

DIRETRIZES SBD | 2009

# 2009

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes





DIRETRIZES SBD | 2009

2009

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes



# Apresentação

O processo de aprendizagem baseado em evidências científicas vem ganhando cada vez mais espaço na medicina da atualidade. Sabe-se que o conhecimento encontra-se em constante mutação, sendo necessária uma atualização periódica. Foi pensando nisso que surgiram as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), que agora chegam a sua edição 2009.

A prescrição médica deve ser realizada de forma consciente. No processo de tomada de decisão, devem ser consideradas as preferências do paciente, após esclarecimento dos riscos e benefícios da terapêutica, as circunstâncias do atendimento, o estadiamento da doença e os recursos disponíveis. Além disso, a experiência profissional é fundamental e faz muita diferença na conduta final, garantindo um melhor acompanhamento do paciente.

É essencial, portanto, entender que as evidências são apenas um dos componentes na tomada de decisão. Os médi-

cos envolvidos na atenção a seus pacientes utilizam as diretrizes como uma das formas de constante atualização perante o avanço extremamente rápido do conhecimento médico e das opções farmacológicas disponíveis como instrumento de terapia. Especialistas de reconhecido saber foram convidados a elaborar e atualizar os temas apresentados desde a primeira edição das Diretrizes da SBD. Nesta edição, contamos também com a participação de profissionais de outras especialidades, permitindo uma abordagem multidisciplinar, aspecto que deve ser frequentemente enfatizado.

Finalizando, gostaria de agradecer aos colegas que, generosamente, em prestaram seu tempo dedicando-se à produção deste importante e útil trabalho. Com isso, estamos contribuindo para a missão da SBD, que é servir de instrumento de atualização e reciclagem. Nosso objetivo final — vale a pena destacar — é a qualidade da atenção ao paciente com diabetes.

# SBD

## Sociedade Brasileira de Diabetes

### DIRETORIA

#### GESTÃO 2009

##### **Presidente**

Dra. Marília de Brito Gomes

##### **Vice-Presidentes**

Dr. Balduino Tschiedel

Dr. Mario José A. Saad

Dr. Saulo Cavalcanti da Silva

Dr. Nelson Rassi

Dra. Reine Marie Chaves Fonseca

##### **Secretário-Geral**

Dr. Sergio Atala Dib

##### **Segunda Secretária**

Dra. Rosane Kupfer

##### **Tesoureiro**

Dr. Antonio Carlos Lerario

##### **Segundo Tesoureiro**

Dr. Domingos Malerbi

##### **Diretor para Assuntos Internacionais e Sociais**

Dr. Antonio Roberto Chacra

##### **Conselho Fiscal**

Dr. Milton César Foss

Dr. Walter Minicucci

Dr. Marco Antônio Vívol

##### **Suplente**

Dr. Adriana Costa e Forti

## EDITORES

Marília de Brito Gomes

Antonio Carlos Lerario

## AUTORES

**SBD/SBEM/ABESO**

Adolpho Milech  
 Adriana Perez Angelucci  
 Airton Golbert  
 Alexandre José Faria Carrilho  
 Ana Claudia Ramalho  
 Anita Sachs  
 Annelena Soccal Seyffarth  
 Antonio Carlos Lerario  
 Antonio Carlos Pires  
 Antonio Roberto Chacra  
 Antonio Rodrigues Ferreira  
 Augusto Pimazoni Netto  
 Balduino Tschiedel  
 Bernardo Leo Wajchenberg  
 Bruno Gelonese  
 Carlos Antônio Negrato  
 Celeste Elvira Viggiano  
 Claudia Piepper  
 Deise Baptista  
 Durval Damiani  
 Edgar D`ávila Niclewicz  
 Gisele Rossi Govea  
 Hermelinda Pedrosa  
 Ivan Ferraz  
 João Felipe Mota  
 João Roberto de Sá  
 Jose Egídio P. de Oliveira  
 Josefina Bressan  
 Laércio Joel Franco  
 Luciana Bruno  
 Luciano Oliveira  
 Luis H. Canani  
 Marcia Nery  
 Márcio Mancini  
 Marcos Tadashi Kikitami Toyoshima  
 Marcos Tambascia  
 Maria Tereza Zanella  
 Marília de Brito Gomes  
 Mário José A. Saad  
 Marlene Merino Alvarez  
 Mauro Scharf  
 Milton César Foss  
 Mirela Azevedo

Mônica Gabbay  
 Nelson Rassi  
 Paula Pascalli  
 Paulo Henrique de Ávila Morales  
 Regina Célia Santiago Moisés  
 Reginaldo Albuquerque  
 Renata Szundy Berardo  
 Roberta Arnoldi Cobas  
 Roberta Coelho  
 Ruy Lyra  
 Saulo Cavalcanti da Silva  
 Sérgio Vencio  
 Silmara Leite  
 Sonia Grossi  
 Walter Minicucci

**SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO**

Eduardo Tibiriçá

**SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEUROLOGIA**

Gerson Canedo de Magalhães

**SOCIEDADE BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA**

Marco André Mezzasalma

**SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA**

Mauricio Levy Neto

**SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA**

Raul Santos

**SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA**

Nanci Silva

**SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANGIOLOGIA E CIRURGIA VASCULAR**

Carlos Eduardo Virgini Magalhães

**OUTROS**

Camila Barcia  
 Daniel Deluiz  
 Livia Ferreira da Costa

## SUMÁRIO

|   |     |
|---|-----|
| Epidemiologia do <i>diabetes mellitus</i>   | 9   |
| Classificação etiológica do <i>diabetes mellitus</i>  | 13  |
| Métodos e critérios para o diagnóstico de <i>diabetes mellitus</i>  | 18  |
| Análise dos marcadores de resistência à insulina na clínica diária  | 21  |
| Princípios para orientação nutricional no <i>diabetes mellitus</i>  | 23  |
| Como prescrever o exercício no tratamento do <i>diabetes mellitus</i>   | 33  |
| Medicamentos orais no tratamento do <i>diabetes mellitus</i> : como selecioná-los de acordo com as características clínicas do paciente | 39  |
| Uso da insulina no tratamento do <i>diabetes mellitus</i> do tipo 2   | 47  |
| Tratamento combinado: drogas orais e insulina no <i>diabetes mellitus</i> do tipo 2   | 55  |
| <i>Diabetes mellitus</i> do tipo 2 no jovem   | 60  |
| Uso da insulina no tratamento do <i>diabetes mellitus</i> do tipo 1   | 67  |
| Tratamento de crianças e adolescentes com <i>diabetes mellitus</i> do tipo 1  | 73  |
| Alvos no controle clínico e metabólico de crianças e adolescentes com <i>diabetes mellitus</i> do tipo 1                                | 83  |
| Métodos para monitorar o tratamento da hiperglicemia  | 88  |
| Tratamento da hipertensão arterial no <i>diabetes mellitus</i>  | 93  |
| Tratamento da dislipidemia associada ao <i>diabetes mellitus</i>  | 98  |
| Uso de antiagregantes plaquetários no tratamento do <i>diabetes mellitus</i>  | 102 |
| Prevenção primária e secundária da doença macrovascular no paciente com <i>diabetes mellitus</i>  | 107 |
| Diagnóstico de isquemia miocárdica silenciosa no paciente diabético   | 111 |
| Retinopatia diabética   | 116 |
| Tratamento da nefropatia diabética  | 120 |
| Neuropatia diabética  | 129 |
| Diagnóstico precoce do pé diabético   | 135 |
| <i>Diabetes mellitus</i> gestacional: diagnóstico, tratamento e acompanhamento pós-gestacional  | 144 |
| Tratamento do paciente idoso diabético  | 150 |
| Crises hiperglicêmicas agudas no <i>diabetes mellitus</i>   | 159 |
| Avaliação da função endotelial e marcadores laboratoriais de estresse oxidativo no diabetes   | 165 |
| Aplicação de insulina   | 171 |
| Tratamento com insulina em pacientes internados   | 177 |
| Preparo pré e pós-operatório do paciente com <i>diabetes mellitus</i>   | 180 |
| Cirurgia bariátrica no paciente diabético   | 186 |
| Transplante de pâncreas   | 192 |
| Indicações e uso da bomba de infusão de insulina  | 195 |
| Educação do paciente com <i>diabetes mellitus</i>   | 201 |
| Transtornos alimentares no paciente diabético: diagnóstico e conduta  | 205 |
| Avaliação do controle glicêmico   | 210 |
| Gerenciamento eletrônico do diabetes  | 219 |
| Diabetes e drogas antipsicóticas  | 231 |
| Doença arterial obstrutiva periférica no paciente diabético   | 237 |
| <i>Diabetes mellitus</i> pós-transplante  | 245 |
| Manifestações reumatológicas do diabetes  | 252 |
| Diabetes e doença periodontal   | 259 |
| Disglicemias na gestação  | 266 |
| Cirurgia para diabetes  | 281 |

## SUMÁRIO

|  |     |
|--|-----|
| Indicação de vacinas ao paciente diabético   | 288 |
| Síndrome metabólica em crianças e adolescentes                                     | 292 |
| HIV, diabetes e síndrome metabólica  | 297 |
| Depressão no paciente diabético  | 304 |
| Degeneração vascular cerebral  | 310 |
| Definição de indicadores de desempenho dos programas de atendimento aos diabéticos | 314 |
| Consenso brasileiro para avaliação da hemoglobina glicada                          | 318 |

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

D635

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2009 / Sociedade brasileira de diabetes. - [3.ed.]. - Itapevi, SP : A. Araújo Silva Farmacêutica, 2009.

400p. : il.

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-60549-30-6

1. Diabetes Mellitus. 2. Diabetes - Tratamento. I. Sociedade Brasileira de Diabetes

09-5712.

CDD: 616.462

CDU: 616.379-008.64

03.11.09 10.11.09

016092

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 Web, entre outros), sem permissão expressa da Editora.



**AC Farmacêutica**

Diretores: Sílvia Araújo e André Araújo

Coordenadoras editoriais: Roberta Monteiro e Christina Araújo

Designer gráfico: Vinícius Nuvalari e Gabriel Meneses | Revisora ortográfica: Patrícia Zagni

Comercial: Selma Brandespim, Wilson Neglia, Rosângela Santos, Karina Magalhães, Fabiola Pedrosa, Sidney Azevedo e Flávio Cardoso

**SP** Rua Dr. Martins de Oliveira, 33 - Jardim Londrina - CEP 05638-030 - São Paulo - SP - Tel.: (11) 5641-1870

**RJ** Estrada do Bananal, 56 - Freguesia/Jacarepaguá - CEP 22745-012 - Rio de Janeiro - RJ - Tel.: (21) 2425-1440

*Todo o desenvolvimento, bem como suas respectivas fotos e imagens de conteúdo científico, é de responsabilidade dos autores, não refletindo necessariamente a posição da editora e do laboratório, que apenas patrocina sua distribuição à classe médica.*

*Esta publicação contém publicidade de medicamentos sujeitos a prescrição médica, sendo destinada exclusivamente a profissionais habilitados a prescrever, nos termos da Resolução RDC Anvisa n. 96/08.*

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

O número de indivíduos diabéticos está aumentando devido ao crescimento e ao envelhecimento populacional, à maior urbanização, à crescente prevalência de obesidade e sedentarismo, bem como à maior sobrevivência de pacientes com DM. Quantificar a prevalência de DM e o número de pessoas diabéticas, no presente e no futuro, é importante, pois permite planejar e alocar recursos de forma racional (D)<sup>2</sup>.

No Brasil, no final da década de 1980, estimou-se a prevalência de DM na população adulta em 7,6% (A)<sup>3</sup>; dados mais recentes apontam para taxas mais elevadas, como 12,1% no estudo de Ribeirão Preto (SP) (A)<sup>4</sup> e de 13,5% em São Carlos (SP) (A)<sup>5</sup>.

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

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)<sup>6</sup>.

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

É difícil determinar a incidência de DM do tipo 2 (DM2) em grandes populações, pois envolve seguimento durante alguns anos, com medições periódicas de glicemia. Os estudos de incidência são geralmente restritos a DM do tipo 1 (DM1), pois suas manifestações iniciais tendem a ser bem características. A incidência de DM1 demonstra acentuada variação geográfica, apresentando taxas por 100 mil indivíduos com menos de 15 anos de idade: 38,4 na Finlândia, 7,6 no Brasil e 0,5 na Coreia, por exemplo (B)<sup>8</sup>. Atualmente, sabe-se que a incidência de DM1 vem aumentando, particularmente na população infantil com menos de cinco anos de idade (B)<sup>9</sup>.

Frequentemente, na declaração de óbito não se menciona DM pelo fato de serem suas complicações, particularmente as cardiovasculares e cerebrovasculares, as causas da

morte. No início do século XXI, estimou-se que se atribuíram 5,2% de todos os óbitos no mundo ao diabetes, o que torna essa patologia a quinta principal causa de morte. Parcela importante desses óbitos é prematura, ocorrendo quando ainda os indivíduos contribuem economicamente para a sociedade (D)<sup>10</sup>.

Dados brasileiros de 2006 mostram que as taxas de mortalidade por DM (por 100 mil habitantes) apresentam acentuado aumento com o progredir da idade, variando de 0,46 para a faixa etária de 0 a 29 anos a 223,3 para a de 60 anos ou mais, ou seja, um gradiente próximo a 400 vezes (B)<sup>11</sup>. 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)<sup>12</sup>. 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 DM apresentava taxa de 12 por mil habitantes, ocupando a oitava posição, sendo superado pelo grupo das doenças infecciosas e parasitárias, neuropsiquiátricas, cardiovasculares, respiratórias crônicas, do aparelho digestivo, neoplasias malignas e doenças musculoesqueléticas (C)<sup>13</sup>. Nessa comparação, deve-se considerar que o DM, como única entidade, está sendo comparado a grupos de doenças e, mesmo assim, pode-se notar sua importância.

Sua natureza crônica, gravidade das complicações e os meios necessários para controlá-las tornam o DM uma doença muito onerosa não apenas para os indivíduos afetados e suas famílias, mas também para o sistema de saúde (D)<sup>14</sup>. Nos Estados Unidos, estimou-se que os custos dos cuidados de saúde para um indivíduo com tal

patologia eram o dobro ao triplo maiores dos que os para um sem a doença (C)<sup>15</sup>.

Os custos do DM afetam todos, porém não são apenas um problema econômico. Os custos intangíveis (dor, ansiedade, inconveniência e perda de qualidade de vida, por exemplo) também apresentam grande impacto na vida das pessoas com essa patologia e suas famílias, sendo difíceis de quantificar.

Os custos diretos com DM variam entre 2,5% e 15% do orçamento anual da saúde, dependendo de sua prevalência e do grau de sofisticação 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)<sup>16</sup>.

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 são equivalentes ou mesmo superiores aos diretos com a saúde. Por exemplo, em 2007, as estimativas para os Estados Unidos dos custos diretos para o tratamento de DM foram de US\$ 116 bilhões em comparação com US\$ 58 bilhões para os custos indiretos (C)<sup>15</sup>. Combinando as estimativas para 25 países latino-americanos, pode-se inferir que os custos decorrentes da perda de produção pela presença de DM podem ser cinco vezes maiores que os diretos<sup>15</sup>. Tal fato se deveria ao acesso limitado à boa assistência à saúde, com consequente elevada incidência de complicações, incapacitações e morte prematura (D)<sup>16</sup>.

## PREVENÇÃO

Prevenção efetiva também significa mais atenção à saúde de forma eficaz.

Isso pode ocorrer mediante prevenção do início de 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 do DM.

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 três meses de vida<sup>2</sup>. 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)<sup>2,6</sup>.

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

Há evidências de que alterações no estilo de vida, com ênfase na alimentação e na redução da atividade física, associam-se a acentuado incremento na prevalência de DM2. Os programas de prevenção primária do DM2 baseiam-se em intervenções na dieta e na prática de atividades físicas, visando 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) demonstraram 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)<sup>17</sup>.

O Finnish Diabetes Prevention Study (DPS)<sup>17</sup> mostrou que redução do peso em torno de 3 a 4 kg em quatro anos diminuiu a incidência de DM em 58% (A)<sup>18</sup>. Num estudo longitudinal com 84.941 enfermeiras e seguimento de 16 anos, o controle de fatores de risco modificáveis, como dieta habitual, atividade física, tabagismo e excesso de peso, associou-se à redução de 91% na incidência de DM e de 88% nos casos com história familiar de DM (A)<sup>19</sup>.

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)<sup>20</sup> para o DM1 e o United Kingdom Prospec-

tive Diabetes Study (UKPDS) para o DM2 (A)<sup>21</sup>.

Outras medidas importantes na prevenção secundária são:

- tratamento da hipertensão arterial e dislipidemia, o que reduz substancialmente o risco de complicações do DM (A)<sup>2</sup>;

- prevenção de ulcerações nos pés e de amputações de membros inferiores por meio de cuidados específicos que podem reduzir tanto a frequência e a duração de hospitalizações como a incidência de amputações em 50% (A)<sup>2</sup>;

- rastreamento para diagnóstico e tratamento precoce da retinopatia, que apresenta grande vantagem do ponto de vista custo-efetividade, dada

a importante repercussão nos custos diretos, indiretos e intangíveis da cegueira (B)<sup>2</sup>;

- rastreamento para microalbuminúria é um procedimento recomendável para prevenir ou retardar a progressão da insuficiência renal, permitindo intervir mais precocemente no curso natural da doença renal (B)<sup>2</sup>;

- medidas para reduzir o consumo de cigarro também auxiliam no controle do DM, visto que o tabagismo se associa de modo intenso a mau controle dessa patologia e causalmente a hipertensão e doença cardiovascular em pessoas com ou sem DM (B)<sup>2</sup>.

| Conclusões finais  |                      |
|--|----------------------|
| Conclusão  | Grau de recomendação |
| A frequência do DM está assumindo proporções epidêmicas na maioria dos países.   | A                    |
| Na maioria dos países em desenvolvimento, o incremento da incidência do DM ocorre com maior intensidade nos grupos etários mais jovens.                                      | B                    |
| A incidência do diabetes do tipo 1 está aumentando, particularmente na população infantil com menos de cinco anos de idade.  | B                    |
| As estatísticas de mortalidade e hospitalizações por diabetes subestimam sua real contribuição.  | B                    |
| As doenças cardiovasculares e cerebrovasculares são as principais causas de óbito de portadores de diabetes.   | B                    |
| 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 do 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 do tipo 2.                        | A                    |
| Intervenções no controle da obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia e sedentarismo, além de evitar 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                    |

#### Legenda

- 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 30-69 years. *Diabetes Care*. 1992;15(11):1509-16.
4. Torquato MTCG, Montenegro Jr RN, Viana LAL, Souza RAHG, Ianna CMM, Lucas JCB, et al. Prevalence of *diabetes mellitus* and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil. *São Paulo Med J*. 2003;121(6):224-30.
5. Bosi PL, Carvalho AM, Contrera D, Casale G, Pereira MA, Gronner M, et al. Prevalência de diabetes melito 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.
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, Molchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J for the Diabetes Mondiale (Dia-Mond) 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 08/07/2009.
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. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the USA in 2007. *Diabetes Care*. 2008;31(3):1-20.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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(9131):837-53.

# 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 ambos.

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

Tabela 1. Classificação etiológica do DM

|                                |
|--------------------------------|
| DM1                            |
| Autoimune                      |
| Idiopático                     |
| DM2                            |
| Outros tipos específicos de DM |
| DM gestacional                 |

## DIABETES MELLITUS DO 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, referida como forma idiopática de DM1. Os marcadores de autoimunidade são os autoanticorpos anti-insulina, antidescarboxilase do ácido glutâmico (GAD 65) e antitirosina-fosfatases (IA2 e IA2B) (A)<sup>3-7</sup>. 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, DM1 apresenta intensa associação com determinados genes do sistema antígeno leucocitário humano (HLA), alelos esses que podem suscitar o desenvolvimento da doença ou proteger contra esta (A)<sup>8,9</sup>.

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 latent autoimmune diabetes in adults (LADA).

O DM1 idiopático corresponde à minoria dos casos e caracteriza-se pela ausência de marcadores de autoimunidade contra as células beta e não associação com 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 idiopático pode não ser sempre possível.

## DIABETES MELLITUS DO 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. 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 na tabela 2.

Tabela 2. Outros tipos específicos de DM

|   |
|---|
| Defeitos genéticos na função das células beta |
| MODY 1 (defeitos no gene HNF-4 alfa)          |
| MODY 2 (defeitos no gene da glicoquinase)     |
| MODY 3 (defeitos no gene HNF-1 alfa)          |
| MODY 4 (defeitos no gene IPF-1)               |
| MODY 5 (defeitos no gene HNF-1 beta)          |
| MODY 6 (defeitos no gene Neuro D1)            |
| DM mitocondrial                               |
| Outros  |
| Defeitos genéticos na ação da insulina        |
| Resistência à insulina do tipo A              |
| Leprechaunismo                                |
| Síndrome de Rabson-Mendenhall                 |
| DM lipoatrófico                               |
| Outros  |
| Doenças do pâncreas exócrino                  |
| Pancreatite                                   |
| Pancreatectomia ou trauma                     |
| Neoplasia                                     |
| Fibrose cística                               |

Continuação - Tabela 2

| Tabela | 2. | Outros | tipos | específicos | de | DM   |
|--------|----|--------|-------|-------------|----|--|
|        |    |        |       |             |    | Pancreatopatia fibrocalculosa                        |
|        |    |        |       |             |    | Outros   |
|        |    |        |       |             |    | Endocrinopatias                                      |
|        |    |        |       |             |    | Acromegalia  |
|        |    |        |       |             |    | Síndrome de Cushing                                  |
|        |    |        |       |             |    | Glucagonoma  |
|        |    |        |       |             |    | Feocromocitoma                                       |
|        |    |        |       |             |    | Somatostinoma  |
|        |    |        |       |             |    | Aldosteronoma  |
|        |    |        |       |             |    | Outros   |
|        |    |        |       |             |    | Induzido por medicamentos ou agentes químicos        |
|        |    |        |       |             |    | Determinadas toxinas                                 |
|        |    |        |       |             |    | Pentamidina  |
|        |    |        |       |             |    | Ácido nicotínico                                     |
|        |    |        |       |             |    | Glicocorticoides                                     |
|        |    |        |       |             |    | Hormônio tireoideano                                 |
|        |    |        |       |             |    | Diazóxido  |
|        |    |        |       |             |    | Agonistas betadrenérgicos                            |
|        |    |        |       |             |    | Tiazídicos   |
|        |    |        |       |             |    | Interferon alfa                                      |
|        |    |        |       |             |    | Outros   |
|        |    |        |       |             |    | Infecções  |
|        |    |        |       |             |    | Rubéola congênita                                    |
|        |    |        |       |             |    | Citomegalovírus                                      |
|        |    |        |       |             |    | Outros   |
|        |    |        |       |             |    | Formas incomuns de DM auto-imune                     |
|        |    |        |       |             |    | Síndrome stiff man                                   |
|        |    |        |       |             |    | Anticorpos antirreceptores de insulina               |
|        |    |        |       |             |    | Outros   |
|        |    |        |       |             |    | Outras síndromes genéticas por vezes associadas a DM |
|        |    |        |       |             |    | Síndrome de Down                                     |
|        |    |        |       |             |    | Síndrome de Klinefelter                              |
|        |    |        |       |             |    | Síndrome de Turner                                   |
|        |    |        |       |             |    | Síndrome de Wolfram                                  |
|        |    |        |       |             |    | Ataxia de Friedreich                                 |
|        |    |        |       |             |    | Coreia de Huntington                                 |
|        |    |        |       |             |    | Síndrome de Laurence-Moon-Biedl                      |
|        |    |        |       |             |    | Distrofia miotônica                                  |
|        |    |        |       |             |    | Síndrome de Prader-Willi                             |
|        |    |        |       |             |    | Outros   |

MODY = *maturity onset diabetes of the young*.

## DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

Trata-se de qualquer intolerância à glicose, de magnitude variável, com início ou diagnóstico durante a gestação. Não exclui a possibilidade de a condição existir antes da gravidez, mas não ter sido diagnosticada. Similar ao DM2, o DM gestacional associa-se tanto à resistência à insulina quanto à diminuição da função das células beta (B)<sup>10-12</sup>. O DM gestacional ocorre em 1% a 14% de todas as gestações, dependendo da população estudada, e relaciona-se a aumento de morbi-

dade e mortalidade perinatais (B)<sup>13-16</sup>. Deve-se reavaliar pacientes com DM gestacional quatro a seis semanas após o parto e reclassificá-las como apresentando DM, glicemia de jejum alterada, tolerância à glicose diminuída ou normoglicemia. Na maioria dos casos, há reversão para a tolerância normal após a gravidez, porém existe 10% a 63% de risco de desenvolver DM2 dentro de cinco a 16 anos após o parto (B)<sup>17-19</sup>.

## PRÉ-DIABETES

Refere-se a um estado interme-

diário 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, que é diagnosticada por meio de teste oral de tolerância à glicose (TOTG), o qual inclui a determinação da glicemia de jejum e de duas horas após a sobrecarga com 75 g de glicose.

| Conclusões finais   |                      |
|---|----------------------|
| Conclusão   | Grau de recomendação |
| Classificação atual baseada na etiologia e não no tipo de tratamento          | D                    |
| Classes clínicas: DM 1, DM 2, DM gestacional e outros tipos específicos de DM | D                    |
| Pré-diabetes: glicemia de jejum alterada e tolerância à glicose diminuída     | D                    |

### Legenda

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. Diag-

nosis and Classification of *Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care*. 2009; 32(suppl. 1):S62.

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 auto-antigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature* 1990; 347:151

8. Todd JA, Bell JI, McDevin HO. HLA-DQb 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, Wal-  
dhausl 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, Meltzer 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. Kim C, Newton KM, Knoop RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:1862

18. 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

19. 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 de *diabetes mellitus*

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 células beta. Já no *diabetes mellitus* do tipo 1 (DM1), o início geralmente é abrupto, com sintomas indicando, de maneira sólida, a presença da enfermidade<sup>1,2</sup>.

Em 1997, o critério diagnóstico foi modificado pela American Diabetes Association (ADA), posteriormente aceito pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)<sup>1,2</sup>.

As modificações foram realizadas com a finalidade de prevenir, de maneira eficaz, as complicações micro e macrovasculares do DM<sup>3-5</sup>.

Atualmente, são três os critérios aceitos para o diagnóstico de DM:

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

- glicemia de jejum igual ou superior a 126 mg/dl (7 mmol). Em caso de pequenas elevações da glicemia, deve-se confirmar o diagnóstico pela repetição do teste em outro dia (A)<sup>1,2</sup>;

- glicemia de duas horas pós-sobrecarga de 75 g de glicose acima de 200 mg/dl (A)<sup>1,2</sup>.

Deve-se efetuar o teste de tolerância à glicose com os cuidados preconizados pela OMS, com colheita para diferenciação de glicemia em jejum e 120 minutos após a ingestão de glicose.

Reconhece-se um grupo intermediário de indivíduos em que os níveis de glicemia não preenchem os critérios para o diagnóstico de DM. São, entretanto, muito elevados para serem considerados normais<sup>6</sup>. Nesses casos, consideraram-se as categorias de glicemia de jejum alterada e tolerância à glicose diminuída, cujos critérios são apresentados na tabela 1.

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

| Categoria                      | Jejum*                        | Duas horas após 75 g de glicose         | Casual  |
|--------------------------------|-------------------------------|---|---|
| Glicemia normal                | Menor que 100                 | Menor que 140                           | -   |
| Tolerância à glicose diminuída | Maior que 100 a menor que 126 | Igual ou superior a 140 a menor que 200 | -   |
| <i>Diabetes mellitus</i>       | Igual ou superior a 126       | Igual ou superior a 200                 | Igual ou superior a 200 (com sintomas clássicos)*** |

\*Define-se jejum como a falta de ingestão calórica por, no mínimo, oito horas.

\*\*Glicemia plasmática casual é a 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: deve-se sempre confirmar o diagnóstico de DM pela repetição do teste em outro dia, a menos que haja hiperglicemia inequívoca com descompensação metabólica aguda ou sintomas óbvios de DM.

## GLICEMIA DE JEJUM ALTERADA

Glicemia de jejum acima de 100 mg/dl e abaixo de 126 mg/dl – A OMS ainda não oficializou esse critério, porém já existe uma recomendação da Federação Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation [IDF]) acatando o ponto de corte para 100 mg/dl.

Tolerância à glicose diminuída – Quando, após uma sobrecarga de 75 g de glicose, o valor de glicemia de duas horas se situa entre 140 e 199 mg/dl (B)<sup>2-7</sup>.

O método preferencial para determinar glicemia é sua aferição no plasma. Deve-se coletar sangue em um tubo com fluoreto de sódio, centrifugado, com separação do plasma, que

deverá ser congelado para posterior utilização. Caso não se disponha desse reagente, a determinação da glicemia deverá ser imediata ou o tubo mantido a 4°C por, no máximo, duas horas<sup>8</sup>.

Para realizar o teste de tolerância à glicose oral, deve-se levar em conta algumas considerações:

- 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<sup>8</sup>.

As fitas com reagentes não são tão precisas quanto as dosagens plasmáticas, não se devendo utilizá-las para o diagnóstico.

Em julho de 2009<sup>9</sup>, propôs-se a utilização de hemoglobina glicada como critério de diagnóstico para *diabetes mellitus*. A alegação é que a medida da A1c avalia o grau de exposição à glicemia durante o tempo e os valores se mantêm estáveis após a coleta. As recomendações são as seguintes:

- Diabetes: A1c acima de 6,5% a ser confirmada em outra coleta. Dispensável em caso de sintomas ou glicemia acima de 200 mg%.
- Indivíduos com alto risco para desenvolver diabetes: A1c entre 6% e 6,5%.

| Conclusões finais  |                      |
|--|----------------------|
| Conclusão  | Grau de recomendação |
| DM – Glicemia de jejum acima de 126 mg%  | A                    |
| DM – Glicemia acima de 200 mg% após duas horas no TOTG*  | A                    |
| DM – Sintomas de diabetes: poliúria, polidipsia, perda ponderal e glicemia ao acaso acima de 200 mg% | A                    |
| DM – A1c superior a 6,5%   | B                    |
| IGT – Glicemia após duas horas no TOTG entre 140 e 199 mg%   | B                    |
| IFG – Glicemia de jejum entre 100 e 126 mg%  | B                    |
| Risco para desenvolver <i>diabetes mellitus</i> – A1c entre 6% e 6,5%                                | D                    |

\*TOTG: teste oral de tolerância à glicose; IGT: tolerância à glicose diminuída; IFG: glicemia de jejum alterada.

### Legenda

- 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. Report of Expert Committee on the Diagnosis and Classification of *Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care*. 1997;20:1183-97.

2. 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.

3. Fuller JM, Shipley MJ, Rose G, et al. Coronary heart disease risk and impaired glucose: the Whitehall study. *Lancet*. 1980;1:1373-6.

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. American Diabetes Association.

Guide to diagnosis and classification of *diabetes mellitus* and other categories of glucose intolerance. Diabetes Care. 1997;suppl. 20:215-25.

7. 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.

8. 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. Philadelphia: Lea e Febiger, 1994. p. 193-215.

9. 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.

# Análise dos marcadores de resistência à insulina na clínica diária

A resistência à insulina, definida como uma resposta biológica subnormal a uma determinada concentração desse hormônio, é uma condição fisiopatológica de grande repercussão clínica. Estudos epidemiológicos demonstram que indivíduos que apresentam resistência à insulina têm chance maior de desenvolver *diabetes mellitus* do tipo 2 (DM2), alguns tipos de dislipidemia, hipertensão arterial, esteatoepatite não alcoólica, doenças neurodegenerativas, algumas neoplasias, como de mama, pâncreas e cólon, e risco cardiovascular aumentado em duas a quatro vezes. Assim, tornou-se importante, na prática clínica, estabelecer se um paciente apresenta ou não resistência à insulina.

Os bons métodos utilizados para avaliar a resistência à insulina são:

- teste de infusão quádrupla;
- teste de tolerância endovenosa à glicose (modelo mínimo de Bergman);
- teste de tolerância oral à glicose (TOTG);
- teste de tolerância à insulina (KITT);
- *clamp* de glicose (*clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico).

Há métodos mais simples, que só usam a dosagem basal de insulina e/ou glicose. Desses, o mais amplamente utilizado é o índice homeostasis model assessment – insulin resistance (HOMA-IR), calculado por meio da fórmula glicemia de jejum (mmol/l = mg/dl ÷ 18) × insulinemia de jejum (μU/ml)/22,5.

## CRITÉRIOS PARA DEFINIR RESISTÊNCIA À INSULINA

Estudo recente realizado por Stern et al.<sup>1</sup> utilizou a maior coleção de resultados de *clamp* euglicêmico associando dados de diferentes populações. Permitiu o desenvolvimento de critérios clinicamente viáveis e rotineiros, tendo como base a definição de resistência à insulina no método padrão-ouro (*clamp* euglicêmico). Foram avaliados 2.321 resultados de *clamp*, sendo 2.138 em indivíduos não diabéticos. Os resultados práticos resumidos desse estudo definem resistência à insulina na prática clínica por meio de três modelos. Veja-os a seguir.

| Critérios para diagnóstico de resistência à insulina         |
|--|
| Modelo 1 utiliza índice de massa corporal (IMC) e/ou HOMA-IR |
| a) IMC > 28,9 kg/m <sup>2</sup> ; ou                         |
| b) HOMA-IR > 4,65; ou  |
| c) IMC > 27,5 kg/m <sup>2</sup> e HOMA-IR > 3,6              |

Esses critérios do modelo 1 têm sensibilidade de 84,9% e especificidade de 78,7%.

## Critérios para diagnóstico de resistência à insulina

## Modelo 2 utiliza só critérios clínicos

- a) IMC > 28,7 kg/m<sup>2</sup>; ou
- b) IMC > 27 kg/m<sup>2</sup> e história familiar de DM

Os critérios do modelo 2 têm sensibilidade de 78,7% e especificidade de 79,6%.

## Critérios para diagnóstico de resistência à insulina

## Modelo 3 utiliza variáveis clínicas e determinações de lipídios

- a) IMC > 28,7 kg/m<sup>2</sup>; ou
- b) IMC > 27 kg/m<sup>2</sup> e história familiar de DM; ou
- c) história familiar de DM negativa, mas triglicérides (TG) > 2,44 mmol/l

Os critérios do modelo 2 têm sensibilidade de 78,7% e especificidade de 79,6%.

Os critérios do modelo 3 têm sensibilidade de 81,3% e especificidade de 76,3%.

Esse estudo certamente será um marco na transição da pesquisa de resistência à insulina para a prática clínica, por ter avaliado diferentes populações, pelo grande número de in-

divíduos analisados e, principalmente, por usar como parâmetro de definição, para efeitos de comparação, o *clamp* euglicêmico. Os três modelos derivados desse estudo devem ser difundidos

como critérios para se definir resistência à insulina em estudos clínicos ou na prática médica (B, 1), mas o modelo 1 apresenta melhor sensibilidade e deve, sempre que possível, ser utilizado.

## Conclusões finais

| Conclusão  | Grau de recomendação |
|--|----------------------|
| Pode-se definir que um paciente tem resistência à insulina, na prática clínica, quando se enquadra nos critérios dos modelos 1, 2 ou 3 propostos por Stern et al. <sup>1</sup> | A                    |

## Legenda

- 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. 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.

# Princípios para orientação nutricional a pacientes com *diabetes mellitus*

A orientação nutricional e o estabelecimento de dieta para controlar pacientes com *diabetes mellitus* (DM) em associação a mudanças no estilo de vida, incluindo atividades físicas, são considerados terapias de primeira escolha (A)<sup>1-4</sup>.

Comprovou-se que essa associação provoca melhora na sensibilidade à insulina, diminui os níveis plasmáticos de glicose e, de forma expressiva, a circunferência abdominal e a gordura visceral, melhorando o perfil metabólico com redução nos níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e triglicerídeos e aumento de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C)<sup>2,5</sup>.

Diversos estudos em pacientes com DM fundamentam as condutas referentes à terapia nutricional e a exercícios físicos como tratamento, as quais serão apresentadas a seguir.

## TERAPIA NUTRICIONAL

A terapia nutricional desempenha papel preponderante na prevenção do DM, no gerenciamento da doença já existente e na prevenção do desenvolvimento das complicações decorrentes dessa doença crônica<sup>4,6</sup>.

As diretrizes nutricionais publicadas por importantes órgãos como American Diabetes Association (ADA)<sup>6</sup>, European Association for Study of DM (EASD) e Diabetes Care Advisory Committee of DM (UK)<sup>7</sup> sobre o tratamento do DM enfatizam que alcançar as metas de tratamento propostas nessa doença crônica requer esforço envolvendo a equipe de saúde com educadores em DM, nutricionista especializado e o portador de DM.

A conduta nutricional deverá ter como foco a individualização, considerando todas as fases da vida, diagnóstico nutricional, hábitos alimentares e socioculturais, não diferindo de parâmetros estabelecidos para população em geral, considerando também o perfil metabólico e o uso de fármacos<sup>6</sup>.

A importância do controle de peso corporal, na redução dos riscos relacionados ao DM, é de grande importância. O risco de comorbidades associadas ao excesso do tecido adiposo aumenta com o ganho ponderal. Em razão dos efeitos da obesidade na resistência à insulina, a perda de peso é um importante objetivo terapêutico para indivíduos com risco de desenvolver DM<sup>6</sup>.

O componente dietético desempenha importante papel para o desenvolvimento da obesidade, devendo-se considerar os macronutrientes e micronutrientes do plano alimentar, além da energia, como fatores de aumento de risco para o desenvolvimento da obesidade. Atenção especial deve-se dar às gorduras, envolvidas no balanço energético da dieta e na alteração do perfil lipídico, quando consumidas de forma desbalanceada. Ainda não se estabeleceu a melhor distribuição de macronu-

trientes da dieta para promover o emagrecimento, entretanto sabe-se que a conduta nutricional deve-se basear na promoção da perda de peso gradual, manutenção do peso saudável e prevenção de ganho de peso<sup>6</sup>.

Programas estruturados que enfatizam mudanças no estilo de vida, incluindo educação nutricional, redução de gorduras (menos de 30% da ingestão energética) e ingestão energética, atividade física regular e contato regular com profissionais, podem ocasionar

perda de peso em longo prazo em torno de 5% a 7% do peso corporal (A)<sup>3-6</sup>. Dessa forma, exercícios e modificação comportamental são muito úteis como adjuntos a outras estratégias para perda e manutenção de peso (A)<sup>2,4,6</sup>.

A intervenção nutricional direcionada a portadores de DM tipo 1 (DM1) aponta a importância de integrar insulina, dieta e atividade física, reforçando o ajuste da terapia insulínica ao plano alimentar individualizado como chave para adequado controle metabólico (A)<sup>6</sup>.

A nutrição equilibrada, estabelecida segundo concentrações adequadas de macronutrientes e micronutrientes prescritos de forma individualizada, deve-se basear nos objetivos do tratamento. A ingestão dietética recomendada segue recomendações semelhantes às definidas para a população geral, considerando todas as faixas etárias<sup>8</sup>.

As recomendações de ingestão de calorias e macronutrientes estão sumariadas na tabela 1.

Tabela 1. Composição nutricional

| Macronutrientes                                     | Ingestão recomendada  |
|---|---|
| Valor energético total (VET)                        | Considerar as necessidades individuais<br>Utilizar parâmetros semelhantes aos da população geral em todas as faixas etárias |
| Carboidratos (CHOs) <sup>1</sup>                    | Carboidratos totais (45% a 60%)   |
| Sacarose  | Até 10%   |
| Frutose   | Não se recomenda adição nos alimentos   |
| Fibra alimentar <sup>2</sup>                        | Mínimo de 20 g/dia ou 14 g/1.000 kcal   |
| Gordura total (GT) <sup>3</sup>                     | Até 30% do VET  |
| Ácidos graxos saturados (AGSs) <sup>4</sup>         | Menos de 7% do VET  |
| Ácidos graxos poli-insaturados (AGPIs) <sup>5</sup> | Até 10% do VET  |
| Ácidos graxos monoinsaturados (AGMIs) <sup>6</sup>  | Completar de forma individualizada  |
| Colesterol <sup>7</sup>                             | Menos de 200 mg/dia   |
| Proteína <sup>8</sup>                               | 15% a 20% (VET)   |

## CARBOIDRATOS

A adoção do modelo dietético Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) associado à intervenção no estilo de vida pode aumentar a sensibilidade à insulina. Para os carboidratos, recomenda-se o uso de hortaliças, leguminosas, grãos integrais e frutas, que devem ser consumidos segundo uma

dieta saudável (A).

