveis glicêmicos de pessoas com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1).³

Esses aparelhos possibilitam simular o que acontece na fisiologia normal, com liberação contínua de insulina (basal) e por meio de pulsos (*bolus*) no horário das refeições, ou para corrigir a hiperglicemia, sendo capazes de proporcionar grande flexibilidade ao estilo de vida, particularmente em relação aos horários de refeições e a viagens.⁴

Atualmente, no Brasil, dispõe-se de bombas de infusão de dois fabricantes de bombas de insulina, o laboratório Roche e a empresa de equipamentos Medtronic. O Roche comercializa as bombas Accu-Chek Spirit® e o sistema Accu-Chek Spirit® Combo, e a Medtronic disponibiliza os modelos Paradigm® 715, 722 e 522. Todos os equipamentos apresentam similaridades quanto ao tamanho, diferenciando-se em relação a diferentes tipos de cateteres utilizados, funções de operação, alarmes e controle dos botões.⁴

Recentes avanços nas bombas de infusão incluem *software* programado para corrigir o *bolus* de insulina, com base na taxa de carboidratos, a partir da transmissão do registro da glicose

sanguínea para a bomba.⁵ Atualmente, existem no mercado brasileiro dois sistemas de infusão que possuem este *software* interno, o Paradigm® 722,* da Medtronic, e o Accu-Chek Spirit® Combo, da Roche.

Além disso, alguns sistemas de infusão hoje podem ser acoplados a sensores de glicose de tempo real, que medem e registram continuamente os valores de glicose intersticial, de 2 em 2 a 5 em 5 minutos. No Brasil, temos a bomba de infusão Paradigm 722,* que pode ser acoplada a um sensor de glicose de tempo real que, introduzido no tecido subcutâneo, transmite para um pequeno aparelho (*minilink*) em forma de concha, com pouco mais de 3 cm, os valores de glicose intersticial a cada 5 minutos, no total de 288 valores de glicose por 24 horas.

Embora os valores de glicemia capilar sejam transmitidos para a bomba de insulina Paradigm 722,*⁶ a conduta em relação ao cálculo da dose de insulina, assim como a liberação desta, depende sempre da decisão do usuário da bomba ou de seus cuidadores, no caso de crianças.

COMO FUNCIONAM AS BOMBAS DE INFUSÃO DE INSULINA

As bombas de infusão de insulina ou sistema de infusão contínua de insulina

(SICI) são dispositivos mecânicos com comando eletrônico do tamanho de um celular que têm, cerca de 3 cm de espessura e pesam 100 g. Injetam insulina de forma contínua, a partir de um reservatório, para um cateter inserido no subcutâneo, geralmente na parede abdominal (região periumbilical), nádegas e/ou coxas (ocasionalmente).⁴

Os análogos ultrarrápidos (lispro, asparte)⁷⁻⁹ são mais usados atualmente do que a insulina regular por apresentarem ação mais rápida, pico precoce, absorção mais previsível, além de causarem menos hipoglicemias quando em comparação com ela.⁴ A bomba de insulina deve ser utilizada ao longo de 24 horas e desconectada durante o banho, pois não é à prova d'água (embora exista um modelo que pode ser utilizado em banhos de piscina ou de mar, porém, observando-se as recomendações do fabricante). As bombas de insulina têm reservatório de insulina, cateter, cânula, conjunto de infusão (cateter + cânula) e baterias. O cateter de infusão e a cânula são feitos de material plástico flexível com diferentes comprimentos. Há duas formas de implantação (90° ou angulada) da agulha e seu comprimento varia de 6 mm a 17 mm, dependendo do tipo de inserção⁴ utilizado e da quantidade de tecido celular subcutâneo (TCS) existente no local de aplicação.

Deve-se trocar o cateter a cada três dias e o conjunto completo de infusão, cateter e cânula, a cada seis dias,

* Bomba Externa de Infusão de Insulina Paradigm Medtronic Modelo MMT-722 Reg. ANVISA nº 10339190306.

a fim de evitar reações alérgicas, infecções no local de inserção ou obstruções. O reservatório de insulina deve ser trocado tão logo acabe a insulina nele contida. Alguns conjuntos vêm com o cateter e a cânula soldados ao reservatório, devendo ser trocados a cada seis dias.

As bombas de insulina possibilitam realizar dois tipos de infusão ou de liberação de insulina: uma infusão basal, ao longo de cada hora, e uma infusão de pulsos ou *bolus* (de refeição e corretivo).

A infusão basal é pré-programada pelo médico assistente e geralmente representa 40% a 60% da dose total de insulina por dia.

Determina-se a taxa basal inicial da seguinte maneira: soma-se o total de insulina usado no dia, descontam-se 10% a 30%, divide-se por dois e distribui-se o total obtido pelas 24 horas. Geralmente usamos três a oito basais diferentes no dia adaptadas às distintas necessidades de insulina nos diversos períodos do dia, como, por exemplo, maior quantidade de insulina no período do fenômeno do alvorecer e do entardecer e menor no início da madrugada e durante o período das 9 às 12 horas.¹⁰ Posteriormente, as taxas basais são ajustadas com base nos valores obtidos do monitoramento capilar de glicose. Em alguns casos, pode ser utilizado um sistema de infusão de insulina com variação do basal mais frequente, chegando-se até 48 basais por dia.

O *bolus* de refeição é liberado pelo paciente conforme a quantidade de carboidratos a ser ingerida toda vez que forem consumidos e, em média, usa-se uma unidade de insulina para cada 10 g a 20 g de carboidratos ingeridos; para crianças pequenas, a dose pode ser de até 1 unidade de insulina para 40 g de carboidrato; em pacientes obesos e no café da manhã, chega-se a

usar até 1 unidade de insulina para 5 g de carboidratos. Utiliza-se o *bolus* corretivo para corrigir a hiperglicemia, levando-se em conta a sensibilidade à insulina, que é individual. Essa sensibilidade determina o quanto a glicemia de um indivíduo deve diminuir. Com 1 unidade de insulina em adultos, a sensibilidade é em torno de 30 a 70 mg/dl de glicose, dependendo do peso do paciente e da sua maior ou menor resistência em particular.

VANTAGENS DA TERAPIA COM BOMBA DE INFUSÃO DE INSULINA

Entre as vantagens do uso dos SICI, em comparação com a terapia com múltiplas doses de insulina (MDIs), destaca-se a absorção mais previsível com a utilização de análogos de insulina de ação ultrarrápida em relação às insulinas *neutral protamine Hagedorn* (NPH)¹¹ e *glargina*.¹²

O uso de um local de aplicação a cada dois a três dias reduz a variabilidade de absorção causada pelo rodízio dos locais de aplicação, além de sua programação de entrega de insulina, simulando a função do pâncreas normal.

As bombas de insulina são muito precisas, pois liberam a quantidade exata programada, com doses bem pequenas, como 0,05 unidade por hora, ou até nenhuma insulina, por algumas horas, o que é particularmente útil em lactentes ou crianças muito pequenas. Dessa maneira, é possível alcançar melhor controle glicêmico com menos hipoglicemias graves e/ou assintomáticas,¹³⁻¹⁶ com melhora da qualidade de vida.¹⁵⁻¹⁸

Os pacientes em uso destes aparelhos exibem menores variações glicêmicas ao longo do dia e, portanto, podem apresentar redução na dose total de in-

ulina diária de até 20%.^{3,18-20} Embora administrações frequentes de insulina na forma de *bolus* se associem a melhor controle glicêmico,¹⁷ ainda existem poucas evidências quanto aos benefícios relativos às complicações micro e macrovasculares com a sua utilização.¹⁵

Um dos problemas encontrados nos pacientes que utilizam por muito tempo as bombas de insulina, principalmente adolescentes, é o esquecimento de liberar o *bolus* de insulina na refeição ou um cálculo incorreto da quantidade de carboidrato ingerido, por estimativa errada, o que resulta em piora do controle glicêmico.²¹

Para os pacientes em uso de SICI, o custo do tratamento é um fator importante a se considerar, já que gastam com cateteres, tubos e reservatórios, além da insulina e das tiras de glicemia. O custo desse tipo de tratamento é mais elevado que o de MDI, fato que deve ser levado em conta quando da sua indicação.

INDICAÇÕES PARA O USO DA BOMBA DE INFUSÃO DE INSULINA

Tanto a bomba de infusão de insulina quanto a terapêutica de MDI são meios efetivos e seguros no manejo intensivo do diabetes, com o objetivo de chegar a níveis glicêmicos quase normais e obter melhora na qualidade de vida.^{20,22-24}

Pickup e Keen julgavam que essa terapêutica deveria ser reservada para pacientes com problemas específicos, como crises imprevisíveis de hipoglicemia e fenômeno do alvorecer.¹⁹ Recentemente, Pickup³⁷ acolheu as indicações do UK National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)³⁸ para o uso de SICI, que indica esta terapêutica também para crianças com menos de

12 anos de idade ou adultos e crianças com mais de 12 anos com hemoglobina glicada (HbA1c) > 8,5% em MDI. A Associação Americana de Diabetes (ADA), por outro lado, sugere que se deve considerar todas as pessoas motivadas e com desejo de assumir responsabilidade por seu autocontrole, como candidatas ao uso de bomba de insulina (bibliografia da ADA). Outros estudos indicam que se deve julgar essa terapêutica uma alternativa viável para crianças de qualquer idade.²⁵⁻²⁷

Estudos que avaliam o controle metabólico com bombas de insulina em comparação com a MDI em gestantes diabéticas apresentam resultados inconclusivos. Na prática clínica, seu uso parece ser superior somente naquelas pacientes em uso de MDI que têm dificuldade para fazer múltiplas aplicações ao dia.

Recente revisão sistemática concluiu que as evidências atualmente disponíveis não permitem afirmar a superioridade da bomba de insulina em relação ao esquema de múltiplas injeções diárias de insulina em pacientes grávidas com diabetes, e estudos incluindo mais pacientes são necessários para se concluir se existe ou não vantagem com o uso da bomba.²⁸ No entanto, estudo mais recente comparando uma população de pacientes com DM1 em esquema de múltiplas doses de insulina *versus* aqueles em uso de bomba de insulina mostrou melhores resultados de controle glicêmico na população em uso de bomba de insulina.³⁸

Atualmente se considera que as indicações para o uso da bomba de infusão de insulina são:

- Dificuldade para normalizar a glicemia, apesar de monitoramento intensivo²⁹ e controle inadequado da glicemia, com grandes oscilações glicêmicas.

- Ocorrência do fenômeno do alvorecer (*dawn phenomenon*).
- Pacientes com hipoglicemias noturnas frequentes e intensas.³⁰
- Indivíduos propensos à cetose.¹⁷
- Hipoglicemias assintomáticas.³¹
- Gravidez e/ou mulheres com diabetes que planejam engravidar, sobretudo aquelas que não alcançaram controle metabólico adequado.¹⁹
- Grandes variações da rotina diária.
- Adolescentes com transtornos alimentares.¹⁷
- Pacientes com dificuldade para manter esquemas de múltiplas aplicações ao dia.
- Desejo de um estilo de vida mais flexível.
- Atletas profissionais ou que competem.¹⁷
- Complicações microvasculares e/ou fatores de risco para complicações macrovasculares.¹⁷

O uso de SICI por pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) permanece em discussão e estudos têm mostrado os benefícios referentes aos efeitos de curta duração e a curto prazo. Entre eles, destacam-se melhora do controle glicêmico, efeitos benéficos no sistema fibrinolítico (inibidor do ativador do plasminogênio [PAI-1]) e melhora da disfunção endotelial (moléculas de adesão).

Os efeitos a longo prazo são decorrentes sobretudo da melhora dos níveis glicêmicos e da conseqüente superação da glicotoxicidade causada pela falha terapêutica com o uso de antidiabéticos orais ou esquema de duas ou mais aplicações de insulina.^{15,32} Pacientes que apresentam pouca reserva de células beta em razão da longa evolução da doença (comportamento semelhante ao do DM1), ou mulheres com DM2 que engravidaram, podem se beneficiar com essa terapia.

CONTRAINDICAÇÕES AO USO DA BOMBA DE INFUSÃO DE INSULINA

As únicas contraindicações ao uso da bomba de infusão de insulina são:

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

CUIDADOS COM O USO DA BOMBA DE INFUSÃO DE INSULINA

Preferencialmente, deve-se realizar a medida da glicemia capilar no momento em que o paciente se alimentar para que se possa fazer a correção da glicemia com o *bolus* de correção e se aplicar a dose adequada de insulina para a refeição – *bolus* de refeição.

Efetua-se o ajuste da insulina basal pela glicemia capilar no jejum e antes das refeições. O *bolus* da refeição é ajustado por meio dos valores das glicemias capilares pós-prandiais.^{4,5}

O mau funcionamento das bombas é infrequente, e o evento que pode ocorrer mais comumente, principalmente naqueles pacientes em início de uso do equipamento ou que não trocam os cateteres e agulhas corretamente, é a obstrução parcial ou total do cateter. Nas situações de mau funcionamento da bomba de insulina, uma seringa ou a caneta de insulina com insulina ultrarrápida deve ser

prontamente utilizada antes que se desenvolva uma cetoacidose diabética,³³ e o conjunto cateter e agulha deve ser trocado prontamente. No caso de falha da bomba, indica-se o uso de insulina de ação prolongada, na mesma dose/dia da insulina basal, além da aplicação do *bolus* de insulina ultrarrápida, por caneta, nas mesmas doses e usando os mesmos cálculos de quando se utiliza a bomba, para as correções e antes das refeições.⁴

Os usuários de BII (bombas de infusão de insulina), sobretudo crianças e adolescentes, podem diminuir ou suspender a infusão basal de insulina durante os exercícios e programar outra taxa de infusão basal na madrugada

para reduzir o risco de hipoglicemia.^{5,6,17} Em crianças que apresentam a fase de lua de mel devem-se utilizar diluentes compatíveis para diluir a insulina durante a infusão (disponível para a insulina asparte).¹⁷

Na literatura, há poucos estudos que avaliaram as consequências a longo prazo do uso de SICI em crianças com relação a controle metabólico,¹⁶ complicações, funções psicossocial e neurocognitiva, *status* nutricional e estresse familiar.²⁷

Tem-se verificado lipodistrofia associada a análogos de ação ultrarrápida nos usuários de SICI.³⁴ Em todos os esquemas de insulinização intensiva, observou-se ganho de peso tanto nos

pacientes em uso de SICI quanto naqueles que utilizam MDI.⁴

ABANDONO DE USO DE BOMBA DE INFUSÃO DE INSULINA

Os motivos mais comuns para abandonar a bomba de infusão de insulina são inabilidade para usá-la, falta de suporte familiar em se tratando de adolescentes,³⁵ custos do tratamento ou distorção de imagem corporal. Segundo Wood,³⁶ na população de adolescentes em uso de bomba de insulina que a abandonaram, o controle glicêmico foi pior do que entre aqueles adolescentes que continuaram a utilizá-la.

QUADRO 1 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
Tanto a BII quanto a terapêutica de MDI são meios efetivos e seguros no manejo intensivo do diabetes, com o objetivo de chegar a níveis glicêmicos quase normais, diminuir as hipoglicemias e obter melhora na qualidade de vida	B
O tratamento do DM com bomba de infusão de insulina é efetivo e seguro, resultando em melhores resultados de controle metabólico, menos risco de hipoglicemias, menores variações glicêmicas e proporcionando um estilo de vida mais livre e com melhor qualidade	B
Entre as vantagens do uso das SICIs em comparação com a terapia com MDIs, 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 ultrarrápidas apresentam melhores resultados do que a insulina R, com menores taxas de hipoglicemia, melhores valores de glicemia pós-prandial e menos ganho de peso	B
Embora as evidências atualmente disponíveis não permitam afirmar a superioridade do uso da SICI em relação ao MDI em pacientes grávidas com diabetes, a experiência clínica aponta uma melhora de controle e menos episódios de hipoglicemia nessas pacientes	D
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, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.
Fonte: Autor.

REFERÊNCIAS

1. Saudek CD. Novel forms of insulin delivery. *Endocrinol Metabol Clin North Am.* 1997; 26:599-610.
2. Minicucci WJ. Uso de bomba de infusão subcutânea de insulina e suas indicações. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008 Mar; 52(2): 340-8.
3. American Diabetes Association. Position statement: continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care.* 2004; 27(suppl. 1):S110.
4. Minicucci W, Figueiredo Alves ST, Araújo LR, Pimazoni-Netto A. O papel da bomba de insulina nas estratégias de tratamento do diabetes. Posicionamento oficial da SBD 2007, n. 6. *Rev Bras Med.* 2007; (suppl. 6).
5. Tamborlane WV, Sikes KA, Steffen AT, Weinzimer SA. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006; 74(suppl. 2):S112-S115.
6. 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.
7. Melki V, Renard E, Lassmann-Vague et al. Improvement of HbA1c and blood glucose stability in IDDM patients treated with lispro insulin analog in external pumps. *Diabetes Care.* 1998; 21(6):977-82.
8. Renner R, Pftzner 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.
9. Schmauss S, Konig A, Landgraf R. Human insulin analogue [LYS(B28), PRO(B29)]: The ideal pump insulin? *Diabet Med.* 1998; 15(3):247-9.
10. Bode BW, Tamborlane WV, Davidson PC. Insulin pump therapy in the 21st century: strategies for successful use in adults, adolescents, and children with diabetes (review). *Postgrad Med.* 2002; 111:69-77.
11. Lauritzen T, Pramming S, Deckert T, Binder C. Pharmacokinetics of continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetologia.* 1983; 24(5): 326-9.
12. Bode B. Insulin pump therapy. In: Lebovitz HE, editor. *Therapy for diabetes mellitus and related disorders.* 4th ed. American Diabetes Association. 2004; p. 224-31.
13. Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV. Continuous subcutaneous insulin infusion: a new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1999; 22(11):1779-84.
14. Kanc K, Janssen MM, Keulen ET, Jacobs MA, Popp-Snijders C, Snoek FJ et al. Substitution of night-time continuous subcutaneous insulin infusion therapy for bedtime NPH insulin in a multiple injection regimen improves counter regulatory hormonal responses and warning symptoms of hypoglycaemia in IDDM. *Diabetologia.* 1998; 41(3): 322-9.
15. Attali JR. CSII in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006; 74(suppl. 2):S116-S118.
16. Hanas R, Adolfsson P. Insulin pumps in pediatric routine care improve long-term metabolic control without increasing the risk of hypoglycemia. *Pediatric Diabetes.* 2006; 7:25-31.
17. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F, and for the Consensus forum participants. 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.
18. Danne T, von Schutz W, Lange K, Nestoris C, Datz N, Kordonouri O. Current practice of insulin pump therapy in children and adolescents: the Hannover recipe. *Pediatric Diabetes.* 2006; 7(suppl. 4):25-31.
19. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes (review). *Diabetes Care.* 2002; 25:593-8.
20. 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.
21. Burdick J, Chase HP, Slover RH, Knievel K, Scrimgeour L, Maniatis AK et al. Missed insulin meal boluses and elevated hemoglobin A1c levels in children receiving insulin pump therapy. *Pediatrics.* 2004; 113:221-4.
22. American Diabetes Association. Intensive treatment of diabetic patient. *Clinical Practice Recommendations.* 2003.
23. Pickup JC. Is insulin pump treatment justifiable? In: Gill G, Pickup

- J, Gareth WG, editors. *Difficult diabetes*. Oxford: Blackwell Science. 2001; p. 205-21.
24. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lo-maglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: A metaanalysis. *Diabetes Care*. 2003; 26(4):1079-87.
 25. Olinder AL, Kernell A, Smide B. Treatment with CSII in two infants with neonatal diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*. 2006; 7; 284-8.
 26. Kaufman FR, Halvorson M, Carpenter S, Devoe D, Pitukcheewanont P. View 2: Insulin therapy in young children with diabetes. *Annual Review of Diabetes*. 2002; 155-60.
 27. 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–e1249.
 28. 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.
 29. 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.
 30. Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1996; 19:324-7.
 31. Hirsch IB, Farkas-Hirsch R, Creyer PE. Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetic patients with hypoglycemic unawareness. *Diabet Nutr Metab*. 1991; 4:41.
 32. Parkner T, Moller MK, Chen JW, Laurson T, Jorgensen C, Smedegaard JS et al. Overnight CSII as supplement to oral antidiabetic drugs in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2007; 26. Epub ahead of print.
 33. Hanas R, Ludvigsson J. Hypoglycemia and ketoacidosis with insulin pump therapy in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2006; 7(suppl. 4):32-8.
 34. 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.
 35. Walsh J, Roberts R. *Pumping insulin*. 3th ed. San Diego: Torrey Pines. 2000.
 36. 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.
 37. Pickup J. *Insulin pump therapy and continuous glucose monitoring*. Oxford Diabetes Library. 2009.
 38. Bergenstal RM et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *NEJM*. 2010 Jul 22; 363(4):311-20.

Diretrizes para educação do paciente com diabetes *mellitus*

INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) é uma doença crônica que exige mudanças de hábitos e desenvolvimento de comportamentos especiais de autocuidado que deverão ser mantidos por toda a vida. A educação em diabetes é a principal ferramenta para a garantia desse autocuidado, permitindo o autocontrole por parte do paciente.

A educação em diabetes deve se estender aos familiares e/ou cuidadores, para garantir o envolvimento da maioria das relações do paciente e promover a manutenção dos novos hábitos e comportamentos adquiridos.

As Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) para a Educação em Diabetes têm como objetivo orientar os profissionais da saúde a incorporar e utilizar esta ferramenta em todas as suas práticas com pessoas com diabetes, considerando as especificidades de cada grupo de pacientes, bem como definir as condições mínimas e qualidade indispensáveis a um programa de educação, além de estimular o desenvolvimento de programas educativos partindo de um currículo baseado em evidências científicas.

DEFINIÇÃO E OBJETIVOS

A educação em diabetes, além de ser um processo contínuo de facilitação e acesso ao conhecimento, deve promover o desenvolvimento de habilidades

necessárias para o autocuidado e para o gerenciamento do diabetes pelo próprio paciente e/ou familiar/cuidador. A educação em diabetes evoluiu muito nos últimos anos e as técnicas atuais para o estímulo e treinamento do autocuidado utilizam um modelo mais focado no paciente, buscando promover mudanças de comportamento mais positivas. Só podemos considerar a educação em diabetes efetiva se esta resultar em “mudanças e/ou aquisição de comportamentos”; caso contrário, estaremos somente transmitindo informações.

A educação em diabetes também pode ser a interface entre a prática clínica e a pesquisa e deve incorporar as necessidades, os objetivos e as experiências de vida do indivíduo, levando em consideração as evidências científicas.

Os principais objetivos da educação em diabetes são:

- Reduzir as barreiras entre as pessoas com diabetes, seus familiares, as comunidades e os profissionais da saúde.
- Promover a autonomia das pessoas com diabetes com relação aos seus hábitos no trato com a doença.
- Melhorar os resultados clínicos.
- Prevenir ou retardar o aparecimento do diabetes ou de suas complicações agudas e crônicas.
- Proporcionar qualidade de vida.
- Para o alcance desses objetivos, é preciso capacitar e motivar o indi-

víduo para as escolhas adequadas ante as diversas situações, para que este desenvolva comportamentos de autocuidado e possa solucionar problemas mais comuns do seu dia a dia.

- A capacitação e a motivação devem ser feitas por profissionais e equipes qualificadas em educação em diabetes.

EVIDÊNCIAS DA EFETIVIDADE DA EDUCAÇÃO DO PACIENTE COM DIABETES

A educação é fundamental para o sucesso do manejo do diabetes (D).¹⁻¹¹

Para promover a educação do paciente, é necessário mais do que programas educativos estruturados. Os profissionais devem ser preparados para reconhecer as diferenças individuais dos pacientes e identificar suas necessidades, além de desenvolver habilidades para comunicação e uso de diferentes estratégias didáticas, considerando as especificidades da educação de adultos, já a partir do atendimento individual para, então, elaborar e implementar programas educativos (D).¹²

São essenciais a prática do trabalho em equipe interprofissional, e considerar sempre o envolvimento dos pacientes nas tomadas de decisão (D).¹³

Os programas educativos devem ser planejados e elaborados de acordo

com a idade, o nível sociocultural, as necessidades identificadas e visar ao alcance de objetivos definidos previamente. Esses objetivos devem ser definidos em conjunto com os pacientes e avaliados durante, ao final e após um período de tempo predeterminado, após retorno à rotina pelos mesmos (D).^{9,14}

As evidências apontam para as vantagens de programas de educação em grupo, que apresentam a melhor relação custo-efetividade (A).¹⁵⁻¹⁷ No entanto, nos programas de educação para crianças e adolescentes, os melhores resultados são relativos aos efeitos psicossociais do que quanto ao controle glicêmico (A).¹⁸⁻²¹

Apesar da relação de custo-benefício apontar para os programas de educação em grupo, o processo educativo mais individualizado garante estabelecer metas e prioridades para cada um dos pacientes e garante que cada paciente siga seu ritmo e seu tempo.

A educação em diabetes maximiza a efetividade do tratamento convencional e facilita o manejo de novas tecnologias (incluindo automonitoramento de glicemia, análogos de insulina e sistema de infusão contínua com insulina e monitorização contínua com glicose). Seus resultados se tornam mais efetivos se houver disponível uma estrutura de educação, e que os diferentes processos de educação ocorram por intermédio de equipe multiprofissional preparada e trabalhando de forma interdisciplinar com interação, atenção e envolvimento das pessoas com diabetes e seus cuidadores em todas as etapas (D).^{2,4,5,7}

A literatura mostra também a efetividade da educação de adultos com diabetes tipo 2 (DM2) na melhora de seus resultados clínicos e na qualidade de vida avaliada a curto prazo (A).^{15,22-27-29} Mas para isso os profissionais da saúde

necessitam de treinamento especializado nas técnicas e nos princípios da prática de educação para promover o autocuidado e para implementar uma abordagem de mudança comportamental com sucesso, considerando a complexidade do paciente com DM2, cujas doenças associadas à faixa etária e os hábitos de vida de muitos anos são mais complexos (C, D).³⁰⁻³²

Teorias e ferramentas para educação de adultos, bem como o uso de situações problematizadoras, são essenciais nos programas educativos (C, D).³³⁻³⁶

O conteúdo e a forma de desenvolvimento de programas de educação estruturados necessitam de revisão periódica, considerando as mudanças na tecnologia e no manejo do diabetes, a prática local e o acesso aos recursos por parte dos pacientes (D).^{2,6,7,21}

Intervenções de educação baseadas em princípios teóricos e psicoeducacionais que integrem a rotina de cuidados clínicos e técnicas cognitivas comportamentais têm se mostrado mais efetivas quando se utilizam novas tecnologias no cuidado do diabetes, como, p. ex., o uso de mensagens de texto pelo celular como veículo de motivação (A, C).^{18,21,37,38}

A avaliação de um programa de educação e o acompanhamento individualizado são essenciais e devem focar nos resultados obtidos, como a melhora da adaptação psicossocial, o alcance dos objetivos definidos em conjunto entre a equipe e o paciente para gerenciamento do diabetes, o impacto do controle glicêmico sobre a qualidade de vida e a prevenção das complicações (D).¹⁸⁻²¹

A educação em diabetes deve, portanto, ser continuada, aprofundada e individualizada (D).³⁹

Programas que incorporam estratégias comportamentais e psicossociais

têm demonstrado melhores resultados (B, D).^{9-11,40-43}

Estudos também demonstram que programas dirigidos a faixas etárias específicas e adaptados à cultura das pessoas e/ou dos grupos envolvidos são os que apresentam os melhores resultados (C, D).^{12,40-42,44-47}

DIRETRIZES

As diretrizes contidas neste documento refletem os dados atuais baseados nas evidências científicas seguidas pela Comissão Consultiva da SBD dos Departamentos de Educação em Diabetes e de Psicologia.

Não se pretende que estas diretrizes de educação em diabetes sejam adotadas para a exclusão dos atuais padrões já desenvolvidos nos serviços regionais. Entretanto, estas podem ser incorporadas ou utilizadas como modelos para o desenvolvimento das próprias normas dos serviços.

Estas diretrizes também sugerem opções de indicadores para medir a qualidade da educação em diabetes.

Partindo das recomendações sugeridas pela Federação Internacional de Diabetes (IDF), entidade à qual a SBD é filiada, desde 2008 programas de educação são realizados para profissionais da saúde em todo o território nacional. Estes programas foram elaborados com base no currículo de formação de Educadores em Diabetes da IDF, com as devidas adaptações à realidade brasileira e às especificidades regionais, em cada edição das diretrizes da SBD – diretrizes essas voltadas para a estruturação de programas de educação para o autocuidado da pessoa com diabetes e seus familiares –, assim como nos consensos para diagnóstico e tratamento da SBD, regularmente atualizados.

A seguir, os principais aspectos recomendados pela IDF para a garantia de uma educação de qualidade:

CURRÍCULO

O currículo e o conteúdo de programas educativos devem ser desenvolvidos de acordo com as necessidades da população a ser atingida, para que, após sua implementação, os resultados possam ser analisados e acompanhados.

ORGANIZAÇÃO DOS SERVIÇOS PARA PROMOVER A EDUCAÇÃO EM DIABETES

A educação em diabetes deve ser parte integrante do cuidado com o paciente com diabetes. A instituição deve definir a sua população-alvo, levantar as necessidades educacionais e, a partir disso, elaborar um planejamento que contemple os recursos necessários disponíveis para atender às necessidades identificadas.

A documentação da estrutura organizacional, sua missão e suas metas podem levar a uma oferta mais eficiente e eficaz de programas de educação. A partir disso é que serão delineados os canais de comunicação e identificados os comprometimentos dos diferentes envolvidos na realização desses programas. Segundo a Comissão Conjunta de Acreditação de Organizações de Saúde (JCAHO), esse tipo de documentação é tão importante para as grandes instituições de cuidados de saúde quanto para as pequenas. Os especialistas em negócios concordam que a documentação do processo de prestação de serviços é um fator crítico para a comunicação clara e fornece uma base sólida para a oferta de educação em diabetes de qualidade.

Para iniciar um programa de educação devem-se incluir indicadores

que possam ser avaliados durante o desenvolvimento do programa, bem como após a realização do mesmo.

Indicadores sugeridos:

- Missão do programa.
- Estrutura organizacional.
- Orçamento específico e suficiente no plano financeiro.
- Fundos para a remuneração da equipe responsável.
- Equipe com tempo para oferecer a educação em diabetes.
- Acesso às ferramentas de ensino pelo grupo responsável.
- Responsabilidade da equipe.

COORDENAÇÃO DO PROGRAMA DE EDUCAÇÃO DO SERVIÇO

Um profissional deve ser responsável pela organização e administração do programa de educação para a garantia de que o processo ocorra em sua totalidade e os resultados possam ser atingidos. Cabe ao coordenador supervisionar o planejamento, implementar e avaliar o programa.

Responsabilidades sugeridas ao coordenador:

- Organizar e administrar os serviços de educação para o autocuidado dos pacientes e familiares.
- Estar treinado para o cuidado do diabetes e o estímulo ao autocuidado pelas pessoas com diabetes.
- Gerir pessoal e orçamento (se for o caso), que devem estar claramente definidos.
- Estabelecer linhas de comunicação e de autoridade.
- Alocar os recursos humanos com base nos melhores interesses das pessoas com diabetes e da prática profissional.
- Manter um ambiente de suporte às habilidades dos educadores e de prestação de serviços de alta qualidade (seguros, eficazes e éticos).

- Manter controle sobre a educação continuada dos profissionais, os resultados dos programas de pacientes e os registros das investigações.

ESPAÇO FÍSICO E EQUIPAMENTO

A qualidade e a disponibilidade de espaço físico e recursos educativos afetam o aprendizado e são baseadas nas necessidades do indivíduo/comunidade.

- a) O espaço físico e os recursos incluem:
- Privacidade e confidencialidade.
 - Assentos confortáveis, iluminação e qualidade do ar.
 - Ambiente seguro, livre de quaisquer perigos.
 - Salas de espera.
 - Banheiros.
 - Acessibilidade para pessoas com deficiência física.
 - Ferramentas de ensino.
 - Recursos audiovisuais adequados.
- b) A tecnologia de comunicação e os equipamentos adequados para apoiar a equipe multiprofissional devem estar disponíveis e incluem:
- Sistemas eficazes de comunicação.
 - Serviço telefônico e fax.
 - Material de escritório e equipamentos.
 - Sistema de manutenção de registros.
 - Acesso a computadores/internet.

COMITÊ CONSULTIVO

Um comitê consultivo garante que as opiniões e os valores de todas as partes interessadas estejam representados no planejamento e na finalização do programa de educação.

- a) O comitê consultivo deve representar a população-alvo e a comunidade em geral e pode incluir:
- Uma pessoa com diabetes.

- O cuidador de uma criança com diabetes.
 - Um líder comunitário.
 - Um médico especialista/clínico.
 - Um médico de cuidados primários/clínico.
 - Um enfermeiro, de preferência com experiência em diabetes.
 - Um nutricionista do programa de educação.
 - Outros profissionais da saúde do serviço de apoio ao paciente com diabetes.
 - Um líder de programas comunitários relevantes.
 - Um membro da associação de diabetes local.
 - Um representante dos trabalhadores na saúde local.
 - Um professor da escola.
 - Outros membros da equipe, conforme o caso.
- b) O comitê deve ter as seguintes responsabilidades:
- Preparar orientações escritas sobre os processos da comissão e traçar as suas responsabilidades.
 - Rever anualmente o programa educativo com relação ao alcance de metas e resultados.
 - Ter autoridade de fazer recomendações para melhorias com base na avaliação dos resultados e na evolução das necessidades da comunidade e inovar na gestão do diabetes e da educação.
 - Reunir-se pelo menos duas vezes por ano.
 - Defender o apoio contínuo para o programa de educação dentro da instituição e de outras agências e organizações.
 - Estabelecer ligações com as agências e organizações em que as decisões sobre os serviços de diabetes são feitas.
 - Aprimorar conhecimentos e a troca de experiências profissionais.

PROCESSO DE EDUCAÇÃO

Um programa de educação em diabetes deve iniciar com a capacitação dos profissionais da saúde envolvidos para o manejo do diabetes, pois esta é a melhor maneira de educar os pacientes nas diferentes fases da vida. O trabalho dos profissionais de saúde deve ser interdisciplinar.⁵

Deve-se dar preferência ao aprendizado ativo em todas as situações, sendo que o educador deve identificar as maiores necessidades do indivíduo e/ou grupo antes de iniciar o processo de educação.

A prática da educação em diabetes deve integrar atendimento clínico, promoção de saúde, aconselhamento, manejo e pesquisa.

A educação pode ser feita por diferentes profissionais da área da saúde em equipe que deve conter, no mínimo, um educador qualificado em diabetes.

O programa deve possuir o registro dos objetivos e a avaliação dos resultados obtidos, de acordo com as seguintes categorias:

- **Imediatos:** aumentar o conhecimento.
- **Intermediários:** desenvolver atitudes que levem à mudança de comportamento.
- **Pós-intermediários:** melhora clínica e metabólica.
- **Longo prazo:** melhora do estado de saúde e da qualidade de vida, reduzindo ou prevenindo as complicações crônicas.

O processo deve ser contínuo, para atingir todas as categorias de resultados.

A avaliação deve incluir dados demográficos (idade, sexo), história médica relevante, conhecimento em diabetes, crenças e atitudes quanto à saúde pessoal, comportamentos, habilidades

para o aprendizado, nível cultural, limitações físicas existentes, suporte familiar e nível socioeconômico.

O registro adequado em formulários apropriados é útil para demonstrar a melhora da qualidade do serviço prestado ao portador de diabetes, de acordo com as recomendações do Diabetes Quality Improvement Project (DQIP).⁴⁸

Embora a educação seja necessária para atingir as metas em curto prazo, não é suficiente para sustentar o autocuidado com o diabetes ao longo da vida do indivíduo. Após seis meses da intervenção, a melhora inicial do controle metabólico e a mudança de comportamento em relação à doença poucas vezes se mantêm. Portanto, é necessário que seja planejado o reforço contínuo das metas e dos objetivos do paciente por parte de toda a equipe de saúde envolvida na educação em diabetes.²⁴

AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS DO PROCESSO DE EDUCAÇÃO

Mensurar a efetividade do processo de educação não é apenas avaliar o conhecimento do paciente sobre a doença, mas principalmente os resultados consequentes da educação, no que diz respeito à mudança comportamental e aos resultados clínicos adquiridos no controle da glicemia, do perfil lipídico e da pressão arterial.

Um currículo escrito a partir da avaliação de necessidades do indivíduo ou grupo irá determinar as áreas de conteúdo a serem trabalhadas, bem como definir os critérios para o sucesso dos resultados da aprendizagem. Este currículo deve estar disponível a todos os envolvidos.

Uma avaliação individualizada, o desenvolvimento de um plano educacional e as reavaliações periódicas en-

tre participante(s) e instrutor(es) irão dirigir a seleção de material educativo apropriado e as intervenções mais adequadas.

A eficácia e a qualidade do processo educativo utilizado em um serviço de saúde devem ser avaliadas anualmente, vinculadas a resultados, e esse processo deve ser revisto em função dessa avaliação.

É essencial a utilização de um processo de otimização contínua da qualidade para garantir a eficácia da experiência do ensino ministrado e determinar oportunidades de melhoria.

A satisfação com o serviço deve ser avaliada entre os participantes e as fontes de referência e revisada pelo coordenador e pelo comitê consultivo como parte do processo de avaliação. Além disso, as medidas indicadas devem ser consideradas.

A Associação Americana de Educadores em Diabetes (AADE) sugere a aplicação de sete medidas de avaliação comportamental para identificar a qualidade dos resultados obtidos com um programa de educação efetivo.⁴⁹

Essas medidas foram adaptadas para utilização nos Cursos de Qualificação de Profissionais de Saúde em Educação em Diabetes, que é parte de um programa intitulado Educando Educadores, desenvolvido no Brasil, em parceria entre a Associação de Diabetes Juvenil (ADJ Diabetes Brasil) e a SBD, com o apoio da IDF-SACA (do inglês *South America and Central América*, região que abrange os países da América Central, do Sul e Caribe). A seguir, os sete comportamentos do autocuidado:

- Comer saudavelmente.
- Praticar atividade física.
- Vigiar as taxas.
- Tomar os medicamentos.
- Resolver problemas.
- Adaptar-se saudavelmente.
- Reduzir os riscos.

QUADRO 1 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
A educação para adultos portadores de diabetes tipo 2 é efetiva para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida avaliada em curto prazo	A
Educação para crianças e adolescentes com diabetes tem um benefício moderado no controle glicêmico com efeitos mais significativos nos resultados psicossociais	A
Os profissionais da saúde necessitam de treinamento especializado nas técnicas e nos princípios da prática de educação para promover o autocuidado e a mudança comportamental	C, D
O conteúdo e o modo de divulgação da educação necessitam de uma revisão periódica, de maneira que as mudanças na tecnologia e no manejo do diabetes estejam de acordo com a prática local	D
Intervenções baseadas no princípio psicoeducacional integrando a rotina de cuidados clínicos e técnicas cognitivas comportamentais, com novas tecnologias no cuidado do diabetes, tem se mostrado mais efetivas	A, C
Os programas apropriados para a idade e o nível cultural do paciente, assim como a educação em grupo, são efetivos	A
Educação é fundamental para o sucesso do manejo do diabetes	D
Os resultados do programa de educação devem ser avaliados	D
Para maximizar a efetividade do tratamento e o manejo com tecnologia avançada (inclusive automonitorização de glicemia, análogos de insulina e bomba com sistema de infusão contínua de insulina – SIC), é aconselhável que esteja disponível uma estrutura de educação para os portadores de diabetes e seus cuidadores	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, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais

A AADE também estabelece 10 padrões que devem ser considerados e adotados pelo Educador em Diabetes para a garantia da educação do paciente para o autocuidado, as quais sugerimos que sejam considerados na estruturação dos programas de educação em diabetes.

REFERÊNCIAS

1. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009. Swift PGF. Diabetes education. *Pediatric Diabetes*. 2009; 10 (supl 12): 55-7.

2. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: A statement of the American Diabetes Association (ADA Statement). *Diabetes Care*. 2005; 28:186-212.
3. Australasian Paediatric Endocrine Group. Australian Clinical Practice Guidelines: Type 1 Diabetes in Children and Adolescents. Canberra, Australia: National Health and Medical Research Council. 2004.
4. National Institute For Clinical Excellence Uk (NICE). Type 1 diabetes: Diagnosis and management of type

- 1 diabetes in children, young people and adults. [www document]. 2004. http://www.nice.org.uk/pdf/CG-015_NICE_guideline.pdf
5. Funnell MM, Brown TL, Childs BP, Haas LB, Hoseney GM, Jensen B, Maryniuk M, Peyrot M, Piette JD, Reader D, Siminerio LM, Weinger K, Weiss MA. National standards for diabetes self-management education. *Diabetes Care*. 2010 Jan; 33 (Suppl 1):S89-96.
 6. Diabetes Uk And Department Of Health. Structured patient education in diabetes. Report from the Patient Education Working Group [www document]. 2005. URL <http://www.dh.gov.uk/publications>
 7. National Institute For Clinical Excellence Uk (NICE). Guidance on the use of patient education models [www document]. 2006. URL http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=TA060_guidance
 8. Idf Consultative Section On Diabetes Education (DECS). International curriculum for diabetes health professional education. Brussels: International Diabetes Federation. 2008. URL <http://www.idf.org>
 9. Cyrino APP. As competências no cuidado com diabetes mellitus: Contribuições à educação e comunicação em saúde – tese doutorado – 2005.
 10. Fecho JJ, Malerbi FEK. Adesão a um programa de atividade física em adultos portadores de diabetes. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2004; 48(2):267-75.
 11. Rocha RM, Zanetti ML, Santos MA. Comportamento e conhecimento: Fundamentos para prevenção do Pé diabético. *Acta Paul Enferm*. 2009; 22(1): 17-23.
 12. Freire P. Pedagogia da Esperança. Um reencontro com a Pedagogia do oprimido. São Paulo: Paz e Terra; 1992. p. 245.
 13. Loveman E, Frampton GK, Clegg AJ. The clinical effectiveness of diabetes education models for Type 2 diabetes: A systematic review. *Health Technology Assessment*. 2008; 12 (9).
 14. Standards Revision Committee of the IDF Consultative Section on Diabetes Education. International Standards for Diabetes Education. 2009 <http://www.idf.org/webdata/docs/INTNL-STAN-DARDS-EN.pdf>
 15. Norris SL. Self-management education in type 2 diabetes. *Practical Diabetology*. 2003; 22:713.
 16. Deakin T, Mcshane CE, Cade JE et al. Review: Group based education in self management strategies improves outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst*. 2005. Rev (2):CD003417.
 17. Rickheim PL, Weaver TK, Flader JL, Kendall DM. Assessment of group versus individual education: A randomized study. *Diabetes Care*. 2002; 25:269-74.
 18. Murphy HR, Rayman G, Skinner TC. Psycho-educational interventions for children and young people with type 1 diabetes. *Diabetes Med*. 2006; 23:935-43.
 19. Hampson SE, Skinner TC, Hart J et al. Effects of educational and psychosocial interventions for adolescents with diabetes mellitus: A systematic review. *Health Technol Assess*. 2001; 5:1-79.
 20. Winkley K, Ismail K, Landau S et al. Psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 1 diabetes: Systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Br Med J*. 2006; 333:65-8.
 21. Northam EA, Todd S, Cameron FJ. Interventions to promote optimal health outcomes in children with type 1 diabetes – Are they effective? *Diabetes Med*. 2006; 23:113-21.
 22. Brown SA. Interventions to promote diabetes self-management: State of the science. *Diabetes Educ*. 1999; 25(6):52-61.
 23. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KMV. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: A systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2001; 24:561-87.
 24. Norris SL, Lau J, Smith SJ, Schmid CH, Engelgau MM. Self-management education for adults with type 2 diabetes: A metaanalysis on the effect on glycemic control. *Diabetes Care*. 2002; 25:1159-71.
 25. Gary TL, Genkinger JM, Guallar E, Peyrot M, Brancati FL. Meta-analysis of randomized educational and behavioral interventions in type 2 diabetes. *Diabetes Educ*. 2002; 29: 488-501.
 26. Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RD. Review: Group based education in self management strategies improves outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18; (2): CD003417
 27. Renders CM, Valk GD, Griffin SJ, Wagner EH, Eijk Van JTHM, Assendelft WJJ. Interventions to improve the management of diabetes in primary care, outpatient, and community settings: A systematic review. *Diabetes Care*. 2001; 24:1821-33.
 28. Diabetes na Prática Clínica – E-book – SBD – 2011 – site:www.diabetes.org.br
 29. Guzmán JR, Lyra R, Cavalcanti N. Diabetes Mellitus – Vison Latinoamericana. Editora AC Farmaceutica. 18:213-21.
 30. Doherty Y, James P, Roberts S. Stage of change counseling, chapter 5. In: Snoek FJ, Skinner TC, editors. *Psycho-*

- logy in *Diabetes Care*. Chichester, UK: John Wiley. 2000; p. 99-139.
31. Knowles J, Waller H, Eiser C, Heller S, Roberts J, Lewis M, Wilson K, Hutchinson T, Willan M, Bavelja P, Bennett G, Price K. The development of an innovative educational curriculum for 11 a 16 yr old children with type 1 diabetes (T1DM). *Pediatric Diabetes*. 2006; 7:322-8.
 32. Kyriacou C. *Essential Teaching Skills*, 2nd edn. Cheltenham, UK: Nelson Thornes Ltd; 1998.
 33. Colagiuri R, Girgis S, Eigenmann C, Griffiths R. Evidenced Based Guideline for Patient Education in Type 2 Diabetes. *Diabetes Australia and the NHMRC*. 2008 Oct.
 34. Bodenheimer T, Macgregor K, Shafiri C. *Helping Patients Manage Their Chronic Conditions*. Oakland: California Healthcare Foundation; 2005.
 35. Hill-Briggs F, Gemmell L. Problem solving in diabetes self-management and control: A systematic review of the literature. *Diabetes Educ*. 2007; 33(6):1032-50; discussion 1051-1032.
 36. Langford AT, Sawyer DR, Gioimo S, Brownson CA, O'Toole ML. Patient centered goal setting as a tool to improve diabetes self-management. *Diabetes Educ*. 2007; 33(6): 139S-144S.
 37. Franklin VL, Waller A, Pagliari C, Greene SA. A randomized controlled trial of Sweet Talk, a text messaging system to support young people with diabetes. *Diabetes Med*. 2006; 23:1332-8.
 38. Howells L, Wilson AC, Skinner TC, Newton R, Morris AD, Greene SA. A randomized control trial of the effect of negotiated telephone support on glycaemic control in young people with Type1 diabetes. *Diabetes Med*. 2002; 19:643-8.
 39. Anderson, G. *Fundamentals of educational research*. London: Falmer Press; 1998.
 40. Seley JJ, Weinger K. Executive summary. *The State of the Science on Nursing Best Practices for Diabetes Self-Management*. *Am J Nurs*. 2007; 107(6):6-11.
 41. Roter DL, Hall JA, Merisca R, Nordstrom B, Cretin D, Svarstad B. Effectiveness of interventions to improve patient compliance: A meta-analysis. *Med Care*. 1998; 36:1138-61.
 42. Barlow J, Wright C, Sheasby J, Turner A, Hainsworth J. Self-management approaches for people with chronic conditions: A review. *Patient Educ Couns*. 2002; 48:177-87.
 43. Skinner TC, Cradock S, Arundel F, Graham W. Four theories and a philosophy: Self-management education for individuals newly diagnosed with type 2 diabetes. *Diabetes Spectrum*. 2003; 16:75-80.
 44. Sarkisian CA, Brown AF, Norris CK, Wintz RL, Managione CM. A systematic review of diabetes self-care interventions for older, African American or Latino adults. *Diabetes Educ*. 2003; 29:467-79.
 45. Chodosh J, Morton SC, Mojica W, Maglione M, Suttrop MJ, Hilton L, Rhodes S, Shekelle P. Meta-analysis: Chronic disease self-management programs for older adults. *Ann Intern Med*. 2005; 143:427-38.
 46. Anderson-Loftin W, Barnett S, Bunn P et al. Soul food light: Culturally competent diabetes education. *Diabetes Educ*. 2005; 31:555-63.
 47. Mensing CR, Norris SL. Group education in diabetes: Effectiveness and implementation. *Diabetes Spectrum*. 2003; 16:96-103.
 48. Bardsley J, Bronzini B, Harriman K, Lumber T. *CQI: A Step by Step Guide for Quality Improvement in Diabetes Education*. Chicago, IL: American Association of Diabetes Educators; 2005.
 49. American Association of Diabetes Educators (AADE). Individualization of diabetes self-management education. *Diabetes Educ*. 2002; 28: 741-9.

Transtornos alimentares no paciente com diabetes: diagnóstico e conduta

INTRODUÇÃO

Transtornos alimentares caracterizam-se por severos distúrbios nos hábitos ou no comportamento alimentar, podendo estar associados com distúrbios da imagem corporal. São classificados nas doenças psiquiátricas (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-IV) e no CID 10 (Classificação Internacional de Doenças) como bulimia, anorexia e transtornos alimentares não especificados (TANE), sendo que no DSM-V, lançado recentemente, o transtorno compulsivo alimentar periódico (TCAP) tornou-se reconhecido também como um distúrbio alimentar (Quadro 1) (D).¹⁻²

A natureza crônica do diabetes poderia predispor ao desenvolvimento de distúrbios alimentares, especialmente na adolescência. A correlação entre transtornos alimentares e diabetes é provavelmente relacionada à insatisfação com a imagem corporal e a um desejo de perder o peso que pode ser adquirido com o uso de insulina. Pensamentos obsessivos sobre comida e a crença de que diabetes deva ser enfrentado como um desafio diário para o seu autocontrole pode também contribuir. Pessoas com diabetes têm a oportunidade única de manipular deliberadamente as dosagens de insulina para controlar o peso. Esta prática passou a ser conhecida com o nome de “diabulimia”.

A prevalência de portadores de diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) nas adolescentes e nas jovens adultas que possuem transtornos é de cerca de 7% a 11% (B),³ (A)⁴ e nos portadores de tipo 2 (DM2), varia de 6,5% a 9%. A bulimia e os TANE com variedade “compulsiva purgativa” são mais prevalentes nos diabéticos tipo 1 e TCAP nos diabéticos tipo 2 (cerca de 59,4%) (A)⁴, (C).⁵ Estudos recentes demonstraram que adolescentes portadores de DM1 do sexo feminino e masculino apresentam mais sintomas de bulimia e comportamentos bulímicos quando comparados aos não diabéticos. Um índice de massa corporal (IMC) mais elevado e um pior controle glicêmico têm sido apontados também como fatores significativos na ocorrência de transtornos alimentares (A).⁶

Comorbidades psiquiátricas, como depressão, ansiedade e distúrbios de personalidade, podem estar presentes, agravando o quadro clínico, sobretudo quando presente no paciente diabético (C).⁷

As consequências dos transtornos alimentares são severas, podendo levar inclusive ao óbito, e, no caso dos portadores de diabetes, podem ser a causa do mau controle e do surgimento mais precoce de complicações crônicas (A).⁸

O Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) mostrou evidências de que o controle metabólico nos adolescentes diabéticos tende a ser mais

difícil de ser alcançado. Fatores relativos à própria puberdade, familiares e psicossociais estão envolvidos (C).⁹ Na presença de transtornos alimentares são observados níveis mais altos de hemoglobina glicada (HbA1c), atraso de crescimento físico e puberal, cetoadidoses recorrentes e a instalação de complicações crônicas microvasculares mais precoces (B).¹⁰ A duração da omissão de insulina de forma severa tem sido demonstrada significativamente como o fator que mais se associa com o aparecimento da retinopatia e nefropatia diabética em jovens portadoras de DM1 (A).¹¹

ANOREXIA

É representada por uma distorção da imagem corporal, em que ocorre um 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, podem ser, também, fatores predisponentes para a anorexia.

No quadro clínico, ocorre uma perda de peso importante, geralmente maior que 15% do peso ideal, caracterizando-se por um índice de massa corporal (IMC) menor ou igual a 17,5 Kg/m². No sexo feminino, um sinal importante para o diagnóstico é a presença de amenorreia durante um período

maior ou igual a 3 meses e, no masculino, a diminuição da libido (B).¹⁰

No paciente com DM1 com anorexia, a alimentação irregular ou períodos de jejum podem levar a quadros frequentes e graves de hipoglicemia. A prática exagerada de exercícios físicos também pode causar episódios hipoglicêmicos, nos quais deve ser observada a duração da atividade, já que a hipoglicemia pode ser tardia (4 a 5 horas após). Quando a anorexia é do tipo “purgativo”, são realizadas formas de compensação, como vômitos, uso de laxantes e diuréticos e, mais frequentemente, manipulação da dose de insulina, como diminuição ou omissão da dose, podendo causar cetoacidose diabética (B),¹² (C).¹³ Quando os níveis de glicemia estão elevados de forma crônica também podem ocorrer períodos de amenorreia ou de alteração da menstruação.

BULIMIA

A bulimia nervosa é o transtorno alimentar mais frequente em pacientes diabéticos com DM1, podendo ocorrer em cerca de 30% das jovens portadoras da doença (1% em diabéticas na faixa etária de 9 aos 13 anos, 14% nos 12 aos 18 anos e 34% nas jovens de 16 aos 22 anos) (B),² (C),⁹ (B).¹⁰ Na bulimia ocorre uma tentativa de compensação após a ingestão alimentar, sendo dividida em dois tipos: purgativa e não purgativa. A purgativa caracteriza-se nos portadores de DM1 pela alteração deliberada da dose de insulina, diminuindo a dose ou deixando de usá-la visando à perda de peso. Pode ocorrer também a prática de vômitos, uso de laxantes, enemas e/ou diuréticos (B),¹⁰ (B).¹²

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).¹

A forma não purgativa caracteriza-se pela prática de atividade física excessiva, objetivando também conseguir perder peso.