O açúcar de mesa ou produtos contendo açúcar (fonte de frutose) podem eventualmente ser ingeridos no contexto de um plano alimentar saudável (A), contudo se recomenda não ultrapassar 10% do valor calórico total (D)<sup>9</sup>. Como a sacarose não aumenta a glicemia mais do que quantidades isocalóricas de amido, pessoas com DM não necessitam

restringir sacarose nem alimentos contendo sacarose, no entanto devem substituí-la por outra fonte de carboidrato ou, se adicionada, compensá-la com doses adicionais de insulina ou outro medicamento hipoglicemiante (A). Adoçantes não nutritivos são seguros quando consumidos até o nível diário aceitável de ingestão estabelecido pela Food and Drug Administration (FDA) (A)<sup>1,2,4,10,11</sup>.

Em relação ao efeito do índice glicêmico dos carboidratos, pode-se afirmar que a quantidade do carboidrato na refeição ou lanche é mais importante que a fonte ou tipo dele (A)<sup>12</sup>. O método de contagem de carboidratos é considerado pela ADA a chave do tratamento nutricional do DM1 (A)<sup>1</sup>.

A aplicação clínica do índice glicêmico na prevenção e tratamento das doenças crônicas é controversa. Não há indício da implementação de planos alimentares com baixo índice glicêmico na redução da morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares e na redução da glicemia em DM. Estudos observacionais não evidenciam o papel da dieta de baixo índice glicêmico e o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular. Estudos clínicos relatam modesta redução no colesterol total (-6,6 mg/dl) com a ingestão de alimentos de baixo índice glicêmico em comparação com alimentos de elevado índice glicêmico, porém não reduzem outros fatores de risco como LDL-C, colesterol total, triacilgliceróis, glicemia de jejum, insulina e peso corporal. Não se encontraram evidências suficientes para recomendar o uso de alimentos de baixo índice glicêmico como estratégia primária no plano alimentar (B)<sup>1,11,13</sup>.

Carboidrato e gordura monoinsaturada juntos devem perfazer 60% a 70% da ingestão energética<sup>14</sup>. Entretanto, deve-se considerar o perfil metabólico e a necessidade de perda de peso quando se determina a quantidade de gordura monoinsaturada da dieta (B)<sup>3,4,6,14,15</sup>.

## FIBRAS

Deve haver oferta adequada e suficiente de fibras. Recomenda-se o consumo de, no mínimo, 20 g ao dia ou 14 g/1.000 kcal<sup>6</sup>. As fibras solúveis podem interferir na absorção da gli-

cose alimentar, proporcionando picos glicêmicos pós-prandiais menores<sup>16</sup>. Como para todas as pessoas, o consumo de fibras alimentares deve ser encorajado, porém não há razão para recomendá-lo em maior quantidade aos portadores de DM (A)<sup>6</sup>. Alto teor de fibras na alimentação pode afetar significativamente os hábitos alimentares e a palatabilidade desta, não havendo evidências de que o alto consumo interfere na glicemia e no perfil lipídico de forma diferenciada. As fibras devem ter origem dietética, não sendo necessária suplementação se na alimentação diária estiverem presentes cereais integrais, hortaliças, leguminosas e frutas em porções recomendadas pela pirâmide alimentar para a população brasileira<sup>17</sup>.

## GORDURAS

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<sup>6</sup>. A recomendação para o ácido graxo saturado é atingir menos de 7% do total de calorias (A).

A ingestão de gorduras saturada e trans positivamente se associa a marcadores inflamatórios e inversamente à sensibilidade à insulina<sup>18</sup>. 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.

Os ácidos graxos saturados e trans também são os principais determinantes dietéticos das concentrações de LDL-C. Dessa forma, a redução na ingestão desses ácidos graxos e de colesterol pode reduzir as concentrações de LDL-C. A recomendação para ingestão do colesterol alimentar é inferior a

200 mg (D). Todavia, a redução de ácido graxo saturado também pode diminuir as concentrações de HDL-C. Poucos estudos com portadores de DM demonstram os efeitos das porcentagens de ácidos graxos saturado, trans e do consumo de colesterol dietético sobre os lipídios plasmáticos. Por essa razão, as metas dietéticas para portadores de DM são as mesmas que para indivíduos com doença cardiovascular, já que ambos os grupos apresentam risco cardiovascular idêntico<sup>6</sup>.

Alguns estudos mostram que planos alimentares com quantidades reduzidas de ácido graxo saturado e altas em carboidrato ou ácido graxo cis-monoinssaturado diminuem as concentrações de LDL-C de maneira equivalente<sup>3</sup>. Entretanto, planos alimentares com elevada quantidade de carboidrato (aproximadamente 55% do total de calorias) aumentam a glicemia, insulinemia e trigliceridemia pós-prandial quando comparados ao maior consumo de ácido graxo monoinsaturado (30% a 40% do total de calorias). Além disso, o plano alimentar rico em ácido graxo monoinsaturado, quando comparado ao hiperglicídico, pode repercutir em melhora na glicemia de jejum, sem promover ganho de peso quando isocalórico.

Planos alimentares ricos em ácido graxos poli-insaturados parecem ter efeitos similares aos ácidos graxos monoinsaturados sobre os lipídios plasmáticos. A suplementação com ácidos graxos poli-insaturados n-3 pode reduzir as concentrações de triacilgliceróis em diabéticos<sup>19</sup>, bem como modular a resposta inflamatória nesses indivíduos<sup>20</sup>. Embora a suplementação possa provocar pequeno aumento nas concentrações de LDL-C, o incremento de HDL-C pode compensar esse efeito.

O consumo de ácido graxo n-3 de

fontes como peixes ou por meio de suplementos mostra redução nos riscos cardiovasculares<sup>21</sup>. Uma recente revisão indicou que o consumo de n-3 pode reduzir a resistência à insulina<sup>22</sup>. Pode-se recomendar consumo de duas ou mais porções de peixes por semana, com exceção dos filés de peixe fritos (B)<sup>21,23</sup>.

Em estudos recentes com esteróis de plantas e ésteres de estanol, verificou-se 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 demonstra redução nas concentrações de colesterol total e LDL-C<sup>24,25</sup>.

## PROTEÍNA

As necessidades proteicas variam de acordo com as fases da vida e a oferta deve ser suficiente para atender às demandas. Essa oferta deve constituir-se de um terço de proteína de alto valor biológico e as proteínas vegetais, como as leguminosas, devem ser incluídas a fim de suplementar a necessidade de aminoácidos para a síntese e manutenção dos tecidos. Além disso, esses grãos oferecem fibras solúveis e amido resistente, que favorecem a resposta glicêmica pós-prandial.

Pode haver catabolismo proteico aumentado em portadores de DM tratados com esquema de insulinização convencional, sugerindo ser necessário aporte proteico suficiente, assim como monitorar as reservas corporais de proteína, de forma a aumentar a demanda alimentar, se necessário. Indivíduos expostos à cetoacidose podem necessitar de correção do estado nutricional por meio do aumento da oferta de energia e proteínas na dieta (B).

Para pessoas com DM, não há evi-

dências que sugiram que se deva modificar a ingestão habitual proteica (15% a 20% das necessidades diárias de energia) caso a função renal esteja normal (A)<sup>3,4,6</sup>.

Desconhecem-se os efeitos a longo prazo de dietas com conteúdo proteico elevado e baixo em carboidrato. Embora tais dietas possam promover perda de peso a curto prazo e melhorar o perfil glicêmico, ainda não se estabeleceu se essa perda de peso será mantida por um período mais prolongado de tempo. O efeito de tais dietas no perfil de LDL-C plasmático é também um ponto interessante (B)<sup>6</sup>.

## VITAMINAS E MINERAIS

DM é uma doença que frequentemente se associa à deficiência de micronutrientes<sup>26</sup>, por isso os indivíduos com DM devem ter um suporte de vitaminas e minerais atingido diariamente por meio de fontes alimentares e plano alimentar balanceado<sup>27</sup>. O plano alimentar deve prover a recomendação para o consumo diário 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. Recomenda-se, sempre que possível, dar preferência aos alimentos integrais<sup>6</sup>.

Estudos longitudinais são necessários para avaliar a segurança e os benefícios da suplementação de cromo, magnésio, antioxidantes e outras terapias complementares no manejo do DM<sup>28</sup>. Em alguns grupos como idosos, gestantes ou lactentes, vegetarianos restritos ou aqueles em restrição calórica, a suplementação de multivitamínicos pode ser necessária<sup>3</sup>. Outras exceções são feitas ao folato, para prevenir doenças congênitas, e ao cálcio, para prevenir

doença óssea. Contudo, não há evidências suficientes quanto ao benefício da suplementação de vitaminas e minerais em portadores de DM que não possuem deficiência desses nutrientes (A).

Em razão de o DM aumentar o estresse oxidativo, a terapia com antioxidantes tem despertado interesse dos pesquisadores, mas infelizmente não há estudos que examinaram os efeitos da intervenção dietética sobre as concentrações plasmáticas de antioxidantes e biomarcadores inflamatórios em diabéticos. Alguns estudos mostram benefícios com a utilização de alimentos funcionais com potenciais efeitos antioxidantes, tais como café, chá, cacau e canela<sup>29-31</sup>. No entanto, ressalta-se que a suplementação rotineira de antioxidantes com vitaminas E, C e caroteno não é recomendada, devido à carência de estudos sobre a eficácia e segurança a longo prazo (A).

Deficiências de cromo, potássio, magnésio e zinco podem agravar a intolerância à glicose. Níveis séricos de potássio e magnésio são facilmente detectáveis, todavia a verificação da deficiência de zinco e cromo é difícil<sup>32</sup>. Recentes estudos sinalizam que a suplementação de cromo pode apresentar importante papel na manutenção da homeostase glicêmica<sup>33,34</sup>. Entretanto, a ADA enfatiza que os benefícios com a suplementação de cromo em diabéticos ou obesos não têm sido claramente demonstrados, por isso não se deve recomendá-los (D).

Da mesma maneira, não há evidências suficientes que demonstrem a eficácia de suplementos herbáceos em pessoas com DM<sup>35</sup>. Suplementos comercialmente disponíveis para venda não são padronizados e variam em quantidade de ingredientes ativos, logo não são recomendados. Preparações

herbáceas também podem apresentar interações com outros medicamentos<sup>36</sup>. Portanto, é importante que profissionais da saúde estejam atentos ao uso desses produtos por pessoas com DM devido a possíveis efeitos colaterais e interações erva-droga ou erva-erva.

## SAL DE COZINHA

O consumo de sódio deve-se limitar a 2.400 mg por dia, o que equivale a 6 g de sal de cozinha. Segundo o Ministério da Saúde, o consumo populacional acima dessa meta é causa importante de hipertensão arterial. Deve-se evitar produtos alimentícios que, além de conter sal, são ricos em ingredientes fontes de sódio, os quais incluem conservantes e acidulantes, entre outros. São ricos em sódio, porém, ao contrário do sal, não agregam sabor salgado aos alimentos, o que pode favorecer o consumo inadequado. São exemplos desses alimentos não recomendados: embutidos, conservas, enlatados, defumados, salgados de pacote, macarrão instantâneo, pipoca para micro-ondas, temperos em cubos ou sachê e molhos prontos<sup>9</sup>.

Por outro lado, plano alimentar rico em temperos naturais, frutas, vegetais, laticínios magros e outros alimentos saudáveis, associado a menor teor de sódio (menos de 2.300 mg/dia), pode auxiliar a reduzir a pressão arterial. Esse padrão alimentar reflete o preconizado pela dieta DASH (A). As recomendações da ADA ressaltam que portadores de DM e doença cardíaca sintomática podem ter os sintomas reduzidos com consumo de sódio de 2.000 mg/dia (C)<sup>1</sup>.

## ÁLCOOL

O excesso de bebida alcoólica é perigoso e pode induzir hipoglicemias

prolongadas (até 16 horas após sua ingestão). Deve-se sempre enfatizar a educação quando adolescentes e adultos iniciam a ingestão de álcool na rotina diária<sup>37</sup>. Ao fazerem uso da bebida alcoólica, a ingestão diária deve-se limitar a uma quantidade moderada (uma dose ou menos por dia para mulheres e duas 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)<sup>3,4,6,38</sup>. Deve-se encorajar o uso de algum tipo de identificação, como “tenho DM”<sup>37</sup>.

O consumo de carboidratos coingrido com álcool em drinques mistos, por exemplo, pode elevar a glicemia (B)<sup>11</sup>. Deve-se tomar cuidado especial para prevenir a hipoglicemia noturna. Nesse sentido, carboidratos devem ser ingeridos antes e/ou durante e/ou após a ingestão da bebida alcoólica. Também pode ser necessário ajustar a dose de insulina ou secretagogos de insulina, particularmente se houver a associação de exercício físico no período da ingestão da bebida alcoólica (ex.: festas com dança). Deve-se incentivar a monitoração da glicemia durante a noite e no dia seguinte, após a ingestão de bebida alcoólica (D)<sup>6</sup>.

## RECOMENDAÇÕES ALIMENTARES COMPLEMENTARES

Recomenda-se fracionar o plano alimentar em seis refeições, sendo três principais e três lanches. Quanto à forma de preparo dos alimentos, deve-se preferir grelhados, assados, cozidos no vapor ou até mesmo crus. Pode-se indicar alimentos diet e light no contexto do plano alimentar, não os utilizando de forma exclusiva. Deve-se respeitar as preferências individuais e o poder aquisitivo do paciente e da família (C)<sup>46</sup>.

## SITUAÇÕES ESPECIAIS

### CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Planos alimentares individualizados e regimes intensivos de insulina podem fornecer flexibilidade a crianças e adolescentes com DM para acomodar o tempo e os 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 DM1 e 2 parecem ser similares às de outros indivíduos de mesma idade (B)<sup>1,3,4</sup>.

Dessa forma, sugere-se, para o cálculo do plano alimentar de crianças e adolescentes com DM, o uso das recomendações nutricionais por faixa etária e com as mesmas características para macronutrientes indicadas na tabela 1. Ressalta-se que o objetivo prioritário da conduta nutricional nessa faixa etária é manter crescimento e desenvolvimento adequados e, posteriormente, adequar aos aspectos relacionados ao controle glicêmico (D)<sup>39</sup>.

Recomenda-se o uso do método de contagem de carboidrato como estratégia para individualizar e flexibilizar a ingestão alimentar para obter bom controle glicêmico (A)<sup>6</sup>. O método de contagem de carboidrato prioriza o total de carboidratos por refeição, considerando que sua quantidade determina a resposta glicêmica pós-prandial. Tal fato ocorre em razão de os carboidratos se converterem totalmente à glicose, no período que varia de 15 minutos a duas horas, enquanto apenas parte das proteínas (35% a 60%) e somente 10% das gorduras podem ser convertidas à glicose, no período de três a quatro horas e cinco horas, respectivamente<sup>40</sup>.

A hipoglicemia em crianças e adolescentes pode ocasionar danos seve-

ros, sobretudo nos menores de cinco anos<sup>6</sup>. A orientação alimentar de quantidades consistentes de carboidratos em horários frequentes (três em três horas) é de suma importância para evitar essa complicação aguda. Nos episódios de hipoglicemia em que a criança esteja lúcida, sugere-se o uso de 15 g de carboidratos de rápida absorção (uma colher de sopa de açúcar para 200 ml de água ou 200 ml suco de laranja, ou 200 ml de refrigerante, ou cinco sachês (3 g) de mel, ou cinco balas macias)<sup>40</sup>. Não se recomenda a ingestão de biscoitos doces ou chocolates para corrigir a hipoglicemia porque esses alimentos contêm alto conteúdo de gorduras, que retardam a absorção do carboidrato, acarretando aumento exacerbado da glicemia mais tarde (D).

Para crianças e adolescentes que já apresentam pressão arterial igual ou superior a percentil 90 para idade, sexo e estatura, deve-se promover intervenção nutricional adicional, objetivando o controle do peso e restrição do excesso de sódio<sup>6</sup>. Deve-se priorizar a restrição do uso excessivo de produtos industrializados (exs.: macarrão instantâneo, biscoitos salgados, enlatados, embutidos etc.) (D).

Crianças e adolescentes com DM1 necessitam ser triados para doença celíaca, uma vez que apresentam maior prevalência dessa doença em relação à população em geral. Deve-se atentar para déficit de crescimento, perda ponderal ou sintomas gástricos (diarreias, dor abdominal, má absorção) sem explicação e, caso se confirme o diagnóstico da doença, deve-se retirar todo o glúten do plano alimentar. Casos de DM devem ser encaminhados de imediato a nutricionista<sup>6</sup>, para se substituir alimentos com glúten (pães, bolos, macarrão, biscoitos) por outros que apresentem funções similares (D).

Nas últimas décadas, têm-se verificado, no mundo todo, aumento da incidência de síndrome metabólica<sup>41</sup> e DM2 em adolescentes, que, em geral, se associam a excesso de peso e à resistência à insulina<sup>1</sup>. No Brasil, verificou-se, em amostra representativa de adolescentes brasileiras de escolas públicas, presença de alterações metabólicas naquelas com maior resistência à insulina e com sobrepeso<sup>42</sup>. Recomenda-se a inclusão de hábitos alimentares saudáveis e a redução progressiva da ingestão energética, de maneira a assegurar as recomendações nutricionais para idade<sup>8</sup> no tratamento nutricional da síndrome metabólica ou DM2 em jovens. A diminuição de alimentos ricos em gorduras saturadas e trans, colesterol, sódio e o aumento da atividade física promovem benefícios no controle glicêmico, na dislipidemia e na pressão arterial (D)<sup>1</sup>.

A terapêutica nutricional direcionada a crianças e adolescentes precisa ser realizada por nutricionista especialmente treinado para essa faixa etária. Deve-se dar atenção especial à identificação precoce dos transtornos alimentares, sobretudo na fase da adolescência. A ênfase na educação nutricional da criança e da família é fundamental para nortear todo o tratamento (D)<sup>6</sup>.

## GESTACÃO E LACTAÇÃO

As necessidades nutricionais durante a gestação e a lactação são similares para mulheres com ou sem DM. O diagnóstico nutricional da gestante abrange a análise conjunta do consumo alimentar, da bioquímica, da clínica e da antropometria por meio da utilização de curvas que considerem a idade gestacional, o peso atual e a estatura de acordo com o IMC<sup>43</sup>, colocados em curva de acordo com a idade gestacional. O estado

nutricional pré-gestacional determina o ganho de peso, assim a intervenção precoce deve considerar IMC 19,8 kg/m<sup>2</sup> como ponto de corte mínimo para eutrofia no período pré-gestacional. No primeiro trimestre, as necessidades nutricionais são semelhantes às do período pré-gestacional. Para amenizar náuseas e vômitos, mais incidentes nesse período, recomendam-se seis a oito refeições/dia pequenas e mais frequentes, alimentos com baixo teor de gordura e na forma de purês.

Para o segundo e o terceiro trimestre, a determinação de energia será pelo cálculo de energia por quilograma de peso, tomando-se como referência o IMC correspondente à eutrofia.

A distribuição energética deve-se basear nas recomendações de alimentação saudável e balanceada, com base na pirâmide alimentar para a população brasileira, suprimindo o aporte de vitaminas e minerais e contendo 50% a 55% de carboidratos, prioritariamente complexos, 20% de proteínas e 25% a 30% de gorduras<sup>17</sup>. Deve-se estimular o consumo de fibras alimentares e o aumento da ingestão de água como medidas corretivas ou preventivas da obstipação intestinal.

Quanto à distribuição do VET durante o dia, recomendam-se 10% no café da manhã, no lanche da manhã e da noite e 30% no almoço e no jantar. Porém, ao considerar as condições clínicas e a insulinoterapia, o fracionamento deve-se ajustar individualmente, de forma a não permitir oscilações glicêmicas importantes ao longo das 24 horas do dia.

As mesmas recomendações a lactantes não diabéticas devem ser seguidas pelas portadoras de DM.

## PESSOAS IDOSAS

As necessidades energéticas para

peessoas idosas são menores que para adultos jovens (B). Deve-se encorajar atividades físicas (A). Na idade avançada, principalmente após os 75 ou 80 anos de idade, a desnutrição é mais comum que o excesso de peso, portanto se deve dar atenção quando se prescrever dietas para perda de peso (B)<sup>1,3,4</sup>.

## HIPERTENSÃO

Uma modesta perda de peso afeta, de forma benéfica, a pressão sanguínea (A). A meta deve ser reduzir a ingestão de sódio para 2.400 mg ou de cloreto de sódio para 6.000 mg por dia (B)<sup>1,3,4,10</sup>.

## DISLIPIDEMIAS

Para indivíduos com concentrações plasmáticas de LDL-C elevadas, deve-se limitar os ácidos graxos saturados e trans da alimentação a menos de 7% e reduzir a ingestão de ácido graxo trans (ADA, 2009). O acréscimo de esteróis de plantas favorece a redução do colesterol total e LDL-C<sup>24</sup>. Para indivíduos com triacilgliceróis plasmáticos elevados,

recomendam-se ingestão adequada de fibras, redução de carboidratos na contribuição total de calorias e aumento na quantidade de ácidos graxos n-3 e cis-monoinssaturado<sup>18,22</sup>. Para melhor controle metabólico, indicam-se perda de peso modesta (5% a 10%) para indivíduos acima do peso e aumento da prática de exercícios físicos<sup>44</sup>.

## NEFROPATIAS

A redução da função renal contribui para 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 conhecer as reservas corporais. No diagnóstico de distrofia nutricional, deverá haver correção por meio de oferta suficiente de energia. Na fase não dialítica, carboidratos constituem-se no principal substrato energético, considerando-se haver ocorrência frequente de dislipidemia e restrição proteica, que posterga o início da terapia dialítica e reduz a sintomatologia urê-

mica. Na presença de microalbuminúria e indivíduos com taxa de filtração glomerular superior a 70 ml/min, a oferta de proteínas deverá manter-se em 0,8 a 1 g/kg/dia, a mesma que para a população saudável. Quando a taxa se encontra entre 70 e 30 ml/min, recomenda-se restrição proteica de 0,6 g/kg/dia (B)<sup>45</sup>. Na prescrição nutricional, é necessário ainda considerar as recomendações de eletrólitos, minerais, vitaminas e líquidos, que, dependendo da fase da doença, deverão seguir conduta nutricional específica.

## DOENÇAS CATABÓLICAS

Pode-se encontrar a energia necessária para a maioria dos pacientes hospitalizados quando se fornecem 25 a 30 calorias por quilo de peso atual ao dia (ingestão de 150 a 200 g de carboidratos) (A). A necessidade proteica oscila entre 1 e 1,5 g por quilo de peso corporal atual ao dia, sendo esse o limite superior fornecido a pacientes em estado de maior estresse metabólico (A)<sup>3,6,46</sup>.

| Conclusões finais   |                      |
|---|----------------------|
| Conclusão   | Grau de recomendação |
| O estabelecimento de um plano alimentar para controlar pacientes com DM associado a mudanças no estilo de vida, incluindo atividade física, é considerado terapia de primeira escolha | A                    |
| Deve-se incentivar o consumo de carboidratos oriundos de hortaliças, leguminosas, grãos integrais, frutas e leite desnatado segundo os preceitos de uma dieta saudável                | A                    |
| Pode-se substituir a sacarose por outros carboidratos e utilizá-la no contexto de um plano alimentar saudável   | 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 FDA   | A                    |
| A carga glicêmica oferece um modesto benefício adicional em relação à contagem de carboidrato   | B                    |
| Não se verificam evidências suficientes para recomendar o uso de alimentos de baixo índice glicêmico como estratégia primária no plano alimentar                                      | B                    |

## Continuação - Conclusões finais

| Conclusões finais   |                      |
|---|----------------------|
| Conclusão   | Grau de recomendação |
| O método de contagem de carboidratos é considerado a chave do tratamento nutricional do DM1   | A                    |
| Carboidrato e gordura monoinsaturada juntos devem perfazer 60% a 70% da ingestão energética. Entretanto, deve-se considerar o perfil metabólico e a necessidade de perda de peso quando se determina a quantidade de gordura monoinsaturada da dieta  | B                    |
| Como para todas as pessoas, o consumo de fibras alimentares deve ser encorajado (20 g/d ou 14 g/1.000 kcal), mas não há razão para recomendar aos portadores de DM maior consumo de quantidade de fibras  | A                    |
| A recomendação para o ácido graxo saturado é atingir menos de 7% do total de calorias   | A                    |
| Os ácidos graxos trans devem ter seu consumo reduzido   | D                    |
| A recomendação para ingestão do colesterol alimentar é inferior a 200 mg  | D                    |
| Deve-se recomendar o consumo de duas ou mais porções de peixes por semana, com exceção dos filés de peixe fritos  | B                    |
| Não há evidências que sugiram que se deva modificar a ingestão habitual proteica (15% a 20% das necessidades diárias de energia) caso a função renal esteja 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                    |
| O consumo de sódio deve-se limitar a 2.400 mg por dia, o que equivale a 6 g de sal de cozinha   | D                    |
| Portadores de DM e doença cardíaca sintomática podem ter os sintomas reduzidos com consumo de sódio de 2.000 mg/dia   | C                    |
| A ingestão diária de álcool deve-se limitar a uma quantidade moderada (uma dose ou menos por dia para mulheres e duas doses ou menos por dia para homens). Define-se uma dose como 360 ml de cerveja, 150 ml de vinho ou 45 ml de bebida destilada  | D                    |
| Para corrigir a hipoglicemia, sugere-se o uso de 15 g de carboidratos de rápida absorção: uma colher de sopa de açúcar para 200 ml de água ou 200 ml suco de laranja, ou 200 ml de refrigerante, ou cinco sachês (3 g) de mel, ou cinco balas macias  | D                    |
| As necessidades nutricionais na gestação/lactação e para crianças/adolescentes são similares às de outros indivíduos de mesma idade   | D                    |
| Crianças e adolescentes com DM1 necessitam ser triados para doença celíaca. O nutricionista deve retirar glúten do plano alimentar daqueles que apresentarem diagnóstico positivo para doença celíaca   | D                    |
| Na presença de microalbuminúria e a indivíduos com taxa de filtração glomerular superior a 70 ml/min, deve-se manter a oferta de proteínas em 0,8 a 1 g/kg/dia, a mesma que para a população saudável. Quando a taxa está entre 70 e 30 ml/min, recomenda-se restrição proteica de 0,6 g/kg/dia | B                    |

## Legenda

- 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. American Diabetes Association (ADA). Nutrition principles and recommendations in Diabetes. *DM Care*. 2008;31(suppl. 1):S61-S78.
2. Klein S, Sheard F, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K, et al. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 DM: rationale and strategies: a statement of the American DM Association, the North American Association for the Study of Obesity and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care*. 2004;27(8):2067-73.
3. 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.
4. 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.
5. Sartorelli DS, Sciarra EC, Franco LJ, Cardoso MA. Primary prevention of type 2 diabetes through nutritional counseling. *Diabetes Care*. 2004;27:3019.
6. American Diabetes Association. Standards of care for diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(suppl. 1):S13-S61.
7. Position Statement – Structured education for people with DM, April 2006. Available in: <www.DM.org.uk>.
8. Human energy requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNU. Expert consultation. Rome, 2004.
9. Ministério da Saúde. Guia alimentar para a população brasileira. Promovendo a alimentação saudável, 2006.
10. Grundy SM, Hansen B, Smith Jr SC, Cleeman Jr, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management. *Circulation*. 2004;109:551-6.
11. Kelley DE. Sugars and starch in the nutritional management of *diabetes mellitus*. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:858S-64S.
12. Schulze MB, Hu FB. Dietary approaches to prevent the metabolic syndrome: quality versus quantity of carbohydrates. *Diabetes Care*. 2004;27:613-4.
13. Franz MJ. Is there a role for the glycemic index in coronary heart disease prevention or treatment? *Curr Atheroscler Rep*. 2008;10(6):497-502.
14. Kelley DE, Kuller LH, Mckolanis TM, Harper P, Mancino J, Kalhan S. Effects of moderate weight loss and orlistat on insulin resistance, regional adiposity and fatty acids in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:33-40.
15. Ros E. Dietary cis-monounsaturated fatty acids and metabolic control in type 2 Diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:617S-25S.
16. Riccardi G, Rivellese AA. Effects of dietary fibre and carbohydrate on glucose lipoprotein metabolism in diabetic patients. *Diabetes Care*. 1991;14:1115-75.
17. Philippi ST, et al. Pirâmide alimentar adaptada: guia para escolha dos alimentos. *Rev Nutr Campinas*. 1999;12:65-89.
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. West SG, Hecker KD, Mustad VA, Nicholson S, Schoemer SL, Wagner P, et al. Acute effects of monounsaturated fatty acids with and without omega-3 fatty acids on vascular reactivity in individuals with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2005;48:148-98.
20. Kopecky J, Rossmeis IM, 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.
21. 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.
22. 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.
23. Erkkila AT, Lichtenstein AH, Mozaffarian D, Herrington DM. Fish in-

take 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.

24. 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.

25. Lee YM, Haastert B, Scherbaum W, Hauner H. A phytosterol-enriched spread improves the lipid profile of subjects with type 2 *diabetes mellitus*: a randomized controlled trial under freelifving conditions. *Eur J Nut.* 2003;42:111-7.

26. Mooradian AD. Micronutrients in *diabetes mellitus*. *Drugs, Diet and Disease.* 1999;2:183-200.

27. Bonnefont-Rousselot D. The role of antioxidant micronutrients in the prevention of diabetic complications. *Endocrinol.* 2004;3:41-52.

28. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M. Complementary therapies for diabetes: the case for chromium, magnesium, and antioxidants. *Arch Med Res.* 2005;36:250-7.

29. Van Dieren S, Uiterwaal CS, van der Schouw YT, van der A DL, Boer JM, Spijkerman A, et al. Coffee and tea consumption and risk of type 2 Diabetes. *Diabetologia.* 2009 (in press).

30. Muniyappa R, Hall G, Kolodziej TL, Karne RJ, Crandon SK, Quon MJ. Cocoa consumption for 2 wk enhances insulin-mediated vasodilatation without improving blood pressure or insulin re-

sistance in essential hypertension. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:1685-96.

31. 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.

32. Mooradian AD, Failla M, Hoo-gwerf B, Maryniuk M, Wylie-Rosett J. Selected vitamins and minerals in DM. *DM Care.* 1994;17:464-79.

33. Cefalu WT, Hu FB. Role of chromium in human health and in diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27:2741-51.

34. Fantinatti MC, Zemdeg JCS, Theodoro JA, Pimentel GD, Burini RC, Mota JF. A suplementação de cromo melhora a resistência insulínica. *Nutrição em Pauta.* 2009;17:9-15.

35. 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.

36. Tariq SH. Herbal therapies. *Clin Geriatr Med.* 2004;20:237-57.

37. Aslandre van Vliet E, Smart C, Waldron S. Nutritional management in childhood and adolescent Diabetes. *Pediatric Diabetes.* 2007;8:323-29.

38. Luz PL, Coimbra SR. Wine, alcohol and atherosclerosis: clinical evidences and mechanisms. *Braz J Med Biol Res.* 2004;37:1275-95.

39. Lottemberg AMP. Características da dieta nas diferentes fases da

evolução do diabetes melito tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52:250-9.

40. Sociedade Brasileira de Diabetes, Departamento de Nutrição. Manual oficial de contagem de carboidratos. Rio de Janeiro: Diagraphic, 2004.

41. 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.

42. 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.

43. Atalah E, Castillo CI, Castro RS, Amparo Aldea P. Propuesta de um nuevo estándar de evaluación nutricional de embarazadas. *Rev Med Chile.* 1997;125:1429-36.

44. Lakerveld J, et al. Primary prevention of DM mellitus type 2 and cardiovascular diseases using a cognitive behavior program aimed at lifestyle changes in people at risk: design of a randomized controlled trial. *BMC Endocr Disord.* 2008.

45. Avesani CM, et al. Doença renal crônica. In: Cuppari L, et al. *Nutrição nas doenças crônicas não transmissíveis.* São Paulo: Manole, 2009.

46. Clement S, Bralthwatte SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schaffer RG, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care.* 2004;27:553-91.

# Como prescrever exercícios no tratamento de pacientes com *diabetes mellitus*

## RECOMENDAÇÕES DE EXERCÍCIOS FÍSICOS A PACIENTES COM *DIABETES MELLITUS* DO TIPO 2

Há evidências consistentes dos efeitos benéficos dos exercícios no *diabetes mellitus* do tipo 2 (DM2), tais como:

- melhora o controle glicêmico, reduzindo a hemoglobina glicada, independentemente da redução do peso corporal;
- reduz risco cardiovascular;
- contribui para o programa de redução de peso;
- melhora a autoestima.

Além disso, exercícios regulares podem prevenir o aparecimento de DM2 em indivíduos de risco elevado (A, 1) (Tabela 1).

Tabela 1. Intensidade dos exercícios

|          | Porcentagem da VO <sub>2</sub> máx. | Porcentagem da FC máx. |
|----------|-------------------------------------|------------------------|
| Moderado | 40 a 60                             | 50 a 70                |
| Vigoroso | Mais de 60                          | Mais de 70             |

VO<sub>2</sub> máx.: consumo máximo de O<sub>2</sub>; FC máx.: frequência cardíaca máxima medida no teste ergométrico ou calculada por 220 - idade.

## DEFINIÇÕES USADAS NESTE DOCUMENTO

Apesar de os termos exercício e atividade física possuírem definições diferentes, serão utilizados para designar a mesma situação. Atividade física corresponde ao movimento do corpo em atividades de rotina, enquanto exercício é uma atividade planejada, estruturada, repetida para melhorar ou manter a performance física, como caminhar, correr, andar de bicicleta, nadar, entre outros vários esportes. Esses termos serão usados no texto conforme sua definição.

Exercícios de resistência correspondem a movimentos que usam força muscular para movimentar um peso ou contra uma carga. Exemplos incluem levantamento de pesos e exercícios que utilizem aparelhos com pesos.

## RECOMENDAÇÃO

Em alguns pacientes com DM, é necessário realizar teste de esforço antes de iniciar um programa de exercícios (Tabela 2).

Tabela 2. Avaliação do paciente com DM antes de iniciar programa de exercícios

|   |
|---|
| Recomendações para teste de esforço em DM   |
| Sedentarismo com um dos seguintes fatores de risco:   |
| • Idade superior a 35 anos com ou sem outros fatores de risco cardiovascular, além de DM  |
| • Idade superior a 25 anos e mais de 15 anos de DM1 ou mais de dez anos de DM2  |
| • Hipertensão arterial  |
| • Dislipidemia  |
| • Tabagismo   |
| • Nefropatia, incluindo microalbuminúria ou insuficiência renal   |
| • Retinopatias proliferativa e pré-proliferativa  |
| • Neuropatia autonômica   |
| • Na ausência de contraindicação, em todos os indivíduos com DM, para obtenção de FC máxima, deve-se determinar os objetivos de intensidade e a capacidade funcional 9 (grau B2, nível 4) |

### TIPO

Exercícios aeróbicos, como caminhada, ciclismo, corrida, natação, dança, entre outros (A, 1). Exercícios de resistência são eficazes na melhora do controle glicêmico em DM2 (A, 1).

fíceis e muitas vezes pouco seguros de se alcançar em DM2. Assim, recomenda-se atividade moderada e considera-se a possibilidade de aumento da intensidade para benefício adicional no controle glicêmico.

discreta perda de peso reduzem a incidência de DM2 em indivíduos com tolerância reduzida à glicose. Indicam-se pelo menos 150 minutos por semana de exercícios comedidos associados à dieta moderada em restrição energética para prevenir DM em indivíduos de risco (A, 1).

### FREQUÊNCIA

Três a cinco vezes por semana (A, 1).

### PRESCRIÇÃO DE EXERCÍCIOS DE RESISTÊNCIA

Três vezes por semana, incluindo os grandes grupos musculares, progredindo para três séries de oito a dez repetições com peso que não suporte mais que tais repetições. Intensidades mais leves dos exercícios são úteis, mas com menores efeitos metabólicos (A, 1).

### RECOMENDAÇÕES DE EXERCÍCIOS FÍSICOS A PACIENTES COM DIABETES MELLITUS DO TIPO 1

Os efeitos da prática de exercícios na melhora da hemoglobina glicada em DM1 ainda são controversos, porém deve-se indicá-los, pois reduzem a mortalidade cardiovascular e melhoram a autoestima (A, 1). É impossível estabelecer protocolos precisos de condutas a todos os pacientes com DM1 que iniciam um programa de

### DURAÇÃO

Por dia, 30 a 60 minutos ou 150 minutos/semana contínuos (A, 1).

### INTENSIDADE

Moderada (Tabela 1) (A, 1). Exercícios com  $VO_2$  máxima de 50% a mais de 70% têm efeito mais significativo na hemoglobina glicada (A, 1), porém di-

### EXERCÍCIOS NA PREVENÇÃO DE DIABETES MELLITUS DO TIPO 2

Incremento da atividade física e

exercícios, pois a resposta metabólica a estes dependerá de diversos fatores (Tabela 3).

Pacientes com DM1 que praticam exercícios possuem maior risco de hipoglicemia, que pode ocorrer ao longo, imediatamente ou horas depois do final dos exercícios. Insulinização intensiva permite ajustes adequados do tratamento, viabilizando diversos níveis de exercícios, inclusive o competitivo. A monitorização glicêmica é a base para adaptar o tratamento aos exercícios, devendo-se conduzi-la antes, ao longo (quando a duração for superior a 45 minutos) e depois dos exercícios. Por meio da monitorização de glicemia capilar, algumas regras gerais podem auxiliar na adaptação do tratamento.

Tabela 3. Fatores que influenciam a resposta aos exercícios

|   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| Exercícios: 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 |

## ADAPTAÇÃO AO TRATAMENTO

### INSULINA

O percentual preciso de redução da dose de insulina varia de acordo com cada pessoa. Como regra geral, deve-se:

- reduzir a dose de insulina ultrarrápida (lispro, asparte ou glulisina) ou rápida (regular) da refeição anterior ao exercício (Tabela 4);

- diminuir a dose da insulina de ação intermediária ou prolongada (insulina NPH, glargina ou detemir), ou a basal da bomba posterior ao exercício quando este tiver duração superior à habitual;

- usar insulinas ultrarrápidas para os *bolus* (B, 3).

Tabela 4. Sugestão para reduzir a dose de insulina ultrarrápida da refeição pré-exercício em relação a duração e intensidade do exercício<sup>7</sup>

| Intensidade do exercício (porcentagem de $VO_2$ máxima) | Porcentagem de redução da dose de insulina |                                |
|---|--|--------------------------------|
|   | Trinta minutos de exercícios               | Sessenta minutos de exercícios |
| 25  | 25   | 50                             |
| 50  | 50   | 75                             |
| 75  | 75   | -                              |

## CARBOIDRATO

O tipo de carboidrato (CHO) indicado depende de fatores como duração e intensidade dos exercícios e nível glicêmico antes e ao longo dos exercícios. Deve-se usar CHO simples (balas, sucos, refrigerantes, soluções isotônicas) diante de excursão glicêmica baixa e/ou hipoglicemia durante os exercícios. Se o paciente não apresenta hipoglicemia nem tendência à excursão glicêmica baixa, pode-se utilizar CHO complexo, rico em fibra, tal como barras energéticas de cereais. Antes de eventos de longa duração, o atleta deve consumir CHO para evitar hipoglicemia e restaurar os glicogênios hepático e muscular (B, 4).

## RECOMENDAÇÕES GERAIS A PACIENTES COM *DIABETES MELLITUS* DOS TIPOS 1 E 2

### EXERCÍCIO E HIPERGLICEMIA

Na ausência de insulinopenia, exercícios leves a moderados podem reduzir a glicemia. Assim, se o paciente sente-se bem e a cetonúria é negativa, não é necessário retardar os exercícios

pela hiperglicemia, mesmo se esta for superior a 300 mg/dl. Se a glicemia for superior a 250 mg/dl com cetose, deve-se evitar os exercícios (B, 4).

### EXERCÍCIOS E HIPOGLICEMIA

Se o paciente usa insulina ou secretagogo, deve repor carboidrato se a glicemia for inferior a 100 mg/dl. Porém, se é tratado com dieta, metformina, inibidores da alfa-glicosidase ou tiazolidinediona sem insulina ou secretagogo, não é necessário suplementação de CHO (B, 4).

### RETINOPATIA

Contraindica-se exercício aeróbico ou de resistência de alta intensidade na presença de retinopatia proliferativa pelo risco de hemorragia vítrea ou descolamento de retina. Após fotocoagulação, recomenda-se início ou reinício de exercícios após três a seis meses (B, 4).

### NEUROPATIA PERIFÉRICA

Na presença de neuropatia com redução da sensibilidade em mem-

brós inferiores, deve-se estimular atividades sem efeito da gravidade, como nadar e andar de bicicleta, ou exercícios de membros superiores (B, 4).

### NEUROPATIA AUTONÔMICA

Pacientes com neuropatia autonômica podem apresentar menor resposta cardíaca a exercícios, alteração da termorregulação, comprometimento da sede e gastroparesia com retardo na absorção de nutrientes. Tais pacientes devem submeter-se à avaliação cardíaca mais intensa com cintilografia miocárdica (B, 4).