Geralmente o paciente apresenta um IMC normal ou até mesmo compatível com sobrepeso.

Diabéticos com bulimia apresentam uma frequência maior de internações devido a complicações agudas, como episódios recorrentes de cetoacidose e hipoglicemias graves e também de complicações crônicas, especialmente a retinopatia (C),⁹ (B).¹⁰

TRANSTORNO COMPULSIVO ALIMENTAR PERIÓDICO (TCAP)

Transtorno de compulsão alimentar foi aprovado para inclusão no DSM-V como sua própria categoria de transtorno alimentar. Em DSM-IV, transtorno de compulsão alimentar não foi reconhecido como um transtorno, mas sim descrito no Apêndice B: define critérios e eixos fornecidos para estudo e foi diagnosticável usando apenas o *catch-all*, categoria de “transtorno alimentar não especificado de outra forma”.

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. Alguém com transtorno de compulsão alimentar pode comer muito rapidamente, mesmo quando ele ou ela não está com fome. A pessoa pode ter sentimentos de culpa, vergonha ou desgosto e pode comer sozinho para ocultar o comportamento. Esta doença está associada com acentuado sofrimento e ocorre, em média, pelo menos uma vez por semana, durante três meses.

Esta mudança visa a aumentar a consciência das diferenças substanciais entre a compulsão alimentar, desordem e o fenômeno comum de excessos. Enquanto excessos é um desafio para muitos norte-americanos, recorrentes de compulsão alimentar, é muito menos comum, muito mais grave e está associado com significativos problemas físicos e psicológicos.

É mais comum em pacientes com DM2, sendo que pode estar associado a um quadro de sobrepeso ou obesidade ou mesmo precedê-lo (C).⁵ O TCAP tem sido relatado em 1/3 dos indivíduos que estão em tratamento para o controle de peso e a prevalência nos diabéticos estudada em vários grupos é variável: 30% a 59,4% (A).⁴ Os pacientes com TCAP comem compulsivamente, mas não fazem nenhuma prática compensatória, apresentando grande sentimento de culpa posteriormente (A).¹

Isto dificulta o controle do diabetes e a perda de peso, promovendo de forma mais precoce o aparecimento de complicações agudas e crônicas, onde a cardiopatia é uma das principais responsáveis pela morte do portador de DM2.

Alguns fatores propostos para o desenvolvimento de transtornos alimentares no DM1:

- Ganho de peso e consequente insatisfação com o corpo, que pode estar associado com insulino-terapia efetiva e intensiva no momento do diagnóstico; durante períodos de mau controle metabólico, geralmente existe perda de peso; para algumas meninas no período pré-puberal ou puberal esta perda de peso pode ser plenamente desejável; a introdução de insulina ou a melhora do controle metabólico (glicêmico) leva ao ganho de peso, afetando negativamente a adolescente (A),⁸ (C).⁹

- Manejo nutricional do diabetes – dietas mais tradicionais para o controle do diabetes baseadas em porções e quantidades restritas de alimentos, como também dietas mais flexíveis para o plano alimentar, como a contagem de carboidratos, podem ser percebidas por muitas jovens como uma forma de restrição(B),¹⁴ (C).¹⁵
- Omissão deliberada de insulina ou manipulação da dose como um fator para o controle de peso são

fatores frequentes como método de purgação entre as jovens portadoras de diabetes; 15%-39% omitem ou reduzem a dose de insulina como forma de perder peso (A),¹⁶ (A).¹⁷

TRANSTORNO ALIMENTAR NÃO ESPECIFICADO OU SEM OUTRA ESPECIFICAÇÃO (F50.9 - 307.50)

A categoria transtorno alimentar sem outra especificação (TANE) serve para

transtornos da alimentação que não satisfazem os critérios para qualquer transtorno alimentar específico. Exemplos:

- Mulheres para as quais são satisfeitos todos os critérios para anorexia nervosa, exceto as menstruações, que são regulares.
- São satisfeitos todos os critérios para anorexia nervosa, exceto que, apesar de uma perda de peso significativa, o peso atual do indivíduo está na faixa normal.

QUADRO 1 Classificação das doenças pela Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-IV

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA ANOREXIA NERVOSA (F50.0 - 307.1)

Recusa a manter o peso corporal em um nível igual ou acima do mínimo normal adequado à idade e à altura (p. ex., perda de peso levando à manutenção do peso corporal abaixo de 85% do esperado; ou fracasso em ter o ganho de peso esperado durante o período de crescimento, levando a um peso corporal menor que 85% do esperado)

Medo intenso de ganhar peso ou de se tornar gordo, mesmo estando com peso abaixo do normal

Perturbação no modo de viver o peso ou a forma do corpo, influência indevida do peso ou da forma do corpo sobre a autoavaliação, ou negação do baixo peso corporal atual

Nas mulheres pós-menarca, amenorreia, isto é, ausência de pelo menos três ciclos menstruais consecutivos (considera-se que uma mulher tem amenorreia se seus períodos ocorrem apenas após a administração de hormônio, p. ex., estrógeno)

Tipo restritivo: durante o episódio atual de anorexia nervosa, o indivíduo não se envolveu regularmente em um comportamento de comer compulsivamente ou de purgação (isto é, autoindução de vômito ou uso indevido de laxantes, diuréticos ou enemas).

Tipo compulsão periódica/purgativo: durante o episódio atual de anorexia nervosa, o indivíduo envolveu-se regularmente em um comportamento de comer compulsivamente ou de purgação (isto é, autoindução de vômito ou uso indevido de laxantes, diuréticos ou enemas)

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA BULIMIA NERVOSA (F50.2 - 307.51)

A. Episódios recorrentes de compulsão periódica. Um episódio de compulsão periódica é caracterizado por ambos os seguintes aspectos:

(1) ingestão, em um período limitado de tempo (p. ex., dentro de um período de 2 horas) de uma quantidade de alimentos definitivamente maior do que a maioria das pessoas consumiria durante um período similar e sob circunstâncias similares

(2) um sentimento de falta de controle sobre o comportamento alimentar durante o episódio (p. ex., um sentimento de incapacidade de parar de comer ou de controlar o que ou quanto está comendo)

B. Comportamento compensatório inadequado e recorrente, com o fim de prevenir o aumento de peso, como autoindução de vômito, uso indevido de laxantes, diuréticos, enemas ou outros medicamentos, jejuns ou exercícios excessivos

C. A compulsão periódica e os comportamentos compensatórios inadequados ocorrem, em média, pelo menos 2 vezes por semana, por 3 meses

D. A autoavaliação é indevidamente influenciada pela forma e pelo peso do corpo

E. O distúrbio não ocorre exclusivamente durante episódios de anorexia nervosa

Tipo purgativo: durante o episódio atual de bulimia nervosa, o indivíduo envolveu-se regularmente na autoindução de vômitos ou no uso indevido de laxantes, diuréticos ou enemas

Tipo sem purgação: durante o episódio atual de bulimia nervosa, o indivíduo usou outros comportamentos compensatórios inadequados, tais como jejuns ou exercícios excessivos, mas não se envolveu regularmente na autoindução de vômitos ou no uso indevido de laxantes, diuréticos ou enemas

- São satisfeitos todos os critérios para bulimia nervosa, exceto que a compulsão periódica e os mecanismos compensatórios inadequados ocorrem menos de 2 vezes por semana ou por menos de 3 meses.
- Uso regular de um comportamento compensatório inadequado por um indivíduo de peso corporal normal, após consumir pequenas quantidades de alimento (p. ex., vômito autoinduzido após o consumo de dois biscoitos).
- Mastigar e cuspir repetidamente, sem engolir, grandes quantidades de alimentos.
- **Transtorno de compulsão periódica:** episódios recorrentes de compulsão periódica na ausência do uso regular de comportamentos compensatórios inadequados, característico de bulimia nervosa.
Observação: modificações realizadas pelo DSM-V.²

ANOREXIA NERVOSA

Critério A. Concentra-se em comportamentos, como restringir a ingestão de calorias, e não inclui a palavra “Recusa” em termos de manutenção do peso, desde que implique a intenção por parte do paciente e pode ser difícil de avaliar. O DSM-IV Critério D, exigindo amenorreia ou ausência de pelo menos três ciclos menstruais, foi excluído. Em alguns casos, os indivíduos apresentam todos os outros sinais e sintomas de anorexia nervosa, mas ainda relatam alguma atividade menstrual.

BULIMIA NERVOSA

Caracterizada por episódios frequentes de compulsão alimentar seguidos de comportamentos inadequados, tais como vômitos autoinduzidos para evitar ganho de peso. O DSM-V reduziu a

frequência dos episódios de compulsão e comportamentos compensatórios que as pessoas com bulimia nervosa devem apresentar para uma vez por semana.

Sinais e sintomas de alerta para o diagnóstico de transtorno alimentar no diabético:

- Episódios recorrentes de CAD/hiperglicemia e/ou episódios recorrentes de hipoglicemia.
- 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 como aftas ou na urina.
- Náuseas e dores de estômago.
- Perda de apetite/comer mais e perder peso.
- Atraso na cicatrização de infecções/contusões.

- Problemas dentários.
- Flutuações no peso/perda severa ou ganho rápido de peso sem explicações clínicas.
- Osteopenia e/ou osteoporose.
- Anemia e outras deficiências.
- Início precoce das complicações especialmente neuropatia, retinopatia, nefropatia e gastroparesia.
- Coocorrência de depressão, ansiedade ou outros distúrbios psicológicos, ou seja, personalidade *Borderline*.
- Pedidos frequentes para mudar o plano alimentar.
- Insistência na autoadministração de insulina de forma privada.
- A crença fundamental de que a insulina faz engordar.
- Conhecimento enciclopédico do teor de carboidratos dos alimentos.
- Se concomitante com hipotireoidismo: abuso de Levotiroxina.
- Abuso de Metformina.

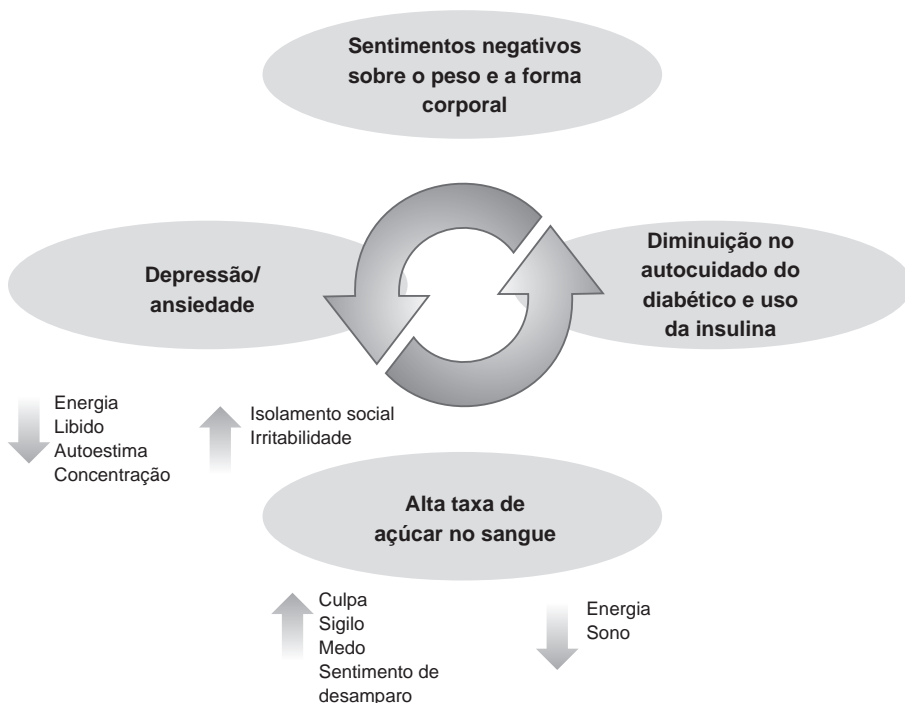


Figura 1 Diabetes tipo 1 e transtornos alimentares.

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 existe risco de 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 a necessidade do tratamento psicoterápico individual visando a trabalhar autoestima e imagem corporal e estabelecer um apoio psicológico à família (B),¹⁸ (B).¹⁹

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, 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).¹⁹

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 (B),¹⁸ (B).¹⁹

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, estão indicadas como mais efetivas 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 mg a 80 mg), são considerados seguros e ajudam na redução da compulsão não só na bulimia com também nos quadros de TCAP (D),¹⁶ (B).¹⁷

O topiramato, fármaco estabilizador do humor, também tem sido utilizado como coadjuvante no tratamento do quadro de compulsão alimentar (B),¹⁹ (B).²⁰

Indivíduos com transtornos alimentares frequentemente não reconhecem ou admitem que estão doentes. Isso é mais difícil ainda de ser percebido pelo paciente e pela própria família quando o diabetes também está presente. Como resultado, podem ocorrer hipoglicemias e/ou quadros de cetoacidose diabética recorrentes, dificuldades para um controle metabólico adequado (hemoglobinas glicadas elevadas) e a instalação de complicações crônicas mais precoces, como retinopatia, nefro e neuropatia diabéticas. É fundamental que a equipe multidisciplinar que atende ao paciente diabético (médico, nutricionista, enfermeira, psicóloga, dentista) esteja atenta e apta para a suspeita da presença de um transtorno alimentar (B),¹⁹ (A).²¹ (B).²²⁻²⁴

REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4. ed. Washington DC, 1994. (D)
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5 ed. May 2013.
3. Jones JM. Prevalence of Eating Disorders in Girls with type 1 Diabetes. *Diabetes Spectrum*. 2002; 15(2): 86-9. (B)
4. Jones JM, Lawson ML, Daneman D, Olmsted MP, Rodin G. Eating disorders in adolescent females with and without type 1 diabetes: cross sectional study. *BMJ*. 2000; 320: 1563-6. (A)
5. Herpertz St, Albus Ch, Wagener R, Kocnar M, Henning A, Best F, Foerster H, Schulze-Schleppinghoff B, Thomas W, Köhle K, Mann K, Senf S. Comorbidity of diabetes mellitus and eating disorders: Does diabetes control reflect disturbed eating behavior? *Diabetes Care*. 1998; 21:1-7. (C)
6. Herpertz S, Albus C, Lichtblau K, Köhle K, Mann K, Senf W. Relationship of weight and Eating Disorders in Type 2 Diabetic Patients: A multicenter study. *Int J Eat Disord*. 2000; 28:68-77. (A)
7. Hsu YYA et al. Disturbed eating behaviors in Taiwanese adolescents with type 1 diabetes mellitus: a comparative study. *Pediatr.Diabetes*. 2009 Feb; 10(1):74-81. (A)
8. Papelbaum M, Moreira RO, Ellinger VCM, Zagury L, Appolinário JC. Comorbidade psiquiátrica no paciente diabético. *Psiquiatria*. 2001; 34(3):82-5. (C)
9. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329:977-86. (A)
10. Rydall AC, Rodin GM, Olmsted MP, Devenyi RG, Daneman D. Disordered eating behaviour and microvascular complications in young women with insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1997; 336:1849-53. (C)
11. Rydall A. Effects of Eating Disorders in Adolescent girls and Young Wo-

- men with Type 1 Diabetes. *Diabetes Spectrum*. 2002; 15(2):90-4. (B)
12. Takii M, Uchigata Y et al. The relationship between the age of onset of type 1 diabetes and the subsequent development of a severe eating disorder by female patients. *Pediatr Diabetes*. 2010 August 18. PubMed PMID: 20723101. (A)
 13. Criego A. Eating Disorders and Diabetes: Screening and Detection. *Diabetes Spectrum*. 2009; 22(3): 143-6. (B)
 14. Takii M et al. The duration of severe Insulin omission is the factor most closely associated with the microvascular complications of type 1 diabetic females with clinical eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2008; 41:259-64. (B)
 15. Daneman D. Eating Disorders in Adolescent Girls and Young Adult Women with Type 1 diabetes. *Diabetes Spectrum*. 2002; 15(2):83-5. (B)
 16. Affenito SG, Backstrand JR, Welch GW, Lammi-Keefe CJ, Rodriguez NR, Adams CH. Subclinical and Clinical Eating Disorders in IDDM Negatively Affect Metabolic Control. *Diabetes Care*. 1997; 20:182-4. (C)
 17. Sztainer-Neumark D, Patterson J, Mellin A, Ackard DM, Utter J, Story M, Sockalosky J. Weight Control Practices and Disordered Eating Behaviours Among Adolescent Females and Males with type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25(8):1289-96. (C)
 18. Polonsky WP, Anderson BJ, Aponte JA, Lohrer PA, Jacobson AM, Cole CF. Insulin omission in females with IDDM. *Diabetes Care*. 1994; 17:1178-85. (A)
 19. American Psychiatric Association (APA) Work Group on Eating Disorders. Practice Guidelines for treatment of patients with eating disorders, 2002. (B)
 20. Marcus M. Adapting treatment for patients with binge-eating disorder. In: Garner D, Garfinkel P (Eds.). *Handbook of treatment for eating disorders*. New York: The Guilford Press, 1997. p.484-93. (B)
 21. Agras WS. Pharmacotherapy of bulimia nervosa and binge eating disorder: longer-term outcomes. *Psychopharmacology Bulletin*. 1992; 33(3): 433-6, 1992. (B)
 22. Davison K. Eating Disorders and Diabetes: Current Perspectives. *Canadian Journal of Diabetes*. 2003; 27(1):62-73. (A)
 23. Goebel-Fabri AE et al. Improvement and Emergence of Insulin Restriction in Women With Type 1. *Diabetes Diabetes Care*. 2011; 34:545-50. (A)
 24. Schmitt TL. Disordered eating in adolescent females with T1DM. *Nurse Pract*. 2012 Sep 10; 37(9):38-42.
 25. Markowitz JT et al. Brief Screening Tool for Disordered Eating in Diabetes. *Diabetes Care*. 2010; 33:495-501.

Avaliação do controle glicêmico

INTRODUÇÃO

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

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

Os valores de correspondência entre os níveis de HbA1c e os respectivos níveis médios de glicemia durante os últimos dois a quatro meses foram inicialmente determinados com base nos resultados do Diabetes Control and

Complications Trial (DCCT) (A).² Estudo conduzido mais recentemente reavaliou as correlações entre os níveis de HbA1c e os correspondentes níveis de glicemia média estimada (A),³ confor-

me mostra o Quadro 1. Note-se, por exemplo, que um resultado de HbA1c = 7% corresponderia, pelos padrões dos estudos originais, a uma glicemia média de 170 mg/dℓ. Agora, de acordo

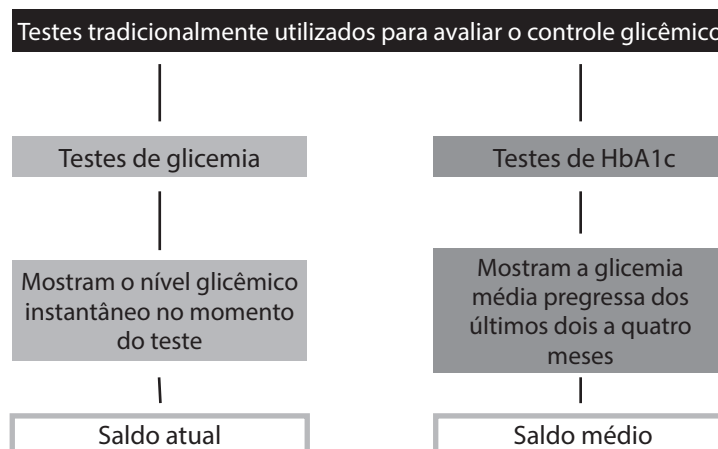


Figura 1 Testes tradicionais para avaliação do controle glicêmico.

QUADRO 1 Correspondência entre os níveis de HbA1c (%) e os níveis médios de glicemia dos últimos dois a quatro meses (mg/dℓ)

NÍVEL DE HbA1c (%)	ESTUDOS ORIGINAIS	NOVOS ESTUDOS
4	65	70
5	100	98
6	135	126
7 META – SBD/ADA	170	154
8	205	182
9	240	211
10	275	239
11	310	267
12	345	295

com os novos parâmetros, esse mesmo nível de HbA1c = 7% corresponde, na realidade, a um nível de glicemia média estimado de 154 mg/dℓ.

Tanto os testes de glicemia como os de HbA1c são considerados tradicionais para a avaliação do controle glicêmico. Mais recentemente, desde o início de 2008, dois outros parâmetros de avaliação do controle glicêmico foram desenvolvidos e ainda têm penetração muito baixa entre os médicos que cuidam do diabetes, pelo fato de não estarem totalmente familiarizados com as vantagens desses novos parâmetros. São eles: a glicemia média estimada (GME) (A)³ e a variabilidade glicêmica, um importante fator que vem sendo considerado como fator de risco isolado para as complicações do diabetes, independentemente dos valores

elevados de glicemia média (A).^{4,5} Assim, considerando os métodos tradicionais e as novas técnicas para avaliação do controle glicêmico, agora são quatro parâmetros que podem ser utilizados para tal fim, como mostra o Quadro 2.

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

CONCEITO E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DA HEMOGLOBINA GLICADA

No decorrer dos anos ou das décadas, a hiperglicemia prolongada promove o desenvolvimento de lesões orgânicas extensas e irreversíveis, que afeta os olhos, os rins, os nervos, os vasos gran-

des e pequenos, assim como a coagulação sanguínea. Os níveis de glicose sanguínea persistentemente elevados são tóxicos ao organismo por meio de três mecanismos diferentes: promoção da glicação de proteínas, hiperosmolaridade e aumento dos níveis de sorbitol dentro da célula. É mediante esse processo de glicação das proteínas que a glicose sanguínea se liga à molécula de hemoglobina (D),² conforme mostra a Figura 2.



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

QUADRO 2 Métodos novos e tradicionais para a avaliação do controle glicêmico

MÉTODOS TRADICIONAIS	MÉTODOS NOVOS
Testes de glicemia	Monitorização contínua da glicose CGMS = Continuous Glucose Monitoring System
Testes de HbA1c	Glicemia média estimada (Avaliada por meio de perfis glicêmicos)
	Variabilidade glicêmica (Avaliada mediante desvio-padrão)

QUADRO 3 Metas laboratoriais para caracterização do bom controle glicêmico

PARÂMETRO	METAS LABORATORIAIS	
	NÍVEIS DESEJÁVEIS	NÍVEIS TOLERÁVEIS
Hemoglobina glicada (A1c)	< 7% (em adultos)	7,5-8,5%: de 0 a 6 anos
		< 8%: de 6 a 12 anos
		< 7,5%: de 13 a 19 anos
		8%: em idosos
Glicemia de jejum e glicemia pré-prandial	< 110 mg/dℓ	Até 130 mg/dℓ
Glicemia pós-prandial	< 140 mg/dℓ	Até 180 mg/dℓ

Sociedade Brasileira de Diabetes. Algoritmo para o Tratamento do Diabetes Tipo 2 – Atualização 2009. Posicionamento Oficial SBD nº 3, 2009.

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

Tradicionalmente, a HbA1c tem sido considerada representativa da média ponderada global das glicemias médias diárias (inclusive glicemias de jejum e pós-prandial) durante os últimos dois a quatro meses. Na verdade, a glicação da hemoglobina ocorre ao longo de todo o período de vida do glóbulo vermelho, que é de aproxima-

damente 120 dias. Porém, dentro desse período, a glicemia recente é a que mais influencia o valor da HbA1c. De fato, os modelos teóricos e os estudos clínicos sugerem que um paciente em controle estável apresentará 50% de sua HbA1c formados no mês precedente ao exame, 25% no mês anterior e os 25% remanescentes no terceiro ou quarto mês antes do exame (D),² como mostra a Figura 3.

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

IMPORTANTE

Frequência recomendada para os testes de HbA1c:

Os testes de HbA1c devem ser realizados pelo menos duas vezes ao ano por todos os pacientes diabéticos e quatro vezes por ano (a cada três meses) por aqueles que se submeteram a alterações do esquema terapêutico ou que não estejam atingindo os objetivos recomendados com o tratamento vigente.

Para uma avaliação correta do resultado do teste de HbA1c, é necessário conhecer a técnica laboratorial utilizada na sua realização. Métodos laboratoriais distintos apresentam faixas de valores normais igualmente distintas. Em princípio, os laboratórios clínicos deveriam utilizar apenas os métodos laboratoriais certificados pelo National Glyco-hemoglobin Standardization Program (NGSP), o qual analisa o desempenho do método analítico utilizado e verifica se uma determinada técnica laboratorial é ou não rastreável ao método utilizado durante o estudo DCCT. Esses métodos certificados pelo NGSP medem especificamente a fração de hemoglobina glicada definida como HbA1c, que é a fração que efetivamente está relacionada com o risco cardiovascular. Para esse grupo de testes certificados, a faixa de normalidade varia de 4% a 6% e a meta clínica definida é de um nível de HbA1c < 6,5% ou < 7%, conforme recomendações de diferentes sociedades médicas (D).²

CONCEITO E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DOS TESTES DE GLICEMIA

Os testes de glicemia podem ser realizados por meio de técnicas laboratoriais tradicionais executadas por laboratórios clínicos ou pela prática do automonitoramento domiciliar que, quando realizada de modo racional,

pode proporcionar uma visão bastante realista do nível do controle glicêmico durante todo o dia, o que pode ser conseguido pela realização de perfis glicêmicos de 6 pontos (três testes pré-prandiais e três testes pós-prandiais realizados 2 horas após as principais refeições). Para pacientes insulinizados, recomenda-se a realização de mais um teste glicêmico durante a madrugada para a detecção de eventual hipoglicemia (D).⁶

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

O papel do AMG nos cuidados com os portadores de diabetes foi extensamente avaliado por uma conferência global de consenso, publicada como um suplemento do *The American Journal of Medicine*, de setembro de 2005. De acordo com este consenso, o AMG é uma parte integral, porém subutilizada, da estratégia integrada

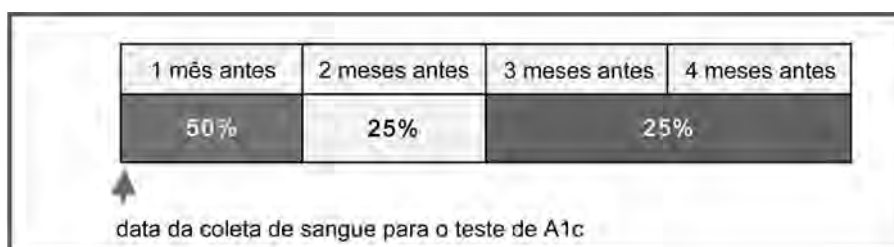


Figura 3 Impacto das glicemias mais recentes versus as “mais antigas” sobre os níveis de hemoglobina glicada.

de gerenciamento da doença, tanto em portadores de DM1 como de DM2. As diretrizes sobre as frequências recomendadas e os horários para a realização dos testes de glicemia variam entre as associações internacionais de diabetes. Além disso, por falta de informações, os pacientes frequentemente desconhecem as ações mais adequadas que deveriam tomar em resposta aos resultados da glicemia obtidos pelo AMG. O objetivo dessa conferência global de consenso foi definir o AMG como uma ferramenta de auxílio para otimizar o controle glicêmico e complementar informações proporcionadas pela HbA1c, além de detectar excursões pós-prandiais e padrões inaceitáveis de perfil glicêmico, ajudando os pacientes a avaliar a eficácia de suas ações de estilo de vida e de seu esquema terapêutico. O AMG também contribui para a redução do risco de hipoglicemia e para a manutenção de uma boa qualidade de vida (D).⁷

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

Ao definir o esquema de automonitoramento da glicemia, deve-se ter em conta o grau de estabilidade ou de instabilidade da glicemia, bem como a condição clínica específica em que o paciente se encontra em um determinado momento. As principais condi-

ções nas quais a frequência de testes deve ser ampliada estão descritas no Quadro 4 (D).⁶

Uma vez obtido o controle glicêmico e após certificar-se de que o paciente já tem conhecimentos operacionais suficientes para gerenciar seu controle glicêmico, a frequência de testes de glicemia deve ser ajustada de acordo com três critérios principais: tipo de diabetes, esquema terapêutico utilizado e grau de estabi-

lidade ou instabilidade do controle glicêmico, como mostra o Quadro 5.

IMPORTANTE

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

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

SITUAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA DE TESTES
NECESSIDADE MAIOR DE TESTES	PERFIL GLICÊMICO: SEIS TESTES POR DIA POR TRÊS DIAS NA SEMANA
Início do tratamento	
Ajuste da dose do medicamento	Testes pré-prandiais: antes do café da manhã, do almoço e do jantar
Mudança de medicação	Testes pós-prandiais: 2 horas após o café da manhã, o almoço e o jantar
Estresse clínico e cirúrgico (infecções, cirurgias etc.)	Testes adicionais para paciente do tipo 1 ou do tipo 2 usuário de insulina:
Terapia com drogas diabetogênicas (corticosteroides)	• Hora de dormir
Episódios de hipoglicemias graves	• Madrugada (3 horas da manhã)
HbA1c elevada com glicemia de jejum normal	

Adaptado de: Pimazoni Netto A, Lerário AC, Minicucci W, Turatti LA. Automonitoramento glicêmico e monitoramento contínuo da glicose. Posicionamento Oficial SBD nº 1. Revista Brasileira de Medicina. 2006; Suplemento Especial.¹

QUADRO 5 Fase de estabilidade: frequências sugeridas de testes de glicemia capilar, conforme a situação clínica

SITUAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA DE TESTES
NECESSIDADE MENOR DE TESTES	FREQUÊNCIA VARIÁVEL, CONFORME TIPO, TRATAMENTO E GRAU DE ESTABILIDADE GLICÊMICA
Condição clínica estável. Baixa variabilidade nos resultados dos testes, com HbA1c normal ou quase normal	Tipo 1: 3 testes ou mais <u>por dia</u> em diferentes horários, sempre Tipo 2 insulínizado: 3 testes <u>por dia</u> em diferentes horários, dependendo do grau de estabilização glicêmica Tipo 2 não insulínizado: pelo menos 2 a 4 testes <u>por semana</u> , em diferentes horários, dependendo do grau de estabilização glicêmica

Adaptado de: Pimazoni Netto A, Lerário AC, Minicucci W, Turatti LA. Automonitoramento glicêmico e monitoramento contínuo da glicose. Posicionamento Oficial SBD nº 1. Revista Brasileira de Medicina. 2006; Suplemento Especial.¹

CONCEITO E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DO MONITORAMENTO CONTÍNUO DA GLICOSE

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

detectadas mediante monitoramento contínuo (A).⁸

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

As principais indicações para o MCG estão resumidas no Quadro 6.

CONCEITO E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DA GLICEMIA MÉDIA SEMANAL E DA VARIABILIDADE GLICÊMICA

Novos conceitos e métodos de avaliação do controle glicêmico estão sendo mais intensamente divulgados durante este ano de 2008. Estudo clínico recentemente publicado ressalta a im-

portância da utilização do conceito de glicemia média, definindo as correlações matemáticas entre os níveis de HbA1c e os níveis médios de glicemia, de tal forma a priorizar a utilização das médias glicêmicas em substituição aos valores de HbA1c (A).³

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

A utilização esporádica e não estruturada de testes de glicemia capilar não fornece os elementos necessários para a avaliação completa do estado glicêmico. Por outro lado, a realização

QUADRO 6 Principais indicações reconhecidas pela SBD para a monitorização contínua da glicose

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

Os referidos ajustes incluem:

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

Quantificação da resposta a um agente antidiabético

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

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

Diagnóstico e prevenção da hipoglicemia assintomática e noturna

Diagnóstico e prevenção da hipoglicemia pós-prandial

de pelo menos três perfis glicêmicos diários de 6 ou 7 pontos (três glicemias pré-prandiais + três glicemias pós-prandiais + uma glicemia durante a madrugada para pacientes insulinizados) por semana permite estimar a glicemia média semanal (GMS) e viabilizar a avaliação do nível de controle glicêmico e da adequação da conduta terapêutica em curtíssimo prazo, quando esse método é utilizado em avaliações semanais durante o período de diagnóstico glicêmico e de ajustes terapêuticos.

Além disso, a glicemia média mostrou ser o melhor preditor de complicações macrovasculares no DM1 em comparação com a HbA1c, sendo provavelmente a melhor maneira de se avaliar o risco cardiovascular (A).⁹ Outros estudos em pacientes com DM1 confirmaram as correlações entre os níveis de HbA1c e os níveis médios de glicemia mediante sistemas de monitoramento contínuo da glicose (CGMS) (A).¹⁰⁻¹²

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

CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS SOBRE A UTILIZAÇÃO DA GLICEMIA MÉDIA SEMANAL PARA A AVALIAÇÃO DO CONTROLE GLICÊMICO

Uma nova abordagem intensiva de controle do diabetes foi desenvolvida pelo Grupo de Educação e Controle do Diabetes – Centro de Hipertensão e

Metabologia Cardiovascular do Hospital do Rim da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Esse método é uma derivação do automonitoramento domiciliar, que avalia o controle glicêmico do paciente por meio da realização de três perfis glicêmicos de 6 ou 7 pontos por semana. Os pacientes são atendidos semanalmente por uma equipe interdisciplinar e recebem monitor de glicemia e tiras reagentes necessárias para a realização dos perfis glicêmicos. Os resultados das glicemias são baixados para um computador e, com o auxílio de um *software* específico, calculam-se a média e o desvio padrão dos resultados semanais. Os novos parâmetros utilizados por esse método incluem a glicemia média semanal, a variabilidade glicêmica (desvio-padrão) e a análise gráfica do perfil glicêmico (C).

De posse desses dados, a equipe de atendimento pode verificar várias informações de importância, as quais permitem um ajuste semanal da conduta terapêutica com base na GMS, nos padrões de glicemia apresentados

pelos perfis glicêmicos e no desvio-padrão obtido a partir dos resultados dos perfis glicêmicos.

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

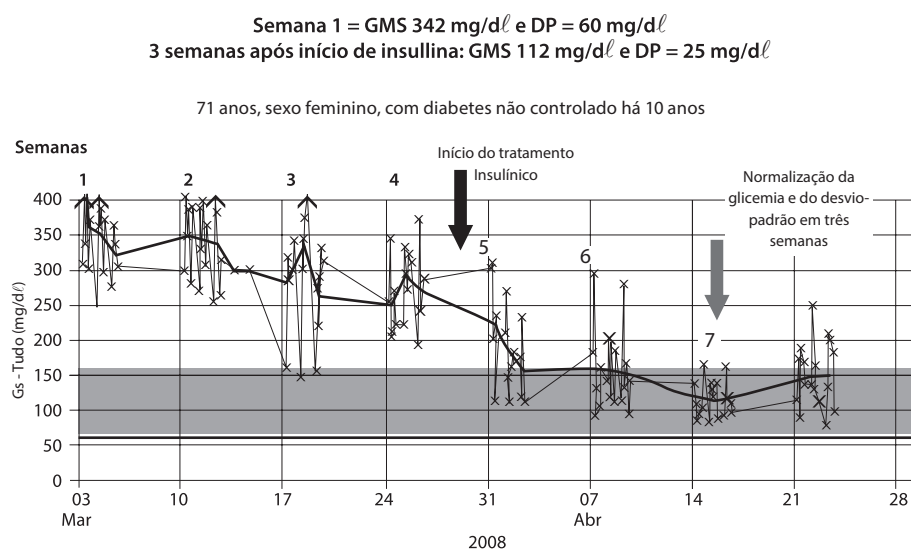


Figura 4 Gráfico de desempenho glicêmico mostrando normalização da glicemia e do desvio-padrão três semanas após o início da terapia insulínica. Redução da GMS de 342 mg/dl para 112 mg/dl e redução do desvio-padrão (expressão da variabilidade glicêmica) de 60 mg/dl para 25 mg/dl.

QUADRO 7 Recomendações e conclusões finais

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

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

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

A Roche Diagnóstica proporciona financiamento parcial do estudo clínico que está sendo conduzido sob a coordenação médica do autor junto ao Grupo de Educação e Controle do Diabetes – Centro Integrado de Hipertensão e Metabologia Cardiovascular – Hospital do Rim e Hipertensão da UNIFESP.

REFERÊNCIAS

- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2008. *Diabetes Care*. 2008; 31(Suppl 1):S12-S54.
- Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada – A1c. Posicionamento Oficial – 2004 – A Importância da hemoglobina glicada (A1c) para a avaliação do controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus: manifestações clínicas e laboratoriais. SBD, SBEM, ALAD, SBPC e FENAD. Abr 2004.
- Nathan DM et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008; 3:1-6.
- Monnie L, Colette C. Glycemic variability: Should we and can we prevent it? *Diabetes Care*. 2008; 31(Suppl. 2):S150-S54.
- Ceriello A, Esposito K, Picconi L et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2008; 57:1349-54.
- Pimazoni Netto A, Lerário AC, Minicucci W et al. Automonitoramento glicêmico e monitoramento contínuo da glicose. Posicionamento Oficial SBD nº 1. *Revista Brasileira de Medicina*. 2006; Suplemento Especial 1.
- Bergenstal RM et al. The role of self-monitoring of blood glucose in the care of people with diabetes: Report of a Global Consensus Conference. *The American Journal of Medicine*. 2005; 118(9A):1S-6S.

8. Klonoff DC. Continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1231-9.
9. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Mean blood glucose compared with HbA1c in the prediction of cardiovascular disease in patients. *Diabetologia*. 2008; 51(2):365-71.
10. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Relationship of A1c to glucose concentrations in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008; 1:381-5.
11. Wolpert HA. The nuts and bolts of achieving end points with realtime continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2008; 31 (Suppl. 2):S146-S49.
12. Nathan DM, Turgeon H, Regan S. Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia*. 2007; 50(11):2239-44.

Gerenciamento eletrônico do diabetes: usando a tecnologia para melhor controle metabólico do diabetes

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 melhora nos resultados do tratamento da doença, facilitaram o seu manejo e possibilitaram um entendimento mais profundo das variações glicêmicas e de como manejá-las.

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

- A bomba de infusão de insulina, que, embora tenha sido desenvolvida e seu uso difundido nos Estados Unidos a partir de 1970, no Brasil chegou há cerca de 15 anos e só agora começa a ser mais conhecida e prescrita.
- **Os sensores de glicose:** desde os de uso médico até os novos sensores de tempo real de uso individual.
- Os *softwares*, que, mediante o seu acesso, seja pela internet, seja pelo celular, permitem um gerenciamento mais eficaz do diabetes e das excursões glicêmicas pelo paciente, por seus familiares e pela equipe de saúde.

BOMBA DE INFUSÃO DE INSULINA

O objetivo da terapêutica com o sistema de infusão contínua (SIC) de insulina, mais comumente chamado de bomba de infusão de insulina, é simular o 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.

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

A bomba de infusão de insulina é um dispositivo mecânico com comando eletrônico, do tamanho de um *pager*, pesando cerca de 80 g a 100 g. Colocada externamente ao corpo, presa na cintura, pendurada por dentro da roupa ou no pescoço, a bomba de infusão deve ser usada ao longo das 24 horas do dia. Na maioria dos sistemas de infusão de insulina, a bomba é ligada a um tubo plástico fino, que tem uma cânula flexível de teflon, com uma agulha-guia, que é inserida sob a pele, geralmente no abdome, e, por ela, envia insulina ao tecido subcutâneo do paciente continuamente em microdoses,

de acordo com a dosagem previamente definida pelo médico. Outros locais de aplicação da cânula que podem ser usados, mas que geralmente têm uma menor absorção de insulina são a região lombar, as coxas e até mesmo os membros superiores.² Áreas com lipodistrofia, cicatrizes ou quaisquer outras alterações na pele devem ser evitadas.³ As bombas de insulina são muito precisas. A liberação de insulina durante as 24 horas é automática e feita por meio de uma programação prévia, podendo ser constante ou variável. Podem-se programar doses tão pequenas quanto 0,05 U/h, ou nenhuma insulina por algumas horas, adaptando-se às diferentes necessidades de cada período do dia.

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

Os implementos da bomba de infusão de insulina são:

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

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

O reservatório de insulina contém de 176 a 315 unidades de insulina, dependendo do tipo de bomba utilizado.³

Existem diversos tipos de conjuntos de infusão, com diferentes tipos de cateteres. São utilizados os seguintes tipos:

- De 6 mm, para pessoas com tecido subcutâneo normal ou pouco espesso.
- De 9 mm, para pessoas com tecido subcutâneo mais espesso, aplicado em 90° (Quick-set®, Ultraflex® e FlexLink®).
- De 17 mm, para uso geral, aplicado em 45° (Silhouette®, Tender®, Comfort® e Tenderlink®), ou menos, dependendo da quantidade de tecido celular subcutâneo.

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

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

O paciente deve ser alertado para carregar, nas suas viagens, frascos extras de insulina, acessórios para as bombas e seringas e/ou canetas contendo análogos sem pico e ultrarrápido, para o caso de acontecer algum

problema com o equipamento, com a bomba ou com o *kit* de infusão.

Já existem bombas sem fio (ainda não disponíveis no Brasil), nas quais a cânula é integrada à bomba e um controle remoto manual é usado para ajustar as doses e programar a liberação de insulina.³ Outras bombas (como a Medtronic Paradigm® Veo™), também não disponíveis no Brasil, possuem um mecanismo de suspensão automática da infusão de insulina (“low glucose suspend” ou “suspensão por hipo”). Elas são conectadas a um aparelho de monitorização contínua de glicose (MCG) e previnem hipoglicemias severas, suspendendo a infusão de insulina por 2 horas quando os níveis de glicose atingem valores muito baixos.^{5,6}

Mais recentemente, os estudos relacionados ao sistema chamado de “pâncreas artificial” vem ganhando cada vez mais destaque e são um grande desafio. Ainda em fase de testes, é uma tecnologia que busca combinar a monitorização contínua de glicose (MCG) com a bomba de infusão de insulina. Tem como objetivo melhorar o controle glicêmico, reduzir o risco de hipoglicemia e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Para isso, o sistema utiliza as informações vindas da MCG (leitura da glicemia em tempo real) para, por meio de complexos algoritmos – cálculos realizados por um *software* em um computador externo –, ajustar e liberar automaticamente a quantidade ideal de insulina necessária sem a necessidade de intervenção do paciente, como acontece nas bombas atualmente existentes.^{7,8}

INFUSÃO BASAL DE INSULINA

Cálculo da dose basal de insulina

A infusão basal geralmente representa 40% a 60% da dose total de insulina/

dia e seu objetivo é suprimir a produção de glicose entre as refeições, bem como durante a noite. Pode-se programar as bombas de infusão para liberar doses constantes ou variáveis a cada hora, durante as 24 horas, assim adaptando-se às necessidades variáveis dos diferentes períodos do dia, como, p. ex., o de maior resistência à ação da insulina, que ocorre nos períodos do alvorecer e do entardecer.⁹ A infusão de cada hora pode ser mais bem programada após realização de monitoramento contínuo de glicose, estabelecendo, assim, quais os horários de maior necessidade de insulina de cada paciente.¹⁰ Além disso, a dose da infusão basal pode ser mudada a qualquer momento durante as 24 horas do dia.

Dependendo do modelo, as bombas de infusão de insulina podem liberar taxas basais de 0,05 a 50 unidades/h (em gradações de 0,05 a 0,1 unidade) e podem ser programadas para até 48 diferentes taxas basais em 24 horas.⁷ Em alguns casos, sobretudo em crianças, podem-se usar doses tão pequenas quanto 0,1 unidade por hora, e até sustar a infusão de insulina por algumas horas. A dose basal total é calculada segundo a fórmula apresentada a seguir no Quadro 1.

QUADRO 1 Cálculo da dose basal de insulina

- a) Soma da insulina total/dia (N, L, glargina ou detemir) + (R, lispro ou asparte)*
- b) Redução de 10% a 20% da dose prévia se o paciente estiver bem controlado (hemoglobina glicada [HbA1c] < 6,5%) ou manutenção da dose total diária se o paciente não estiver controlado
- c) Divisão do total obtido por 2

* Dose previamente utilizada.

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

BOLUS DE REFEIÇÃO

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

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

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

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

As bombas mais modernas em uso no Brasil permitem alterar o modo e a duração do *bolus* que é usado para as refeições, utilizando esquemas de

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

Fator de sensibilidade e *bolus* corretivo

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

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

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

Esse fator também pode ser calculado para valores de glicemia em milimol/litro da seguinte forma: $11/\text{DTID}$ = diminuição da glicemia em milimol/l.³

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

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

Exemplo: $520 - 120 \text{ mg/\%} = 400/\text{fator de sensibilidade} = 400/50 = 8$ unidades de Novo-Rapid®

Sensibilidade à insulina e ajustes de doses

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

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

Algumas das bombas de insulina mais modernas têm *softwares* que a capacitam para calcular a dose da insulina a ser injetada na forma de *bolus*, considerando não só o consumo de carboidratos calculado pelo paciente e introduzido na bomba, mas, também, os resultados da glicemia medidos no momento da aplicação. A possibilidade

de inclusão de diferentes coeficientes de relação insulina/carboidrato, de fatores de correção variáveis de acordo com diferentes horários do dia e o cálculo da insulina residual e a correção automática da dose de insulina do *bolus* a ser liberado são outras características positivas dessas novas bombas.

INDICAÇÕES PARA A PRESCRIÇÃO DA BOMBA DE INSULINA

Além das indicações médicas que serão listadas a seguir, é importante observar que o paciente candidato à utilização da bomba de insulina deve ser motivado e ter capacidade de lidar com a bomba, responder a seus alarmes, monitorar a glicose de quatro a oito vezes por dia e calcular seu *bolus* refeição de acordo com a quantidade de carboidratos. As bombas de insulina não são apropriadas para pacientes que não atendam a esses critérios e não devem ser utilizadas para substituir uma pobre educação em diabetes e precária habilidade de automonitoramento.¹²

Indicações:

- Pacientes que estiverem com dificuldades para manter esquemas de múltiplas aplicações ao dia ou que, mesmo usando esses esquemas, ainda não consigam controle adequado (D).¹¹
- Quando houver controle inadequado da glicemia ou ocorrerem grandes oscilações glicêmicas.
- Ocorrência do fenômeno do alvorecer (*dawn phenomenon*) com níveis de glicemia de jejum > 140 a 160 mg/dL.
- Ocorrência do fenômeno do entardecer.
- Ocorrência de hipoglicemias frequentes e graves, hipoglicemia noturna frequente ou hipoglicemia assintomática (B).¹³⁻¹⁵

- Em pessoas com grandes variações das rotinas diárias ou com necessidade de maior flexibilidade no estilo de vida.¹⁶
- Cetoacidoses recorrentes.
- Gastroparesia.
- Portadoras de diabetes grávidas ou com intenção de engravidar.
- Todas as pessoas motivadas que desejem ter autocontrole (A).¹⁷

VANTAGENS DA TERAPIA COM BOMBA DE INFUSÃO DE INSULINA

As principais vantagens da terapia com bomba de insulina são:

- Eliminar a necessidade de múltiplas aplicações de insulina.
- Tornar mais fácil o controle do diabetes, permitindo ajuste mais fino da dose de insulina a ser injetada e liberar doses necessárias com mais exatidão do que com as injeções.
- Na maioria dos casos, podemos obter menores variações dos níveis de glicemia, melhorando a qualidade de vida e os níveis de HbA1c.
- Reduzir significativamente os episódios de hipoglicemias graves e assintomáticas (C).¹⁷
- Eliminar os efeitos imprevisíveis das insulinas de ação intermediária ou prolongada.
- Permitir a prática de exercícios sem exigir a ingestão de grandes quantidades de carboidratos.

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

glargina, resultando em maior reprodutibilidade dos níveis glicêmicos.

Outro fator que contribui para uma absorção mais constante da insulina é a utilização de um só local de aplicação a cada 2 a 3 dias por meio do uso de um cateter, trocado após este período de tempo, o que não ocorre quando é feito o rodízio dos locais de aplicação no esquema de MDI. Além disso, esse sistema elimina a maioria dos depósitos de insulina subcutânea que existem quando se usam doses maiores de insulina NPH ou as de ação mais prolongada. O controle glicêmico noturno é melhorado com as bombas de insulina, minimizando o aumento da glicemia anterior ao café da manhã (o fenômeno do alvorecer), observado em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) tratados com injeções de insulina.¹⁸

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

USO DE BOMBA DE INFUSÃO DE INSULINA NA GRAVIDEZ

O rígido controle glicêmico traz benefícios indiscutíveis tanto para a gestante diabética como para o feto e o recém-nascido. Esse controle pode ser atingido com estratégias terapêuticas que utilizam múltiplas injeções diárias de insulina ou bomba de insulina. Nas grávidas com diabetes, a terapêutica com a bomba de infusão de insulina permite diminuir as excursões glicêmicas, principalmente as glicemias pré-prandiais, melhorar o manejo do enjoo matinal e um reequilíbrio pós-parto mais facilitado. Por outro lado, alguns estudos relatam que a cetoacidose durante

a gestação (que pode ocorrer durante uma falha da bomba, por exemplo) tem consequências que podem ser preocupantes e que deve ser avaliada na indicação da terapia.³

Embora exista uma tendência a julgar superior o tratamento com bomba de insulina em mulheres com diabetes durante a gravidez em relação aos esquemas de múltiplas injeções diárias, a superioridade desse tipo de tratamento não foi confirmada por outros estudos.¹⁹

USO DE BOMBA DE INSULINA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Nas crianças com diabetes, uma das grandes dificuldades do tratamento é seguir uma dieta fixada em horários, quantidades e qualidade das refeições, além das variações da atividade física que ocorrem diariamente. Esses fatores podem resultar em grandes oscilações glicêmicas ao longo do dia. O uso do sistema de infusão de insulina permite diminuir as restrições dietéticas e melhorar o controle glicêmico nessa população, diminuindo o risco de hipoglicemia e melhorando a sua qualidade de vida, tornando-se uma opção terapêutica importante para esse grupo de pacientes.

Assim, todas as crianças portadoras de diabetes, independente da idade, podem ser potencialmente elegíveis para a terapia com bomba de insulina, desde que tenham pais motivados e aceitem realizar de seis a nove testes diários de glicemia, além de concordar em usar o aparelho.^{20,21}

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

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

FATORES QUE PREVEEM SUCESSO NA TERAPIA COM BOMBA DE INFUSÃO DE INSULINA

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

Os resultados de HbA1c são tão melhores quanto maior é o número de medidas de glicemias no dia, além de quanto mais vezes forem feitas correções de glicemias ao longo do dia, já que a maioria dos pacientes que mede a glicemia capilar cinco ou mais vezes por dia tem HbA1c médias < 7%.²² Além disso, embora essa terapêutica possibilite uma vida sem qualquer tipo de restrições alimentares, aqueles pacientes que preferem seguir uma dieta mais regrada, com horários e estilo de alimentação mais normal, contando corretamente os carboidratos e ingerindo dietas com menor teor de gorduras, costumam ter melhores resultados.

É fundamental também, para que o resultado do tratamento com bomba de infusão de insulina seja bom, que se meçam as glicemias capilares, no mínimo três vezes por dia antes das refeições. O ideal é que sejam medidas seis a oito vezes por dia nas pré-refeições e 2 horas após, além da hora de se deitar e duas vezes por semana, entre 3 e 4 horas da manhã. Só assim é possível alcançar melhor controle glicêmico com menos hiperglicemia, menos hipogli-

cemia assintomática e consequente melhora da qualidade de vida.⁹

COMPLICAÇÕES RESULTANTES DO USO DA BOMBA DE INFUSÃO DE INSULINA

Vários trabalhos mostram aumento das complicações em pacientes em uso de terapia com bomba de infusão de insulina quando em comparação com terapia com MDI e convencional, como infecção dos locais de aplicação, cetoacidose e coma hipoglicêmico.^{23,24} No entanto, é importante salientar que muitos desses trabalhos são anteriores à década de 1990, quando as bombas de infusão eram menos sofisticadas, com mecanismos de controle inferiores e menor tecnologia agregada do que os aparelhos atuais. Mesmo assim, ainda nos dias de hoje, existem complicações no uso dessa terapêutica, as quais serão descritas adiante.

Hiperglicemia/cetoacidose

Aumentos importantes das taxas de glicemia podem ocorrer sempre que houver interrupção do fluxo de insulina por causa do uso das bombas de infusão de insulina ultrarrápida, resultando em CAD, que pode ser prevenida, se a pessoa que usa a bomba fizer medições frequentes da glicemia e corrigir as alterações glicêmicas sempre que elas se manifestarem. A cetoacidose ocorre com a mesma frequência em pessoas com MDI e em pacientes com diabetes instável. Ademais, a frequência de cetoacidose é igual à dos pacientes em outras terapias, embora pareça haver leve vantagem a favor do uso da bomba de infusão de insulina.¹⁸

Como não é rara essa ocorrência, sobretudo no início da terapia, o paciente deve saber que hiperglicemias inexplicáveis e mantidas a despeito de

correções são uma indicação de que está havendo interrupção da liberação de insulina, mesmo que não tenha havido a mensagem de obstrução (*no delivery*) na bomba, e que, por isso, o conjunto de infusão deve ser trocado e a insulina ultrarrápida aplicada com caneta ou seringa no mesmo momento da troca do conjunto.