### MICROALBUMINÚRIA E NEFROPATIA

Não há restrição de exercícios específicos a pacientes com alteração renal, podendo até mesmo se prescrever exercícios de resistência. Porém, como microalbuminúria e proteinúria se associam à doença cardiovascular, é importante realizar teste de esforço antes de iniciar exercícios mais intensos que os habituais (B, 4).

| Conclusões finais   |                      |
|---|----------------------|
| Conclusão   | Grau de recomendação |
| Exercício regular pode prevenir o aparecimento de DM2 em indivíduos de risco elevado  | A1                   |
| Tipo de exercício recomendado: aeróbico (caminhada, ciclismo, corrida, natação, dança, entre outros). Exercício de resistência é eficaz na melhora do controle glicêmico comprovadamente em DM2 | A1                   |
| Frequência do exercício: três a cinco vezes por semana  | A1                   |
| Duração do exercício: por dia, 30 a 60 minutos ou 150 minutos por semana contínuos  | A1                   |
| Intensidade: recomenda-se atividade moderada e considera-se a possibilidade de aumento da intensidade para benefício adicional no controle glicêmico  | A1                   |
| Efeito do exercício na hemoglobina glicada em DM1 é controverso, porém deve-se indicá-lo, pois reduz a mortalidade cardiovascular e melhora a autoestima  | A1                   |
| Adaptação do tratamento: reduzir a dose de insulina ultrarrápida (lispro, asparte ou glulisina) ou rápida (regular) da refeição anterior ao exercício   | A1                   |

## Continuação - Conclusões finais

| Conclusões finais  |                      |
|--|----------------------|
| Conclusão  | Grau de recomendação |
| Reduzir a dose da insulina de ação intermediária ou prolongada (NPH, glargina ou detemir), ou a basal da bomba posterior ao exercício quando este tiver duração maior que a habitual   | D                    |
| Se o paciente usa insulina ou secretagogo, deve-se repor carboidrato se a glicemia for inferior a 100 mg/dl. No caso de dieta, metformina, inibidores da alfa glicosidase ou tiazolidinediona sem insulina ou secretagogo, não é necessário suplementação de CHO | D                    |
| Se houver hiperglicemia positiva com cetonúria negativa, não é necessário retardar o exercício, mesmo se a glicemia estiver acima de 300 mg/dl; se a glicemia for superior a 250 mg/dl com cetose, deve-se evitar exercícios                                     | D                    |

## Legenda

- 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

- Aiello LP, Wong J, Cavallerano JD, Bursell S-E, Aiello LM. Retinopathy. In: Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Kriska A (eds.). Handbook of exercise in diabetes. 2 ed. Alexandria, American Diabetes Association, 2002. p. 401-13.
- Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2002;25:2335-41.
- Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, de Courten M, Shaw J, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2002;25:1729-36.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346:393-403.
- Levin ME. The diabetic foot. In: Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Kriska A (eds.). Handbook of exercise in diabetes. 2. ed. Alexandria: American Diabetes Association, 2002. p. 385-99.
- Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care. 1997;20:537-44.
- Rabase-Lhoret R, Bourque J, Ducros F, Chasson JL. Guidelines for pre meal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with basal-bolus insulin regimen (ultralent-lispro). Diabetes Care. 2001;24:625-30.
- Colberg S. The diabetic athlete prescriptions exercise and sports. Champaign: Human Kinetics, 2001.
- Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C. Physical activity/exercise and type 2 diabetes (technical review). Diabetes Care. 2004;27:2518-39.
- Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). Clin Sci (Lond). 2001;101:671-9.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka 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.
- Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E, et al. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. Diabetes Care. 2001; 24:339-43.

13. Vinik AI, Erbas T. Neuropathy. In: Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Kriska A (eds.). Handbook of exercise in diabetes. 2. ed. Alexandria, American Diabetes Association, 2002. p. 463-96.
14. Zinman B, Ruderman N, Campaigne BN, Devlin JT, Schneider SH. Physical activity/exercise and *diabetes mellitus* (position statement). Diabetes Care. 2003;26(suppl. 1):S73-S77.

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

Quando o paciente com *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) não responde ou deixa de fazê-lo adequadamente às medidas não medicamentosas, deve-se indicar agentes antidiabéticos, com o objetivo de controlar a glicemia e promover a queda da hemoglobina glicada (HbA1C) (B)<sup>1</sup>. Os mecanismos de resistência à insulina, a falência progressiva das células 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 (A)<sup>2-7</sup>. Nesse sentido, a ausência de um limiar glicêmico em indivíduos diabéticos e a persistência dessa relação em não diabéticos sugerem que a glicemia é uma variável contínua de risco, da mesma forma que outros fatores de risco cardiovascular (A)<sup>2-7</sup>. Assim, o tratamento tem como meta a normoglicemia, devendo dispor de boas estratégias para sua manutenção em longo prazo. De fato, 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<sup>8</sup>. Em concordância com a tendência mais atual das sociedades médicas da especialidade, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) recomenda que a meta para HbA1c seja inferior a 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, principalmente em paciente com doença cardiovascular e em uso de insulina<sup>9</sup>. Nesse caminho, deve-se indicar agentes antidiabéticos quando os valores glicêmicos encontrados em jejum e/ou pós-prandiais estiverem acima dos requeridos para o diagnóstico de DM<sup>10,11</sup>.

## AGENTES ANTIDIABÉTICOS ORAIS

São substâncias que, quando ingeridas, têm finalidade de baixar a glicemia e mantê-la normal (jejum inferior a 100 mg/dl e pós-prandial inferior a 140 mg/dl)<sup>10,11</sup>. Sob esse conceito amplo, de acordo com o mecanismo de ação principal, pode-se subdividir os antidiabéticos orais 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) (Tabela 1). A esses antidiabéticos orais se adicio-

nou uma nova classe de substâncias cuja ação se baseia no efeito incretina. O efeito incretina é mediado pelos hormônios GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) e GIP (*gastric inhibitory polypeptide*) considerados peptídeos insulínotropicos glicose-dependentes. 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 incretina é responsável por maior redução na gli-

cemia verificada após ingestão oral de glicose, em comparação com a mesma quantidade injetada via venosa, em pessoas não diabéticas. Pertencem a essa família medicamentos com ação parecida com o GLP-1 (miméticos [exenatida] e análogos [liraglutida]) e, ainda, os inibidores da enzima dipeptidilpeptidase 4 (DPP-4). O bloqueio da DPP-4 reduz a degradação do GLP-1, aumentando assim sua vida média, com promoção das principais ações, como liberação de insulina, redução na

velocidade do esvaziamento gástrico e inibição da secreção de glucagon<sup>12-15</sup>.

Com finalidade prática, os anti-diabéticos serão classificados em três categorias:

- os que aumentavam a secreção de insulina (hipoglicemiantes);
- os que não a aumentavam (anti-hiperglicemiantes);
- os que aumentam a secreção de insulina de forma glicose-dependente, além de promover a supressão do glucagon.

Tabela 1. Tratamento do DM2

| Medicamentos (posologia em mg)   | Mecanismo de ação  | Redução da glicemia de jejum (mg/dl) | Redução de HbA1c (%) | Contraindicação   | Efeitos colaterais  | Outros efeitos benéficos   |
|--|--|--------------------------------------|----------------------|---|---|--|
| <b>Sulfonilureias</b>  |  |                                      |                      |   |   |  |
| Clorpropamida<br>125 a 500<br>Glibenclamida<br>2,5 a 20<br>Glipizida<br>2,5 a 20<br>Gliclazida<br>40 a 320<br>Gliclazida MR<br>30 a 120<br>Glimepirida<br>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 e não protege contra retinopatia) |  |
| <b>Metiglinidas</b>  |  |                                      |                      |   |   |  |
| Repaglinida<br>0,5 a 16<br>Nateglinida<br>120 a 360 (três tomadas ao dia)  | Aumento da secreção de insulina  | 20-30                                | 1-1,5                | Gravidez  | Hipoglicemia e ganho ponderal discreto  | Redução do espessamento médio intimal carotídeo (repaglinida)  |
| <b>Biguanidas</b>  |  |                                      |                      |   |   |  |
| Metformina<br>1.000 a 2.550 (duas tomadas ao 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 ácido-se grave | Desconforto abdominal, diarreia   | Diminuição de eventos cardiovasculares<br>Prevenção de DM2<br>Melhora do perfil lipídico<br>Diminuição do peso |

Continuação - Tabela 1

| Tabela 1. Tratamento do DM2   |  |                                      |                      |   |  |   |
|---|--|--------------------------------------|----------------------|---|--|---|
| Medicamentos (posologia em mg)  | Mecanismo de ação  | Redução da glicemia de jejum (mg/dl) | Redução de HbA1c (%) | Contraindicação   | Efeitos colaterais   | Outros efeitos benéficos  |
| <b>Inibidores da alfa-glucosidase</b>   |  |                                      |                      |   |  |   |
| Acarbose 50 a 300 (três tomadas ao dia)   | Retardo da absorção de carboidratos  | 20-30                                | 0,5-0,8              | Gravidez  | Meteorismo, flatulência e diarreia   | Diminuição de eventos cardiovasculares<br>Prevenção de DM2<br>Redução do espessamento médio intimal carotídeo<br>Melhora do perfil lipídico |
| <b>Glitazonas</b>   |  |                                      |                      |   |  |   |
| Rosiglitazona 4 a 8<br>Pioglitazona 15 a 45 (uma tomada ao 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<br>Insuficiência hepática<br>Gravidez | Retenção hídrica, anemia, ganho ponderal, insuficiência cardíaca e fraturas  | Prevenção de DM2<br>Redução do espessamento médio intimal carotídeo<br>Melhora do perfil lipídico<br>Redução da gordura hepática            |
| <b>Gliptinas</b>  |  |                                      |                      |   |  |   |
| Sitagliptina 100 mg<br>Uma tomada ao dia<br>Vildagliptina 50 mg<br>Duas tomadas/dia           | Aumento do nível de GLP-1, com incremento 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<br>Segurança e tolerabilidade<br>Efeito neutro no peso corporal                         |
| Exenatida 5 mcg e 10 mcg<br>Uma injeção antes do desjejum e outra antes do jantar pela via SC | Efeitos anteriormente relatados em resposta à dose farmacológica do análogo do GLP-1 com ação            | 30*                                  | 0,6-1                | Hipersensibilidade aos componentes do medicamento                             | Hipoglicemia principalmente quando associada a secretagogos. Náusea, vômitos e diarreia                                | Aumento da massa de células beta em modelos animais.<br>Redução de peso   |

\* 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.

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 que compreendem as sulfonilureias, os quais desenvolvem ação hipoglicemizante mais prolongada durante todo o dia (clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, glipizida e glimepirida) e promovem queda de 1,5% a 2% na HbA1c; e as metiglinidas ou glinidas, com menor tempo de ação,

abrangendo principalmente o período pós-prandial, com redução de 1% da HbA1c com a nateglinida e de 1,5% a 2% com a repaglinida. Favorecem o ganho de peso e o desenvolvimento de hipoglicemia<sup>1,10,11,16</sup>.

abrangendo principalmente o período pós-prandial, com redução de 1% da HbA1c com a nateglinida e de 1,5% a 2% com a repaglinida. Favorecem o ganho de peso e o desenvolvimento de hipoglicemia<sup>1,10,11,16</sup>.

## AGENTES QUE NÃO AUMENTAM A SECREÇÃO DE INSULINA

Esses medicamentos, quando usados em monoterapia, em geral se relacionam a 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);
- rosiglitazona e pioglitazona (tiazolidinedionas ou glitazonas).

A acarbose reduz a velocidade de absorção intestinal de glicose, agindo, portanto, numa 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 hemoglobina glicada. Pode promover intolerância gastrointestinal<sup>1,10,11,16-20</sup>.

A metformina apresenta maior ação anti-hiperglicemiante, diminuindo a produção hepática de glicose, acompanhada de ação sensibilizadora periférica mais discreta. Em média, a metformina reduz a HbA1c em 1,5% a 2%. Pode promover intolerância gastrointestinal, sendo contraindicada na insuficiência renal<sup>1,10,11,16,21,22</sup>.

As glitazonas atuam predominantemente na insulinoresistência periférica, no âmbito muscular, 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 2,2%, em média<sup>1,10,11,16,23-25</sup>, e promovem retenção hídrica e ganho de peso, aumentando o risco de insuficiência cardíaca. Também elevam o risco de fraturas. Um estudo de revisão sistemática evidenciou risco aumentado para DCV com rosiglitazona, mas resultados de estudos recentes como Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD) e *By-pass* Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) indicam que a rosiglitazona não aumenta o risco de infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral<sup>26-28</sup>.

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

Os inibidores da DPP-IV (gliptinas), sitagliptina e vildagliptina, constituem uma nova classe de antidiabéticos orais, cujo mecanismo de ação é essencialmente estabilizar o GLP-1 endógeno pela inibição da enzima que o degrada, a DPP-IV. O glucagon, hormônio produzido pelas células alfa pancreáticas, 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-V e, com o uso de inibidores dessa enzima, os níveis de GLP-1 ativo duplicam ou triplicam.

A utilização das gliptinas em monoterapia pode promover redução da A1c em 0,6% a 0,8%, mas dependendo da população estudada e dos valores iniciais de A1c (acima de

9%), as reduções observadas podem ser maiores. Pode-se utilizar esses medicamentos associados a metformina, glitazonas, sulfonilureias e, mais recentemente, publicaram-se estudos com insulina<sup>12-15,29</sup>.

Indica-se exenatida, outro agente dessa classe, um mimético do GLP-1, como terapia adjunta para melhorar o controle da glicose em pacientes com DM2 que estão em tratamento com metformina, uma sulfonilureia, ou na combinação com esses dois medicamentos, quando não obtiveram resultados satisfatórios. O diabético obeso em monoterapia ou combinação de agentes orais com A1c acima de 7% é o melhor candidato, em razão da possibilidade de obter melhor controle acompanhado da perda de peso. Promove intolerância gastrointestinal. Deve-se aplicá-lo pela via SC, antes do desjejum e jantar<sup>30,31</sup>.

## ESCOLHA DO AGENTE ANTI-DIABÉTICO ORAL

A escolha do medicamento deve considerar:

- os valores das glicemias de jejum e pós-prandial e da HbA1c;
- o peso e a idade do paciente;
- a presença de complicações, outros transtornos metabólicos e doenças associadas;
- 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 coincidem quanto às recomendações

iniciais de modificações do estilo de vida associadas ao uso de metformina (A)<sup>32-34</sup>.

– Quando a glicemia for inferior a 150 mg/dl, indicam-se medicamentos que não promovam aumento da secreção de insulina, principalmente se o paciente for obeso (D)<sup>32-34</sup>. Também se recomendam gliptinas com esses níveis glicêmicos por apresentar baixo risco de promover hiperglicemia e não interferir no peso corporal, com um potencial benefício de preservação de células beta (D).

– Quando a glicemia de jejum for superior a 150 mg/dl, mas inferior a 270 mg/dl, a indicação da monoterapia antidiabética oral dependerá do predomínio de insulinoresistência ou de insulinodeficiência/falência das células beta (D)<sup>10,11,16</sup>.

## 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 insulinoresistência. Nesse caso, são mais apropriados os medicamentos anti-hiperglicemiantes, que melhorarão a atuação da insulina endógena, com melhor controle metabólico, evitando ganho ponderal excessivo (D)<sup>10,11,16,32-34</sup>. Outra opção são as gliptinas (D). Para paciente obeso com controle inadequado em monoterapia ou combinação oral, a associação de exenatida pode auxiliar no controle e na perda de peso (D)<sup>30,31,33</sup>.

A associação entre hiperglicemia e perda de peso sinaliza a deficiência de insulina e, em geral, um estágio mais avançado ou mais descompensado da doença. Nessa circunstância, os medi-

camentos secretagogos costumam ser os mais indicados (sulfonilureias ou glinidas), em monoterapia ou terapia combinada (D)<sup>10,11,16,32-34</sup>.

Para aqueles pacientes com glicemia de jejum normal ou próxima do normal, mas com A1c acima do normal, indica-se o uso de medicamentos anti-hiperglicemiantes (metformina ou glitazonas), gliptinas ou aqueles que atuem mais na glicemia pós-prandial (acarbose ou glinidas) (D)<sup>10,11,16,34</sup>.

Com os anos ou década de evolução do DM2, ocorre progressiva redução da capacidade secretória de insulina pelas células beta e a monoterapia pode falhar na manutenção do bom controle metabólico (A)<sup>35,36</sup>.

Assim, há necessidade de combinar medicamentos (idealmente, com mecanismos de ação diferentes) e, algumas vezes, há que se acrescentar um terceiro medicamento oral (D)<sup>8,35,36</sup>. No que tange à escolha de um segundo agente em pacientes com sintomas secundários à hiperglicemia, já se pode recomendar o tratamento insulínico, devendo-se iniciá-lo com insulina basal de ação intermediária ou prolongada, aplicada por via SC antes de jantar ou dormir (D)<sup>32-34</sup>. A SBD adota e recomenda essa postura terapêutica de estímulo à insulino-terapia oportuna e de prevenção da inércia clínica por parte do médico<sup>34</sup>.

## RECOMENDAÇÕES GERAIS PRÁTICAS

Na prática, um paciente pode comparecer à primeira consulta no início da evolução do DM2, quando predomina a insulinoresistência ou, então, com muitos anos de evolução da enfermidade, quando a principal característica é a insulinopenia. A melhor terapia dependerá muito da capacidade secretória de seu pâncreas (Figura 1). Para a fase 1, período inicial do DM2 caracterizado por hiperglicemia

discreta, obesidade e insulinoresistência, a melhor indicação são os medicamentos que não aumentam a secreção de insulina e ganho de peso e a metformina é a droga de escolha (A). No caso de intolerância à metformina, uma outra opção para a monoterapia inicial são as gliptinas (D). Na fase 2, com diminuição da secreção de insulina, é correta a indicação de um secretagogo, possivelmente em combinação com sensibilizadores insulínicos (D). Ainda na fase 2, a insulina basal pode ser outra opção (D). Na fase 3, com a progressão da perda de secreção da insulina, 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)<sup>37-39</sup>. Na fase 4, enfim, quando predomina clara insulinopenia, o paciente deve receber uma ou duas aplicações de insulina de depósito NPH (*neutral protamine Hagedorn*) ou análogos de ação prolongada, 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)<sup>40</sup>. Deve-se observar 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.

Tais 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.

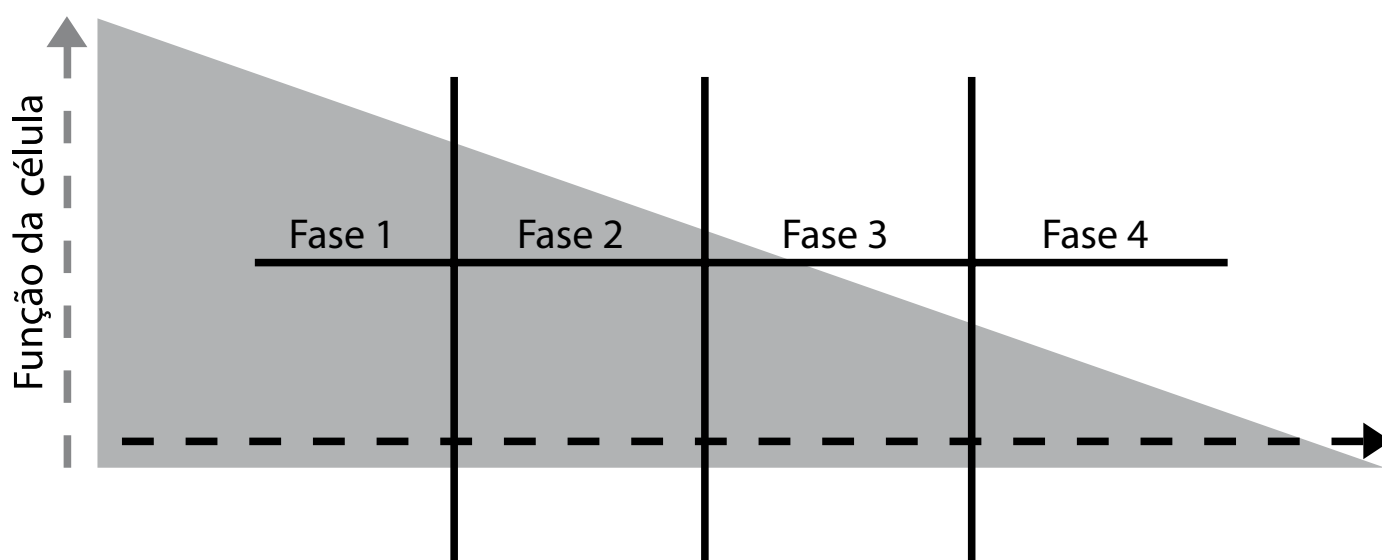


Figura 1. Fases de secreção de insulina na evolução do DM2: reflexos no tratamento.

#### FASES DE SECREÇÃO DA INSULINA NA EVOLUÇÃO DO DM2: REFLEXOS NO TRATAMENTO

Função da célula

Fase 1

Metformina

Rosiglitazona

Pioglitazona

Acarbose

Sitagliptina  
Vildagliptina

Fase 2

Combinações ou monoterapia com sulfonilureias, repaglinida, nateglinida, sitagliptina e vildagliptina

Fase 3

Combinação com insulina noturna

Fase 4

Insulinização plena  
opcional: manter sensibilizador de insulina

#### MANEJO DO DM2 SEGUNDO A GLICEMIA DE JEJUM (SBD)

| Conclusões finais   |                      |
|---|----------------------|
| Conclusão   | Grau de recomendação |
| Para pacientes com diagnóstico recente, modificações no estilo de vida associadas ao uso de metformina são a principal indicação.   | A                    |
| Quando a glicemia for inferior a 150 mg/dl, estão indicados medicamentos que não promovam aumento na secreção de insulina (principalmente em obesos).   | D                    |
| Quando a glicemia de jejum for superior a 150 mg/dl, mas inferior a 270 mg/dl, o tratamento oral irá depender do predomínio da insulinoresistência ou de insulinodeficiência/falência das células beta. | D                    |
| Aos pacientes obesos 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 respondem a monoterapia ou combinação oral, a associação de análogo ou mimético de GLP-1 injetável pode melhorar o controle e a perda de peso.                            | D                    |
| A associação entre hiperglicemia e perda de peso indica o uso de secretagogos em monoterapia ou terapia combinada (sulfonilureias ou glinidas).   | D                    |

## Continuação - Conclusões finais

| Conclusões finais   |                      |
|---|----------------------|
| Conclusão   | Grau de recomendação |
| A pacientes com glicemia de jejum normal ou próximo do normal, mas com A1c elevada, indica-se o uso de um medicamento anti-hiperglicemiante (metformina ou glitazonas), gliptinas ou outros que atuem mais na glicemia pós-prandial (acarbose ou glinidas). | D                    |
| Com os anos de evolução do DM2, ocorrem redução na secreção de insulina com falha na monoterapia e/ou combinação de agentes orais com mecanismos de ação diferentes.  | A                    |
| Quando houver necessidade de combinação terapêutica, a insulina basal noturna é uma opção eficaz associada a um ou mais agentes orais.  | B                    |

## Legenda

- 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

- 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 Editora, 2003.
- Kuusisto J, Mykkanen 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; 358:2545-2559.
- Oliveira JEP, Milech A, (editors). *Diabetes mellitus: clínica, diagnóstico e tratamento multidisciplinar*. São Paulo: Atheneu; 2004.
- Oliveira JEP, Monteiro JBR, Araújo, CGS. Diabetes melito 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,

ADAVA, USA; 2004.

17. 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, Granada-Ayala R, Lee RT, Fonseca VA. Non-hypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med*. 2001; 134: 61-71.

25. Tiikkainen M, Hakkinen AM, Korshennikovva 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: 2457-2471.

27. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes. – An interim analysis. *N Engl J Med*. 2009; 357: 28-38.

28. The BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2503-2515.

29. Nathan DM. Finding new treatments for diabetes: how many, how fast ... how good. *N Engl J Med*. 2007; 356: 437-40.

30. 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: 275-286.

31. Amori RE, Lau J, Pittas GA. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2007; 298: 194-206.

32. 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: 1963-1972.

33. 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.

34. Posicionamento Oficial SBD, n.º 3 – 2009. Algoritmo para o tratamento do diabetes tipo 2, 2009.

35. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352: 837-53.

36. UK Prospective Diabetes Study Group. (UKPDS 24). A 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, metformin therapy in patients newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Ann Intern Med*. 1988; 128: 165-67.

37. Wright A, Burden ACF, Paisey RB, Cull CA, Holman RR, UKPDS Group. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the UKPDS (UKPDS 57). *Diabetes Care*. 2002; 25: 330-6.

38. Yki-Jarvinen H, Kauppila M, Kujan-suu E, Lahti J, Marjanen L, Rajala S, et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin dependent *diabetes mellitus*. *N Engl J Med*. 1992; 327: 1426-33.

39. Yki-Jarvinen H, Riysi L, Nikkile K, Tuloks Y, Vanano R, Heikkil OM. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 *diabetes mellitus*. *Ann Intern Med*. 1999; 130: 386-96.

40. Yu JG, Kruszynska YT, Mulford ML, Olefsky JM. A comparison of troglitazone and metformin on insulin requirements in euglycemic intensively insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 1999; 48: 2414-21.

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

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

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

Por essa razão, muitos diabetologistas recomendam que a terapêutica com insulina seja iniciada quando, a despeito de doses máximas de duas drogas orais utilizadas por alguns meses, o paciente mantiver níveis de HbA1c maiores que 7% (B)<sup>2</sup>. A insulina é a mais efetiva medicação hipoglicemiante conhecida e pode reduzir a HbA1c aos níveis de controle desejáveis a partir de quaisquer níveis de HbA1c iniciais. Não existem doses máximas acima das quais seu efeito terapêutico não ocorra, nem contraindicações a seu uso<sup>3,4</sup>.

De modo geral, em pacientes 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 DM2

O tratamento atual do DM2 se apoia 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), publicado em janeiro de 2009<sup>5</sup> e as diretrizes para o controle do diabetes da American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), publicadas em junho de 2007<sup>6</sup>. Com base nessas recomendações, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) publicou seu posicionamento oficial sobre o tratamento do DM2<sup>7</sup> do qual deriva grande parte das recomendações a seguir. As metas do controle glicêmico, que estão mais rígidas, foram detalhadas na tabela 1.

Tabela 1. Metas de controle glicêmico recomendadas pela SBD\*

|  |   |  |   |
|--|---|--|---|
| A1C inferior a 7%                      | B | Glicemia pré-prandial inferior a 110 mg/dl   | B |
| Glicemia de jejum inferior a 110 mg/dl | B | Glicemia pós-prandial inferior a 1.400 mg/dl | B |

Importante: deve-se atingir essas metas sem aumentar o risco de hipoglicemia.

\*Metas definidas pela AACE<sup>6</sup>.  
Diretrizes da SBD 2009.

## USO DE INSULINA EM DM2

Desde que novos tipos de insulina, com perfis de ação distintos, tornaram-se disponíveis, há a preocupação de que o modo de início da terapêutica insulínica nos pacientes com DM2 venha a se tornar muito complexo e, por isso, ainda mais postergado na prática clínica<sup>2</sup>. Embora os novos análogos ofereçam maiores 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 se pode iniciar a insulinoterapia 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 três meses de início da terapia (B)<sup>7</sup>. Nessa situação, pode-se considerar a associação de insulina basal ao esquema terapêutico, especialmente quando existirem restrições ao uso de outras drogas orais (A).

Considera-se basal a insulina *neutral protamine Hagedorn* (NPH) e os análogos de ação prolongada (glargina ou detemir):

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

- o ajuste da dose de insulina pode ser feito, de preferência pelo próprio paciente, em aumentos de 2 ou 4 U (dependendo do valor das glicemias capilares do jejum, se consistentemente maiores do que 130 ou 180 mg/dl, respectivamente) a cada três dias, até atingir o alvo de glicemia de jejum inferior a 110 a 120 mg/dl, desde que não ocorra hipoglicemia noturna<sup>5</sup>;

- se a glicemia capilar de jejum está dentro do alvo desejado, deve-se verificar os valores antes do almoço, 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 três 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. Se a mensuração antes do jantar for elevada, pode-se acrescentar a insulina NPH ao café da manhã ou insulina de ação rápida ao almoço. Finalmente, se a glicemia capilar ao deitar for acima do normal, deve-se acrescentar insulina de ação rápida ao jantar.

Caso a HbA1c seja igual ou superior a 7% após três meses, deve-se reavaliar as medidas capilares antes das refeições e, se ainda elevadas, pode-se tornar necessária outra aplicação de insulina NPH (C). Se a hemoglobina glicada ainda continua acima da normalidade, deve-se testar

os níveis glicêmicos pré-prandiais e ajustar a insulina rápida pré-prandial.

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

Uma revisão recente de 22 estudos comparando os efeitos da insulina mista ou bifásica, basal ou pré-prandial, ao iniciar a insulinização em pacientes com DM2, mostrou maior queda da HbA1c com a bifásica ou prandial em comparação com a basal, apesar de pior controle da glicemia de jejum, havendo ganho de peso e maior risco de hipoglicemia (B)<sup>8</sup>.

## AGENTES ANTIDIABÉTICOS ORAIS + INSULINA BASAL

Naqueles pacientes com DM2 e glicemia de jejum persistentemente elevada, com HbA1c acima do valor-alvo máximo desejável, apesar do uso de doses máximas de terapêutica oral combinada (dois ou três antidiabéticos orais [ADOs]), deve-se iniciar insulinoterapia.

Quando do início da insulinoterapia combinada, deve-se manter a medicação oral na mesma dosagem (eventualmente reduzida). Uma única

dose de insulina NPH ou análogo de ação prolongada (glargina ou detemir) ao deitar é considerada a estratégia preferencial para iniciar insulino-terapia no DM2 em uso de ADOs (B).

#### ANÁLOGOS DE INSULINA *VERSUS* INSULINA HUMANA (NPH E REGULAR) EM PACIENTES COM DM2

Os análogos de insulina de ação prolongada (glargina e detemir) exibem maior previsibilidade no controle glicêmico que a NPH<sup>9</sup>, além de estarem associados a menor risco de hipoglicemia noturna<sup>10</sup> (B). A insulina glargina, diferentemente da NPH, é uma insulina relativamente livre de pico e parece ser aquela com maior duração de ação. A meia-vida da insulina detemir se prolonga de acordo com o aumento da dose. A duração de sua ação, conforme demonstrado em estudos de *clamp*, é de aproximadamente 20 horas, com diminuição do efeito após 10 a 12 horas. Assim sendo, uma percentagem significativa de pacientes poderá necessitar de duas doses de detemir por dia<sup>11</sup>.

Tanto a insulina glargina quanto a detemir oferecem benefício no que tange a menor ganho de peso quando comparadas à insulina NPH, e os dados favoráveis à insulina detemir, nesse particular, parecem ser mais consistentes, com resultados significativos mesmo após um ano de tratamento<sup>7,11,12</sup> (B). 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 ou também pela redução ou desaparecimento da glicosúria.

No tratamento do diabetes do tipo 2, apesar de ambos os análogos de

ação prolongada (principalmente a insulina detemir) ocasionarem menor variabilidade glicêmica e diminuição do risco de hipoglicemia (principalmente noturna), há poucas diferenças em termos de controle glicêmico a longo prazo (níveis de HbA1c) entre essas insulinas e a NPH<sup>7</sup> (B). Alguns autores consideram que podem existir diferenças significativas no resultado do tratamento quando se comparam os análogos às insulinas NPH e regular (R) naqueles pacientes com DM2 que seguem protocolos estritos de terapia e de ajustes de doses de insulina<sup>13-15</sup>.

#### INSULINOTERAPIA PLENA NO DM2

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 glitazonas (rosiglitazona ou pioglitazona) tem permitido controle glicêmico efetivo com doses menores de insulina. Entretanto, cabe ressaltar que a terapêutica combinada de glitazonas e insulina se associa a aumento do peso corporal e edema, podendo elevar o risco de insuficiência cardíaca congestiva (ICC)<sup>16</sup>. O custo/benefício de melhor controle glicêmico *versus* ganho de peso e risco cardiovascular, portanto, deve ser considerado em base individual. As-

sim, 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 que estejam recebendo insulina basal ou pré-misturas, com ou sem metformina, há pesquisas mostrando que a adição de um inibidor da dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4) 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 (Katzeff, ADA 2009, informação pessoal) (B).

Na insulinização plena, é necessário 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 ou asparte) durante o dia para cobrir as necessidades de insulina nas refeições.

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

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

| Nível de evidência | Combinação   | Tempo para administração antes das refeições (min) | Pico de atividade após a administração (horas) | Duração efetiva (horas) |
|--------------------|--|--|--|-------------------------|
| A                  | Novolin 70/30® (Novo Nordisk)<br>(70% de NPH e 30% de regular) | 30   | 4,2 ± 0,39                                     | 10-16                   |
| A                  | Humulin 70/30® (Lilly)<br>(70% de NPH e 30% de regular)        | 30-60  | 4,4 (1,5)                                      | 10-16                   |

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

| Nível de evidência | Combinação  | Tempo para administração antes das refeições (min) | Pico de atividade após a administração (horas) | Duração efetiva (horas) |
|--------------------|---|--|--|-------------------------|
| B                  | Novo Mix® (Novo Nordisk)<br>(70% de asparte/protamina e 30% de asparte) | 10-20  | 2,2 (1-4)                                      | 10-16                   |
| B                  | Humalog Mix 25® (Lilly)<br>(75% de lispro/protamina e 25% de lispro)    | 15-30  | 2,6 (1-6,5)                                    | 10-16                   |
|                    |   |  |  |                         |
|                    | Humalog Mix 50 Lilly® (50% de lispro/protamina e 50% de lispro)         |  |  |                         |
| B                  |   | 15 - 30  | 2,0  | 10-16                   |

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, principalmente a pacientes portadores de DM2.

Pré-misturas podem, ainda, ser úteis a pacientes com dificuldades visuais que tenham problemas com o acerto de doses, bem como a idosos ou pacientes com dificuldades motoras que possam compro-

meter sua capacidade de efetuar misturas corretas dos dois tipos de insulina (ultrarrápida ou rápida e intermediária)<sup>18</sup>.

Quando se utiliza seringa para a aplicação de insulina, a fim de obter combinações de doses de insulina com relação NPH/Regular diferente de 70/30, estas podem ser misturadas na mesma seringa, permitindo melhor ajuste de dose e controle dos níveis de glicemia pós-prandial. Não se recomenda a mistura de análogos de ação ultrarrápida com insulina NPH na mesma seringa, a não ser que seja aplicada imediatamente depois, à medida que essa não é uma mistura estável.

Pacientes idosos e/ou de baixa escolaridade podem apresentar dificuldades em conseguir preparar a quantidade exa-

ta de cada uma das insulinas prescritas, o que resulta em mau controle glicêmico. Com a disponibilidade de canetas, que são dispositivos bastante precisos, existe 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 por dia<sup>14</sup>, dependendo do grau de resistência à insulina e, particularmente, do grau de obesidade, sendo tanto maior quanto mais alto for o índice de massa corporal (IMC) e sendo menor quando da associação ao esquema de tratamento com drogas que diminuam 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 da automonitoração 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 (Tabela 4).

Tabela 4. Esquemas mais utilizados na insulinalização do DM2 e doses iniciais de insulinas basal e prandial

| Antes do<br>desjejum  | Antes do almoço   | Antes do jantar   | Ao deitar         |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|
| 1. R/Ur, 2x/dia + NPH, 2x/dia                                 |                   |                   |                   |
| NPH<br>R/Ur   |                   | R/Ur              | NPH               |
| 2. R/Ur, 3x/dia + NPH, 2x/dia                                 |                   |                   |                   |
| NPH   |                   |                   | NPH               |
| R/Ur  | R/Ur              | R/Ur              |                   |
| 3. R/Ur, 3x/dia + NPH, 3x/dia                                 |                   |                   |                   |
| NPH   | NPH               |                   | NPH               |
| R/Ur  | R/Ur              | R/Ur              |                   |
| 4. Regime basal - <i>bolus</i> com NPH + R/Ur                 |                   |                   |                   |
|   | 70% da dose total | 70% da dose total |                   |
| 30% de R/Ur   | 20% de R/Ur       | 20% de R/Ur       | NPH               |
| 5. Regime basal - <i>bolus</i> com glargina ou detemir + R/Ur |                   |                   |                   |
|   | 50% de dose total |                   | 50% de dose total |
| 15% de R/Ur   | 20% de R/Ur       | 15% de 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% de R/Ur   | 40% de R/Ur       | 30% de R/Ur**     |                   |

\*\* A terceira dose deverá ser da asparte bifásica ou de Lispro bifásica Mix 25°, mesmo que as duas doses fornecidas antes do café da manhã sejam da Lispro bifásica Mix 50°.

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

da tarde, 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.

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

mular a secreção fisiológica de insulina, múltiplas aplicações diárias (três ou mais aplicações/dia) de insulina de ação ultrarrápida antes das refeições e de ação intermediária (NPH) ou de ação prolongada (glargina ou detemir) para a suplementação basal, obtendo-se, assim, melhor controle glicêmico<sup>19</sup>.

Nesses casos, a proporção de insulina por período (café da manhã, almoço e jantar) é semelhante. Pode-se também, quando existe hipoglicemia no início da madrugada ou hiperglicemia de manhã, desdobrar a terceira aplicação, mantendo a insulina rápida ou ultrarrápida no jantar e passando a NPH para o horário de 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 houver exaustão pancreática, o tratamento com insulina poderá 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.

Nesses casos, as doses são calculadas somando-se todas as doses de insulina usadas previamente no dia. Assim, se o paciente estiver usando insulina 70/30 (20 U no café da manhã, 16 U no almoço e 20 U no jantar

e, além disso, Humalog® para correção em torno de 12 U por dia), o total seria de 68 U/dia. Metade desse valor ou, idealmente, 40% dele seriam de insulina basal (glargina ou detemir) e os 40% restantes seriam divididos em três aplicações de análogos ultrarrápidos (lispro ou aspart) no horário das refeições.

A insulina glargina seria aplicada geralmente uma única vez ao dia, em horários fixos, podendo ser qualquer horário, e a detemir, geralmente em duas aplicações ao dia, com intervalos em torno de 12 horas. Nenhuma delas pode ser misturada a outras insulinas.

Demonstrou-se que misturas de análogos da insulina controlam os níveis da glicemia de maneira comparável ao das pré-misturas de insulina humana, outrossim levam ao melhor controle glicêmico do que os análogos de ação prolongada e agentes orais, mas os dados clínicos ainda são limitados. Estudos com seguimento longo são necessários para determinar se os efeitos observados no início do tratamento são mantidos a longo prazo<sup>20</sup>.

Finalmente existem estudos que mostraram que a implementação precoce de um tratamento insulínico in-

tensivo, de curta duração por infusão continua subcutânea de insulina ou injeções múltiplas de insulina diária, pode induzir euglicemia sustentada, em pacientes com diabetes do tipo 2 recém-diagnosticado, enquanto sem qualquer medicação antidiabética. Nesses estudos, a remissão do diabetes persistiu por um ano após a suspensão da terapia insulínica em cerca de 46% desses pacientes. Sugeriu-se que a melhora na função das células beta, especialmente a recuperação da primeira fase da secreção de insulina, seria a responsável pela capacidade de a terapia insulínica intensiva induzir a euglicemia sustentada. Entretanto, deve-se indicar que em todas as séries de pacientes que foram estudados, exceto uma, o índice de massa corpórea estava dentro ou pouco acima do intervalo da normalidade (pacientes chineses, sul-coreanos e de Taiwan), o que não é frequente nos países ocidentais, onde a maioria dos pacientes é obesa ao diagnóstico. Pode-se sugerir, ao menos para os pacientes asiáticos, que estes mostravam um fenótipo diferente da moléstia com falência predominante das células beta e muito menos resistência à insulina (C)<sup>21</sup>.

| Conclusões finais  |                      |
|--|----------------------|
| Conclusão  | Grau de recomendação |
| DM2 é uma doença progressiva, podendo evoluir para redução significativa da secreção de insulina que exige a introdução de insulinoterapia   | A                    |
| Recomenda-se introduzir precocemente a insulinoterapia quando os níveis de A1c forem inferiores a 7 para evitar complicações crônicas do diabetes  | B                    |
| O tratamento combinado pela introdução de uma única dose de insulina noturna é considerado uma estratégia preferencial para o início da terapia insulínica no paciente DM2 em uso de ADOs  | B                    |
| Em princípio, os uso análogos de insulina em regime basal- <i>bolus</i> reproduzem melhor a insulinemia fisiológica, exibem maior previsibilidade no controle glicêmico e podem reduzir o risco de hipoglicemias em comparação ao esquema combinado de insulinas NPH + R | B                    |
| As combinações de doses fixas nas preparações pré-misturadas de insulina constituem uma maneira mais simples e útil na introdução de insulinoterapia no paciente DM2, mas não permitem o ajuste separado de cada um de seus componentes                                  | B                    |

## Legenda

- 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. UK Prospective Diabetes Study Group. UK prospective diabetes study 16. Overview of 6 year's therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes*. 1995;44:1249-58.
2. McMahon GT, Dluhy RG. Intention to treat: initiating insulin and the 4-T study [editorial]. Published at: <www.nejm.org>, September 21, 2007.
3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, 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.
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2006;49:1711-21.
5. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203.
6. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE). *Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force*. Medical guidelines for clinical practice for the management of *diabetes mellitus*. *Endocrine Practice*. 2007;13(suppl. 1):3-68.
7. Sociedade Brasileira de Diabetes. Posicionamento oficial no 3 de 2009. Algoritmo para o tratamento do diabetes do tipo 2. Atualização 2009.
8. Lasserson DS, Glasziou P, Perera R, Hplman RR, Farmer AJ. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia*. 2009;52:1990-2000.
9. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med*. 2005;352:174-83.
10. Riddle M, et al. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3080-6.
11. Chapman TM, et al. Insulin detemir. a review of its use in the management of type 1 and 2 *diabetes mellitus*. *Drugs*. 2004;64(22):2577-95.
12. Raslová K, Tamer SC, Clauson P, Karl D. Insulin detemir results in less weight gain than NPH insulin when used in basal-bolus therapy for type 2 *diabetes mellitus*, and this advantage increases with baseline body mass index. *Clin Drug Investig*. 2007;27(4):279-85.
13. Oikine R, et al. A critical appraisal of the role of insulin analogues in the management of *diabetes mellitus*. *Drugs*. 2005;65(3):325-40.
14. Holleman E, Gale AM. Nice insulins, pity about the evidence. *Diabetologia*. 2007;50:1783-90.
15. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with *diabetes mellitus*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004. Art. n. CD003287. DOI 10.1002/14651858.CD003287.pub4.
16. Fonarow G. Approach to the management of diabetic patients with heart failure: role of thiazolidinediones. *Am Heart J*. 2004;148:551-8.
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. *Clin Ther*. 1999;21:523-34.
18. Gabbay MAL, Dib SA. Insulinoterapia no diabetes tipo 1. In: Lyra R, Cavalcanti M. *Diabetes mellitus*. 1. ed. Rio de Janeiro: Diagraphic, 2006. p. 265.
19. Sociedade Brasileira de Diabetes. Insulinoterapia intensiva e terapêutica com bombas de insulina. Atualização brasileira sobre diabetes 2006. Rio de Janeiro: Diagraphic, 2005.

20. Qayyum R, Bolen S, Maruthur N, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of premixed insulin analogues in type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 2008;149:1-12.

21. Wajchenberg BL. Clinical approaches to preserve b-cell function in diabetes. In: *Advances in experimental biology and medicine*. In: Islam S. The islets of Langerhans. In press.

# Tratamento combinado: drogas orais e insulina no *diabetes mellitus* do 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)<sup>1</sup>. Todavia, nem sempre se obtém a necessária manutenção persistente da glicemia em níveis que espelhem o fisiológico, exigindo-se diferentes estratégias terapêuticas que variam de acordo com a fase da história natural da doença.

O diabetes tipo 2 (DM2) é uma doença de característica progressiva cuja história natural da perda crescente da capacidade secretora de insulina se inicia muitos antes do diagnóstico clínico da doença<sup>1</sup>. 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 betapancreáticas, que geralmente ocorre com o evoluir da doença, torna-se necessária a introdução de drogas antidiabéticas orais (DAOs) ou insulinização exógena (A)<sup>2</sup>. Quando o controle glicêmico persiste inadequado, apesar do uso de DAOs isoladamente ou em terapia combinada, indica-se insulinoterapia (A)<sup>2</sup>. 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 resistência à insulina, aumento da secreção pancreática de insulina e redução da secreção hepática de glicose.

Apesar de existir elevado número de publicações a respeito, a análise de seus resultados não é plenamente conclusiva. Há vários resultados conflitantes de acordo com a grande diferença das metodologias e do desenho de estudo utilizados, a falta de estudos randomizados, a diversidade de esquemas e medicamentos empregados, além dos inúmeros esquemas de doses e de tipos de insulina usados nas comparações. Dentro desse contexto, será realizada uma análise de informações disponíveis relativas a eficácia e suas ações no ganho de peso e no risco de hipoglicemias.

## 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. Que

são as drogas com maior número de anos de utilização e mais amplamente empregadas. Três revisões realizadas na década de 1990 que compararam os efeitos da adição de insulina a sulfonilureia com a introdução da insulino-terapia isolada obtiveram resultados controversos. Enquanto Peters e Davidson<sup>3</sup> concluíram que não se deveria utilizar tratamento combinado com sulfonilureias, por apresentar resultados pouco expressivos, em pacientes com DM2 que usavam insulina, Pugh et al.<sup>4</sup> e Johnson et al.<sup>5</sup> recomendavam-no, considerando sua melhor eficácia (B). Mais recentemente, após publicação de Yki-Jarvinen em 2001 (B)<sup>6</sup>, 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*), que apresentava não somente maior eficácia, mas também menor risco de hipoglicemias e ganho de peso, além de maior receptividade dos pacientes à nova terapia, quando comparada à introdução de terapia exclusiva com insulina (B)<sup>6</sup>. Entretanto, esses achados não foram consistentemente confirmados por outras publicações.

Recentemente, em extensa revisão de literatura, em estudo de metanálise da Biblioteca Cochrane, Goudswaard et al. (B)<sup>7</sup>, ao avaliarem 1.911 pacientes em 13 estudos controlados e randomizados para o uso isolado de insulina e tratamento combinado com DAOs, que incluía sulfonilureia (75%), metformina (4%) ou ambas (21%), fizeram uma análise mais extensa e pormenorizada do tema, considerando 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 de sua avaliação.

Com relação ao controle glicêmico, em 21 comparações de 13 estudos de sua revisão sistemática, a metanálise de Goudswaard et al. (B)<sup>7</sup> não observou benefícios estatisticamente significativos no uso combinado de insulina *neutral protamine Hagedorn* (NPH) *bedtime* e DAOs em relação ao uso de insulino-terapia isolada (uma ou duas injeções diárias). A exceção foi um estudo (B)<sup>6</sup> que, combinando insulina e metformina, observou redução significativa nos níveis de hemoglobina glicada (A1c) e na dose de insulina administrada. Entretanto, o autor comenta que tal estudo não se tratava de um protocolo de intenção de tratamento a um alvo preestabelecido, 21% dos pacientes incluídos abandonaram o estudo antes de concluído e os resultados deveriam ter sido interpretados com cuidado. 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, ao se utilizar duas doses diárias de insulina (NPH ou mistura), o tratamento favoreceu essa última (A1c: - 0,4%). Não se chegou a um resultado conclusivo quanto à qualidade de vida relatada em quatro estudos.

De maneira geral, a terapia combinada se associou à redução relativa de 46% no requerimento diário de insulina comparada à monoterapia com insulina. Quando comparado aos regimes de NPH aplicada duas ou mais vezes ao dia, o efeito poupador de insulina do TC de sulfonilureia associada ou não à metformina se mostrou superior ao uso isolado de metformina (B)<sup>7,8</sup>. Por permitir controle glicêmico semelhante ao da insulino-terapia em uma dose diária, do ponto de vista prático o TC com uma injeção de insulina NPH ao deitar se mostra potencialmente útil ao médico que

assiste o portador de DM2, como forma de vencer barreiras de resistência à introdução da insulino-terapia<sup>7,8</sup>.

No que concerne ao risco de hipoglicemias, apesar da heterogeneidade dos critérios de sua definição, dos 14 estudos publicados que as reportaram, 13 indicaram não haver diferença significativa de episódios hipoglicêmicos sintomáticos ou bioquímicos entre o uso de insulina isolada ou combinada às DAOs. Apenas um estudo que associou insulina a metformina observou menor frequência de episódios hipoglicêmicos no TC em relação ao uso de insulino-terapia isolada, apesar de ter observado melhoria significativa do controle glicêmico (C)<sup>6,7</sup>.

Em 10 estudos (13 comparações), a análise global do incremento de peso corporal sugere que os pacientes que utilizaram insulina em uma dose noturna apresentaram ganho de peso significativamente maior do que os grupos de pacientes que fizeram uso de insulina em uma dose noturna, tanto associada à metformina quanto à sulfonilureia. Nas demais comparações, não se observaram diferenças quanto ao ganho de peso no tratamento combinado com sulfonilureia ou metformina com múltiplas doses de insulina. 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)<sup>9-13</sup>. Em todos esses estudos, observou-se menor ganho de peso no tratamento combinado. Quanto aos efeitos adversos e de abandono do

protocolo a eles devidos, poucos estudos o relataram sistematicamente, prejudicando sua avaliação.

Nos comentários finais do estudo de metanálise, os autores concluem que, em pacientes com DM2, o uso de terapia combinada com metformina, sulfonilureias ou ambas apresenta resultados semelhantes aos da insulino-terapia em monoterapia, ocorrendo 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)<sup>7</sup>.

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

## 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%).

Entretanto, poucos são os estudos controlados que comparam o uso de TZDs com o uso isolado de insulina, além de que a aprovação do produto não recomenda seu uso em pacientes que utilizam insulina. Em um grupo de 88 portadores com DM2 no qual se comparou o uso isolado de insulina e TC com troglitazona ou metformina, demonstraram-se redução dos níveis de A1c significativamente maior e requerimento menor da dose de insulina no grupo com TC com essa droga<sup>14</sup>. Em outro estudo randomizado que avaliou 281 pacientes em controle glicêmico inadequado com sulfonilureia comparando o uso de insulina pré-mistura isolada ou combinada com pioglitazona por 18 semanas de tratamento, observou-se redução significativa nos níveis de A1c no grupo com terapia combinada. Entretanto, no grupo que utilizou pioglitazona, verificou-se significativo ganho de peso (B)<sup>15</sup>.

### GLINIDAS

O uso de glinidas (repaglinidas e nateglinidas) em adição à insulina demonstrou-se benéfico no controle glicêmico de pacientes que ainda dispõem de reserva de secreção de insulina (B)<sup>16,17</sup>. Contudo, a análise conclusiva desse achado é prejudicada em razão do pequeno número de estudos randomizados<sup>17,18</sup>. Em recente estudo de metanálise sobre o uso de glinidas, em que somente se compararam o uso de insulina combinada com glinidas e o tratamento combinado de insulina com outras DAOs (TZDs, metformina e acarbose), não se observou vantagem

consistente em favor 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<sup>18</sup>.

### OUTROS ANTIDIABÉTICOS ORAIS

Poucos são os estudos randomizados controlados com longa duração e elevada casuística de pacientes e com de Ido tratamento combinado de inibidores da  $\alpha$ -glicosidases ou com incretinas com insulina, de forma que não há evidências sobre as potenciais vantagens de seu emprego.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

O TC de insulina com DAOs permite controle comparável ou até superior ao uso isolado de insulina, especialmente quando esta é administrada em dose diária. TC com metformina potencialmente seria mais efetivo em obter melhor controle glicêmico associado a menor ganho de peso e frequência de hipoglicemia. Comparado à monoterapia com insulina, TC pode reduzir o requerimento diário de insulina, especialmente com o uso de sulfonilureia ou TZDs. TC com uma dose noturna de insulina pode auxiliar o clínico a vencer a resistência do paciente ao uso desse hormônio. Apesar dos inúmeros estudos e das potenciais vantagens de seu emprego, faltam evidências mais sólidas para que se possa recomendar sistematicamente determinada forma ou regime de tratamento com base no TC de DAOs com insulina.

| Conclusões finais  |                      |
|--|----------------------|
| Conclusão  | Grau de recomendação |
| As complicações crônicas do diabetes podem ser evitadas ou retardadas através da manutenção do bom controle glicêmico. | A                    |

## Continuação - Conclusões finais

| Conclusões finais  |                      |
|--|----------------------|
| Conclusão  | Grau de recomendação |
| O DM2 é uma doença de característica progressiva de forma que com o evoluir da afecção é necessária a introdução da insulino-terapia.  | A                    |
| A pacientes em monoterapia e especialmente em 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, de menos episódios de hipoglicemia e maior receptividade à introdução da insulino-terapia. | B                    |
| O uso da TC de ADO com insulina é potencieamente uma alternativa no tratamento insulínico feito em monoterapia, mas é menos eficaz ao tratamento insulínico em doses múltiplas de insulina.  | B                    |
| O tratamento combinado com sulfoniureias 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 uma dose de insulina mostrou menor risco de hipoglicemias noturnas.  | C                    |

## Legenda

- 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. 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.

2. 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.

3. Peters AL, Davidson MB. Insulin plus sulfonylurea agent for treating type 2 diabetes. *Ann Int Med*. 1991;115(1):45-53.

4. Pugh JA, Davidson MB, Sawyer J, Ramirez G, Tuley M, Friedberg SJ. Is

combination of sulfonylurea and insulin useful in NIDDM patients? A meta-analysis. *Diabetes Care*. 1992;15:953-9.

5. 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.

6. Yki-Jarvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(4):758-67.

7. 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.

8. Goudswaard AN, Stolk RP, Zuit-

thoff 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.

9. Eskesen S, Kelsberg G, Hitchcock K. What is the role of combination therapy (insulin plus oral medication) in type 2 diabetes? *J Clin Pract*. 2006;55(11):1001-3.

10. 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. 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.
15. Raz I, Stranks S, Filipczak R, et al. Efficacy and safety of biphasic insulin aspart 30 combined with pioglitazone in type 2 diabetes in type 2 diabetes poorly controlled on glibenclamide (glyburide) monotherapy or combination therapy an 18-week randomized open label study. *Clin Ther.* 2005;27: 1432-43.
16. De Luis DA, Aller R, Cuellar L, et al. Effect of repaglinide addition to NPH insulin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24:1844-5.
17. 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.
18. 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.

# Diabetes mellitus do tipo 2 no jovem

Observa-se aumento da incidência de *diabetes mellitus* (DM) entre crianças e adolescentes em diversas comunidades. Esforços são empreendidos, em vários níveis, com o objetivo de se detectar os fatores responsáveis pela eclosão da doença nessa faixa etária passíveis de correção ou intervenção. Paralelamente ao número cada vez maior de casos, observam-se citações de surgimento de *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) em jovens, inicialmente há duas décadas, num grupo homogêneo com suscetibilidade à doença – índios americanos e canadenses –, e há dez anos envolvendo minorias étnicas, principalmente americanos de origem hispânica, afro-americanos e, paralelamente, descrição do aumento em vinte vezes na incidência de DM2 na população de adolescentes japoneses. No Japão, DM2 em jovens já é mais comum que DM1. Apesar de se terem feito novos relatos de DM2 em jovens europeus (A)<sup>1</sup>, sua prevalência é ainda inferior à da população americana, onde representam 8% a 45% dos novos casos de diabetes (A)<sup>2</sup>.

No Brasil, entretanto, os estudos ainda são raros. Recentemente, avaliou-se um grupo de aproximadamente cem adolescentes com antecedentes familiares para DM2 e outros fatores de risco para o desenvolvimento da doença e não se verificou nenhum caso de diabetes (B)<sup>3</sup>.

De qualquer modo, atualmente até autores americanos questionam a afirmação de que estaria havendo uma epidemia de DM2 em jovens. No maior e mais recente estudo populacional sobre a incidência de diabetes na juventude (0 a 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. Nesse grupo de alto risco, a incidência tem aumentado significativamente (A)<sup>4</sup>.

O incremento na prevalência da obesidade na adolescência registrado nos últimos anos explicaria, em grande parte, o avanço de DM2 nas populações jovens, assim como o desenvolvimento da síndrome metabólica associada a doenças cardiovasculares na maturidade (B, C)<sup>5-7</sup>. Estudos recentes em adolescentes com DM2 evidenciam o profundo efeito do diabetes e da obesidade sobre a complacência vascular que aumenta a rigidez dos vasos, demonstrando que DM2 de início precoce pode ser mais agressivo do ponto de vista cardiovascular em adultos (A, C, B)<sup>8-10</sup>. As elevadas taxas de obesidade na infância e na adolescência relacionam-se a sedentarismo crescente e mudança nos hábitos alimentares, frequentemente com dietas hipercalóricas e hipergordurosas (B)<sup>11</sup>.

Os possíveis candidatos que ligam a obesidade à alteração do metabolismo dos carboidratos seriam os ácidos graxos livres aumentados, as citocinas inflamatórias e os baixos níveis de adiponectina. A transição de tolerância normal à glicose para intolerância à glicose e, dessa etapa, para o diabetes se associa a aumento significativo de peso. Tal incremento tem efeito sobre os níveis glicêmicos, independentemente de mudanças na sensibilidade insulínica ou na demanda de células beta (C)<sup>12</sup>. Por isso, um quarto das crianças obesas e 22% dos adolescentes obesos apresentam intolerância à glicose (B)<sup>13</sup>.

Uma das grandes preocupações do diagnóstico de DM2 em jovens é que algumas comorbidades como nefropatia são comuns tanto em crianças como em adultos com DM2. Esse desenvolvimento de complicações precoces terá implicações para o restante da vida da criança, acarretando maiores gastos no orçamento da saúde pública (A)<sup>14</sup>.

## FISIOPATOLOGIA

O DM2 clássico caracteriza-se pela combinação de resistência à ação da insulina (RI) e incapacidade das células beta em manter adequada secreção desse hormônio (B)<sup>15</sup>. Em pacientes jovens com DM2, demonstra-se comprometimento tanto da sensibilidade insulínica como da função das células beta, além de aumento da produção de glicose hepática. Em comparação com o grupo de adolescentes obesos não diabéticos, o prejuízo na função das células beta parece ser de maior magnitude relativamente à sensibilidade insulínica (C)<sup>16</sup>. Na expressão da RI, demonstra-se a relação de alguns fatores (genéticos, étnicos, puberdade, obesidade e peso ao nascimento) pela presença de hiperinsulinemia em parentes de primeiro grau, não diabéticos, de pacientes com DM2 (fatores genéticos) (C)<sup>17</sup>, pela sensibilidade à insulina 30% menor em afro-americanos que em caucasianos (fatores étnicos explicam a maior prevalência de DM2 nos grupos minoritários) (C)<sup>18</sup>, pela idade média dos jovens ao diagnóstico de DM2, de aproximadamente 13 anos, que coincide com o período de RI relativa, em que há diminuição de aproximadamente 30% da ação da insulina (puberdade) (C)<sup>19</sup>, pela presença de níveis aumentados de insulina de jejum e resposta exagerada da insulina à glicose endovenosa (obesidade) (A)<sup>20</sup> e pela presença de baixo peso ao nascer,

o que aumenta em sete vezes o risco de RI na vida adulta. Um estudo efetuado no Centro de Diabetes da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), em crianças e adolescentes da Grande São Paulo, evidenciou elevação na resistência à ação da insulina em portadores de excesso de peso com antecedentes familiares de DM2, sugerindo que nessa faixa etária, como se observou em adultos, a obesidade pode dificultar a ação da insulina (C)<sup>21</sup>, condição de risco para o desenvolvimento de diabetes. Antecedentes familiares têm papel fundamental na ocorrência de 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)<sup>22</sup>. Também se observou que irmãos com sobrepeso de jovens com DM2 têm o quádruplo do risco de apresentar intolerância à glicose que outras crianças com sobrepeso. Tal fato alerta para uma abordagem preventiva específica a se adotar nesse grupo de alto risco (B)<sup>23</sup>.

## QUADRO CLÍNICO

A idade de maior incidência de DM2 em jovens é próxima dos 13 anos, guardando relação com o estágio III da classificação de Tanner, numa proporção de 2:1 em meninas. Crianças com DM2 são geralmente assintomáticas ou oligossintomáticas por longos períodos, e 50% dirigem-se a 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.

Aproximadamente 33% dos pacientes apresentam cetonúria no diagnóstico e 5% a 25% podem evoluir para cetoacidose. Nesses casos, pode-se realizar

diagnóstico diferencial com DM1 durante a história clínica ou a evolução da doença, à medida que a necessidade diária de insulina diminui além do esperado no período de lua de mel habitual (D)<sup>24</sup>.

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

A Acanthosis nigricans, presente em quase 90% dessas crianças, é uma manifestação cutânea de resistência à insulina que consiste em hiperpigmentação de aspecto aveludado, com espessamento das regiões flexurais do pescoço, axilas e área inguinal (B)<sup>25</sup>.

Desordens lipídicas, caracterizadas por aumento de colesterol total e LDL-C (*low density lipoprotein* [LDL]), assim como dos triglicérides e da hipertensão arterial sistêmica, também ocorrem em crianças com DM2 numa frequência de 6% a 15% (C)<sup>26</sup>.

Sinais da síndrome dos ovários policísticos com hirsutismo e distúrbios menstruais associados a baixos níveis plasmáticos de globulina ligadora dos hormônios sexuais (GLHS) e predominância do hormônio luteinizante ou alteração ultrassonográfica estão presentes em 26% das meninas (C)<sup>27</sup>.

Finalmente, a microalbuminúria pode ocorrer em 20% a 40% dos jovens com DM2 nos primeiros anos após o diagnóstico (B)<sup>28</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Na maioria dos pacientes, o diagnósti-

co de DM2 poderá basear-se na apresentação clínica e no curso da doença. Deve-se suspeitar do diagnóstico de DM2, sobretudo em pacientes adolescentes, negros, obesos, muitas vezes sem queixas clínicas, com história familiar positiva para a doença e que apresentam hiperglicemia e/ou glicosúria em exame de rotina.

Deve-se diferenciar os indivíduos com Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) de jovens com DM2. 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. A forma 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 vários anos antes da eclosão do diabetes. Estima-se que as variantes MODY correspondam a 1% a 5% de todas as formas de DM nos países industrializados (B)<sup>29</sup>.

Num 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 for obeso, outros testes poderão ser necessários, como a determinação do peptídeo C de jejum e, ocasionalmente, a dosagem de autoanticorpos contra as células beta. Nos jovens com DM2, geralmente os autoanticorpos não estão presentes e os níveis de peptídeo C encontram-se comumente normais ou elevados, apesar de não tão elevados como se espera para o grau de hiperglicemia. Deve-se efetuar dosagem de peptídeo C após compensação clínica, com glicemia de jejum próxima de 120 mg/dl, para se descartar possível efeito

glicotóxico sobre as células beta.

Assim, valores do peptídeo C no jejum superiores a 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)<sup>30</sup>. Os autoanticorpos positivos contra insulina, descarboxilase do ácido glutâmico (DAG) ou tirosinofosfatase (IA2) estão presentes em 85% a 98% dos pacientes com DM1 de origem autoimune. Já em obesos com história sugestiva de DM2 que desenvolveram cetoacidose ao diagnóstico, a prevalência de autoanticorpos (anti-ilhotas [ICA], anti-IA2 e anti-DAG 65) é, no máximo, de 15% (C)<sup>31</sup>. No entanto, estudos europeus encontraram pelo menos um anticorpo positivo em 36% dos adolescentes diagnosticados como DM2 (B)<sup>32</sup>. No estudo Search for Diabetes in Youth Study, a avaliação de indivíduos diabéticos com menos de 20 anos de idade revelou positividade para anticorpo DAG em 66% dos com DM1 e 22% dos com DM2. Além disso, um terço dos jovens com DM2 utilizava insulina e somente 22% dos com DM1 não apresentavam insulina endógena, sugerindo que grande parcela desses jovens parece apresentar diabetes de etiologia mista (A)<sup>33</sup>.

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

Na infância, o diagnóstico de DM2 deverá ser feito considerando-se critérios clínicos como idade e sexo do paciente, presença de obesidade e história familiar positiva para DM2. Em razão da elevada miscigenação brasileira, até o momento não há dados para considerar a cor como fator de risco.

Após esses critérios, os casos duvidosos, principalmente aqueles com

cetoacidose inicial, devem submeter-se à pesquisa para avaliar a função das células beta mediante dosagem do peptídeo C e da detecção de marcadores do processo autoimune a partir da pesquisa de autoanticorpos anti-ilhota (anti-DAG, 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 superior a 120% do ideal para estatura) que apresente dois ou mais dos fatores de risco a seguir: história familiar positiva para DM2 em parentes de primeiro ou segundo grau; grupo étnico de risco (índios americanos, afro-americanos, hispânicos, asiáticos/habitantes de ilhas do pacífico); sinais de RI ou condições associadas à RI (Acanthosis nigricans, hipertensão arterial, dislipidemia, síndrome dos ovários policísticos). Dever-se-á realizar a triagem, preferencialmente, com glicemia de jejum, a cada dois anos, com início após os dez anos de idade (D)<sup>34</sup>.

Os níveis para a glicemia de jejum, com base nos critérios atualmente adotados para o diagnóstico de DM2, são os mesmos para adultos ou crianças.

Entretanto, é interessante comunicar que na classificação, em percentis, das glicemias de jejum obtidas em um grupo de 305 crianças e adolescentes normais da Grande São Paulo, apenas 5% estão entre 106 e 108 mg/dl (C)<sup>21</sup>.

## TRATAMENTO

As metas para o tratamento de DM2 em jovens não diferem das propostas para DM1, tais como manter o jovem assintomático, prevenir complicações agudas e crônicas da hiperglicemia tentando alcançar normoglicemia, sem hipoglice-

mias frequentes, e manter um ritmo normal de crescimento e desenvolvimento, além do controle de peso. Entretanto, vários são os desafios enfrentados no tratamento de jovens com DM2. A natureza insidiosa da síndrome, o atraso na procura por assistência médica e o reconhecimento tardio da doença pelo pediatra, ainda pouco familiarizado com a doença, estão entre os fatores considerados nesse sentido. Adolescentes, quando da eclosão da doença, já possuem um padrão de comportamento estabelecido em relação à alimentação e à atividade física. A resistência às mudanças de hábitos, somada às características próprias da idade e, ainda, ao fato de esses indivíduos não se sentirem doentes o suficiente, concorre para a baixa adesão ao tratamento.

O ponto fundamental do tratamento é alterar o 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. Exercícios aumentam a sensibilidade periférica à insulina mediante diminuição da massa gorda.

O tratamento com dieta e exercícios é bem-sucedido quando o paciente mantém crescimento normal, com controle de peso, glicemia de jejum próxima à normalidade (inferior a 120 mg/dl) e hemoglobina glicada próxima de seus valores normais. Quando não se atingem as metas do tratamento apenas com mudanças do estilo de vida, deve-se indicar terapia farmacológica.

O tratamento medicamentoso de DM2 em crianças e adolescentes é ainda alvo de discussões. De modo geral, as condutas baseiam-se na experiência obtida com o tratamento de adultos e poucos trabalhos na faixa etária pediátrica.

Como os adolescentes com DM2 são hiperinsulinêmicos, a primeira escolha medicamentosa recai sobre a metformina (C)<sup>35</sup>, a qual age mediante 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 betapancreáticas. Em relação às sulfonilureias, esse medicamento tem a vantagem de reduzir igualmente a hemoglobina glicada, sem os riscos da hipoglicemia, e de contribuir para a diminuição do peso ou, pelo menos, para sua manutenção. Além disso, favorece a redução dos níveis de LDL-C e triglicérides e contribui para normalizar as alterações ovulatórias em meninas com síndrome dos ovários policísticos. Em um estudo multicêntrico, confirmaram-se a segurança e a efetividade da metformina no tratamento de DM2 pediátrico<sup>36</sup>. Os efeitos colaterais encontrados em até 25% dos jovens foram diarreia e/ou dor abdominal no início do tratamento, sendo reduzidos significativamente com o tempo e a diminuição das doses de metformina. A acidose láctica é uma complicação rara, porém grave, por isso se contraindica metformina a pacientes com diminuição da função renal ou hepática e na presença de hipóxia ou infecção intensa.

Recentemente, utilizaram-se tiazolidinedionas com sucesso, em especial rosiglitazonas, em adolescentes obesos com DM1, diminuindo a RI e aperfeiçoando o controle metabólico (C)<sup>37</sup>. Tais medicamentos melhoram a sensibilidade insulínica periférica nos músculos e no tecido adiposo, agindo mediante a ativação do receptor ativado pelo proliferador de peroxissomos (RAPP- $\gamma$ ), e demonstram ser uma boa opção a pacientes jovens com DM2, assim como já o são a adultos diabéticos. Dever-se-á utilizar insulina em todos os casos com quadro clínico muito sintomático, nos quais houver, inicialmente, cetoacidose e

glicemias superiores a 300 mg/dl. Após a caracterização do DM2 em jovens, deve-se descontinuar a dose de insulina progressivamente, à medida que o paciente permaneça euglicêmico, até a retirada completa, quando então o paciente se manterá com dieta e exercícios associados à metformina, se necessário. Numa população adulta americana, demonstrou-se que intervenção na mudança do estilo de vida (dieta associada a exercícios físicos) foi mais efetiva que tratamento medicamentoso para reduzir a incidência de diabetes (D)<sup>38</sup>, assim como também na população obesa pediátrica (A)<sup>39</sup>.

Está em andamento o estudo Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY), o qual recruta pacientes jovens recém-diagnosticados com DM2. Os pacientes são randomizados em três braços de tratamento: apenas metformina, metformina mais rosiglitazona ou metformina mais mudanças no estilo de vida. Os objetivos finais como falência ao tratamento, sensibilidade à insulina, composição corporal, medidas comportamentais e psicossociais, além dos riscos cardiovasculares, permitiram maior avanço na terapêutica desses jovens (B)<sup>40</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Até o momento, pode-se afirmar que DM2 em jovens restringe-se a grupos minoritários, não se devendo utilizar o termo epidemia. No entanto, há uma epidemia de obesidade na infância associada a patologias como hipertensão, dislipidemia e doença gordurosa do fígado, mais comuns que DM2. Desse modo, ao avaliarem um jovem com sobrepeso, os médicos devem considerar um quadro metabólico mais amplo e outras intervenções, além do peso, para diminuir os riscos das condições associadas.

| Conclusões finais   |                      |
|---|----------------------|
| Conclusão   | Grau de recomendação |
| Não há epidemia mundial de DM2 em jovens. A incidência é alta em grupos minoritários étnicos, como índios americanos, afro-americanos e os de origem asiática   | A                    |
| A incidência aumentada de DM2 em jovens se associa a incremento da prevalência de obesidade, sedentarismo e dieta rica em gorduras  | A                    |
| DM2 acomete especialmente jovens obesos durante a puberdade, que apresentam sinais de resistência insulínica, como acantose nigricans, dislipidemia caracterizada por aumento de triglicérides e diminuição de HDL-C, hipertensão e síndrome dos ovários policísticos | B                    |
| O ponto fundamental do tratamento é a alteração do estilo de vida, incluindo modificações dietéticas e aumento da atividade física  | B                    |
| A metformina mostrou-se uma droga segura na faixa pediátrica, sendo a primeira opção medicamentosa para jovens com DM2  | C                    |

#### Legenda

- 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

- Pinhas-Hamel O, Zeitler P. The global spread of type 2 *diabetes mellitus* in children and adolescents. *J Pediatr*. 2005;146:693-700.
- 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.
- 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.
- Dabela D. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007;297:2007;217 (27):16-24.
- Goran MI, Davis J, Kelly L, et al. Low prevalence of pediatric type 2 diabetes. Where's the epidemic? *J Pediatr*. 2008;152:753-55.
- 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.
- 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-Tyrrell K, Janosky J, Silva A. 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.
- 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.
- 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.

14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Arslanian SA, Suprasongsin C. Differences in the vivo insulin secretion and sensitivity of healthy black versus white adolescents. *J Pediatr*. 1996;129:440-3.
18. Eriksson J, Franssila K, Eksrtrand A. Early metabolic defects in people at increased risk for non-insulin dependent *diabetes mellitus*. *N Engl J Med*. 1989; 321:337-43.
19. Pinhas-Hamiel O, Standifort 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.
20. 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;37:617-23.
21. 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. Tese de doutorado. São Paulo, Universidade Federal de São Paulo, 2001.
22. Rosebloom A, Joe J, Young R, Winter W. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care*. 1999;22:345-54.
23. 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.
24. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care*. 2000;23:381-9.
25. Stuart CA, Glickson R, Smith MM, Bosma AM, Keenan BS, Nagamani M. Acanthosis nigricans as a risk factor for non-insulin dependent *diabetes mellitus*. *Clin Pediatr*. 1998;37:73-80.
26. Ehtisham S, Barrett TG, Shaw NJ. Type 2 *diabetes mellitus* in UK children: an emerging problem. *Diabet Med*. 2000;17:867-71.
27. Shield JPH, Lynn R, Wan KC, Haines L, Barrett TG. Management and 1 year outcome for UK children with type 2 diabetes. *Arch Dis Child*. 2009;94:206-9.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Castells S. Management of hyperglycemia in minority children with type 2 *diabetes mellitus*. *J Pediatr Endocrinol Metabol*. 2002;15(suppl. 1):531-50.
35. 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.
36. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MS. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized control-

led trial. *Diabetes Care*. 2002;25:89-94.

37. Trowig SM, Raskin P. The effect of rosiglitazone on overweight subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:1562-7.

38. Knowler W, Narayan K, Hanson R, Nelson R, Bennett P, Tuomilehto J, et

al. Preventing noninsulin- dependent diabetes. *Diabetes*. 1995;44:483-8.

39. 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.

40. The TODAY Study Group. Treatment options for type 2 diabetes in adolescents and youth: a study of the comparative efficacy of metformin alone or in combination with rosiglitazone or lifestyle intervention in adolescents with type 2 diabetes. *Pediatr diabetes*. 2007;8:74-87.

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

O *diabetes mellitus* do tipo 1 (DM1) é uma doença crônica caracterizada pela destruição parcial ou total das células beta das ilhotas de Langerhans pancreáticas, que resulta na incapacidade progressiva de produzir insulina. Esse processo pode levar meses ou anos, mas só 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 que apresenta determinada genotipagem de antígenos leucocitários humanos (human leukocyte antigen [HLA]) – HLA-DRw3 e DRw4 – e pelo menos dois anticorpos específicos (anti-GAD e anti-IA2) tem 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, tais como poliúria, polidipsia, polifagia, astenia e perda de peso. O período de tempo para determinar a doença normalmente oscila de uma a seis semanas, a contar do início dos sintomas. Em pacientes com sinais e sintomas característicos, o diagnóstico é simples e confirma-se por meio de glicemia plasmática acima de 200 mg%, em qualquer hora do dia, ou glicemia de jejum igual ou superior a 126 mg%.

## TRATAMENTO INSULÍNICO

A insulina é sempre necessária no tratamento do DM1 (atenção para casos de lua de mel) e deve-se instituí-la assim que se fizer o diagnóstico.

O clássico estudo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) mostrou que o tratamento intensivo de DM1, com três ou mais doses de insulina de ações diferentes, é eficaz em reduzir a frequência de complicações crônicas do DM, pois causou diminuição de 76% nos casos de retinopatia, 60% nos de neuropatia e 39% nos de nefropatia nos pacientes tratados intensivamente em relação aos tratados convencionalmente (A)<sup>1</sup>. Acredita-se que essa diferença no aparecimento das complicações crônicas microangiopáticas do DM tenha sido causada por melhor controle metabólico, já que a hemoglobina glicada desses pacientes foi estatisticamente menor no grupo tratado intensiva (8,05%) do que no tratado convencionalmente (9,76%).

No término do DCCT, sugeriu-se que todos os sujeitos continuassem em um outro estudo, denominado Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC), no qual se ofereceu tratamento intensivo a todos. No subgrupo específico de adolescentes (13 a 17 anos), o grau de controle metabólico não variou estatisticamente, comparando aqueles que foram tratados já intensivamente no DCCT e os que receberam tratamento convencional naquele estudo (8,38% ver-

sus 8,45%). O grupo tratado intensivamente havia mais tempo (desde o início do DCCT) permanecia com menor frequência na progressão de retinopatia e nefropatia diabéticas, sugerindo que as tentativas de alcançar melhor controle glicêmico deveriam começar precocemente no curso do DM1 (A)<sup>2</sup>. Esses dois estudos sugerem nível de evidência 1, com grau de recomendação A, para o tratamento intensivo com insulina no DM1 (A, B)<sup>2-4</sup>.

Entretanto, 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. Diversos estudos têm demonstrado que a hipoglicemia noturna assintomática é achado comum em pacientes com DM1 e dura várias horas (B)<sup>3,4</sup>. No DCCT, no qual se utilizaram 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. No grupo dos adolescentes, mesmo com níveis maiores de hemoglobina glicada, o risco de hipoglicemia grave foi substancialmente maior que nos adultos (86 *versus* 56 eventos/100 pacientes/ano).

Em um estudo com uso do sensor de glicose por três dias (sistema de monitoração contínua de glicose [SMCG]), cujo desfecho era hipoglicemia (menos de 60 mg% por mais de 15 minutos), constatou-se frequência de hipoglicemia de 10,1%, mais prevalente à noite (18,8% *versus* 4,4%) e com duração prolongada dos episódios noturnos (média de 3,3 horas), em geral assintomáticos (91%) (B)<sup>5</sup>. Um dos receios na implementação do tratamento intensivo é de que os episódios de hipoglicemia possam ter repercussão

nas funções cognitivas do paciente. Em um estudo prospectivo com sete anos de duração, demonstrou-se que crianças que haviam manifestado DM antes dos cinco 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 (A, B)<sup>6</sup>.

O tratamento intensivo pode ser feito com múltiplas doses de insulina, com seringa, caneta ou bomba de insulina. O tratamento com múltiplas doses de insulina tornou-se bastante prático após o surgimento das canetas, hoje existentes em vários modelos, até mesmo com possibilidade de usar doses de 0,5 unidade de insulina. Isso se torna útil para as insulinas ultrarrápidas existentes atualmente, já que permite dosagens bem individualizadas, específicas a cada momento do dia.

O tratamento intensivo clássico é o que utiliza duas doses de insulina NPH (*neutral protamine Hagedorn*) (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 das insulinas ultrarrápidas (lispro, asparte e glulisina), pode-se, com vantagem, substituir a insulina regular por esses análogos. Além disso, com um instrumento chamado contagem de carboidratos, permite-se que o paciente com DM tenha uma vida um pouco menos restrita no que diz respeito à alimentação, desde que saiba utilizar corretamente esse poderoso auxiliar no tratamento.

Antes do advento dos análogos de insulina com ação ultrarrápida, as hipo-

glicemias ocorriam em maior número, e isso certamente contribuiu para um certo receio por parte dos pais, e mesmo dos profissionais de saúde, em implementar o tratamento intensivo. Por meio de técnicas de DNA recombinante, obtiveram-se os análogos de insulina de ação ultrarrápida, com o objetivo de tornar o perfil dessas novas insulinas mais fisiológico na melhora do controle glicêmico (B)<sup>7</sup>. Atualmente se encontram comercialmente disponíveis três análogos de insulina de ação ultrarrápida: a lispro, a asparte e a glulisina. A insulina lispro apresenta uma inversão nas posições dos aminoácidos lisina (B29) e prolina (B28) da cadeia beta da insulina, o que lhe confere absorção mais rápida para a circulação (B)<sup>8,9</sup>. Uma metanálise que avaliou oito estudos randomizados, com 2.576 pacientes diabéticos do tipo 1 adultos, comparando insulina regular com insulina lispro, e cujo desfecho principal era a frequência de hipoglicemias graves (coma ou necessidade de glucagon endovenoso), mostrou frequência significativamente menor desse problema nos indivíduos diabéticos que usaram lispro (A)<sup>10</sup>. 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 se encontra na forma de hexâmeros, mas com rápida dissociação em dímeros e monômeros no tecido subcutâneo, garantindo rápida absorção (A)<sup>11</sup>. 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 comparada à insulina regular humana (A)<sup>12</sup>. Diversos outros estudos têm favorecido as insulinas de ação ultrarrápida em relação

à 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)<sup>13</sup>. A insulina glusilina é outro análogo de insulina de ação ultrarrápida obtido pela troca de asparaginase por lisina na posição 3 da cadeia beta e de lisina por ácido glutâmico na posição 29 da mesma cadeia<sup>7,14</sup>. Até o momento, existem poucos estudos com a glusilina, que, no entanto, parece assemelhar-se à lispro e à asparte em eficácia e eventos hipoglicêmicos (A)<sup>15,16</sup>. Uma indicação para utilizar análogos da insulina de ação ultrarrápida são os pacientes que apresentam tendência a ter hipoglicemia nos períodos pós-prandiais tardios e noturnos<sup>14</sup>.