Infecções de pele

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

Falhas das bombas

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

Hipoglicemia

Embora ocorra, é muito menos frequente do que durante a terapia intensiva (MDI).¹⁷ Seus riscos podem ser diminuídos com medidas frequentes da glicemia, sobretudo antes das refeições, de madrugada e antes de dirigir. Erros de dose de *bolus* de refeição e de correção são causas frequentes de hipoglicemias. Pacientes com hipoglicemia assintomática parecem se beneficiar da terapêutica com bomba de infusão, tendo menos episódios dessa complicação após o início de seu uso. Além disso, pode-se interromper ou reduzir a infusão de insulina durante episódios de hipoglicemia.

Outras complicações

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

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

CONTRAINDICAÇÕES PARA O USO DA BOMBA DE INFUSÃO DE INSULINA

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

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

ABANDONO E DESCONTINUIDADE DO USO DE BOMBA DE INFUSÃO DE INSULINA

Os motivos mais comuns para abandonar a bomba de infusão de insulina são: inabilidade para usá-la, falta de suporte familiar em adolescentes, custo do tratamento ou distorção de imagem corporal.²³ Infecções de pele, problemas psiquiátricos, aumento da frequência e/ou severidade de hipoglicemias ou outras emergências são algumas indicações para descontinuidade do uso da bomba.³

VANTAGENS E DESVANTAGENS DA UTILIZAÇÃO DE BOMBA DE INSULINA

Principais vantagens da utilização da bomba de insulina:

- Elimina a necessidade de várias aplicações de insulina durante o dia.
 - Libera as doses necessárias com mais exatidão do que as injeções.
 - Frequentemente melhora os níveis de HbA1c.
 - Em geral, resulta em variações menores na oscilação habitual dos níveis de glicemia.
 - Torna mais fácil o controle do diabetes e possibilita um ajuste mais fino da dose de insulina a ser injetada.
 - Com frequência, melhora a qualidade de vida.
 - Reduz significativamente os episódios de hipoglicemia grave.
 - Possibilita a prática de exercícios sem exigir a ingestão de grandes quantidades de carboidratos.
- Principais desvantagens da utilização de bomba de insulina:
- Pode promover aumento de peso.
 - Pode desencadear CAD, se o cateter for desconectado ou obstruído por tempo prolongado.
 - Custo mais elevado entre as opções disponíveis de insulino terapia.
 - Para alguns pacientes, carregar uma bomba de insulina permanentemente pode ser desconfortável.
 - Requer treinamento especializado.

ASPECTOS EMOCIONAIS E QUALIDADE DE VIDA

A terapia de infusão contínua com bomba de insulina proporciona ao usuário maior flexibilidade com parcial

liberação da dieta, melhora o controle com exercício físico e promove maior facilidade com turnos de trabalho e viagens. Atua incisivamente no controle metabólico com menor frequência e gravidade dos episódios de hipoglicemia, melhor controle glicêmico e menores excursões glicêmicas, além de ter benefício sobre o controle de peso. Emocionalmente, diminui a ansiedade e aumenta a confiança no tratamento por parte do paciente e da família. Traz ao usuário maior independência e aceitação da doença, além de ter um índice de desistência baixo.²⁵



Figura 1 Paradigm®.



Figura 2 ACCU-CHEK® Spirit.

MONITORAMENTO CONTÍNUO DE GLICOSE (MCG) E SENSORES DE GLICOSE

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

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

Devido a esses fatores, começaram a desenvolver sistemas mais confortáveis e precisos para a avaliação contínua de glicemia. Assim, hoje, um grande número de equipamentos foi desenvolvido e testado: desde relógios de pulso que medem a glicose intersticial, lentes de contato que mudam de cor de acordo com os níveis de glicose da lágrima até sensores implantados e testados no tecido celular subcutâneo. Nesse caminho, muitos equipamentos foram abandonados depois dos primeiros testes, outros foram lançados comercialmente e abandonados após algum tempo e outros se firmaram como instrumentos importantes no controle das pessoas com diabetes.²⁶

No momento, no Brasil e nas Américas, o sistema de monitoramento contínuo de glicose (CGMS) é o único sensor médico em uso. O CGMS é um tipo de *holter* de glicose para uso pelo médico ou pelo laboratório.²⁷ Ele mede e registra os níveis de glicose no tecido celular subcutâneo e tem o tamanho de uma bomba de infusão de insulina. O sensor mede a glicose no fluido intersticial (que se correlaciona bem com a glicose plasmática), por meio de uma pequena cânula inserida sob a pele, semelhante ao *set* de infusão da bomba de insulina.²⁸

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

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

As leituras não são mostradas pelo visor durante os 3 dias de uso do equipamento. Para o seu funcionamento adequado, é fundamental que os usuários insiram, no mínimo, três medidas de glicemia capilar por dia na memória do monitor para permitir a calibração, além de registrarem todas as vezes que se alimentam, exercitam, injetam insulina e quando têm hipoglicemias. Além disso, os pacientes devem manter um registro de todas estas variáveis mais os horários, as quantidades e a qualidade das refeições. Esses dados são usados para melhor avaliação dos fatores que interferem no controle glicêmico.

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

As medidas apresentadas como gráficos ou tabelas tornam possíveis a identificação de padrões e tendências

de glicose que ocorrem durante as 24 horas do dia. O efeito das refeições nos níveis de glicemias das aplicações de insulina ultrarrápidas ou rápidas, das reações à hipoglicemia e ao exercício físico também pode ser percebido, além da hipoglicemia da madrugada, quando presente, facilitando, assim, mudanças e ajustes no tratamento tanto dos pacientes com DM1, como daqueles com DM2 e controle insatisfatório do diabetes.

Todos os pacientes com DM1, em insulinização intensiva ou não, grávidas com DM, com hipoglicemias frequentes, com DM2 e controle insatisfatório, ou mesmo aqueles com HbA1c normal, mas com muitos episódios de hipoglicemias, têm indicação, ao menos uma vez ao ano, de usar este instrumento de propedêutica (D).

O uso do CGMS possibilita o ajuste das glicemias das pessoas com DM, 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 dos *bolus* de refeição e correção. O Quadro 2 mostra as prin-

cipais indicações reconhecidas pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) para a realização do MCG, com base nas recomendações de Klonoff (A).²⁶

SENSORES DE USO PESSOAL E DE MEDIDA EM TEMPO REAL

São mais uma promessa de melhora no manejo do diabetes, tanto para pacientes com DM1 quanto com DM2 e aqueles que estão em esquemas de insulinização intensiva. Vários desses equipamentos já estão em uso. Outros estão em fase final de registro e de experimento clínico. A maioria é implantada no tecido celular subcutâneo (TCSC), apresentando a possibilidade de leituras de glicose em tempo real e de disparar alarmes de hipoglicemia e hiperglicemias.

Entre as vantagens apresentadas por esses sistemas, podemos citar: melhora nas excursões glicêmicas, redução na duração e gravidade dos episódios de hipoglicemias e melhora do controle glicêmico em pacientes com DM1 (B).^{29,30} Esse sucesso está relacionado com aderência ao uso dos sensores.²⁸

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

O sensor é introduzido no TCSC. Trata-se de um tubo pequeno, com uma agulha-guia, revestido internamente de glicose oxidase. A glicose medida tem seu valor transformado em impulsos elétricos, que são enviados pelo transmissor por meio de comunicação sem fio (radiofrequência) para o monitor. O monitor mostra em seu visor as medidas em tempo real.

As medidas de glicose, efetuadas pelo sensor a cada 1 a 5 minutos, são mostradas na tela do receptor, assim como gráficos dos resultados do monitoramento, dependendo do modelo, podendo armazenar os resultados para serem transferidos para um sistema de gerenciamento de dados via internet. É necessário calibração do aparelho com a inserção de resultados da glicose plasmática medidas pelo paciente em diferentes horas do dia.^{28,31} Por enquan-

QUADRO 2 Principais indicações reconhecidas pela SBD para o monitoramento contínuo da glicose

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

Os referidos ajustes incluem:

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

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

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

Diagnóstico e prevenção das hipoglicemias assintomática e noturna

Diagnóstico e prevenção da hipoglicemia pós-prandial

to, um dos dois equipamentos em uso no Brasil é o Guardian Real-Time® (Figura 3), um monitor contínuo de glicose que mostra a cada 5 minutos as medições da glicose lidas do subcutâneo em tempo real mediante um sensor. Ele disponibiliza no *display* do monitor: gráficos de 3, 6, 12 e 24 horas de monitoramento, setas de velocidade de oscilação das glicoses, alerta e dispara um alarme em condições limítrofes, previamente programadas para cada paciente, além do *status* do monitor e do sensor.

O outro sistema é o Paradigm REAL-Time 722 com Minilink® (Medtronic Comercial Ltda.) (Figura 4), que integra, em um só equipamento, a bomba de insulina e o monitor de glicose descrito anteriormente. Em breve, pelo menos mais um equipamento, o Navigator®



Figura 3 Guardian Real-Time®.

(Lab Abbott) (Figura 5), deve estar disponível no Brasil.³⁰

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

As medidas glicêmicas podem ser vistas nos receptores ou descarregadas diretamente em um computador, des-



Figura 5 Navigator®.

de que se possuam o *software* e o cabo de conexão (Dexcom®), ou vistas nos aparelhos receptores e armazenadas na internet para, posteriormente, serem vistas pela equipe de saúde. Isto é possível quando o paciente ou um membro da equipe de saúde faz um *upload* dos dados armazenados no receptor mediante um cabo ou espécie de *pen drive* especial que se conecta ao computador (Guardian® e Paradigm 722® com ComLink). O descarregamento destes dados é feito na *home page* do fabricante, que depois pode ser acessada pelo paciente, seu médico ou pela equipe de saúde, desde que seja usada a senha autorizada pelo paciente.



Figura 6. Conjunto Dexcom® com aplicador.



Figura 4. Paradigm REAL-Time 722 com Minilink®.

QUADRO 3 Características dos sensores de tempo real

	GUARDIAN® PARADIGM 722 COM MINILINK®	NAVIGATOR®	DEXCOM®
Área de alcance (wireless)	1,8 m	3 m	1,8 m
Alarmes	Sim	Sim	Não
Setas de tendências	Sim	Sim	Não
Resistente à água	Sim (90 cm por 30 min)*	Sim (90 cm por 30 min)	Não
Número mínimo de calibração/dia	Duas vezes/dia	Uma vez/dia	Duas vezes/dia
Frequência de medida de glicose	A cada 5 minutos	A cada 1 minuto	A cada 5 minutos

*Bomba não resistente à água.

OUTROS SISTEMAS E FERRAMENTAS: *SOFTWARES*, ACESSOS POR TELEMETRIA E TELEFONES CELULARES

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

GlicOnline® é um desses programas que já está disponível e que pode auxiliar o paciente, seus familiares e cuidadores e os profissionais da saúde a manejarem melhor o diabetes, já que possibilita, por meio de um *software* especialmente desenvolvido e utilizado por telefone celular, orientar o paciente em relação à dose de insulina tipo *bolus* adequada para a quantidade de carboidrato que está sendo ingerida e a glicemia do momento.³²

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

Outro sistema (este já comercial) que também promete facilitar o gerenciamento do diabetes por meio de página na internet é um programa desenvol-

vido nos Estados Unidos chamado de Nutrihand®, que já está traduzido para o português e disponível na internet.³³

Sistemas de gerenciamento do controle glicêmico de grande número de pacientes, mediante o envio das medidas de glicemia capilar obtidas por glicosímetros por telemetria para centros regionais com *softwares* aplicados, possibilitam gerenciar o controle glicêmico de um grande número de pacientes. Um desses sistemas, concebido e utilizado no Brasil é o Yara Telemedicine System (YTS).³⁴⁻³⁶

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

Os dispositivos BGStar® e iBGStarTM utilizam uma tecnologia que garante leituras de glicemia precisas e confiáveis, sem necessitar codificação. O BGStar® está também equipado com diversas funcionalidades, como alertas, programador de alarmes e notas para explicar os resultados. Ultracompacto, o iBGStarTM pode ser ligado a um iPhone® ou iPod touch® e permite a visualização dos resultados dos valores da glicose no sangue em uma tela tátil em cores. Pode também ser utilizado separadamente para fazer uma medição da glicose no sangue em qualquer altura. A aplicação do iBGStarTM Diabetes Manager foi especificamente concebida para tornar possível uma gestão fácil dos dados, bem como a sua transmissão aos profissionais da saúde.³⁷

Por fim, existem diversos aplicativos para *smartphones* criados com o intuito de ajudar o paciente diabético no registro das glicemias e controle das medicações utilizadas, permitindo, por meio de alarmes, maior atenção do paciente ao tratamento. Alguns desses aplicativos também confeccionam gráficos para análise das glicemias. São

exemplos destes aplicativos: Glucose Tracker, Glucose Buddy, Glucose Character, entre outros.³⁸

CONCLUSÃO

A terapia com bomba de infusão de insulina é tão segura quanto a MDI e tem vantagens sobre ela, sobretudo em pacientes com hipoglicemias frequentes, com um fenômeno do alvorecer importante, com gastroparesia na gravidez, em crianças e em pacientes com DM1 e com um estilo de vida errático. A terapia com bomba de infusão de insulina possibilita maior probabilidade de se alcançar melhor controle glicêmico com menos hipoglicemia, hipoglicemias assintomáticas e melhor qualidade de vida.^{18,24}

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

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

QUADRO 4 Recomendações e conclusões finais

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

- Diabetes Devices Michael J. Fowler, MD.
- 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 Editora; 2006.
- Pickup JC, Phil D. Insulin-Pump Therapy for Type 1. Diabetes Mellitus.
- Bode B, Weinstein R, Bell D, McGill J, Nadeau D, Raskin P et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: A randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25:439-44.
- 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 September; 5(5):1137-41.
- Choudhary P, Shin J, Wang Y, Evans ML, Hammond PJ, Kerr D, Shaw JAM, Pickup JC, Amiel SA. Insulin Pump Therapy With Automated Insulin Suspension in Response to Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2001 sept; 34.
- 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 Technology & Therapeutics*. 2013; 15(1).
- Beck RW, Calhoun P, Kollman C. Challenges for Outpatient Closed Loop Studies: How to Assess Efficacy. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2013; 15(1).
- Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999; 22 (11):1779-84.
- Bode B, Weinstein R, Bell D, McGill J, Nadeau D, Raskin P et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: A randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002 Mar; 25(3):439-44.
- ADA. Insulin infusion pump therapy. In: Klingensmith GJ, editor. Intensive diabetes management. 3rd ed. American Diabetes Association. 2003. p.102-20.
- Silvio E. Diabetes Facts and Guidelines. Inzucchi, M.D.
- Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1996; 19: 324-7.
- Hirsch IB, Farkas-Hirsch R, Creyer PE. Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetic patients with hypoglycemic unawareness. *Diabet Nutr Metab*. 1991; 4:41.
- Minicucci W, Figueiredo Alves ST, Araújo LR, Pimazoni-Netto A. O papel da bomba de insulina nas estra-

- tégias de tratamento do diabetes. Posicionamento Oficial SBD 2007 nº 6. Rev Bras Med. 2007; Suppl 6.
16. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lo-maglio J, Seshadri R. Insulina pump therapy: A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003; 26 (4):1079-87.
 17. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: Evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes (review). *Diabetes Care*. 2002; 25:593-8.
 18. Bode BW, Tamborlane WV, Davidson PC. Insulin pump therapy in the 21st century: Strategies for successful use in adults, adolescents and children with diabetes (review). *Postgrad Med*. 2002; 111:69-77.
 19. 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.
 20. Phillip M et al. Use of insulin pump therapy in the pediatric agegroup: 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.
 21. Kaufman FR, Halvorson M, Carpenter S, Devoe D, Pitukcheewanont P. View 2: Insulin therapy in young children with diabetes. *Diabetes Spectrum*. 2001; 14(2).
 22. Bode B. Insulina pump therapy. In: Lebovitz HE, editor. *Therapy for diabetes melito and related disorders*. 4th ed. American Diabetes Association; 2004. p. 224-31.
 23. Walsh J, Roberts R. *Pumping insulin*. 3rd ed. San Diego, CA: Torrey Pines Press; 2000.
 24. Minicucci WJ. Uso de bomba de infusão subcutânea de insulina e suas indicações. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008; 52(2).
 25. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in type 1 diabetes: Meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med*. 2008; 25:765.
 26. Klonoff DC. Continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2005; 28:1231-9.
 27. Gross TM, Mastrototaro JJ. Efficacy and reliability of the continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2000; 2(1):S19-26.
 28. Standards of Medical Care in Diabetes. 2012. Disponível em: <http://care.diabetesjournals.org/content/35/Supplement_1/S11.full.pdf+html>.
 29. 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 monitor. *Diabetes Care*. 2006; 29(1):44-50.
 30. 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 realtime continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2006; 29 (12):2730-2.
 31. Jay S. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion — An Historical Perspective. Skyler, M.D., M.A.C.P.
 32. Mastrototaro J, Shin J, Marcus A, Sulur G, for the STAR 1 Clinical Trial Investigators. The accuracy and efficacy of real-time continuous glucose monitoring sensor in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2008; 10(5).
 33. Disponível em: tylenavigator.com/ab_nav/. Acesso em: 16 ago 2008.
 34. Disponível em: conline.com.br. Acesso em: 10 ago 2008.
 35. Disponível em: trihand.com.br/. Acesso em: 16 ago 2008.
 36. Disponível em: <http://www.yaratelemedicine.com>. Acesso em: 16 ago 2008.
 37. Disponível em: fi-aventis.com.br. Acesso em: 28 nov 2010.
 38. Disponível em: <http://www.apple.com.br>. Acesso em: 20 nov 2010.

Diabetes e drogas antipsicóticas

DOENÇAS PSIQUIÁTRICAS

Os distúrbios emocionais e orgânicos nos pacientes com doenças psiquiátricas, tanto individualmente quanto no seu núcleo social, são enormes, podendo ser incapacitantes, além de estarem ligados a custos psicológicos, sociais e econômicos.

As doenças psiquiátricas apresentam uma frequência importante e devem ser tratadas, geralmente, por toda a vida. Na população dos Estados Unidos, encontra-se incidência pronunciada de várias doenças psiquiátricas, como esquizofrenia (1%), transtornos bipolares (2%) e depressão maior (8%) (B).¹ Quando analisadas as causas de morte desses pacientes, nota-se que, embora suicídio e acidentes representam 28% e 12%, respectivamente, cerca de 60% delas decorrem de causas orgânicas, em que os distúrbios cardiovasculares são os fatores mais importantes (B).²

Há mais de uma década, trabalhos já chamavam a atenção para uma associação entre esquizofrenia e diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), independentemente de fármacos, com relato inclusive da pouca probabilidade da interferência do tratamento medicamentoso (B).³ Os trabalhos mais consistentes relatam que os pacientes com esquizofrenia e distúrbios afetivos apresentam 1,5 a 2 vezes maior prevalência de diabetes e obesidade do que a população

geral (B).⁴ Estudos menores associam essas condições também a outros distúrbios psiquiátricos.

Enger *et al.* (B)⁴ recentemente publicaram dados mostrando incidência de 34% de síndrome metabólica em pacientes esquizofrênicos, portanto, superior ao encontrado na população geral. Chamaram a atenção também para o alto índice de tabagismo nesses pacientes, fator que, mesmo isoladamente, é muito importante na gênese dos problemas cardiovasculares. Além disso, encontraram aumento na frequência de arritmias (cerca de 60%), de infarto agudo do miocárdio (IAM) (100%) e de morte (50%), demonstrando alta morbimortalidade quando ocorre a associação desses eventos patológicos.

INTERAÇÃO ETIOLÓGICA

Desde 1960 já se dava atenção à interação gene-ambiente e sua relação com diabetes (B)⁵ quanto à hipótese do *thriftygenotype*, 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 este mecanismo, diminuindo com isso o metabolismo basal, com conseqüente aumento das gorduras visceral e total. Devido ao aumento atual da oferta alimentar,

cria-se, portanto, um ambiente propício para o desenvolvimento da síndrome metabólica (B).^{6,8}

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).⁷

Recentemente, foi sugerido que a manifestação de sintomas psicóticos seria em razão de uma interação de fatores genéticos e ambientais, havendo grande número de genes de suscetibilidade que, de modo individual, causaria apenas efeitos menores, mas, quando combinados, as suas ações levariam à interação com fatores ambientais, induzindo à psicose. Entretanto, esses genes ainda não foram identificados (B).^{9,10} 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).⁸

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 catecola-

minas e ativação do sistema renina-angiotensina (B).^{11,13} Thakore *et al.* (C)¹⁴ encontraram que, em uma população de pacientes portadores de esquizofrenia, os níveis de cortisol plasmático estavam aumentados em cerca de 90% e de gordura visceral, 250%. A hipótese do desenvolvimento da esquizofrenia pelo binômio estresse-vulnerabilidade (indivíduo geneticamente propenso, ao ultrapassar o seu limiar de tolerância ao estresse, poderá desenvolver esquizofrenia), além do conhecimento de que o estresse, com frequência, precede a doença e exacerba os sintomas da esquizofrenia, mostra, mais uma vez, a inter-relação da síndrome metabólica com a esquizofrenia. Além disso, dados da literatura direcionam para o fato de que o paciente com distúrbios psiquiátricos, em especial a esquizofrenia, apresenta, já ao diagnóstico, maior incidência de DM2 e sobrepeso/obesidade (B).²³

ANTIPSIKÓTICOS

Embora a esquizofrenia não seja uma doença curável, em muitos casos os sintomas e a evolução da doença podem ser bem controlados. Entretanto, o sucesso do tratamento com medicamentos antipsicóticos está intimamente relacionado com o percentual da resposta ao medicamento e à adesão. Os efeitos colaterais, bem como a falta de entendimento da doença e da necessidade do uso da medicação, poderão comprometer a devida utilização desses fármacos (B).¹⁵ Os sintomas das psicoses são divididos em dois grandes grupos:

- **Positivos:** alucinações, delírios etc.
- **Negativos:** isolamento, apatia, afetividade, diminuição de fatores cognitivos, entre outros.

ANTIPSIKÓTICOS 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).¹⁶ São chamados de antipsicóticos de primeira geração, convencionais ou típicos. Hoje ainda são encontrados vários componentes desse grupo, como: perfenazina, flufenazina, trifluoperidol, trifluoperazina, haloperidol, pimozida, tiotixeno, loxapina e penfluridol, entre outros.

O mecanismo de ação desses fármacos dá-se pelo antagonismo dos receptores (D2) dopaminérgicos, apresentando alta afinidade e levando, com esta ação, à importante melhora nos sintomas positivos (B).¹⁸ Esse fato corrobora a hipótese dopaminérgica (mudanças na transmissão dopaminérgica no cérebro seriam responsáveis pela esquizofrenia) (B).¹⁷

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. Estes efeitos colaterais levam ao desenvolvimento de estigmas, angústia e intolerância, ocorrendo, como consequência, uma diminuição na adesão ao tratamento (B).¹⁹ É importante, porém, salientar que são drogas de baixo custo econômico.

ANTIPSIKÓTICOS DE SEGUNDA GERAÇÃO

O novo avanço importante no arsenal terapêutico das doenças psicóticas ocorreu com o aparecimento dos antipsicóti-

cos de segunda geração ou atípicos. A primeira substância foi a clozapina, nos anos 1980 na Europa e nos anos 1990 nos Estados Unidos. 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 drogas apresentam em comum, como novidade, uma forte ação de antagonismo nos receptores serotoninérgicos 5-HT_{2a}, sendo esta ação responsável pelo aparecimento de efeitos benéficos nos sintomas negativos, como importante diminuição nos efeitos colaterais extrapiramidais (B),²⁰ mantendo, embora com menor intensidade, o antagonismo aos receptores D2 dopaminérgicos (B).¹⁷ Por serem mais bem tolerados e mais efetivos, passaram a ser, portanto, drogas de primeira linha para os que necessitam deste tipo de medicação. Em geral, os candidatos ao uso de antipsicóticos são pacientes com transtorno do espectro de esquizofrenia, transtorno bipolar, demência, depressão psicótica, autismo e distúrbios relacionados com o desenvolvimento (B).¹

Embora tenham causado avanço considerável na qualidade de vida dos pacientes, surgiram várias publicações mostrando a associação dos antipsicóticos atípicos a uma série de eventos indesejados, como aumento de incidência de DM2 e de doença cardiovascular (DCV), sonolência, ganho de peso e dislipidemia (B).^{22,23} Esses fatores causam, por conseguinte, diminuição da adesão ao tratamento (B).²⁴ Estes efeitos colaterais são bem mais frequentes

nos pacientes em uso de clozapina e olanzapina, menores naqueles utilizando risperidona e quetiapina e praticamente ausentes quando do uso de ziprasidona e aripiprazol.²⁵

Quanto ao diabetes e sua correlação com o uso de antipsicóticos, a literatura apresenta várias evidências (B).^{1,23} O uso desse grupo de drogas, além da possibilidade de causar o aparecimento do diabetes, pode agravar o controle glicêmico naqueles já previamente diagnosticados. Estas ações podem surgir com poucas semanas de uso da medicação, entretanto podem ceder com a retirada da droga. Quanto ao mecanismo fisiopatológico para essa complicação, que não é totalmente conhecido, existem suposições sobre a elevação da resistência à insulina causada por aumento de peso e alteração na distribuição da gordura corporal ou mesmo por ação direta nos tecidos sensíveis à insulina (B).^{1,21}

ANTIPSIÓTICOS MAIS RECENTES (B)^{26,27}

Existem antipsicóticos mais novos, como o aripiprazol, liberado pela Food and Drug Administration (FDA) em novembro de 2003. Ele apresenta mecanismos de ação diferentes dos antipsicóticos de segunda geração anteriores devido a:

a) Diferente ação nos receptores D2 dopaminérgicos: enquanto os outros antipsicóticos (primeira e segunda gerações) apresentam antagonismo, o aripiprazol é um agonista parcial dos receptores D2 dopaminérgicos (B).²⁷

Um agonista parcial age como estabilizador de sistema neurotransmissor, deslocando a dopamina dos seus receptores quando os níveis desta estão altos (hiperatividade), passando a estimular com menor intensidade. Além disso, quando os níveis de dopamina estão baixos (hipoatividade), eles estimulam

os receptores que estão pouco estimulados ou mesmo sem estimulação.

Existe a hipótese de que, nos pacientes com esquizofrenia, os níveis de dopamina estejam elevados em determinados sistemas (mesolímbico), normais em alguns (nigroestriatal) e baixos em outros (mesocortical). Quando administrada uma droga que é antagonista, ela 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, quando simulando hipoatividade, atuou como agonista (B).²⁸ Demonstrou-se que o sistema dopaminérgico tem ação de agonista parcial.

b) Ações nos receptores serotoninérgicos:

- **Receptores 5-HT2a:** o aripiprazol apresenta a mesma ação dos antipsicóticos de segunda geração, ou

seja, antagonismo levando à diminuição dos sintomas negativos e dos efeitos colaterais extrapiramidais (B).²⁹

- **Receptores 5-HT1a:** o aripiprazol apresenta atividade agonista parcial e pode, com esta ação, diminuir atividade ansiolítica e promover melhora na depressão, cognição, sintomas negativos e extrapiramidais nos esquizofrênicos (B).³⁰

Quando se observam os eventos adversos relacionados com cada grupo de drogas, 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 aparecimento e comprometimento do DM2, conforme Quadro 1 (B).^{1,26}

INTER-RELAÇÃO DO DIABETES COM OS ANTIPSIÓTICOS

Estudos têm identificado uma associação entre o uso de alguns antipsicóticos, sobretudo a olanzapina e a clozapina, com o aparecimento de eventos metabólicos adversos, como hipergli-

QUADRO 1 Antipsicóticos atípicos e anormalidades metabólicas (B)¹

DROGA	ANO	PESO	RISCO DM	DISLIPIDEMIA
Clozapina	1989	+++	+	+
Olanzapina	1996	+++	+	+
Risperidona	1993	++	0	0
Quetiapina	1997	++	0	0
Ziprasidona	2001	+	-	-
Aripiprazol	2002	+	-	-

(+) Efeito de aumento

(-) Sem efeito

(0) Resultados discrepantes

cemia, dislipidemia, resistência à insulina e DM2. Entretanto, estes eventos adversos não foram encontrados quando do uso de aripiprazol, ziprasidona e amisulprida (B).²¹ Estudo comparando o uso de aripiprazol *versus* placebo encontrou discreto aumento da glicemia de jejum em ambos os grupos, sendo esse incremento menor naqueles em uso de aripiprazol. Neste mesmo estudo, quando o alvo foi a hemoglobina glicada (HbA1c), houve redução em ambos os grupos (B).³¹

Devido à importante associação dos antipsicóticos atípicos com os componentes da síndrome metabólica, foi desenvolvido um consenso acerca da relação entre drogas antipsicóticas e diabetes (B).¹ Da discussão saíram recomendações e comentários como:

Avaliação do risco-benefício: apesar dos efeitos adversos citados, vários fatores devem ser valorizados, como natureza da condição psiquiátrica do paciente, metas, histórico da droga, adesão, efetividade da medicação, comorbidades, custo etc. Porém os riscos das implicações clínicas dos componentes da síndrome metabólica devem também influenciar a escolha da droga.

Monitoramento, se possível antes da prescrição dos antipsicóticos atípicos, determinando altura e peso, calculando o índice de massa corporal (IMC),

medindo a circunferência da cintura e a pressão arterial, além de dosar a glicemia de jejum e o perfil lipídico. Em seguida, devem-se monitorar estes dados periodicamente (Quadro 2).

Os profissionais de saúde, os pacientes, os membros da família e os cuidadores devem ter conhecimento da sintomatologia do diabetes. Se quaisquer destes itens vierem a ter alterações, deve-se iniciar tratamento adequado com um especialista. Para pacientes que desenvolvam agravamento na glicemia ou dislipidemia durante a terapia, recomenda-se trocar o antipsicótico por outro que não esteja associado a ganho de peso ou diabetes. O consenso salienta também que muitos dos trabalhos relacionados com os antipsicóticos ainda apresentam as mais variadas limitações, devendo no futuro surgirem mais estudos enfocando tópicos mais específicos.

Em 2007, foi criado o Consenso Brasileiro sobre Antipsicóticos de Segunda Geração e Distúrbios Metabólicos,³² tendo participado deste trabalho representantes de várias entidades (Programa Escola-Ciência [PROESC], Programa de Esquizofrenia [PRODESQ], Projeto Esquizofrenia [PROJESQ], Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica [ABESO], Sociedade Brasileira de Diabetes [SBD] e

Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia [SBEM]) e aceito como modo de monitoramento a tabela anterior, com a modificação de que o perfil lipídico seja anual. Neste consenso, os autores relatam que a associação de diabetes 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 antipsicóticos de segunda geração a ganho de peso e alteração no metabolismo da glicose e dos lipídios.

ANTIPSIKÓTICOS EM GESTANTES E CRIANÇAS

Estudos recentes vêm chamando atenção quanto aos efeitos dos antipsicóticos em mulheres grávidas, assim como em crianças e adolescentes.

Boden R *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 com o aumento da circunferência do crânio (macrocefalia). É sabido que crianças expostas aos antipsicóticos têm um risco duplicado de ser pequeno para a idade gestacional, independente do grupo de tratamento (B)³³.

QUADRO 2 Monitoramento

	BASAL	QUATRO SEMANAS	OITO SEMANAS	12 SEMANAS	TRÊS 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.

Em 2011, foi publicado o primeiro estudo retrospectivo avaliando os efeitos metabólicos dos antipsicóticos em crianças e adolescentes de 5 a 18 anos de idade. Os resultados revelaram um aumento de quatro vezes na taxa de incidência para o diabetes assim como de 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).³⁴

CONCLUSÃO

Estudos atuais chamam a atenção para os grandes benefícios que os antipsicóticos atípicos oferecem para determinados grupos de pacientes com distúrbios psiquiátricos. Entretanto, eventos adversos como ganho ponderal, aparecimento de dislipidemia e DM2 podem estar presentes quando do uso de determinados fármacos desse grupo de drogas. Nesse contexto, a prescrição de um antipsicótico deve valorizar, tanto no início quanto durante o acompanhamento do paciente, esta importante relação.

REFERÊNCIAS

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 NervMent Dis*. 2004; 192:19-27.
5. Neel J.V. Diabetes mellitus: A thrifty genotype rendered detrimental by progress? *Am J Hum Genet*. 1963; 14:353-62.
6. Neel JV. The thrifty genotype revisited. The genetics of diabetes mellitus. In: Kobberlong J, Tattersall R, editors. London: Academic Press. 1992; p. 283-293.
7. Lyssenko V, Groop L. Genetic susceptibility to the metabolic syndrome. The metabolic syndrome at the beginning of the XXI century: a genetic and molecular approach. In: Rios MS et al., editors. Madrid: Elsevier España. 2005; chapter 8, p. 134-42.
8. 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.
9. Jarskog LF, Perkins DO, Lieberman JA. The course and outcome of schizophrenia. In: Lieberman, editor. Science Press. 1998; 1-11.
10. Kelly J, Murray RM. What risk factors tell us about the causes of schizophrenia and related psychoses. *Curr Psychiatry Rep*. 2000; 2:378-85.
11. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N England J Med*. 1998; 338:171-9.
12. Chrousos GP. Glucocorticoid therapy. In: Felig P, Fhroman L, editors. *Endocrinology and metabolism*. 4 ed. Nova York: McGraw-Hill. 2001; chapter 14, p. 601-32.
13. Chrousos GP, Charmandari E, Kino T. Glucocorticoid action networks: An introduction to systems biology. *J Clin Endo Metab*. 2004; 89(2):563-4.
14. Thakore JH et al. *Intern J Obs*. 2002; 26:137-141.
15. Kane JM. Management strategies for the treatment of schizophrenia. *J Clinical Psychiatry*. 1999; 60(Suppl 12):13-17.
16. Creese et al. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science*. 1976; 192:481-3.
17. Seeman P, Niznik HB. Dopamine receptors and transporters in Parkinson's disease and schizophrenia. *FASEB J*. 1990; 4:2737-44.

QUADRO 3 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	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 no 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.

18. Freedman R. The choice of antipsychotic drugs for schizophrenia. *NEJM*. 2005; Editorials:1286-8.
19. Remington G, Chong SA. Conventional versus novel antipsychotics: Changing concepts and clinical implications. *J Psychiatry Neurosci*. 1999; 24:431-41.
20. Stip E. Novel antipsychotics: Issues and controversies. Typicality of atypical antipsychotics. *J Psychiatry Neurosci*. 2000; 25:137-53.
21. Newcomer JW. Metabolic risk during antipsychotic treatment. *Clinical Therapeutics*. 2004; 26(12): 1936-44.
22. Taylor DM et al. Atypical antipsychotics and weight gain – A systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2000; 101:416-32.
23. Newcomer JW et al. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2002; 59: 337-45.
24. Wirshing, DA et al. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63:856-65.
25. Lieberman JA et al. Effectiveness of antipsychotics drugs in patients with chronic schizophrenia. *NEJM*. 2005; 353:1209-24.
26. 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.
27. Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole and next generation of antipsychotics, part 1: "Goldilocks" actions at dopamine receptors. *J Clin Psychiatry*. 2001a; 62:841-2.
28. Kikuchi T et al. A new putative antipsychotic drug with both presynaptic and postsynaptic D2 receptor antagonist activity. *J PharmacolExpTher*. 1995; 274:329.
29. Byars A et al. Aripiprazole, a dopamine-serotonin system stabilizer. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2002; 12(suppl.3): S290.
30. Glennon RA et al. Serotonin receptor subtypes. In: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. Nova York: Raven Press. 1995; p. 419.
31. 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.
32. Consenso Brasileiro sobre antipsicóticos de segunda geração e distúrbios metabólicos. *Rev Bras Psiqu*. 2008; 30(1):75-85.
33. Boden R et al. Antipsychotics linked to Gestational Diabetes. *Arch. Gen Psychiatry*. 2012; 69 (7):715-21.
34. Andrade S et al. Antipsychotic medication use among children and risk of diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2011; 128: 1135-41.

Doença arterial obstrutiva periférica no paciente diabético: avaliação e conduta

IMPACTO DA DOENÇA ARTERIAL OBSTRUTIVA PERIFÉRICA NO PACIENTE DIABÉTICO

A doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) caracteriza-se pela obstrução aterosclerótica progressiva das artérias dos membros inferiores, afetando gradualmente e de maneira adversa a qualidade de vida dos pacientes. Muitos indivíduos são assintomáticos e cerca de um terço desenvolve claudicação intermitente (CI). Ao longo de cinco anos apenas 5% a 10% dos casos evoluem com isquemia crítica do membro e risco de amputação (A).¹ O mais importante é que a DAOP constitui um marcador essencial da aterosclerose sistêmica e do risco de complicações cardiovasculares e cerebrovasculares, como o infarto agudo do miocárdio (IAM) e o acidente vascular cerebral (AVC), em especial nos pacientes diabéticos. A aterosclerose é a maior causa de morte e invalidez em diabéticos, especialmente do tipo 2 (B).²

Em estudo ainda em andamento com pacientes claudicantes verificou-se que cerca de 43% dos indivíduos são diabéticos.³ A prevalência de DAOP é maior em pacientes diabéticos do que na população não diabética. Estima-se que 20% a 30% dos indivíduos diabéticos sejam portadores de DAOP, ainda que a prevalência real desta associação seja difícil de ser avaliada. Esta dificuldade se deve à ausência de sintomas, mascarados pela neuropatia periférica

em boa parte dos pacientes, e aos diferentes indicadores utilizados nas pesquisas epidemiológicas (A).⁴

A despeito do reconhecimento da DAOP como preditora de eventos isquêmicos, esta expressão da aterosclerose acessível à história e ao exame físico é pouco pesquisada pelos clínicos. O diagnóstico precoce da DAOP oferece uma oportunidade única de atuação sobre os principais fatores de risco e modificação do perfil cardiovascular, melhorando, assim, a mortalidade e a qualidade de vida dos pacientes (C).⁵

DIFERENÇAS DA DOENÇA ARTERIAL OBSTRUTIVA PERIFÉRICA ENTRE PACIENTES DIABÉTICOS E NÃO DIABÉTICOS

O processo aterosclerótico que atinge o paciente diabético é semelhante ao do indivíduo não diabético. Várias alterações no metabolismo do diabético aumentam o risco de aterogênese. A elevação da atividade pró-aterogênica nas células musculares lisas da parede vascular e da agregação plaquetária, além do aumento de fatores pró-coagulantes, da viscosidade sanguínea e da produção de fibrinogênio, são alguns desses mecanismos. Essas anormalidades vasculares podem ser evidentes antes mesmo do diagnóstico de diabetes e ainda aumentar com a duração da doença e com a piora do controle glicêmico. Todas essas alterações possuem ação deletéria sobre a

parede do vaso e sua reologia, ativando o processo aterosclerótico, desestabilizando a placa de ateroma e precipitando eventos clínicos.

As artérias de diabéticos apresentam mais calcificação de parede e maior número de células inflamatórias (B).⁶ As obstruções arteriais apresentam com mais frequência uma distribuição infrapatelar, acometendo vasos da perna (B).⁷ Estes fatos, associados a outras diferenças na fisiopatologia das lesões do pé diabético, implicam pior prognóstico desses pacientes, com maiores taxas de morbidade e mortalidade associadas à DAOP.

AVALIAÇÃO DO DIABÉTICO COM DAOP

APRESENTAÇÃO

Anamnese e exame físico, em geral, são suficientes para o diagnóstico de DAOP. Dor habitual em panturrilhas, desencadeada pela deambulação, que alivia após poucos minutos de repouso e que recorre ao se percorrer novamente a mesma distância, é característica de CI. A ausência ou redução dos pulsos arteriais periféricos, no contexto de fatores de risco para doença aterosclerótica e na presença de CI, é suficiente para fazer o diagnóstico de DAOP (C).⁸ Em fases mais precoces da DAOP, o paciente costuma ser assintomático ou apresentar CI. Em estágios mais avançados, o quadro clínico mais evidente

pode ser o de dor em repouso ou uma ferida que não cicatriza.

Ainda assim, muitos diabéticos que se apresentam com isquemia crítica dos membros não relatam história vascular prévia de DAOP (C).⁸ O quadro é aberto com ulcerações, feridas infectadas e gangrenas nos pés desencadeadas por trauma local ou infecções fúngicas interdigitais. A macroangiopatia da DAOP é apenas um dos fatores envolvidos na síndrome do pé diabético e, curiosamente, a isquemia é o fator determinante da lesão trófica podálica em menos de 10% destas urgências (C).⁸

Infelizmente, a avaliação criteriosa do pé diabético infectado é negligenciada com frequência nos hospitais de emergência, retardando o tratamento adequado e reduzindo as chances de salvamento do membro. A intervenção precoce sobre pequenas lesões infectadas de origem neuropática por meio de medidas relativamente simples, como desbridamento cirúrgico, antibioticoterapia e suporte clínico adequado, é suficiente para a resolução dessas lesões e evitar amputações maiores.

Um paciente capaz de caminhar sem queixas e que tenha pelo menos um dos pulsos podais facilmente palpáveis torna improvável a doença isquêmica clinicamente significativa e permite, portanto, uma intervenção mais simples e imediata, em geral no próprio local do atendimento inicial. Ao contrário, lesões predominantemente isquêmicas necessitam de abordagens mais complexas, nem sempre disponíveis em hospitais gerais de pronto-atendimento, devendo ser encaminhadas para centros de referência de cirurgia vascular para revascularização do membro. Apenas um esforço mantido e coordenado é capaz de reduzir as amputações de diabéticos nas

emergências, que, além de serem limitantes para os pacientes, têm sido associadas a maior risco de evolução para óbito.⁹

AVALIAÇÃO FUNCIONAL

A avaliação funcional do paciente com DAOP é baseada em classificações clínicas utilizadas na prática diária para definir o grau de comprometimento do membro afetado e também a conduta a ser seguida. A mais conhecida é a classificação de Fontaine, que define quatro níveis de comprometimento: I – assintomático; II – claudicação; III – dor em repouso; e IV – lesão trófica.

A classificação de Fontaine traduz a história natural da DAOP desde suas fases iniciais até a isquemia crítica. Mediante esta classificação é possível definir a conduta (cirúrgica ou clínica) no tratamento da DAOP. Os estágios I e II são considerados para tratamento clínico, e os estágios III e IV representam isquemia crítica e devem ser tratados, de preferência, por meio de intervenção cirúrgica (Quadro 1).

Em pacientes diabéticos com DAOP, esta avaliação pode estar prejudicada pela ausência de sintomas devido à neuropatia periférica, mascarando estágios avançados da DAOP. Da mesma maneira, a presença de infecção pode agravar lesões tróficas, inicialmente pe-

quenas, em pacientes com isquemia moderada do membro e que não seriam candidatos à revascularização do membro se não houvesse o comprometimento infeccioso associado (C).¹⁰

MEDIDAS DE PRESSÃO SEGMENTAR

O índice tornozelo-braço (ITB) é um teste não invasivo, reproduzível e razoavelmente acurado para a identificação e determinação da gravidade da DAOP.¹¹ O ITB é a razão entre a pressão sistólica do tornozelo (numerador) e a pressão sistólica braquial (denominador). Por meio de um *Doppler* portátil e um manguito de pressão é possível realizar o teste ambulatorialmente ou à beira do leito. São considerados normais valores entre 0,9 e 1,3. O ITB deve ser realizado em qualquer paciente com sintomas de DAOP. O consenso da Associação Americana de Diabetes (ADA) recomenda que o ITB seja realizado em todos os indivíduos diabéticos com mais de 50 anos (Quadro 2).

Quanto menor o ITB, mais significativa é a obstrução arterial. Um índice < 0,5 é fortemente sugestivo de sintomas. O exercício aumenta a sensibilidade do teste e a medida do ITB pós-exercício ajuda no diagnóstico diferencial entre outros tipos de dores nas pernas.¹²

QUADRO 1 Classificação de Fontaine: recomendações de tratamento

CLASSIFICAÇÃO DE FONTAINE	CONDUTA
I – Assintomático	Tratamento clínico: controle dos fatores de risco
II – Claudicação	Tratamento clínico: exercícios sob supervisão e farmacoterapia. A cirurgia pode ser considerada em caso de falha do tratamento clínico e/ou lesões arteriais focais. Indicada, eventualmente, também em casos de claudicação incapacitante
III – Dor em repouso	Isquemia crítica (risco de perda iminente do membro), intervenção essencial e imediata
IV – Lesão trófica	

QUADRO 2 Índice tornozelo-braço: recomendações para realização do teste

RECOMENDAÇÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
Qualquer paciente diabético com sintomas sugestivos	B
Qualquer paciente entre 50 e 69 anos com diabetes ou outro fator de risco cardiovascular	B
Qualquer paciente > 70 anos	B
Qualquer paciente diabético > 50 anos	C

O ITB tem valor limitado em artérias calcificadas, que se tornam incompressíveis e determinam índices falsamente elevados (> 1,4). Ainda assim, um ITB aumentado também é preditivo de risco de eventos cardiovasculares e, neste caso, outros testes não invasivos devem ser considerados para definir o diagnóstico de DAOP (B).¹³

Uma alternativa à calcificação arterial é a medida da pressão sistólica do hálux (PSH). As artérias digitais costumam ser poupadas pela calcificação de Monckeberg, que acomete a camada média das artérias de maior calibre.¹⁴ Pressões < 40 mmHg estão associadas à progressão da DAOP para gangrena, ulceração e necessidade de amputação (A).¹⁵

A pressão parcial transcutânea de oxigênio (TcPO₂) é outro método não invasivo de avaliação da perfusão periférica em DAOP que pode substituir o ITB no caso de artérias calcificadas, embora não seja utilizado com frequência na prática clínica. Valores < 30 mmHg estão associados a dificuldade de cicatrização de lesões e amputações (D).⁴

ESTUDOS DE IMAGEM

Os estudos de imagem não devem ser utilizados como exames diagnósticos, mas devem ser indicados quando a revascularização é considerada uma provável opção terapêutica (D).¹⁰ EcoDop-

pler (ou *duplex-scan*) é uma técnica não invasiva que fornece informações anatômicas e hemodinâmicas do vaso estudado. Por meio da ecografia vascular é possível avaliar velocidades de fluxo, identificar e graduar estenoses, além de medir a espessura da parede arterial e analisar a morfologia da placa de aterosclerose. É um exame relativamente barato e pode ser repetido inúmeras vezes, sendo muito utilizado no acompanhamento pós-operatório de diversos tipos de revascularização. Sua principal desvantagem é o fato de depender do operador. A presença de grandes placas calcificadas também pode prejudicar a acurácia do exame.

A arteriografia convencional ou por subtração digital é considerada o padrão-ouro dos estudos de imagem vascular. Como mencionado anteriormente, não deve ser utilizada como método diagnóstico, mas pode ser indicada pelo cirurgião quando se vislumbra a necessidade de revascularização do membro, mesmo sem a realização de nenhum outro teste não invasivo previamente. É um método que acarreta riscos inerentes à punção arterial e ao uso de cateteres angiográficos, além da possibilidade de nefrotoxicidade pelo contraste iodado.

Com a evolução da angiorressonância magnética e da angiotomografia (angio-TC), a arteriografia convencional vem sendo amplamente substituída como método de imagem vascular pré-

operatório em razão do caráter ambulatorial e menos invasivo destes dois métodos. Outra razão é que, com o advento da cirurgia endovascular, a angiografia tornou-se um exame peroperatório associado ao procedimento terapêutico, procurando-se, assim, evitar punções arteriais repetidas e o incremento do risco do contraste iodado. Neste quesito, a ressonância magnética (RM) ainda leva vantagem sobre a angio-TC.

CONDUTA NA DAOP EM PACIENTES DIABÉTICOS

A DAOP, tanto em pacientes diabéticos quanto em não diabéticos, é um poderoso marcador do processo aterosclerótico sistêmico. Menos de 5% dos portadores de claudicação serão submetidos à amputação do membro ou à cirurgia de revascularização ao final de cinco anos. No entanto, um terço desta mesma população apresentará AVC ou IAM. Estudos epidemiológicos prévios demonstraram pior sobrevida de pacientes com DAOP quando em comparação com a população geral. Pacientes diabéticos com DAOP apresentam mortalidade ainda mais alta e mais precoce do que os não diabéticos.

Além da modificação do perfil cardiovascular destes pacientes, é necessário intervir nos sintomas isquêmicos nos membros. Apenas uma avaliação individualizada de cada paciente é capaz de identificar o grau de comprometimento vascular e definir a melhor abordagem terapêutica. A intervenção cirúrgica está restrita a situações de perda iminente do membro por isquemia crítica ou, excepcionalmente, em pacientes com claudicação incapacitante. Portanto, a conduta na DAOP é baseada em dois pilares: o controle dos fatores de risco e o tratamento dos sintomas isquêmicos periféricos.

CONTROLE DOS FATORES DE RISCO

DAOP e diabetes estão associados a aumento significativo no risco de eventos cardiovasculares, e a modificação agressiva destes fatores está associada a maior sobrevida destes indivíduos. Menos da metade dos indivíduos diabéticos portadores de DAOP oferece atenção adequada a este aspecto da doença aterosclerótica, embora provavelmente esta seja a opção mais fácil e mais efetiva para melhorar a qualidade de vida e o prognóstico da doença. Além dos fatores de risco cardiovasculares, o próprio pé diabético deve ser considerado um fator de risco. Este “pé de risco” neuropático e isquêmico é mais suscetível ao aparecimento de lesões e infecções fúngicas mediante portas de entrada, as quais podem colocar em perigo a viabilidade de todo o membro (Quadro 3).

- **Tabagismo:** o fumo é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento e a progressão da DAOP. A quantidade e a duração do tabagismo se correlacionam diretamente com a progressão da DAOP (A).¹⁶ A interrupção do fumo aumenta a sobrevida de pacientes com DAOP (A).¹⁷
- **Controle glicêmico:** vários estudos têm demonstrado que o controle

agressivo da glicemia é capaz de reduzir a incidência de complicações microvasculares, mas não aquelas relacionadas com a DAOP. As diretrizes atuais da ADA recomendam uma hemoglobina glicada (HbA1c) < 7% como meta de tratamento do diabetes, mas sugerem níveis individualizados o mais próximo dos valores normais (< 6%); porém é incerto que esse controle tenha influência sobre a evolução da DAOP (D).¹⁸

- **Hipertensão:** o tratamento da hipertensão reduz o risco cardiovascular, embora o efeito do controle pressórico intensivo em pacientes com diabetes e DAOP ainda não esteja definido. O United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) mostrou que não há efeito sobre o risco de amputação. Neste grupo de alto risco cardiovascular, recomenda-se o controle pressórico agressivo (< 130/80 mmHg) a pacientes diabéticos e com DAOP como maneira de reduzir o risco cardiovascular (A).¹⁹
- **Dislipidemia:** vários estudos têm demonstrado que a terapia antilipídica reduz de modo significativo o número de eventos cardiovasculares em pacientes sabidamente portadores de doença coronária-

na. Embora não haja estatísticas específicas de pacientes diabéticos com DAOP, recomenda-se um alvo para LDL < 70 mg/dℓ a este grupo de alto risco (B).²⁰ O consenso de ADA estabelece uma LDL alvo < 100mg/dℓ (A).²¹

- **Antiagregação plaquetária:** uma metanálise com 145 séries controladas de terapia antiagregante (a maioria com uso de ácido acetilsalicílico) mostrou redução de 27% no número de IAM, AVC e mortes vasculares (A).²² Outro estudo, com quase 20 mil pacientes, o Clopidogrel versus Aspirin in Patients At Risk of Ischaemic Events (CAPRIE), mostrou redução de 8,7% para a ocorrência de IAM, AVC ou morte vascular. Em um subgrupo de 6 mil pacientes com DAOP, sendo um terço de indivíduos diabéticos, a redução do risco foi ainda maior com o clopidogrel: 24%, quando em comparação com o ácido acetilsalicílico (A).²³ Com base nesses resultados, o clopidogrel foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para a redução de eventos vasculares em todos os pacientes com DAOP.
- **Cuidados com o pé diabético:** o cuidado adequado com o pé é fundamental na redução do risco de complicações e perda do membro. A neuropatia influencia fortemente a apresentação clínica e a evolução das lesões no pé diabético, já que a dor causada pela isquemia crônica pode ser mascarada pelas alterações neuropáticas nos pés (C).⁴ O pé neuroisquêmico é mais suscetível a ulcerações traumáticas, infecção e gangrena. Por conta desses fatores, diabéticos com DAOP e neuropatia são mais propensos a lesões avançadas quando em comparação com os não diabéticos.

QUADRO 3 Fatores de risco e alvo de tratamento em DAOP

FATOR DE RISCO	ALVO DO TRATAMENTO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
Dislipidemia	DAOP sintomática LDL < 100 mg/dℓ	A
	DAOP + história de AEO em outros territórios LDL < 70 mg/dℓ	B
Hipertensão	Níveis pressóricos < 130/80 mmHg	A
	Betabloqueadores não são contraindicados	A
Diabetes	HbA1c < 7% ou o mais próximo possível de 6%	C

DAOP: doença arterial obstrutiva periférica; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HbA1c: hemoglobina glicada ou glicosilada.

Além da neuropatia, a distribuição mais distal da DAOP (preferencialmente artérias infrapatelares) favorece a evolução silenciosa do quadro isquêmico crônico, que costuma ser subestimado até que lesões avançadas aconteçam (B).⁶ A utilização criteriosa e multidisciplinar de práticas como a utilização de palmilhas e órteses especiais, calçados confortáveis e personalizados, curativos apropriados, repouso, antibioticoterapia e desbridamentos, associados ou não à revascularização, tem impacto significativo na evolução das feridas e não deve ser negligenciada como terapêutica dessas lesões multifatoriais (B).²⁴ A educação continuada de todos profissionais de saúde envolvidos, pacientes e familiares (B)²⁵ e a implementação de programas governamentais de prevenção do pé diabético (B)²⁶ são fundamentais na redução dos riscos de amputação do diabético.