Um aspecto a considerar quando se utiliza insulina regular é que esta 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 regular atingirá seu pico no horário em que a alimentação já foi metabolizada. Bolli et al. demonstraram que há uma diminuição consistente na hemoglobina glicada, de 0,3% a 0,5%, quando se utiliza insulina lispro, comparando-se com insulina regular humana, mesmo quando esta última é apropriadamente injetada 30 minutos antes das refeições (A)<sup>17</sup>. Tais autores também foram responsáveis por demonstrar que a insulina NPH, quando utilizada três ou quatro vezes ao dia, permite atingir melhor controle metabólico do que quando usada uma ou duas vezes. Por isso, e principalmente em adolescentes que apresentam dificuldade em conseguir bom controle, sugere-se que a insulina NPH seja aplicada antes do café da manhã, do almoço, do jantar

e de dormir (B). Além disso, caso se utilize insulina lispro ou asparte em vez da regular, o nível de hemoglobina glicada atingido será mais baixo (A,B)<sup>12,18</sup>.

Também se obtiveram os análogos de insulina de ação prolongada, glargina e detemir, por técnica de DNA recombinante. Os estudos têm demonstrado menor frequência de hipoglicemia com esses análogos em relação à insulina NPH, o que seria explicado pela ausência (ou diminuição) de pico dessas insulinas (B)<sup>19-28</sup>. Obtém-se insulina glargina pela substituição de uma 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 seis anos de idade, em dose única (antes do café da manhã ou de dormir), em casos que apresentam hipoglicemia frequente, desejo de mudar ou vontade de diminuir o número de aplicações de NPH. O horário da administração da insulina glargina não tem se mostrado clinicamente significativo, podendo ser individualizado (B)<sup>29,30</sup>. A insulina detemir tem duração de ação de aproximadamente 20 horas, com declínio 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/*bolus*, mantém o controle glicêmico na maioria dos adultos com DM1 (B)<sup>31-33</sup>. Um estudo comparou o uso de insulina detemir em duas doses diárias com o da insulina glargina em dose única ao dia em pacientes com DM1, ambos os esquemas associados à insulina asparte, e demonstrou que essas insulinas foram igualmente eficazes no controle glicêmico, com risco global de hipoglicemia comparável, porém com menos hipoglicemia diurna ou noturna com a insulina detemir (B)<sup>34</sup>. Ao se avaliar a farmacodinâmica, a insulina

detemir tem mostrado ação mais previsível na diminuição da glicemia que outras preparações de insulinas basais (B)<sup>25</sup>.

A bomba de insulina parece ser hoje o padrão-ouro no tratamento intensivo do DM1, mas necessita de acompanhamento por equipe habilitada (A)<sup>35-37</sup>. As bombas atualmente disponíveis no Brasil têm funcionamentos, tamanhos e pesos muito semelhantes e diferem na aparência externa e na forma da utilização dos botões. A bomba infunde insulina de um reservatório através de um cateter inserido por meio de uma pequena agulha no subcutâneo<sup>38</sup>. Pode-se utilizar a insulina regular e os análogos de ação ultrarrápida de insulina (lispro e asparte) para infusão pela bomba, sem necessidade de diluição (B)<sup>38</sup>. Mais recentemente, tem-se demonstrado que o tratamento com bomba de infusão de insulina apresenta vantagens na utilização dos análogos 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 comparado ao uso de insulina regular (B,A)<sup>38,39</sup>. Os resultados no controle glicêmico, durante a terapia com infusão subcutânea contínua de insulina, são melhores que os obtidos com múltiplas injeções diárias de insulina (A)<sup>39</sup>.

Tratamento intensivo é igual à monitorização intensiva. É necessário realizar, no mínimo, três testes de verificação da glicemia capilar ao dia (A)<sup>40</sup>. De fato, para que os pacientes realizem tais mensurações, é imprescindível que o insumo lhes seja distribuído gratuitamente pelo poder público. A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) preconiza que o estado (ou o município) forneça 100 tiras reagentes por mês a todo paciente com DM1, para que ele possa implementar realmente o tratamento.

obtidos com múltiplas injeções diárias de insulina (A)<sup>39</sup>.

Tratamento intensivo é igual à monitorização intensiva. É necessário realizar, no mínimo, três testes de verificação da glicemia capilar ao dia (A)<sup>40</sup>. De fato, para

que os pacientes realizem tais mensurações, é imprescindível que o insumo lhes seja distribuído gratuitamente pelo poder público. A Sociedade Brasileira de Diabetes

(SBD) preconiza que o estado (ou o município) forneça 100 tiras reagentes por mês a todo paciente com DM1, para que ele possa implementar realmente o tratamento.

| Conclusões finais  |                      |
|--|----------------------|
| Conclusão  | Grau de recomendação |
| Há menor risco de complicações crônicas em pacientes submetidos a tratamento intensivo desde o início                      | A                    |
| A hipoglicemia assintomática noturna é uma das limitações do controle glicêmico ideal                                      | B                    |
| O uso de análogos de ação ultrarrápida, em comparação com a insulina regular, diminui a frequência de hipoglicemias graves | A                    |
| Os análogos de insulina de ação prolongada têm demonstrado menor frequência de hipoglicemia do que a insulina NPH          | B                    |
| A bomba de infusão subcutânea contínua de insulina é uma opção terapêutica eficaz para obter adequado controle metabólico  | A                    |

#### Legenda

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. 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(14):977-86.
2. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT); Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). J Pediatr. 2001;139(6):804-12.
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;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;75(2):120-3.
5. Amin R, Ross K, Acerini CL, Edge JA, Warner J, Dunger DB. Hypoglycemia prevalence in prepubertal children with type 1 diabetes on standard insulin regimen: use of continuous glucose monitoring system. Diabetes Care. 2003;26(3):662-7.
6. Rovet JF, Ehrlich RM. The effect of hypoglycemic seizures on cognitive function in children with diabetes: a 7-year prospective study. J Pediatr. 1999;134(4):503-6.
7. Eyzaguirre F, Codner E. Insulin analogues: searching for a physiological replacement. Rev Med Chil. 2006;134:239-50.
8. Hirsch IB. Insulin analogues. N Engl J Med. 2005;352:174-83.
9. Simpson D, McCormack PL, Keating GM, Lyseng-Williamson KA. Insulin lispro: a review of its use in the management of *diabetes mellitus*. Drugs. 2007;67(3):407-34.
10. Brunelle BL, et al. Meta-analysis of

the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21(10):1726-31.

11. 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.

12. Haycox A. Insulin aspart: an evidence-based medicine review. *Clin Drug Investig*. 2004;24(12):695-717.

13. Plank J, Wutte A, Brunner G, Siebenhofer A, Semlitsch B, Sommer R, et al. A direct comparison of insulin aspart and insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:2053-7.

14. SBD. Posicionamentos Oficiais da Sociedade Brasileira de Diabetes (indicações de análogos de insulina de ação rápida e prolongada e de insulina inalável no tratamento do diabetes tipo 1 e tipo 2). *Revista Brasileira de Medicina*. 2006; Suplemento especial número 2.

15. Kamal AD, Bain SC. Insulin glulisine: efficacy and safety compared with other rapid-acting insulin analogues. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6(1):5-7.

16. Becker RH. Insulin glulisine complementing basal insulins: a review of structure and activity. *Diabetes Technol Ther*. 2007;9(1):109-21.

17. Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD, Pramming S, Koivisto VA. Insulin analogues and their potential in the management of *diabetes mellitus*. *Diabetologia*. 1999;42(10):1151-67.

18. Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P, Torlone E, Pampanelli S, Compagnucci P, et al. Long-term intensive treatment

of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. *Diabetes Care*. 1999;22(3):468-77.

19. Pieber TR, Eugene-Jolchine I, De-robert E. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes: the European Study Group of HOE 901 in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(2):157-62.

20. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes: U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(5):639-43.

21. Rosenstock J, Park G, Zimmerman J. Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens: US Insulin Glargine (HOE 901) Type 1 Diabetes Investigator Group. *Diabetes Care*. 2000;23(8):1137-42.

22. Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Halle JP, Donley D, Mecca T. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23(11): 1666-71.

23. Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Insulin glargine: a systematic review of a long-acting insulin analogue. *Clin Ther*. 2003;25(6):1541-77.

24. Hermansen K, Davies M, Derzinski T, Ravn GM et al. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-

lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1269-74.

25. Hordern SV. Insulin detemir: a review. *Drugs Today (Barc)*. 2006;42(8):505.

26. Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, Magnes C, Görzer E, Regittnig W, et al. A doubleblind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1107-12.

27. Heise T, Nosek L, Rønn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(6):1614-20.

28. Hermansen K, Davies M. Does insulin detemir have a role in reducing risk of insulin-associated weight gain? *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(3):209-17.

29. Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Costa E, Torlone E, et al. Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime: a 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime. *Diabetes Care*. 2003;26:1490-6.

30. Hamann A, Matthaei S, Rosak C, Silvestre L. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26: 1738-44.

31. De Leeuw I, Vague P, Selam JL, Skeie S, Lang H, Draeger E, et al. Insulin

detemir used in basal/*bolus* therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab.* 2005;7:73-82.

32. Standl E, Lang H, Roberts A. The 12-month efficacy and safety of insulin detemir and NPH insulin in basal-*bolus* therapy for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2004;6:579-88.

33. Vague P, Selam JL, Skeie S, De Leeuw I, Elte JW, Haahr H, et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-

*bolus* regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care.* 2003;26:590-6.

34. Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B, Philotheou A, Mordhorst L, Gall MA, et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabet Med.* 2007;24(6):635-42.

35. Bolli GB. Insulin treatment in type 1 diabetes. *Endocr Pract.* 2006;12(suppl. 1):105-9.

36. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(3):593-8.

37. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Gly-

caemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J.* 2002; 324(7339):705-8.

38. Liberatore Jr R, Damiani D. Insulin pump therapy in type 1 *diabetes mellitus*. *J Pediatr (Rio J).* 2006; 82(4): 249-54.

39. 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.

40. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations. *Diabetes Care.* 2009;32(suppl.1): S6-S12.

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

Por muito tempo, pensou-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)<sup>1,2</sup>. Além disso, num 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 forma possível, desde o diagnóstico, os parâmetros glicêmicos de todo paciente diabético (A)<sup>3</sup>.

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

Como o DM do tipo 1 (DM1) caracteriza-se por insuficiente produção de insulina, o tratamento medicamentoso depende da reposição desse hormônio, utilizando-se esquemas e preparações variadas e estabelecendo-se “alvos glicêmicos” pré e pós-prandiais a ser atingidos.

Além disso, planejamento alimentar e programas de atividade física regular e educacional completam o elenco do tratamento, sendo, para tal, imprescindível cooperação muito estreita do trio “equipe médica-famíliares-paciente” (D)<sup>5</sup>.

Cerca de 30% a 50% dos pacientes com DM1 fazem a apresentação do quadro em cetoacidose diabética (CD) (D)<sup>4</sup>, uma condição clínica de grave desarranjo metabólico, que deve ser tratada em ambiente hospitalar. Neste trabalho, não se abordará o tratamento da CD (discutida em outro Consenso da Sociedade Brasileira de Diabetes [SBD]), mas sim o do paciente já estabilizado.

Um primeiro aspecto a se discutir é se o paciente diagnosticado como portador de DM1 deve ser tratado em casa ou no hospital. A resposta a essa pergunta depende da gravidade do quadro inicial (excluindo-se, como se mencionou anteriormente, a CD, cuja gravidade recomenda sempre tratamento hospitalar), das possibilidades materiais de um tratamento domiciliar, do grau de compreensão por parte dos familiares e da facilidade de contato com a equipe médica. Uma vez que se tenha condição de tratar o paciente em casa, várias são as vantagens: redução de reinternações, melhor controle glicêmico, maior bem-estar e conforto para o paciente (D)<sup>6</sup>. É evidente que, para implementar tratamento domiciliar, um estreito e fácil contato com a equipe de saúde é imprescindível. Os que advogam a internação (e em alguns serviços esta 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)<sup>7</sup>, contrastando com a experiência de Cardiff, em que uma equipe

composta de um endocrinologista pediátrico, duas enfermeiras especializadas 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 CD começavam um esquema de duas aplicações diárias de insulina, com o suporte da enfermeira especializada em diabetes. Um programa de educação era ministrado, com visitas diárias das enfermeiras. A orientação alimentar era dada pelo nutricionista e havia facilidade de comunicação do paciente e/ou familiares com os membros da equipe (D)<sup>6</sup>.

Embora a disponibilidade de recursos facilite o tratamento e permita que as metas estabelecidas sejam atingidas, nos Estados Unidos, onde mais de 20 milhões de pessoas são diabéticas (7% da população), os dados indicam que o controle glicêmico nessa população ainda é limitado e o cuidado com o paciente diabético, subótimo. Por outro lado, em trabalhos que analisam a influência do médico sobre a melhora dos controles, verifica-se que apenas 2% da variação da hemoglobina glicada se deve ao “fator médico”, enquanto 98% dependem do próprio paciente. O “fator médico” influenciava mais pacientes negros em comparação a brancos e pacientes com idades acima de 65 anos comparados aos de menos de 65 anos, respondendo por 5% da variação da hemoglobina glicada (B)<sup>8</sup>.

## ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS

Quando o médico se vê diante de uma doença crônica como DM e propõe-se a tratar o paciente por longo período de tempo, deve 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 CD (característica, mas não exclusiva, do DM1). Além disso, deve permitir que os pacientes levem uma vida o mais próximo possível à de uma pessoa não diabética, sem correr riscos de descompensações.

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

As bases do tratamento do DM consistem na tentativa de normalizar o perfil metabólico (que implica o uso de insulina no DM1), o estímulo à atividade física regular e a orientação alimentar que combata os artificialismos da administração de insulina exógena. Tal situação refere-se a “artificialismos” porque, por melhores que sejam as insulinas disponíveis (e, hoje,

dispõe-se de preparações de insulina de altíssima qualidade), incorre-se 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 se atinja a insulinemia sérica antes da insulinização hepática (não se esqueça 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 ingesta alimentar, no paciente diabético “programa-se sua insulinização na suposição de que ele fará todas as refeições”. Isto se complica especialmente em crianças, que frequentemente recusam o alimento e correm 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 há dúvidas se a ingestão alimentar será a prevista (caso típico de crianças), administra-se 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 atingirem picos em pouco tempo (45 a 90 minutos), permitem que mesmo administradas após a refeição, ainda se consiga controlar adequadamente a absorção alimentar e a consequente elevação glicêmica (B)<sup>10</sup>.

Os adolescentes que, tipicamente, apresentam esquemas alimentares que fogem à rotina também estão sob risco de hipoglicemias graves se não fizerem suas refeições em horários adequados e 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,

dependendo 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 podem apresentar um pico insulinêmico em hora diversa da que se supõe “teoricamente”.

De modo geral, pretende-se que o paciente diabético esteja insulinizado o tempo todo, 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 estudo realizado pelo 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 na faixa de normalidade (80 a 120 mg/dl) e as demais glicemias pré-prandiais não deveriam exceder 140 mg/dl. O trabalho envolveu pacientes com mais de 13 anos de idade e, como poderia se esperar, houve triplicação no número de eventos hipoglicêmicos (A)<sup>12</sup>. No entanto, não se pode negar os efeitos benéficos nas complicações do DM, particularmente as oculares, mostrando claramente que essas complicações dependem 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 menor, foi realmente responsável pela redução do índice de complicações e não a hemoglobina glicada (A)<sup>11</sup>.

Nos pacientes pediátricos portadores de DM1, deve-se priorizar bom controle glicêmico *versus* incidência de hipoglicemias. A criança, dependendo de sua idade, pode apresentar variações importantes no seu esquema alimentar, o que impõe dificuldades adicionais para o ajuste adequado da dose e do esquema de insulina, podendo-se dizer que cada paciente terá um esquema próprio de dose e de intervalo de administração de insulina, mas não se deve perder de vista a importância de perseguir um bom controle, sob pena de se ter um paciente de pouca idade já sofrendo dos temíveis efeitos colaterais, particularmente microangiopáticos, do DM. A família e o próprio paciente, dependendo de sua idade, devem estar cientes do que é hipoglicemia, quais seus sinais e sintomas e como tratá-la eficientemente e sem perda de tempo (glicose, glucagon). O medo excessivo de hipoglicemias leva a um mau controle e conduz o paciente a complicações precocemente (D)<sup>12</sup>. Nenhum médico, familiar ou, principalmente, o paciente diabético gostam de hipoglicemia, mas esta acaba sendo uma eventualidade potencialmente presente durante um tratamento que objetiva tanto quanto possível aproximar os níveis glicêmicos do paciente à normalidade.

## INÍCIO DO TRATAMENTO

Quando se inicia o tratamento do paciente diabético, que já saiu de seu quadro inicial de CD (25% dos pacientes apresentam como primeira manifestação de seu DM a CD) ou quando foi detectado por suspeita clínica, sem ter entrado em CD, focam-se basicamente os seguintes aspectos:

— Esclarecimento da doença ao paciente e a seus familiares, tentando diminuir o forte impacto que um diagnóstico de DM causa sobre os pacientes: frequentemente, ao se dizer que a criança é portadora de DM, vem

à mente a imagem de alguém cego, em diálise e com um membro amputado. Evidentemente, deve-se atenuar essa carga negativa, pois, com tratamento adequado, reduzem-se muito as possibilidades dessas ocorrências. 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 se pode monitorar os resultados obtidos. Essa primeira orientação deve permitir que o paciente/família sejam capazes de administrar insulina adequadamente e monitorar os níveis glicêmicos, reconhecer sinais e sintomas de hipoglicemia e agir para normalizar a situação. Preencher esses requisitos é a condição para o tratamento domiciliar do DM.

— Orientação alimentar: não há requisição nutricional específica para a criança diabética, a não ser a requerida para um adequado crescimento e desenvolvimento. Portanto, a palavra “dieta”, que traz consigo um sentido de “proibição”, deve ser abolida. O plano alimentar implica que se evitem açúcares refinados, de absorção rápida, e 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 pelas crianças “não diabéticas”. A ingestão calórica segue a regra de Holiday:

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

Justifica-se um aumento de 10% a 20% no cálculo calórico se a atividade física for mais intensa. Estimula-se o consumo de fibras mediante a ingestão de legumes, vegetais e frutas (D)<sup>4</sup>.

A contagem de carboidratos oferece um resultado bastante objetivo e facilita o cálculo da dose de insulina a ser administrada antecedendo cada refeição. Em geral, para cada 10 a 20 g de carboidratos, administra-se 1 U de insulina (*bolus* de refeição). Uma regra simples para esse cálculo é a divisão de 500 pela quantidade de insulina utilizada durante o dia. Por exemplo, se a criança recebe 20 U de insulina/dia, pode-se estimar que, para cada 25 g de carboidrato, deve-se administrar 1 U de insulina ( $500/20 = 25$ ). Lembre-se de que esse é um cálculo inicial, que pode e deve ser modificado se não se mostrar adequado ao paciente. Para que se considere esse cálculo adequado, a glicemia duas horas após a refeição não deve diferir por mais que 20 a 30 mg/dl da glicemia pré-prandial (D)<sup>13</sup>. Alguns pacientes têm cálculos diferentes para diversos horários do dia, já que a sensibilidade à insulina varia durante o dia.

Caso se utilizem insulinas ultrarrápidas (lispro ou aspart), a dose total pode ser administrada imediatamente antes da refeição (como se verá a seguir, em alguns casos, pode-se administrá-la após a refeição) ou caso se disponha de insulina R, 30 minutos antes da refeição.

Assim como se administra uma quantidade de insulina dependendo do consumo previsto de carboidratos,

também se deve administrar insulina para corrigir 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 U de insulina que receba.

— 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 graças à facilitação da entrada de glicose na célula muscular. No entanto, não se deve esquecer que exercício físico não substitui insulina, ou seja, se um paciente diabético está com seu nível glicêmico elevado, não adianta estimulá-lo a praticar atividade física porque, como ele não está adequadamente insulinizado, sua glicemia subirá ainda mais. Num paciente mal controlado, contraindica-se atividade física até que se obtenha controle glicêmico mais adequado. A Associação Americana de Diabetes contraindica atividade física a pacientes

diabéticos de qualquer idade com glicemia superior a 250 mg/dl (D)<sup>14</sup>.

O exercício físico pode aumentar a incidência de hipoglicemia sem sintomas clínicos (*hypoglycemia unawareness*). Parece que a liberação de cortisol durante o exercício físico bloqueia a resposta neuroendócrina à hipoglicemia (A)<sup>15</sup>. Nesses casos, devido à relativa imprevisibilidade da prática de exercícios físicos, o paciente deve ser orientado a reduzir sua dose de insulina antecedendo um programa de atividade física.

— Insulinoterapia: vários têm sido os esquemas de administração de insulina e cada um deles tem sua “lógica” particular, de modo que se fará uma exposição do que se considera básico para o controle, mas destaca-se que os esquemas devem ser adaptados à vida do paciente e não o oposto: adaptar o paciente ao esquema preferido de administração de insulina pelo médico. Otimizar o controle glicêmico por meio de um esquema aceitável para a criança e a família, sem elevar em demasia os riscos de hipoglicemia e de ganho de peso, constitui-se num notável desafio a todos que lidam com crianças e adolescentes diabéticos (a tabela 1 mostra os principais tipos de insulina, seu início de ação, tempo para o pico e duração total).

Tabela 1. Principais tipos de insulina, início, pico e duração total de ação (D)<sup>13</sup>

|  | Início de Ação             | Pico de Ação            | Duração total          |
|--|----------------------------|-------------------------|------------------------|
| Rápida/ultrarrápida<br>Regular<br>Aspart/lispro/gulisina | 30 a 60 min<br>10 a 15 min | 2 a 4 h<br>30 a 90 min  | 6 a 9 h<br>3 a 4 h     |
| Ação intermediária<br>NPH                                | 1 a 2 h                    | 3 a 8 h                 | 12 a 15 h              |
| Insulina basal<br>Glargina<br>Detemir                    | 1 a 2 h<br>1 a 2 h         | Sem pico<br>Sem pico    | 24 h<br>20 h           |
| Pré-misturas<br>70/30 NPH/regular<br>75/25 NPH/lispro    | 30 a 60 min<br>10 a 15 min | 3 a 8 h<br>30 min a 8 h | 12 a 15 h<br>12 a 15 h |

Numa fase inicial do DM, em que ainda há reserva pancreática para produzir insulina, os esquemas de uma única administração de insulina ao dia podem funcionar, mas acredita-se 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, este tem sido o tratamento-padrão do DM há muito tempo. Se a opção inicial são duas doses ao dia, pode-se administrar a primeira dose de insulina N pela manhã, antes do desjejum, associada ou não a insulina R ou lispro/aspart/glulisina e a segunda dose antes de dormir, um esquema conhecido e aplicado há bastante tempo (D)<sup>16,17</sup>.

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

Com a disponibilidade de insulinas “sem pico”, dá-se preferência a esse tipo (glargina, detemir) para ter um basal estável. Pode-se iniciar com uma dose ao dia, mas, em especial com a detemir, frequentemente serão necessárias duas administrações diárias. Com esse tipo de insulinas, há menos hipoglicemias (particularmente as noturnas) e menos ganho de peso. Apesar de o uso de tais insulinas ser aprovado para crianças a partir de seis anos de idade, vários centros nos Estados Unidos têm usado, com sucesso, insulinas sem pico em

crianças com menos de cinco anos (D)<sup>18</sup>.

Com relação às necessidades diárias de insulina, há variabilidade entre os pacientes, mas pode-se tomar alguns dados como base de início da terapêutica e ajustá-la baseando-se na monitorização glicêmica. No início do quadro de DM, a necessidade diária de insulina oscila em torno de 0,8 U/kg. Após a estabilização inicial, devido a uma produção residual de insulina pelas células betapancreáticas, essa necessidade pode reduzir-se a 0,4 a 0,6 U/kg/dia. Ao final do primeiro ano de DM, em geral se necessita de 1,0 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 à dose diária a 1,5 U/kg. Passada a puberdade, novo declínio tende a ocorrer (D)<sup>19</sup>.

## 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 à insulina basal (N em várias doses ao dia, glargina ou detemir), o que implica quatro a cinco administrações de insulina ao dia. Por um lado, esse esquema permite maior flexibilidade alimentar, mas, por outro, implica um 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 comum nas escolas e, dada antes do almoço, cobrir o lanche da tarde. Essa aparente vantagem da R deve, no entanto, ser avaliada em relação ao maior risco de hipoglicemia

(D)<sup>13</sup>. 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 N (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 N no desjejum. Em certos casos, pode-se aumentar o número de doses de N para três ou quatro ao dia, tentando dar um “basal” mais constante de insulina. Em relação a esse 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. O objetivo é um bom controle metabólico e não um número cabalístico 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)<sup>20</sup>.

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 pequeno 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 eleva-se, prolongando ainda mais

sua ação, mas resulta numa menor disponibilidade molar, indicando que as doses devem ser cerca de 30% superiores às doses de N usadas previamente (A, B)<sup>21,22</sup>. Por outro lado, parece haver menor variação intraindividual com o uso de detemir comparada à insulina glargina e à insulina N (A)<sup>23</sup>.

Qualquer que seja o esquema escolhido, no entanto, deve ficar claro que o que se pretende é manter o paciente insulínizado o tempo todo. Quando se trabalha com insulina lispro/aspart/glulisina, a duração de ação é menor (três horas), de modo que há maior probabilidade de períodos de subinsulinização no caso de não se fornecerem, pelo menos, duas doses de insulina N por dia ou uma insulina do tipo glargina/detemir.

Com relação 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 se pensar que uma determinada preparação insulínica dura cinco 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 dada na coxa seguida de esforço físico que implique os músculos da coxa (jogar futebol, por exemplo) fará com que a curva de absorção se abrevie, o pico ocorra em tempo anterior ao “teórico” e a duração total de ação dessa dose de insulina se encurtará. Um programa de rotação do local de aplicação pode manter as curvas de absorção mais constantes e permitir 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, a absorção e manter uma distância de pelo menos dois dedos (2,5 cm) entre um sítio de injeção e outro são pequenos detalhes que podem estar influenciando os resultados glicêmicos do paciente (D)<sup>24</sup>. Da mesma forma, 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 monitorização frequente dos níveis glicêmicos e mudanças no esquema de acordo com os resultados da monitorização. Não se deve esquecer que os resultados positivos mostrados pelo DCCT se mantiveram mesmo após o término do estudo e embora os pacientes do grupo intensivo e do convencional apresentassem, após um 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, houve redução de 40% a 60% nas complicações macrovasculares no grupo tratado intensivamente no DCCT (A, D)<sup>3,13</sup>.

Pode-se instituir o tratamento intensivo com o uso de múltiplas doses de insulina (MDIs), 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), pode-se obter o basal com uma ou duas injeções diárias, sempre associadas ao uso de insulina ultrarrápida às refeições. Parece haver vantagem em fazer o basal de insulina com uma preparação sem pico (tipo glargina ou detemir) em relação à N (A)<sup>25</sup>.

Alternativamente, pode-se instituir o tratamento intensivo com o uso de bombas de infusão de insulina (continuous subcutaneous insulin infusion [CSII]), em que 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. Permite maior flexibilidade na administração de insulina e reduz a variabilidade glicêmica quando corretamente utilizada.

Apesar de grandes variações individuais e da necessidade de ajustes, pode-se supor que 50% a 60% da dose diária total de insulina seja necessária para o “basal” e os outros 40% a 50% são divididos antes de cada refeição, constituindo-se nos bolus que visam a evitar as excursões glicêmicas pós-prandiais.

Num estudo de Doyle et al. com 32 pacientes DM1, de 8 a 21 anos de idade, glargina em uma administração diária mais aspart antes de café da manhã, almoço e jantar foi comparada a 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)<sup>26</sup>.

Quando se compara o esquema de MDI com CSII utilizando monitorização glicêmica com sensor de glicose (continuous glucose monitoring system [CGMS]), verifica-se uma leve vantagem de CSII em atingir os alvos glicêmicos, principalmente antes das

refeições, combinado à redução de hipoglicemias. Esse fato é altamente relevante, levando-se em conta que, em crianças, a hipoglicemia pode ser um fator limitante ao tratamento intensivo (A, B, D)<sup>19,27,28</sup>.

O uso de CSII tem se mostrado eficiente em crianças pré-escolares, escolares e em adolescentes. Num estudo de crianças de um a seis anos de idade, procurou-se avaliar em 15 crianças quanto era factível e 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 considerar essa modalidade terapêutica opcional para esse grupo de pacientes (B)<sup>29</sup>. 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)<sup>30</sup>. Já em pacientes de mais idade, incluindo adolescentes, o uso de CSII melhorou os controles glicêmicos, reduziu a frequência de hipoglicemias e melhorou a qualidade de vida (B)<sup>31</sup>.

Com o advento das “bombas inteligentes”, opções quanto ao tipo de *bolus* de refeição (dependendo do tipo de alimento ingerido), o cálculo dos *bolus* de correção e de refeição e a avaliação da “insulina residual” (a insulina administrada previamente que ainda pode ter persistência de parte de sua ação) tornam os controles glicêmicos mais precisos. Bombas que “conversam” com o monitor contínuo de glicemia em tempo real abrem caminho para um “pâncreas artificial”, onde, com base na informação da glicemia, no total de carboidratos da refeição e na insulina residual, um algoritmo calcula (e libera) a dose necessária de

insulina para esse momento (D)<sup>13</sup>.

Os “alvos glicêmicos” podem ser assim estabelecidos: 80 a 150 mg/dl antes das refeições e antes de dormir e, duas horas após as refeições, de 120 a 180 mg/dl (A)<sup>28</sup>. Quanto à hemoglobina A1c, a International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) recomenda que seja inferior a 7,6% (D)<sup>27</sup>.

## INSULINA ULTRARRÁPIDA ANTES OU DEPOIS DA 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 a dose de insulina em questão. Dessa forma, em algumas situações é mais seguro administrar insulina ultrarrápida após a refeição, em que se sabe efetivamente o quanto a criança ingeriu. Jovanovic estudou o perfil glicêmico quando insulina aspart era administrada antes ou depois da refeição e concluiu que o perfil era melhor quando a administração era feita antes da refeição (B)<sup>32</sup>. No entanto, cada caso deve ser avaliado individualmente e, muitas vezes, crianças muito imprevisíveis na sua alimentação beneficiam-se do uso pós-prandial.

## PRÉ-MISTURAS – QUANDO USAR?

Quando se tem um paciente diabético estabilizado nas suas necessidades de insulina, não sendo necessárias grandes variações nas proporções de insulinas de ação intermediária (N ou L) e insulinas ultrarrápidas (lispro, aspart ou glulisina), o uso de pré-misturas 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 necessitar de combinações diversas das disponíveis no mercado e, às vezes, utiliza-se mais insulina ultrarrápida do que N, o que nem é disponível na forma de pré-mistura. Também há variações nas proporções utilizadas em cada refeição, de modo que se dá preferência às misturas feitas na própria seringa, utilizando a proporção desejada para esse momento da administração. É importante lembrar que insulinas do tipo glargina ou detemir não devem ser misturadas a outras.

## INSULINA INALADA – QUANDO?

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

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

| Conclusões finais   |                      |
|---|----------------------|
| Conclusão   | Grau de recomendação |
| Como grande parte das complicações do DM decorre de mau controle, é fundamental, desde o início do quadro, estabelecer um programa de controle rigoroso que tente atingir os alvos glicêmicos adequados à idade da criança. | A                    |
| Trinta a 50% 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 limitado e o cuidado do paciente diabético, subótimo.   | B                    |
| A monitorização constante dos níveis glicêmicos mostra-se uma arma poderosa para se atingir um bom controle.  | B                    |
| O uso de insulina ultrarrápida é extremamente conveniente a 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 glicemia pós-prandial inferior a 180 mg/dl, glicemia de jejum entre 80 e 120 mg/dl e as outras glicemias pré-prandiais inferiores a 140 mg/dl.                  | A                    |
| Reduzida variabilidade glicêmica é fator de proteção no paciente diabético. Idealmente, a variabilidade glicêmica não deveria exceder um terço da média glicêmica, aceitando-se metade como um valor 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                    |

#### Legenda

- 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. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent *diabetes mellitus*. N Engl J Med. 1993;329:977-86.

2. DCCT Research Group. The

effects of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent *diabetes mellitus*: the Diabetes Control and Complications Trial. J Pediatr. 1994;124:177-88.

3. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complica-

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, Di-tchekenian V, Setian N. *Diabetes mellitus* na infância e adolescência. In: Setian N. *Endocrinologia pediátrica – Aspectos físicos e metabólicos do recém-nascido ao adolescente*. 2. ed. 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 glyce-mic control in the treatment of diabe-tes. *Diabetes Care*. 2008;31:869-73.
9. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complica-tions 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 admi-nistration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:2359-64.
11. The Diabetes Control and Com-plications 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, Vandagri-ff JL, Fineberg NS. Fear of hypoglyce-mia in the parents of children and ado-lescents 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 respon-ses to hypoglycemia. *Am J Physiol En-docrinol 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 mana-gement of *diabetes mellitus*. *Pediatric Clin N Am*. 1987;34:919-34.
18. Dixon B, Peter CH, Burdick J, Fiallo-Scharer R, Walravens P, Klingens-mith G, et al. Use of insulin glargine in children under age 6 with type 1 diabe-tes. *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, Jonas-sen I, Markussen J. Effect of fatty acids and selected drugs on the albumin bin-ding 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 analog insu-lin detemir with NPH insulin: a randomi-zed open crossover trial in type 1 dia-betic subjects on basal-bolus therapy. *Diabetes Care*. 2001;24:296-301.
23. Heise T, Nosek L, Ronn BB, En-dahl L, Heinemann L, Kapitza C, et al. Lower within-subject variability of in-sulin 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, Pampa-nelli S, Fanelli CG, Torlone E, Scionti L, et al. Better long-term glycaemic con-trol 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, Weinzier 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, Hou-gaard P, Lynggaard H, Aanstoot HJ, Chiarelli F, et al.; for the Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes. Persis-tent 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 Hvidovre Study Group. *Diabetes Care*. 2001;24:1342-7.

28. Weintrob N, Schechter, Benzaquen H, Shalitin S, Lilos P, Galatzer A, et al. Glycemic patterns detected by continuous subcutaneous glucose sensing in children and adolescents with type 1 *diabetes mellitus* treated by multiple daily injections vs. continuous subcutaneous insulin infusion. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:677-84.

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, Som-

mermann 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* do tipo 1

## OBJETIVOS

Esta diretriz visa a recomendar alvos no controle clínico e metabólico do *diabetes mellitus* em crianças e adolescentes, à luz das atuais evidências disponíveis na literatura.

## CONFLITO DE INTERESSES

Não houve nenhum.

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 (A)<sup>1,2</sup>.

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 dos indivíduos (D)<sup>2</sup>.

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 para determinar diretrizes. Assim, a maioria das recomendações para tratamento em crianças deriva de dados de ensaios clínicos realizados em adultos ou do consenso de especialistas<sup>3,4</sup>.

Neste capítulo serão abordados os alvos do controle metabólico do diabetes em crianças.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de diabetes na infância segue os mesmos critérios aplicados em adultos. A diferenciação entre diabetes tipos 1 e 2 se dá com base em critérios clínicos e uso de exames laboratoriais, se necessário (A)<sup>5</sup>.

## OBJETIVOS GLICÊMICOS

O Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) demonstrou a importância do controle glicêmico em pacientes com DM 1 e documentou a relação entre melhora no controle glicêmico e redução no desenvolvimento de complicações

microvasculares, tornando-se um marco que definiu mudanças nos objetivos de controle em adultos (A)<sup>6</sup>.

No entanto, DCCT não envolveu crianças, sendo o grupo mais jovem o de adolescentes entre 13 e 17 anos de idade. Esse grupo apresentou menor redução de hemoglobina glicada no grupo de tratamento intensivo, quando comparado ao convencional, porém demonstrou redução no desenvolvimento de complicações similares às dos adultos. Maior taxa de hipoglicemia nos

adolescentes acompanhou esse benefício. A extrapolação dos dados do DCCT para crianças em idade pré-puberal se deparou com alguns obstáculos, principalmente risco de hipoglicemia e suas possíveis consequências nas funções neurocognitivas. Estudos demonstram a relação de hipoglicemias graves com comprometimento neurocognitivo em funções visuoespaciais (B)<sup>7</sup>.

Por outro lado, diversos trabalhos vêm mostrando a importância de um bom controle, também nesse período, na pre-

venção de complicações precoces (B)<sup>8,9</sup>.

Portanto, as recomendações atuais de controle glicêmico dividem-se por faixa etária, visando ao melhor controle possível para cada idade, balanceado com o menor risco de hipoglicemia, conforme indica a tabela 1<sup>10</sup>. Deve-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).

Tabela 1. 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            | Mais de 7,5 e menos de 8,5 |
| 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           |

\* Os objetivos de hemoglobina glicada para adolescentes deveriam obedecer às recomendações para adultos, com valores menores que 7%. No entanto, pela extrema dificuldade em se obter esses níveis sem incorrer num risco elevado de hipoglicemia, a ADA admite o valor de 7,5% como um objetivo mais realista nessa faixa etária (D).

## HIPOGLICEMIA

O limiar para definir hipoglicemia varia bastante na literatura, mas, em geral, utilizam-se 60 mg/dl como número consensual, visto que glicemias abaixo desse valor associam-se a sintomas de hipoglicemia e prejuízo da função cerebral (A)<sup>11</sup>. Em crianças, pode-se observar deterioração aguda da função cerebral em valores inferiores a 60 mg/dl (A)<sup>12</sup>.

Não há estudos bem controlados demonstrando quais valores de glicemia ou qual frequência de episódios estaria(m) associados(a) a sequelas, mas todas essas alterações parecem relacionar-se a episódios graves com convulsão ou repetidos, incidindo numa idade mais precoce. Pacientes de maior risco para comprome-

timento cognitivo são aqueles diagnosticados antes dos seis anos de vida, que apresentam deficiências principalmente em testes de memória verbal e visuoespacial. A performance acadêmica encontra-se comprometida em pacientes pouco tempo depois do diagnóstico, com piora progressiva do desempenho, parecendo atingir um platô na adolescência<sup>14-18</sup>. Outros fatores de risco para hipoglicemia, além da idade, são história prévia de hipoglicemia grave, doses mais altas de insulina, níveis menores de hemoglobina glicada, maior duração da doença e sexo masculino (B)<sup>12</sup>. Em adultos, não se demonstrou evidência de declínio cognitivo substancial em pacientes seguidos após o DCCT, apesar de uma taxa elevada de hipoglicemias, inclusive com convulsão (B)<sup>13</sup>.

Pacientes diabéticos, especialmente crianças, devem sempre dispor de uma fonte de carboidrato de absorção rápida para consumo imediato (A)<sup>11</sup>.

A conduta diante de um paciente hipoglicêmico varia em função da gravidade do quadro. Deve-se tratar hipoglicemias leves (caracterizadas por fome, tremor, nervosismo, ansiedade, sudorese, palidez, taquicardia, déficit de atenção e comprometimento cognitivo leve) ou assintomáticas 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, con-

usão, tonteira, dificuldade para falar ou midríase, deve-se oferecer imediatamente 30 g de carboidrato (açúcar ou glicose) por via oral. Se o paciente estiver inconsciente ou apresentando convulsões, o tratamento extra-hospitalar de escolha é o glucagon, na dose de 0,5 mg SC, a menores de cinco anos, e 1 mg, a maiores de cinco 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)<sup>19</sup>.

## OBJETIVOS NUTRICIONAIS

As recomendações nutricionais para crianças e adolescentes diabéticos variam conforme as necessidades de crianças e adolescentes em geral (D)<sup>20</sup>. Não há estudos específicos para pacientes diabéticos, mas o foco da alimentação deve 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)<sup>21</sup>.

Há evidências em adultos 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, consequentemente, na dose de insulina necessária, havendo maior satisfação e melhor controle glicêmico com o uso de dieta por contagem de carboidratos e ajuste da dose de insulina por refeição<sup>22</sup>. Para crianças, ainda não há estudos semelhantes, mas a possibilidade de adequar o apetite à ingestão de carboidratos e à dose de insulina flexibiliza o tratamento, diminuindo os problemas habituais da irregularidade alimentar comumente observada. Estudos recentes mostram que a precisa contagem de carboidratos efetuada

pelos pais associa-se à redução dos níveis de hemoglobina glicada (B)<sup>23</sup>.

Deve-se realizar a adequação do plano alimentar em função do crescimento e desenvolvimento acompanhados de peso e altura<sup>24</sup>. De forma semelhante, deve-se efetuar ajustes em função do índice de massa corporal (IMC), com restrição calórica, se houver evolução para sobrepeso<sup>10</sup>.