TRATAMENTO DOS SINTOMAS DA DOENÇA ARTERIAL OBTURATIVA PERIFÉRICA

O sintoma mais frequente da DAOP é a CI. Dificilmente, pacientes claudicantes evoluem para isquemia crítica do membro. Apesar da evolução benigna, a CI impõe uma restrição real ao estilo de vida, com a limitação da velocidade e da distância de marcha, atrofia e disfunção progressiva dos membros inferiores. O tratamento da CI se apoia na prática de exercícios e na farmacoterapia específica. Em estágios mais avançados da DAOP, a isquemia crítica coloca em risco a viabilidade do membro afetado. Nesses casos, o tratamento visa a restabelecer de imediato a perfusão distal, com o objetivo de controlar a dor isquêmica em repouso, cicatrizar

as lesões tróficas e manter o membro funcional.

- **Exercícios de reabilitação:** a prática de exercícios regulares é a principal medida terapêutica para a CI. Já está bem estabelecido que estes programas de reabilitação devem incluir caminhadas diárias, com intervalos de repouso e distâncias progressivamente crescentes (A).²⁷ É muito importante que sejam realizados sob supervisão e tenham uma duração mínima de três meses antes de se obterem resultados significativos. A aderência ao tratamento físico tem como vantagem adicional estimular outras mudanças no estilo de vida e melhorar o perfil do risco cardiovascular do paciente (A).²⁸
- **Terapia medicamentosa da CI:** duas drogas foram aprovadas pela FDA para o tratamento da CI: pentoxifilina e cilostazol. Apesar de alguns trabalhos iniciais terem demonstrado incremento da distância de marcha de claudicantes, outros mais recentes afirmam que a pentoxifilina não é mais efetiva que o placebo (A).²⁹ Uma revisão recente concluiu que o cilostazol é

a melhor opção, com base em evidências para o tratamento da CI. Em pacientes diabéticos com CI, o cilostazol não mostrou diferenças significativas nos efeitos quando em comparação com indivíduos não diabéticos (A).³⁰ O cilostazol é contraindicado a pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva e disfunção hepática ou renal graves (Quadro 4).

- **Revascularização do membro:** a presença de lesão trófica ou dor em repouso caracteriza a isquemia crítica e o risco de perda iminente do membro. Nesta situação, a revascularização está indicada para salvamento do membro isquêmico e a intervenção, seja ela por cirurgia aberta (convencional) ou por via endovascular, não deve ser postergada.

A claudicação incapacitante é caracterizada pela forte interferência no estilo de vida de alguns pacientes, limitando atividades laborativas ou, em especial, as relacionadas com o lazer. Nesses casos, a revascularização do membro deve ser considerada quando ocorre falha no manejo clínico, geralmente após um período mínimo de três a seis meses de

QUADRO 4 Principais drogas utilizadas para tratamento da claudicação intermitente

EVIDÊNCIA SUFICIENTE OU PROVÁVEL	EVIDÊNCIA INSUFICIENTE
Cilostazol	Pentoxifilina
Naftidrofurila	Antiagregantes plaquetários
Carnitina	Vasodilatadores
Propionil-L-carnitina	L-Arginina
Estatinas	Prostaglandinas
	Buflomedil
	Ginkgo-biloba
	Vitamina E
	Quelação

tratamento. Por outro lado, em pacientes que apresentam obstruções focais localizadas em segmentos arteriais proximais, em que se antecipa baixo risco e bons resultados a longo prazo, a cirurgia pode ser considerada sem a necessidade do tratamento clínico inicial. Portanto a presença de claudicação incapacitante é uma indicação relativa de revascularização do membro com DAOP, requerendo bom senso e esclarecimento ao paciente e a seus familiares quanto aos riscos inerentes ao procedimento indicado e seus resultados ao longo do tempo.

A revascularização mediante cirurgia de *bypass* oferece excelentes resultados no tratamento da DAOP com isquemia crítica e não há diferenças nas taxas de funcionamento do enxerto entre diabéticos e não diabéticos (A).⁷ O *bypass* com veia safena tem sido o procedimento de escolha para pacientes com diabetes e doença arterial infrapatelar, pois é o método mais previsível e durável de revascularização do membro (B).¹⁰ A revascularização por cirurgia aberta apresenta excelentes resultados, com taxas de salvamento

de membro em torno de 80% em cinco anos (A).³¹

No entanto, os procedimentos endovasculares são realizados com frequência cada vez maior (A)^{32,33} e atualmente já representam a primeira escolha no tratamento de obstruções em algumas regiões anatômicas. É o caso do território aortoiliaco, onde as taxas de funcionamento em médio e longo prazos são comparáveis às da cirurgia aberta, mas com morbimortalidade menor (B).¹⁰

O sucesso da técnica endovascular está mudando rapidamente o conceito de revascularização, cujo alvo principal tornou-se a cicatrização das lesões tróficas. Embora o sucesso técnico imediato seja alto, o funcionamento a longo prazo com a angioplastia ainda é baixo, em especial no território infrainguinal e nas artérias infrapatelares de pacientes diabéticos. O curioso é que, embora as reestenoses sejam frequentes, o impacto sobre a viabilidade do membro parece pequeno. O provável é que isso ocorra porque as artérias tratadas permanecem abertas tempo suficiente para possibilitar a cicatrização das lesões

tróficas do pé isquêmico temporariamente revascularizado (C).⁸

Os dois tipos de procedimentos não são excludentes entre si e podem de fato ser associados para atingir melhores resultados na revascularização do membro afetado. A escolha entre as duas técnicas é uma decisão complexa, que deve ser baseada caso a caso, levando-se em conta o benefício esperado e o risco associado a cada procedimento.

Vários fatores podem impossibilitar a revascularização do membro: falta de condições clínicas do paciente por sepse e/ou outras comorbidades, membro disfuncional por anciloses ou destruição avançada do pé pela gangrena, ausência de veia adequada para o procedimento e doença arterial difusa sem possibilidade de revascularização. Estas são algumas situações em que a revascularização não é possível. Nestes casos, a amputação do membro pode ser a única opção de intervenção, em especial quando se antevê uma evolução arrastada de curativos e antibioticoterapia prolongada com poucas chances de cicatrização e de melhora efetiva da qualidade de vida do paciente (C).⁵

QUADRO 5 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
A aterosclerose é a maior causa de morte e invalidez em diabéticos, especialmente do tipo 2	B
Ao longo de cinco anos apenas 5% a 10% dos casos de pacientes com DAOP evoluem com isquemia crítica do membro e risco de amputação	A
A interrupção do fumo aumenta a sobrevivência de pacientes com DAOP	A
A prática de exercícios regulares é a principal medida terapêutica para a CI. Programas de reabilitação devem incluir caminhadas diárias, com intervalos de repouso e distâncias progressivamente crescentes	A
Recomenda-se controle pressórico agressivo (< 130/80 mmHg) a pacientes diabéticos e com DAOP para reduzir o risco cardiovascular	A
Betabloqueadores não são contraindicados no controle da hipertensão arterial	A
Recomenda-se um alvo terapêutico de LDL < 70 mg/dl para pacientes diabéticos com DAOP	B
Os procedimentos endovasculares são realizados com frequência cada vez maior e atualmente já representam a primeira escolha no tratamento de obstruções em algumas regiões anatômicas	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

1. Hirsch AT, Haskal ZJ, Blakal CW, Creager MA, Halperin JL et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47:1239-312.
2. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA.* 2002; 287:2570-81.
3. Morrell JM, Kassianos JC, for The Reach Registry Investigators. Baseline data from the UK arm of the REACH Registry. *Br J Cardiol.* 2007; 14: 153-9.
4. Palumbo PJ, Melton J. Peripheral vascular disease and diabetes. In: National Diabetes Information Clearinghouse, editors. 2nd ed. *Diabetes in America.* Bethesda: NIH Publication; 1995. p. 401-8.
5. Marso SP, Hiatt W. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47:921-9.
6. Diehm N, Shang A, Silvestro A, Do DD, Dick F, Schmidli J et al. Association of cardiovascular risk factors with pattern of lower limb atherosclerosis in 2659 patients undergoing angioplasty. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006; 31:59-63.
7. Jude EB, Chalmers N, Oyibo SO, Boulton AJM. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Care.* 2001; 24:1433-7.
8. Jude EB. Intermittent claudication in the patient with diabetes. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease.* 2004; 4:238-42.
9. Shearman C. Diabetes and vascular disease in the last ten years. *The Diabetic Foot Journal* 2007; 10:s.
10. Pires H, Pozzan R, Ramalho A, Araujo AC. Amputação de coxa: Evento sentinela. *Saúde em Foco.* 2000; 20:s.
11. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Bras.* 2007; 63 (Suppl 2):S194-s259.
12. Kallio M, Forsblom C, Groop P, Groop L, Lepantalo M. Development of new peripheral arterial occlusive disease in patients with type 2 diabetes during a mean follow-up of 11 years. *Diabetes Care.* 2003; 26:1241-5.
13. DiResta J. Peripheral arterial disease: Its recognition and treating (preliminary study) (disease/disorder overview).
14. Wakabayashi I, Masuda H. Relationships between vascular indexes and atherosclerotic risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Angiology.* 2008 Apr 2. [Epub ahead of print].
15. Stuart L, Wiles P, Chadwick P, Smith P. Improving peripheral arterial assessment of people with diabetes. (*Vascular Assessment*). *The Diabetic Foot Journal.* 2004; winter:183-6.
16. Stuart L, Nester CJ, Gordon H, Wiles PG. Photoplethysmography is better than Doppler when assess in the vascular status of the diabetic foot. *Diabetic Medicine.* 2002; 20(Suppl 2):229.
17. Freund KM, Belandger AJ, D'Agostino RB, Kannel WB. The health risks of smoking. The Framingham study: 34 years of follow-up. *Ann Epidemiol.* 1993; 3:417-24.
18. Critchley JA, Capwell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA.* 2003; 290:86-97.
19. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2006. *Diabetes Care.* 2006; 29(Suppl 1):S4-S42.
20. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension.* 2003; 42:1206-52.
21. Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz CN et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education program adult treatment panel III guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44:720-32.
22. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26:3333-41.
23. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy, I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ.* 1994; 308: 81-106.
24. Caprie Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996; 348:1329-39.
25. Holstein P, Ellitsgaard N, Olsen BB, Ellitsgaard V. Decreasing incidence of major amputations in people with diabetes. *Diabetologia.* 2000; 43:844-7.
26. Papanas N, Maltezos E, Edmonds M. The diabetic foot: a plea for the elementary? *Acta Diabetol.* 2006; 43:152-3.
27. Rauner MS, Heidenberger K, Pesendorfer E. Model-based evaluation of diabetic foot prevention strategies in

- Austria. Health Care Management Science. 2005; 8:253-65.
28. Gardner A, Poehlman E. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain: A meta-analysis. *JAMA*. 1995; 274: 975-80.
29. Stewart K, Hiatt W, Regensteiner J, Hirsh A. Exercise training for claudication. *N Engl J Med*. 2002; 347:1941-51.
30. Hood SC, Mother D, Barber GG. Management of intermittent claudication with pentoxifiline: Meta-analysis of controlled trials. *Cmaj*. 1996; 155:1053-69.6
31. Regensteiner J, Ware JJ, McCarthy W, Zhang P, Forbes W, Heckman J et al. Effect of cilostazol on treadmill walking, community-based walking ability and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc*. 2002; 50:1939.
32. Virkkunen J, Heikkinen M, Lepäntalo M, Metsänoja R, Salenius JP; Finn-vasc Study Group. Diabetes as an independent risk factor for early postoperative complications in critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2004; 40:761-7.
33. Anderson PL, Gelijns A, Moskowitz A et al. Understanding trends in inpatient surgical volume: vascular interventions, 1980-2000. *J Vasc Surg*. 2004; 39:1200-8.

Diabetes *mellitus* pós-transplante

INTRODUÇÃO

O número de transplantes de órgãos em todo o mundo cresce de maneira significativa, apesar de não suprir todas as necessidades. No Brasil, na última década, os transplantes de órgãos sólidos subiram de pouco mais de 3 mil por ano para cerca de 6 mil.^{1,2}

Com a melhoria das técnicas cirúrgicas, de preservação dos órgãos e tecidos, o melhor entendimento dos processos imunológicos e o desenvolvimento de novas drogas imunossupressoras, o número e a intensidade de rejeições diminuíram, elevando a sobrevida do enxerto e dos pacientes transplantados. Por outro lado, a morbimortalidade por infecções oportunistas e doenças cardiovasculares aumentou, assim como os casos de neoplasias malignas e nefrotoxicidade.

A maioria dos estudos é realizada principalmente em transplantes renais, já que estes estão entre os mais antigos transplantes, além de serem os mais frequentes entre os órgãos sólidos.

O diabetes *mellitus* pós-transplante (DMPT), o que não é de se estranhar, está ligado à maior prevalência de doenças cardiovasculares, piora da função do enxerto, maior incidência de infecções graves e ao aumento do custo do tratamento e da mortalidade.³⁻⁵

PREVALÊNCIA E RISCO

No passado, a prevalência do DMPT variava de 2% a 53%. Essa enorme variação se justifica pelo subdiagnóstico de alguns autores, que só consideravam o diagnóstico quando iniciavam insulina para os pacientes. A alta prevalência era atribuída ao uso de elevadas doses de glicocorticoides.⁶

Em transplantados renais, a prevalência atual é de 9%, 16% e 24% em três meses, um ano e três anos, respectivamente. Não há grande diferença entre os transplantados de fígado: 18,29% após 20 meses de acompanhamento.⁷⁻⁹

A presença de DMPT impacta desfavoravelmente tanto o tempo e o funcionamento do órgão implantado quanto a sobrevida do paciente.

O diagnóstico de DM é mais frequente em pacientes que não eram diabéticos e foram submetidos à transplante renal, do que pacientes em fila de espera para o mesmo transplante, que realizam hemodiálise.⁵

Em transplantados renais, a manutenção do funcionamento do enxerto após 12 anos do transplante foi de 70% entre os não diabéticos e 48% para os que apresentaram DMPT.¹⁰

Em relação à mortalidade, a comparação entre não diabéticos e pacientes com DMPT é de 98% *versus* 83% em um ano, respectivamente.¹¹ Estima-se que a sobrevida pós-transplante seja de 11 *versus* 8 anos.¹²

DIAGNÓSTICO

Em 2003, houve o consenso para o diagnóstico do DMPT. Os critérios são os mesmos para o diagnóstico do diabetes *mellitus* (DM), entretanto, recentemente foi incluída a hemoglobina glicada (HbA1c) como critério diagnóstico do DM.^{13,14}

Como recomendação, a hemoglobina glicada só deve ser utilizada para diagnóstico e/ou acompanhamento e apenas a partir do terceiro mês após o transplante.¹⁵

FATORES DE RISCO

Vários são os fatores de risco para o desenvolvimento do DMPT. Aqueles que são fatores de risco para o DM também o são para o DMPT, entretanto, vale ressaltar alguns aspectos, em particular no paciente transplantado:

- **História familiar:** DM, sobretudo do tipo 2, nos parentes de primeiro grau, mesmo nos pacientes que foram submetidos a transplante de pâncreas.¹⁶
- **Idade:** o risco de desenvolvimento de DMPT em receptores > 40 anos é maior do que em mais jovens, principalmente nos transplantes de rim e coração, e menos importante nos transplantes de fígado.^{13,17}
- **Obesidade:** é um dos principais fatores de risco para o aparecimento do DMPT, sobretudo naqueles com índice de massa corporal (IMC) > 30.¹

- A presença de intolerância à glicose e intolerância de jejum à glicose no período pré-transplante ou de hiperglicemia no período perioperatório são fortes preditores de DMPT.^{18,19}
- **Etnia:** nos Estados Unidos, afro-americanos e hispânicos têm maior risco de desenvolver DMPT em relação aos caucasianos e asiáticos (20% a 21% *versus* 4% a 5%) transplantados.²⁰ No Brasil, falar em etnias bem definidas é muito difícil, o que torna pouco expressiva essa avaliação.
- **Doenças renais prévias:** pacientes com rins policísticos têm maior chance de desenvolverem DMPT.^{21,22}
- Outros fatores de risco de DMPT estão muito mais associados às próprias características dos transplantados:
- Doadores cadáveres e do sexo masculino.⁷
- Receptores sem compatibilidade ideal com o doador, principalmente em relação ao HLA-DR e/ou à presença do HLA B-27 do doador.⁷
- **Vírus C da hepatite (HCV):** principalmente nos transplantados hepáticos, mas também nos renais, há associação entre HCV e DMPT, o que poderia ser ocasionado por ação direta do vírus na célula β das ilhotas pancreáticas.^{23,24} O tratamento prévio do HCV com interferon pode reduzir a chance de desenvolvimento de DMPT.²⁵
- **Citomegalovírus (CMV):** mesmo em transplantados infectados por CMV e assintomáticos, o risco de DMPT pode aumentar em até quatro vezes.²⁶
- **Imunossupressores:** há forte associação entre DMPT e vários imunossupressores.
- **Glicocorticoides:** estes são os imunossupressores tradicionalmente

mais relacionados com o DMPT. Em doses baixas (prednisona 5 mg/dia), têm menos efeitos diabéticos. Mesmo quando usados ocasionalmente, em pulsoterapia, também aumentam a prevalência do DMPT. Atualmente, tentam-se esquemas imunossupressores de manutenção sem glicocorticoides ou com doses baixas.²⁷

- **Inibidores da calcineurina:** são drogas que atuam nos linfócitos T ativados e diminuem a síntese de interleucina 2 (IL-2). Atuam também interferindo no metabolismo do cálcio intracelular e na degranulação dos grânulos de insulina e transportadores de glicose (GLUTs).²⁸
- Ciclosporina e tacrolimo são as drogas do grupo. O tacrolimo é mais diabético do que a ciclosporina, embora tenha melhor perfil de imunossupressão.
- Sirolimo é uma droga antimetabólica e antiproliferativa que estimula a serina/treonina quinase mTOR, que interfere na via AKT, podendo levar ao aumento da resistência insulínica e, portanto, ao DMPT.²⁹
- **Outros:** micofenolato mofetila e azatioprina: imunossupressores bastante usados em transplantes, não estão relacionados com o desenvolvimento de DMPT.

FATORES DE PROTEÇÃO

- Todos os pacientes que serão submetidos a transplante devem, já no período pré-operatório, receber informações e aconselhamentos sobre o DMPT.
- Seus hábitos de vida inadequados devem, idealmente, ser modificados.
- São fundamentais o não ganho de peso e o aconselhamento nutricional.³⁰

- Outras medidas que apesar de não terem fortes evidências podem diminuir a ocorrência do DMPT são: a utilização dos bloqueadores dos receptores de angiotensina, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e estatinas. Sendo assim, tais drogas, sempre que possível, devem ser prescritas para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica e dislipidemias nos pacientes transplantados.³¹
- O uso dos antibióticos sulfametoxazol e trimetoprim para a profilaxia de *Pneumocystis jirovecii*, nos pacientes transplantados, talvez possa estimular os receptores SUR (como as sulfonilureias) e diminuir a chance de DMPT.

PESQUISA DE DMPT

O quadro clínico do DMPT não difere do DM tradicional.

Todo paciente candidato a transplante de órgão sólido deve ter avaliado o seu metabolismo glicêmico.

No pós-transplante devem-se realizar glicemia de jejum e/ou teste oral de tolerância à glicose (TOTG):³²

- Semanalmente, no primeiro mês.
- No terceiro, sexto e 12º meses pós-transplante.
- Após, anualmente ou em caso de suspeita de DMPT.

TRATAMENTO

O tratamento com drogas antidiabéticas orais e/ou insulina segue o mesmo padrão do DM tradicional, com suas indicações e contraindicações.

Mesmo em pacientes transplantados de pâncreas, o DMPT pode ser adequadamente tratado com drogas orais.

Em relação à imunossupressão, que pode contribuir para o DMPT, so-

bretudo quando for de difícil controle, recomenda-se:¹³

- Retirar o glicocorticoide ou usar a menor dose possível.
- Caso esteja em uso de tacrolimo, tentar a mudança para ciclosporina.
- Não trocar tacrolimo ou ciclosporina por sirolimo.

REFERÊNCIAS

1. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes. 2009; 15(4):3-46.
2. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes. 2010; 16(2):3-44.
3. Kasiske BL, Chakkerla HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11:1735-43.
4. Cosio FG, Pesavento TE, Kin S et al. Patient survival after renal transplantation. IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int.* 2002; 62:1440-14.
5. Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J et al. Incidence and cost of new onset diabetes melito among U.S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am J Transplant.* 2003; 3:590-8.
6. Montori VM, Velosa JA, Basu A et al. Posttransplantation diabetes: A systematic review of the literature. *Diabetes Care.* 2002; 25:583-92.
7. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D et al. Diabetes melito after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2003; 3:178-85.
8. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K et al. Post-transplant diabetes melito: Increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int.* 2001; 59:732-7.
9. Parolin MB, Zaina FE, Araújo MV et al. Prevalence of new-onset diabetes melito in Brazilian liver transplant recipients: association with HCV infection. *Transplant Proc.* 2004; 36:2776-7.
10. Miles AM, Sumrani N, Horowitz R et al. Diabetes melito after renal transplantation: As deleterious as non-transplant-associated diabetes? *Transplantation.* 1998; 65:380-4.
11. Boudreaux JP, McHugh L, Canafax DM et al. The impact of cyclosporine and combination immunosuppression on the incidence of post-transplant diabetes in renal allograft recipients. *Transplantation.* 1987; 44:376-81.
12. Jindal RM, Hjelmessaeth J. Impact and management of posttransplant diabetes melito. *Transplantation.* 2000; 70:S58-S63.
13. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International Consensus Guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain. Feb 2003. *Transplantation.* 2003; 75:SS3-24.
14. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32:1327-34.
15. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant.* 2005; 19:291-8.
16. Rangel EB, Melaragno CS, Neves MD et al. *Exp Clin Transplant.* 2010; 8:29-37.
17. Driscoll CJ. Risk factors for posttransplant diabetes melito: A review of the literature. *Progress in Transplantation.* 2007; 17:295-301.
18. Caillard S, Eprinchard L, Perrin P et al. Incidence and risk factors of glucose metabolism disorders in kidney transplant recipients: role of systematic screening by oral glucose tolerance test. *Transplantation.* 2011; 91:757-64.
19. Carey EJ, Aqel BA, Byrne TJ et al. Pre-transplant fasting glucose predicts new-onset diabetes after liver transplantation. *J Transplant.* 2012; 2012: 1-6.
20. Sumrani N, Delaney V, Ding Z et al. Post-transplant diabetes melito in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 1991; 23:1249-50.
21. Ducloux D, Motte G, Vautrin P et al. Polycystic kidney disease as a risk factor for post-transplant diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14:1244-6.
22. de Mattos AM, Olyaei AJ, Prather JC, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease as a risk factor for diabetes mellitus following renal transplantation. *Kidney Int.* 2005; 67:714-20.
23. Markell M. New-onset diabetes melito in transplant patients: Pathogenesis, complications and management. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43:953-65.
24. Soule JL, Olyaei AJ, Boslaugh TA et al. Hepatitis C infection increases the risk of new-onset diabetes after transplantation in liver allograft recipients. *Am J Surg.* 2005; 189(5): 552-7.
25. Gürsoy M, Köksal R, Karavelioğlu D et al. Pretransplantation alpha-interferon therapy and the effect of hepatitis C virus infection on kidney allograft recipients. *Transplant Proc.* 2000; 32:580-2.
26. Helmesaeth J, Sagedal S, Hartmann A et al. Asymptomatic cytomegalo-

- virus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia*. 2004; 47:1550-6.
27. Vesco L, Busson M, Bedrossian J et al. Diabetes mellitus after renal transplantation: characteristics, outcome and risk factors. *Transplantation*. 1996; 61:1475-8.
28. Heit JJ. Calcineurin/NFAT signaling in the β -cell: From diabetes to new therapeutics. *BioEssays*. 2007; 29: 1011-21.
29. Johnston O, Rose CL, Webster AC et al. Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19:1411-8.
30. Gaston RS, Basadonna G, Cosio FG et al. Transplantation in the diabetic patient with advanced chronic kidney disease: a task force report. *Am J Kidney Dis*. 2004; 44:529-42.
31. Prasad GV, Kim SJ, Huang M et al. Reduced incidence of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation with 3-hydroxy-3-methyl glutaryl-coenzyme a reductase inhibitors (statins). *Am J Transplant* 2004; 4:1897.
32. Shah A, Kendall G, Demme RA et al. Home glucometer monitoring markedly improves diagnosis of post renal transplant diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2005; 80:775-81.

Manifestações reumatológicas do diabetes

Já se descreveram inúmeras associações entre o diabetes *mellitus* (DM) e as doenças musculoesqueléticas. Algumas associações são indiretas, com fatores relacionados tanto com o DM como com a doença reumática, p. ex. a obesidade e a dislipidemia, que também se vinculam à gota e à osteoartrite. Outras doenças reumáticas são secundárias a complicações neurológicas e vasculares do DM, como a artropatia de Charcot e as osteólises. Muitas surgem por motivos ainda pouco claros, às vezes, precedendo o aparecimento do DM, como a contratura de Du-

puytren, ou ocorrendo também com mais frequência em familiares não diabéticos, como a espândilo-hiperostose difusa idiopática (DISH). No Quadro 1, constam as associações mais importantes entre o DM e as doenças reumatológicas, que serão comentadas a seguir.¹

QUEIROARTROPATIA DIABÉTICA

A queiroartropatia diabética caracteriza-se pela deformidade em flexão dos dedos das mãos, com espessamento

da pele, do tecido conjuntivo periarticular e da fáscia palmar, resultando em limitação da extensão das articulações metacarpofalangianas e interfalangianas. Em casos mais graves, acomete também outras articulações. Quando a pele se mostra brilhante, espessada e enrijecida, caracteriza-se a esclerodactilia diabética ou lesão escleroderma-símile, que, às vezes, antecede a limitação da mobilidade articular (LMA).²

Embora possa ocorrer precocemente no curso da doença (D), é mais comum em portadores de diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) com controle ina-

QUADRO 1 Associações mais importantes entre DM e patologias reumatológicas

MANIFESTAÇÕES (SINONÍMIAS)
Queiroartropatia diabética (síndrome das mãos rígidas ou da mobilidade articular limitada)
Contratura de Dupuytren
Dedo em gatilho
Síndrome do túnel do carpo
Síndrome da dor complexa regional tipo I (algoneurodistrofia, algodistrofia, distrofia neurológica simpática reflexa, atrofia de Sudeck)
Ombro congelado (capsulite adesiva [CA] do ombro)
Espândilo-hiperostose difusa idiopática (EHDI), doença de Forrester, hiperostose ancilosante
Piomiosite
Artrite séptica
Amiotrofia
Infarto muscular
Artropatia de Charcot (neuroartropatia)
Osteólise (osteodistrofias reabsortiva e diabética)

dequado e longa evolução.³ Segundo alguns autores, seu aparecimento deve ser visto como um sinal de alarme, apontando para maior risco de desenvolvimento de microangiopatia e microalbuminúria.⁴

Tem como causa a glicação de colágeno, que altera suas características funcionais e estruturais. Recentemente, Cray *et al.* encontraram relação entre a espessura da fáscia plantar, interpretada como uma medida de glicação tecidual, e o desenvolvimento de complicações microvasculares em adolescentes com DM1.⁵ A prevalência da queiroartropatia em DM1 já foi maior e diminuiu nos últimos 20 a 30 anos, provavelmente como consequência da intensificação do controle glicêmico que ocorreu nessas décadas (B, D).^{6,7,8}

A queiroartropatia, em geral, é indolor, mas as contraturas dificultam a execução de movimentos finos das mãos. Duas manobras propedêuticas de fácil execução permitem avaliar a sua gravidade, deixando evidente o grau de limitação de extensão dos dedos das mãos: o sinal da prece, em que o paciente tenta juntar as palmas das mãos com os dedos estendidos, e o teste da tampa da mesa, no qual o paciente tenta estender a mão espalmada contra o tampo de uma mesa. Juntamente com a queiroartropatia, as outras alterações das mãos discutidas a seguir possibilitam introduzir um conceito genérico de “mão diabética”.^{9,10}

A LMS 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.¹¹

Também muito importante é a contribuição da LMS nas alterações de biomecânica dos pés e distúrbios da marcha em portadores de diabetes, colocando pacientes em risco de ulceração.^{12,13}

CONTRATURA DE DUPUYTREN

Caracteriza-se pela proliferação da fáscia palmar, com sua aderência à pele e aos tendões flexores, sobretudo do quarto e quinto quirodáctilos; em diabéticos, especialmente o terceiro e quarto. Sua prevalência aumenta com a idade e, em diabéticos, é 50% maior que na população geral. O diagnóstico é clínico, baseado no espessamento das palmas, na rigidez não dolorosa dos dedos e no enrugamento palmar. Formam-se nódulos, que acompanham o trajeto dos tendões flexores e evoluem com deformidade na flexão do dedo cujo tendão flexor foi acometido. O tratamento consiste em aperfeiçoar o controle glicêmico, fisioterapia e exercícios de extensão. Indica-se tratamento cirúrgico quando a incapacidade funcional é importante e tem bons resultados iniciais, mas elevada taxa de recorrência (D).¹⁴

Recentemente, um tratamento alternativo à cirurgia é a injeção de colagenase de *Clostridium histolyticum* na fáscia palmar espessada, com melhora da contratura e do movimento, embora com alguns eventos adversos.¹⁵

TENOSSINOVITE DE FLEXOR OU DEDO EM GATILHO

A tenossinovite estenosante do flexor de um dedo resulta do aprisionamento do tendão dentro de uma polia, prejudicando sua extensão ativa. A extensão do dedo ocorre de maneira abrupta

(gatilho), ao se fazer o movimento passivamente, com o auxílio do polegar contralateral.

Os pacientes referem desconforto palmar durante os movimentos dos dedos envolvidos, com estalo doloroso de instalação gradual ou aguda ao flexionarem ou estenderem os dedos, que podem estar em posição fixa, geralmente em flexão (D).¹⁶

Com frequência, a infiltração com corticosteroide junto à bainha do tendão sintomático é curativa.¹⁷ Indica-se administração de anti-inflamatórios não hormonais e uso de órteses em pacientes que recusam infiltração (D).¹⁸ A cirurgia para liberação do tendão pode ser necessária em casos refratários. Em pessoas com diabetes, a injeção de corticoides é menos efetiva que em não diabéticos, além do que o efeito sistêmico do corticoide de ação prolongada injetado pode piorar o controle glicêmico.^{19,20}

SÍNDROME DO TÚNEL DO CARPO

A compressão do nervo mediano junto à face volar do punho provoca distúrbios sensoriais na face flexora do primeiro, segundo e terceiro quirodáctilos (território de inervação do mediano). É a neuropatia compressiva mais comum, ocorrendo em até 30% dos portadores de DM e neuropatia.²¹

Recentemente, Plastino *et al.* observaram em portadores de STC idiopáticas anormalidades do metabolismo glicêmico extremamente comuns, determinando resistência à ação da insulina em 80% dos pacientes, e 45% tinham intolerância a glicose e 14% diabetes recém-diagnosticado; esses dados sugerem que se deva excluir es-

sas anormalidades em pessoas com STC idiopática.²²

Parestesia no território do nervo mediano costuma ocorrer ao se aplicarem as duas principais manobras prope-dêuticas que sugerem essa síndrome: os testes de Phalen (flexão palmar dos punhos em 90° durante 1 minuto) e de Tinel (percussão do túnel do carpo). A sensibilidade desses testes é bastante baixa e a avaliação por testes quantitativos de sensibilidade acrescenta muito pouco ao diagnóstico. Não se deve avaliar a velocidade de condução nervosa rotineiramente, mas sim nos casos de pessoas com quadro clínico mais grave e que não respondem ao tratamento conservador ou que têm disfunção motora, sendo usada para o diagnóstico e localização da compressão (D).²³

Seu quadro clínico é variável, mas, em geral, o sintoma principal é dor ou parestesias do polegar até a metade do quarto dedo, intensas à noite. Em casos mais avançados, pode haver comprometimento motor, com hipotrofia muscular da região tenar, diminuição da força e dificuldade para execução de movimentos finos de preensão.²⁴

O tratamento compreende analgesia, órteses para imobilização e aplicações locais de corticosteroides em casos mais leves. O uso de corticoides orais por curto período de tempo é eficaz, mas não se estudou apropriadamente sua utilização em portadores de diabetes. A cirurgia para a descompressão, em casos refratários, é mais eficaz para diminuir os sintomas (A).²⁵⁻²⁷

SÍNDROME DA DOR COMPLEXA REGIONAL DO TIPO 1

Caracteriza-se por dor intensa, limitação e alterações autonômicas, com

edema, hiperemia e sudorese, em geral acometendo uma das mãos. Ocorre normalmente após lesão nervosa, trauma, cirurgia ou imobilização. A dor tem padrão neuropático, com sensação de queimação, hiperalgesia, alodínea e disestesias. Além da dor, costumam ocorrer alterações vasomotoras e autonômicas no membro acometido, com alteração de temperatura e coloração, além de edema, hiperhidrose e aumento da pilificação, podendo haver também diminuição da função do membro. Também é conhecida como distrofia simpática reflexa ou algoneurodistrofia.

Acredita-se que DM, hipertireoidismo, hiperparatireoidismo e dislipidemia do tipo IV possam predispor a seu aparecimento. É com frequência subdiagnosticada. Seu diagnóstico precoce é importante, pois a pronta instituição do tratamento fisioterápico resulta em melhor evolução (D).⁹ O objetivo do tratamento é restaurar a função da extremidade acometida e prevenir ou minimizar alterações tróficas do sistema musculoesquelético. Pode-se obter alívio da dor com o uso de antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes, como carbamazepina, gabapentina e lamotrigina. Em casos refratários, pode-se tentar o uso de corticosteroides e neurolépticos ou realizar bloqueio neuronal (D).²⁸ Os casos não tratados ou refratários ao tratamento costumam evoluir com deformidade em flexão dos dedos permanente, caracterizando a chamada "mão em garra".

CAPSULITE ADESIVA DO OMBRO

A capsulite adesiva (CA), também conhecida como "ombro congelado" ou bursite obliterativa, caracteriza-se por

dor e limitação importante dos movimentos ativos e passivos do ombro para todos os planos. Pode ocorrer simultaneamente à síndrome da dor complexa regional do tipo 1, caracterizando a síndrome ombro-mão.

Sua prevalência é de três a cinco vezes maior nos portadores de DM do que na população geral, sendo, naqueles, frequentemente bilateral e em idades mais precoces. Além disso, 20% a 30% dos pacientes não diabéticos com CA apresentam intolerância à glicose.²⁹⁻³¹

A presença de CA associa-se à idade e à duração da doença, principalmente em DM1, o que explica a maioria das associações a outras complicações crônicas do diabetes. Não há, no entanto, clara relação com o grau de controle glicêmico. Pacientes diabéticos com CA têm níveis de colesterol e triglicérides mais elevados, e alguns estudos mostram associação a infarto agudo do miocárdio.³²⁻³⁴

A alteração patológica básica é um espessamento da cápsula articular, que adere à cabeça do úmero, resultando em redução acentuada do volume da articulação glenoumeral.³⁵

As principais queixas são dor crônica e rigidez progressiva. Ocorre perda da amplitude de movimento da articulação, levando à disfunção, à dificuldade de rotação externa e à abdução do ombro acometido. Pessoas com diabetes têm quadros em geral menos dolorosos, porém com maior duração e pior resposta ao tratamento.³⁶

Ao exame físico, deve-se testar a mobilidade do ombro, por meio do teste de Apley, que consiste em três manobras: para testar a adução, pede-se ao paciente que cruze a face anterior do tórax com o braço, até tocar o ombro oposto; para testar a rotação externa e abdução, pede-se a ele que leve o braço por trás da cabeça e toque a

ponta medial superior da escápula contralateral (o paciente com função normal alcança, em média, o nível de T4); para testar a rotação interna e a abdução, pede-se que leve o braço pelas costas até tocar a ponta inferior da escápula contralateral (o paciente com função normal alcança, em média, o nível de T8). Deve-se testar também a abdução e a rotação externa passivamente. O normal é rodar e abduzir, no mínimo, 90° (D).³⁷

O diagnóstico é eminentemente clínico, reservando-se os exames de imagem para casos com dúvida diagnóstica. A radiografia simples é o exame inicial indicado para excluir outras causas em casos de dor crônica nos ombros (D).³⁸

Na maioria dos casos, a CA evolui de maneira espontânea, com recuperação completa entre 6 a 18 meses. O tratamento pode ser necessário na fase aguda dolorosa, constituindo-se essencialmente de analgesia e exercícios específicos de alongamento (D).³⁹

Pode-se usar anti-inflamatórios hormonais ou não hormonais, embora se deva considerar o risco do uso dessas drogas em pacientes diabéticos (A).⁴⁰

Em casos de sintomas persistentes por mais de 6 a 8 semanas, pode-se efetuar injeções intra-articulares de corticosteroides ou, ainda, distender a cápsula articular por injeção sob pressão de solução salina com corticosteroide intra-articular. Essa última abordagem parece oferecer melhores resultados (A).⁴¹

Após a fase dolorosa, o tratamento consiste em exercícios e fisioterapia. Pode-se encaminhar casos refratários para tratamento cirúrgico. Manipulação ativa do ombro após infiltração com anestésicos pode ser realizada, visando desfazer as aderên-

cias da cápsula articular; no entanto complicações como lesão neurológica, fraturas e rupturas tendíneas podem ocorrer, sobretudo nos casos de longa instalação.

PERIARTRITE (TENDINITE) CALCÁREA DO OMBRO

A tendinite calcárea de ombro, caracterizada pelo depósito de hidroxipatita nos tendões ou tecidos peritendíneos do manguito rotador, que muitas vezes é assintomática também é mais comum nos diabéticos e, às vezes, coexiste com a CA.⁴²

ESPÔNDILO-HIPEROSTOSE DIFUSA IDIOPÁTICA

A espândilo-hiperostose difusa idiopática (EhDI), também conhecida como hiperostose ancilosante ou doença de Forrester, caracteriza-se por limitação progressiva da coluna vertebral, com calcificação dos ligamentos intervertebrais, formando pontes ósseas entre as vértebras (sindesmofitos), que, diferentemente da osteoartrite primária, não provocam degeneração significativa do disco intervertebral. Pode ocorrer também ossificação de ligamentos e tendões em outros locais, como crânio, pelve, calcanhares e cotovelos.⁴³ O acometimento é sistêmico, não explicado apenas por reação a fatores mecânicos locais.

Sua prevalência é três vezes maior em DM e, entre os pacientes com hiperostose difusa, 12% a 80% tem DM ou intolerância à glicose. Postula-se que concentrações séricas de insulina e de fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) mantidas prolongadamente elevadas nos pacientes diabéticos estimulem a neoformação óssea.⁴⁴

Na maioria dos casos ocorre redução progressiva assintomática da mo-

bilidade da coluna e o diagnóstico muitas vezes é incidental ao se realizarem raios X de coluna ou de tórax por outro motivo. Queixas associadas podem incluir dor e rigidez matinal leve. Não há tratamento específico. Recomendam-se controle glicêmico e fisioterapia.

PIOMIOSITE E ARTRITE SÉPTICA

Consistem, respectivamente, em infecção bacteriana muscular ou articular, em geral causada por *Staphylococcus aureus*. Na maioria dos casos, a artrite séptica é monoarticular e ocorre, sobretudo, em grandes articulações periféricas. O diagnóstico é confirmado por coloração de Gram ou cultura do líquido sinovial. O tratamento específico é a antibioticoterapia. É importante o diagnóstico precoce para prevenir a destruição da cartilagem articular com osteoartrite secundária e limitação permanente da mobilidade articular. Considera-se DM fator de risco que predispõe tanto à artrite séptica quanto à piomiosite (A).^{45,46}

OUTRAS MANIFESTAÇÕES

A artropatia de Charcot e a osteodistrofia não serão discutidas neste capítulo por se associarem à neuropatia periférica e ao pé diabético e, portanto, complicações da neuropatia diabética. Porém, deve-se lembrar de que a artropatia de Charcot pode acometer também outras articulações. Da mesma maneira, deve-se ter em mente que a amiotrofia, em geral, acomete homens idosos com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e atrofia de musculatura proximal, sobretudo dos membros inferiores, como uma forma de neuropatia. Por fim, infarto muscular pode ocorrer por arteriopatia diabética (Quadro 2).

QUADRO 2 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
Deve-se efetuar pesquisa de limitação da mobilidade articular em pacientes diabéticos, especialmente nos do tipo 1, com longa evolução e controle glicêmico insatisfatório	B
Pesquisa-se a limitação da mobilidade das mãos pelo sinal de prece e alteração ao encostar a palma da mão em uma mesa. No tornozelo, pesquisa-se a limitação da mobilidade com goniômetro	D
Não há tratamento específico para a limitação da mobilidade articular. Há algumas evidências de que a melhora do controle glicêmico auxilie a evolução. Fisioterapia e exercícios de alongamento podem amenizar o quadro	D
Contratura de Dupuytren é mais comum em diabéticos. O tratamento consiste em melhorar o controle glicêmico, fisioterapia e, eventualmente, tratamento cirúrgico	D
Deve-se efetuar diagnóstico da síndrome de túnel do carpo pela combinação de sintomas e sinais clínicos sugestivos. O diagnóstico é mais provável se houver positividade no teste de Phalen ou também na pesquisa do sinal de Tinel. Tais testes não são confiáveis em casos mais graves. Deve-se reservar estudo de condução nervosa a casos duvidosos, caso se considere descompressão cirúrgica	D
O tratamento da síndrome do túnel do carpo é essencialmente conservador, incluindo <i>splinting</i> do pulso, fisioterapia, terapia ocupacional e injeção local de corticosteroides. Não se recomenda o uso de anti-inflamatórios não hormonais para tratar a síndrome do túnel do carpo	A
O tratamento cirúrgico traz resultados melhores do que o clínico em pacientes com quadros mais graves de síndrome do túnel do carpo	A
Deve-se considerar como hipótese diagnóstica tenossinovite de flexor ou dedo em gatilho no caso de paciente com DM que tenha um ou mais nódulos palpáveis e espessamentos próximos ao tendão ou bainha dos flexores, que possam levar a limitação de movimentos e desconforto ou dor palmar durante os movimentos	D
O tratamento da tenossinovite de flexor ou dedo em gatilho consiste, de início, na injeção de corticosteroide no tendão flexor sintomático, frequentemente curativo. No caso de pacientes que não desejam tratamento invasivo, deve-se tentar anti-inflamatórios não hormonais ou bandagens	D
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 paciente com DM	D
É essencial considerar para o tratamento da síndrome da dor complexa regional: fisioterapia e terapia medicamentosa para controlar dor crônica (antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes, corticosteroides orais, neurolépticos ou bloqueio neuronal)	D
Por meio do teste de Apley e da mobilidade passiva para diagnóstico de CA do ombro, deve-se pesquisar pacientes diabéticos com queixa de dor ou limitação do movimento dos ombros	D
Embora o diagnóstico de capsulite seja clínico, deve-se considerar radiografia no diagnóstico diferencial de dor no ombro para excluir outras causas	D
O uso de anti-inflamatórios não hormonais e corticosteroides orais oferece melhora sintomática na fase aguda dolorosa. Deve-se avaliar a relação risco-benefício do uso de tais drogas em pacientes diabéticos	A
Pode-se tratar pacientes com sintomas persistentes de dilatação articular por injeção intra-articular de corticosteroides e solução salina	A
Após a fase dolorosa, o tratamento da CA do ombro consiste em exercícios e fisioterapia	D
Deve-se sempre considerar artrite séptica e piomiosite como diagnósticos diferenciais de artrites (especialmente monoartrites) e miosites, respectivamente, em pacientes diabéticos	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

1. Lebiedz-Odrobina D, Kay J. Rheumatic manifestations of diabetes mellitus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010 Nov; 36 (4):681-99.
2. 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.
3. Rosenbloom AL, Silverstein JH. Connective tissue and joint disease in diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996; 25 (2):473-83.
4. Amin R, Bahu TK, Widmer B, Dalton RN, Dunger DB. Longitudinal relation between limited joint mobility, height, insulina-like growth factor 1 levels, and risk of developing microalbuminuria: The Oxford Regional Prospective Study. *Arch Dis Child*. 2005; 90 (10):1039-44.
5. 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.
6. Lindsay JR, Kennedy L, Atkinson AB, Bell PM, Carson DJ, McCance DR et al. Reduced prevalence of limited joint mobility in type 1 diabetes in a U.K. clinic population over a 20-year period. *Diabetes Care*. 2005; 28(3): 658-61.
7. Grgic A, Rosenbloom AL, Weber FT, Giordano B, Malone JJ, Shuster JJ. Joint contracture – Common manifestation of childhood diabetes mellitus. *J Pediatr*. 1976; 88:584-8.
8. Infante JR, Rosenbloom AL, Silverstein JH, Garzarella L, Pollock BH. Changes in frequency and severity of limited joint mobility in children with type 1 diabetes melito between 1976 a 78 and 1998. *J Pediatr*. 2001; 138(1):33-7.
9. Schiavon F, Circhetta C, Dani L. The diabetic hand. *Reumatismo*. 2004; 56(3):139-42.
10. Al-Matubsi HY, Hamdan F, Alhanbali OA, Oriquat GA, Salim M. Diabetic hand syndromes as a clinical and diagnostic tool for diabetes mellitus patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Nov; 94(2):225-9.
11. Abate M, Schiavone C, Pelotti P, Salini V. Limited joint mobility (LJM) in elderly subjects with type II diabetes mellitus. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011 Sep-Oct; 53(2):135-40.
12. Wrobel JS, Najafi B. Diabetic foot biomechanics and gait dysfunction. *J Diabetes Sci Technol*. 2010 Jul 1; 4(4):833-45.
13. Rhim B, Harkless L. Prevention: Can we stop problems before they arise? *Semin Vasc Surg*. 2012 Jun; 25(2):122-8.
14. Smith LL, Burnet SP, McNeil JD. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus. *Br J Sports Med*. 2003; 37:30-5.
15. Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR et al. Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. *N Engl J Med*. 2009; 361(10):968-79.
16. Akhtar S, Bradley MJ, Quinton DN, Burke FD. Management and referral for trigger finger/thumb. *BMJ*. 2005; 331:30-3.
17. Smith LL, Burnet SP, McNeil JD. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus. *Br J Sports Med*. 2003; 37:30-5.
18. Akhtar S, Bradley MJ, Quinton DN, Burke FD. Management and referral for trigger finger/thumb. *BMJ*. 2005; 331:30-3.
19. Griggs SM, Weiss AP, Lane LB et al. Treatment of trigger finger in patients with diabetes mellitus. *J Hand Surg Am*. 1995; 20(5):787-9.
20. Stahl S, Kanter Y, Karnielli E. Outcome of trigger finger treatment in diabetes. *J Diabetes Complications*. 1997; 11(5):287-90.
21. Akhtar S, Bradley MJ, Quinton DN, Burke FD. Management and referral for trigger finger/thumb. *BMJ*. 2005; 331:30-3.
22. Plastino M, Fava A, Carmela C, De Bartolo M, Ermio C, Cristiano D et al. Insulin resistance increases risk of carpal tunnel syndrome: A case-control study *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2011; 16:186-90.
23. Bland JD. Carpal tunnel syndrome. *BMJ*. 2007; 335 (7615):343-6.
24. Lebiedz-Odrobina D, Kay J. Rheumatic manifestations of diabetes mellitus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010 Nov; 36 (4):681-99.
25. Smith LL, Burnet SP, McNeil JD. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus. *Br J Sports Med*. 2003; 37:30-5.
26. O'Connor D, Marshall S, MassyWestropp N. Non-surgical treatment (other than steroid injection) for carpal tunnel syndrome (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*. 2^a ed. Oxford: Update Software; 2008.
27. Verdugo RJ, Salinas RS, Castillo J, Cea JG. Surgical versus nonsurgical treatment for carpal tunnel syndrome (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*. 2^a ed. Oxford: Update Software; 2008.
28. Toyoshima MTK. Dor. In: Martins HS, Cavalcanti EFA, editors. *Clínica médica: Dos sinais e sintomas ao diag-*

- nóstico e tratamento. São Paulo: Manole. 2007. p. 55-67.
29. Arkilla PE, Kantola IM, Viikari JS, Rön-nemaa T. Shoulder capsulitis in type I and II diabetic patients: Association with diabetics complications and related diseases. *Ann Rheum Dis.* 1996; 55:907-14.
 30. Lequesne M, Dang N, Bensasson M, Mery C. Increased association of diabetes mellitus with capsulitis of the shoulder and, shoulderhand syndrome. *Scand J Rheumatol.* 1977; 6(1):53-6.
 31. Mavrikakis ME, Sfikakis PP, Kontoyannis SA, Antoniadou LG, Kontoyannis DA, Mouloupoulou DS. Clinical and laboratory parameters in adult diabetics with and without calcific shoulder periarthritis. *Calcif Tiss Int.* 1991; 49:288-91.
 32. Arkilla PE, Kantola IM, Viikari JS, Rön-nemaa T. Shoulder capsulitis in type I and II diabetic patients: Association with diabetics complications and related diseases. *Ann Rheum Dis.* 1996; 55:907-14 ,
 33. Mavrikakis ME, Sfikakis PP, Kontoyannis SA, Antoniadou LG, Kontoyannis DA, Mouloupoulou DS. Clinical and laboratory parameters in adult diabetics with and without calcific shoulder periarthritis. *Calcif Tiss Int.* 1991; 49:288-91.
 34. Sattar MA, Luqman WA. Periarthritis: Another duration related complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1985; 8:507-10.
 35. Rosenbloom AL. Connective tissue disorders in diabetes. *International textbook of diabetes mellitus.* V. 2. New York: John Wiley & Sons. 1992. p. 1415-31.
 36. Moren-Hybbinette I, Moritz U, Schersten B. The clinical picture of the painful diabetic shoulder-natural history, social consequences and analysis of concomitant hand syndrome. *Acta Med Scand.* 1987; 221: 73-82.
 37. Dias R, Cutts S, Massoud S. Frozen shoulder. *BMJ.* 2005; 17; 331(7530): 1453-6.
 38. Dias R, Cutts S, Massoud S. Frozen shoulder. *BMJ.* 2005; 17; 331 (7530): 1453-6.
 39. 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.
 40. Buchbinder R, Green S, Youd JM, Johnston RV. Oral steroids for adhesive capsulitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (4): CD006189.
 41. Buchbinder R, Green S, Youd JM, Johnston RV. Oral steroids for adhesive capsulitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (4): CD006189.
 42. Lebiedz-Odrobina D, Kay J. Rheumatic manifestations of diabetes mellitus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010 Nov; 36(4):681-99.
 43. Utsinger PD. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Clin Rheum Dis.* 1985; 11:325.
 44. Sarzi-Puttini P, Atzeni F. New developments in our understanding of DISH (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis). *Curr Opin Rheumatol.* 2004; 16(3):287-92.
 45. Margaretten ME, Kholwes J, Moore D, Bent S. Does this adult patient have septic arthritis? *JAMA.* 2007; 297(13):1478-88.
 46. Crum NF. Bacterial pyomyositis in the United States. *Am J Med.* 2004; 117(6):420-8.

Diabetes e doença periodontal

INTRODUÇÃO

Doenças periodontais (DP) compreendem um grupo de condições crônicas inflamatórias induzidas por microorganismos que levam a inflamação gengival, destruição tecidual periodontal e perda óssea alveolar (B).⁴⁸ Grupos específicos de anaeróbios gram-negativos no biofilme dental são reconhecidos como seus principais agentes etiológicos. Entretanto, estima-se que a maior parte do dano tecidual observado seja causado de maneira indireta pela resposta do hospedeiro frente à infecção e não pela agressão direta do agente infeccioso (B).³⁶

Diabetes *mellitus* (DM) é o termo utilizado para descrever um grupo de desordens metabólicas associadas à intolerância à glicose e ao metabolismo inadequado de carboidratos. É caracterizado pela deficiência de secreção da insulina e/ou sua incapacidade de exercer adequadamente seus efeitos. Alterações nos metabolismos lipídico e proteico são também frequentemente observados. Em termos globais, calcula-se em 285 milhões o número de indivíduos afetados. De modo semelhante ao diabetes, gengivites e periodontites também afetam grande parte da população mundial, com estimativas de que aproximadamente 80% sofram de periodontite moderada ou gengivite, enquanto 8% a 10% apresentem seu tipo severo (B).³⁸

No Brasil, a ausência de levantamentos compreensivos bem conduzidos dificulta a determinação da prevalência e da severidade destas lesões. A significativa diminuição na frequência de gengivite de 40% para 20%, observada nos últimos 20 anos na população sueca, não resultou na correspondente queda de prevalência da periodontite severa. Esse fato demonstra que higiene oral adequada pode não ser suficiente para prevenir esta doença (B).³⁴

Maiores prevalência e severidade de doenças periodontais em pacientes diabéticos quando comparados a controles não diabéticos tem sido relatada. Esses achados parecem correlacionar-se ao grau de controle metabólico, assim como ao tempo de duração do diabetes e a presença de complicações médicas a ele associadas (B).⁴¹ Dessa maneira, DPs aumentariam a severidade do diabetes e comprometeriam o controle metabólico de modo similar a outros estados infecciosos sistêmicos (A).¹⁷ Esse *feedback* parece funcionar de maneira silenciosa, como evidenciado por estudos recentes que demonstraram maiores necessidades de tratamento periodontal entre esses indivíduos (B)⁴² e o agravamento de ambas condições.