## 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<sup>25</sup>. Diabetes é um fator de risco isolado para o desenvolvimento de doença coronariana em adultos<sup>26</sup> e contribui também para aterosclerose precoce em crianças<sup>27</sup>. Portanto, recomendações da Academia Americana de Pediatria (AAP) para crianças em geral e da ADA indicam avaliação do lipidograma em crianças pré-puberais com mais de dois anos de DM e se há história familiar para doença cardiovascular positiva ou desconhecida em todas as crianças acima de 12 anos. Deve-se repetir níveis limítrofes (LDL = 100 a 129 mg/dl) ou anormais (LDL > 130 mg/dl). Se os níveis forem normais, pode-se realizar reavaliação a cada cinco anos em pacientes com DM<sup>127,28</sup>. Recomenda-se basicamente tratamento nutricional, reduzindo gorduras saturadas para menos de 7% das calorias diárias e limitando a ingestão de colesterol a menos de 200 mg/dia. Indica-se tratamento medicamentoso a níveis de LDL superiores a 160 mg/dl ou que se mantêm acima de 130 mg/dl após intervenção nutricional e de mudança de estilo de vida (D).

O posicionamento recente da Ame-

rican Heart Association (AHA) insere os pacientes diabéticos tipo 1 em um grupo de alto risco para desenvolver doença cardiovascular precoce, recomendando níveis de LDL colesterol inferiores a 100 mg/dl, associados a IMC menor que o percentil 90%, pressão arterial inferior ao percentil 90% e controle glicêmico com A1c menor que 7%. Caso não se atinjam esses objetivos, recomenda-se o uso de medicações hipolipemiantes<sup>29</sup>.

Os medicamentos empregados usualmente são colestiramina e colestipol.<sup>4</sup> B Liberou-se o uso de estatinas a crianças maiores de dez anos de idade e tais substâncias demonstraram segurança e eficácia (A)<sup>2,30</sup>.

Apesar de objetivos para dislipidemia cada vez mais rigorosos em adultos e do reconhecimento do DM como fator de risco cardiovascular independente, até o momento não há ensaios clínicos com medicações hipolipemiantes em crianças com DM (D)<sup>31</sup>.

## 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 o percentil 95 para idade e sexo, em três medidas distintas, uma vez excluídas outras causas<sup>32,33</sup>. O tratamento deve incluir intervenção alimentar, exercícios e controle de peso. Se não houver eficácia em três a seis 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)<sup>7</sup>.

| Conclusões finais   |                      |
|---|----------------------|
| 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. | B                    |
| Os objetivos de hemoglobina glicada e glicemia devem ser traçados de acordo com a faixa etária.   | 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 como dislipidemia e hipertensão para redução de risco cardiovascular deve ser realizado.   | D                    |

#### Legenda

- 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. Rennert OM, Francis GL. Update on the genetics and pathophysiology of type 1 *diabetes mellitus*. *Pediatr Ann*. 1999;28(9):570-5.
3. Burt A. Type 1 diabetes in children – Touching the void in research of evidence. *Cochrane Collaboration*, 2004.
4. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Type 1 diabetes childhood guideline, January 2004.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of *diabetes mellitus* (position statement). *Diabetes Care*. 2004;27(suppl. 1):S5-S10.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. American Diabetes Association. Care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(1):186-212.
11. Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2008;9:165-74.
12. Ryan CM, Becker DJ. Hypoglycemia in children with type 1 *diabetes mellitus*. Risk factors, cognitive function and management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28(4):1-18.
13. 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
14. Nordefeldt S, Johansson C, Carlsson E, Hammersjö JA. Prevention of

severe hypoglycaemia in type 1 diabetes: a randomized controlled population study. *Arch Dis Child*. 2003;88:240-5.

15. 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.

16. Kaufman FR. Diabetes in children and adolescents. Areas of controversy. *Med Clin North Am*. 1998;82(4):721-38.

17. Bloomgarden ZT. Treatment issues in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25(1):230-6.

18. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1902-12.

19. Chase HP. Understanding insulin-dependent diabetes. 9. ed. Denver: Print Management, 1999.

20. Institute of Medicine. Dietary reference intakes: energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington, DC: National Academy Press, 2000.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Gruner-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.

25. 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.

26. 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.

27. National Cholesterol Education Program (NCEP). Highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. Pe-

diatrics. 1992;89:495-501.

28. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes (consensus statement). *Diabetes Care*. 2003;26: 2194-7.

29. 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 Prevention Science. *Circulation*. 2006;114:2710-38.

30. 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.

31. 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.

32. 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.

33. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e Adolescência. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2005; vol 85(VI).

# Métodos para monitorar o tratamento da hiperglicemia

## AUTOMONITORIZAÇÃO DOMICILIAR DAS GLICEMIAS

A automonitorização (AM) domiciliar das glicemias hoje se constitui num procedimento altamente eficaz no controle metabólico de pacientes diabéticos (A). Tanto no *diabetes mellitus* do tipo 1 (DM1) quanto no do tipo 2 (DM2), a AM é importante quando se visa ao bom controle metabólico. Vários glicosímetros encontram-se disponíveis no mercado, todos bastante confiáveis. A AM previne ou, pelo menos, ajuda a minimizar o risco de hipoglicemia noturna, sendo também ferramenta básica para tomar decisões sobre qual tipo de insulina e doses usar, possibilitando aos pacientes fazer os ajustes necessários a medicação ou insulina. A AM irá também auxiliá-los a entender melhor o efeito dos diversos alimentos, do estresse e dos exercícios sobre sua glicemia.

Quando se utiliza o esquema basal/*bolus* no tratamento do indivíduo diabético do tipo 1, com insulinas de ação lenta mais insulinas ultrarrápidas (URs) pré-prandiais, idealmente seria conveniente realizar a AM, no mínimo, antes de cada refeição, para que os pacientes corrigissem sua glicemia calculando a dose de insulina UR. Do ponto de vista prático, cada unidade da insulina UR baixa a glicemia em torno de 40 a 50 mg/dl. Nesse esquema basal/*bolus*, como regra geral os pacientes ingerem a insulina pré-prandial com base em sua ingestão de carboidratos (contagem de carboidratos) + x unidades para baixar sua insulina ao alvo desejado. Pode-se calcular esse alvo mais facilmente ao utilizar a fórmula do *bolus* de correção (BC).

$$BC = \frac{\text{Glicemia medida} - \text{glicemia ideal}}{\text{Fator de correção (FC)}}$$

Em que se calcula FC por meio da fórmula

$$FC = \frac{1.800}{\text{Dose total diária de insulina}}$$

Por exemplo, num almoço, pacientes que utilizam dose total diária de 50 unidades de insulina vão ingerir quatro escolhas de carboidratos (uma escolha = 15 g de carboidrato). Por sua alimentação, deveriam, então, aplicar quatro unidades de insulina, porém, nesse momento, sua glicemia se encontra em 320 mg/dl. Determina-se seu fator de correção, em que  $FC = 1.800:50 = 36$  (ou seja, cada unidade de insulina deve baixar em 36 mg/dl a glicemia desses pacientes), e aplica-se a fórmula do BC, em que  $320$  (glicemia encontrada) –  $100$  (glicemia desejada):  $36$  (FC) resultaria na necessidade de seis unidades de insulina para BC. Soma-se isso às quatro unidades da ingestão de carboidratos e aplica-se, então, a dose total de dez unidades.

Infelizmente, a minoria das pessoas diabéticas se automonitoriza dessa maneira, que, logicamente, seria a ideal. Por motivos variados, da inconveniência do método a questões financeiras, a maioria dos pacientes não aceita essa rigidez no controle das glicemias. Talvez no futuro, com métodos menos invasivos, a aderência seja bem maior.

Como forma alternativa, principalmente quando o controle do diabetes encontra-se estável, pode-se utilizar AM apenas uma a duas vezes ao dia, sempre variando os horários (oito horários alternativos) e, dessa forma, corrigir as doses de insulinas UR e lenta até obter o controle metabólico desejado. É importante lembrar que as dosagens das glicemias pré e duas horas pós-prandiais são importantes para se efetuar o controle glicêmico ao longo do período de 24 horas.

Nos pacientes tratados com bomba de infusão contínua, a AM é imprescindível para que haja bom controle metabólico. Em grávidas diabéticas, bem como em pacientes com diabetes gestacional, a AM se torna extremamente importante para se obter bom controle e, consequentemente, evitar complicações para a mãe e o feto.

Os horários mais importantes para a AM são jejum, duas horas após o desjejum, antes do almoço, duas horas após o almoço, antes do jantar e duas horas após o jantar, ao deitar e ocasionalmente às três horas da manhã, para checar se o paciente não está em hipo ou hiperglicemia nesse horário.

A AM em pacientes diabéticos do tipo 2 é tão importante quanto nos do tipo 1, pois mostra o grau de controle das glicemias pré e pós-prandiais e, ao mesmo tempo, funciona como fator educativo aos pacientes, pois qualquer transgressão alimentar ou omissão de uma refeição se refletirá em hiper ou hipoglicemia.

O ajuste do tratamento farmacológico com hipoglicemiantes orais ou insulina, ou ambos, será baseado na AM.

## QUAL O OBJETIVO A SE ALCANÇAR?

Existem algumas divergências entre a American Diabetes Association (ADA), a International Diabetes Federation (IDF) e a European Association for the Study of Diabetes (EASD), entre outras, mas, do ponto de vista prático, o ideal é dividir em grupos, segundo a idade dos pacientes.

Conforme o posicionamento da ADA, os valores glicêmicos para lactentes e pré-escolares abaixo de seis anos, antes das refeições, deveriam oscilar entre 100 e 180 mg/dl, e pós-prandiais e antes de dormir, entre 110 e 200 mg/dl, mantendo a hemoglobina glicada (A1c) entre 7,5% e 8,5%. Já em crianças em idade escolar, a meta torna-se um pouco mais rígida, com 90 a 180 mg/dl antes das refeições, 100 a 180 mg/dl pós-prandiais e A1c preferencialmente abaixo de 8,0%. Em adolescentes e adultos jovens, o controle a atingir torna-se ainda mais exigente, com 90 a 130 mg/dl antes das refeições, 90 a 150 mg/dl antes de dormir e na madrugada, e a A1c desejada permanece abaixo de 7,5% (A)<sup>1</sup>. Como buscar metas para os pacientes se não houver ajuda da AM e se esta não for feita de maneira e com técnica adequadas? Em relação aos pacientes diabéticos adultos, a ADA recomenda A1c abaixo de 7,0%, a IDF, abaixo de 6,5% e a American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), também inferior a 6,5%, com glicemias de jejum entre 90 e 130 mg/dl (ADA), abaixo de 100 mg/dl (IDF) e de 110 mg/dl (AACE). Quanto à glicemia pós-prandial, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) recomenda abaixo de 140 mg/dl, a ADA extrapola para abaixo de 180 mg/dl, a IDF indica abaixo de 135 mg/dl e a AACE sugere manter abaixo de 140 mg/dl. Novamente se fala de valores glicêmicos a ser atingidos nos diversos horários do dia, e sem a AM, torna-se difícil alcançá-los.

É importante correlacionar a AM com o aspecto clínico dos pacientes e os níveis de hemoglobina glicada, pois não é raro que tentem burlar seu médico apresentando glicemias sempre próximas ao normal. Vale a pena conferir em cada visita clínica, além do diário, a memória do glicosímetro, para descartar essa possibilidade.

É essencial lembrar que em situações especiais, como doenças infecciosas, gripe e fatores emocionais, a AM deverá ser feita mais amiúde, para evitar descompensação metabólica.

No mercado, encontram-se disponíveis glicosímetros cujo sangue pode ser coletado em qualquer local do corpo (para poupar a ponta do dedo). São úteis, mas alguns trabalhos mostram que pode haver diferença de até 20% entre a glicemia da polpa digital e a extraída de outro local do corpo, tais como braço, perna etc., devendo-se evitá-los em situações de hipoglicemias ou pós-prandiais.

## HEMOGLOBINA GLICADA

Ao mensurar a hemoglobina glicada, mede-se a média das glicemias do paciente nos últimos dois a três meses, ou seja, o método testa a eficácia do tratamento. Uma recente discussão proposta por um comitê formado por especialistas da ADA, IDF e EASD considera que se utilize a hemoglobina glicada A1C acima de 6,5% como critério diagnóstico de diabetes (D)<sup>2</sup>.

Deve-se medir a hemoglobina glicada rotineiramente em todos os pacientes portadores de diabetes desde o início da doença e, no mínimo, a cada três a quatro meses para saber se o tratamento está dentro dos objetivos propostos. Deve-se usar hemoglobina glicada não só para avaliar o controle dos últimos dois a três meses, mas também para checar a acurácia da AM das glicemias (correlação entre hemoglobina glicada e glicemias plasmáticas).

Da mesma forma, tem-se proposto a utilização da glicemia média estimada (GME) como forma de traduzir melhor aos pacientes o significado prático da hemoglobina glicada A1C. A GME é um cálculo matemático simples:  $28,7 \times A1C - 46,7 = GME$ . Com essa alteração, é possível entender melhor as variações das glicemias e o grau de controle dos pacientes. A tabela 1 apresenta algumas das correlações.

| Tabela 1. Correlações das glicemias |       |        |
|-------------------------------------|-------|--------|
| A1C                                 | GME   |        |
| %                                   | mg/dl | mmol/l |
| 6                                   | 126   | 7,0    |
| 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                                  | 240   | 13,4   |

## SISTEMA DE MONITORAMENTO CONTÍNUO DA GLICOSE (SMCG)

Tal dispositivo funciona medindo a glicemia por meio da comparação de estímulos elétricos do tecido subcutâneo e sua correlação com a glicemia capilar da ponta de dedo, fazendo isso a cada dez segundos e registrando uma média glicêmica a cada cinco minutos, perfazendo, portanto, 288 médias glicêmicas ao dia.

O sistema funciona mediante a implantação de um sensor oxidativo no tecido subcutâneo, de forma semelhante a uma bomba de insulina, conectando-se por um cabo a um aparelho monitor, semelhante a um Holter. Esse monitor tem a capa-

cidade de gravar na memória essas médias glicêmicas. O sensor dura em média três a quatro dias, mantendo, nesse período, a capacidade de leitura das glicemias. Esses dados armazenados são, então, transferidos para um computador, a fim de se analisar retrospectivamente a curva glicêmica do período e suas relações com a alimentação, a insulinoterapia, o sono e a atividade física dos pacientes, dados esses anotados num diário pelos próprios pacientes. É importante ressaltar que o aparelho não confere a medição da glicemia em tempo real.

Pode-se utilizar esse método toda vez que o médico sentir necessidade de controle intensivo da glicemia, com a finalidade de promover ajustes no tratamento e adequação do controle glicêmico. Tem-se mostrado útil principalmente a pessoas diabéticas do tipo

1, pacientes com hipoglicemias frequentes, gestantes e naqueles de difícil controle. Pode ser uma ferramenta útil também ao indivíduo diabético do tipo 2 e àqueles com quadros hipoglicêmicos de outras etiologias que não o diabetes (Figuras 1 e 2).



Figura 1. SMCG.

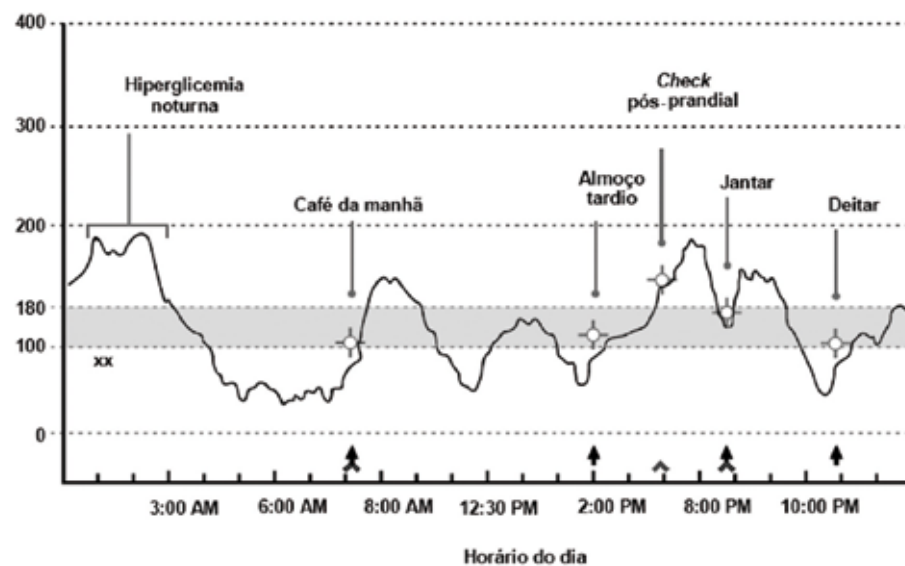


Figura 2. SMCG: controle da glicemia.

O exemplo citado mostra um paciente com hemoglobina glicada elevada e flutuações glicêmicas

significativas durante todo o dia. Ao observar o gráfico do SMCG, nota-se uma nítida relação das hiperglice-

mias com os períodos pós-prandiais. Durante a madrugada, verifica-se também que esse paciente apresentou hiperglicemias seguidas de intensas hipoglicemias após às cinco horas da manhã. As setas na base do gráfico representam as refeições do paciente e o símbolo  $\wedge$ , as aplicações de insulina. Constata-se também que ao não aplicar insulina no almoço, ele acabava por administrar hiperglicemias à tarde e à noite. A aplicação da insulina do jantar gerava hipoglicemia antes de deitar, que obrigava o paciente a se alimentar e, com isso, induzir a hiperglicemia durante a madrugada.

Após essas observações detalhadas, pode-se realizar ajustes de insulina a fim de melhorar o controle do paciente e prevenir episódios graves de hipoglicemia.

Existem atualmente sensores mais modernos que não necessitam de cabo e enviam por radiofrequência esses mesmos pulsos elétricos, que são, então, convertidos em valores glicêmicos, por meio do mesmo ajuste pelo glicosímetro. Já se utiliza esse sistema em bombas de insulina de última geração. O SMCG parece ser uma ferramenta útil para detectar hipoglicemias despercebidas noturnas. Também é importante para educar pacientes e seus pais, pois é impressionante como consegue alterar a forma, principalmente dos pais, de enxergar o DM. Permite ajustes insulínicos e de refeições, que, de outra forma, seriam muito difíceis de ser feitos, pois não haveria a compreensão do que estaria acontecendo de fato.

Detectou-se cafeína como indutora de resistência insulínica pós-prandial em um trabalho que

utilizou SMCG (A)<sup>3</sup>. Por meio desse aparelho, também se verificou que a ingestão excessiva de gordura provocava aumento tardio da glicemia. Quando os pacientes realizarem um exame de SMCG, é muito importante que façam um diário detalhado de tudo que aconteceu, como o fato de andar na esteira, ingerir determinado alimento, aplicar tantas unidades de insulina em relação a tantos gramas de carboidratos etc. Com esses dados, poderão verificar se a contagem de carboidratos que fizeram está correta, o que ocorreu com a ingestão de outros alimentos, como reagiram a exercícios, qual a sensibilidade insulínica deles, e, então, fazer os ajustes necessários.

Em artigo publicado recentemente, utilizou-se SMCG em 322 adultos e crianças com DM1, os quais foram separados em três grupos de acordo com a idade e a hemoglobina glicada, tendo-se avaliado a mudança da hemoglobina glicada em 26 semanas. Pelo menos 83% desses pacientes ficaram, no mínimo, seis dias por semana em monitorização com o SMCG e os resultados mostraram que apenas nos pacientes acima de 25 anos de idade a melhora na A1c foi significativa. Entre oito e 14 e entre 15 e 24 anos, não houve diferença significativa no nível de A1c (B)<sup>4</sup>. Em outro estudo, com 71 gestantes diabéticas monitoradas mais de sete dias, em intervalos de quatro semanas, entre a oitava e a 32ª semanas de gestação, o SMCG, no primeiro trimestre da gestação, levou à queda significativa de 0,8% na A1c e à melhora no peso ao nascimento dos recém-nascidos, provavelmente por melhor controle do diabetes materno (A)<sup>5</sup>. Mesmo em crianças

não diabéticas, em unidade de terapia intensiva (UTI) pediátrica, SMCG conseguiu detectar hiperglicemias não detectadas pelo controle rotineiro laboratorial, geralmente feito de seis em seis horas em UTI, mostrando que tais unidades (B)<sup>6</sup> subestimam a hiperglicemia.

Um outro trabalho que avaliou a utilização de sensores contínuos confirmou que SMCG pode ser útil ao avaliar pacientes com DM com oscilações glicêmicas, hipoglicemias graves, especialmente as noturnas, e hiperglicemias pós-prandiais, e demonstrou que a identificação de padrões glicêmicos alterados permite ajustes terapêuticos e melhora do controle metabólico, bem como que SMCG é um procedimento de fácil utilização, com efeitos adversos de pequena intensidade e bem tolerado pelos pacientes. Embora o fabricante preconize um período de utilização de até três dias, observa-se que o prolongamento do teste por mais dias permite obter dados que auxiliam mudanças terapêuticas superiores às realizadas com os registros do tempo convencional<sup>7</sup>. Em um outro trabalho brasileiro que comparou a utilização de SMCG por quatro ou cinco dias, não se verificou benefícios em relação a SMCG por 72 horas quanto à redução de A1c em curto (três meses) e médio (um ano) prazos. O sensor SMCG pôde ser utilizado por mais de 72 horas, sem prejuízo técnico, mas sem grandes benefícios, do ponto de vista clínico, por pacientes com DM1<sup>8</sup>.

Embora SMCG seja uma ferramenta importante, se não estiver disponível, acredita-se que com sete avaliações diárias da glicemia capilar, pelo mesmo período de SMCG, possa-se ter dados mui-

to próximos aos que tal dispositivo pode oferecer. Mas, de fato, SMCG desperta, nos pacientes e seus familiares, compreensão e motivação maiores em relação ao controle metabólico do diabetes.

Essa ferramenta encontra-se disponível no Brasil e pode ser consi-

derada útil para o ajuste da terapia, desde que interpretada corretamente por um médico com experiência. Um novo modelo denominado Guardian® Real Time sinaliza sonoramente aos pacientes episódios de hipoglicemia e hiperglicemia em tempo

real, permitindo a tomada imediata de medidas e sinalizando a tendência glicêmica, para ser utilizado como auxiliar na monitorização domiciliar ou com bombas de insulina. Também já se pode utilizar esse sistema no Brasil.

| Conclusões finais   |                      |
|---|----------------------|
| Conclusão   | Grau de recomendação |
| A AM domiciliar das glicemias hoje se constitui num procedimento altamente eficaz no controle metabólico de pacientes diabéticos  | A                    |
| A AM previne ou, pelo menos, ajuda a minimizar o risco de hipoglicemia noturna  | A                    |
| Nos pacientes tratados com terapia intensiva ou bomba de infusão contínua, a AM é imprescindível para que haja bom controle metabólico                                    | A                    |
| O SMCG parece ser uma ferramenta útil para detectar hipoglicemias despercebidas noturnas, sendo ferramenta auxiliar para reduzir a HbA1C em pacientes com mais de 25 anos | B                    |

#### Legenda

- 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

- Lane JD, Feinglos MN, Surwit RS. Caffeine increases ambulatory glucose and postprandial responses in coffee drinkers with type 2 diabetes. *Diabetes Care* February. 2008;31(2):221-2.
- 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).
- Klupa T, Małeckı MT, Skupien J, Szalecki M, Jałowic I, Surdej B, et al. Glycemic index of meals and postprandial glycemia in patients with permanent neonatal diabetes due to Kir6.2 gene mutations. *Przegl Lek*. 2007;64(6):398-400.
- Montagnana M, Lippi G, Guidi GC, Finlayson AET, Cronin NJ, Choudhary P, et al., the Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. *NEJM*. 2008 Oct;359(14):1464-76.
- Murphy HR, Rayman G, Lewis K, Kelly S, Johal B, Duffield C, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *British Medical Journal*. 2008;337:1680.
- Goldberg PA, Siegel MD, Russell RR, Sherwin RS, Halickman JI, Cooper DA, et al. Experience with the continuous glucose monitoring system in a medical intensive care unit. *Diabetes Technol Ther*. 2004 Jun;6(3):339-47.
- Punales MKC, Geremia C, Mondadori P, Pickler M, Fornari A, Tschiedel B. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008 Mai;52(2):299-306.
- Maia FFR, Araujo LR. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008 Abr;52(3):499-505.

# Tratamento da hipertensão arterial no *diabetes mellitus*

Hipertensão arterial e *diabetes mellitus* são condições clínicas que frequentemente se associam<sup>1,2</sup>. Em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 (DM1), há evidente relação entre hipertensão e desenvolvimento de nefropatia diabética, e a primeira raramente ocorre na ausência de comprometimento renal. A pressão arterial tipicamente começa a se elevar, mesmo dentro da faixa normal, cerca de três anos após o início da microalbuminúria<sup>3</sup>. Os achados diferem em pacientes com DM2, e cerca de 40% já se encontram hipertensos por ocasião do diagnóstico de diabetes<sup>4</sup>.

## TRATAMENTO

O tratamento da hipertensão arterial é particularmente importante nos pacientes diabéticos, tanto para prevenir a doença cardiovascular (DCV) quanto para minimizar a progressão da doença renal e da retinopatia diabética<sup>4,5</sup>. A terapêutica inicial inclui métodos não farmacológicos, como redução de peso, prática de exercícios físicos, moderação no consumo de sal e álcool e abandono do tabagismo. Entretanto, por serem pacientes considerados de alto risco para eventos cardiovasculares, todos os indivíduos diabéticos com pressão arterial acima de 130/80 mmHg devem também iniciar o uso de medicação anti-hipertensiva<sup>6</sup>.

## DIURÉTICOS

A redução da pressão arterial com a utilização de pequenas doses de um diurético tiazídico tem se mostrado eficaz quanto à proteção cardiovascular. O Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)<sup>7</sup> demonstrou tal ação e 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, no entanto, administrada em doses que variaram de 12,5 até um máximo de 25 mg, provocou pequenas alterações nos níveis circulantes de glicose. Entre os pacientes não diabéticos, houve 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 no longo prazo permanece desconhecido.

## INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA

Embora não sejam suficientes como monoterapia para controlar a pressão arterial, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) oferecem um 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 insulina e, assim, reduzir a incidência de desenvolvimento do tipo 2<sup>9</sup>. Além disso, diminuem a progressão da nefropatia diabética em indivíduos com DM1<sup>10</sup>, sendo possível que exerçam o mesmo efeito renoprotetor em pacientes com DM2. Como se demonstrou com o ramipril no estudo Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE), os IECAs ainda reduzem a incidência de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos com alto risco cardiovascular<sup>11</sup>. Definiu-se alto risco nesse estudo como diabetes associado a pelo menos mais um fator de risco cardiovascular (colesterol sérico total acima de 200 mg/dl, HDL-C baixo, hipertensão arterial, microalbuminúria ou tabagismo). Embora causem tosse e elevação nos níveis séricos de potássio em pacientes com hipercalemia de base ou insuficiência renal, os IECAs não apresentam outros efeitos adversos.

## ANTAGONISTAS DA ANGIOTENSINA II

É possível que o uso dos antagonistas da angiotensina II (AAII) resulte em benefícios semelhantes àqueles obtidos com os IECAs. 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 AAII em pacientes diabéticos tipo 2 com nefropatia<sup>12,13</sup>. Embora os dois estudos tenham reduzido o número de hospitalizações por insuficiência cardíaca, nenhum deles diminuiu significativamente a mortalidade cardiovascular com o uso desses agentes. Por outro lado, no Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE), no qual se comparou a eficácia de um AAII, a losartana, à de um betabloqueador, o atenolol, houve maior redução na morbidade e na mortalidade cardiovasculares com losartana em um grupo de 9.193 pacientes de alto risco cardiovascular, dos quais 1.105 eram também diabéticos<sup>14,15</sup>. O critério de admissão no estudo incluía ocorrência de hipertensão arterial e evidência eletrocardiográfica de hipertrofia ventricular esquerda. Nesse estudo, em relação ao atenolol, o emprego de losartana se associou à menor incidência de diabetes tipo 2 (6% *versus* 8%)<sup>14</sup>.

No subgrupo de pacientes diabéticos do estudo LIFE, após um período médio de 4,7 anos, o uso de losartana, quando comparado ao de atenolol, se associou à maior redução do desfecho composto, que se constituía na ocorrência de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral (AVC), e à das mortalidades cardiovascular e total<sup>15</sup>. Entretanto, não existem evidências de que os benefícios obtidos com o emprego dos IECAs ou dos AAII, observados nos estudos HOPE e LIFE, possam também ser detectados em pacientes que não se encontrem em alto risco para a ocorrência de eventos cardiovasculares. No United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), o atenolol e o captopril se mostraram igualmente eficientes quanto à proteção contra o desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares do diabetes<sup>16</sup>, embora se saiba que o protocolo utilizado não confe-

re ao estudo poder suficiente, do ponto de vista estatístico, para estabelecer diferenças entre os dois agentes.

## COMBINAÇÃO DE BLOQUEADORES DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

Discute-se se haveria vantagens em associar um IECA com um bloqueador dos receptores da angiotensina (BRA). Tem-se observado a superioridade da terapia combinada em comparação com a monoterapia com um IECA ou BRA no que se refere à redução da proteinúria na nefropatia diabética em pacientes com diabetes<sup>17</sup>. Entretanto, não há evidências de que a terapia combinada reduza a velocidade de progressão da doença renal<sup>18</sup>.

Mais recentemente, os resultados do estudo Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes (AVOID)<sup>19</sup> demonstraram que a combinação de um BRA, a losartana, com um inibidor direto da renina, o aliskireno, promove redução adicional de 20% na albuminúria em pacientes diabéticos com nefropatia diabética, quando comparada à monoterapia com losartana. Essa combinação de dois agentes, produzindo um duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina, pode ser útil para reduzir a excreção renal de proteínas e promover maior proteção renal. Entretanto, são ainda necessários estudos de desfecho para que se comprove a superioridade desse tratamento em relação ao que utiliza um único agente bloqueador do sistema renina-angiotensina.

## BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO

Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCCs) são bastante eficazes no que se refere à redução da pressão arterial e não provocam alterações no metabolismo de lipídios ou carboidratos. Isso se aplica tanto aos diidropiridínicos quanto aos não

diidropiridínicos (diltiazem e verapamil), embora se tenha de determinar seus efeitos no longo prazo quanto à progressão da nefropatia diabética<sup>20</sup>.

Certa preocupação quanto ao uso de BCC da classe dos diidropiridínicos em pacientes diabéticos surgiu após a realização de dois ensaios clínicos, o Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial (ABCD) e o Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial (FACET), que sugeriram aumento de complicações cardiovasculares com o uso de nisoldipina e anlodipina quando comparadas a um IECA<sup>21,22</sup>. Entretanto, acredita-se que as diferenças observadas entre essas duas classes de agentes anti-hipertensivos tenham ocorrido em razão de maiores benefícios decorrentes do uso de IECAs, e não de malefícios causados pela utilização de BCCs. De fato, dois outros ensaios clínicos de maior importância, o Hypertension Optimal Treatment (HOT)<sup>23</sup> e o Systolic Hypertension in Europe (SYST-EUR)<sup>24</sup>, não demonstraram evidências de efeitos deletérios decorrentes do uso de um diidropiridínico 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 às observadas nos grupos em uso de clortalidona ou lisinopril<sup>7</sup>. Entretanto, quando se efetuou 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 tratar hipertensão em pacientes diabéticos. No UKPDS, que incluía pacientes com DM2, o atenolol se mostrou tão eficiente quanto o captopril no que diz respeito à redução da pressão arterial e à proteção contra o desenvolvimento de doença microvascular<sup>4</sup>. No estudo LIFE, entretanto, no subgrupo de pacientes diabéticos, o uso de losartana resultou em maior proteção cardiovascular quando comparado ao de atenolol<sup>15</sup>. Havendo necessidade de utilizar um betabloqueador, o carvedilol poderia ser considerado a droga de escolha. Os resultados do ensaio Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives (GEMINI) mostraram que comparado ao metoprolol, o uso de carvedilol se associou a maiores benefícios quanto ao controle glicêmico e à redução da albuminúria<sup>25</sup>.

## OBJETIVOS DO TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO

As evidências indicam que é necessário atingir níveis pressóricos mais

baixos que os usuais para se obter máxima proteção contra o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e a progressão de nefropatia diabética<sup>26-28</sup>. Os resultados do estudo HOT sugerem que níveis de pressão arterial diastólica (PAD) abaixo de 80 mmHg se associam à maior proteção cardiovascular em pacientes diabéticos, devendo ser o objetivo a se atingir nesses pacientes<sup>23</sup>. Assim, deve-se obter níveis de pressão arterial inferiores a 130/80 mmHg em todos os indivíduos com diabetes<sup>4,23,29-32</sup>, enquanto o objetivo pressórico em pacientes com insuficiência renal e proteinúria acima de 1 a 2 g/dia deve se aproximar de 120/75 mmHg<sup>33</sup>.

## RECOMENDAÇÕES

A combinação de vários agentes anti-hipertensivos, na maioria das vezes um diurético e um IECA ou AAIL, é necessária a praticamente todos os pacientes com hipertensão e diabetes para se alcançar os objetivos relativos aos níveis pressóricos. Medicamentos anti-hipertensivos usualmente utilizados em combinação normalizam os níveis de pressão arterial em mais de 80% dos pacientes<sup>4,23</sup>. Pessoas diabéticas com pressão arterial de 130 a 139/80 a 89 mmHg, em geral, requerem também medicação anti-hipertensiva para atingir os níveis pressóricos recomendados.

| Conclusões finais   |                      |
|---|----------------------|
| Conclusão   | Grau de recomendação |
| O tratamento da hipertensão arterial é importante aos pacientes diabéticos, tanto para prevenir a doença cardiovascular quanto para minimizar a progressão da doença renal e da retinopatia diabética.                          | A                    |
| Por serem os diabéticos pacientes de alto risco para eventos cardiovasculares, recomenda-se que a pressão arterial seja reduzida a valores inferiores a 130/80 mmHg e a 125/75 mmHg, se houver proteinúria superior a 1 g/24 h. | A                    |

## Continuação - Conclusões finais

| Conclusões finais   |                      |
|---|----------------------|
| Conclusão   | Grau de recomendação |
| Todos os agentes anti-hipertensivos podem ser utilizados em pacientes diabéticos e, na maioria das vezes, dois ou três deles precisam ser associados para se atingir os objetivos.  | A                    |
| Existem vantagens na inclusão de IECAs ou de bloqueadores dos receptores AT1 no esquema terapêutico, tanto para prevenir o aparecimento da microalbuminúria como para impedir a progressão das doenças renal e cardiovascular.  | A                    |
| 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                    |
| A redução da excreção de proteínas é crucial para a proteção renal e requer controle rígido da pressão arterial e utilização de doses máximas dos bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, algumas vezes em combinação, para obter o máximo efeito antiproteinúrico, mesmo em pacientes normotensos ou com pressão arterial controlada. | A                    |

## Legenda

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. 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. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ.* 1998;317:703.
5. Gaede P, Vedel P, Parving HH, 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. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288:2981.
8. 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.
9. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA.* 2001;286:1882.
10. 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.
11. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet.* 2000;355:253.
12. 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.
13. 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.

14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008 Aug 16;372(9638):547-53.
19. 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.
20. Birkenhager WH, Staessen JA. Treatment of diabetic patients with hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 1999;1:225.
21. 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.
22. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the Fosinopril vs. Anlodipine Cardiovascular Events Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care*. 1998;21:597.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. UK Prospective Diabetes Study Group. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. *BMJ*. 1998;317:720.
29. 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.
30. 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.
31. Mogensen CE. New treatment guidelines for a patient with diabetes and hypertension. *J Hypertens*. 2003;21(suppl. 1):S25.
32. 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.
33. 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.

# Tratamento da dislipidemia associada ao *diabetes mellitus*

## PREVALÊNCIA DE DISLIPIDEMIA EM DIABETES DO TIPO 2

Pacientes com diabetes tipo 2 (DM2) estão sujeitos a duas a quatro vezes mais risco para doenças cardiovasculares (DCVs) quando comparados a não diabéticos. A doença aterosclerótica, que compreende doença arterial coronariana (DAC), doença vascular periférica (DVP) e doença cerebrovascular, é responsável por três em cada quatro mortes entre pessoas diabéticas tipo 2. As DCVs são responsáveis por 75% das mortes de indivíduos com DM2, 50% das quais por DAC.

Pacientes com DM2 são frequentemente portadores de uma série de fatores de risco para doenças aterotrombóticas, entre os quais a dislipidemia provavelmente exerça o papel mais importante. O perfil lipídico mais comum nesses pacientes consiste em hipertrigliceridemia e colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C). A concentração média do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) não apresenta diferenças quantitativas quando comparada à de pacientes não diabéticos, no entanto, do ponto de vista qualitativo, se distingue por perfil de elevada aterogenicidade pela maior proporção de partículas pequenas e densas da LDL.

## ESTUDOS CLÍNICOS DE REDUÇÃO LIPÍDICA EM PACIENTES DIABÉTICOS

Dois estudos recentes têm sugerido que a terapia com estatina pode ser apropriada a indivíduos diabéticos: o Heart Protection Study (HPS)<sup>1</sup> e o Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)<sup>2</sup>. O HPS 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 comparada à do grupo placebo, com significância estatística. Essa redução ocorreu em todos os pacientes diabéticos do grupo em uso de sinvastatina, mesmo naqueles com LDL-C basal inferior a 116 mg/dl e/ou sem doença vascular identificada. Já o CARDS 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 inferiores a 160 mg/dl e triglicérides (TGs) inferiores a 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. Vários outros estudos clínicos que utilizaram estatinas têm demonstrado reduções pronunciadas nos eventos macrovasculares.

No tocante aos fibratos, dois estudos se destacam na população diabética. Um deles é o Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT)<sup>3</sup>. Nele, o uso de genfibrosil associou-se à significativa diminuição de 24% dos eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos sem DCV prévia, baixo HDL-C (menos de 40 mg/dl) e discreta hipertrigliceridemia.

## 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<sup>4,5</sup>. Perda de peso e incremento de exercícios físicos levarão a redução de TGs e elevação do HDL-C.

No plano alimentar, deve-se reduzir a ingesta de gordura saturada e recomendar o uso de hidratos de carbono ou gordura monoinsaturada como compensação. Evidências sugerem que a modificação comportamental (plano alimentar e atividade física regular) adequada máxima reduz o LDL-C em 15 a 25 mg/dl<sup>6</sup>.

## OBJETIVOS DE TRATAMENTO PARA CONTROLE DAS LIPOPROTEÍNAS E FÁRMACOS A SER UTILIZADOS

Após a introdução de medidas terapêuticas, deve-se avaliar o perfil lipídico a intervalos mensais em pacientes com DCV até se obter os níveis desejados de lipídios. Em

pacientes sem doença cardíaca, pode-se realizar essa avaliação a cada três a seis meses. Uma vez atingidos os níveis desejados de lipídios séricos, recomenda-se analisar o perfil lipídico a cada seis a 12 meses. Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)<sup>7</sup>, o perfil lipídico alvo para a população diabética adulta é composto de colesterol total inferior a 200 mg/dl, LDL-C inferior a 100 mg/dl, HDL-C superior a 45 mg/dl e TG inferior a 150 mg/dl.

Segundo recomendações da American Diabetes Association (ADA)<sup>8</sup>, a ordem de prioridades para o tratamento da dislipidemia diabética é:

- redução do LDL-C;
- elevação do HDL-C;
- diminuição dos TGs;
- controle de hiperlipidemia combinada.

No tocante ao LDL-C, as estatinas são os medicamentos eleitos. De acordo com a ADA<sup>8</sup> e o III National Cholesterol Education Program (NCEP)<sup>9</sup>, deve-se iniciar terapia farmacológica após implementar modificação comportamental. Entretanto, em pacientes diabéticos com DCV clínica e LDL-C superior a 100 mg/dl, deve-se iniciar terapia farmacológica concomitantemente à comportamental. Para pacientes diabéticos sem DCV prévia, deve-se instituir abordagem farmacológica se o LDL-C no basal estiver acima de 130 mg/dl ou caso não se atinja o objetivo do tratamento (LDL-C inferior a 100 mg/dl) com o tratamento não farmacológico. Após o estudo CARDS<sup>2</sup>, houve modificação no algoritmo estabelecido pela ADA<sup>10</sup>, postulando-se as seguintes recomendações:

- indivíduos com diabetes sem DCV: permanece o objetivo primário de LDL-C inferior a 100 mg/dl;
- pessoas diabéticas com DCV prévia: o objetivo do LDL-C permanece inferior a 100 mg/dl, tendo-se a opção de alvo terapêutico de LDL-C inferior a 70 mg/dl.

No tocante à hipertrigliceridemia, perda de peso, atividade física regular, redução da ingesta de carboidratos e consumo de álcool, além da diminuição de consumo de gorduras saturadas e maior uso de gorduras monoinsaturadas, devem compor a terapia inicial. Em casos de hipertrigliceridemia intensa (TGs superiores a 100 mg/dl), a redução da gordura em associação com terapia farmacológica é essencial para diminuir o risco de pancreatite. Controle glicêmico rigoroso pode reduzir os níveis de TGs. Depois de atingir o alvo glicêmico adequado e sem o controle efetivo dos TGs, pode-se considerar o uso de fármacos. Em indivíduos com TGs 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 TGs. Para aqueles com TGs superiores a 400 mg/dl, recomenda-se seu controle em vista do risco de pancreatite. Os medicamentos mais potentes e, portanto, recomendados são fibratos e ácido nicotínico.

No caso de HDL-C, é tarefa difícil elevá-lo sem intervenção farmacológica. Modificações comportamentais, como perda de peso, suspensão do cigarro e incremento de atividades físicas, podem aumentar o HDL-C. Pode-se utilizar ácido nicotínico e fibratos, uma vez que incrementam significativamente os níveis de HDL-C.

Em alguns casos, a terapia lipídica pode ser combinada. Disponibilizam-se várias opções, tais como estatinas mais fibratos, estatinas mais ácido nicotínico etc., as quais podem desencadear miosite, embora o risco seja pequeno.

## 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 estatinas têm capacidade moderada de reduzir os TGs, 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 DO 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. O perfil lipídico pode ser anormal, entretanto não se conhecem os efeitos em relação à DCV. Esses pacientes devem manter como meta LDL-C inferior a 100 mg/dl. Controle glicêmico adequado é mais importante no adulto diabético tipo 1 que no de tipo 2, no tocante à redução de risco para DCV.

## RECOMENDAÇÕES

### SCREENING

Pacientes diabéticos adultos devem avaliar alterações lipídicas ao diagnóstico e, a partir daí, anualmente. Caso seja necessário, pode-se avaliar com maior frequência até se atingir os alvos lipídicos (E)<sup>4</sup>.

### RECOMENDAÇÕES DE TRATAMENTO E ALVOS LIPÍDICOS

- Estabelecer modificações comportamentais, tais como redução de ingestão de gordura saturada e colesterol, implemento de atividade física sistemática, abandono do tabagismo, perda de peso (se indicada). Essas medidas se acompanham de melhora do perfil lipídico (A).

- Pacientes que não atingirem perfil lipídico adequado com as mudanças comportamentais devem utilizar tratamento farmacológico (A)<sup>1</sup>.

- Para pacientes diabéticos com mais de 40 anos e sem DCV, com LDL-C superior a 130 mg/dl, recomenda-se terapia com estatina. O

objetivo primário é LDL-C inferior a 100 mg/dl (A).

- Em pacientes diabéticos com menos de 40 anos e sem DCV, mas com maior risco (presença de outros fatores de risco para DCV ou longa duração de diabetes), o objetivo primário é manter LDL-C inferior a 100 mg/dl (B).

- Deve-se tratar pacientes diabéticos com DCV prévia com estatina (A).

- Alvos menores para LDL-C (inferiores a 70 mg/dl), ao se utilizar altas doses de estatina, são uma opção a pacientes diabéticos com DCV prévia, portanto de alto risco (B).

- TGs inferiores a 150 mg/dl e HDL superior a 40 mg/dl devem ser os alvos terapêuticos recomendados (B)<sup>2</sup>.

- Redução de TGs e elevação de HDL-C com fibratos associam-se à diminuição de eventos cardiovasculares em pacientes com DCV, baixo HDL-C e LDL-C quase normal (A).

- Terapia combinada de estatinas mais fibratos ou estatinas mais ácido nicotínico pode ser necessária para atingir alvo lipídico, embora não existam estudos clínicos que comprovem sua eficácia na redução de DCV (E)<sup>4</sup>.

| Conclusões finais   |                      |
|---|----------------------|
| Conclusão   | Grau de recomendação |
| Diabéticos adultos devem avaliar alterações lipídicas ao diagnóstico e a partir daí anualmente. Caso seja necessário, avaliar com maior frequência até se atingirem os alvos lipídicos. | E                    |
| 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                    |
| A diabéticos com menos de 40 anos e sem DCV, com LDL-C maior que 130 mg/dl, a terapia com estatina é recomendada. O objetivo primário é LDL-C inferior a 100 mg/dl.                     | A                    |
| A diabéticos com menos de 40 anos e sem DCV, na presença de outros fatores de risco para DCV ou longa duração de diabetes, o objetivo primário é manter LDL-C menor que 100 mg/dl.      | B                    |

## Continuação - Conclusões finais

| Conclusões finais  |                      |
|--|----------------------|
| Conclusão  | Grau de recomendação |
| Diabéticos com DCV prévia devem ser tratados com estatina.   | A                    |
| Alvos menores para o LDL-C (menos de 70 mg/dl) usando altas doses de estatina são uma opção aos pacientes diabéticos com DCV prévia, portanto de alto risco.                                   | B                    |
| TGs inferiores a 150 mg e HDL superiores a 40 mg/dl devem ser os alvos terapêuticos recomendados.  | B                    |
| Redução de TGs e elevação de HDL-C com fibratos estão associadas à diminuição de eventos CVs em pacientes com DCV, baixo HDL-C e LDL-C quase normal.   | A                    |
| Terapia combinada de estatinas com outros hipolipemiantes pode ser necessária para se atingir alvo lipídico, embora não existam estudos clínicos que comprovem sua eficácia na redução de DCV. | E                    |

## Legenda

- 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

- 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.
- 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.
- 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.
- American Diabetes Association. Nutrition principles and recommendations in diabetes (position statement). *Diabetes Care*. 2004;27(suppl. 1):S36-S46.
- American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes (position statement). *Diabetes Care*. 2004;27:S58-S62.
- 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.
- 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.
- American Diabetes Association. Detection and management of lipid disorders in diabetes (consensus statement). *Diabetes Care*. 1993;16:828-34.
- 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.
- American Diabetes Association. Physical summary of revisions for the 2005 clinical practice recommendations. *Diabetes Care*. 2005;28:S3.

# Uso de antiagregantes plaquetários no tratamento do *diabetes mellitus*

Embora o diabetes seja um distúrbio metabólico, atualmente também é considerado uma doença vascular. Trata-se, portanto, de uma síndrome dismetabólica cardiovascular (A)<sup>1</sup>. A doença arterial coronariana (DAC) é causa importante de óbito nos Estados Unidos e o diabetes

ocupa lugar de destaque, visto que em cerca de 25% dos pacientes diabéticos a primeira manifestação de DAC é infarto de miocárdio (IM) ou morte súbita (A)<sup>2</sup>. Quando ocorre o primeiro infarto, a sobrevivência nos indivíduos diabéticos é bem menor. O diabetes é, pois, um equivalente da DAC, pois confere alto risco para novo evento coronariano, dentro de dez anos, em razão da frequente associação com os 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 dos tipos 1 e 2, homens ou mulheres, têm risco aumentado de duas a quatro vezes para DAC, acidente vascular cerebral (AVC) e doença arterial periférica (DAP) (A)<sup>3</sup>. A presença de DAP sintomática é um marcador para doença aterosclerótica sistêmica e para eventos coronarianos e cerebrovasculares. A prevalência de DAP nos pacientes diabéticos em comparação com os não diabéticos é muito alta, e no idoso é ainda maior. O risco aumentado de complicações cardiovasculares no indivíduo diabético não só é independente de outros fatores de risco, como hipertensão, obesidade, dislipidemia, tabagismo etc., mas até é somatório (A)<sup>4</sup>. Os vários sistemas que mantêm a homeostase, decorrente de um equilíbrio normal, assegurando uma delicada estabilidade entre fatores pró-trombóticos e mecanismos fibrinolíticos, rompem-se no diabetes, atingindo a integridade e a funcionalidade dos vasos, favorecendo um acentuado estado pró-trombótico e levando à trombose vascular (A)<sup>5</sup>. A agregação espontânea das plaquetas (AEP) está ausente, ou raramente é observada em indivíduos saudáveis, enquanto está presente em adultos com angina instável, infarto do miocárdio, diabetes, dislipidemia, estresse emocional e em exercícios físicos extenuantes. A aterosclerose acelerada observada nas pessoas diabéticas é atribuída, em parte, à hiper-reatividade de plaquetas (B)<sup>6</sup>.

## TRATAMENTO

Vários ensaios clínicos têm demonstrado forte evidência da importância do tratamento precoce e agressivo dos múltiplos fatores de risco das DCVs, a fim de reduzir significativamente a morbidade e 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 blo-

queiam 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 vem tirando proveito do emprego dos antiagregantes plaquetários, como se tem recomendado.

Segundo vários pesquisadores, geralmente se aceita 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 A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), que atua como poderoso agregante plaquetário e vasoconstritor. Alguns desses antiagregantes têm sido usados para bloquear a síntese de TXA<sub>2</sub>, e entre eles se destacam a aspirina, a ticlopidina e o clopidogrel (D)<sup>7</sup>.

## ASPIRINA

Alguns estudos avaliaram a eficácia da aspirina, em eventos cardiovasculares, em indivíduos assintomáticos sem história prévia de doença vascular. O estudo randomizado para prevenção primária US Physician Health Study, que incluiu médicos com e sem diabetes, teve como objetivo a prevenção primária. No grupo dos pacientes não diabéticos, revelou redução de 44% no risco de IM com o emprego de baixas doses de aspirina (325 mg em dias alternados) em comparação com o grupo placebo. No subgrupo dos médicos diabéticos, houve redução de 4% nos tratados com aspirina *versus* 10,1% no subgrupo placebo (B)<sup>8</sup>.

O Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), direcionado a prevenções primária e secundária nos indivíduos diabéticos tipos 1 e 2 entre

homens e mulheres, com cerca de 48% de história positiva para DCV, revelou queda de 9,1% de eventos cardiovasculares nos usuários de aspirina e de 12,3% nos de placebo. Nesse estudo randomizado, controlado com placebo e com duração de cinco anos, empregou-se aspirina na dose de 650 mg diariamente. Desses pacientes, 30% eram diabéticos do tipo 1, 84% estavam em uso de insulina e 83% tinham diabetes com duração superior a dez anos. Os exames laboratoriais revelaram hemoglobina glicada acima de 10% em 42% dos pacientes e 36% com níveis de colesterol maior que 240 mg/dl (B)<sup>9</sup>.

Outro estudo importante em que se empregou a aspirina foi o Antiplatelet Trialist Collaboration (APT). Realizou-se esse estudo com metanálise em homens e mulheres que tiveram IM, AVC, ataque isquêmico transitório ou história de DCV (cirurgia vascular, angioplastia, angina etc.).

A redução de eventos vasculares foi de 25% em homens e mulheres, e não menos importante foi a diminuição do risco em pessoas diabéticas em comparação com as não diabéticas. Nesse estudo, a dose de aspirina empregada variou entre 75 e 325 mg diariamente, cuja eficácia foi igual à de altas doses (B)<sup>10</sup>. Num outro estudo randomizado, o Hypertension Optimal Treatment (HOT), o emprego de aspirina em hipertensos confirma os achados do APT. No estudo HOT, que incluiu indivíduos diabéticos, a aspirina reduziu significativamente os eventos cardiovasculares em 15% e o IM em 36% (B)<sup>10</sup>.

Em um longo estudo, o Bezafibrate Infarction Prevention (BIP), compararam-se os efeitos do tratamento com aspirina em 2.368 pacientes diabéticos do tipo 2 com doença coronariana com 8.586 não diabéticos. Cerca de 52% da-

queles com diabetes e 56% dos não diabéticos usaram aspirina.

Após cinco anos de seguimento, verificou-se que os benefícios dos tratados com aspirina mostrou-se maior em relação aos dos não tratados nos seguintes percentuais: em relação à mortalidade entre os pacientes diabéticos e não diabéticos tratados com aspirina, foi, respectivamente, de 10,9% *versus* 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 nos cardíacos e nos pacientes diabéticos do tipo 2 com DAC se relaciona ao emprego da aspirina. Os vários autores dos ensaios clínicos realizados em larga escala em pessoas com diabetes mantêm o ponto de vista de que a terapia com aspirina em baixas doses, caso não haja contraindicações, deve ser prescrita como uma estratégia a ser seguida tanto na prevenção secundária como na primária em indivíduos que apresentam alto risco para eventos cardiovasculares (B)<sup>11</sup>.

A Associação Americana de Diabetes (ADA), em sua position statement sobre a terapia com aspirina, mostra-se de acordo com muitos estudos, entre eles os citados anteriormente, reafirmando que a aspirina bloqueia a síntese do tromboxano e deve ser usada como estratégia nas prevenções primária e secundária dos eventos cardiovasculares em indivíduos não diabéticos e diabéticos. De acordo com os autores dos estudos colaborativos, deve-se prescrever baixas doses de aspirina na prevenção secundária, caso não haja contraindicações, e também na prevenção primária em indivíduos com alto risco de eventos cardiovasculares (acima de 40 anos ou com fatores de

risco para doenças cardiovasculares) (D)<sup>12</sup>. A posição da ADA está resumida nos seguintes tópicos:

- apesar das provas da eficácia da aspirina, esta ainda é subutilizada em pacientes com diabetes;

- riscos da terapia: os maiores riscos com o uso da aspirina são agressão à mucosa gástrica e hemorragia gastrointestinal. A aspirina aumenta o risco de sangramento mesmo em baixa dose. A desintegração entérica não reduz o risco. Sangramentos menores (epistaxes etc.) também se encontram aumentados. Os riscos não dependem da dosagem;

- as contraindicações incluem alergia, tendência a hemorragias, terapia anticoagulante, sangramento gastrointestinal recente e doença hepática em atividade;

- o ETDRS estabelece que a aspirina não se associou a aumento de risco para hemorragia de vítreo ou retina;

- a aspirina em baixas doses não exerce efeito significativo sobre a função renal ou a pressão arterial;

- visto que as plaquetas são altamente sensíveis à ação da aspirina, baixas doses, como 75 mg, são tão efetivas quanto as altas para inibir a síntese de tromboxano. Quando o turnover das plaquetas é rápido, como é o caso da doença vascular no paciente diabético, a concentração plasmática da aspirina teoricamente promove uma constante supressão da síntese de tromboxano;

- não há evidências de que a combinação da aspirina com outros antiagregantes plaquetários seja mais eficiente que a aspirina isolada. Como baixas doses de aspirina (75 a 162 mg/dia) são tão ou mais eficientes que grandes doses e têm menores riscos, recomendam-se pequenas doses rotineiramente;

- o benefício da aspirina é maior entre aqueles com alto risco (indivíduos acima de 65 anos, com hipertensão diastólica ou diabetes). Estudos com controle mostraram que o uso de uma a seis aspirinas por semana se associa à redução de risco de IM em mulheres;

- o uso de aspirina como prevenção primária é recomendado a homens ou mulheres com diabetes do tipo 1, com risco cardiovascular aumentado, inclusive aqueles acima de 40 anos de idade ou com fatores de riscos adicionais, como história familiar de DCV, hipertensão, tabagismo, dislipidemia e albuminúria;

- não se deve recomendar terapia com aspirina a pacientes com menos de 21 anos (aumento de risco de síndrome de Reye).

Recentemente, Belch et al., membros do Royal College of Physicians de Edimburgo, publicaram os resultados do estudo Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPADAD) sobre o uso da aspirina em pacientes com diabetes (DM) e doença arterial periférica (DAP) assintomática (A)<sup>13</sup>.

O estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego avaliou a eficácia e segurança da aspirina – 100 mg – comparada com placebo.

Participaram do estudo 16 centros e foram incluídos 1.276 pacientes com diabetes dos tipos 1 e 2, adultos, de ambos os sexos e com idade de 40 anos ou mais.

A duração da pesquisa foi de 6,7 anos. Os autores concluíram que não houve evidência de benefício na prevenção primária de eventos cardiovasculares e morte com o uso de aspirina.

Admitiram que a aspirina é eficaz na prevenção secundária de eventos cardiovasculares, em pacientes com DAP assintomática, com ou sem diabetes.

Confirmaram, também, que o risco de hemorragia gastrointestinal, pelo uso da aspirina, torna-se relevante com o aumento da idade e o uso contínuo do medicamento.

Em casos de contraindicação do uso da aspirina, pode-se experimentar outros antiplaquetários, como os descritos a seguir.

#### *Ticlopidina (Plaquetar®, Ticlid®, Ticlopidina®)*

Bloqueia o difosfato de adenosina (adenosine diphosphate [ADP]), que induz à agregação plaquetária. Na metanálise do estudo APT, verificou-se que com a ticlopidina houve redução significativa em eventos vasculares. Em comparação à aspirina, não ficou claro que ela seja superior ou inferior quanto a 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 controle periódico pelo hemograma. A dose mais usada é de 250 mg, duas vezes ao dia.

#### *Clopidogrel (Plavix®, Iscovert®)*

É considerado o substituto da aspirina em caso de alergia. Bloqueia a ativação das plaquetas pelo ADP (mediante inibição da ligação dos agonistas pelos receptores das plaquetas), que induz a agregação plaquetária. No estudo Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE) (clopidogrel 75 mg/dia versus aspirina 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 interven-

ção coronariana percutânea (ICP), observou-se grande redução na incidência de eventos cardíacos adversos. Uma possível explicação é que os antagonistas da GP IIb-IIIa, abciximab, tirofiban e eptifibatide, inibam a ligação do fibrinogênio nas plaquetas dos pacientes diabéticos (D)<sup>12</sup>. O emprego dos inibidores (GPs), assim como o de outras substâncias, ainda está sendo discutido.

## 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 infarto do miocárdio ou morte súbita.

A agregação espontânea das plaquetas está ausente ou raramente é observada em indivíduos saudáveis, en-

quanto está presente em adultos com angina instável, infarto do miocárdio, diabetes, dislipidemia, estresse emocional e exercícios físicos extenuantes.

Nos diabéticos, as plaquetas são hipersensíveis *in vitro* aos agentes agregantes. O mecanismo mais importante é o aumento de tromboxano A2.

Vários antiagregantes plaquetários avaliados são capazes de atuar na prevenção do estado pró-trombótico, e menos da metade dos pacientes diabéticos vem tirando proveito de seu emprego.

Alguns estudos avaliaram a eficácia da aspirina, em indivíduos sem diabetes e com diabetes dos tipos 1 e 2, entre homens e mulheres nas prevenções primária e secundária para reduzir eventos cardiovasculares.

A dose de aspirina empregada variou entre 75 e 325 mg diariamente, e

a dose menor tem eficácia igual à de altas doses.

A ADA mostrou-se de acordo com muitos trabalhos e recomendou o uso de aspirina como estratégia nas prevenções primária e secundária, caso não haja contraindicações, para indivíduos com diabetes do tipo 1, inclusive acima de 40 anos de idade ou com fatores de risco adicionais.

Em casos de contraindicação ao uso de aspirina e outros antiagregantes plaquetários, pode-se experimentar ticlopidina e clopidogrel.

Estudo recente mostra a ineficácia da aspirina na prevenção primária, em discordância com pesquisas anteriores.

## DIRETRIZ – ADA

Aplicação do position statement da ADA sobre a terapia com aspirina (D).

| Conclusões finais  |                      |
|--|----------------------|
| Conclusão  | Grau de recomendação |
| O diabetes ocupa lugar de destaque como manifestação importante na DAC   | A                    |
| Segundo vários pesquisadores, geralmente se aceita que a aspirina desempenha importante papel como antiagregante plaquetário nos diabéticos                                  | D                    |
| Vários estudos, incluindo pesquisas e metanálises, indicam que a aspirina é eficaz tanto na prevenção primária como na secundária nos eventos cardiovasculares em diabéticos | B                    |
| A dose de aspirina recomendada varia entre 75 mg e 325 mg diariamente  | B                    |
| Segundo as evidências existentes até o momento, o uso da aspirina, na prevenção primária, mostrou-se ineficaz  | A                    |

## Legenda

- 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 - Latin 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 cell facts. *Clinica Chimica Acta*. 2003;329:95-102.

7. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes (position statement). *Diabetes Care*. 2004;27(suppl. 7):72-7.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. Harpaz D, et al. Effects of aspirin treatment on survival in non-insulin-dependent diabetic patients with coronary artery disease. Israeli Benzafibrate Infarction Prevention Study Group. *Am J Med*. 1998;105(6):494-9.

12. Keating FK, et al. Augmentation of inhibitory effects of glycoprotein IIb-IIIa antagonists in patients with diabetes. *Trombosis Research*. 2004;113:27-34.

13. 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.

# Prevenção primária e secundária da doença macrovascular no paciente com *diabetes mellitus*

A doença macrovascular de pacientes com diabetes se correlaciona à própria doença aterosclerótica que incide numa população não diabética, porém de maneira mais precoce, frequente e grave. A doença cardiovascular (DCV) é a maior causa de morbidade e mortalidade nesses pacientes (A)<sup>1-3</sup>. Nos últimos anos, tem-se introduzido o termo diabetes vascular com o objetivo de chamar a atenção do clínico para a necessidade de, paralelamente ao tratamento da hiperglicemia, desenvolver estratégias para prevenir a doença cardiovascular.

O tratamento ideal da hiperglicemia seria o que pudesse também propiciar benefícios na prevenção da doença macrovascular, além da microvascular. Não existe, contudo, até o momento, nenhum tratamento medicamentoso para a hiperglicemia que realmente apresente evidências de prevenção da DCV. Contrariamente, a mudança no estilo de vida (implementação de atividade física e dieta adequada) tem se mostrado uma medida altamente eficaz (B)<sup>3-5</sup>.

A prevenção primária da doença macrovascular relaciona-se à própria prevenção do diabetes (B)<sup>4,5</sup>. Consideram-se fatores de risco para desenvolver diabetes: indivíduos acima de 40 anos, com excesso de peso, sedentários e com antecedente de diabetes na família, mulheres que tenham dado à luz recém-nascidos com peso igual ou superior a 4 kg e pessoas com glicemia de jejum alterada ou tolerância diminuída à glicose (pré-diabetes).

A prevenção da doença cardiovascular no diabetes se associa ao tratamento de outros fatores de risco de doença cardiovascular, frequentemente relacionados ao diabetes, como hipertensão, dislipidemia, obesidade, tabagismo e sedentarismo (B)<sup>6,7</sup>. Em seu conjunto, esses fatores têm sido denominados de risco cardiometabólico ou, outras vezes, de síndrome metabólica. A importância prática tanto do conceito de risco metabólico como do conceito de síndrome metabólica é o reconhecimento de que a presença de um desses fatores de risco leva obrigatoriamente à necessidade de pesquisar a presença de outros fatores e, conseqüentemente, ao tratamento adequado. É importante notar que esses fatores constituem tanto fatores de risco para diabetes como para doença cardiovascular<sup>8</sup>.

A prevenção secundária implica tratamento e controle adequado da hiperglicemia, seja com o uso de agentes orais, seja com insulina. Nessa etapa, continua sendo também fundamentais mudanças no estilo de vida, como perda de peso por meio de dieta adequada e atividades físicas (B)<sup>9,10</sup>.

Tanto na prevenção primária como na secundária é altamente necessária a cessação do tabagismo. Esse fato tem de ser altamente enfatizado pelo clínico e incorporado em qualquer plano de prevenção de doença cardiovascular. Recomendam-se o desenvolvimento e a implementação de estratégias, tanto dirigidas para o paciente durante a consulta médica (aconselhamento, orienta-

ção, apoio psicológico e eventual farmacoterapia) como também à população em geral, mediante campanhas de esclarecimento sobre a relação do fumo com a doença cardiovascular e outros malefícios relacionados.

Com relação à hipertensão arterial em pacientes com diabetes, as metas dos níveis pressóricos a ser atingidos com o tratamento são de menos de 130/80 mmHg, idealmente inferiores a 120/80 mmHg. A associação de mais de um agente anti-hipertensivo pode ser necessária e recomendada<sup>6</sup>.

A dislipidemia é um preditor importante de DCV e deve ser agressivamente tratada. Os níveis desejáveis são colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) menor que 100 mg/dl, colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) maior que 40 mg/dl em homens e maior que 50 mg/dl em mulheres e triglicérides inferiores a 150 mg/dl<sup>6</sup>.

A mudança no estilo de vida implica dieta adequada e exercícios físicos moderados de pelo menos 30 minutos diários. Além da intervenção na mudança do estilo de vida, que seguramente é a principal medida de prevenção tanto da doença cardiovascular como do diabetes, tem também se preconizado a intervenção farmacológica<sup>11</sup>. Entre os fármacos recomendados, a aspirina tem sido universalmente aceita na profilaxia da DCV.

Diversos estudos têm sido ou foram 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, como Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medications (DREAM), com a rosiglitazona, Nategli-

nide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR), com a nateglinida, Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention (ORIGIN), com a glargina, entre outros. Os indivíduos incluídos nesses estudos foram pacientes em fases precoces do diabetes. Estudos já concluídos incluem o UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), que mostrou certo benefício da metformina<sup>12</sup>, e o Study to Prevent No Insulin Dependent *Diabetes Mellitus* (STOP-NIDDM), que mostrou também benefício da acarbose<sup>13</sup>.

Quando o diabetes já está instalado, o controle intensivo da hiperglicemia com o objetivo de prevenção secundária dos eventos cardiovasculares tem sido assunto enormemente debatido na literatura médica<sup>3,14</sup>. O paciente com diabetes possui maior risco de desenvolver doença cardiovascular, sendo, por exemplo, esse risco o mesmo de uma pessoa não diabética que já tenha tido um evento cardíaco. O paciente 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 tipo 2, diversos estudos a longo prazo foram lançados<sup>15</sup>. Em 2008, dois desses estudos foram publicados: Action in Diabetes and Vascular Disease - Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) e Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT), os quais não mostraram significância em termos de redução de eventos cardiovasculares com o controle intensivo da glicemia<sup>16,17</sup>. Em contraste, um terceiro estudo denominado Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) foi interrompido porque demonstrou aumento na mortalidade em

participantes randomizados para uma estratégia de controle intensivo com uma meta de controle glicêmico de hemoglobina glicada inferior a 6%<sup>18</sup>. Uma revisão recente desses estudos acompanhada de recomendações clínicas foi recentemente publicada pela American Diabetes Association (ADA) com representantes da American Heart Association (AHA) e do American College of Cardiology (ACC)<sup>19</sup>. Uma conclusão óbvia, mas que merece ser enfatizada, é que pacientes que conseguem facilmente atingir e manter níveis baixos de hemoglobina glicada por meio de mudanças no estilo de vida, com ou sem farmacoterapia, não estariam em risco de desenvolver eventos cardiovasculares e, portanto, não necessitam “elevar” os níveis de hemoglobina glicada. Os autores concluíram que os achados de mortalidade dos estudos ACCORD, ADVANCE e VADT não implicam mudanças de meta da A1c. Na doença microvascular do diabetes, A1c abaixo ou em torno de 7% tem mostrado redução da retinopatia, nefropatia e neuropatia tanto no diabetes do tipo 1 como no do tipo 2. Na doença macrovascular, estudos clínicos randomizados não demonstraram redução de eventos cardiovasculares, seja no diabetes tipo 1, seja no diabetes tipo 2. Contudo, o acompanhamento em longo prazo do Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) e do UKPDS sugere que níveis de A1c abaixo ou em torno de 7% anos após o diagnóstico se associam à redução da doença macrovascular (B)<sup>2,14,20</sup>.

A meta da A1c deve ainda ser individualizada: pacientes mais jovens, com expectativa maior de vida e sem risco significativo de hipoglicemia, níveis inferiores a 7% ou mesmo a 6% podem ser recomendados. Pacientes

mais idosos, com risco de hipoglicemia e DCV e níveis em torno de 7%, são mais aceitáveis.

Assim sendo, para reduções primária e secundária do risco cardiovascular, persistem as recomendações de meta inferior a 7% para A1c. Deve-se enfatizar as recomendações das metas de tratamento para hipertensão e dislipidemia. Estatinas e profilaxia com aspirina persistem como pilares na redução do risco cardiometabólico em pacientes com diabetes e cessação do tabagismo é obrigatória.

| Conclusões finais  |                      |
|--|----------------------|
| Conclusão  | Grau de recomendação |
| 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 relaciona-se à própria prevenção do diabetes  | B                    |
| A prevenção secundária implica controle da dislipidemia e da hipertensão arterial e comorbidades frequentemente associadas ao diabetes   | B                    |
| Em relação ao controle da glicemia, a meta da hemoglobina glicada deve ser individualizada: pacientes mais jovens com maior expectativa de vida e sem risco significativo de hipoglicemia, níveis menores que 7% ou mesmo inferiores a 6% podem ser recomendados | B                    |
| A cessação do tabagismo é mandatória   | A                    |

#### Legenda

- 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

- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study. *Diabetes Care*. 1979;2:120-6.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, 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.
- Deedwania PC, Fonseca VA. Diabetes, prediabetes, and cardiovascular risk: shifting the paradigm. *Am J Med*. 2005;118: 939-47.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parkka 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Understanding Cardiometabolic Risk. Broadening risk assessment and management. Clinical Education Program Series. American Diabetes Association, 2009. Available in: <www.diabetes.org>.

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. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gershtein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. 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. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Calmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. 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.

# Diagnóstico de isquemia miocárdica silenciosa no paciente diabético

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 é extremamente variável nessa população<sup>1-5</sup>. Um dos grandes desafios é identificar indivíduos assintomáticos, mas que apresentem risco elevado de desfechos cardiovasculares e beneficiem-se de tratamentos mais agressivos em relação ao controle dos fatores de risco e, possivelmente, à revascularização do miocárdio.

## AVALIAÇÃO DO RISCO BASEADA 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 dos tipos 1 e 2, com idades, respectivamente, superiores a 40 e 50 anos, geralmente apresentam risco de eventos coronários acima de 2% ao ano<sup>2,5</sup>. O risco de evento cardiovascular ou morte será extremamente elevado se 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 (A). Na tabela 1, encontram-se fatores clínicos que indicam risco elevado de DCV no DM.

Tabela 1. Fatores de risco clínico para DCV em diabéticos

Presença de manifestação clínica prévia de doença aterosclerótica: doença coronária, cerebrovascular ou vascular periférica

Sexo feminino: risco relativo aumenta cinco vezes

Homens: idade superior a 40 anos; mulheres: superior a 50 anos

Duração elevada do diabetes; para cada dez anos de diagnóstico, o risco aumenta 86%, segundo o estudo de Framingham

Presença de doença renal (perda de proteína na urina e da 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

## ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA (CALCIFICAÇÃO DA ARTÉRIA CORONÁRIA)

### *Escores de risco de Framingham e UKPDS para avaliar risco*

O estudo de Framingham desenvolveu um algoritmo para prever eventos coronários (infarto do miocárdio, morte e angina) em pacientes diabéticos<sup>3</sup>. É importante enfatizar que o risco determinado por essa escala avalia um período de apenas dez anos e, em indivíduos com menos de 40 anos, dificilmente a escala irá indicar risco superior a 20% em dez anos (alto risco). Uma outra ferramenta para avaliar o risco de doença arterial coronariana (DAC) em diabéticos tipo 2 é o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk engine que considera não só a idade, lipídeos, tabagismo e pressão arterial, mas também a duração do diabetes e seu controle por meio da hemoglobina glicosilada e presença ou não de proteinúria<sup>4</sup>.

## AVALIAÇÃO DO RISCO POR EXAMES CARDIOVASCULARES

### TESTES DE ESTRESSE PARA DETECTAR ISQUEMIA MIOCÁRDICA E ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA (CALCIFICAÇÃO DA ARTÉRIA CORONÁRIA)

A presença de sobrecarga ventricular esquerda, ondas Q e isquemia miocárdica ao eletrocardiograma (ECG) indicam elevado risco de eventos cardiovasculares no DM (A)<sup>5</sup>. Contudo, esse exame é pouco sensível. Infelizmente, ainda não há consenso sobre quais testes se deve realizar para detectar DAC subclínica e/ou assintomática em diabéticos. As recomendações da Associação Americana de Diabetes

(ADA)<sup>1</sup> para pesquisa da isquemia miocárdica silenciosa são muito conservadoras. Tal instituição aconselha investigar isquemia miocárdica (IMi) por meio de teste ergométrico a diabéticos que apresentem sintomas cardíacos típicos (dor precordial, dispneia), sintomas atípicos ou ECG de repouso alterado e a indivíduos assintomáticos com diagnóstico de doença vascular periférica ou carotídea ou que tenham mais de 35 anos (A). Recomenda também a sedentários que desejem iniciar um programa de atividades físicas de alta intensidade (B). Infelizmente, a sensibilidade da ergometria para detectar IMi é ruim mesmo nessa população de risco relativo elevado<sup>6</sup>. É importante enfatizar que cerca de um a cada cinco diabéticos irá apresentar IMi silenciosa e esta será grave em um a cada 15 quando se realizaram testes mais sensíveis como cintilografia miocárdica ou ecocardiograma de estresse. A presença de IMi nesses exames implica risco de eventos coronários que varia de 4,7% a 13,8% por ano em indivíduos não tratados. Obviamente, esse risco será mais elevado quanto maior for a área isquêmica do ventrículo esquerdo (geralmente mais de 10%). Um fato preocupante é que mesmo na ausência de IMi a taxa de eventos coronários graves em diabéticos após dois anos de seguimento é superior a 1,5% ao ano<sup>5,6</sup>. Dados recentes do estudo Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) avaliaram o papel da pesquisa da isquemia IMi silenciosa em 1.123 diabéticos do tipo 2 submetidos a regimes mais intensivos de controle de fatores de risco para aterosclerose do que o realizado em estudos anteriores<sup>7</sup>. Os pacientes foram seguidos de 2000 até 2007 e randomizados para realizar ou não pesquisa de IMi silenciosa

por cintilografia 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 coronários foram de apenas 0,6% ao ano. Não houve diferença na taxa de eventos dos grupos randomizados para sofrer screening da isquemia ou não. As taxas de eventos coronários 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 não evidenciam que a realização de exames que pesquisem a IMi, de forma rotineira, irá modificar a história natural de DAC em diabéticos. Contudo, certamente se deve tratar os fatores de risco para aterosclerose de forma intensiva nessa população, mesmo na ausência de isquemia (A).

A detecção da aterosclerose subclínica representada pela calcificação da artéria coronária (CAC), por meio da tomografia computadorizada (TC), é útil para avaliar o risco de eventos coronários no DM (B)<sup>5,6,8-11</sup>. Pode-se detectar CAC sem injeção de contraste iodado e com baixa exposição à radiação. Quanto maior a CAC (escores de cálcio), maior a quantidade de placas de aterosclerose (carga de placa), maior a chance de IMi e também o risco de morte e desfechos cardiovasculares (B). Em diabéticos, a CAC pode indicar tanto obstrução coronária, que leva à isquemia, como 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 que ocasionam eventos coronários agudos com infarto do miocárdio, angina ins-

tável e morte súbita. Wong et al. avaliaram a CAC pela TC e a IMi pela medicina nuclear em 140 diabéticos com ou sem a síndrome metabólica (SM) e 173 pessoas com SM. Independentemente da presença de DM ou SM, escores de cálcio inferiores a 100 associaram-se à reduzida taxa de IMi (cerca de 2%)<sup>8</sup>. A presença de DM e/ou SM associou-se a 13% de isquemia naqueles com CAC 100% a 399% *versus* 3,6% na ausência dessas entidades. Já CAC igual ou superior a 400, em portadores de DM e/ou SM, associou-se à isquemia em 23,4% *versus* 13,6% na ausência destes.

Anand et al. mostraram que cerca de 45% dos diabéticos do tipo 2 assintomáticos para DAC, com faixa etária entre 30 e 65 anos, apresentam CAC definida como escore de cálcio superior a 10 (n = 510)<sup>9</sup>. Nesse estudo, a presença de CACs moderada (escores de cálcio 100 a 400), grave (400 a 1.000) e muito grave (maior que 1.000) correlacionou-se a risco relativo de eventos cardiovasculares, respectivamente, 10, 40 e 58 vezes maior que o de diabéticos sem CAC num período de dois anos de seguimento. A CAC foi superior aos escores de Framingham e de UKPDS para prever eventos.

Recentemente, dados do Prospective Evaluation of Coronary Artery Calcium in Predicting Cardiovascular Events in Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes (PREDICT) confirmaram o papel da detecção de CAC em diabéticos assintomáticos para identificar indivíduos de alto

risco para desfechos cardiovasculares<sup>10</sup>. Acompanharam-se, prospectivamente, 589 diabéticos por quatro anos. A CAC foi marcadora independente do risco de eventos.

As razões de dano relacionadas aos escores de cálcio relativamente aos intervalos 0 a 10 de unidades Agatston (AU) foram de 11 a 100, 5,4; 101 a 400, 10,5; 401 a 1.000, 11,9; maior que 1.000, 19,8. As áreas sob a curva ROC (receiver operating characteristic) mostraram melhora da avaliação do risco clínico quando se acrescentou CAC.

Raggi et al.<sup>11</sup> analisaram mais de 900 diabéticos e verificaram que CAC superior a 1.000 indicou mortalidade de 9% em cinco anos comparada a 1,1% naqueles sem CAC ou escore de cálcio menor que 10. Contudo, esse estudo não avaliou desfechos como infarto do miocárdio.

Dessa forma, não há dúvida de que a presença de CAC é útil tanto para detectar IMi como para estratificar risco de morte em diabéticos assintomáticos (A). Contudo, uma proposta que necessita ainda ser validada em estudos prospectivos é se determinar CAC pela TC como exame de triagem para DCV em diabéticos. A cintilografia ou eco de estresse seriam realizados em diabéticos assintomáticos que apresentassem escores de cálcio superiores a 400 ou 100 a 400 na presença de SM, com duração do DM superior a dez anos ou microangiopatia (B)<sup>5</sup>. O escore de cálcio deverá ser repetido após dois ou cinco anos (C). O quanto novos exames como angiotomografia

coronária acrescentarão à simples determinação da CAC é objeto de intensos estudos. A presença de CAC maior que 100 implicaria reduzir o colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) de 70 mg/dl, em vez de a menos de 100 mg/dl, e pressão arterial a menos de 120/80 mmHg, além de se utilizar aspirina. Se houver IMi, o paciente deverá ser encaminhado ao cardiologista. Por fim, se houver sintomas de isquemia, dor torácica e/ou dispneia, o paciente deverá realizar prova de isquemia e não TC.

#### RISCO CARDIOVASCULAR NO DIABETES DO TIPO 1

Diabéticos do tipo 1, com o transcorrer dos anos, passam a apresentar maior risco de complicações cardiovasculares<sup>12</sup>, principalmente após os 40 anos de idade (A). Contudo, esse intervalo pode variar e dependerá do tempo de duração da doença, do aparecimento de nefropatia, hipertensão arterial e descontrole da glicemia. Mais recentemente, obesidade e SM têm-se associado a esse elevado risco de DCV. Zgibor et al.<sup>13</sup> analisaram o papel dos escores clínicos na avaliação do risco de doença coronária em diabéticos tipo 1. Esses autores mostraram claramente que escores como UKPDS e Framingham subestimaram o risco de doença coronária no diabetes do tipo 1. O algoritmo proposto por Bax et al.<sup>5</sup> combinando à detecção da CAC com os testes poderia também ser utilizado nessa população (C).

| Conclusões finais  |                      |
|--|----------------------|
| Conclusão  | Grau de recomendação |
| Diabéticos dos tipo 1 e 2 apresentam risco elevado de doença cardiovascular com o passar dos anos. | A                    |

## Continuação - Conclusões finais

| Conclusões finais   |                      |
|---|----------------------|
| Conclusão   | Grau de recomendação |
| O risco de evento cardiovascular ou morte será extremamente elevado se 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.   | A                    |
| A presença de sobrecarga ventricular esquerda, ondas Q e isquemia miocárdica ao eletrocardiograma (ECG) indicam elevado risco de eventos cardiovasculares no DM.  | A                    |
| Investigar isquemia miocárdica (IMI) por meio de teste ergométrico em diabéticos que apresentem sintomas cardíacos típicos (dor precordial, dispneia), sintomas atípicos ou ECG de repouso alterado e em indivíduos assintomáticos com diagnóstico de doença vascular periférica ou carotídea ou que tenham mais de 35 anos (A). Recomenda-se também a sedentários que desejem iniciar um programa de atividades físicas de alta intensidade (B). | A,B                  |
| A detecção da aterosclerose subclínica representada pela calcificação da artéria coronária (CAC), por meio da tomografia computadorizada (TC), é útil para avaliar o risco de eventos coronários no DM. Contudo seu papel ainda não está definido na prática clínica necessitando-se mais estudos prospectivos em associação com outros métodos de imagem.  | B                    |
| Deve-se tratar os fatores de risco para aterosclerose de forma intensiva em diabéticos mesmo na ausência de isquemia miocárdica.  | A                    |

## Legenda

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. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2008. *Diabetes Care*. 2008;31(supl. 1): S12-54.
2. Fox CS, Sullivan L, D'Agostino 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. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.
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, Barret EJ. 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. Wajchenberg BL, Rassi N, Feitosa AC, Lerário AC, Betti RT. Doença cardiovascular no diabetes melito tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52:387-97.
13. 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

A retinopatia diabética é a principal causa de cegueira em pessoas em idade produtiva (16 a 64 anos). A doença possui fatores de risco conhecidos, história natural estabelecida e um período assintomático no qual o diagnóstico e o tratamento podem ser realizados, preenchendo os critérios de Wilson-Jungner para rastreamento de doenças no âmbito da saúde pública. Essa complicação tardia é comum nos indivíduos diabéticos, sendo encontrada após 20 anos de doença em mais de 90% das pessoas com *diabetes mellitus* do tipo 1 (DM1) e em 60% das com tipo 2 (DM2), muitas com formas avançadas de retinopatia e ainda assintomáticas. O risco de perda visual e cegueira reduz-se com a detecção precoce, em que as alterações irreversíveis na retina ainda não estão presentes, e desde que o paciente tenha acesso ao tratamento em tempo adequado. O exame periódico e o tratamento da retinopatia não eliminam todos os casos de perda visual, mas reduzem consideravelmente o número de pacientes cegos pela doença.