DIABETES E MANIFESTAÇÕES ORAIS

Evidências indicam que complicações clássicas relacionadas com o diabetes,

como nefropatias, retinopatias, doença cardiovascular e neuropatias, podem iniciar-se antes de estabelecido o seu diagnóstico (D).³⁵ Na boca, o sinal clínico do diabetes não diagnosticado ou mal controlado pode incluir queilose, fissuras, ressecamento de mucosas, diminuição do fluxo salivar, dificuldades de cicatrização e alterações na microbiota.

Enquanto alguns autores demonstram índices aumentados de cáries em diabéticos, outros verificaram incidências similares ou ainda menores nestes pacientes quando comparados a controles não diabéticos (B).⁵⁴ Em indivíduos com níveis de glicose sanguínea mal controlados ou não controlados, tanto a saliva como o fluido gengival podem conter quantidades aumentadas de açúcares, o que em parte poderia alterar a microbiota do biofilme dental, influenciando o desenvolvimento de cáries e, possivelmente, doenças periodontais (A).²⁶ Por outro lado, a ingestão limitada de carboidratos, comum nesse grupo de pacientes, proporciona uma dieta menos cariogênica, o que diminuiria o risco de surgimento dessas lesões (D).⁶

A xerostomia observada com frequência, responsável em parte pela síndrome da ardência bucal e pelo aumento parotídico, mostrou-se também relacionada com o grau de controle glicêmico. Sua correção pelo uso de substitutos salivares tem sido uma estratégia vantajosa no auxílio ao controle da

placa e da gengivite (A).³¹ Neuropatias, assim como medicamentos utilizados no controle do diabetes, podem colaborar nas alterações de secreção salivar, embora alguns estudos não tenham encontrado diferenças no fluxo nem nos constituintes salivares entre os grupos avaliados (C).²⁷

Dados sobre a incidência de candidíase oral entre diabéticos ainda são inconclusivos. Uma avaliação envolvendo 405 pacientes DM1 encontrou 15,1% de candidíase no grupo teste, comparados a 3% no grupo controle não diabético (C).¹⁶ A análise multivariada demonstrou estar a presença de candidíase oral também relacionada ao grau de controle glicêmico nestes indivíduos.

FISIOPATOLOGIA DA INTER-RELAÇÃO DIABETES MELLITUS E DOENÇA PERIODONTAL

Muitos dos mecanismos pelos quais o diabetes *mellitus* influencia o periodonto têm uma fisiopatologia similar às clássicas complicações micro e macrovasculares observadas com frequência nesses pacientes. Estados de hiperglicemia mantida resultam em alterações no metabolismo lipídico, assim como na glicosilação não enzimática de proteínas colágenas, glicídios e ácidos nucleicos. Essa condição altera as propriedades da membrana celular, modificando as relações célula-célula e célula-matriz. O agravamento deste quadro pode levar a formação de ateromas e microtrombos, espessamento da parede vascular com conseqüente estreitamento da sua luz e alterações na permeabilidade endotelial (D).¹³

Os produtos finais da glicosilação tardia (AGEs) em diabéticos acumulam-se em órgãos como retinas, glomérulos, regiões endoneurais e paredes vasculares. Altos níveis de AGEs demonstram ter impacto significativo na função mi-

crovascular, além de induzir o aumento de marcadores de disfunção endotelial e inflamatórios (A).³² Embora ocorra tanto em diabéticos como em não diabéticos, a presença de AGEs está significativamente aumentada em estados hiperglicêmicos duradouros. Nessas condições, receptores de membrana (RAGE) têm sido identificados na superfície de células endoteliais, neurônios, células de músculo liso e monócitos/macrófagos (D).⁴⁶

Para alguns autores, a hiperglicemia eleva a expressão de RAGEs, aumentando assim a formação de complexos AGE-RAGE. Em monócitos/macrófagos, essa ligação induz aumento no estresse oxidativo, sinalizando uma mudança no fenótipo dessas células, que passam a aumentar a produção e a liberação de citocinas pró-inflamatórias. A síntese e a secreção aumentada dessas citocinas e mediadores contribuem para exacerbação de outros processos crônico-inflamatórios observados em diabéticos. Por também ocorrer no periodonto, a formação de AGEs e sua ação deletéria sobre outros órgãos pode estar refletida nesses tecidos. Um aumento de 50% na produção de RNAm para RAGEs foi identificado em tecidos gengivais de diabéticos tipo 2, comparados a controle não diabético (D).²⁰

Deficiências na adesão, quimiotaxia e fagocitose neutrofílica têm sido observadas em diabéticos, o que facilitaria a persistência e o crescimento de periodontos patógenos, contribuindo significativamente para a destruição tecidual local. Por outro lado, embora neutrófilos estejam, com frequência, hipofuncionais em diabéticos, acredita-se que monócitos/macrófagos hiper-responsivos sejam responsáveis por grande parte da degradação periodontal observada (D).⁴¹ Traços dessa hiper-resposta têm sido observados

com frequência no fluido gengival (FG), um transudato seroso que reflete a atividade inflamatória local. Nesses casos, o FG caracteriza-se por uma alta concentração de mediadores pró-inflamatórios, citocinas, quimiocinas e metaloproteinases da matriz (PgE2, IL-1, IL-6, TNF- α , IL-8, MMP-1, MMP-2 e MMP-8), tendo sido relacionado por alguns autores à qualidade do controle glicêmico de diabéticos (C).¹¹

O LPS bacteriano é tido como um dos fatores de virulência mais importante na destruição periodontal mediada pelo hospedeiro. Tem sido demonstrado que sua ligação a receptores celulares específicos (*toll-like receptors*) estimula a secreção de uma ampla variedade de citocinas da imunidade inata, além de fatores de crescimento, contribuindo para a destruição tecidual local (B).¹⁵ A prostaglandina E2, por exemplo, considerada um potente estimulador da reabsorção óssea alveolar, está significativamente aumentada no fluido gengival de pacientes diabéticos com infecções periodontais, quando comparados a controles saudáveis. Esses níveis correlacionam-se também de modo positivo com a severidade e a agressividade da doença (C).³⁷

DIABETES COMO FATOR DE RISCO PARA A DOENÇA PERIODONTAL

Evidências têm demonstrado ser o diabetes um fator de risco para periodontites e gengivites (B).³⁸ Um levantamento realizado em 1990, abrangendo 2.273 índios Pima, encontrou 2,6 vezes mais doença periodontal entre portadores de diabetes do que entre os não diabéticos, sugerindo que esta doença deveria ser considerada uma complicação não específica do DM2 (A).³³

O grau de controle glicêmico parece ser uma variável bastante importante, estando o seu mau controle relacionado a uma prevalência maior e severidade da inflamação gengival e destruição tecidual. Um estudo longitudinal de curta duração, realizado em 1993, envolvendo diabéticos tipo 2 com idade entre 35 e 56 anos, encontrou mais inflamação e sangramento gengival nos indivíduos com pobre controle glicêmico (C).⁴⁴ Em 1998, novamente utilizando uma população de índios Pima, um acompanhamento prospectivo demonstrou associação entre o controle glicêmico inadequado do diabetes *mellitus* tipo 2 e o risco aumentado significativo de perda óssea alveolar progressiva, quando comparado a um grupo com bom controle glicêmico (A).⁵¹ Outros trabalhos transversais e de casos controles alcançaram resultados semelhantes (B).⁵ Ainda em acordo com estes achados, levantamentos epidemiológicos de larga escala encontraram um risco aumentado de três vezes para perda de inserção periodontal e destruição óssea alveolar entre diabéticos, quando comparados a não diabéticos (A).⁴⁵

Esses dados foram posteriormente confirmados por meio de meta-análises envolvendo diferentes populações de diabéticos.³⁸ Em 2008, um consenso do VI *workshop* europeu de periodontia elaborou uma revisão sistemática a fim de atualizar as evidências relacionando doenças periodontais a doenças sistêmicas. As evidências suportam o conceito de que pacientes diabéticos mal controlados acabam por ter um aumento da severidade da doença periodontal (B).²² Salvi, Carollo-Bittel e Lang (2008) (A) obtiveram os mesmos resultados em um estudo semelhante no mesmo ano. Estas evidências acabam por suportar o conceito da periodontite

como sendo mais uma complicação crônica do diabetes *mellitus*. Um extenso levantamento longitudinal (Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III) evidenciou o grau de controle glicêmico como a variável mais importante na determinação do risco para doenças periodontais em diabéticos. Adultos com mau controle glicêmico tiveram 2,9 vezes mais periodontites que não diabéticos. Por outro lado, diabéticos com bom controle não apresentaram aumento significativo no risco, quando comparados a não diabéticos (A).⁵⁵

Parte das características clínicas observadas nas periodontites pode ser explicada por fatores genéticos (A).²⁸ Estudos moleculares e epidemiológicos da microbiota oral sugerem que, embora fatores microbianos sejam necessários para a doença, eles, por si só, não são suficientes para prever a presença ou a severidade da periodontite. Elementos relativos à suscetibilidade do hospedeiro, como resposta imune e doenças sistêmicas preexistentes, além de fatores ambientais não microbianos, como, por exemplo, o fumo, têm se mostrado importantes para a manifestação da doença (A).¹⁰

Modelos multivariados de periodontite que incorporam fatores microbianos apresentam coeficiente de correlação entre 0,3 e 0,4 para presença ou ausência de bactérias, reconhecidas como patógenos periodontais em potencial. Esses resultados sugerem que menos de 20% da variabilidade na expressão desta doença pode ser explicada pelos níveis de patógenos específicos. Evidências da influência genética nas periodontites vêm de estudos realizados em gêmeos (A) e, mais recentemente, na identificação de certos polimorfismos que se corre-

lacionam com fenótipos de resposta imune.

É frequente observar em pacientes diabéticos uma tendência maior a hiperplasias gengivais, pólipos, formação de abscessos, perda dentária e periodontite. Dessa maneira, o conjunto de informações a respeito das consequências do diabetes *mellitus* mal controlado nos sugere que os tecidos orais podem ser afetados de modo similar ao que acontece em outros sistemas do corpo. Estudos demonstraram que pacientes diabéticos com infecção periodontal possuem pior controle glicêmico do que diabéticos sem doença periodontal (A).⁵¹

Em função da alta prevalência de doenças cardiovasculares em indivíduos diabéticos e por elas responderem por mais da metade das mortes observadas entre eles, além de estudos recentes correlacionarem de maneira significativa doença periodontal e risco aumentado para infarto agudo do miocárdio (A),⁴ um estudo longitudinal envolvendo mais de 600 pacientes com DM2 foi realizado para avaliar o efeito da doença periodontal sobre a mortalidade por causas múltiplas nesses indivíduos. Entre aqueles com periodontite severa, as taxas de morte por doenças isquêmicas do coração foram 2,3 vezes maiores do que as taxas em indivíduos sem periodontites, após ajustes para outros fatores de risco conhecidos. As taxas de morte por nefropatias diabéticas foram 8,5 vezes maiores em indivíduos com periodontite severa e as taxas gerais de mortalidade por doenças cardiorrenais foram 3,5 vezes maiores em indivíduos com periodontite severa do que naqueles sem periodontites, sugerindo que a presença da doença periodontal pressupõe um risco para mortalidade cardiovascular e renal em pessoas com diabetes (A).⁴³

Segundo dados da American Dental Association (ADA, 1982),² a prevalência de periodontite em indivíduos diabéticos chega a atingir 39% entre os maiores de 19 anos. Em outro estudo, um risco relativo de dois a três foi encontrado para essa relação. Segundo esses autores, há ainda uma severidade maior da periodontite entre diabéticos de longa duração e mau controle glicêmico (B).⁴⁰ Entretanto, trabalhos conduzidos por Ervast *et al.* (B)¹² não encontraram diferenças significativas na inflamação gengival entre diabéticos e não diabéticos. Porém, quando os grupos analisados foram estratificados de acordo com o nível de controle glicêmico, um significativo aumento na inflamação gengival foi observado nos pacientes com glicemia mal controlada.

Em geral, o número de sítios inflamados decrescia na medida em que o controle glicêmico melhorava, sugerindo haver uma relação direta entre essas variáveis. Outros trabalhos também encontraram relação positiva entre níveis inflamatórios gengivais e o grau de controle glicêmico (B),⁷ evidenciando que os níveis glicêmicos podem ter um importante papel na resposta gengival à placa bacteriana nestes indivíduos. Por este prisma, as doenças periodontais aparecem de modo similar às complicações clássicas do diabetes, onde o mau controle glicêmico está associado de maneira clara ao desenvolvimento de complicações.

OBESIDADE E DOENÇA PERIODONTAL

Em função de sua natureza inflamatória, pode-se esperar que a doença periodontal altere o controle glicêmico de modo análogo à obesidade, também de igual natureza. Décadas atrás, um estudo em ratos observou que a

obesidade contribuía para a severidade da doença periodontal (D).¹⁴ Recentemente, uma relação entre doença periodontal e obesidade tem sido sugerida. Em um estudo envolvendo adultos japoneses (A),³⁹ os autores verificaram que o aumento do índice de massa corporal (IMC) estava associado ao aumento do risco para periodontite.

Outro grupo de pesquisa, analisando dados do terceiro levantamento nacional de saúde e nutrição dos Estados Unidos, encontrou uma associação significativa entre medidas de gordura corporal e doença periodontal em adultos jovens (A).¹ Utilizando a mesma base de dados (A),⁵⁶ avaliou a relação entre diferentes medidas de adiposidade e doença periodontal, encontrando correlação entre IMC, taxa cintura-quadril e diversos parâmetros periodontais, incluindo perda de inserção média, profundidade média de bolsa, índice gengival e índice de cálculo (A).¹⁷ Recentemente, Haffajee e Socransky (2009) (A) avaliaram 695 pacientes com o objetivo de relacionar o risco aumentado do desenvolvimento e progressão de doença periodontal em pacientes obesos e acima do peso. Nesse mesmo ano, Khader *et al.* (2009) (A) desenvolveram um estudo randomizado controlado com 340 pacientes com resultados semelhantes. Os dados sugerem um aumento significativo no risco de desenvolvimento de periodontite nesses pacientes.

Evidências recentes a respeito de tecidos adiposos servirem como reservatórios de citocinas pró-inflamatórias justificam a hipótese de que o aumento na gordura corporal ativaria a resposta inflamatória do hospedeiro, favorecendo, dentre outras, a doença periodontal (B).⁴¹ Entretanto, por serem todos esses estudos transversais, podendo estar limitados por fatores de confundimento residuais, estudos lon-

gitudinais, com medidas mais precisas de adiposidade, proverão melhores informações a respeito da relação entre doença periodontal e obesidade.

TRATAMENTO PERIODONTAL E CONTROLE DO DIABETES MELLITUS

Pesquisas intervencionistas sugerem um potencial benefício metabólico obtido a partir do tratamento periodontal aditivo, envolvendo consultas de raspagem e alisamento radicular associadas à administração sistêmica de doxiciclina (A).¹⁷ Um estudo envolvendo pacientes com DM2 bem controlados, com sinais de gengivite e periodontite incipiente, avaliou a raspagem radicular sem o uso adjunto de antibióticos. Um grupo-controle diabético, com níveis similares de doença periodontal, não recebeu tratamento. Após a terapia, o grupo teste apresentou 50% de redução na prevalência de sangramento gengival e uma redução na HbA1c de 7,3% para 6,5%. No grupo-controle, no qual não houve tratamento periodontal, não foram encontradas mudanças no sangramento gengival e nenhuma melhora nos níveis de HbA1c pode ser observada (A).²³ Darré *et al.* (2008) (A) elaboraram uma metanálise de estudos clínicos controlados intervencionistas envolvendo 976 indivíduos com o objetivo de investigar o efeito da terapia periodontal no controle glicêmico de pacientes diabéticos. Os resultados sugeriram diminuição significativa nos índices de HbA1c após o tratamento periodontal. Em 2009, um estudo conduzido no Japão com 141 adultos não diabéticos, avaliou a relação entre os índices periodontais e os níveis de HbA1c. Idade, sexo, IMC, tabagismo e frequência de exercícios físicos foram ajustados como covariantes. Os dados indicaram uma relação significativa entre deterioração periodontal e eleva-

dos níveis de hemoglobina glicada (B).¹⁹ Esses resultados sugerem que modificações nos níveis da inflamação gengival após o tratamento periodontal podem impactar positivamente sobre o controle glicêmico.

Uma revisão sistemática Cochrane, reunindo artigos até março de 2010, abordou a relação terapia periodontal e controle glicêmico. A revisão resultou em uma metanálise contendo três estudos controlados e randomizados de pacientes DM1 e DM2 que foram submetidos a terapia periodontal mecânica e instrução de higiene oral. Os resultados evidenciaram a melhora do controle metabólico no grupo-teste, com redução estatisticamente significativa de HbA1c. Para os autores, a melhora da saúde periodontal por si só já é importante, porém estudos com maiores grupos populacionais e cuidadosamente conduzidos devem ainda ser realizados para aumentar a força dessa associação (A).⁴⁷ Um outro estudo clínico randomizado e controlado sobre o efeito da terapia mecânica periodontal realizado na Austrália e após essa revisão encontrou achados semelhantes mas o tempo de acompanhamento foi de apenas três (A).³⁰

Muitos mecanismos podem explicar o impacto da infecção periodontal sobre o controle glicêmico, como já discutido anteriormente. A inflamação sistêmica possui um importante papel sobre a sensibilidade insulínica e a dinâmica da glicose. Evidências sugerem que doenças periodontais podem induzir ou perpetuar um estado inflamatório crônico sistêmico, como evidente através das dosagens séricas elevadas de proteína C reativa, IL-6 e fibrinogênio em muitos indivíduos com periodontites (B).⁸

Inflamação, de maneira geral, induz resistência insulínica e tal resistência frequentemente é acompanhada por infecções sistêmicas. De modo si-

milar, a infecção periodontal poderia aumentar o estado inflamatório sistêmico, exacerbando a resistência insulínica. O TNF- α , produzido em abundância, tanto em adipócitos como em sítios de periodontites, aumenta a resistência insulínica, prevenindo a autofosforilação do receptor tirosina quinase (TK) (D).¹⁴ A interleucina-6 (IL-6) é um importante estimulador da produção de TNF- α . Não por acaso, níveis elevados de IL-6 têm sido também observados tanto no soro de indivíduos obesos como em pacientes periodontais. Por essa razão, a existência de uma relação entre infecções orais severas, incluindo periodontite crônica generalizada (PCG), e o aumento da resistência à insulina tem sido estudada.

No ensaio clínico randomizado e controlado realizado por Sun WL *et al.* 2011 50(A), envolvendo pacientes DM2 pobre ou moderadamente controlados com HbA1c entre 7,5% e 9,5%, observou-se que após tratamento periodontal houve a melhora do controle glicêmico; de parâmetros do perfil lipídico; da resistência a insulina (HOMA-IR); a redução de citocinas inflamatórias séricas (CRP, TNF- α , IL-6); e o aumento de adiponectina sérica. De modo semelhante, Koromantzou PA *et al.* 2012 (A)²⁴ também observaram melhora significativa no controle glicêmico de pacientes DM2 portadores de periodontite avançada ou moderada submetidos a tratamento periodontal. Entretanto, nenhuma diferença estatística nos valores de hsCRP, d-8-iso, MMP-2, e MMP-9 pode ser verificada.

Para alguns autores, o sucesso da terapia periodontal pode estar limitado pela presença do diabetes mal controlado ou não diagnosticado. Assim, a existência de abscessos recorrentes, gengivites hiperplásicas idiopáticas, rápida destruição do osso alveolar e cicatrização alterada após cirurgias orais devem servir de alerta. Estudos condu-

zidos por Stewart (B)⁴⁹ avaliaram o efeito do tratamento periodontal em 36 pacientes portadores de DM2. Os resultados sugeriram que a terapia periodontal está associada a uma melhora no controle glicêmico do DM2.

A mesma relação foi observada por Taylor (B)⁵¹ após revisão compreensiva da literatura mundial. Entretanto, as evidências que suportam a associação entre a periodontite severa e um aumento do risco para um mau controle glicêmico vêm de apenas dois estudos prospectivos, sendo ainda necessárias pesquisas futuras bem conduzidas e rigorosas. Com relação à distribuição das doenças periodontais entre diabéticos, 37 de 41 estudos transversais e sete longitudinais indicaram evidências significativas de maior prevalência, severidade, extensão e progressão nesta população.

CONCLUSÕES

O diabetes *mellitus* aumenta a suscetibilidade e a severidade da doença periodontal, por prejudicar a função imunecelular, diminuir a síntese e renovação de colágeno e induzir à reabsorção óssea alveolar. A relação entre estas duas doenças parece ser ainda mais íntima, uma vez que a infecção periodontal é capaz de ativar uma resposta inflamatória sistêmica, como evidenciado pelos altos níveis séricos de proteína C reativa e fibrinogênio nesses pacientes.

Esse estado pode dificultar o controle da glicemia em diabéticos. Apesar da vasta gama de evidências oriunda de estudos de caso e coortes transversais, ainda são necessários ensaios clínicos controlados e randomizados, assim como acompanhamentos longitudinais bem desenhados a fim de esclarecer o papel do tratamento periodontal ante o controle glicêmico do diabetes *mellitus*.

QUADRO 1 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
Diabetes pode ser considerado fator de risco para gengivites e periodontites	B
Pacientes diabéticos com um controle glicêmico inadequado apresentam um risco aumentado para perda óssea alveolar progressiva e maior severidade da doença periodontal	B
Diabéticos com infecção periodontal têm pior controle glicêmico do que diabéticos sem doença periodontal	A
Taxas de mortalidade por doenças isquêmicas do coração e nefropatias diabéticas são maiores em indivíduos diabéticos com periodontite severa do que naqueles sem periodontite	A
Doenças periodontais parecem induzir ou perpetuar um estado inflamatório crônico sistêmico como evidenciado por níveis séricos elevados de proteína C reativa, IL-6 e fibrinogênio em indivíduos com periodontites	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

- Al-Zahrani MS, Bissada NF, Borawskit EA. Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *J Periodontol.* 2003; 74(5): 610-5.
- American Dental Association. Council of Access, Prevention and Interpersonal relations. Patients with diabetes. Chicago: American Dental Association. 1994:1-17.
- Baelum V, Fejerskov O, Karring T. Oral hygiene, gingivitis and periodontal breakdown in adult Tanzanians. *J Periodontal Re.* 1986; 21(3):221-32.
- Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *Am Heart.* 2007; 154(5):830-7.
- Campus G, Salem A, Uzzau S, Baldoni E, Tonolo G. Diabetes and periodontal disease: a case-control study. *J Periodontol.* 2005; 76: 418-25.
- Collin HL, Uusitupa M, Niskanen L, Koivisto AM, Markkenen H, Meurman JH. Caries in patients with non-insulindependent diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998; 85:680-5.
- Cutler CW, Machen RL, Jotwani R, Iacopino AM. Heightened gingival inflammation and attachment loss in type 2 diabetics with hyperlipidemia. *J Periodontol.* 1999; 70:1313-21.
- D'Aituo F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D et al. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res.* 2004; 83:156-60.
- Darré L, Vergnes JN, Gourdy P, Sixou M. Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: A meta-analysis of interventional studies. *Diabetes Metab.* 2008; 34(5):497-506.
- Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol.* 1991; 62:123-30.
- Engelbreton SP, Hey-Hadavi J, Ehrhardt FJ, Hsu D, Celenti RS, Grbic JT et al. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1b and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Periodontol.* 2004; 75:1203-8.
- Ervasti T, Knuuttila M, Pohjamo L, Haukipuro K. Relation between control of diabetes and gingival bleeding. *J Periodontol.* 1985; 56: 154-7.
- Esposito C, Gerlach H, Brett J, Stern D, Vlassara H. Endothelial receptor-mediated binding of glucose-modified albumin is associated with increased monolayer permeability and modulation of cell surface coagulant properties. *J Exp Med.* 1992; 170:13874
- Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev.* 2003; 24:278-301.
- Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A. Levels of interleukin-1 beta-8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol.* 2000; 71:153545.
- Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K, Myers D, Mongelluzzo MB, Block

- HM, Weyant R, Orchard T. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies. II. Prevalence and characteristics of Candida and candidal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000; 89:507-76.
17. Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG et al. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. *J Periodontol.* 1997; 68:713-9.
 18. Haffajee AD, Socransky SS. Relation of body mass index, periodontitis and *Tannerella forsythia*. *J Clin Periodontol.* 2009; 36(2):89-99.
 19. Hayashida H, Kawasaki K, Yoshimura A, Kitamura M, Furugen R, Nakazato M et al. Relationship Between Periodontal Status and HbA1c in Nondiabetics. *J Public Health Den.* 2009; [epub ahead of print].
 20. Katz J, Bhattacharyya I, Farkhondeh-Kish F, Perez FM, Caudle RM, Heft MW. Expression of the receptor of advanced glycation end products in gingival tissues of type 2 diabetes patients with chronic periodontal disease: a study utilizing immunohistochemistry and RT-PCR. *J Clin Periodontol.* 2005; 32:40-4.
 21. Khader YS, Bawadi HA, Haroun TF, Alomari M, Tayyem RF. The association between periodontal disease and obesity among adults in Jordan. *J Clin Periodontol.* 2009; 36(1):18-24.
 22. Kinane D, Bouchard P. Group E of European Workshop on Periodontology. Periodontal diseases and health: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2008; 35:333-7.
 23. Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdogan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 2005; 32:266-72.
 24. Koromantzios PA, Makrilakis K, Dereka X, Katsilambros N, Vrotsos IA, Madianos PN. A randomized, controlled trial on the effect of non-surgical periodontal therapy in patients with type 2 diabetes. Part I: effect on periodontal status and glycaemic control. *J Clin Periodontol.* 2011 Feb; 38(2):142-7.
 25. Koromantzios PA, Makrilakis K, Dereka X, Offenbacher S, Katsilambros N, Vrotsos IA, Madianos PN. Effect of non-surgical periodontal therapy on C-reactive protein, oxidative stress, and matrix metalloproteinase (MMP)-9 and MMP-2 levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *J Periodontol.* 2012; 83(1):3-10.
 26. Mealey BL. Impact of advances in diabetes care on dental treatment of the diabetic patient. *Compendium Contin Educ Dent.* 1998; 19:41.
 27. Meurman JH, Collin HL, Niskanen L, Toyry J, Alakuijala P, Keinanen S, Uusitupa M. Saliva in non-insulin-dependent diabetic patients and control subjects. The role of the autonomic nervous system. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998; 86:69-76.
 28. Michalowicz BS, Aeppli D, Virag JG, Klump DG, Hinrichs JE, Segal NL et al. Periodontal findings in adult twins. *J Periodontol.* 1991; 62:2939.
 29. Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, Sparks BS, Brooks CN, Koertge TE et al. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol.* 2000; 71:1699-707.
 30. Moeintaghavi A, Arab HR, Bozorgnia Y, Kianoush K, Alizadeh M. Non-surgical periodontal therapy affects metabolic control in diabetics: a randomized controlled clinical trial. *Aust Dent J.* 2012 Mar; 57(1):31-7.
 31. Montaldo L, Montaldo P, Papa A, Caramico N, Toro G. Effects of saliva substitutes on oral status in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2010 Nov; 27(11):1280-3.
 32. Negrean M, Stirban A, Stratmann B, Gawlowski T, Horstmann T, Götting C et al. Effects of low- and high-advanced glycation endproduct meals on macro- and microvascular endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85(5): 1236-43.
 33. 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.
 34. Norderyd O. Risk for periodontal disease in a Swedish adult population. Cross-sectional and longitudinal studies over two decades. *Swed Dent J. Suppl.* 1998; 132:1-67.
 35. United States Pharmacopeia Drug Information. Type 2 diabetes. USPDI, 18th edn; 1998. vol I,II:822-1028.
 36. Van Dyke TE, Lester MA, Shapira L. The role of the host response in periodontal disease progression: implication for future treatment strategies. *J Periodontol.* 1993; 64:792-806.
 37. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol.* 1996; 1:82178.
 38. Papapanou PN. 1996 World Workshop in Clinical Periodontics. Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol.* 1996; 1:1-36.
 39. Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, Yamashita Y. Relationship between obesity, glucose tolerance, and periodontal disease in Japanese women: the Hisayama study. *J Periodontol Res.* 2005; 40(4):346-53.

40. Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000. 1997; 14:173-201.
41. Salvi GE, Collins JG, Yalda B, Arnold RR, Lang NP, Offenbacher S. Monocytic TNF- α secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. *J Clin Periodontol*. 1997; 24:8-16.
42. Salvi GE, Carollo-Bittel B, Lang NP. Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: update on associations and risks. *J Clin Periodontol*. 2008; 35: 398-409.
43. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW et al. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28:27-32.
44. Seppala B, Seppala M, Ainamo J. A longitudinal study on insulin-dependent diabetes mellitus and periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1993; 20:161-5.
45. Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ, Genco RJ. Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. *J Am Dent Assoc*. 1990; 121:532-6.
46. Schmidt AM, Weidman E, Lalla E, Yan SD, Hori O, Cao R, Brett JG, Lamster IB. Advanced glycation endproducts (AGEs) induce oxidant stress in the gingiva: a potential mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes. *J Periodontol Res*. 1996; 31:508-15.
47. Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 May 12; (5):CD004714.
48. Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol*. 1992; 63:32231.
49. Stewart JE, Wager KA, Friedlander AH, Zadeh HH. The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*. 2001; 28(4):306-10.
50. Sun WL, Chen LL, Zhang SZ, Wu YM, Ren YZ, Qin GM. Inflammatory cytokines, adiponectin, insulin resistance and metabolic control after periodontal intervention in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Intern Med*. 2011; 50(15):1569-74.
51. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC et al. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulindependent diabetes mellitus. *J Periodontol*. 1996; 67:1085-93.
52. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ. Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years. *J Periodontol*. 1998; 69:76-83.
53. Taylor GW. The effects of periodontal treatment on diabetes. *J Am Dent Assoc*. 2003; 134 Spec: 41S-48S.
54. Tenovou J, Alanen P, Larjava H, Viikari J, Lehtonen OP. Oral health of patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Scand J Dent Res* 1986; 94:338-46.
55. Tsai C, Hayes C, Taylor GW. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2002; 30:182-92.
56. Wood N, Johnson RB, Streckfus CF. Comparison of body composition and periodontal disease using nutritional assessment techniques: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Periodontol*. 2003; 30(4): 321-7.

Diabetes na gestação: recomendações para o preparo e o acompanhamento da mulher com diabetes durante a gravidez

INTRODUÇÃO

A disglucemia é, atualmente, a alteração metabólica mais comum na gestação, e o diabetes gestacional a forma mais prevalente, sendo definida como uma alteração da glicemia de qualquer grau, detectada pela primeira vez durante a gravidez.^{1,2} A ocorrência de gestações em mulheres com diabetes pré-gestacional tem aumentado nas últimas décadas. Estudo na população dos Estados Unidos revelou que no início dos anos 2000 o diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) estava presente em 7%, e o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), em 4,7% das gestações complicadas pelo diabetes.³

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

Mais recentemente, as recomendações da International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups

(IASDPG) indicam a realização da medição da glicemia de jejum ainda no primeiro trimestre da gestação com o objetivo de detectar a presença de DM em uma fase precoce da gravidez. Caso a glicemia seja ≥ 126 mg/dL ou a hemoglobina glicada (HbA1c) $\geq 6,5\%$, é provável que se trate de um diabetes de qualquer tipo, já existente na fase pré-gestacional, mas não diagnosticado previamente. Esse rastreamento tem como objetivo prevenir as complicações mais graves nessas mulheres.⁶

RECOMENDAÇÕES PARA PACIENTES COM DIABETES PRÉ-GESTACIONAL

ORIENTAÇÕES PRÉ-CONCEPCIONAIS

Da adolescência em diante, deve-se aconselhar as mulheres a evitarem a gravidez não planejada (B). É preciso informar às pacientes e às suas famílias de que modo o diabetes pode complicar a gravidez e de como a gravidez pode agravar o diabetes (Quadro 1).⁷

QUADRO 1 Orientações do período pré-gestacional

TEMAS A SEREM ENFOCADOS EM PACIENTES COM DIABETES E 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 índice de massa corporal [IMC] > 25)
O aumento do risco do nascimento de um bebê macrossômico, o que aumentaria as chances de toco-traumatismos, tanto para a mãe quanto para o feto
A importância do controle glicêmico materno antes, durante e após o parto, e também a importância da amamentação precoce do recém-nascido com o intuito de se 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 que o recém-nascido tem de desenvolver obesidade e/ou diabetes no futuro
A necessidade de suplementação com ácido fólico até a 12ª semana de gestação para reduzir os riscos de ocorrência de malformação do tubo neural
Os riscos de hipoglicemia clínica ou mesmo assintomática durante a gravidez e os efeitos da náusea e do vômito no controle glicêmico durante a gravidez
A necessidade de se avaliar a presença de retinopatia e nefropatia antes, durante e após o término da gravidez e o risco de piora dessas complicações

Deve-se oferecer cuidado pré-concepcional e aconselhamento às pacientes que planejam engravidar antes que elas descontinuem o método contraceptivo que vêm utilizando. Informar-lhes 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).

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

CONTROLE GLICÊMICO ANTES E DURANTE A GRAVIDEZ

Deve-se aconselhar as pacientes com diabetes preexistente, que estejam planejando engravidar, a manterem os níveis de HbA1c o mais próximo possível dos valores normais, sem a ocorrência de hipoglicemias.⁹ O nível recomendado de HbA1c é < 6%, se utilizado o método de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), ou até 1% acima do valor máximo informado pelo laboratório de análises clínicas onde os testes são feitos. A dosagem de HbA1c deveria preferencialmente ser feita usando-se um método semelhante ao utilizado no Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/HPLC (B).⁹ É necessário enfatizar para as pacientes

que qualquer redução nos níveis de HbA1c visando o alvo de 6% tende a diminuir o risco de malformações fetais e abortamentos.¹⁰ A gravidez deve ocorrer quando o diabetes estiver bem controlado e preferencialmente com valores de HbA1c dentro da normalidade. Mulheres com HbA1c > 10% devem ser desencorajadas a engravidar até alcançarem melhor controle glicêmico.

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

O controle glicêmico durante a gravidez é considerado ótimo quando os valores de glicemia pré-prandial, ao deitar-se e entre 2 e 4 horas da madrugada, se encontrem entre 65 e 95 mg/dL, com um 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. Os índices de glicemia pós-prandial de 1 hora após o início das refeições são os que melhor refletem os valores dos picos pós-prandiais avaliados pelo monitoramento contínuo de glicose (C).¹¹ O uso de monitoramento contínuo da glicose em tempo real pode estar indicado nos casos de gestantes com grande variabilidade glicêmica ou naquelas com risco de hipoglicemia sem aviso (E).

TERAPIA NUTRICIONAL

As 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 intensidade de exercícios físicos, no padrão de crescimento fetal e visando ao ganho de peso adequado (E).¹² O ganho de peso esperado ao longo da gestação em mulheres com IMC pré-gestacional entre 18,5 e 24,9 kg/m² é de 11,5 kg a 16 kg. Já nas gestantes com IMC pré-gestacional ≥ 30 kg/m², é considerado seguro ganho até o final da gravidez entre 5 kg e 9 kg (C).¹³

A distribuição recomendada do conteúdo calórico é:

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

A dieta também deve ser planejada e distribuída ao longo do dia, objetivando-se evitar episódios de hiperglicemia, hipoglicemia ou cetose. Deve-se ter atenção especial quanto à adequação de doses de insulina e horários de sua administração e ao conteúdo dos nutrientes fornecidos em cada refeição. Em geral, é necessário fracionar a ingestão alimentar em três refeições grandes e três pequenas (C).¹⁴ A ceia tem grande importância, em especial para as mulheres que fazem uso de insulina à noite, e deve conter 25 g de carboidratos complexos, além de proteínas ou lipídios, para evitar hipoglicemia durante a madrugada.

Mulheres que utilizam insulina podem ser orientadas a fazerem 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 (E). Os adoçantes artificiais não nutritivos, como aspartame, sacarina, acessulfame-K e sucralose, podem ser utilizados com moderação (C).¹⁴ O consumo de álcool está contraindicado durante a gestação (A).

SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINAS E MINERAIS

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

EXERCÍCIOS FÍSICOS

A prática regular de exercícios físicos causa sensação de bem-estar, diminuição do ganho de peso, redução da adiposidade fetal, melhora do controle glicêmico e diminuição de problemas durante o trabalho de parto.¹⁶ A atividade física reduz a resistência à insulina, facilitando a utilização periférica de glicose, com consequente melhora do controle glicêmico.

Atividade física de baixa intensidade deve ser encorajada para mulheres previamente sedentárias. Aquelas que já praticavam 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:¹⁷

- 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 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),¹⁸ realizados de preferência após as refeições. Deve-se monitorar a glicemia capilar antes e após os exercícios e manter-se boa hidratação. É preciso orientar a prática de exercícios que não tenham alto risco de quedas ou traumas abdominais e que não levem ao aumento da pressão arterial, contrações uterinas ou sofrimento fetal (B).¹⁹

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO (INSULINOTERAPIA E SEGURANÇA DOS MEDICAMENTOS USADOS NO CONTROLE DO DIABETES E SUAS COMPLICAÇÕES ANTES E DURANTE A GRAVIDEZ)

Atualmente, devido à segurança e à eficácia comprovadas do uso da insulina para o controle da glicemia, prevalece a orientação de descontinuação do uso de antidiabéticos orais e sua imediata substituição por insulina, de preferência antes da gravidez ou logo após seu diagnóstico (E). Não existem, até o momento, estudos controlados que comprovem se é seguro o uso dos antidiabéticos orais em gestantes com DM2. A glibenclamida atravessa minimamente a placenta, mas a metformina o faz em quantidades significati-

vas.²⁰ Embora até o momento não existam relatos de efeitos adversos, é necessário cautela na indicação rotineira destas medicações a mulheres com diabetes pré-gestacional.

Para se obter um controle glicêmico adequado em mulheres com DM1 e DM2, devem-se utilizar esquemas intensivos de insulinização, com múltiplas doses subcutâneas de insulina de ação intermediária, rápida ou ultrarrápida ou mediante infusão subcutânea contínua. Em mulheres que usavam insulina antes da gravidez, geralmente é necessário reduzir a sua dose em 10% a 20%, durante o primeiro trimestre. Entre a 18ª e a 24ª semana de gestação, em média, essa dose pode ser aumentada. No 3º trimestre, o aumento da produção de hormônios placentários com ação antagonista à da insulina resulta em uma necessidade ainda maior de elevação da dose de insulina, chegando a atingir o dobro ou triplo da dose usada pré-gravidez. Pacientes com DM2 geralmente necessitam de uma dose inicial diária de 0,7 a 1 unidade/kg de peso. As doses devem ser frequentemente ajustadas conforme os resultados do automonitoramento da glicemia capilar.

Após o parto, as necessidades de insulina caem abruptamente e muitas vezes, nos dias subsequentes, a dose deve ser ajustada para 30% da dose final na gestação ou para a dose pré-gravídica. Os análogos de insulina de ação ultrarrápida, como as insulinas asparte e lispro, são seguros durante a gestação e levam à melhora dos níveis de glicemia pós-prandial e à diminuição da ocorrência de hipoglicemias (B).²¹ A insulina humana *neutral protamine Hagedorn* (NPH) ainda é a primeira escolha como insulina basal (A).²¹ Recentemente, estudo randomizado controlado comparativo não mostrou inferioridade do análogo de ação pro-

longada detemir em relação à insulina NPH em gestantes com DM1.²² Em 2012, a agência reguladora norte-americana, Food and Drug Administration (FDA), classificou como categoria B o análogo de insulina detemir. Ainda não há posicionamento oficial da agência brasileira, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Os estudos até o momento publicados com o uso do análogo de insulina glargina na gravidez não são randomizados e controlados. Entretanto, muitos relatos de casos isolados e dados de alguns estudos tenham mostrado resultados promissores com o seu uso (C).^{23,24} 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.^{25,26} Isto leva à conclusão de que o fator mais importante para a obtenção de bons resultados em uma gravidez acompanhada de diabetes é o bom controle glicêmico. A indicação do uso de bomba de infusão contínua pode ser especificamente vantajosa nos casos de gestantes que experimentam episódios frequentes de hipoglicemia ao longo do dia e da noite.²⁷

Os locais ideais para injeções de insulina durante a gravidez são o abdome e a coxa (C).²¹

Deve-se suspender o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA), devido à sua associação a embriopatias e fetopatias, antes da gravidez ou tão logo esta seja confirmada e substituí-los por agentes anti-hipertensivos seguros durante a gestação (A).^{28,29} Os anti-hipertensivos a serem utilizados são a metildopa, os bloqueadores de canais de

cálcio não di-hidropiridínicos de duração prolongada e os β -bloqueadores com atividade β -agonista parcial, como carvedilol, labetalol e pindolol. O uso de atenolol tem sido associado à restrição de crescimento fetal e, portanto, deve ser evitado (C).³⁰ Deve-se suspender também o uso de estatinas antes ou tão logo a gravidez seja confirmada devido a seus potenciais efeitos teratogênicos (B).^{31,32}

Como não está claro se o uso dos fibratos na gravidez é seguro, sua indicação deve ocorrer apenas nos casos mais graves de hipertrigliceridemia, quando há risco de evolução para pancreatite aguda, e que não respondam à dietoterapia (D).³⁰

EMERGÊNCIAS E COMPLICAÇÕES DO DIABETES DURANTE A GRAVIDEZ

Deve-se alertar às pacientes em insulino-terapia sobre os riscos de hipoglicemia, em especial durante a noite e madrugada, e estabelecer medidas de prevenção. É preciso também orientar seus parceiros e familiares sobre esses riscos e como prestar os primeiros socorros (B).²¹ A gestação promove um estado fisiológico de catabolismo acelerado, com aumento do risco de desenvolver cetonúria e cetonemia, mesmo com níveis glicêmicos normais ou pouco elevados.³³ Deve-se descartar a presença de cetoacidose diabética caso a paciente com DM1 apresente intercorrências infecciosas, desidratação e aumento da glicemia (D).⁷

O controle das funções renal e terapêutica das complicações retinianas deve ser feito antes, durante e após a gravidez nas pacientes com diabetes preexistente, porque algumas complicações, como retinopatia, nefropatia clínica e insuficiência renal, podem se agravar com a gestação. O risco de pio-

ra da retinopatia proliferativa é extremamente elevado naquelas mulheres que não fizeram tratamento prévio com *laser*. A cardiopatia isquêmica, quando não tratada, está associada a altos índices de mortalidade. A presença de nefropatia diabética aumenta de maneira significativa os riscos de complicações perinatais, como pré-eclâmpsia, restrição do crescimento intrauterino e prematuridade (B).^{7,34}

CUIDADOS NA ASSISTÊNCIA PRÉ-NATAL

Deve-se oferecer às pacientes diabéticas grávidas um programa de educação em diabetes fornecido por equipe multiprofissional. As consultas devem ser direcionadas para o cuidado do diabetes, além de toda a rotina pré-natal básica (A).³⁵

A avaliação do controle glicêmico deve ser feita a cada uma ou duas semanas pelo médico assistente ou por um membro da equipe multiprofissional. Realizar uma ecocardiografia fetal para a avaliação das quatro câmaras cardíacas, objetivando a visualização de disfunção anatômica ou funcional do coração fetal, nas pacientes com diabetes pré-gestacional entre a 24ª e a 28ª semana de gravidez é prioritário (A).³⁶ Os objetivos da avaliação fetal são verificar a vitalidade no 1º trimestre, a integridade estrutural no 2º trimestre e monitorar o crescimento e o bem-estar fetal no 3º trimestre (Quadro 2).

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

QUADRO 2 Avaliação fetal na gravidez complicada por diabetes

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

US: ultrassonografia; CTG basal: cardiotocografia basal.

TRABALHO DE PARTO PRÉ-TERMO EM MULHERES COM DIABETES

O uso de corticosteroides para maturação pulmonar fetal, assim como de tocolíticos, não é contraindicado, mas deve-se administrá-los de forma concomitante, com monitoramento intensivo da glicemia e ajustes da dose da insulina (D).⁷

MOMENTO E TIPO DE PARTO

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

CONTROLE GLICÊMICO DURANTE O PARTO

Deve-se controlar a glicemia capilar de hora em hora durante o parto para

manter os níveis entre 70 e 140 mg/dℓ. Caso a glicemia não seja mantida nestes níveis, é preciso fazer uso intravenoso de glicose e/ou insulina em forma de infusão contínua intravenosa (D).⁷ Usuárias de bomba de infusão contínua de insulina devem ter ajustada a programação da infusão do medicamento, dependendo do tipo de parto realizado.

CUIDADOS INICIAIS A SEREM TOMADOS COM O RECÉM-NASCIDO

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

O recém-nascido deve ser amamentado o mais rápido possível após o parto (dentro de 30 minutos) e depois a cada 2 ou 3 horas, até que a amamentação mantenha as concentrações de glicose sanguínea entre as mamadas em pelo menos 40 mg/dℓ. Deve-se medir a concentração de glicose sanguí-

nea 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 se alimentar de modo eficaz por via oral, medidas adicionais, como alimentação por sonda ou injeção de glicose intravenosa, devem ser adotadas.

Devem-se também testar os níveis de glicose sanguínea em recém-nascido que apresente sinais clínicos de hipoglicemia (como hipotonia muscular, nível de consciência rebaixado e apneia) e iniciar tratamento com glicose intravenosa o mais precocemente possível (A).⁷ É preciso fazer ecocardiograma no recém-nascido com sinais sugestivos de doença cardíaca congênita ou cardiomiopatia.

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

pulmonar, descompensação cardíaca ou encefalopatia neonatal.

CUIDADO PÓS-NATAL COM O DIABETES

Deve-se reduzir a dose de insulina imediatamente após o parto em mulheres que a utilizavam no período pré-gestacional. Também é preciso monitorar os níveis de glicemia de maneira rigorosa, para estabelecer a dose apropriada, e informar às pacientes acerca do risco aumentado de hipoglicemia no período pós-natal, especialmente se estiverem amamentando (D).¹³

É preciso encaminhar as pacientes com diabetes pré-gestacional para seus locais originais de tratamento e lembrar-lhes da importância da contracepção e dos cuidados pré-concepcionais que devem ter, caso estejam planejando 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 em crianças (A).³⁷ O aleitamento materno exclusivo durante 4 a 6 meses pode reduzir o risco de desenvolvimento de doença celíaca em filhos de mulheres com esta doença (B).^{37,38}

O retorno ou a continuação do uso de agentes antidiabéticos orais, como metformina e glibenclamida, imediatamente após o parto em pacientes com DM2 preexistente que estiverem amamentando pode ser considerado. Apenas 0,4% da dose de metformina ingerida pela mãe é detectada no leite materno e a presença da medicação no leite independe do horário da tomada. Estudos com pequena casuística (no máximo, nove crianças) não detectaram a droga nos lactentes.^{39,40} A glibenclamida e a glipizida não foram detectadas no leite materno e não foi verificada hipoglicemia nos bebês, embora seja muito reduzido o número de casos estudados (Quadro 3).⁴¹

A quantidade média total de carboidrato secretado no leite materno é de 160 mg/dia.⁴² Portanto, mulheres

que utilizam insulina devem ingerir 15 g de carboidrato, preferencialmente junto com proteína, antes ou durante o aleitamento para evitar hipoglicemia (E). Durante o aleitamento noturno, deve ser feito o automonitoramento da glicemia com o objetivo de prevenir hipoglicemia (E). O consumo de álcool pela lactante deve ser evitado (E).

TRATAMENTO DE COMORBIDADES APÓS O PARTO

- **Terapia anti-hiperlipemiante:** as estatinas e os fibratos não devem ser usados durante a amamentação, pois são excretados pelo leite materno e podem apresentar potenciais efeitos adversos para o bebê (recomendação dos fabricantes). Quando os níveis de triglicérides estão 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 (E).

QUADRO 3 Uso de medicações antidiabéticas em mulheres com diabetes durante a amamentação

DROGA	PRESEÇA NO LEITE MATERNO	PERMISSÃO PARA USO DURANTE A LACTAÇÃO	REFERÊNCIA
Glibenclamida	Não	Sim	41
Glicazida	Desconhecida	Não	Não publicado
Glipizida	Não	Sim	41
Glimepirida	Desconhecida	Não	Não publicado
Metformina	Menos que 1%	Sim	39-40
Acarbose	Menos que 2%	Não	FDA*
Pioglitazona	Estudos em animais mostram pequena quantidade	Não	FDA*
Sita, vilda, saxa e linagliptina	Sitagliptina é secretada pelo leite de ratas lactantes numa razão leite/plasma de 4:1. Não se sabe se a sitagliptina é excretada pelo leite humano. Vildagliptina não tem dados publicados	Não	FDA*
Exenatida e liraglutina	Não há estudos em humanos Estudos em camundongos revelaram 2,5% da dose de exenatida no leite 50% da dose de liraglutina do plasma é secretada pelo leite de ratas	Não	FDA*

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

- **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 seguros.²⁹ O uso de atenolol está associado à bradicardia e à hipotensão em bebês (C).⁴³ O propranolol e o metoprolol podem estar indicados, mas os bebês devem ser observados quanto a manifestações clínicas que sugiram um β -bloqueio (C).⁴³

CONTRACEPÇÃO

O aconselhamento contraceptivo é um método efetivo para se evitarem as consequências indesejáveis de uma gravidez não planejada. Não há um método contraceptivo que seja apropriado para todas as mulheres com

diabetes; portanto, esse aconselhamento deve ser individualizado.

Se um contraceptivo oral for a melhor escolha, uma pílula combinada com baixa dose (estrógeno + progestógeno) ou uma pílula sequencial com $\leq 35 \mu\text{g}$ de estrógeno e um progestógeno novo (levonorgestrel, desogestrel, gestodene ou norgestimato) em baixas doses podem ser a melhor opção, mas o risco de alterações pró-aterogênicas no perfil lipídico deve ser considerado. Pílulas que contenham somente progestógenos são uma alternativa, mas existe a possibilidade de aumento dos níveis séricos de lipídios e outros efeitos adversos.

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

Dispositivos intrauterinos (DIU) são seguros⁴⁴ (B). Métodos de barreira, como diafragma com espermicida ou preservativo, apresentam alto grau de falha.

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

Quando a prole estiver completa, a esterilização permanente, quando permitida, das pacientes diabéticas ou de seus parceiros pode representar um meio conveniente para prevenir uma gravidez não planejada, quando em comparação com outros métodos contraceptivos.⁴⁴

CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

QUADRO 4 Uso de medicamentos em mulheres com diabetes, durante a gravidez e amamentação

DROGA	USO DURANTE A GRAVIDEZ	USO DURANTE A LACTAÇÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
ADOÇANTES ARTIFICIAIS			
Aspartame, sacarina, acesulfame-K e sucralose	Com moderação	Com moderação	C
ANTIDIABÉTICOS ORAIS			
Glibenclamida	Falta consenso	Sim	B
Glicazida	Não	Não	B
Glipizida	Não	Sim	B
Glimepirida	Não	Não	B
Metformina	Falta consenso	Sim	B
Acarbose	Não	Não	C
Rosi e pioglitazona	Não	Não	C
Sita, vilda, lina e saxagliptina	Não	Não	C
Exenatide, liraglutida	Não	Não	D

(continua)

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

DROGA	USO DURANTE A GRAVIDEZ	USO DURANTE A LACTAÇÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
INSULINAS			
NPH	Sim	Sim	A
Regular	Sim	Sim	A
Lispro	Sim	Sim	B
Asparte	Sim	Sim	B
Glargina	Não	Sim	C
Detemir	Sim	Sim	B
ANTI-HIPERLIPEMIANTES			
Genfibrozila	Não	Não	A
Estatinas	Não	Não	A
ANTI-HIPERTENSIVOS			
Enalapril	Não	Com precaução	A
Captopril	Não	Não	A
Lisinopril	Não	Não	A
Metildopa	Sim	Sim	A
Losartana	Não	Com precaução	A
Candesartan	Não	Não	A
Hidroclorotiazida (baixas doses)	Sim	Sim	C
Inibidores dos canais de cálcio	Não	Sim	C
B-bloqueadores (labetalol, metoprolol, propanolol)	Sim	Sim	B
Atenolol	Não	Não	A
HORMÔNIOS TIREOIDEANOS			
Levotiroxina	Sim	Sim	A
ANTITIREOIDIANOS			
Metimazol	Com precaução Evitar no primeiro trimestre	Sim	B
Propiltiouracil	Sim	Sim	B
Iodo radiativo	Não	Não	A
ANTIDEPRESSIVOS			
Fluoxetina	Não	Não	B
Paroxetina	Com precaução	Sim	B
Tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina, clomipramina)	Com precaução	Sim	B

(continua)

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

DROGA	USO DURANTE A GRAVIDEZ	USO DURANTE A LACTAÇÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
ANTI-INFLAMATÓRIOS			
Nimesulida	Com precaução	Com precaução	B
Ácido mefenâmico, cetoprofeno, diclofenaco, ibuprofeno, meloxicam	Com precaução	Sim	B
Analgésicos			
Acetaminofen	Sim	Sim	B
ANTIBIÓTICOS			
Quinolonas (norfloxacino, moxifloxacino, ciprofloxacino)	Não	Não	C

QUADRO 5 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÕES OU CONCLUSÕES	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
Pacientes diabéticas devem engravidar em condições metabólicas ideais (HbA1c < 6% ou até 1% acima do valor máximo informado pelo laboratório de análises clínicas)	B
Motivar pacientes a realizar glicemias capilares antes e 1 hora após as refeições, ao deitar-se e esporadicamente entre 2 h e 4 h da madrugada	C
A quantidade de calorias ingeridas deve ser baseada no IMC. O valor calórico total recomendado deve ser composto por: 40% a 45% de carboidratos, 15% a 20% proteínas (mínimo de 1,1 mg/kg/dia) e 30% a 40% gordura	B
O uso de ácido fólico antes da gravidez até o fechamento do tubo neural é recomendado para todas as mulheres, inclusive as diabéticas	A
A prática de atividade física promoverá uma sensação de bem-estar, menos ganho de peso, redução da adiposidade fetal, melhor controle glicêmico e menos problemas durante o parto. A atividade física é contraindicada em casos de: hipertensão não controlada induzida pela gravidez, ruptura prematura de membranas, parto prematuro, sangramento uterino persistente após o segundo trimestre, incontinência istmocervical, restrição de crescimento intrauterino, síndrome nefrótica, retinopatia pré-proliferativa e proliferativa, hipoglicemia sem sinais clínicos de aviso, neuropatia periférica avançada e disautonomia	A
A recomendação é descontinuar o uso de medicamentos antidiabéticos orais e substituí-los por insulina, antes da gravidez, ou imediatamente após seu diagnóstico	B
O uso de análogos de insulina de ação rápida tais como a insulina aspart e lispro são seguros durante a gravidez, promovem melhor controle dos níveis de glicemia pós-prandial e menor ocorrência de hipoglicemia. A insulina NPH humana é a primeira escolha entre as insulinas de ação intermediária	A
Deve-se descontinuar o uso de IECA, e BRA e estatinas, devido à sua associação com embriopatias e fetopatas, antes da gravidez ou assim que esta seja confirmada	A

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

REFERÊNCIAS

1. Negrato CA, Montenegro RM Jr, Mattar R, Zajdenverg L, Francisco RP et al. Dysglycemias in pregnancy: From diagnosis to treatment. Brazilian consensus statement. *Diabetol Metab Syndr*. 2010 Apr 24; 2:27.
2. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2001: Gestational Diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 24(1):577-9.
3. 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 Apr; 33(4):768-73.
4. Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: A meta-analysis. *QJM*. 2001; 94:435-44.
5. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2000; 23:84-91.
6. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. *Diabetes Care*. 2010 Mar; 33(3):676-82.
7. Mugglestone MA, The Guideline Development Group. Management of diabetes from preconception to the postnatal period: Summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008; 336: 714-7.
8. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy. *Diabetes Care*. 2008; 31(5):1060-79.
9. Mosca A, Paleari R, Dalfrà MG, Di Cianni G, Cuccuru I, Pellegrini G et al. Reference intervals for hemoglobin A1C in pregnant women: Data from an Italian multicenter study. *Clin Chem*. 2006; 52:138-3.
10. Jovanovic L, Knopp RH, Kim H, Cefalu WT, Zhu X-D, Lee YJ et al. The Diabetes in Early Pregnancy Study Group. 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; 28:1113-7.
11. Manderson JG, Patterson CC, Had-den 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 Obst Gynecol*. 2003; 189:507-12.
12. National Academy of Sciences, Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, Committee on Nutritional Status During Pregnancy and Lactation, Subcommittee for a Clinical Application Guide. *Nutrition During Pregnancy and Lactation: An Implementation Guide*. Washington, DC: National Academies Press; 1992.
13. IOM (Institute of Medicine) and NRC (National Research Council). *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Washington, DC: The National Academies Press; 2009.
14. ADA Reports. Position of the American Dietetic Association: Use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Am Diet Assoc*. 2004; 255-75.
15. Centers for Disease Control. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Recommendations and Reports*. 1992; 41:1-7.
16. American College of Obstetrics and Gynecology. Exercise during pregnancy and the post partum period: Committee opinion nº 267. *Obstet Gynecol*. 2002; 99:171-3.
17. Kumareswaran K, Elleri D, Allen JM, Caldwell K, Westgate K, Brage S, Raymond-Barker P, Nodale M, Wilinska ME, Amiel SA, Hovorka R, Murphy HR. Physical activity energy expenditure and glucose control in pregnant women with type 1 diabetes: is 30 minutes of daily exercise enough? *Diabetes Care*. 2013 May; 36(5): 1095-101.
18. Davies GA, Wolfe LA, Mottola MF, MacKinnon C, Arsenaault MY, Bartellas E et al. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada Clinical Practice Obstetrics Committee, Canadian Society for Exercise Physiology Board of Directors. Exercise in pregnancy and the postpartum period. *J Obstet Gynecol Can*. 2003; 25:516-29.
19. 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 Jun; 28(6):544-8.
20. Jovanovic L, Kitzmiller JL. Insulin therapy in pregnancy. In: Hod H, Jovanovic L, Di Renzo GC, de Leiva A, Langer O, editors. *Textbook of Diabetes and Pregnancy*. London: Informa Healthcare; 2008. p. 205-16.
21. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Duran Garcia S, Brøndsted L, Jovanovic L, Damm P, McCance DR; De-

- temir in Pregnancy Study Group. 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 Oct; 35(10):2012-7.
22. Negrato CA, Rafacho A, Negrato G, Teixeira MF, Araújo CAR et al, Glargine VS. NPH insulin therapy in pregnancies complicated by diabetes: An observational cohort study. *Diab Res Clin Pract*. 2010; 89(1):46.
 23. Callesen NF, Damm J, Mathiesen JM, Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER. Treatment with the long-acting insulin analogues detemir or glargine during pregnancy in women with type 1 diabetes: comparison of glycaemic control and pregnancy outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013 Apr; 26(6):588-92.
 24. Carta Q, Meriggi E, Trossarelli GF et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus intensive conventional insulin therapy in type I and type II diabetic pregnancy. *Diabetes Metab*. 1986; 12:121-9.
 25. Gimenez M, Conget I, Nicolau J et al. Outcome of pregnancy in women with type 1 diabetes intensively treated with continuous subcutaneous insulin infusion or conventional therapy. A casecontrol study. *Acta Diabetol*. 2007; 44:34-7.
 26. 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 Dec; 24(12):2078-82.
 27. 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; 354:2443-51.
 28. American College of Obstetricians and Gynecologists. Chronic hypertension in pregnancy. Practice Bulletin no. 29. *Obstet Gynecol*. 2001; 98:177-85.
 29. Hale TW. Maternal medications during breastfeeding. *Clin Obstet Gynecol*. 2004; 47:696-711.
 30. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet*. 1999; 354:1234-41.
 31. Ofori B, Rey E, Berard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of statin drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 64(4):496-509.
 32. Felig P. Maternal and fetal fuel homeostasis in human pregnancy. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1973; 26(9):998-1005.
 33. 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 Jul-Sep; 5(3):137-42.
 34. Owens LA, Avalos G, Kirwan B, Carmody L, Dunne F. ATLANTIC DIP: closing the loop: a change in clinical practice can improve outcomes for women with pregestational diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Aug; 35(8):1669-71.
 35. Smith RS, Comstock CH, Lorenz RP, Kirk JS, Lee W. Maternal diabetes mellitus: Which views are essential for fetal echocardiography? *Obstet Gynecol*. 1997 Oct; 90(4 Pt 1):575-9.
 36. World Health Organization Collaborative Study Team on the role of breastfeeding on the prevention of infant mortality. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: A pooled analysis. *Lancet*. 2000; 355(9202):451-5.
 37. Auricchio S, Follo D, de Ritis G, Giunta A, Marzorati D et al. Does breast feeding protect against the development of clinical symptoms of celiac disease in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1983; 2(3): 428-33.
 38. Hale TW, Kristensen JH, Hackett LP, Kohan R, Ilett KF. Transfer of metformin into human milk. *Diabetologia*. 2002; 45:1509-14.
 39. 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.
 40. Feig DS, Briggs GG, Kraemer JM, Ambrose PJ, Moskovitz DN, Nageotte N et al. Transfer of glyburide and glipizide into breast milk. *Diabetes Care*. 2005; 28:1851-5.
 41. Reader D, Franz MJ. Lactation, diabetes, and nutrition recommendations. *Curr Diab Rep*. 2004 Oct; 4(5):370-6.
 42. Schimmel MS, Eidelman AI, Wilchanski MA, Shaw D Jr, Ogilvie RJ, Koren G. Toxic effects of atenolol consumed during breast feeding. *J Pediatr*. 1989 Mar; 114(3):476-8.
 43. 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 Mar 28; 3: CD003990.
 44. Schwarz EB, Maselli J, Gonzales R. Contraceptive counseling of diabetic women of reproductive age. *Obstet Gynecol*. 2006; 107:1070-74.

Indicação de vacinas em pacientes diabéticos

INTRODUÇÃO

As duas medidas mais efetivas para prevenir doenças infecciosas são as higiênicas e a imunização. A decisão para recomendar uma vacina envolve a avaliação dos riscos da doença, os benefícios da vacinação e os riscos associados à sua realização.¹

Pacientes com diabetes *mellitus* (DM) apresentam maior risco presumido de infecção pneumocócica grave e complicações decorrentes de *influenza* (dados insuficientes para calcular a

taxa), recomendando-se atenção especial a essas vacinas em pacientes diabéticos (Quadro 1).

Os níveis glicêmicos são importantes para o manejo e acompanhamento dos pacientes diabéticos, porém não existem relatos na literatura que contraindiquem vacinação por alteração dos níveis glicêmicos, bem como pontes de corte glicêmicos que contraindiquem as vacinas. Não se considera o DM desaconselhável a nenhuma vacina, respeitando suas indicações de acordo com cada faixa etária. Estudos

com vacinação pneumocócica, em pacientes de alto risco (incluindo diabéticos, doentes coronarianos, com insuficiência cardíaca congestiva e doença pulmonar crônica), têm eficácia em torno de 57%.

Não há dados quanto ao risco de doença grave ou complicações da *influenza* em pacientes diabéticos, contudo, *influenza* é um fator de risco para infecção bacteriana grave. A vacinação deve ser uma estratégia essencial do cuidado primário em todas as faixas etárias e, dessa forma, o médico deve

QUADRO 1 Esquema recomendado de vacinação no adulto²

VACINA	FAIXA ETÁRIA		
	19 A 49 ANOS	50 A 64 ANOS	65 OU +
Tétano, difteria e pertússis (dT, dTpa)	Uma dose de dT a cada dez anos		
	Substituir uma dose de dT por dTpa		
HPV	Três doses (0, 2 e 6 meses)		
MMR	Uma dose	Uma dose	
Varicela	Duas doses (zero e quatro a oito semanas)		
<i>Influenza</i>	Recomendada a diabéticos: uma dose anual	Uma dose anual	
Pneumocócica (polissacáride)	Recomendada a diabéticos: uma ou duas doses		Uma dose
Hepatite A	Duas doses (zero e seis a 12 meses)		
Hepatite B	Três doses (zero, um a dois e quatro a seis meses)		
Meningocócica	Uma dose		
Herpes-zóster	Mais de 60 anos: uma dose		
Febre amarela	Primeira dose a partir dos 9 meses e reforço a cada dez anos (indicada para populações específicas)*		

* Vacina contra febre amarela: composta de vírus vivo atenuado, indicada a partir dos nove meses, em pessoas que vivem em regiões onde a doença é endêmica e para aquelas que se dirigem a locais pertencentes a zonas endêmicas. Recomenda-se uma dose de reforço a cada dez anos (desde que o indivíduo permaneça ou viaje para locais que pertençam a zonas de risco para febre amarela).

atualizar sempre o cartão vacinal de seu paciente.

VACINA PNEUMOCÓCICA (P2)

Recomenda-se vacina conjugada pneumocócica heptavalente a todas as crianças entre 2 e 23 meses de idade e para as de alto risco entre 24 e 59 meses de idade (Quadro 2). Indica-se vacina polissacaríde pneumocócica a pacientes com mais de 2 anos. A eficácia dessa vacina em pacientes diabéticos tem variado em torno de 65% a 84%. Pacientes com insuficiência renal ou síndrome nefrótica poderão receber a segunda dose após um intervalo de cinco anos da primeira dose.

VACINA CONTRA INFLUENZA

Recomenda-se, atualmente, a crianças com 6 meses ou mais, com DM. Entre pacientes diabéticos, a vacinação reduziu em 54% o número de hospitalizações e em 58% a taxa de mortalidade. Deve-se administrá-la anualmente.

VACINAS DUPLA (DT) E TRÍPLICE BACTERIANA (DTPA)

Todos os adultos com história de vacinação incerta ou incompleta deverão iniciar ou completar seu esquema vacinal. O esquema básico de vacinação para adultos consiste em três doses dos toxoides tetânico e diftérico, respeitando-se o intervalo vacinal mínimo

de quatro semanas entre a primeira e a segunda dose e de seis meses entre a primeira e a terceira dose, devendo-se realizar uma dose de reforço a cada dez anos. A vacina dTpa (composta de toxoides tetânico e diftérico e componente pertussis 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 pertussis, sendo recomendada como uma única dose de reforço.

VACINA CONTRA PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

Recomenda-se a todas meninas e mulheres de 11 a 26 anos de idade. História prévia de verruga genital, Papanicolaou anormal ou teste de HPV positivo não contraindicam a vacina. Uma série completa consiste em três doses, devendo haver um intervalo mínimo de dois meses entre a primeira e a segunda dose e de quatro meses entre a segunda e a terceira dose. A vacina hoje também é recomendada para homens na mesma faixa etária.

VACINA MMR (SARAMPO, CAXUMBA E RUBÉOLA)

O principal objetivo é evitar a síndrome da rubéola congênita. Por isso, deve-se sempre obter evidência laboratorial de

imunidade, não devendo valer-se de história clínica de rubéola.

VACINA CONTRA VARICELA

Todos os adultos sem evidência de imunidade para varicela deverão receber duas doses da vacina, com um intervalo de quatro a oito semanas entre elas.

VACINA CONTRA HEPATITE A

Quando ocorre na infância, a hepatite A desenvolve-se, em geral, de modo benigno e autolimitado. Contudo, quanto mais tardiamente ocorre a infecção, maior o risco de desenvolvimento de formas graves e fulminantes. O esquema vacinal é composto de duas doses, devendo haver um intervalo mínimo de seis meses entre elas.

VACINA CONTRA HEPATITE B

A possibilidade de desenvolvimento da forma crônica da doença e de sua evolução para cirrose e hepatocarcinoma justifica a indicação universal da vacina. Deve-se vacinar todos os pacientes com doença renal crônica e hepatopatias. Também se recomenda a contactantes domiciliares de pessoas com infecção crônica pelo vírus da hepatite B. O esquema consiste em três doses e o intervalo mínimo é de um mês entre a primeira e a segunda dose e de seis meses entre a primeira e a terceira dose.

QUADRO 2 Indicações da vacina conjugada pneumocócica heptavalente

IDADE	HISTÓRIA DE IMUNIZAÇÃO	REGIME RECOMENDADO
Crianças com DM, entre 24 a 59 meses	Qualquer esquema incompleto inferior a três doses	Uma dose a cada dois meses ou mais. O intervalo da última dose e da outra dose deve ser igual ou superior a dois meses após a primeira
	Qualquer esquema incompleto de três doses	Uma dose, com o intervalo da última dose igual ou superior a dois meses

VACINA MENINGOCÓCICA

Recomenda-se vacina conjugada meningocócica a todo adolescente saudável aos 11 ou 12 anos (a vacina conjugada meningocócica foi licenciada em 2005 para uso em pessoas de 11 a 55 anos de idade). Também se indica a pacientes de alto risco: pacientes vírus da imunodeficiência humano (HIV) positivo, pacientes com asplenia anatômica ou funcional, crianças com deficiência do complemento terminal ou proteridina (Quadro 3).

A vacina conjugada meningocócica 4 (VCM4) é administrada via intramuscular, em uma única dose de 0,5 mL, podendo ser concomitantemente aplicada com outras vacinas recomendadas. A VCM4 atua contra os sorotipos A, C, Y e W135. A vacina conjugada não é licenciada para crianças de 2 a 10

anos de idade. Nesses casos, a recomendação é utilizar vacina meningocócica polissacáride (administrada via subcutânea).

VACINA CONTRA HERPES-ZÓSTER

Recomenda-se uma única dose da vacina contra herpes-zóster a adultos com 60 anos de idade ou mais, independentemente de história prévia dessa doença. Não se indica para o tratamento de neuralgia pós-herpética ou para episódio agudo de herpes-zóster.

RECOMENDAÇÕES E CONCLUSÕES FINAIS

- A decisão para recomendar uma vacina envolve a avaliação dos riscos da doença, os benefícios da

vacinação e os riscos associados à sua realização.

- Não se considera o DM desaconselhável a nenhuma vacina.
- Recomenda-se vacina conjugada pneumocócica heptavalente a todas as crianças entre 2 e 23 meses de idade e para as de alto risco entre 24 e 59 meses de idade.
- A vacinação para *influenza* é recomendada para pacientes diabéticos e deve ser administrada anualmente.
- A vacina contra herpes-zóster está recomendada para adultos com mais de 60 anos sem história prévia da doença.
- A vacina contra hepatite B está indicada universalmente.

CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses entre os participantes desta diretriz.

REFERÊNCIAS

1. American Academy of Pediatrics, Pickering LK, Baker CJ, Long SS, MacMillan JA (eds.). Red book: report of the committee on infectious diseases. 27^a ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009.
2. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Recommended adult immunization schedule. United States, January, 2010. MMWR. 58(51&52);1-4.

QUADRO 3 Indicações da vacina meningocócica²

INDICAÇÃO	FAIXA ETÁRIA			
	MENOS DE 2 ANOS	2 A 10 ANOS	11 A 19 ANOS	20 A 55 ANOS
População geral saudável	Não recomendada	Não recomendada	Recomendada vacina conjugada	
População de risco (HIV positivo, asplenia, deficiência de complemento)	Não recomendada	Vacina polissacáride	Vacina conjugada	Vacina conjugada

Síndrome metabólica em crianças e adolescentes

INTRODUÇÃO

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

No adulto, a associação entre obesidade e doença coronariana está bem estabelecida. Essa associação levou, em anos mais recentes, à criação do termo síndrome metabólica (SM) para definir aqueles indivíduos que teriam mais chances de desenvolver eventos cardiovasculares devido a uma base fisiopatológica comum entre os componentes da síndrome, possivelmente orquestrada pela obesidade central. De qualquer forma, 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 ter alterações metabólicas preditivas de problemas mais sérios futuramente.³⁻⁵ Entre os fatores incluídos na SM estão a obesidade visceral, a dislipidemia aterogênica, a hipertensão e a resistência à insulina, mas outras comorbidades, como esteatoepatite não alcoólica e apneia obstrutiva do sono estão comumente associadas.⁶⁻⁹

CRITÉRIOS PARA 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 põe é a medida da circunferência abdominal (CA). Critério importante que faz parte de várias definições de SM, apontado como importante indicativo de obesidade visceral, leva ao questionamento de como medir a CA na criança.

Há diferenças entre os estudos no que concerne à medida da circunferência abdominal. Alguns autores a definem no ponto médio entre o rebordo costal e o topo da crista ilíaca (D)¹⁰ (mesmo procedimento utilizado em adultos), enquanto outros não descrevem o modo de medição em seu artigo (D),¹¹ inferindo-se que seja semelhante ao usado pelos primeiros autores, já que os critérios foram baseados no National Cholesterol Education Program

Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP-III) para adultos. Outros compararam a prevalência de SM em crianças utilizando os critérios definidos pelo NCEP/ATP-III e pela Organização Mundial da Saúde (OMS), preferindo usar o ponto entre a cicatriz umbilical e a crista ilíaca superior (D).¹² Um estudo com meninas de 6 a 9 anos usou a medida no ponto médio entre a décima costela e a crista ilíaca (D).¹³ Vemos que é de suma importância a normatização de uma medida no intuito de não haver discordância de resultados, tanto para uso clínico como para estudos epidemiológicos.

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

Quando se tentam usar estas classificações em crianças e adolescentes, observam-se resultados conflitantes.

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

Entre os 1.513 indivíduos arrolados no estudo, o autor encontrou prevalência de 4,2%, usando-se a primeira definição (OMS), e de 8,4% aplicando-se a segunda (NCEP/ATP-III). Além da enorme diferença encontrada entre os dois grupos, o que chama a atenção é uma prevalência bem menor do que a encontrada em adultos, estimada em 24% (D).¹⁶ A provável justificativa seria a prevalência menor de obesidade em adolescentes em comparação com adultos. É possível conjecturar que pode não ter havido tempo suficiente para a obesidade central deflagrar os mecanismos responsáveis para o aparecimento dos fatores de risco associados. Assim, nas últimas décadas, têm sido propostas classificações baseadas em modificações dos critérios para adultos no intuito de se identificarem crianças e adolescentes com SM (Quadro 1).

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

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

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

Os autores defendem os critérios utilizados por eles e afirmam que estes estão relativamente mais próximos daqueles usados nos adultos. Exemplificando: o HDL-C de 40 mg/dℓ apontado por Cook *et al.* representa o percentil 10% a 25% em meninos e 10% a 15% em meninas, menor do que o percentil correspondente a 40 mg/dℓ de adultos. O nível de triglicerídeos de 110 mg/dℓ representa o percentil pediátrico de 85% a

QUADRO 1 Propostas de classificação de síndrome metabólica em crianças e adolescentes

	COOK ET AL. ¹⁰	DE FERRANTI ET AL. ¹¹	WEISS ET AL. ¹⁸
TRÊS OU MAIS DOS CINCO CRITÉRIOS ABAIXO:			
Adiposidade: CA ou IMC	CA \geq p. 90%	CA $>$ p. 75%	IMC score Z \geq 2
Glicemia de jejum ou no teste oral de tolerância à glicose (TTGO) (mg/dℓ)	Glicemia de jejum \geq 110	Glicemia de jejum \geq 110	Glicemia no TOTG de 140 a 200
Pressão arterial	\geq p. 90%	$>$ p. 90%	$>$ p. 95%
Colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) (mg/dℓ)	\leq 40	$<$ 50 (meninas) e $<$ 45 (meninos)	$<$ p. 5%
Triglicerídeos (mg/dℓ)	\geq 110	\geq 100	$>$ p. 95%

95%, também maior do que o percentil adulto de 75% a 85%. Por fim, o ponto de corte no percentil 90% usado para CA é bem maior do que o percentil 75% usado no critério de adultos do NCEP/ATP-III. Portanto, no estudo de Ferranti, foi utilizada uma definição pediátrica baseada de modo particular nos critérios adultos definidos pelo NCEP/ATP-III.

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

Alguns autores sugerem que os valores de corte para lipídeos devem ser específicos por etnia, pois crianças afro-americanas apresentam valores

de triglicerídeos mais baixos e mais elevados de colesterol-HDL, apresentando uma prevalência menor de síndrome metabólica em relação às crianças caucasianas (apesar de apresentarem taxas mais elevadas de obesidade abdominal, disglucemia e hipertensão).²²

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

A entidade sugere que a SM não deve ser diagnosticada em crianças com menos de 10 anos, porém a redução de peso deve ser fortemente recomendada para aquelas com obesidade abdominal. Acima de 10 anos, a SM é diagnosticada pela presença de obesidade abdominal associada a dois ou mais critérios clínicos. Com exceção da medida de CA, os pontos de corte para os outros critérios, como pressão arterial, perfil lipídico e glicemia, foram estabelecidos 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 se mostrar mais adequado, um dos problemas do uso de percentis para idade e sexo, na avaliação dos critérios para SM, é o ajuste do valor de corte na transição para a fase adulta.²⁴ No adulto, os critérios não são baseados 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.

CONCLUSÃO

Como conclusão, as crianças e os adolescentes estão sendo vítimas da epi-

QUADRO 2 Definição de síndrome metabólica para crianças e adolescentes segundo a IDF

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

demia de obesidade observada atualmente. Além do aumento do risco de síndrome metabólica persistente na idade adulta,²⁰ as complicações futuras dessa situação podem ser catastróficas, se não forem instituídas medidas de intervenção preventiva. Para isso, torna-se necessário identificar aqueles indivíduos com maior risco de desenvolver complicações decorrentes do excesso de peso. Nesse contexto, o termo SM, usado habitualmente em adultos, pode ser aplicado às faixas etárias menores. Alguns modelos de classificação de SM em crianças já foram apresentados e observa-se considerável divergência entre eles. Assim, embora uma padronização de critérios para a classificação de SM em crianças e adolescentes seja necessária e ainda careça de estudos e discussões, os autores sugerem a aplicação dos critérios da IDF. São recomendadas revisões sobre o tema.²⁵⁻³³

DIRETRIZ

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

REFERÊNCIAS

1. D'Adamo E, Santoro N, Caprio S. Metabolic syndrome in pediatrics: old concepts revised, new concepts discussed. *Pediatr Clin North Am.* 2011; 58(5):1241-55.
2. van Vliet M, Heymans MW, von Rosenstiel IA et al. Cardiometabolic risk variables in overweight and obese children: a worldwide comparison. *Cardiovasc Diabetol.* 2011; 10:106.
3. Damiani D, et al. Metabolic syndrome in children and adolescents: doubts about terminology but not about cardiometabolic risks. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011; 55: 576-82.
4. Nelson RA, Bremer AA. Insulin resistance and metabolic syndrome in the pediatric population. *Metab Syndr Relat Disord.* 2010; 8(1):1-14.
5. Ford ES, Li C. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? *J Pediatr.* 2008; 152(2): 160-4.
6. Alisi A, Cianfarani S, Manco M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in adolescents: pathogenetic role of genetic background and intrauterine environment. *Ann Med.* 2012; 44(1):29-40.
7. Pacifico L, Nobili V, Anania C, et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *World J Gastroenterol.* 2011; 17(26):3082-91.
8. Sundaram SS, Zeitler P, Nadeau K. The metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Opin Pediatr.* 2009; 21(4):529-35.
9. Körner A, Kratzsch J, Gausche R, Blüher S, Kapellen T, Pulzer F, Behrens M, Kiess W. Metabolic syndrome in children and adolescents-risk for sleep-disordered breathing and obstructive sleep-apnoea syndrome? *Arch Physiol Biochem.* 2008; 114(4):237-43.
10. Cook S, Weitzman M, Auinger P et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from NHANES-III, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003; 157:821-7.
11. De Ferranti S, Gauvreau K, Ludwig D et al. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents. *Circulation.* 2004; 110:2494-7.

QUADRO 3 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
O aumento global da prevalência da obesidade em crianças e adolescentes resulta em maior risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2, hipertensão arterial e dislipidemia	A
Os critérios para definir a SM em crianças e adolescentes não são específicos para essa faixa etária	D
Na definição de síndrome metabólica para crianças e adolescentes pela IDF, nos indivíduos com mais de 16 anos, utilizam-se os mesmos critérios adotados para adultos	D
Não há normatização da medida da circunferência abdominal nessa faixa etária	D
O IMC teria correlação com a adiposidade visceral e se correlacionaria melhor com a pressão arterial e com o perfil lipídico do que a medida da circunferência abdominal	A
Não há normatização dos pontos de corte para pressão arterial, HDL-C e triglicerídios nesta faixa etária	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, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

12. Goodman E, Daniels SR, Morrison JA et al. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr*. 2004; 145:445-51.
13. Golley RK, Magarey AM, Steinbeck KS et al. Comparison of metabolic syndrome prevalence using six different definitions in overweight pre-pubertal children enrolled in a weight management study. *Int J Obes*. 2006; 30:853-60.
14. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, department of non communicable disease surveillance. Geneva: WHO. 1999.
15. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation And High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285:2486-97.
16. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care*. 2003; 26:575-81.
17. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – A new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366:1059-62.
18. Weiss R, Dziura J, Burgert TS et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004; 350:2362-74.
19. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics*. 1996; 98:649-58.
20. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285:2486-97.
21. Daniels SR, Khoury PR, Morrison JA. Utility of different measures of body fat distribution in children and adolescents. *Am J Epidemiol*. 2000; 152:1179-84.
22. Sumner AE. Ethnic differences in triglyceride levels and high-density lipoprotein lead to underdiagnosis of the metabolic syndrome in black children and adults. *J Pediatr*. 2009; 155(3):S7.e7-11.
23. Alberti KGMM, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet*. 2007; 369: 2059-61.
24. Goodman E. Pediatric metabolic syndrome: Smoke and mirrors or true magic? *J Pediatrics*. 2006; 148:149-51.
25. Halpern A, Mancini MC, Magalhães ME et al. Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes in youth: from diagnosis to treatment. *Diabetol Metab Syndr*. 2010; 2:55.
26. Mancini MC. Metabolic syndrome in children and adolescents – Criteria for diagnosis. *Diabetol Metab Syndr*. 2009; 1(1):20.
27. Pergher RN, de Melo ME, Halpern A et al. Is a diagnosis of metabolic syndrome applicable to children? *J Pediatr (Rio J)*. 2010; 86(2):101-8.
28. Lee L, Sanders RA. Metabolic syndrome. *Pediatr Rev*. 2012; 33(10): 459-66.
29. 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.
30. Biloft CA, Muir A. The metabolic syndrome in children and adolescents: a clinician's guide. *Adolesc Med State Art Rev*. 2009; 20(1): 109-20, ix.
31. Lee L, Sanders RA. Metabolic syndrome. *Pediatr Rev*. 2012; 33(10): 459-66.
32. 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.
33. Biloft CA, Muir A. The metabolic syndrome in children and adolescents: a clinician's guide. *Adolesc Med State Art Rev*. 2009; 20(1):109-20, ix.

HIV, diabetes e lipodistrofia

INTRODUÇÃO

A mortalidade associada à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency virus* [HIV]) tem diminuído significativamente desde o aparecimento das drogas antirretrovirais (DAR), aumentando consideravelmente a sobrevida dos pacientes. Entretanto, esse fator propiciou o aparecimento de transtornos metabólicos, tais como resistência insulínica (RI), intolerância à glicose ou diabetes *mellitus* (DM), lipodistrofia e dislipidemias, responsáveis pelo aumento significativo do risco cardiovascular em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (*acquired immune deficiency syndrome* [Aids]).¹ Evidências consistentes sugerem que essas alterações se iniciam com infecção pelo HIV² e se agravam com o uso de DAR.³

HIV, DISLIPIDEMIA E RISCO CARDIOVASCULAR

Com o aparecimento das DAR, o espectro das doenças relacionadas à Aids deslocou-se das infecções oportunistas para as doenças metabólicas, cardiovasculares e câncer.⁴ Estudos recentes têm demonstrado que a mortalidade por doença cardiovascular (DCV) atinge 6,5% dos indivíduos infectados pelo HIV nos Estados Unidos e Europa, 8% na França⁵ e 15% na América do Norte.⁶

Quando comparada à população controle, a taxa de mortalidade por DCV nos portadores de HIV foi 1,5 e 1,7 em estudos realizados na França⁷ e nos Estados Unidos,⁸ respectivamente. Acredita-se que esse aumento de risco se deva à maior exposição aos fatores de risco tradicionais, como: tabagismo, hipertensão, dislipidemia, RI e DM, explicados em parte pela própria infecção pelo HIV e agravados pelo uso das DAR (A).⁹

Baker e Lundgren¹⁰ sugerem que o aumento da aterosclerose associada à infecção pelo HIV, na ausência de DAR, decorra do estado de inflamação crônica, com ativação do sistema imunológico, hipercoagulabilidade e dislipidemia. Em relação às dislipidemias, essas alterações são igualmente encontradas em outros estados de inflamação crônica e caracterizam-se pela diminuição do colesterol total, do LDL-colesterol (*low density lipoprotein* [LDL]), do HDL-colesterol (*high density lipoprotein* [HDL]) e pelo aumento dos triglicerídeos,² possivelmente mediados por marcadores inflamatórios sistêmicos, como interferon alfa e fator de necrose tumoral alfa (*tumor necrosis factor alpha* [TNF- α]).^{11,12} Estes promoveriam aumento tanto da lipólise nos tecidos periféricos como também da síntese hepática de triglicerídeos e lipoproteínas de muito baixa densidade (*very low density lipoprotein* [VLDL]). A diminuição do HDL e do LDL seria explicada pela perda de peso

e piora do estado nutricional desses pacientes, além do aumento do catabolismo dessas partículas, sobretudo do HDL, encontrado nos estados pró-inflamatórios (B).¹¹ Nesses estados, ocorre não apenas diminuição, mas principalmente alterações importantes na composição e funções do HDL, tais como aumento da proporção de pré-beta HDL (pequenas e pobres em colesterol) sobre as alfa-1 HDL (grandes e ricas em colesterol),¹³ diminuição da apolipoproteína A1 (apoA1)¹⁴ e da apolipoproteína M (apoM),¹⁵ presença da proteína sérica amiloide A (PSAA) em substituição à apoA1 e aumento da fosfolipase A2. A presença da PSAA como principal componente proteico das HDL encontradas nos estados inflamatórios contribui não apenas para perda da função anti-inflamatória dessa partícula, mas também para diminuição, de modo substancial, de sua capacidade de remover colesterol das células periféricas (efluxo de colesterol) pelo sistema ABCA-1 (*ATP binding cassette transporter A1*) (A). Considera-se esse último uma etapa importante no transporte reverso de colesterol e no papel antiaterogênico do HDL.¹⁴

Em seu conjunto, tais alterações configuram um estado pró-aterogênico, em vários aspectos semelhante ao encontrado em pacientes com síndrome metabólica ou doença cardiovascular estabelecida¹³ (Tabela 1). A adição das drogas antirretrovirais apenas agrava essas alterações (A).

QUADRO 1 Alterações dos lipídios e das lipoproteínas encontradas com mais frequência em indivíduos HIV positivos sem DAR

ALTERAÇÕES	FISIOPATOGENIA	NÍVEL DE EVIDÊNCIA
↓ colesterol total	Resultante da queda de LDL e HDL	A
↓ LDL	Piora do estado nutricional e aumento do catabolismo em estados pró-inflamatórios	B
↓ HDL	Piora do estado nutricional e aumento do catabolismo por substituição do HDL normal por HDL de fase aguda, com substituição da apoA1 por PSAA (substância amiloide A). Aumento da proporção pré-beta/alfa-1 HDL	A
↑ triglicerídeos	Aumento da síntese hepática de VLDL resultante da maior lipólise periférica e aporte de ácidos graxos ao fígado, além da diminuição do catabolismo pela lipoproteína lipase	A

DROGAS ANTIRRETROVIRAIS E DISLIPIDEMIAS

A patogênese da dislipidemia associada ao uso de antirretrovirais envolve uma complexa interação entre ação das drogas e fatores genéticos, hormonais e ambientais. Essas alterações são encontradas em estados de RI e caracterizam-se pela elevação dos triglicerídeos, aumento do LDL e diminuição do HDL, com aumento na proporção de LDL pequenas e densas, Lp(a) e apo CIII.¹¹ Os inibidores de protease (IP) contribuem para o aumento da RI por: (1) diminuir a captação de glicose pelo tecido adiposo,¹⁶ (2) diminuir o catabolismo do VLDL pela lipase periférica e aumentarem sua síntese pelo fígado¹⁷ e (3) induzirem disfunção mitocondrial¹⁸ (A). Os IP, juntamente com os nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NITR), inibem a DNA polimerase mitocondrial, levando à depleção do DNA mitocondrial e à disfunção na cadeia respiratória. Essas alterações parecem estar intimamente envolvidas no desenvolvimento da lipodistrofia e da RI no tecido muscular.¹¹ Entretanto, nem todos os pacientes expostos aos antirretrovirais desenvolvem graus semelhantes de dislipidemias, sugerindo a participação de fatores genéticos e ambientais. O poli-

morfismo dos genes da ApoCIII e da ApoA5 está envolvido no desenvolvimento de hipertrigliceridemia, bem como dieta hipercalórica e sedentarismo (A).¹⁹

VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E DIABETES MELLITUS

Existem inúmeras evidências relacionando a infecção pelo HIV e, principalmente, a exposição às DARs, ao desenvolvimento de RI e ao aparecimento de DM nessa população. Os estudos epidemiológicos que avaliaram essa questão sugerem que os indivíduos HIV positivos sem terapia antirretroviral apresentam risco de desenvolver DM similar à população controle.²⁰⁻²² Por outro lado, o uso das DAR revelou-se um importante fator de risco para o desenvolvimento de pré-diabetes e DM.²² Em um estudo de coorte com indivíduos HIV positivos e lipodistrofia, Hadigan *et al.*²³ demonstraram que aproximadamente 1/3 dos pacientes apresentavam intolerância à glicose e 7% diabetes não diagnosticado.

Em outro estudo, De Wit *et al.*²⁴ verificaram incidência de DM de 5,7 em mil indivíduos por ano em uma população, em sua maioria, masculina (73%), composta de adultos jovens (38 anos) e com índice de massa corporal (IMC)

normal (23 kg/m²). Concluíram que a exposição aos antirretrovirais foi fator de risco importante para o desenvolvimento de DM, em especial stavudine e zidovudine. Entretanto, não houve população-controle no estudo e não foi possível determinar se a infecção pelo HIV sem o uso das drogas foi suficiente para elevar o risco de DM.

Em outro estudo prospectivo, envolvendo mulheres-controle *versus* HIV positivas, com e sem terapia antirretroviral, Tien *et al.*²⁵ constataram aumento na incidência de diabetes pela infecção por HIV apenas nos indivíduos HIV positivos com exposição cumulativa aos NITR, mas não aos IP ou aos inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN). Mais recentemente, este mesmo grupo publicou os resultados dessa coorte confirmando a associação entre a infecção pelo HIV e o aumento do risco para o desenvolvimento de DM, principalmente nas pacientes em uso de DAR.²⁶

Brown *et al.*,²² em um estudo de coorte realizado nos Estados Unidos, verificaram aumento da incidência de DM entre homens HIV positivos em uso de terapia antirretroviral, quando comparados aos controles HIV negativos, ajustado para idade e IMC, de 4,7 *versus* 1,4 caso por 100 indivíduos ao ano. Nesse mesmo estudo, a incidência de

DM não foi estatisticamente diferente entre os controles e os indivíduos HIV positivos sem terapia antirretroviral. Em contrapartida, Brown *et al.*²⁷ demonstraram que marcadores de atividade inflamatória sistêmica, entre eles a proteína C reativa (PCR) e o fator de necrose tumoral, foram fatores de risco para o aparecimento de DM em indivíduos HIV positivos, sugerindo o papel da atividade inflamatória sistêmica na deterioração da homeostase glicêmica nesses pacientes. Por outro lado, a exposição às DAR parece agravar essa situação, uma vez que os IP reduzem a expressão do GLUT4²⁸ e a liberação de insulina pela célula β ²⁹ e os NITR, particularmente a stavudine e a zidovudine, provocam disfunção mitocondrial e RI.³⁰

Contribuindo para esse conceito, recentemente Capeau *et al.*³¹ demonstraram que a incidência de DM esteve relacionada ao uso de indinavir, stavudina e didanosina, assim como ao aumento da relação cintura-quadril e à lipopatia periférica. Em conclusão, esses estudos sugerem que a distribuição anormal do tecido adiposo, particularmente o aumento da adiposidade visceral e a atrofia subcutânea periférica, assim como o aumento dos marcadores inflamatórios sistêmicos, estão intimamente ligados ao aumento da RI e da incidência de DM nessa população, e que a exposição às DAR amplifica esse processo (A).

VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E LIPODISTROFIA

A lipodistrofia associada ao HIV (LAHIV), encontrada em homens e mulheres HIV positivos sob terapia antirretroviral, caracteriza-se principalmente por perda do tecido adiposo subcutâneo em extremidades (membros superiores e inferiores) e na face, associada a

graus variáveis de alterações no tecido adiposo troncular (obesidade visceral e lipomatose dorsocervical).³² O diagnóstico baseia-se na percepção do próprio paciente e confirma-se por exame médico. Entretanto, a concordância entre o relato do paciente e a confirmação pelo médico pode variar de 98%³³ a 50%,³⁴ conforme diferentes estudos.

Além desse aspecto, outros fatores, como tempo de seguimento e de exposição às drogas e critérios de seleção dos pacientes, explicam as consideráveis diferenças nos estudos de prevalência de LAHIV, variando de 8% a 84%.³² No Brasil, essa prevalência tem variado de 32,4% a 55%,³⁵⁻³⁸ condizente com a média encontrada na literatura, da ordem de 42%.³² Embora não se conheça por completo sua fisiopatogenia, identificaram-se vários fatores de risco, tais como exposição aos IP, tempo de infecção por HIV, idade, sexo e, ainda, uso de outras classes de antirretrovirais (B).³² Quando comparamos indivíduos HIV positivos sem LAHIV com controles HIV negativos encontramos redução do tecido adiposo subcutâneo periférico, sugerindo a presença de lipodistrofia pré-clínica.³⁹

Os pacientes com diagnóstico de LAHIV apresentam exacerbação da dislipidemia⁴⁰ e aumento da RI,¹² quando comparados aos HIV positivos sem LAHIV. Vários mecanismos são apontados como causas da lipoatrofia, entre eles a inibição da diferenciação do adipócito pelos IP^{16,17} e a disfunção mitocondrial promovida pelos NITR, particularmente os análogos à timidina.^{18,19}

TRATAMENTO

DIETA E EXERCÍCIO

A atividade física aeróbica diminui, de maneira significativa, a RI, a dislipide-

mia e a intolerância à glicose, além de contribuir para a redução da gordura troncular. Deve-se orientar indivíduos com hipertrigliceridemia a consumir dieta pobre em gordura e carboidratos livres, além de evitar o uso de álcool.¹¹

DROGAS ANTIRRETROVIRAIS

A suspensão do uso dos IP melhorou parcialmente a lipodistrofia em alguns estudos,⁴¹ porém não em outros.^{42,43} Entretanto, a melhora da dislipidemia, RI ou hiperglicemia parece evidente.^{41,43}

Em relação à potência em induzir dislipidemia, pode-se considerar: ritonavir > amprenavir/nelfinavir > indinavir/saquinavir/lopanavir > atazanavir. As classes dos NITR e dos ITRNN induzem menos dislipidemia que os IP. Na mudança do esquema terapêutico, deve-se considerar a possibilidade de interação medicamentosa e, ainda, a eficácia em inibir replicação viral (B).¹¹

HIPOLIPEMIZANTES

Os consensos para o tratamento dos riscos cardiovasculares nos portadores do HIV seguem os mesmos critérios da população geral,⁴⁴ entretanto, é importante ressaltar algumas peculiaridades:

- As estatinas, principais drogas no tratamento da hipercolesterolemia e da aterosclerose, devem ser prescritas com redobrado cuidado, por causa da interação com as DAR, sobretudo os IP. Ambas são metabolizadas pelo citocromo P-450 3A4 (CYP3A4) e os IP, ao inibirem a atividade do CYP, contribuem para aumentar a toxicidade das estatinas. Neste caso, deve-se preferir as estatinas que dependem menos dessa via de metabolização, como a fluvastatina, pravastatina ou atorvastatina e rosuvastatina em bai-

- xas doses. Outra alternativa seria a troca do IP por outra classe de droga, como ITRNN, quando possível.⁹
- Os fibratos promovem redução da trigliceridemia em até 50% e podem reduzir LDL em até 25%. Sua associação com estatina eleva o risco de hepatotoxicidade e rhabdomiólise, em especial a associação estatina-genfibrozil. Quando necessária, a associação pravastatina-fenofibrato demonstrou ser eficaz e relativamente segura. Contudo, recomenda-se monitorização das transaminases e creatinofosfoquinase.¹¹
 - O ezetemibe reduz a absorção intestinal de colesterol, sem ser metabolizado pelo CYP3A4. Constitui uma alternativa aos casos de intolerância às estatinas ou, em associação a essas, na hipercolesterolemia severa. Quando usado de forma isolada, reduz LDL em aproximadamente 20%.
 - O ácido nicotínico é eficaz na redução da hipertrigliceridemia, contribuindo para o aumento de HDL. Entretanto, tem baixa tolerabilidade e eleva a RI, colaborando para o aparecimento de DM (B).¹¹ Apesar do efeito favorável sobre o perfil das lipoproteínas, não foi demonstrado benefício na prevenção de DCV na população geral.⁴⁵

SENSIBILIZADORES DE INSULINA

- **Metformina:** diminuiu a RI e a gordura visceral em alguns estudos,^{46,47} mas não em outros.^{48,49} Contribuiu para melhorar o perfil lipídico, com redução da trigliceridemia^{46,47} e aumento da fração HDL.⁴⁹ Indica-se, nos casos de intolerância à glicose ou DM, porém não é capaz de reverter a lipodistrofia.

- **Tiazolidinedionas:** reduzem a RI de forma semelhante à metformina e aumentam a adiponectina.⁴⁷ Entretanto, seus efeitos sobre a lipodistrofia são controversos. Alguns autores ve-

rificaram discreto aumento na gordura subcutânea periférica,^{50,51} não confirmado por outros (B),⁵² conforme indica a Tabela 2. Considerações sobre HIV em diabéticos estão no Quadro 3.

QUADRO 2 Considerações sobre o tratamento

	MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS	MEDIDAS FARMACOLÓGICAS
Dislipidemia	Hipertrigliceridemia: dieta pobre em gorduras e carboidratos livres. Evitar uso de álcool Hipercolesterolemia: dieta pobre em colesterol e gordura saturada	Quando necessário, utilizar fibrato Se necessário, utilizar, de preferência, estatinas que não sejam metabolizadas por CYP3A4 (fluvastatina, pravastatina ou rosuvastatina)
DM	Dieta, atividade física e perda de peso (para aqueles com sobrepeso ou obesidade)	Sensibilizadores (metformina e tiazolidinedionas) Se necessário, associar secretagogo
Lipodistrofia	Atividade física	Considerar a troca da droga antirretroviral

QUADRO 3 Considerações sobre DM em indivíduos HIV positivos

CONSIDERAÇÕES	NÍVEL DE EVIDÊNCIA
Demonstrou-se aumento da incidência e/ou prevalência de DM em indivíduos HIV positivos expostos à terapia com drogas antirretrovirais	A
Apesar de plausível, não se demonstrou que a simples infecção pelo vírus HIV (sem o uso de drogas) eleve o risco de desenvolver DM nesses indivíduos	B
Os indivíduos HIV positivos apresentam risco cardiovascular aumentado, quando comparados à população-controle	A

REFERÊNCIAS

1. Friss-Moller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadi WM, Reiss P et al. The data collection on adverse events of anti-HIV drugs (DAD) study group: combination anti-retroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003; 349:1993-2003.

2. Constans J, Pellegrin JL, Peuchant E et al. Plasma lipids in HIV-infected patients: a prospective study in 95 patients. *Eur J Clin Invest.* 1994; 24:416-20.
3. Friss-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiébault R, Kirk O, d'Arminio Monforte A et al. Cardiovascular risk factors in HIV patients: association with anti-retroviral therapy. *AIDS.* 2003; 17:1170-93.

4. Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, Holmberg SD; HIV Outpatient Study Investigators. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006 Sep; 43(1):27-34.
5. Lewden C, May T, Rosenthal E, Burty C, Bonnet F, Costagliola D, Jouglu E, Semaille C, Morlat P, Salmon D, Ca-coub P, Chêne G; ANRS EN19 Mortali-té Study Group and Mortavic1. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The "Mortalité 2000 and 2005" surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008 Aug 15; 48(5):590-8.
6. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1: infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: Collaborative analysis of 13 HIV co-hort studies. *Clin Infect Dis.* 2010; 50:1387-96.
7. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gil-quin J, Partisani M, Simon A, Boccara F, Bingham A, Costagliola D: French Hospital Database on HIV-ANRS CO4. Increased risk of myocardial in-farction in HIV-infected patients in France, relative to the general po-pulation. *AIDS.* 2010 May 15; 24(8):1228-30.
8. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grins-poon SK. Increased acute myocar-dial infarction rates and cardiovas-cular risk factors among patients with human immunodeficiency vi-rus disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jul; 92(7):2506-12.
9. Boccara F, Lang S, Meuleman C, Ederhy S, Mary-Krause M et al. HIV and coronary heart disease: time for a better understanding. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Feb 5; 61(5):511-23.
10. Baker JV, Lundgren JD. Cardiovascu-lar implications from untreated hu-man immunodeficiency virus infec-tion. *Eur Heart J.* 2011 Apr; 32(8):945-51.
11. Oh J, Hegele RA. HIV-associated dys-lipidemia: pathogenesis and treat-ment. *Lancet Infect Dis.* 2007; 7:787-96.
12. Mynarcik DC, McNurlan MA, Steigbi-gel RT, Fuhrer J, Gelato MC. Associa-tion of severe insulin resistance with both loss of limb fat and elevated serum tumor necrosis factor recep-tor levels in HIV lipodystrophy. *J Ac-quir Immune Defic Syndr.* 2000; 25:312-21.
13. Asztalos BF, Schaefer EJ, Horvath KV et al. Protease inhibitor-based HA-ART, HDL and CHD-risk in HIV-infec-ted patients. *Atherosclerosis.* 2006; 184:72-7.
14. Chait A, Han CY, Oram JF, Heinecke JW. Lipoprotein-associated inflam-matory proteins: markers or media-tors of cardiovascular disease. *J Lipid Res.* 2005; 46:389-403.
15. Feingold KR, Shigenaga JK, Chui LG, Moser A, Khovidhunkit W, Grunfeld C. Infection and inflammation de-crease apolipoprotein M expression. *Atherosclerosis.* 2008; 199:19-26.
16. Flint OP, Noor MA, Hruz PW, Hvl-e-mon PB, Yarasheski K et al. The role of protease inhibitors in the patho-genesis of HIV associated lipodys-trophy: cellular mechanisms and clinical implications, *Toxicol Pathol.* 2009; 37:65-77.
17. Shahmanesh M, Das S, Stolinski M, Shojaee-Moradie F, Jackson NC, Je-fferson W et al. Antiretroviral treat-ment reduces very-low-density li-poprotein and intermediate-density lipoprotein apolipoprotein B frac-tional catabolic rate in human im-munodeficiency virus-infected pa-tients with mild dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:755-60.
18. Carpentier A, Patterson BW, Uffel-man KD, Salit I, Lewis GF. Mechanism of highly active anti-retroviral thera-py-induced hyperlipidemia in HIV-infected individuals. *Atherosclerosis.* 2005; 178:165-72.
19. Bonnet E, Genoux A, Bernard J, Fau-vel J, Massip P, Perret B. Impact of genetic polymorphism on the risk of lipid disorders in patients on anti-HIV therapy. *Clin Chem Lab Med.* 2007; 45:815-21.
20. Brar I, Shuter J, Thomas A, Daniels E, Absalon J. A comparison of factors associated with prevalent diabetes mellitus among HIV-infected antire-troviral-naive individuals versus in-dividuals in the National Health and Nutritional Examination Survey co-hort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007; 45:66-71.
21. Butt AA, McGinnis K, Rodriguez-Bar-radas MC et al. HIV infection and the risk of diabetes mellitus. *AIDS.* 2009; 23:1227-34.
22. Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA et al. Antiretro-viral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort stu-dy. *Arch Intern Med.* 2005; 165:1179-84.
23. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C et al. Metabolic abnormalities and car-diovascular disease risk factors in adults with human immunodef-i-ciency virus infection and lipodys-trophy. *Clin Infect Dis.* 2001; 32:130-9.
24. De Wit S, Sabin CA, Weber R, Worm SW, Reiss P, Cazanave C et al. Inci-dence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients –

- The data collection on adverse events of anti-HIV drugs (DAD) study. *Diabetes Care*. 2008; 31:1224-9.
25. Tien PC, Schneider MF, Cole SR, Levine AM, Cohen M, DeHovitz J et al. Antiretroviral therapy exposure and incidence of diabetes mellitus in the Women's Interagency HIV Study. *AIDS*. 2007; 21:1739-45.
 26. Tien P, Schneider MF, Cox C, Karim R et al. Association of HIV infection with incident diabetes mellitus: impact of using hemoglobin A1C as a criterion for diabetes. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012; 61:334-40.
 27. Brown TT, Tassiopoulos K, Bosch RJ, Shikuma C, McComsey GA. Association between systemic inflammation and incident diabetes in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral therapy. *Diabetes Care*. 2010; 33:2244-9.
 28. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem*. 2000; 275: 20251-4.
 29. Koster JC, Remedi MS, Qiu H, Nichols CG, Hruz PW. HIV protease inhibitors acutely impair glucose-stimulated insulin release. *Diabetes*. 2003; 52:1695-700.
 30. Fleischman A, Johnsen S, Systrom DM et al. Effects of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor, stavudine, on glucose disposal and mitochondrial function in muscle of healthy adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007; 292:E1666-73.
 31. Capeau J, Bouteloup V, Katlama C et al. Ten-year diabetes incidence in 1,046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment: the ANRS CO8 APROCO-COPILOTE cohort. *AIDS*. 2012; 26: 303-14.
 32. Chen D, Misra A, Garg A. Lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:4845-56.
 33. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet*. 1999; 353:2093-9.
 34. Miller J, Carr A, Smith D, Emery S, Law MG, Grey P et al. Lipodystrophy following antiretroviral therapy of primary HIV infection. *AIDS*. 2000; 14:2406-07.
 35. Ceccato MG, Bonolo PF, Souza Neto AI, Araújo FS, Freitas MI. Antiretroviral therapy-associated dyslipidemia in patients from a reference center in Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2011 Nov; 44(11):1177-83.
 36. Signorini DJ, Monteiro MC, Andrade Mde F, Signorini DH, Eyer-Silva Wde A. What should we know about metabolic syndrome and lipodystrophy in AIDS? *Rev Assoc Med Bras*. 2012 Jan-Feb; 58(1):70-5.
 37. Arruda Jr ER, Lacerda HR, Moura LC, Albuquerque MF, Miranda Filho DB, Diniz GT, Albuquerque VM, Amaral JC, Monteiro VS, Ximenes RA. Profile of patients with hypertension included in a cohort with HIV/AIDS in the state of Pernambuco, Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2010 Oct; 95(5):640-7.
 38. Diehl LA, Dias JR, Paes AC, Thomazini MC, Garcia LR, Cinagawa E, Wiechmann SL, Carrilho AJ. Prevalence of HIV-associated lipodystrophy in Brazilian outpatients: relation with metabolic syndrome and cardiovascular risk factors. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008 Jun; 52(4):658-67.
 39. Brown TT, Xu X, John M, Singh J, Kingsley LA et al. Fat distribution and longitudinal anthropometric changes in HIV-infected men with and without clinical evidence of lipodystrophy and HIV-uninfected controls: A substudy of the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS Research and Therapy*. 2009; 6:828.
 40. Kosmiski LA, Kuritzkes DR, Lichtenstein KA, Glueck DH, Gourley PJ et al. Fat distribution and metabolic changes are strongly correlated and energy expenditure is increased in the HIV lipodystrophy syndrome. *AIDS*. 2001; 15:1993-2000.
 41. Martinez E, Conget I, Lozano L, Casamitjana R, Gatell JM. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS*. 1999; 13:805-10.
 42. Viraben R, Aquilina C. Indinavir-associated lipodystrophy. *AIDS*. 1998; 12:F37-F39.
 43. Martinez E, Garcia-Viejo MA, Blanco JL, Bianchi L, Buira E et al. Impact of switching from human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors to efavirenz in successfully treated adults with lipodystrophy. *Clin Infect Dis*. 2000; 31:1266-73.
 44. Lichtenstein KA, Armon C, Bucharcz K, Chmiel JS, et al. Provider compliance with guidelines for management of cardiovascular risk in HIV-infected patients. *Prev Chronic Dis* 2013;10:120083.
 45. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W, AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011 Dec 15; 365(24):2255-67.

46. Hadgan C, Corcoran C, Basgoz N, Davis B, Sax P, Grinspoon S. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: randomized controlled trial. *JAMA*. 2000; 284:472-7.
47. van Wijk JP, de Koning EJ, Cabezas MC, op't Roodt J, Joven J, Rabelink TJ, et al. Comparisons of rosiglitazone and metformin for treating HIV lipodystrophy: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005; 143:337-46.
48. Kohli R, Shevitz A, Gorbach S, Wanke C. A randomized placebo-controlled trial of metformin for the treatment of HIV lipodystrophy. *HIV Med*. 2007; 8:420-6.
49. Diehl LA, Fabris BA, Barbosa DS, Faria EC, Wiechmann SL, Carrilho AJF. Metformin increases HDL3-cholesterol and decreases subcutaneous truncal fat in nondiabetic patients with HIV-associated lipodystrophy. *AIDS patient care and STDs*. 2008; 22:779-86
50. Mulligan K, Yang Y, Wininger DA, Koletar SL, Parker RA, et al. Effect of metformin and rosiglitazone in HIV-infected patients with hyperinsulinemia and elevated waist hip ratio. *AIDS*. 2007; 21:47-57.
51. Slama L, Lanoy E, Valantin MA, Bastard JP, Chemak A, et al. Effect of pioglitazone on HIV-1-related lipodystrophy: a randomized double-blind placebo-controlled trial (ANRS 113). *Antivir Ther*. 2008; 13:67-76.
52. Carr A, Workman C, Carey D, Rogers G, Martin A, Baker D, et al. No effect of rosiglitazone for treatment of HIV-1 lipodystrophy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 363:429-38.

Depressão no paciente diabético: diagnóstico e conduta

INTRODUÇÃO

A avaliação da depressão é difícil em razão da fronteira imprecisa, e às vezes arbitrária, entre as formas clínicas, subclínicas e não patológicas. Essa dificuldade atinge o seu ápice quando se trata de um paciente com doença clínica. Neste caso, essas distinções se tornam ainda mais problemáticas, porque há uma base real para o sentimento de tristeza associado a uma doença clínica grave e, sobretudo, crônica e incapacitante. No caso, p. ex., de um paciente diabético, já quase cego e com insufici-

ência renal, muitas vezes é difícil saber se o seu pessimismo acerca do futuro é uma resposta realista à sua situação de vida ou uma manifestação de um transtorno depressivo.¹

Embora seja importante fazer a distinção entre transtorno depressivo e sintomas depressivos, acredita-se que há alguma similaridade, se não um *continuum*, entre a depressão clínica e a subclínica. Se nos limitássemos exclusivamente aos transtornos psiquiátricos dentro dos critérios definidos, teríamos de excluir estados subclínicos de disforia e estresse vivenciados por

pacientes que se beneficiariam de uma intervenção terapêutica.¹

Em geral, quando se fala de depressão, está se referindo ao transtorno depressivo maior (TDM), que é um transtorno psiquiátrico com critérios diagnósticos bem definidos, segundo a quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V),² que estão resumidos no Quadro 1.

No contexto de uma doença clínica, o médico tem de diferenciar sintomas de depressão maior, não só daqueles de transtorno de ajustamento e

QUADRO 1 Critérios diagnósticos para episódio depressivo maior, segundo o DSM-V

- A** Se no mínimo cinco dos sintomas abaixo estiverem presentes durante o período de duas semanas e representarem uma alteração a partir do padrão de funcionamento anterior, sendo pelo menos um dos sintomas (1) humor deprimido ou (2) perda do interesse ou prazer. Não correlacionar sintomas próprios de uma condição médica geral ou alucinações ou delírios incongruentes com o humor
- (1) Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, indicado por relato subjetivo (p. ex.: sente-se triste ou vazio) ou observação feita por terceiros (p. ex.: chora muito). Em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável
 - (2) Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicado por relato subjetivo ou observação feita por terceiros)
 - (3) Perda ou ganho significativo de peso sem estar em dieta (p. ex.: mais de 5% do peso corporal em um mês) ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias. Em crianças, considerar incapacidade de apresentar os ganhos de peso esperados
 - (4) Insônia ou hipersonia quase todos os dias
 - (5) Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outros, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento)
 - (6) Fadiga ou perda de energia quase todos os dias
 - (7) Sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada quase todos os dias (não meramente autorrecriminação ou culpa por estar doente)
 - (8) Capacidade reduzida de pensar ou de concentrar-se, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outros)
 - (9) Pensamentos de morte recorrentes (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio

(continua)

QUADRO 1 Critérios diagnósticos para episódio depressivo maior, segundo o DSM-V (continuação)

B	Os sintomas causam um estresse clinicamente significativo ou um comprometimento no funcionamento social, ocupacional ou em outras áreas importantes
C	O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou outra condição médica
D	A ocorrência de um episódio depressivo maior não é melhor explicado por um transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno delirante ou outro transtorno específico ou inespecífico dentro do espectro da esquizofrenia ou outro transtorno psicótico
E	Nunca teve um episódio maníaco ou hipomaniaco

de reação normal à doença, mas também daqueles que são manifestação direta da própria doença clínica.¹

Diversos estudos comprovam a associação entre depressão e diabetes,³⁻⁵ (nível de evidência 1A, grau de recomendação A). Há fortes evidências de que a depressão em pessoas com diabetes aumenta o risco de complicações relacionadas. A depressão tem sido associada à hipoglicemia,³ a complicações relacionadas com o diabetes,⁶ bem como à percepção das limitações funcionais decorrentes do diabetes⁷ (nível de evidência 2B, grau de recomendação BA). Um estudo brasileiro avaliou pacientes diabéticos tipo 2 e encontrou não apenas elevada prevalência de depressão, mas também correlação positiva entre a gravidade do quadro depressivo e a gravidade da polineuropatia diabética distal simétrica⁸ (nível de evidência 1B, grau de recomendação A).

A depressão passou a ser estudada como um dos possíveis fatores etiológicos do diabetes⁹ e alguns estudos evidenciaram que a depressão prediz a ocorrência posterior de doença.^{10,11} Na população geral, a depressão é responsável por piora na morbidade e na mortalidade, mesmo na ausência de diabetes¹² (nível de evidência 1A, grau de recomendação A). Um estudo demonstrou que a depressão seria um importante fator de risco para doenças micro e macrovascular, perda da autonomia e até mesmo mortalidade pelo diabetes¹³ (nível de evidência 2A, grau

de recomendação B). A partir desse estudo, também foi postulada a existência de um efeito sinérgico entre a depressão e o diabetes, ou seja, o efeito das duas condições juntas seria maior do que apenas o somatório dos efeitos das mesmas¹⁴ (nível de evidência 2A, grau de recomendação B). Outro estudo avaliou que os hábitos de vida (exercícios, controle do peso corporal e tabagismo) explicam uma parte considerável da associação entre depressão e controle glicêmico em diabéticos tipo 2 ao longo de cinco anos¹⁵ (nível de evidência 2B, grau de recomendação B). A presença de depressão tem impacto negativo sobre o controle metabólico e, por outro lado, um mau controle metabólico pode piorar a depressão.¹⁶

Uma extensa literatura enfatiza os riscos dessa comorbidade. Embora uma correlação causal entre essas relações não tenha sido até agora comprovada, sua consistência tem justificado um intenso empenho para identificar e tratar a depressão em pacientes diabéticos, com a presunção de que isto contribuiria para um melhor prognóstico da doença. Estudos recentes, no entanto, sugerem um quadro mais complicado e colocam em dúvida aquela presunção^{4,5,15} (nível de evidência 1A, grau de recomendação A).

Embora haja pesquisas que apontem uma prevalência de transtorno depressivo maior em diabéticos adultos, duas ou três vezes mais do que na população em geral, estudos mais recentes, que usam como critério diagnósti-

co entrevistas estruturadas, sugerem um aumento de prevalência de apenas 9% a 60%, dependendo do método de *screening*.¹⁶ Mais comum do que o transtorno depressivo é o estresse emocional provocado pela doença (a reação emocional negativa a esse diagnóstico, as ameaças de complicações, as demandas de autocuidado, provedores não responsivos e/ou falta de suporte nas relações interpessoais).¹⁷

Sintomas de depressão, como humor deprimido, diminuição do interesse, perda de energia, dificuldade de concentração, mas que não preenchem os critérios para TDM, são bastante comuns entre pacientes diabéticos e estão associados a uma diminuição do autocuidado. Além disso, o aumento do risco de complicações e mortalidade precoce não é limitado apenas àqueles com TDM, mas também se estende aos com sintomas de depressão subsindrômicos. Isso sugere mais uma relação crescente entre a gravidade dos sintomas depressivos e um pior prognóstico do diabetes do que um efeito da depressão *per se*.¹⁷

As evidências de uma relação longitudinal entre TDM e hiperglicemia ao longo do tempo são mínimas, e mudanças em um deles não parecem, longitudinalmente, estar associadas a mudanças no outro. Inúmeros estudos mostram efeitos positivos da melhora da depressão em pacientes diabéticos, mas evidências mostrando um benefício glicêmico são, na melhor das hipóteses, raras.¹⁷

Há uma considerável confusão entre TDM, estresse emocional relacionado com o diabetes e sintomas depressivos. Um enfoque limitado à identificação do TDM pode restringir a capacidade de lidar com o estresse ligado ao diabetes. Embora não se possa negar o papel da depressão em pacientes diabéticos, essa abordagem focada apenas na identificação e no tratamento desse transtorno pode não melhorar o prognóstico do paciente diabético, a menos que sejam incorporadas estratégias dirigidas não só ao TDM, mas também à doença crônica. Sugere-se um modo de tratar alternativo que possa compreender que lidar com a experiência de ter diabetes requer uma abordagem específica para avaliação e tratamento.¹⁷

O modelo conceitual atual, de forma implícita ou explícita, se baseia no corrente entendimento de que o estresse emocional do diabetes é um diagnóstico psiquiátrico – TDM. Contudo, a maioria dos estudos se baseia em questionários de autoavaliação que analisam sintomas de estresse que frequentemente têm apenas uma fraca associação aos critérios diagnósticos para TDM. Com isso, eles podem indevidamente “patologizar” o estresse do paciente diabético.¹⁷

Os pacientes diabéticos que apresentam sintomas depressivos e/ou estresse emocional podem, portanto, ser indevidamente classificados como tendo TDM, especialmente quando questionários de autoavaliação são usados. Por exemplo: 70% dos pacientes diabéticos com elevados escores de sintomas depressivos não preenchem os critérios para TDM com base em uma entrevista clínica estruturada. A abordagem baseada apenas em sintomas independentes do contexto (p. ex., diabetes, perda de emprego, dor, insegurança, incapacitação etc.) pode ofuscar a grande heterogeneidade dos quadros com sintomas depressivos e/ou estresse emocional. Esse mo-

delo corrente de diagnóstico de TDM ignora o contexto e, quando aplicado ao paciente diabético, leva à subavaliação e subvalorização do impacto emocional provocado pela doença crônica na explicação dos sintomas emocionais. A importância do comprometimento funcional, em particular, bem como de fatores contribuintes para o estresse na doença crônica, tem um forte suporte empírico.¹⁷

A aplicação desse modelo tem implicação na terapêutica, levando a uma abordagem limitada de tratamento da depressão clínica, que pode não ser apropriada para a maioria dos pacientes com estresse emocional. Por isso, aplicar os tratamentos existentes para TDM para a maior parte dos pacientes diabéticos que estejam experimentando estresse relacionado com a doença ou com sintomas depressivos pode ser pouco adequado e ineficaz. Portanto, a intervenção terapêutica não deve visar apenas ao tratamento da depressão (remissão ou melhora clínica do TDM com antidepressivos e/ou psicoterapia), mas também abordar e lidar com o estresse provocado pelos problemas de conviver com o diabetes.

Uma abordagem abrangente da depressão no diabetes, bem como do estresse emocional, requer várias mudanças na maneira de tratar o paciente diabético. Primeiro, o estresse emocional deve ser considerado um componente comum da experiência do paciente diabético, e não uma comorbidade. Segundo, devido às influências recíprocas entre estresse emocional e autocuidado no diabetes, o estresse pode indicar um aumento do risco de mau resultado terapêutico. A intervenção não deve focar apenas o tratamento da depressão, mas também o estresse provocado pela doença, seu tratamento e possíveis complicações e limitações funcionais. Compreender os fatores relacionados com o diabetes que geram estresse emocional é crucial para o desenvolvimento de in-

tervenções adequadas e com maior chance de sucesso.¹⁷

Os níveis de estresse podem variar consideravelmente ao longo do tempo, seguindo ou precedendo mudanças nas condições do diabetes, e devem ser avaliados regularmente, como parte de um cuidado permanente e compreensivo da doença.

Embora haja instrumentos de *screening* para estresse relacionados com diabetes, uma entrevista clínica versando sobre o estresse pode ser a abordagem mais sensível e efetiva. Ela evita falsos positivos e excessiva “patologização” do estresse sem caracterizar um transtorno psiquiátrico, o que ocorre com muitos instrumentos para detectar TDM, e permite uma avaliação do contexto que possa explicar os estresses que venham a ser relatados. Enquanto os antidepressivos são provavelmente ineficazes na maioria dos casos de estresse, a atividade física, as abordagens psicoterápicas e os grupos de discussão com a equipe encarregada do tratamento da diabetes podem ser extremamente eficazes.

Por outro lado, dadas as implicações da comorbidade entre depressão e diabetes, é imprescindível a avaliação cuidadosa da sua ocorrência nos pacientes diabéticos. Considerando todos esses fatores já assinalados, o tratamento da depressão em comorbidade com o diabetes é considerado essencial.¹⁶

Infelizmente, estudos demonstram que a depressão é subdiagnosticada, em especial nos pacientes com diabetes. Estima-se que apenas um terço dos diabéticos com depressão recebe diagnóstico adequado.²⁰ É importante ressaltar que, apesar disso, o diagnóstico e o tratamento adequados podem levar à remissão do quadro depressivo e, por sua vez, à diminuição dos riscos de morbidade e mortalidade.

Um resumo das principais medicações utilizadas e de suas doses habituais pode ser visto no Quadro 2.¹⁸

QUADRO 2 Principais antidepressivos disponíveis no Brasil

CLASSE DO MEDICAMENTO E PRINCÍPIO ATIVO	DOSE MÉDIA HABITUAL PARA ADULTOS (MG/DIA)	SEDAÇÃO	AÇÃO ANTICOLINÉRGICA	HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA
ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS (ADTS)^A				
Imipramina	150 a 200	Moderada	Moderada	Alta
Amitriptilina	150 a 200	Alta	Muito alta	Moderada
Nortriptilina	75 a 100	Moderada	Moderada	Menor dos ADT
Clomipramina	150 a 200	Alta	Alta	Baixa
ANTIDEPRESSIVOS TETRACÍCLICOS^A				
Maprotilina	150 a 200	Moderada	Moderada	Baixa
INIBIDORES DA MONOAMINA OXIDASE (IMAO)				
Tranilcipromina	30	–	Muito baixa	Alta
INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA (ISRS)				
Fluoxetina	20 a 60	Muito baixa	Nenhuma	Muito baixa
Paroxetina	20 a 40	Baixa	Baixa	Nenhuma
Sertralina	100 a 150	Baixa	Nenhuma	Nenhuma
Citalopram	20 a 40	Baixa	Nenhuma	Nenhuma
Fluvoxamina	50 a 150	Baixa	Nenhuma	Nenhuma
Escitalopram	10 a 20	Baixa	Nenhuma	Nenhuma
INIBIDORES DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA E NOREPINEFRINA (SNRI)				
Venlafaxina	75 a 225	Baixa	Muito baixa	Muito baixa ^B
Desvenlafaxina	50 a 200	Baixa	Muito baixa	Muito baixa
Duloxetina	60	Baixa	Muito baixa	Muito baixa
INIBIDORES DE RECAPTAÇÃO DE DOPAMINA E NOREPINEFRINA				
Bupropiona ^C	300	Baixa	Muito baixa	Muito baixa
INIBIDORES SELETIVOS DE RECAPTAÇÃO DE NOREPINEFRINA (NARI)				
Reboxetina ^D	8 a 10	Muito baixa	Muito baixa	Muito baixa
ANTIDEPRESSIVOS NORADRENÉRGICOS E SEROTONINÉRGICOS ESPECÍFICOS (NASSA)				
Mirtazapina	30 a 45	Alta	Moderada	Baixa
INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA E ANTAGONISTAS DE SEROTONINA (SARI)				
Trazodona ^E	150 a 400	Alta	Muito baixa	Moderada

Adaptado e atualizado.¹⁸

A: Todos os antidepressivos cíclicos possuem elevado potencial arritmogênico.

B: A venlafaxina causa aumento da pressão arterial dose-dependente em alguns indivíduos.

C: A bupropiona reduz significativamente o limiar convulsivo, devendo ser evitada em pacientes com histórico de síncope e convulsões.

D: Estudo de revisão sistemática e metanálise concluiu que a reboxetina é um antidepressivo ineficaz e potencialmente danoso para o paciente.¹⁹

E: A trazodona está associada a arritmias cardíacas e priapismo.

CONDUTA TERAPÊUTICA

A depressão, nos casos leves e moderados, pode ser tratada pelo médico não psiquiatra, a exemplo de outras patologias não complicadas (p. ex., hipertensão arterial leve). No entanto, casos de episódios depressivos graves, depressão com sintomas psicóticos, risco de suicídio e história de transtorno bipolar do humor devem ser encaminhados ao psiquiatra para avaliação e conduta²⁰ (nível de evidência 2A, grau de recomendação A). Além disso, sempre que o profissional não se sentir capaz de conduzir o tratamento do paciente ou após duas tentativas sem sucesso de tratamento da depressão, é indicada a consultoria de um psiquiatra ou o encaminhamento do paciente²⁰ (nível de evidência 2A, grau de recomendação A).

Atualmente, existem mais de 30 psicofármacos com eficácia comprovada no tratamento de episódios depressivos. Os antidepressivos são divididos por mecanismo de ação em diferentes classes, sendo as principais: tricíclicos (ADT) e tetracíclicos; inibidores da monoamina oxidase (IMAO); inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS); inibidores de recaptação de se-

rotonina e noradrenalina (SNRI); inibidores de recaptação de dopamina e noradrenalina; inibidores seletivos de recaptação de noradrenalina; antidepressivos noradrenérgicos e serotoninérgicos específicos (NASSA); e inibidores da recaptação de serotonina e antagonistas de serotonina (SARI).

De acordo com as diretrizes da Associação Americana de Psiquiatria²¹ e com as Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão,²² três fatores são fundamentais na escolha de um antidepressivo: eficácia comprovada no tratamento dos sintomas depressivos, preferência do paciente e perfil de efeitos colaterais, interações medicamentosas e tolerabilidade da medicação (nível de evidência 1A, grau de recomendação A). Cabe ressaltar que, com relação à eficácia antidepressiva, os antidepressivos são considerados equivalentes.

Seguindo as diretrizes supracitadas, os ISRS são considerados os psicofármacos de primeira linha no tratamento de episódios depressivos, dada a sua eficácia comprovada, tolerabilidade e facilidade de emprego, por conta de efeitos colaterais pouco pronunciados e mais bem tolerados, além de custo ra-

zoavelmente acessível (nível de evidência 1A, grau de recomendação A). Os ISNS são também provavelmente seguros, mas há menos dados dando suporte ao uso desses antidepressivos. Evitar, se possível, os antidepressivos tricíclicos e os IMAO, por causa do aumento de peso e efeito sobre a glicose. Monitorar cuidadosamente a glicose sanguínea e a hemoglobina glicosilada quando o tratamento for iniciado, quando houver mudança de dose e depois da retirada (grau de recomendação A).²³

É fundamental ressaltar ao paciente que a resposta à medicação antidepressiva ocorre entre a segunda e a quarta semana de uso contínuo da medicação.¹⁶ Dados da literatura demonstram que a melhora nas primeiras semanas de tratamento está associada à maior chance de resposta.¹⁶ Do mesmo modo, a ausência de resposta após quatro semanas de tratamento com uma medicação específica diminui as chances de uma posterior redução de sintomas, embora alguns pacientes venham a apresentar respostas após seis a oito semanas de uso da medicação. A duração do tratamento deve compreender três fases: aguda, de continuação e de manutenção, conforme podemos ver na Figura 1.²⁴

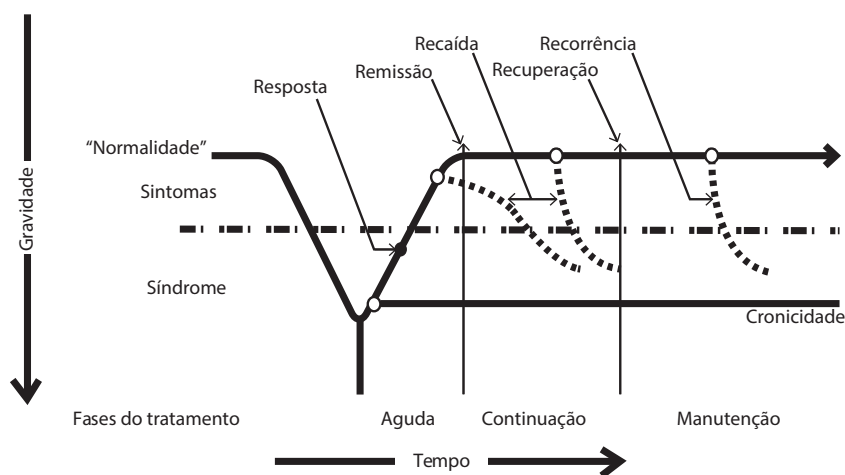


Figura 1 Fases do tratamento antidepressivo.

A fase aguda compreende os primeiros dois a três meses e visa à diminuição dos sintomas depressivos (resposta) ou, idealmente, ao retorno completo ao nível de funcionamento pré-mórbido com completa ausência de sintomas (remissão). A fase de continuação vai até o sexto mês após o início do tratamento e tem como objetivo manter a melhora obtida, evitando novas recaídas de um mesmo episódio depressivo. Os índices de recaída são estimados entre 27% e 50% após seis meses de tratamento.⁴ Se o paciente mantiver a remissão de sintomas ao final da fase de continuação, ele é considerado recuperado do episódio depressivo original.²⁴ A fase de manutenção tem como objetivo evitar a ocorrência de novos episódios depressivos (recorrência), sendo recomendada aos pacientes que apresentem probabilidades de recorrência²⁶ (nível de evidência 1A, grau de recomendação A).

A dose de antidepressivo usada nas fases de continuação e de manutenção deve ser a mesma utilizada na fase aguda, já que estudos com doses de manutenção equivalentes à metade das utilizadas na fase aguda demonstraram taxas mais altas de recorrência.²⁶

Cabe a ressalva de que um estudo recente acompanhou mais de 160 mil pacientes deprimidos tratados com antidepressivos e concluiu que o uso de doses de moderadas a altas por mais de dois anos está associado ao aumento do risco de surgimento de diabetes. Alguns antidepressivos apresentaram riscos maiores de desenvolver diabetes em longo prazo: amitriptilina, fluvoxamina, paroxetina e venlafaxina^{16,23,27} (nível de evidência 2A, grau de recomendação B).

O tratamento psicoterápico também é fundamental, sobretudo para os casos de depressão leve. Entre as diferentes formas de psicoterapia, aquelas

que possuem estudos controlados e demonstram efetividade no tratamento de episódios depressivos são a psicoterapia cognitiva,²⁸ a psicoterapia interpessoal²⁹ e a psicoterapia de solução de problemas,²⁵ sendo que essas evidências se referem a casos de depressão de leve a moderada²⁴ (nível de evidência 1A, grau de recomendação A). Cabe ao psiquiatra a avaliação da indicação da psicoterapia, bem como o encaminhamento à mesma.

EFEITO DOS ANTIDEPRESSIVOS SOBRE A GLICOSE E O PESO²³

- **ISRS:** Tem um efeito favorável sobre os parâmetros diabéticos nos pacientes com diabetes tipo II. A necessidade de insulina pode ser reduzida. O uso da fluoxetina parece estar associado com a melhora nos níveis de HbA1c, redução da necessidade de insulina e perda de peso. Esse efeito sobre a sensibilidade à insulina é independente do seu efeito sobre o peso. A sertralina pode também reduzir a HbA1c e o seu efeito sobre o ganho de

peso é incomum.³⁰ Com o uso da paroxetina pode haver ganho de peso em uma significativa minoria.³⁰ Vem-se acumulando evidências a partir de dados que apontam que o uso prolongado de ISRS pode provocar um modesto aumento do risco de diabetes.

- **Tricíclicos:** Estão associados com aumento do apetite, ganho de peso e hiperglicemia. Em um estudo, a nortriptilina melhorou a depressão, mas piorou o controle glicêmico em pacientes diabéticos. No entanto, a melhora geral da depressão tem um efeito benéfico sobre a HbA1c. O uso em longo prazo de tricíclicos pode aumentar o risco de diabetes.
- **IMAO:** Os IMAO irreversíveis (p. ex. tranilcipromina) tendem a causar episódios extremos de hipoglicemia e ganho de peso. Não há dados conclusivos sobre a moclobemida.
- **ISRNS:** Não parecem alterar o controle glicêmico e têm um impacto mínimo sobre o peso. A duloxetine usada no tratamento da neuropatia

QUADRO 3 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
Impacto da depressão no paciente diabético	A
Importância do diagnóstico de depressão no diabético	A
Evidência de sinergia entre depressão e diabetes na morbimortalidade	B
Evidência de eficácia e tolerabilidade de antidepressivos ISRS na depressão	A
Evidência de risco de desenvolvimento de diabetes com tratamento antidepressivo	B
Necessidade de tratamento com dose e tempo adequados com antidepressivos	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.

tia diabética tem pouca influência sobre o controle glicêmico. Não há dados em depressão e diabetes. Os dados são limitados sobre a venlafaxina.

- **Mirtazapina:** A mirtazapina está associada ao ganho de peso, mas pouco se sabe sobre seus efeitos no diabetes. Ela não parece afetar a tolerância à glicose em pacientes deprimidos sem diabetes.
- **Trazodona:** Não há dados, embora se saiba que o ganho de peso é incomum.^{23,30}

CONCLUSÃO

O diagnóstico e o tratamento da depressão em pacientes diabéticos são de grande importância, pois evitam consequências negativas, como baixa adesão ao tratamento, sedentarismo, isolamento social, ganho de peso, desinteresse pelo autocuidado, aumento do risco de complicações e consequente pior prognóstico dessa comorbidade.

Por outro lado, uma abordagem abrangente que distinga depressão clínica de estresse relacionado com a doença e que ofereça suporte emocional e manejo comportamental para o paciente diabético terá maior probabilidade de benefício clínico para a maioria dos pacientes com diabetes.

REFERÊNCIAS

1. Furlanetto LM, Brasil MA. Conferência clínica – Diagnosticando e tratando depressão no paciente com doença clínica. *J Bras Psiquiatr.* 2006; 55(1):8-19.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5. ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2013.
3. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE et al. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2001; 24:1069-78.
4. Renn NA, Feliciano L, Segal DL. The bidirectional relationship of depression and diabetes: A systematic review. *Clinical Psychology Review.* 2011 dec; 31(8):1239-46.
5. Wagner G, Icks A, Albers B et al. Type 2 diabetes mellitus and depressive symptoms: what is the cause of what? A systematic literature review. *Dtsch Med Wochenschr.* 2012 mar; 137(11):523-8.
6. Lustmann PJ, Anderson RJ, Freedland KE et al. Depression and poor glycemic control: A meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care.* 2000; 23:934-42.
7. De Groot M, Anderson R, Freedland KE et al. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med.* 2001; 63:619-30.
8. Moreira RO, Papelbaum M, Fontenelle LF et al. Comorbidity of psychiatric disorders and symmetric distal polyneuropathy among type II diabetic outpatients. *Braz J Med Biol Res.* 2007; 40(2):269-75.
9. Rubin RR, Peyrot M. Was Willis right? Thoughts on depression as a cause of diabetes. *Diabetes Metab Res and Rev.* 2002; 18:173-5.
10. Eaton WE, Armenian H, Gallo J et al. Depression and risk of onset of type II diabetes: a prospective population-based study. *Diabetes Care.* 1996; 20:1097-102.
11. Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H et al. Depressive symptoms and the occurrence of type 2 diabetes among Japanese men. *Diabetes Care.* 1999; 22:1071-6.
12. Wuslin LR, Vaillant GE, Wells VE. A systematic review of the mortality of depression. *Psychosom Med.* 1999; 61:6-17.
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; 26:2822-8.
14. Peyrot M. Depression: A quiet killer by any name. *Diabetes Care.* 2003; 26(10):2952-3.
15. Chiu CJ, Wray LA, Beverly EA et al. The role of health behaviors in mediating the relationship between depressive symptoms and glycemic control in type 2 diabetes: A structural equation modeling approach. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2009.
16. Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley. Prescribing Guidelines.* London: Informa, 2009.
17. Gonzalez JS, Fisher L, Polonsky WH. Depression in diabetes: Have we been missing something important? *Diabetes Care.* 2011; 34(1): 236-9.
18. Sadock BJ, Sadock VA. *Terapias biológicas.* In: Sadock BJ, Sadock VA (Ed.). *Compêndio de psiquiatria: Ciências do comportamento e psiquiatria clínica.* 9ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2007; p. 1036-52.
19. Eyding D, Lelgemann M, Grouven U et al. Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ.* 2010; 341:c4737.
20. Lustman PJ, Harper GW. Non-psychiatric physicians' identification and treatment of depression in pa-

- tients with diabetes. *Compr Psychiatry*. 1987; 28:22-7.
21. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorders (revision). *Am J Psychiatry*. 2000; 157(4):1-45.
 22. Fleck MPA, Berlim MT, Lafer B et al. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral). *Rev Bras Psiquiatr*. 2009; 31(Supl I):S7-17.
 23. Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*. 11. ed. London: Wiley-Blackwell, 2012, p. 255-7.
 24. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry*. 1991; 52(Suppl 5):28-34.
 25. Persons JB, Thase ME, Crits CP. The role of psychotherapy in the treatment of depression: review of two practice guidelines. *Arch Gene Psychiatry*. 1996; 53:283-90.
 26. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM et al. Comparison of full-dose versus half-dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression. *J Affect Disord*. 1993; 27:139-45.
 27. Andersohn F, Schade R, Suissa S et al. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *Am J Psychiatry*. 2009; 166(5):591-8.
 28. Glouaguen V, Cottraux J, Cucherat M et al. A meta-analysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients. *J Affect Disord*. 1998; 49:59-72.
 29. Weissman MM, Markowitz JC. Interpersonal psychotherapy: Current status. *Arch Gene Psychiatry*. 1994; 51:599-606.
 30. Stahl S. *The prescriber's guide. Stahl's Essential Psychopharmacology*. 4^a ed. New York: Cambridge, 2011.

Degeneração vascular cerebral, Alzheimer e diabetes: avaliação e conduta

O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é uma condição comum em pessoas idosas, e afeta 20% daqueles com mais de 65 anos de idade (A). Vários estudos têm mostrado diversos efeitos adversos do diabetes, até mesmo comprometimento cognitivo, o que sugere que o DM2 ou a resistência insulínica podem contribuir para o surgimento de déficits cognitivos e o desenvolvimento da doença de Alzheimer (DA) de comprometimento cognitivo de origem vascular (inclusive demência vascular) e quadros combinados, como observado em muitos, mas não em todos os estudos epidemiológicos (B).

A DA, descrita por Alois Alzheimer,¹ em 1906, é a causa mais comum de demência, e sua incidência aumenta à medida que a idade avança (A). Menos de 10% dos casos surgem antes dos 65 anos (A). A partir dos 65 e até os 85 anos, a prevalência dobra a cada cinco anos (A). À proporção que se eleva a expectativa de vida, espera-se um número crescente de pacientes, o que representará enorme e progressivo custo financeiro (B).

Dois alterações patológicas marcam a DA: as placas neuríticas ou senis, formadas pela agregação de polipeptídeos abeta 40 e abeta 42, e a degeneração neurofibrilar (A), que resulta da fosforilação aumentada da proteína tau. Os bloqueios da formação de oligômeros solúveis de amiloide e da hiperfosforilação seriam fatores signifi-

cativos para controlar a enfermidade (C). Os peptídeos abeta 40 e abeta 42 são produzidos pela ação da beta e da gamasecretase sobre a proteína precursora do amiloide (PPA), que tem parte intracelular, parte na membrana citoplasmática e outra extracelular. Já a alfasecretase agiria sobre a PPA, quebrando a molécula, sem a formação de abetas (B).

Intensas pesquisas têm sido realizadas visando esclarecer os mecanismos fisiopatológicos da enfermidade. Descobertas genéticas foram muito importantes e, segundo Rosemberg,² marcam o fim do princípio (*the end of the beginning*) no caminho do completo conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos.

Nesse contexto, destacaram-se os trabalhos sobre as formas familiares relacionadas com as mutações de presenilina 1 (PS-1) (cromossomo 14q24.3), presenilina 2 (PS-2) (cromossomo 1q31-q42) e PPA (cromossomo 21q21.2), todas ocorrendo precocemente em determinadas famílias PS-1 e PS-2, com atividade de gama-secretases (A). A inibição da beta e da gama-secretase poderia prevenir a síntese de abetas e diminuir a formação de placas (C).

A apolipoproteína E (APOE) (cromossomo 19q13.2) relaciona-se com formas familiares tardias e com casos esporádicos. A APOE existe nas formas e4, e3 e e2. Os indivíduos heterozigotos de e4 têm três vezes mais risco de de-

envolver DA, e os homozigotos, oito vezes mais de ter a doença aos 75 anos de idade (A), em comparação com os e3. Os portadores de e2 usufruem efeito protetor em relação à DA (B).

A causa molecular pela qual os indivíduos e4 seriam mais propensos a essa patologia estaria relacionada com a maior afinidade pela proteína abeta e sua agregação, com subsequente formação de fibrilas que se incorporariam à placa neurítica (C). Além desses genes, também se têm relacionado outros, como o da beta-secretase (envolvido na geração da abeta); a neprilisina, da enzima conversora da angiotensina (ECA), potencialmente envolvida na degradação da abeta; o receptor relacionado com a sortilina (SORT-1), envolvido nos mecanismos de geração e reciclagem da proteína abeta; os genes responsáveis pelos receptores de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDLR), e os receptores de APOE (APOE R2). Ratos sem esses dois genes apresentam aumento da proteína tau hiperfosforilada (B).

Outros relatos apontam polimorfismo da interleucina 1 (IL-1) nos genes IL-1A e IL-1B como intensamente associados à DA de início precoce. A IL-1 é citocina pró-inflamatória expressa em quantidade significativa na micróglia (C).

Finalmente, fundamental no contexto da discussão do presente traba-

lho seria o gene da enzima de degradação da insulina (EDI) (localizado no cromossomo 10), uma metaloprotease que cataboliza a insulina e também pode ter papel fundamental no *clearance* de abeta, sendo a EDI altamente expressa em cérebro, fígado, rins e músculos. Além disso, tem-se correlacionado a EDI com a regulação da degradação da PPA em seu fragmento intracelular após a clivagem pela gama-secretase. Em culturas de células, a EDI foi capaz de agir sobre o beta-amiloide (B). É preciso assinalar que se observaram menores atividade e níveis de EDI e seu RNA mensageiro (RNAm) em tecido cerebral de DA, e que estudos genéticos têm apontado *locus* no cromossomo 10, próximo à EDI, em certos casos de DA tardia (C).

Arvanitakis *et al.*³ estudaram, durante nove anos, 824 religiosos católicos, padres e freiras, todos com mais de 55 anos, submetendo-os a cuidadosa observação clínica realizada anualmente. Diagnosticou-se DM em 127 participantes (15,4%). Durante cinco anos e meio de observação, 151 pessoas desenvolveram DA e os diabéticos tiveram 65% mais risco de DA do que os não diabéticos. O DM também se associou a níveis inferiores de cognição global, memória episódica, memória semântica, habilidade visuoespacial, bem como a 44% de decréscimo a mais na velocidade de percepção (B).

Craft *et al.*⁴ estudaram 23 pacientes com DA e 14 idosos, e mostraram efeito favorável da insulina e do análogo da somatostatina. Já Boyt *et al.*⁵ evidenciaram que a insulina reduz os níveis séricos da PPA (B). Além disso, segundo Hong e Lee,⁶ a insulina poderia regular a fosforilação da proteína tau, base da formação dos emaranhados da degeneração neurofibrilar (C).

Em estudo de coorte norte-americano, a incidência aumentada de dis-

túrbios cognitivos e de demência em grupos de origem africana e hispânica exibiu associação com maiores taxas de prevalência de diabetes do tipo 2.⁷ Os autores sugerem que a prevenção eficaz da DM poderia reduzir a incidência destes distúrbios cognitivos em 17% nestas populações (C).

Beeri *et al.*⁸ mostraram que a insulina, em combinação com outras medicações antidiabéticas, associa-se a menos achados neuropatológicos de DA. Eles analisaram cérebros de 124 indivíduos diabéticos e 124 não diabéticos na faixa etária de $81,2 \pm 9,3$, sendo 57,3% de mulheres, coletados no Banco de Cérebros da Mount Sinai School of Medicine, todos com demência grave. Classificaram os pacientes diabéticos de acordo com o perfil medicamentoso utilizado em vida: nenhuma medicação ($n = 29$), somente insulina ($n = 49$), outras medicações antidiabéticas que não a insulina ($n = 28$) ou insulina e outras medicações orais antidiabéticas ($n = 18$). Estudaram, ainda, a densidade de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares em várias regiões neocorticais, no hipocampo, córtex entorrinal e na amígdala. Mostraram que nos diabéticos tratados existiam, de modo significativo, menos placas neuríticas (20%) que em todos os dos outros grupos, não havendo diferença no que se refere à degeneração neurofibrilar (B).

A segunda causa mais importante de demência é de etiologia vascular (DV). O DM aumenta de cinco a dez vezes a incidência de arteriosclerose e de fatores de risco para demência vascular (A), além de afetar a microcirculação. É própria dos diabéticos a calcificação das camadas médias e íntimas das artérias (esclerose de Mönckeberg), principalmente se houver insuficiência renal. Sabe-se que lesões de DA e DV podem coexistir em um mesmo paciente (A).

Os mecanismos pelos quais a DM e a síndrome metabólica podem afetar a cognição – disfunção executiva, e alterações mnésico-atencionais em particular – incluem infartos cerebrais, alterações da substância branca e do metabolismo cerebral e redução volumétrica em hipocampus e lobos frontais. Explicando todos esses fenômenos podem estar as alterações da reatividade vascular e do metabolismo lipídico cerebral, o estresse oxidativo e a neuroinflamação, relacionados com perturbações da reatividade vascular associada à resistência insulínica.⁹

Todos esses trabalhos apontam para a importância do tratamento do diabetes com o objetivo de diminuir a incidência de DA. Porém, os níveis de controle glicêmico e as drogas antidiabéticas ideais para a prevenção e o alentecimento da evolução de déficits cognitivos em diabéticos não são conhecidos (C). Também se devem incluir outras medidas preventivas em relação a enfermidades cerebrovasculares, como controle de peso, perfil lipídico, processos infecciosos e inflamatórios, e não se deve esquecer dos dentários, evitando-se o consumo exagerado de bebidas alcoólicas. Além disso, aconselham-se prática moderada de exercícios físicos, ingestão de, no máximo, uma quantidade moderada (até uma dose para mulheres e até duas para homens) de vinhos tintos (ricos em revasterol), hidratação apropriada e a chamada dieta mediterrânea, e é fundamental abolir o tabagismo (B).

Li *et al.*,⁸ ao estudarem cérebros de 110 indivíduos com idades entre 65 e 79 anos, cognitivamente normais, compararam usuários de estatinas (sinvastatina, pravastatina, lovastatina ou atorvastatina) com não usuários dessas substâncias, e notaram que achados neuropatológicos de DA

ocorriam menos no grupo medicado com estatinas (B).

A avaliação cuidadosa da cognição dos pacientes diabéticos se impõe, em especial, quando o próprio indivíduo ou os familiares relatam problemas nessa área. Essa avaliação passa pelo exame neurológico e pela aplicação de testes de fluência verbal e praxias, teste do relógio e teste do minixame do estado mental (MEEM) ou outro teste rápido de triagem cognitiva, e solicita-se consulta especializada para realizar testes mais completos e específicos, quando necessário. Esses exames devem ainda ser efetuados na eventualidade de questões no âmbito do direito cível, como nos casos de testamentos ou doações, ou quando se deseja verificar a capacidade de gerenciar empresas em circunstâncias nas quais a família manifesta dúvidas a esse respeito (B).

Também é importante realizar diagnóstico diferencial com outras condições que possam desencadear manifestações cognitivas. Para isso, é usual solicitar hemograma e velocidade de hemossedimentação, taxas de ureia e creatinina, lipidograma, eletroforese de proteínas, níveis de vitamina B12, B1 e ácido fólico, hormônios tireoidianos tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4) e os da suprarrenal, bem como do hormônio estimulante da tireoide (TSH), do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e da sorologia para lues e, em determinados casos, para HIV (B). Os exames de imagem, especialmente a ressonância magnética (acrescida de avaliações de volumes e características espectroscópicas de certas áreas do cérebro), contribuem, de modo eficaz, tanto para o diagnóstico da DA como da DV, como também de diversas outras enfermidades nas quais pode haver comprometimento mental (B).

Doppler carotídeo e vertebrobasilar, tomografia computadorizada, ressonância magnética, espectroscopia, tomografia por emissão de pósitrons (PET), tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), angiotomografia, angiorressonância e substâncias para detecção de depósito amiloide, como o complexo B de Pittsburgh (PIB) (ainda não disponíveis no Brasil), ampliaram muito o conhecimento e permitiram melhor análise desses casos (B). No futuro, a este armamentário poderá se somar o estudo pormenorizado do líquido cefalorraquidiano – com análise das relações entre concentrações de abeta 42 e proteína tau, significativamente diversas em pacientes com DA provável e indivíduos com outras doenças demenciais, como as atrofas frontotemporais.

Na DA, tomografia e ressonância mostram sulcos cerebrais mais evidentes, que traduzem atrofia cerebral e dilatação ex-vácuo dos ventrículos cerebrais, com menor volume dos hipocampos, resultado de suas atrofas, sendo estas os primeiros sinais observáveis da doença. A PET evidencia diminuição da atividade metabólica cerebral e a espectroscopia, de preferência em nível do giro do cíngulo, a princípio, aumento da relação mioinositol/creatina (Mi/Cr) e, posteriormente, diminuição dos picos de n-acetil-aspartato (NAA), com redução da relação NAA/Co (n-acetil-aspartato/colina) e incremento da relação Co/Cr (A).

Na DV, o Doppler pode evidenciar obstruções vasculares que também aparecerão na angiotomografia e na angiorressonância. Na tomografia e na ressonância magnética, evidenciam-se infartos lacunares múltiplos, áreas de gliose que traduzem microangiopatia, depósitos de hemossiderina causados por hemorragias anteriormente ocorridas, tortuosidades vasculares, atrofia

cerebral e aumento dos ventrículos cerebrais. A SPECT demonstra menos fluxo circulatório cerebral (A).

Quando os pacientes com diabetes apresentarem quadro clínico com alterações cognitivas sugestivas de DA, dever-se-ão utilizar os medicamentos prescritos para essa enfermidade. Para os distúrbios da memória, recomendam-se inibidores da acetilcolinesterase, com o objetivo de elevar os níveis de acetilcolina em áreas cerebrais, como o núcleo basal de Meynert, e são prescritos donepezil (dose inicial de 5 mg pela manhã, com ou sem alimento, elevando-se depois de quatro a seis semanas para 10 mg), rivastigmina, hoje mais utilizada sob a forma de adesivos de absorção transdérmica (nas doses de 4,6 e 9,5 mg/dia) e galantamina de lenta liberação (dose inicial de 8 mg pela manhã e com alimento, dose-alvo de 16 mg a 24 mg) (A).

Outra droga prescrita para deficiências de memória é a memantina, que antagoniza o glutamato nos receptores do n-metil-D-aspartato (NMDA), que melhora a transmissão nervosa e impede o excesso de cálcio para o interior dos neurônios, resultantes da estimulação pelo glutamato, e exerce, desse modo, efeito protetor especialmente nas mitocôndrias. A dose inicial é de 5 mg, com ou sem alimento, com elevação progressiva para duas doses diárias de 10 mg ou 20 mg (A).

Recentemente, têm-se analisado duas novas drogas em estudos experimentais. A primeira é o R-flurbiprofeno, agente seletivo para modular a quantidade da gama-secretase e, em consequência, reduzir a produção de abeta 42. Wilcock *et al.*¹¹ utilizaram dose de 800 mg, duas vezes ao dia, que foi bem tolerada e apresentou bons resultados depois de 24 meses de tratamento. A outra droga é o hidrocloreto de dimebolina, há muito empregado na Rússia

QUADRO 1 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
O aumento da expectativa de vida resulta no aumento inexorável da prevalência de diabetes, doença de Alzheimer (DA) e demência vascular (DV)	A
O diabetes pode conferir maior risco para o surgimento de distúrbios cognitivos e DA	B
Diferentes mutações e polimorfismos genéticos já foram associados a DA	C
O diabetes aumenta o risco de DV	A
É necessária avaliação cognitiva periódica do paciente com diabetes em situações especiais	B
O diagnóstico diferencial com doenças estruturais do cérebro, doenças tireoidianas, deficiência de vitaminas e outras doenças crônicas no paciente com diabetes e DA ou DV é recomendado	B
O tratamento da DA, independente da presença de diabetes, deve ser o mais precoce possível	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.

como anti-histamínico. Segundo Doody *et al.*,¹² a dose inicial seria de 10 mg, três vezes ao dia, e uma semana depois, 20 mg, em cada três tomadas (C). Estudo multicêntrico internacional recente envolvendo 598 pacientes, porém, falhou em demonstrar a eficácia da droga (A). O fracasso provavelmente está ligado a atividade muito discreta anti-NMDA.¹³

Devem-se prescrever as medicações eficazes nas fases iniciais da DA, pois, quando se aprofunda o estado demencial, todas tendem a perder a eficácia.

REFERÊNCIAS

1. Alzheimer A. Über eine Erkrankung der Hirnrinde. *Centralbl NervenheilkPsychiatr (Leipzig)*. 1907; 30:177-9.
2. Rosenberg RN. The molecular and genetic basis of Alzheimer disease – The end of the beginning; 2000 Wartenberg lecture. *Neurology*. 2000; 54:2045-54.
3. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias J *et al.* Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol*. 2004; 61:661-6.
4. Craft S, Asthana S, Newcomer JW *et al.* Enhancement of memory in Alzheimer disease with insulin and somatostatin, but not glucose. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56:1135-40.
5. Boyt AA, Taddei TK, Hallmeyer J. The effect of insulin and glucose on the plasma concentration of Alzheimer's amyloid precursor protein. *Neuroscience*. 2000; 95:727-34.
6. Hong M, Lee VM. Insulin and insulin-like growth factor-1 regulate tau phosphorylation in cultured human neurons. *J Biol Chem*. 1997; 272:19547-53.
7. Noble JM, Manly JJ, Schupf N *et al.* Type 2 diabetes and ethnic disparities in cognitive impairment. *Ethn Dis*. Winter. 2012; 22(1):38-44.
8. Beeri MS, Schmeidler J, Silverman JM *et al.* Insulin in combination with other diabetes medication is associated with less Alzheimer neuropathology. *Neurology*. 2008; 71:750-7.
9. Yates KF, Sweat V, Yau PL *et al.* Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: a selected review of the literature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Sep 2012; 32(9):2060-7.
10. Li G, Larson EB, Sonnen JA *et al.* Statin therapy is associated with reduced neuropathologic changes of Alzheimer disease. *Neurology*. 2007; 69:878-85.
11. Wilcock GK, Black SE, Hendrix SB *et al.* Efficacy and safety of tarenflurbilin mild to moderate Alzheimer's disease – A randomised phase II trial. *Lancet*. 2008; 7:483-92.
12. Doody RS, Gabilova S, Sano M *et al.* Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behavior and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease – A randomised double blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2008; 372:207-17.
13. Bezprozvanny I. The rise and fall of Dimebon. *Drug News Perspect*. Oct 2010; 23(8):518-23.

Atualização sobre hemoglobina glicada: manifestações clínicas

CONCEITO DE HEMOGLOBINA GLICADA

O termo genérico “hemoglobina glicada” refere-se a um conjunto de substâncias formadas com base em reações entre a hemoglobina A (HbA) e alguns açúcares. O termo “hemoglobina glicosilada” tem sido erroneamente utilizado como sinônimo de hemoglobina glicada (HbA1c). O processo de “glicação” de proteínas envolve uma ligação não enzimática e permanente com açúcares redutores como a glicose, ao contrário do processo de “glicosilação”, que envolve uma ligação enzimática e instável.¹ (Figura 1)

A HbA é a forma principal e nativa da hemoglobina, e a HbA0 é o principal componente da HbA. Na prática, ela corresponde à chamada fração não glicada da HbA. Por outro lado, a HbA1 total corresponde a formas de HbA car-

regadas mais negativamente pela adição de glicose e outros carboidratos.

Existem vários subtipos de HbA1 cromatograficamente distintos, como HbA1a1, HbA1a2, HbA1b e HbA1c. Desses todos, a fração HbA1c, ou apenas A1c, é a que se refere à hemoglobina glicada propriamente dita, cujo terminal valina da cadeia beta está unido à glicose por meio de uma ligação estável e irreversível. (Figura 2)

No decorrer dos anos ou das décadas, a hiperglicemia prolongada promove o desenvolvimento de lesões orgânicas extensas e irreversíveis, afetando olhos, rins, nervos, vasos grandes e pequenos, assim como a coagulação sanguínea. Os níveis de glicose sanguínea persistentemente elevados são tóxicos ao organismo por três mecanismos diferentes: me-

diante a promoção da glicação de proteínas, pela hiperosmolalidade e pelo aumento dos níveis de sorbitol dentro da célula, conforme apresentado na Figura 3 (A).²

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DOS NÍVEIS ELEVADOS DE HEMOGLOBINA GLICADA

A HbA1c, componente menor da hemoglobina, é encontrada em indivíduos adultos não diabéticos em uma proporção de 1% a 4%. Na prática, os valores normais de referência vão de 4% a 6%. Níveis de HbA1c > 7% estão associados a risco progressivamente maior de complicações crônicas. Por isso o conceito atual de tratamento do diabetes define a meta de 7% (ou de 6,5%, de acordo com algumas so-



Figura 1 Moléculas de glicose ligadas à molécula de hemoglobina, formando a hemoglobina glicada.

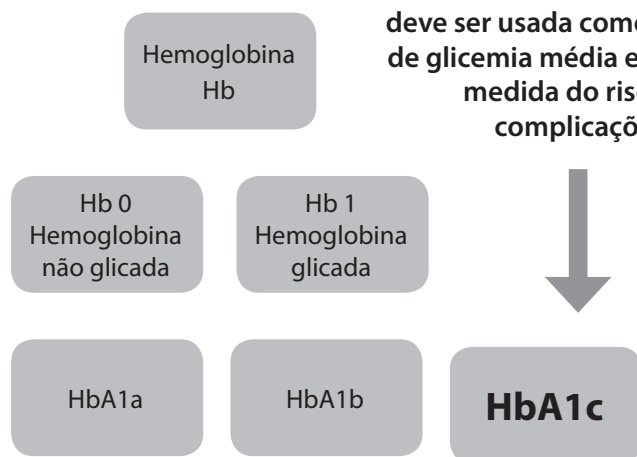


Figura 2 As diferentes frações da hemoglobina.

riedades médicas) como limite superior acima do qual está indicada a revisão do esquema terapêutico em vigor. As Figuras 4 e 5 mostram o impacto do mau controle glicêmico sobre o risco relativo de complicações microvasculares no estudo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) e do risco de complicações micro e macrovasculares no United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (A).^{3,4}

TESTES DIAGNÓSTICOS BASEADOS NA GLICAÇÃO DE PROTEÍNAS

O processo de glicação de proteínas não se restringe apenas à ligação da glicose com a hemoglobina, formando a hemoglobina glicada. Muito pelo contrário, esse processo estende-se, praticamente, a muitas das proteínas do organismo, contribuindo para a geração dos chamados produtos finais da glicação avançada (AGEs), os quais desempenham importante papel no aumento do risco das complicações crônicas do diabetes.

Do ponto de vista de recursos laboratoriais de avaliação do controle da glicemia, a glicação da albumina é outro processo decorrente da glicação das proteínas, gerando a chamada “albumina glicada”. Esse analito considerado melhor marcador do controle glicêmico do que a HbA1c, uma vez que a glicação da albumina não é afetada pela alteração no tempo de sobrevivência das hemácias, como acontece no teste de HbA1c, o qual pode ser profundamente influenciado pela presença de processos hemolíticos e de hemoglobinas anormais. Alguns autores consideram que o uso da albumina glicada está especialmente indicado a pacientes com diabetes submetidos à

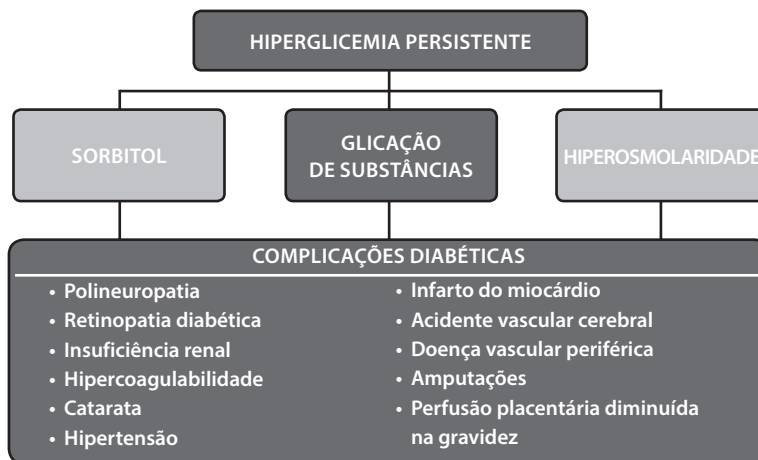


Figura 3 Mecanismos de desenvolvimento das complicações crônicas do diabetes. Adaptado de Lang F. Hormones – Late complications of prolonged hyperglycemia (diabetes mellitus). In: Silbernagl S, Lang F. Color atlas of pathophysiology. New York: Thieme Stuttgart, 2000; p. 291.

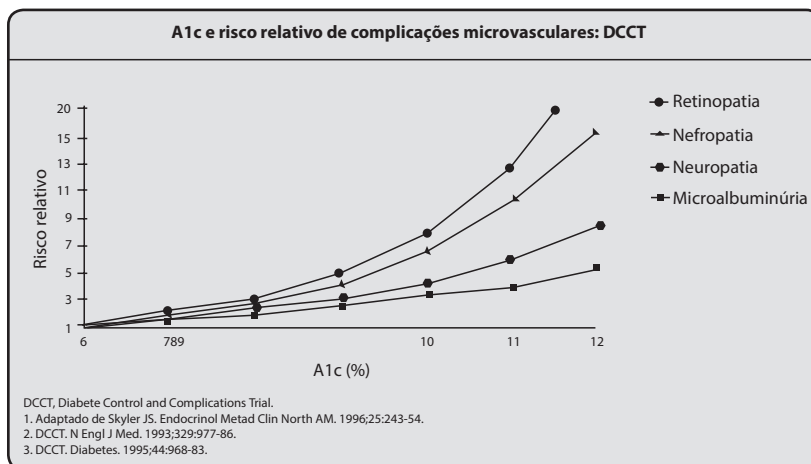


Figura 4 A1c e risco relativo de complicações microvasculares: DCCT.³

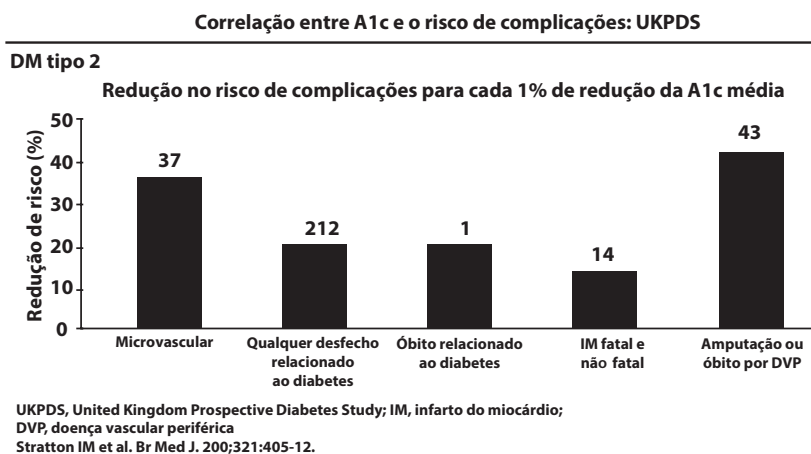


Figura 5 HbA1c e risco relativo de complicações micro e macrovasculares: UKPDS.^{4,5}

hemodiálise. Entretanto deve-se ressaltar que os níveis ideais de albumina glicada ainda não foram definitivamente estabelecidos e que os resultados desse teste podem ser influenciados pela presença de proteinúria maciça, doença intestinal perdedora de proteínas ou pelo tratamento com diálise peritoneal.⁵ O teste de albumina glicada reflete a média dos níveis glicêmicos das últimas duas a três semanas, enquanto o teste de HbA1c reflete a média dos níveis glicêmicos dos últimos dois a quatro meses. Não é um teste regularmente disponível na prática laboratorial diária (B).

O teste da frutossamina também tem como base a glicação de proteínas, sendo resultante da interação entre a glicose plasmática e a lisina, presente na molécula de albumina e de outras proteínas. É mais comumente utilizado do que o teste de albumina glicada, embora não seja facilmente disponível na prática laboratorial diária. Como a albumina, maior componente da frutossamina, tem meia-vida curta, cerca de duas a três semanas, o teste da frutossamina reflete o controle glicêmico a curto prazo. A utilidade clínica do teste de frutossamina não está bem estabelecida, sendo esse recurso geralmente recomendado em situações nas quais o teste de HbA1c apresente algum problema. Além disso, não há estudos demonstrando a utilidade do teste como marcador do desenvolvimento de complicações relacionadas com o diabetes (D).⁶

CORRELAÇÃO ENTRE O NÍVEL DE HEMOGLOBINA GLICADA E OS NÍVEIS MÉDIOS DE GLICOSE SANGUÍNEA

O estudo DCCT^{3,4} forneceu a validação inicial da HbA1c como uma ferramenta de prognóstico para as complica-

ções crônicas e, também, uma padronização do método laboratorial.

Com base no DCCT e no UKPDS,^{4,5} estabeleceu-se que os níveis de HbA1c > 7% estão associados a risco maior de complicações crônicas. Por essa razão, o conceito de tratamento por objetivos define 7% como o limite superior do valor aceitável para um paciente com diabetes bem controlado. Mais recentemente, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) estabeleceu a meta de HbA1c < 7% para caracterização do bom controle glicêmico (D).⁷

Em agosto de 2008 foi publicado um trabalho de revisão dos valores de correspondência entre níveis de HbA1c e respectivos níveis de glicemia, com base nos achados do A1c-Derived Average Glucose Study Group (ADAG), revisando os valores inicialmente indicados pelo DCCT8, conforme mostra o Quadro 1.

Com base nos resultados do ADAG, a Associação Americana de Diabetes (ADA), a Associação Europeia para o Estudo do Diabetes (EASD) e a Federação Internacional de Diabetes (IDF) lançaram, em junho de 2008, uma intensa campanha de divulgação do novo con-

ceito de glicemia média estimada como uma nova forma de expressão de resultados em mg/dℓ para substituir a expressão usual de resultados em termos de percentual de hemoglobina glicada atualmente utilizada.⁸ Para facilitar os cálculos de conversão de níveis de HbA1c para níveis de glicemia média estimada ou desta para valores correspondentes de HbA1c, a ADA disponibiliza uma calculadora automática no *site* <<http://professional.diabetes.org/glucosecalculator.aspx>>.

O IMPACTO DAS GLICEMIAS MAIS RECENTES É MAIOR DO QUE O DAS “MAIS ANTIGAS” SOBRE OS NÍVEIS DE HEMOGLOBINA GLICADA

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

Na verdade, a glicação da hemoglobina ocorre ao longo de todo o período de vida do glóbulo vermelho, que é de, aproximadamente, 120 dias. Porém, den-

QUADRO 1 Novos valores de correspondência entre níveis de HbA1c e glicemia média estimada, segundo o ADAG

VALORES DE A HbA1c (%)	VALORES CORRESPONDENTES DE GLICEMIA MÉDIA ESTIMADA (mg/dℓ)
4	68
5	97
6	126
7	154
8	183
9	212
10	240
11	269
12	298

Nathan, DM et al. Translating the A1c Assay Into Estimated Average Glucose Values. *Diabetes Care*, 2008; 31:1-6.⁸

tro destes 120 dias, a glicemia recente é a que mais influencia o valor da HbA1c.

De fato, os modelos teóricos e os estudos clínicos sugerem que um paciente em controle estável apresentará 50% de sua HbA1c formada no mês precedente ao exame, 25% no mês anterior a este e os 25% remanescentes no terceiro ou quarto mês antes do exame (B).¹¹

O impacto de qualquer variação significativa (em sentido ascendente ou descendente) na glicemia média será “diluído” dentro de três ou quatro meses, em termos de níveis de HbA1c. A glicemia mais recente causará o maior impacto nos níveis de HbA1c.

FREQUÊNCIA RECOMENDADA PARA A REALIZAÇÃO DOS TESTES DE HEMOGLOBINA GLICADA

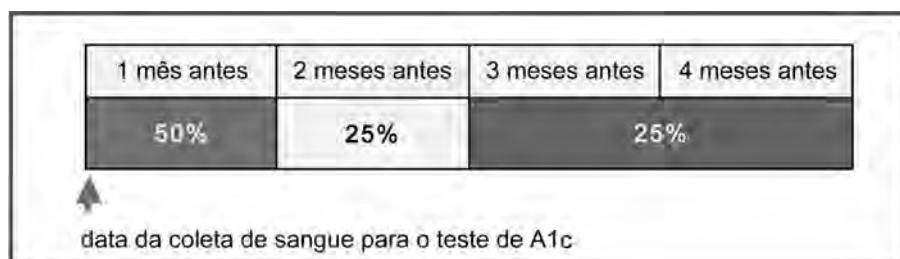
A quantidade de glicose ligada à hemoglobina é diretamente proporcional à concentração média de glicose no sangue. Uma vez que os eritrócitos têm um tempo de vida de, aproximadamente, 120 dias, a medida da quantidade de glicose ligada à hemoglobina pode fornecer uma avaliação do controle glicêmico médio no período de 90 a 120 dias antes do exame.

Em virtude de os resultados do exame fornecerem informação retrospectiva sobre dois a quatro meses precedentes, a realização de um teste de HbA1c a cada três meses fornecerá dados que expressam a glicose sanguínea média no passado recente (dois a quatro meses antes do exame).

Os exames de HbA1c devem ser realizados regularmente em todos os pacientes com diabetes. Primeiramente, para documentar o grau de controle glicêmico em sua avaliação inicial e, subsequentemente, como parte do atendimento contínuo do paciente. (Figura 6).

IMPORTANTE

Estudos clínicos publicados em 2008 mostraram que a variabilidade glicêmica, caracterizada pela amplitude de variação dos níveis glicêmicos nos diversos horários do dia, constitui-se em um fator de risco isolado e independente dos níveis médios de glicemia em termos de potencial de risco para a função endotelial, favorecendo as complicações cardiovasculares no paciente diabético.^{9,10} Como a HbA1c reflete apenas o nível médio da glicemia nos últimos dois a quatro meses, há necessidade de se avaliar, também, o aspecto da variabilidade glicêmica dos dados de glicemia. Os fabricantes de monitores de glicemia oferecem recursos informatizados para a análise dos resultados das glicemias, fornecendo os valores da glicemia média do período e do desvio padrão da amostra (B)



Adaptado de Chandalia HB, Krishnaswamy PR. Glycated hemoglobin. Current Science. 2002; 83(12):1522-1532.

Figura 6 Impacto das glicemias mais recentes versus as “mais antigas” sobre os níveis de HbA1c.

FREQUÊNCIA RECOMENDADA DOS TESTES DE HEMOGLOBINA GLICADA

Os testes de HbA1c devem ser realizados, pelo menos, duas vezes ao ano para todos os pacientes diabéticos e quatro vezes por ano (a cada três meses) para pacientes que se submeterem a alterações do esquema terapêutico ou que não estejam atingindo os objetivos recomendados com o tratamento vigente (D).¹²

NÍVEIS RECOMENDADOS DE HEMOGLOBINA GLICADA PARA CRIANÇAS, ADOLESCENTES E POPULAÇÕES ESPECIAIS (D)¹²

As metas ideais de HbA1c em crianças e adolescentes ainda não estão rigidamente determinadas, diferentemente do que ocorre com os indivíduos adultos. Com o aumento da prevalência do diabetes nos jovens e o uso crescente da concentração de HbA1c como indicador do controle da glicemia, é importante o desenvolvimento de níveis de referência e

padrões de bom controle para essa faixa etária.

No estabelecimento dos objetivos para um bom controle glicêmico em crianças e adolescentes, os principais aspectos que devem ser considerados são:

- Crescimento e desenvolvimento adequados.
- Baixo risco de hipoglicemia (principalmente em crianças com menos de 8 anos de idade, quando o desenvolvimento neurológico ainda não está completo).
- O nível de controle glicêmico na faixa pré-puberal também é im-

portante para prevenir o desenvolvimento futuro de complicações crônicas do diabetes.

- Durante a puberdade, há um aumento dos níveis de HbA1c.

A frequência de testes de HbA1c na infância e na adolescência vai depender das disponibilidades locais e do nível de controle alcançado, podendo variar de dois a quatro por ano. É aconselhável que se tenha pelo menos uma avaliação de HbA1c por ano.

A ADA recomenda que as metas de HbA1c sejam definidas também em função dos níveis de glicemia pré-prandial, como mostra o Quadro 2.

EM DIABÉTICOS IDOSOS (D)¹³

Nos pacientes idosos, o alvo da HbA1c deve ser individualizado. Os idosos em boas condições clínicas e que apresentam complicações microvasculares são os que, provavelmente, mais se beneficiariam de um controle glicêmico intensivo. No entanto, os riscos de um controle glicêmico intensivo, incluindo hipoglicemia, tratamentos concomitantes múltiplos, interações entre as drogas e os seus efeitos colaterais, devem ser considerados na equação do risco-benefício.

Para adultos idosos já fragilizados, indivíduos com esperança de vida limitada e outros nos quais os riscos do controle glicêmico intensivo são maiores do que os benefícios potenciais, um nível de HbA1c de 8% pode ser mais apropriado.

PARA GESTANTES COM DIABETES (D)^{12,14}

Gestantes com diabetes apresentam risco aumentado de aborto espontâneo e de malformação congênita fetal. A magnitude destes riscos depende, principalmente, do grau de controle metabólico do diabetes no período pré-concepcional e no primeiro trimestre da gestação. A mulher diabética que pretende engravidar deve ser encorajada a atingir o melhor controle metabólico possível antes e durante a gestação. Os níveis de HbA1c recomendados para minimizar os riscos também são os menores possíveis, não devendo ultrapassar o limite de 1% acima do valor normal do método. Durante a gestação, a HbA1c não deve ser usada como parâmetro de avaliação para eventuais alterações da conduta terapêutica devido ao longo período necessário para que os níveis glicêmicos alterados possam

se refletir nos níveis de HbA1c observados. Durante a gravidez, é muito mais importante o controle rígido dos níveis de glicemias de jejum e pós-prandiais do que dos níveis de HbA1c.

TEMPO PARA O RETORNO AO NORMAL DOS NÍVEIS DE HEMOGLOBINA GLICADA DEPOIS DA NORMALIZAÇÃO DOS NÍVEIS DE GLICOSE SANGUÍNEA MEDIANTE TRATAMENTO ADEQUADO

Os níveis de HbA1c não retornam ao normal imediatamente após a normalização dos níveis de glicose sanguínea, demorando de oito a dez semanas, aproximadamente, para serem totalmente normalizados (B),¹¹ como mostra a Figura 7.

Isso significa que, para a avaliação da eficácia do tratamento, os níveis de HbA1c deverão ser avaliados somente um a dois meses depois do início ou da modificação da terapia. Antes disso, os níveis de HbA1c não refletirão o verdadeiro efeito da mudança recente do tratamento, o qual poderá ser verificado pela avaliação dos níveis de glicose sanguínea, a qual reage mais rapidamente ao início ou à alteração da terapia.

QUADRO 2 Metas de HbA1c e de níveis glicêmicos para crianças e adolescentes – American Diabetes Association – 2008¹²

IDADE (ANOS)	META DE HbA1C (%)	METAS DE GLICEMIA (mg/dℓ)		COMENTÁRIOS
		PRÉ-PRANDIAL	AO DEITAR	
0 - 6	Entre 7,5 e 8,5	100 - 180	110 - 200	Alto risco e alta vulnerabilidade a hipoglicemias
6 - 12	< 8	90 - 180	100 - 180	Risco de hipoglicemia e risco relativamente baixo de complicações antes da puberdade
13 - 19	< 7,5	90 - 130	90 - 150	Risco de hipoglicemia grave Problemas psicológicos e de desenvolvimento Meta de < 7% é razoável se puder ser atingida sem risco de hipoglicemias importantes

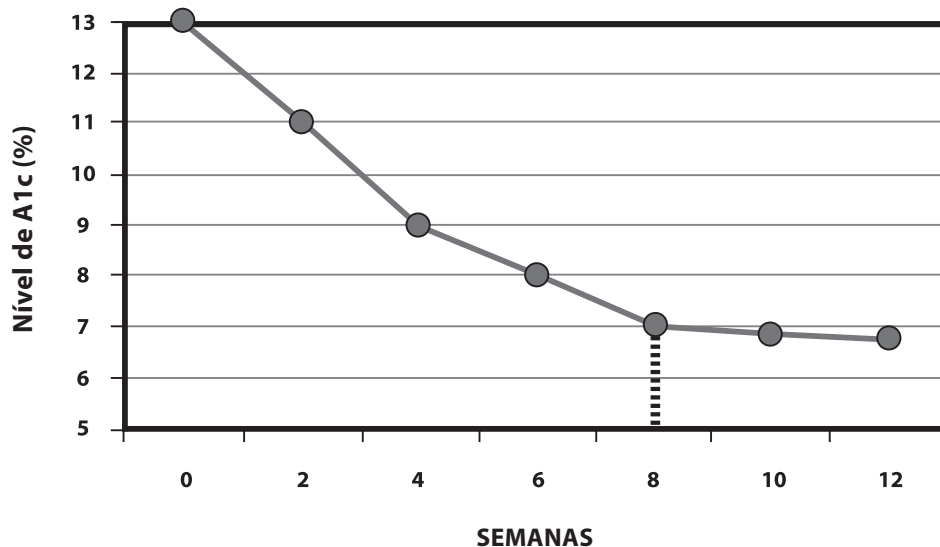


Figura 7 Taxa de redução de HbA1c em pacientes bem controlados com tratamento adequado. Adaptado de Chandalia HB, Krishnaswamy PR. Glycated hemoglobin. Current Science. 2002; 83(12):1522-1532.

A META DE < 7% DE HEMOGLOBINA GLICADA É APLICÁVEL A ALGUNS MÉTODOS LABORATORIAIS, MAS NÃO A TODOS OS MÉTODOS DISPONÍVEIS

Essa é uma questão muito importante: na realidade, a meta de se atingir um nível < 7% foi validada para o método utilizado no DCCT, baseado em diferenças na carga iônica (*high performance liquid chromatography* [HPLC] ou, em português, cromatografia líquida de alta eficiência [CLAE]).

Com o intuito de se evitarem problemas na interpretação dos níveis de HbA1c obtidos pelos diversos métodos laboratoriais, foi criado um projeto especial: o National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), disponível no *site* <<http://www.ngsp.org/prog/index.html>>. Esse programa promove a padronização das determinações do teste de HbA1c com relação ao método utilizado no DCCT. Ao acessar o *site*, escolha a opção Certified Methods/Labs UPDATED 11/08. Nessa opção estão disponíveis a lista de métodos

certificados pelo NGSP (opção: List of NGSP Certified Methods) e a lista de laboratórios clínicos também certificados pelo NGSP (opção: List of NGSP Certified Laboratories).

USO DA HEMOGLOBINA GLICADA PARA O DIAGNÓSTICO DO DIABETES

As novas recomendações da ADA quanto à utilização da HbA1c para fins diagnósticos define os seguintes pontos

de corte para a interpretação dos resultados: níveis de HbA1c $\geq 6,5\%$ caracterizariam a presença de diabetes, enquanto níveis de HbA1c < 5,7% excluiriam o diagnóstico de diabetes. Portanto, níveis intermediários entre 5,7% e 6,4% seriam indicativos de pré-diabetes, conforme mostra a Figura 8.¹²

A polêmica sobre o uso da HbA1c como parâmetro diagnóstico do diabetes e do pré-diabetes ainda está longe de ser resolvida. Ainda existem as-

A Hemoglobina Glicada no Diagnóstico do Diabetes

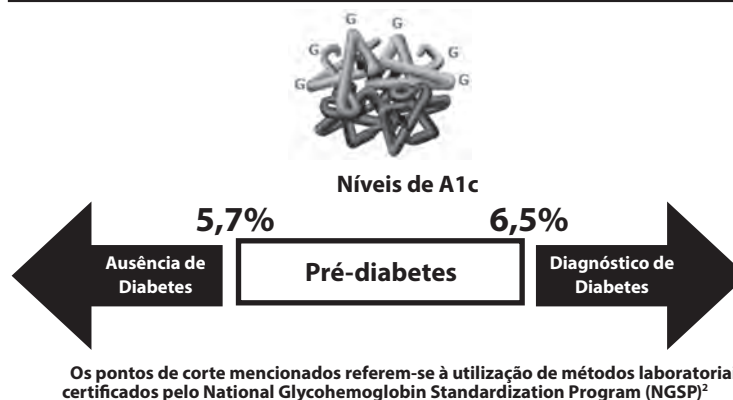


Figura 8 Níveis de corte para o uso da HbA1c no diagnóstico do diabetes.

pectos importantes que precisam ser esclarecidos antes que essa proposta seja definitivamente incorporada às práticas médicas usuais na atenção ao diabetes. Do ponto de vista conceitual, o teste de HbA1c reflete efetivamente a média de controle glicêmico dos últimos dois a quatro meses, sendo, portanto, um reflexo mais confiável da existência de hiperglicemia importante, em comparação com resultados pontuais dos testes de glicemia atualmente utilizados para a caracterização clínica e laboratorial do diabetes e do pré-diabetes.

De acordo com os conceitos tradicionalmente vigentes, os pontos de corte para a caracterização do pré-diabetes estão definidos entre 100 mg/dℓ e 126 mg/dℓ. Acima desse último valor estaria caracterizada a presença do diabetes. Surge então a pergunta óbvia: não estaríamos utilizando padrões extremamente simplistas para o diagnóstico dessas condições, usando resultados pontuais de glicemia, bastante sujeitos a variações intraindividuais que podem prejudicar sua interpretação? O teste de HbA1c não seria um padrão diagnóstico mais confiável pelo fato de refletir a glicemia média dos dois a quatro meses anteriores ao teste? Diante desse questionamento, como fazer a opção entre os testes pontuais de glicemia e o teste de HbA1c para fins diagnósticos? O estudo ADAG definiu as correlações entre os níveis de HbA1c e seus correspondentes valores de glicemia média em mg/dℓ e foi desenvolvido para simplificar a expressão dos resultados de HbA1c de uma forma muito mais compreensível, tanto para o paciente quanto para o médico.⁸

Assim, do ponto de vista da comunicação médico-paciente, faz muito mais sentido expressar o resultado de

um teste de HbA1c = 6,5% como equivalente a uma glicemia média estimada de 140 mg/dℓ. Ao se incorporar o teste de HbA1c como recurso diagnóstico, deve-se ressaltar que os pontos de corte desse método que utiliza a glicemia média estimada diferem significativamente daqueles do método que utiliza os resultados de glicemias pontuais em mg/dℓ. O Quadro 3 resume os critérios diagnósticos e os correspondentes valores de HbA1c em termos de glicemia média estimada, de acordo com os resultados do estudo ADAG.*

Mas o debate não para por aqui. Um amplo estudo conduzido na Austrália,¹⁵ avaliando a utilidade da HbA1c para rastreio e diagnóstico do diabetes na prática diária, mostrou que um resultado de HbA1c de 5,5% ou menos (e não 5,7%, como recomenda a ADA) exclui a presença de diabetes, enquanto um resultado de 7% ou mais (e não 6,5%, como recomenda a ADA) confirma o diagnóstico de diabetes. Esse estudo foi publicado *on-line* no *Diabetes Care* em 12 de janeiro de 2010.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS NA INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS DO TESTE DE HEMOGLOBINA GLICADA

Tendo em vista a variabilidade dos métodos laboratoriais disponíveis e, conseqüentemente, a ampla faixa de variação de “valores normais”, é fundamental que o médico clínico tenha uma noção inteligente dos aspectos laboratoriais do teste de HbA1c. Somente assim ele poderá esclarecer suas dúvidas junto ao laboratório clínico e, desta forma, acompanhar adequadamente e interpretar corretamente os resultados dos testes de HbA1c.

Com alguma frequência, os resultados do teste de HbA1c podem não estar compatíveis com a condição clínica do paciente e/ou com os níveis efetivos de glicemia que o paciente apresenta nos diversos horários do dia. O Quadro 4 resume as principais condições clínicas que podem interferir no resultado do teste de HbA1c, dificultando sua correta utilização.⁷

QUADRO 3 Critérios diagnósticos e os correspondentes valores de HbA1c em termos de glicemia média estimada, de acordo com os resultados do estudo ADAG

NÍVEL DE HEMOGLOBINA GLICADA – (HBA1C)	NÍVEL EQUIVALENTE DE GLICEMIA MÉDIA ESTIMADA	INTERPRETAÇÃO DIAGNÓSTICA DO RESULTADO
Acima de 6,5 %	140 mg/dℓ	Presença de diabetes
Entre 5,7% e 6,4 %	117 a 137 mg/dℓ	Presença de risco aumentado de desenvolvimento de diabetes (Pré-diabetes)
Abaixo de 5,7 %	117 mg/dℓ	Ausência de diabetes

Nathan, DM *et al.* “Translating the A1C Assay into Estimated Average Glucose Values” (ADAG STUDY). *Diabetes Care* 31:1-6, 2008.⁸

QUADRO 4 Principais condições clínicas que podem interferir no resultado do teste de HbA1c

CONDIÇÕES QUE PROMOVEM REDUÇÃO DO VALOR REAL DA HBA1C EM FUNÇÃO DA DIMINUIÇÃO DO NÚMERO DE ERITRÓCITOS, DOS NÍVEIS DE HEMOGLOBINA E DO HEMATÓCRITO	
<ul style="list-style-type: none"> Anemias hemolíticas de diferentes etiologias Hemoglobinopatias (podem resultar em valores falsamente elevados ou diminuídos, conforme a metodologia aplicada) Comprometimento da medula óssea por radiação, toxinas, fibrose, tumores Deficiência nutricionais de ácido fólico, vitaminas B6 e B12 	<ul style="list-style-type: none"> Hipertiroidismo Queimaduras graves, com perda de líquido proteico. Leucemia Mieloma múltiplo Deficiência de eritropoietina secundária a comprometimento renal Intoxicação por chumbo Presença de grandes quantidades de vitamina C e E pode inibir a glicação da hemoglobina
CONDIÇÕES QUE PROMOVEM AUMENTO DO VALOR REAL DA HBA1C	
<ul style="list-style-type: none"> Presença de hemoglobina carbamylada (hemoglobina quimicamente modificada e resultante da ligação da ureia à hemoglobina) ocorrendo em pacientes com insuficiência renal Deficiência nutricional de ferro pode provocar aumento significativo (> 2%) nos níveis de HbA1c 	<ul style="list-style-type: none"> Presença de hemoglobina acetilada (hemoglobina quimicamente modificada e resultante da ligação do salicilato com a hemoglobina) ocorrendo em pacientes em uso de doses elevadas de ácido acetilsalicílico Condições que promovem aumento do número de glóbulos vermelhos e/ou do valor do hematócrito

QUADRO 5 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
Os níveis de glicose sanguínea persistentemente elevados são tóxicos ao organismo por três mecanismos diferentes: mediante a promoção da glicação de proteínas, pela hiperosmolalidade e pelo aumento dos níveis de sorbitol dentro da célula	A
Níveis de HbA1c acima de 7% estão associados a um risco progressivamente maior de complicações crônicas	A
O teste de albumina glicada reflete a média dos níveis glicêmicos das últimas duas a três semanas, enquanto o teste de HbA1c reflete a média dos níveis glicêmicos dos últimos dois a quatro meses	B
A utilidade clínica do teste de frutamina não está bem estabelecida, sendo esse recurso, geralmente, recomendado em situações nas quais o teste de HbA1c apresente algum problema. Além disso, não há estudos demonstrando a utilidade do teste como marcador do desenvolvimento de complicações relacionadas com o diabetes	D
Mais recentemente, a Sociedade Brasileira de Diabetes estabeleceu a meta de HbA1c menor que 7% para caracterização do bom controle glicêmico	D
A variabilidade glicêmica, caracterizada pela amplitude de variação dos níveis glicêmicos nos diversos horários do dia, constitui-se em um fator de risco isolado e independente dos níveis médios de glicemia em termos de potencial de risco para a função endotelial, favorecendo as complicações cardiovasculares no paciente diabético	B
Os modelos teóricos e os estudos clínicos sugerem que um paciente em controle estável apresentará 50% de sua HbA1c formada no mês precedente ao exame, 25% no mês anterior a este e os 25% remanescentes no terceiro ou quarto mês antes do exame	B
Os testes de HbA1c devem ser realizados, pelo menos, duas vezes ao ano para todos os pacientes diabéticos e quatro vezes por ano (a cada 3 meses) para pacientes que se submeterem a alterações do esquema terapêutico ou que não estejam atingindo os objetivos recomendados com o tratamento vigente	D
As metas ideais para a HbA1c em crianças e adolescentes ainda não estão rigidamente determinadas, diferentemente do que ocorre com os indivíduos adultos. Para essa definição, devem ser levadas em consideração algumas condições, tais como idade e estado de crescimento e desenvolvimento, além do risco de hipoglicemia	D

(continua)

QUADRO 5 Recomendações e conclusões finais (*continuação*)

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
Em idosos, a definição da meta de HbA1c deve levar em consideração os riscos de um controle glicêmico intensivo, incluindo hipoglicemia, tratamentos concomitantes múltiplos; interações entre as drogas e os seus efeitos colaterais devem ser considerados na equação do risco-benefício	D
Gestantes com diabetes apresentam risco aumentado de aborto espontâneo e de malformação congênita fetal. A magnitude destes riscos depende, principalmente, do grau de controle metabólico do diabetes no período pré-concepcional e no 1º trimestre da gestação	D
Os níveis de HbA1c não retornam ao normal imediatamente após a normalização dos níveis de glicose sanguínea, demorando de 8 a 10 semanas, aproximadamente, para serem totalmente normalizados	B
Apesar de ter sido recentemente indicado para fins de diagnóstico do diabetes, a utilização da HbA1c no rastreamento ou no diagnóstico da doença é uma opção diagnóstica com especificidade, porém, sem sensibilidade	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

- Ulrich P, Cerami A. Protein Glycation, Diabetes, and Aging. *Recent Progress in Hormone Research*. 2001; 56:1-22.
- Lang F. Hormones – Late Complications of Prolonged Hyperglycemia (Diabetes Mellitus). In: Silbernagl, S, Lang, F. *Color Atlas of Pathophysiology*. New York, Thieme Stuttgart. 2000; p. 291.
- DCCT Research Group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329:977-86.
- UK Prospective Diabetes Study Group: intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998; 352:837-53.
- Abe M, Matsumoto K. Glycated Hemoglobin or Glycated Albumin for Assessment of Glycemic Control in Hemodialysis Patients With Diabetes? *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008; 4:482-3. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/580573>. Acesso em: 21 de novembro de 2008.
- American Diabetes Association. Fructosamine Test. Disponível em: http://professional.diabetes.org/Disease_Backgrounder.aspx?TYP=6&MID=262. Acesso em: 21 de novembro de 2008.
- Pimazoni Netto A, Wajchenberg B, L, Eliaschewitz F, G et al. Novas Diretrizes da SBD para o Controle Glicêmico do Diabetes Tipo 2 – Posicionamento Oficial SBD nº 4. *Revista Brasileira de Medicina. Suplemento Especial nº 4*. Setembro de 2007.
- Nathan DM et al. Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values. *Diabetes Care*. 2008; 31:1-16.
- Ceriello A et al. Oscillating Glucose Is More Deleterious to Endothelial Function and Oxidative Stress Than Mean Glucose in Normal and Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes*. 2008; 57:1349-54.
- Monnier L, Colette C. Glycemic Variability. Should We And Can We Prevent It? *Diabetes Care*. 2008; 31 (Suppl. 2):S150-4.
- Chandalia H, Krishnaswamy PR. Glycated Hemoglobin – *Current Science*. 2002; (83)12:1522-32.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2010. *Diabetes Care*. 2010; 33(Suppl 1):S11.
- California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for Improving the Care of the Older Person with Diabetes Mellitus. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003; 51(Suppl):S265S279.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Pregnancy outcomes in the diabetes control and complications trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 174: 134353.
- Hemoglobin A1C (HbA1c) may be useful for diabetes screening and diagnosis in routine clinical practice, according to the results of a new study. *Diabetes in Control*. Número 506. Publicado em 28 de janeiro de 2010. Disponível em: http://www.diabetesincontrol.com/index.php?option=com_content&view=article&id=8868&catid=1&Itemid=17.

Transplante de células-tronco no diabetes *mellitus*

Estamos vivendo um período de descobertas na medicina como um todo. O transplante de células-tronco e a terapia celular têm deixado de ser vistos como tema de ficção científica e estão passando a fazer parte do noticiário da mídia leiga e das revistas científicas de primeira linha.

Como a maioria dos médicos não frequentou disciplinas formais de terapia celular na sua formação, uma grande lacuna ainda existe neste campo de conhecimento. Com isso, o objetivo deste capítulo será fazer uma atualização geral sobre células-tronco e mostrar o que há de estudos clínicos até o momento relacionados com o diabetes *mellitus*.

ENTENDENDO MELHOR AS CÉLULAS-TRONCO

Células-tronco são um tipo especial de células, relativamente pouco frequen-

tes em adultos e que têm duas características básicas e principais (Figura 1):¹

- Autorrenovação, ou seja, ser capaz de se dividir e se autoperpetuar (divisão simétrica).
- Formação de células mais maduras ou mais diferenciadas (divisão assimétrica).

DIFERENTES TIPOS DE CÉLULAS-TRONCO

Cada tipo de célula-tronco tem potencial diferente de promover o fenômeno de diferenciação celular, ou seja, “transformar-se” em uma célula mais madura.

Sem dúvida, a célula com maior capacidade de diferenciação é a célula-tronco totipotente. Esta célula é o resultado das primeiras divisões celulares ocorridas a partir do zigoto. Ela tem capacidade de se diferenciar em todos os tecidos do embrião e também nos anexos embrionários, como placenta. Essa

célula não tem sido utilizada como potencial ferramenta terapêutica em doenças humanas.

Após vários ciclos de divisão celular a partir do zigoto, as células-tronco perdem a capacidade de formar tecidos placentários, mas mantêm a capacidade de formar todos os tecidos das três principais camadas do embrião (endoderma, mesoderma e ectoderma). A essa célula damos o nome de célula-tronco embrionária, que é considerada uma célula-tronco pluripotente.¹

As células-tronco embrionárias (CTE) se localizam na massa interna do blastocisto em torno do 15º dia de fertilização. A cultura de CTE de animais ocorreu na década de 1960, porém somente em 1998 James Thomson cultivou a primeira linhagem humana de CTE. Em 2008, o Brasil desenvolveu sua primeira linhagem de CTE humanas para pesquisas.

Em cultivo de laboratório, as CTE apresentam uma capacidade muito característica que as distinguem de outras células-tronco: a capacidade de gerar teratomas. Por isso é que no seu uso terapêutico as CTE nunca podem ser injetadas diretamente em um paciente, pois gerariam teratomas. Classicamente, a forma de se driblar este inconveniente é diferenciando esta CTE *in vitro* em células mais especializadas de interesse e, em seguida, infundi-las no paciente em questão. Esta diferenciação *in vitro* é feita cultivando as CTE juntamente com fatores de crescimen-

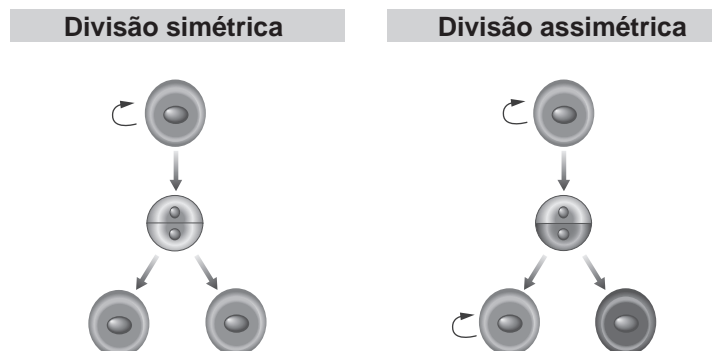


FIGURA 1 Processo de divisão simétrica (autorrenovação) e assimétrica (diferenciação em células mais maduras) das células-tronco.

to e diferenciação já conhecidos e numa sequência predeterminada,

Em 2010, a empresa privada americana Geron Corporation obteve a primeira aprovação pelo FDA para dar início ao uso de pesquisa em humanos com CTE. Foram incluídos quatro pacientes com lesão total em medula espinhal e foram infundidos oligodentrócitos derivados de CTE nestes pacientes. O estudo ainda não foi publicado e, infelizmente, por motivos financeiros as pesquisas com CTE deste grupo foram paralisadas no final de 2011. Em janeiro de 2012, porém, foi publicado o primeiro estudo que avaliou o efeito da infusão de células da retina diferenciadas a partir de CTE. Dois pacientes com amaurose devido à degeneração macular foram incluídos e os resultados iniciais parecem promissores.²

Um dos grandes obstáculos ao uso de CTE é o fato de o material genético delas ser diferente do receptor destas células, sendo obrigatório o uso concomitante de imunomoduladores para evitar a rejeição destas células.

Na tentativa de driblar o entrave da rejeição na terapia com CTE, em 2007, o grupo japonês Shinya Yamana desenvolveu as chamadas iPS (*induced pluripotent stem cells*). A partir de células adultas, como por exemplo fibroblastos da pele do paciente, pesquisadores introduzem um vírus que carrega genes capazes de induzir esta célula madura a retornar ao estágio de CTE. Com isso, se consegue driblar dois pontos cruciais da terapia com CTE: a rejeição e questões religiosas concernentes ao uso de embriões. Até o momento, não há pesquisas em humanos com as iPS.¹

No Quadro 1 encontra-se a íntegra da lei de biossegurança que regula a pesquisa com CTE no Brasil.

As células-tronco multipotentes são células com capacidade de se dife-

QUADRO 1 Lei de biossegurança sobre o uso de células-tronco embrionárias em pesquisas

LEI DE BIOSSEGURANÇA (LEI 11.105 DE 24/03/2005)

Art. 5: É permitida, para fins de pesquisa e terapia, a utilização de células-tronco embrionárias obtidas de embriões humanos produzidos por fertilização *in vitro* e não utilizados no respectivo procedimento, atendidas as seguintes condições:

Sejam embriões inviáveis

- Congelados há 3 anos ou mais
- Consentimento dos genitores
- Pesquisas que utilizam essas células deverão submeter seus projetos a comissões de ética em pesquisa

renciar em um grupo menor de células, como, por exemplo, a célula-tronco hematopoética presente na medula óssea ou também as células-tronco de sangue de cordão umbilical, que são capazes de se diferenciar em grupos limitados de células, como as células sanguíneas e do sistema imunológico.¹

Muitas vezes se acha que as células-tronco de sangue de cordão umbilical sejam embrionárias, mas na realidade são consideradas células-tronco adultas, maduras. Classicamente, as células-tronco de sangue de cordão também são capazes de promover hematopoese.

Outro exemplo importante de células-tronco multipotentes são as células-tronco mesenquimais. Elas estão presentes em quase todos os tecidos adultos (inclusive tecido adiposo) e têm a função de reparo tissular na maioria deles. Está presente também na camada média dos vasos sanguíneos. Classicamente, estas células se caracterizam por se diferenciar *in vitro* em condrócitos, osteócitos e adipócitos. Muitos estudos porém têm demonstrado sua capacidade de se diferenciar em outras células das 3 camadas, como, por exemplo, células beta pancreáticas, miócitos, oligodentrócitos etc.¹ Uma grande vantagem do uso terapêutico dessas células é que

elas não expressam moléculas de HLA classe II, ou seja, podem ser coletadas de um indivíduo e infundidas em outro sem haver rejeição.

Um bom exemplo de células-tronco unipotentes é a célula-tronco endotelial. Esta célula tem a capacidade de se diferenciar apenas em células endoteliais e vasculogênese.¹

Em suma, como pôde ser visto, as células-tronco têm potencialidades variadas de acordo com o tipo de célula e podemos ver que as células-tronco não são exclusividade dos embriões.

DIABETES TIPO 1: USANDO TERAPIA CELULAR PARA DRIBLAR A AUTOIMUNIDADE E PRESERVAR A MASSA DE CÉLULAS BETA RESIDUAL

De maneira geral, o diabetes tipo 1 (DM1) é considerado uma doença mediada por células T. O linfócito T tem papel fundamental na gênese do DM1, pois quando este linfócito é ativado por meio de seu receptor ele pode orquestrar tanto imunidade contra infecções quanto gerar fenômeno de autoimunidade, dependendo do alvo. Células T secretam grande quantidade de citocinas em resposta à ativação desencadeada por cada tipo de antígeno que lhe é apresentado. Baseado no

perfil de secreção de citocinas, os linfócitos T são designados T_H1 , T_H2 e T_H17 frente à exposição a diferentes antígenos em diferentes situações.³

Para a ativação dos linfócitos T são necessários três passos. No início do processo fisiopatológico do diabetes tipo 1 ocorre um enlace entre a célula apresentadora de antígenos (CAA) e o linfócito T. O primeiro passo é a ligação mediada pelo HLA classe II expresso pela CAA e o receptor do linfócito T. Para o processo de ativação dos linfócitos T continuar é necessário um segundo passo, que pode ser medido pela expansão clonal dos linfócitos. Este segundo passo, ou coestimulador, é feito, por exemplo, pela ligação da molécula CD28 do linfócito T com a CD80 da CAA. Estes dois passos são necessários para se tentar evitar respostas imunes inespecíficas ou autoimunes. A CAA é que determina a progressão ou não para o terceiro passo, que é a migração do linfócito T para os tecidos linfoides, e regulam sobremaneira o desenvolvimento do perfil de secreção de citocinas que, em última análise, favoreceram o surgimento da autoimunidade celular.³

Os linfócitos T_H1 com sua produção de interferon- γ parecem ser um dos mais importantes mediadores do processo de autoimunidade no DM1. Isto pode ser avaliado em camundongos diabéticos não obesos (NOD), pois quando se infunde fator indutor de interferon- γ e interleucina-12 (potentes indutores de interferon- γ), o processo de insulite aumenta em paralelo.¹³ Outros linfócitos, porém, parecem ter um importante papel na fisiopatologia do DM1: são os T_H17 , produtores de interleucina-17, e também os T_H2 , produtores de interleucina-4, 5, 10 e 13. Anteriormente, avaliava-se que os linfócitos T_H2 tivessem um papel “protetor” no DM1, atualmente se observa

que também podem apresentar propriedades indutoras do processo autoimune e de insulite no DM1.³

Desde a década de 1970, quando se demonstrou o papel crucial da autoimunidade na destruição da massa de células beta, diversos aspectos foram especulados como sendo os passos iniciais ou gatilhos para o início de todo o processo. Independente dos gatilhos, ao contrário do que se pensava anteriormente, o processo de autoimunidade se inicia meses a anos antes do diagnóstico clínico de DM1, quando o paciente apresenta sinais e sintomas agudos de hiperglicemia. Diversos estudos foram realizados em pacientes com diagnóstico recente de DM1 utilizando terapias imunossupressoras ou imunomoduladoras, como por exemplo prednisona, azatioprina, ciclosporina, proteína de choque térmico, rituximab, abatacept, vitamina D etc. Entretanto, a maioria dos pacientes permaneceu em uso de insulina em quantidade semelhante ao grupo controle e os níveis de peptídeo-C permaneceram em queda ou estáveis ao longo de um seguimento máximo de 1 ano.³

Com base na ideia de preservação da massa de células beta residual, em 2003 de forma pioneira mundialmente, nosso grupo de pesquisadores do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – USP iniciou os estudos com terapia celular na tentativa de bloqueio da autoimunidade. A imunossupressão intensa seguida por transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas tem o intuito de realizar um “reset imunológico”, ou seja, “desligar” o sistema imunológico quase totalmente e “religá-lo” com células-tronco hematopoéticas autólogas. Vale a pena ressaltar que o objetivo do uso das células-tronco hematopoéticas é regenerar um novo sistema imunológico, não havendo evidências de sua diferenciação em

células beta. Com isto o resultado final é preservar a massa residual de células beta ainda não destruída. Diferentemente dos outros estudos prévios que utilizaram outras terapias imunomoduladoras, esta pesquisa conseguiu promover elevação estatisticamente significativa dos níveis de peptídeo-C por mais de 3 anos em pacientes com DM1, e a maioria dos pacientes conseguiu ficar livre da insulino-terapia exógena por períodos que variaram de 6 meses a 8 anos. Estudos independentes realizados na tentativa de replicar este protocolo mostraram resultados semelhantes na Polônia e na China. Atualmente este estudo se encontra aprovado pelo FDA e sendo realizado também em Chicago e Paris num grande estudo multicêntrico.^{4,5}

Outra técnica de terapia celular utilizada pioneiramente nos anos 2000 pelo grupo da Universidade de Gainesville – Flórida, foi a imunomodulação induzida por transplante autólogo de células de sangue de cordão umbilical. O objetivo do estudo foi avaliar o potencial destas células-tronco isoladamente, sem esquema imunossupressor adjuvante em modificar a história natural da doença. Neste estudo foram incluídos pacientes DM1 há menos de 1 ano e com idade média de 5 anos que tinham estocado sangue do próprio cordão umbilical coletados quando no seu nascimento em clínicas privadas. Todavia, não houve diferença na manutenção dos níveis de peptídeo-C ao longo de 1 ano de estudo e nenhum paciente se viu livre de insulina exógena.⁶

Em 2008, o grupo de Transplante de células-tronco do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – USP deu início ao uso de transplante alogênico de células-tronco mesenquimais em pacientes adultos e pediátricos com DM1 recém-diagnosticado e os resultados estão sendo aguardados.

Os estudos anteriormente citados devem ser realizados em pacientes recém-diagnosticados pois ainda apresenta reserva funcional de células beta. Na nossa opinião, protocolos de pesquisa em pacientes com DM1 de longa duração devem incluir não somente a terapia imunomoduladora, mas também uma fonte ativa de células beta.⁷

DIABETES TIPO 2: TERAPIA CELULAR COM O INTUITO DE RECONSTITUIR A MASSA DE CÉLULAS BETA E DIMINUIR O PROCESSO INFLAMATÓRIO

Atualmente, sabemos que a fisiopatologia do DM2 não se restringe somente ao binômio resistência insulínica e disfunção de células beta, por isso inúmeros defeitos paralelos ocorrem simultaneamente. Um deles é o processo inflamatório subclínico subjacente que permeia esta intrigante doença e pode ser alvo de diversas terapias. Recentemente, um importante estudo em humanos avaliou o papel de um medicamento anti-inflamatório bloqueador do receptor da IL-1, e o resultado foi uma redução da A1c e elevação dos níveis de peptídeo-C no período de 14 semanas.⁶ Outros medicamentos atualmente estão em estudo, como o anticorpo específico contra o receptor da IL-1 β e IKK β -NF- κ B, e os resultados parecem promissores.⁸

Neste sentido, as células-tronco também podem ser úteis para reduzir o processo inflamatório do DM2, especialmente as células-tronco mesenquimais. No Quadro 2 estão as características que tornam as células-tronco mesenquimais uma excelente e promissora arma contra o DM2.

Pequenos estudos foram realizados em humanos por grupos diferentes que avaliaram o papel da terapia celular no DM2. O primeiro foi realiza-

QUADRO 2 Ações potencialmente benéficas das células-tronco mesenquimais em pacientes com DM2

ALGUNS DEFEITOS DO DM2 RELACIONADOS À INFLAMAÇÃO	BENEFÍCIOS DO USO DE CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS
<ul style="list-style-type: none"> • Obesidade • Resistência insulínica • Aterosclerose • Colonização por agentes infecciosos • Insulite e disfunção de células-β 	<ul style="list-style-type: none"> • Quimiotaxia para tecidos inflamados • Possível diferenciação em células-β • Efeito anti-inflamatório via: <ul style="list-style-type: none"> - \downarrow proliferação células NK - \downarrow ativação de linfócitos citotóxicos - \uparrow linfócitos reguladores - \downarrow proliferação de linfócitos-β

do pelo grupo argentino de Estrada *et al.* que testaram o efeito da infusão intrapancreática via cateterismo arterial de células autólogas de medula óssea do próprio paciente associado a sessões de oxigênio hiperbárico. O material coletado da medula óssea contém basicamente linfócitos adultos e sangue, mas também contém células-tronco mesenquimais, hematopoéticas e endoteliais. Já o oxigênio hiperbárico está recentemente associado a uma possível maior mobilização de células-tronco endoteliais capazes de reparar os vasos sanguíneos. Neste estudo não controlado de 25 pacientes em insulino-terapia observou-se redução da A1c e da proteína C-reativa e elevação do peptídeo-C em 1 ano. A dose média de insulina se reduziu de 34 para 2,5 unidades ao dia.⁹ Estudo semelhante foi realizado pelo grupo indiano de Bhan-sali *et al.*, sem entretanto usar oxigênio hiperbárico. Após seguimento de seis meses, sete dos dez pacientes incluídos apresentaram redução de até 75% na dose diária de insulina.¹⁰

Um estudo realizado na China, em 2011, e incluiu dez pacientes seguidos por seis meses. A diferença é que neste protocolo foi usado especificamente células-tronco mesenquimais de placenta humana infundidas pela veia pe-

riférica três vezes, com intervalo mensal. Neste protocolo houve grande redução dos parâmetros de inflamação, e metade dos pacientes teve redução de mais de 50% na dose diária de insulina.¹¹

O maior estudo com células-tronco em pacientes com diabetes tipo 2 foi publicado em 2012 por Hu *et al.*¹² Trata-se de um estudo prospectivo, randomizado, aberto envolvendo 118 pacientes em insulino-terapia e seguidos por 3 anos. Os pacientes receberam material da medula óssea via cateterismo até a artéria pancreática e ao final 32% dos pacientes suspenderam o uso de insulina e 33% tiveram a dose reduzida em mais de 50%.

Um protocolo brasileiro com terapia celular em pacientes com DM2 está em vias de aprovação e possivelmente terá início em 2013.

REFERÊNCIAS

1. Zago MA, Covas DT. Células-tronco: A nova fronteira da medicina. São Paulo. Atheneu. 2006.
2. Schwartz SD et al. Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. Lancet Jan. 2012 [Epub ahead of print].
3. Couri CEB. Patogênese do diabetes tipo 1. In: Sociedade Brasileira de

- Endocrinologia (Org.). Proendócrino – módulo 3 do ciclo 1. São Paulo, Artmed. 2010.
4. Voltarelli JC, Couri CEB, Stracieri AB-PL et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2007; 297:1568-76.
 5. Couri CE, Oliveira MC, Stracieri AB et al. C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA*. 2009; 301:1573-9.
 6. Haller MJ, Wasserfall CH, McGrail KM et al. Autologous umbilical cord blood transfusion in very young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32:2041-6.
 7. Fiorina P, Voltarelli J, Zavazava N. Immunological applications of stem cells in type 1 diabetes. *Endocr Rev*. 2011; 32:725-54
 8. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2011; 11:98-107.
 9. Estrada EJ et al. Combined treatment of intrapancreatic autologous bone marrow stem cells and hyperbaric oxygen in type 2 diabetes mellitus. *Cell Transplant*. 2008; 17:1295-304.
 10. Bhansali A et al. Efficacy of autologous bone marrow-derived stem cell transplantation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Stem Cells Dev*. 2009; 18:1407-16.
 11. Jiang R et al. Transplantation of placenta-derived mesenchymal stem cells in type 2 diabetes: a pilot study. *Front Med*. 2011; 5:94-100.
 12. Hu J, Li C, Wang L, et al. Long term effects of the implantation of autologous bone marrow mononuclear cells for type 2 diabetes mellitus. *Endocr J*. 2012; 59(11):1031-9.



ISBN 978-85-811-4202-9



9 788581 142029