A classificação da retinopatia diabética foi feita com base na observação direta da retina, agrupando as alterações e relacionando com sua chance de evolução para cegueira. Essa classificação é altamente preditiva em relação à evolução da doença, dobrando a chance de cegueira a cada nível. Devido a sua complexidade, uma classificação simplificada, que se relaciona à conduta que a equipe multidisciplinar deve tomar, foi criada em consenso durante o Congresso Mundial de Oftalmologia de 2002 (Tabela 1).

Tabela 1. Classificação da retinopatia diabética

| Classificação                                    | Significado   |
|--|---|
| Sem retinopatia                                  | Não apresenta lesões e deve realizar acompanhamento anual com oftalmologista  |
| Retinopatia diabética não proliferativa leve     | Apresenta lesões com chance de evolução para cegueira baixa. Deve realizar acompanhamento anual com oftalmologista  |
| Retinopatia diabética não proliferativa moderada | Apresenta lesões mais graves, sendo necessário acompanhamento oftalmológico com intervalo menor que um ano  |
| Retinopatia diabética não proliferativa severa   | Alta chance de evolução para cegueira, devendo-se considerar tratamento com fotocoagulação  |
| Retinopatia diabética proliferativa              | Alta chance de evolução para cegueira, devendo o paciente submeter-se à fotocoagulação  |
| Retinopatia diabética proliferativa              | Alta chance de evolução para cegueira, devendo o paciente submeter-se à fotocoagulação. Por maior possibilidade de baixa de visão, o estadiamento da região de mácula (parte central da retina) independe do grau de retinopatia e obrigatoriamente consta na classificação |
| Sem maculopatia                                  | Não apresenta lesões próximas à mácula. Não altera a frequência do acompanhamento adicional   |

Continuação - Tabela 1

| Tabela 1. Classificação da retinopatia diabética |  |
|--|--|
| Classificação                                    | Significado  |
| Maculopatia aparentemente presente               | Existem alterações próximas à mácula, mas que não aumentam a chance de perda visual. O acompanhamento deve ocorrer com intervalo inferior a seis meses |
| Maculopatia presente                             | As alterações estão na parte central da mácula, induzindo a perda visual, independentemente do estágio da retinopatia. Indica-se tratamento            |

## CUIDADOS GERAIS

A gravidade da retinopatia diabética aumenta com o mau controle glicêmico e o tempo da doença. Pessoas com DM1 têm maior risco de desenvolver retinopatia do que diabéticos do tipo 2. O controle e a estabilidade glicêmica são os fatores de risco de maior impacto em que se poder intervir. O Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) demonstrou que a terapia insulínica intensiva, com controle glicêmico adequado, resultou em redução de 76% no risco de surgimento da retinopatia e de 54% nos pacientes que já tinham sinais dessa complicação (A)<sup>1</sup>. De maneira geral, a cada 1% de redução da hemoglobina glicada, ocorre uma diminuição de risco de aparecimento da retinopatia de 35% e de progressão de 39%<sup>2</sup>. A continuação do DCCT por meio de um estudo de observação, o Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC), tem demonstrado persistência dos benefícios da obtenção do controle glicêmico adequado e precoce na progressão da retinopatia, com diminuição de 75% do risco após quatro anos nos pacientes alocados no grupo de terapia insulínica intensiva no DCCT. Observou-se esse fato, apesar de não haver mais diferença entre os grupos

terapêuticos (intensivo e convencional) nos níveis de hemoglobina glicada (A)<sup>3</sup>. Em pacientes com diabetes do tipo 2, o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) também demonstrou a importância de obter controle glicêmico adequado com a terapia intensiva na progressão da retinopatia, com diminuição do risco de 21% após 12 anos de seguimento<sup>4</sup>. Esse estudo também observou que o controle intensivo da pressão arterial diminuiu o risco de evolução da retinopatia em 47% após nove anos de acompanhamento<sup>5</sup>. A análise epidemiológica do UKPDS demonstrou que, para cada decréscimo de 1% da hemoglobina glicada e de 10 mmHg da pressão arterial sistólica, havia uma diminuição, respectivamente, de 37% e 13% do risco de evolução para qualquer complicação microvascular (A)<sup>6,7</sup>. Em nenhum dos estudos foi possível estabelecer um valor de hemoglobina glicada indicativo de ausência de risco de evolução para retinopatia diabética. Contudo, indivíduos diabéticos com regular controle glicêmico ainda assim podem desenvolver retinopatia diabética. O controle glicêmico abrupto causa um avanço na retinopatia em curto prazo, sendo amplamente compensado pelas benesses em longo prazo. Outros fatores de risco para retinopatia em pessoas com dia-

betes são microalbuminúria, proteinúria, níveis de colesterol e triglicérides séricos, anemia e gravidez (B, C)<sup>8</sup>. Tratamento com aspirina (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study [ETDRS]), 650 mg/dia, não demonstrou evidências de que o uso de aspirina interfira na progressão da retinopatia (A)<sup>9</sup>.

## TESTES DE DETECÇÃO DE RETINOPATIA

A fotografia da retina com dilatação pupilar é o método mais sensível para detectar em larga escala retinopatia diabética, mas 3% a 14% das fotografias não são possíveis de graduar, minimizando-se esse efeito com aparelhos digitais. Exames sem dilatação pupilar eliminam o temporário incômodo visual, aumentam a adesão ao acompanhamento, como também a impossibilidade de graduação. Quanto ao número de campos necessários por exame, tal informação também se encontra indefinida. Mas, no caso de mais de um campo ser usado, é importante dilatar as pupilas, devido à miose causada após o uso de *flash*. Utiliza-se tropicamida (0,5% a 1%) para esse fim, sendo segura e tendo baixo nível de complicações nessa dosagem. O exame de oftalmoscopia indireta associado à biomicroscopia com lâmpada de fenda realizado por profissional treinado pode ter sensibilidade igual ou superior à do exame fotográfico, mas com uti-

lidade restrita em larga escala. A oftalmoscopia direta, devido à sua grande variação de efetividade, somente é usada em casos específicos. O oftalmoscópio a laser de grande angular ainda possui pouca aplicabilidade clínica para uso como método diagnóstico, apesar de ser promissor para esse fim. Os testes para detecção de retinopatia, assim como suas recomendações, encontram-se no quadro de Conclusões finais.

## ENCAMINHAMENTOS

Por ser uma doença, em grande número de pacientes, assintomática até

em suas formas mais graves, pela necessidade de início de tratamento antes que alterações sejam irreversíveis e pelo valor preditivo de outras complicações do diabetes, o acompanhamento oftalmológico tem especial valor. Retinopatia diabética não proliferativa severa foi descrita em pacientes com 3,5 anos de DM1 pós-adolescência.

No caso do DM2, em locais com bom acesso à assistência à saúde, que proporcionem boa sobrevida ao portador de diabetes, estima-se que 38% dos diabéticos apresentem retinopatia diabética ao diagnóstico. O retardo no tratamento

da retinopatia com risco de cegueira por mais de dois anos pode levar à perda irreversível da visão. Por essa razão, o consenso é que se realize acompanhamento anual (Conclusões finais). Nas grávidas, demonstrou-se que 77,5% delas apresentavam progressão da retinopatia, chegando a 22,5% a indicação de fotocoagulação antes do parto e a necessidade do acompanhamento trimestral.

Aguardar a baixa da visão para encaminhar ao oftalmologista associa-se a complicações irreversíveis instaladas e decréscimo substancial na qualidade de vida do portador de diabetes.

| Conclusões finais  |                      |
|--|----------------------|
| Conclusão  | Grau de recomendação |
| O controle glicêmico adequado diminui a incidência de retinopatia em pacientes com DM1 e DM2   | A                    |
| Microalbuminúria, perfil lipídico, anemia e gravidez são importantes fatores de risco para retinopatia   | B, C                 |
| Fotografia do fundo de olho é um bom método para diagnóstico da retinopatia  | B                    |
| Oftalmoscopia indireta e biomicroscopia da retina, realizadas por pessoa treinada, são métodos aceitáveis  | B                    |
| Deve-se dilatar as pupilas com tropicamida, se não houver contra-indicação   | B                    |
| Não há evidências que apontem o melhor método diagnóstico para a retinopatia diabética   | B                    |
| Diabéticos do tipo 1 devem iniciar o acompanhamento após a puberdade e cinco anos de doença  | B                    |
| Diabéticos do tipo 2 devem iniciar o exame dos olhos com o diagnóstico de diabetes   | A                    |
| O intervalo entre os exames é anual, podendo ser menor, dependendo do grau de retinopatia ou maculopatia encontrada, mas nunca em intervalos maiores | A                    |
| O intervalo entre os exames é anual, podendo ser menor, dependendo do grau de retinopatia ou maculopatia encontrada, mas nunca em intervalos maiores | B                    |
| Durante a gravidez, os exames devem ser trimestrais  | B                    |
| Pacientes com queixa de queda de visão devem ser encaminhados a um oftalmologista com urgência   | B                    |

### Legenda

- 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. 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.
2. The DCCT Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the diabetes control and complications trial. Diabetes. 1996;1298-98.
3. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years a trial of intensive therapy. N Engl J Med. 2000;342:381-9.
4. 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 (UKPDS 33). Lancet. 1998;352:837-53.
5. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ. 1998;317:703-13.
6. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. (UKPDS Group). Association of glycaemia with macrovascular and complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. 2000;321:405-12.
7. Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, Yudkin JS, et al. (UKPDS Group). Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. BMJ. 2000;321:412-9.
8. Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy. A clinical update. Diabetologia. 2002;45:1617-34.
9. Chew EY, Klein ML, Murphy RP, Remaley NA, Ferris FL 3rd. Effects of aspirin on vitreous/preretinal hemorrhage in patients with *diabetes mellitus*. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, report n. 20. Arch Ophthalmol. 1995 Jan;113(1):52-5.

# Tratamento da nefropatia diabética

A nefropatia diabética (ND) é uma complicação crônica do *diabetes mellitus* (DM) que se associa a importante aumento de mortalidade, principalmente relacionado à doença cardiovascular<sup>1</sup>. A ND é a principal causa de insuficiência renal crônica em pacientes que estejam ingressando em programas de diálise<sup>1,2</sup>.

A presença de pequenas quantidades de albumina na urina representa o estágio inicial da ND: microalbuminúria ou nefropatia incipiente. O estágio mais avançado da ND denomina-se macroalbuminúria, proteinúria ou nefropatia clínica. A prevalência de macroalbuminúria em pacientes com DM do tipo 1 (DM1) pode chegar a 40% e, em pacientes com DM do tipo 2 (DM2), varia de 5% a 20%<sup>3</sup>.

Pode-se efetuar o diagnóstico de ND utilizando-se diferentes tipos de coleta de urina, mas deve-se iniciar o rastreamento da ND preferencialmente pela medida de albumina em amostra de urina, devido à acurácia diagnóstica e à facilidade desse tipo de coleta<sup>4-9</sup>. Deve-se confirmar todo teste de albuminúria anormal em duas de três amostras coletadas, num intervalo de três a seis meses, em razão da variabilidade diária de excreção urinária de albumina (EUA). Embora a presença de infecção urinária possa interferir na medida de EUA, recentemente se demonstrou que a presença de bacteriúria não interfere, de forma apreciável, nas mensurações da medida de albuminúria, não sendo necessário como rotina realizar urocultura concomitante à EUA<sup>10</sup>. Deve-se realizar medida de albuminúria por um método acurado. Entretanto, a utilização de diferentes métodos, desde que bem calibrados, não leva a erro de classificação dos pacientes<sup>11</sup>. A tabela 1 descreve os pontos de corte adotados para caracterizar os estágios da ND, de acordo com o tipo de coleta de urina.

Deve-se efetuar a estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG) de rotina com a medida da albuminúria, pois alguns pacientes com albuminúria normal podem apresentar diminuição da TFG<sup>12-15</sup>. Na prática clínica, não se deve utilizar a concentração sérica da creatinina como índice isolado de avaliação de função renal. A National Kidney Foundation recomenda a estimativa da TFG por equações que incluam creatinina, sexo e idade, como na fórmula disponível on-line: [http://www.kidney.org/kls/professionals/gfr\\_calculator.cfm](http://www.kidney.org/kls/professionals/gfr_calculator.cfm) (fórmula do MDRD).

Tabela 1. Estágios da nefropatia diabética: valores de albuminúria utilizados para o diagnóstico de acordo com o tipo de coleta de urina

| Estágio          | Tipo de coleta de urina          |                         |                            |                     |
|------------------|----------------------------------|-------------------------|----------------------------|---------------------|
|                  | Urina com tempo marcado (µg/min) | Urina de 24 h (mg/24 h) | Amostra                    |                     |
|                  |                                  |                         | Albumina creatinina (mg/l) | Concentração (mg/g) |
| Normoalbuminúria | Menos de 20                      | Menos de 30             | Menos de 30                | Menos de 17         |
| Microalbuminúria | 20 a 199                         | 30 a 299                | 30 a 299                   | 17 a 173            |

Continuação - Tabela 1

| Tabela 1. Estágios da nefropatia diabética: valores de albuminúria utilizados para o diagnóstico de acordo com o tipo de coleta de urina |                                  |                          |                            |                          |
|--|----------------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Estágio  | Tipo de coleta de urina          |                          |                            |                          |
|  | Urina com tempo marcado (µg/min) | Urina de 24 h (mg/24 h)  | Amostra                    |                          |
|  |                                  |                          | Albumina creatinina (mg/l) | Concentração (mg/g)      |
| Macroalbuminúria   | Igual ou superior a 200          | Igual ou superior a 300* | Igual ou superior a 300    | Igual ou superior a 174* |

\*Valor de proteína total correspondente neste estágio: igual ou superior a 500 mg/24 h ou igual ou superior a 430 mg/l em amostra de urina.

## TRATAMENTO DA MICROALBUMINÚRIA E MACROALBUMINÚRIA

Tradicionalmente, os objetivos do tratamento da ND incluem promover remissão para normoalbuminúria, evitar a evolução de microalbuminúria

para macroalbuminúria, desacelerar o declínio da TFG, além de prevenir a ocorrência de eventos cardiovasculares. A EUA vem sendo usada em estudos sobre ND como um desfecho substitutivo a resultados mais árduos, como insuficiência renal e/ou morte. Entretanto,

deve-se lembrar que a demonstração recente de que a redução na excreção urinária de proteína nem sempre se associa à menor mortalidade questiona o papel da EUA nessa situação<sup>16,17</sup>. As estratégias e metas do tratamento da ND estão descritas na tabela 2.

Tabela 2. Estratégias e metas para obter proteção renal e cardiovascular em pacientes com nefropatia diabética

| Intervenção  | Amostra  |   |
|--|--|---|
|  | Microalbuminúria   | Macroalbuminúria  |
| IECA e/ou ARA II<br>Restrição proteica<br>(0,8 g/kg/dia) | Redução da EUA ou reversão para normoalbuminúria<br>Estabilização da TFG | Proteinúria o mais baixa possível ou inferior a 0,5 g/24 h<br>Declínio da TFG inferior a 2 ml/min/ano |
| Controle pressórico                                      | Menos de 130/80 ou menos de 125/75 mmHg*                                 |   |
| Controle glicêmico                                       | Hemoglobina glicada inferior a 7%  |   |
| Estatinas  | LDL-C igual ou inferior a 100 mg/dl#                                     |   |
| Ácido acetilsalicílico                                   | Prevenção de trombose  |   |
| Suspensão do fumo  | Prevenção da progressão da aterosclerose                                 |   |

IECAs: inibidores da enzima conversora da angiotensina; ARA II: antagonistas do receptor da angiotensina II; TFG: taxa de filtração glomerular; PA: pressão arterial; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade.

\*PA < 125/75 mmHg: na presença de creatinina sérica elevada e proteinúria superior a 1 g/24 h; #LDL-C inferior a 70 mg/dl na presença de doença cardiovascular.

## CONTROLE GLICÊMICO INTENSIFICADO

O papel do controle glicêmico intensificado sobre a progressão da micro para a macroalbuminúria e sobre o declínio da função renal nos pacientes

macroalbuminúrios não está completamente esclarecido<sup>18-21</sup>. Dois estudos recentes, com grande número de pacientes e cujo objetivo foi avaliar os resultados do controle intensivo da hiperglicemia, demonstraram efeito significativo sobre o desenvolvimento

ou progressão da microalbuminúria, porém de pequena magnitude<sup>22,23</sup>. No estudo Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE), realizado em pacientes com DM2, o grupo em trata-

mento intensivo apresentou pequena diminuição nos casos novos de microalbuminúria (23,7% *versus* 25,7%)<sup>23</sup>. Também se observou situação semelhante no estudo Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT), em que a progressão de micro para macroalbuminúria foi de 2,9% no grupo sob tratamento intensivo e 5,17% no tratamento não intensivo<sup>22</sup>. Apesar de esses resultados serem considerados pouco significativos, em especial quando comparados a efeitos de outras intervenções, recomenda-se que se deva incluir controle glicêmico estrito na estratégia de tratamento desses pacientes.

Na escolha do agente oral anti-hiperglicêmico, deve-se considerar o grau de função renal nos pacientes com proteinúria. Não se deve utilizar metformina com valores de creatinina sérica superiores a 1,4 mg/dl para mulheres e 1,5 mg/dl para homens, em razão do risco de acidose láctica. Caso se utilize a TFG estimada pela fórmula do MDRD, TFG inferior a 30 ml/min é uma absoluta contraindicação para o uso da metformina. Já valores de TFG entre 30 e 59 ml/min devem alertar o médico da presença de outros fatores de risco para acidose láctica antes da prescrição ou da continuidade do uso da metformina<sup>24</sup>. As sulfonilureias e seus metabólitos, com exceção da glimepirida, têm excreção renal e não devem ser utilizados em pacientes com perda significativa de função renal<sup>25</sup>. A repaglinida<sup>26</sup> e a nateglinida<sup>27</sup> apresentam curta duração de ação, são excretadas independentemente pelos rins e parecem ser seguras para uso em pacientes com diminuição da função renal. Entretanto, nessa fase da ND, a produção de insulina endógena é reduzida e, em geral, os pacientes com DM2 necessitam usar insulina para melhorar o controle glicêmico.

Pode-se considerar o uso de acarbose até o estágio 3 da doença renal. Em estágios mais avançados, há preocupação de que seus metabólitos acumulem-se, levando a dano hepático. Não existem dados que autorizem seu uso com valores de creatinina sérica superiores a 2 mg/dl<sup>28</sup>. Glitazonas, representadas pela rosiglitazona e pioglitazona, podem ser alternativas no tratamento desses pacientes, pelo baixo risco de hipoglicemia e por não necessitar de ajuste da dose na doença renal. A rosiglitazona diminui a albuminúria comparada com a gliburida, sugerindo um efeito renal benéfico em pacientes com DM2<sup>29</sup>. Entretanto, deve-se considerar potenciais efeitos colaterais, tais como anemia, retenção hídrica, ganho de peso, aumento de risco de fraturas, insuficiência cardíaca e segurança cardiovascular. Dois representantes dos inibidores da dipeptidilpeptidase 4 (DPP-4) estão disponíveis no mercado, a vildagliptina e a sitagliptina. Recomendam-se ajustes nas doses de sitagliptina, de acordo com o estágio de doença renal: 50 mg, no estágio 3, e 25 mg, nos estágios 4 e 5<sup>30,31</sup> (dose-padrão de 100 mg/dia). Vildagliptina não necessita de ajuste da dose em pacientes com perda leve a moderada da função renal (50 mg, a cada 12 horas). Não se recomenda seu uso de acordo com a bula em pacientes com perda grave (estágios 4 e 5) de função renal. Exanetida é um análogo do GLP-1 que pode ser utilizada até o estágio 3 da doença renal<sup>32</sup>, não devendo ser usada nos estágios 4 e 5 por incremento dos efeitos colaterais.

#### CONTROLE INTENSIVO DA PRESSÃO ARTERIAL E BLOQUEIO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

O tratamento da hipertensão ar-

terial sistêmica (HAS), independentemente do agente utilizado, apresenta efeito benéfico sobre a progressão da microalbuminúria<sup>33</sup> (A, 1). O bloqueio do sistema renina-angiotensina (SRA) com agentes inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) ou antagonistas do receptor da angiotensina II (ARAs II) confere benefício adicional sobre a função renal, independentemente da redução da pressão arterial<sup>33,34</sup>. Esses medicamentos diminuem a EUA e a progressão da microalbuminúria para estágios mais avançados da ND, podendo até promover reversão para normoalbuminúria<sup>35-38</sup>. Recomenda-se o uso de IECAs ou ARAs II a todos os pacientes com DMs 1 e 2 com microalbuminúria, mesmo que normotensos (A, 1)<sup>7</sup>.

Em pacientes com DM1 proteinúricos, o tratamento agressivo da HAS apresenta efeito benéfico na queda da TFG<sup>39-41</sup>. A adição de IECAs em pacientes com DM1 proteinúricos<sup>42</sup> ou ARAs II aos com DM2 macroalbuminúricos<sup>43,44</sup> leva a diminuição da proteinúria e menor perda de função renal (A, 1).

Deve-se observar alguns aspectos no uso de bloqueadores do SRA. O efeito antiproteinúrico dos ARAs II ocorre precocemente, sete dias após o início do tratamento, persistindo estável depois disso<sup>45</sup>. Esse efeito independe da redução na pressão arterial, sendo dose-dependente. A administração de IECAs a pacientes proteinúricos com creatinina sérica superior a 1,4 mg/dl pode elevá-la em até 30% a 35%, estabilizando-se após dois meses<sup>46</sup>. Nessa situação, não se deve suspender os IECAs, pois esse aumento se associa à preservação em longo prazo da função renal. Entretanto, maiores elevações de creatinina devem aventar a hipótese

de estenose de artéria renal. Finalmente, a inibição do SRA, especialmente com os IECAs, pode aumentar os níveis de potássio sérico, principalmente na presença de insuficiência renal<sup>47</sup>. Por essa razão, deve-se avaliar creatinina e potássio sérico mensalmente, nos primeiros dois a três meses do início do uso de IECAs ou ARAs II.

Tem-se avaliado o uso combinado de IECA e ARA II (duplo bloqueio do SRA), com o objetivo de um efeito aditivo sobre a renoproteção. Essa associação poderia ser mais efetiva que o uso isolado de cada medicamento. Uma metanálise sobre os efeitos do duplo bloqueio do SRA na ND sugeriu que a combinação seria mais efetiva na redução da proteinúria do que o uso isolado de IECA. Entretanto, se considerados os estudos incluídos com duração superior a 12 meses, não se demonstrou melhor efeito do duplo bloqueio<sup>48</sup>. Recentemente, um estudo com um grande número de indivíduos com e sem DM demonstrou que o duplo bloqueio se relacionou à maior redução na proteinúria comparado ao uso isolado de telmisartan ou ramipril<sup>17</sup>. Entretanto, apesar da redução da proteinúria, o duplo bloqueio esteve associado a maior queda da TFG e morte<sup>17</sup>. Ainda, no mesmo estudo, no subgrupo de pacientes com DM, o duplo bloqueio foi neutro, isto é, nem benéfico nem de risco. Diante das evidências disponíveis até o momento, conclui-se que só se deve utilizar a associação dessas drogas eventualmente, em busca de melhor controle pressórico e não com o objetivo de elevar a diminuição de proteinúria.

#### ESTRATÉGIAS NO TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO NOS PACIENTES COM ND

As recomendações genéricas para

os pacientes diabéticos hipertensos são aplicáveis àqueles com ND. Para atingir o alvo de pressão arterial recomendado de 130/80 mmHg<sup>49</sup> e 125/75 mmHg nos pacientes com proteinúria superior a 1 g e aumento da creatinina sérica<sup>50</sup>, são usualmente necessários três a quatro agentes anti-hipertensivos. Deve-se iniciar o tratamento com IECA ou ARA II, em razão do conhecido efeito nefroprotetor desses fármacos. Os pacientes com pressão arterial sistólica (PAS) de 20 mmHg e pressão arterial diastólica (PAD) 10 mmHg acima do alvo devem iniciar o tratamento com dois agentes anti-hipertensivos. Nesses casos, pode-se utilizar IECA ou ARA II associado a diurético tiazídico em baixa dose (12,5 a 25 mg/dia). Aos pacientes com TFG inferior a 30 ml/min (creatinina sérica de 2,5 a 3 mg/dl), indica-se o uso de diurético de alça (furosemida)<sup>50</sup>. Na presença de efeitos colaterais dos IECAs, como tosse, os ARAs II são uma excelente alternativa, sendo os agentes preferidos a pacientes com DM2 com hipertrofia ventricular esquerda<sup>51</sup> e/ou micro ou macroalbuminúria<sup>36,43,52</sup>. Deve-se utilizar outros agentes anti-hipertensivos adicionais conforme a necessidade. Os bloqueadores do canal de cálcio (BCCs) têm efeito adicional na redução dos níveis de pressão arterial, mas não podem ser utilizados por pacientes com evento coronariano recente. Os betabloqueadores são especialmente indicados a indivíduos com cardiopatia isquêmica por reduzir eventos cardiovasculares e mortalidade nos pacientes com frequência cardíaca superior a 84 batimentos por minuto<sup>46</sup>. A combinação de betabloqueadores e BCC do tipo não di-idropiridínico somente pode ser utilizada com especial cuidado, por ambos os agentes apresentarem efeito crono-trópico negativo.

#### INTERVENÇÃO DIETÉTICA

Em pacientes com DM, a restrição de proteínas na dieta é capaz de retardar a progressão da ND como demonstrou uma metanálise da década de 1990 que incluiu 108 pacientes com DM1<sup>53</sup>. Em pacientes com DM2, no final da mesma década, um ensaio clínico randomizado controlado não observou efeito benéfico da restrição proteica sobre a EUA<sup>54</sup>, com a ressalva feita pelos autores das dificuldades de aderência à dieta. Já em 2002, em um estudo prospectivo com pacientes com DM1, uma dieta com moderada restrição proteica (0,9 g/kg/dia) por quatro anos reduziu o risco de insuficiência renal crônica terminal ou morte em 76%, apesar de não ter havido efeito sobre o declínio da TFG<sup>55</sup>. Mais recentemente, em um ensaio clínico randomizado, controlado e de dois anos de duração com 47 pacientes, demonstrou-se que, na presença de micro ou macroalbuminúria e controle estrito da pressão arterial com o uso de IECA, a redução das proteínas da dieta não teve efeito<sup>56</sup>.

Além disso, recentemente uma metanálise que incluiu 159 pacientes de oito estudos, com duração de seis a 48 meses<sup>57</sup>, concluiu que dietas hipoproteicas não melhoram a função renal avaliada pela TFG em pacientes com DM1 e DM2. Na análise geral dos estudos, houve significativa redução de excreção de proteínas ou EUA com a dieta hipoproteica. Entretanto, em relação a esse aspecto, os estudos foram extremamente heterogêneos com a utilização de cinco tipos de medida de proteinúria e, portanto, diferentes escalas de medida. Isoladamente, apenas nos dois estudos que avaliaram a proteinúria se observou redução de

excreção de proteínas. Nos ensaios clínicos que mediram albuminúria, não se observou diferença entre a dieta hipoproteica e a dieta controle.

Ademais, deve-se ressaltar que a maioria dos estudos teve curta duração e incluiu um número limitado de pacientes. No presente momento, a American Diabetes Association (ADA) adota a seguinte recomendação: redução de proteínas de 0,8 a 1,0 g/kg de peso corporal diário em todos pacientes com DM e para estágios iniciais de doença renal crônica. Para estágios mais avançados de doença renal, a restrição proteica de 0,8 g/kg de peso corporal pode melhorar os parâmetros de função renal (EUA e TFG)<sup>7</sup>.

A manipulação do tipo de nutriente ou alimento da dieta poderia ser efetiva no tratamento da ND. Em curto e longo prazos, a substituição de carne vermelha pela de frango na dieta habitual, sem restrição proteica, mostrou-se capaz de reduzir a EUA tanto em pacientes micro quanto macroalbuminúricos<sup>58-60</sup>, sendo o efeito sobre a EUA de maior magnitude do que os IECAs num período de 12 meses<sup>59</sup>. É possível que esse tipo de dieta possa ser uma alternativa terapêutica no tratamento desses pacientes. Por fim, evidências sugerem que os lipídios dietéticos, assim como os séricos, podem desempenhar um importante papel no desenvolvimento e na progressão da ND. Ainda, a composição dos ácidos graxos séricos associa-se a microalbuminúria, disfunção endotelial e a um padrão alimentar rico em ácidos graxos saturados e pobres em poli-insaturados. Entretanto, não há até o momento recomendação específica nesse sentido para prevenir ou tratar ND<sup>61</sup>.

#### DISLIPIDEMIA

Nos pacientes com ND, assim como

para pacientes diabéticos em geral, o objetivo desejado do LDL-C é inferior a 100 mg/dl, e na presença de doença cardiovascular, inferior a 70 mg/dl<sup>62</sup>. O efeito da diminuição dos lipídeos séricos com medicamentos hipolipemiantes sobre a progressão da ND não é bem conhecido. Ainda, é possível que o efeito benéfico dos lipídeos sobre a função renal de pacientes com DM seja variável com o estágio da ND<sup>63</sup>. Uma metanálise que incluiu 15 ensaios clínicos randomizados demonstrou que as estatinas reduzem tanto a albuminúria quanto a proteinúria<sup>64</sup>. Nessa metanálise, 43% dos estudos incluídos foram realizados em pacientes sem DM e não se avaliaram desfechos definitivos como redução de TFG com progressão para tratamento de substituição renal ou mortalidade. Entretanto, há evidência de que estatinas possam reduzir em 25% o declínio da TFG e eventos cardiovasculares em pacientes com DM<sup>65</sup>.

#### ANEMIA

Tem-se considerado a anemia um fator de risco para a progressão da doença renal, podendo estar presente nos pacientes com ND mesmo antes de apresentarem perda significativa de função renal (creatinina sérica inferior a 1,8 mg/dl)<sup>66</sup>. Tem-se sugerido iniciar a reposição de eritropoetina quando os níveis de hemoglobina forem inferiores a 11 g/dl e as reservas de ferro corporal estiverem adequadas. Os níveis desejáveis de hemoglobina devem ser 12 a 13 g/dl (B, 3)<sup>67</sup> e, durante o tratamento com eritropoetina, deve-se considerar o risco potencial de elevação dos níveis pressóricos.

O estudo Anemia Correction in Diabetes (ACORD) avaliou o tratamento da anemia em 173 pacientes com

DM1 e DM2 em estágios iniciais de ND (doença renal em estágio inferior a 4) e anemia leve ou moderada (Hb 11,7 mg/dl). O objetivo do estudo foi avaliar se a correção da anemia apresentava efeitos benéficos cardíacos (massa do ventrículo esquerdo), renais (depuração de creatinina) e de segurança<sup>68</sup>. Os pacientes foram randomizados para atingir os alvos de hemoglobina entre 13 e 15 g/dl (grupo 1) ou entre 10,5 e 11,5 g/dl (grupo 2). Ao final dos 15 meses do estudo, os valores de Hb nos grupos 1 e 2 eram 13,5 g/dl e 12,1 g/dl respectivamente. A correção da anemia não reduziu a queda da depuração de creatinina ou massa do ventrículo esquerdo, mas relacionou-se à melhora da qualidade de vida<sup>68</sup>.

#### INTERVENÇÃO MULTIFATORIAL

Pacientes com microalbuminúria frequentemente apresentam outros fatores de risco cardiovasculares. Realizou-se um ensaio clínico randomizado 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 pressão arterial abaixo de 130/80 mmHg, níveis de colesterol total sérico inferiores a 175 mg/dl, valores de triglicerídeos séricos menores que 150 mg/dl e valores de hemoglobina glicada inferiores a 6,5%, adotando modificações de estilo de vida (dieta escassa em gordura, exercícios físicos leves a moderados três a cinco vezes por semana e suspensão de tabagismo) associadas a uso de IECA ou ARA II e aspirina. No grupo submetido à intervenção multifatorial, ocorreu redução de 66% no risco de desenvolver macroalbuminúria e de 55% no risco

de eventos cardiovasculares quando comparado a grupo com tratamento convencional. Também quanto à redução de mortalidades geral e cardiovascular, houve menor incidência de doença renal terminal nos pacientes sob tratamento intensificado<sup>69,70</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Deve-se realizar detecção precoce da ND mediante a dosagem de albumina em amostra de urina, devendo-se confirmar o diagnóstico numa segunda medida, e 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 nefroprotetor (IECA, ARA II), pode reduzir a progressão da doença renal e a mortalidade cardiovascular associada à ND.

| Conclusões finais                      |                      |
|--|----------------------|
| Conclusão                              | Grau de recomendação |
| IECA ou ARA II                         | A                    |
| Restrição proteica – DM1               | B                    |
| Dieta à base de carne de galinha – DM2 | B                    |
| Controle pressórico                    | A                    |
| Controle glicêmico                     | B                    |
| Estatinas                              | B                    |
| Ácido acetilsalicílico*                | D                    |
| Suspensão do fumo*                     | D                    |

\*Medidas para diminuir mortalidade cardiovascular.

### Legenda

- 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. 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.
2. 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.
3. Gross JL, Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. Diabetes Care. 2005;28:164-76.
4. Gross JL, Zelmanovitz T, Oliveira J, Azevedo MJ. Screening for diabetic nephropathy: is measurement of urinary albumin-to-creatinine ratio worthwhile? Diabetes Care. 1999;22:1599-600.
5. Incerti J, Zelmanovitz T, Camargo JL, Gross JL, Azevedo MJ. Evaluation of tests for microalbuminuria screening in patients with diabetes. Nephrol Dial Transplant. 2005;20:2402-7.
6. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira J, Azevedo MJ. Proteinuria is still useful for the screening and diagnosis of overt diabetic nephropathy. Diabetes Care. 1998;21:1076-9.
7. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes, 2009. Diabetes Care. 2009;32:S13-S61.
8. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, Paggi A, Tatsch M, Azevedo MJ. The receiver operating characteristics curve in the

evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 1997;20:516-9.

9. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, Hebert L, Levey AS, Parving HH, et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NI-DDK). *Am J Kidney Dis*. 2003;42:617-22.

10. Kramer CK, Camargo J, Ricardo ED, Almeida FK, Canani LH, Gross JL, et al. Does bacteriuria interfere with albuminuria measurements of patients with diabetes? *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:1193-6.

11. Camargo JL, Lara GM, Wendland AE, Gross JL, Azevedo MJ. Agreement of different immunoassays for urinary albumin measurement. *Clin Chem*. 2008;54:925-7.

12. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes*. 2003;52:1036-40.

13. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:195-200.

14. 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.

15. Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Silveiro SP, Gross JL, Canani LH. Clinical and

laboratory profile of patients with type 2 diabetes with low glomerular filtration rate and normoalbuminuria. *Diabetes Care*. 2007;30:1998-2000.

16. 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.

17. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372:547-53.

18. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent *diabetes mellitus*. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86.

19. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int*. 1995;47:1703-20.

20. Microalbuminuria Collaborative Study Group, United Kingdom. Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insulin dependent *diabetes mellitus* and microalbuminuria. *BMJ*. 1995;311:973-7.

21. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580-91.

22. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-39.

23. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72.

24. Shaw JS, Wilmot RL, Kilpatrick ES. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabet Med*. 2007;24:1160-3.

25. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA*. 2002;287:360-72.

26. Hasslacher C. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care*. 2003;26:886-91.

27. Del Prato S, Heine RJ, Keilson L, Guitard C, Shen SG, Emmons RP. Treatment of patients over 64 years of age with type 2 diabetes: experience from nateglinide pooled database retrospective analysis. *Diabetes Care*. 2003;26:2075-80.

28. Charpentier G, Riveline JP, Varroux-Vial M. Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabetes Metab*. 2000;26(suppl. 4):73-85.

29. Iglesias P, Diez JJ. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists in renal disease. *Eur J Endocrinol*. 2006;154:613-21.

30. Bergman AJ, Cote J, Yi B, Mar-

- bury T, Swan SK, Smith W, et al. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care*. 2007;30:1862-4.
31. Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, Sheng D, Gonzalez E, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10:545-55.
  32. Linnebjerg H, Kothare PA, Park S, Mace K, Reddy S, Mitchell M, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64:317-27.
  33. Mogensen CE. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. *J Intern Med*. 2003;254:45-66.
  34. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 *diabetes mellitus*: a blood pressure-independent effect. *Circulation*. 2002;106:672-8.
  35. ACE-Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 *diabetes mellitus* and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med*. 2001;134:370-9.
  36. 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.
  37. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, 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;321:1440-4.
  38. Lacourciere Y, Belanger A, Gordin C, Halle JP, Ross S, Wright N, et al. Long-term comparison of losartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetics with early nephropathy. *Kidney Int*. 2000;58:762-9.
  39. Mogensen CE. High blood pressure as a factor in the progression of diabetic nephropathy. *Acta Med Scand*. 1976;(suppl)602:29-32.
  40. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet*. 1983;1:1175-9.
  41. Rossing P, Hommel E, Smidt UM, Parving HH. Reduction in albuminuria predicts a beneficial effect on diminishing the progression of human diabetic nephropathy during antihypertensive treatment. *Diabetologia*. 1994;37:511-6.
  42. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1993;329:1456-62.
  43. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861-9.
  44. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:851-60.
  45. 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.
  46. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med*. 2000;160:685-93.
  47. Bakris GL, Siomos M, Richardson D, Janssen I, Bolton WK, Hebert L, et al. ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: impact on potassium in renal failure. VAL-K Study Group. *Kidney Int*. 2000;58:2084-92.
  48. Jennings DL, Kalus JS, Coleman CI, Manierski C, Yee J. Combination therapy with an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2007;24:486-93.
  49. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
  50. Bakris GL. A practical approach to achieving recommended blood pressure goals in diabetic patients. *Arch Intern Med*. 2001;161:2661-7.

51. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:1004-10.
52. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with *diabetes mellitus*: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000;355:253-59.
53. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1996;124:627-32.
54. Pijls LT, de Vries H, Donker AJ, van Eijk JT. The effect of protein restriction on albuminuria in patients with type 2 *diabetes mellitus*: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:1445-53.
55. 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.
56. Dussol B, Iovanna C, Raccach D, Darmon P, Morange S, Vague P, et al. A randomized trial of low-protein diet in type 1 and in type 2 *diabetes mellitus* patients with incipient and overt nephropathy. *J Ren Nutr*. 2005;15:398-406.
57. 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.
58. Gross JL, Zelmanovitz T, Moulin CC, De Mello V, Perassolo M, Leitao C, et al. Effect of a chicken-based diet on renal function and lipid profile in patients with type 2 diabetes: a randomized crossover trial. *Diabetes Care*. 2002;25:645-51.
59. 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.
60. de Mello VD, Zelmanovitz T, Perassolo MS, Azevedo MJ, Gross JL. Withdrawal of red meat from the usual diet reduces albuminuria and improves serum fatty acid profile in type 2 diabetes patients with macroalbuminuria. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:1032-8.
61. Almeida JC, Mello VD, Canani LH, Gross JL, Azevedo MJ. Role of dietary lipids in diabetic nephropathy. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53:634-45.
62. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer Jr HB, Clark LT, Hunnigake DB, 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.
63. Thomas MC, Rosengard-Barlund M, Mills V, Ronnback M, Thomas S, Forsblom C, et al. Serum lipids and the progression of nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:317-22.
64. Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med*. 2006;145:117-24.
65. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. 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.
66. 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.
67. Sinclair SH, DelVecchio C, Levin A. Treatment of anemia in the diabetic patient with retinopathy and kidney disease. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:740-3.
68. Ritz E, Laville M, Bilous RW, O'Donoghue D, Scherhag A, Burger U, et al. 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.
69. 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.
70. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 *diabetes mellitus* and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet*. 1999;353:617-22.

# Neuropatia diabética

Neuropatia diabética é o distúrbio neurológico demonstrável clinicamente ou por métodos laboratoriais em pacientes diabéticos, excluindo-se outras causas de neuropatia (A)<sup>1-5</sup>. 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)<sup>6-10</sup>. Pode-se detectar distúrbio neurológico precocemente na evolução de DM do tipo 2 (DM2), muitas vezes desde o momento do diagnóstico, enquanto nos pacientes diabéticos do tipo 1 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 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)<sup>11-14</sup>.

Nessa situação patológica, a lesão neurológica é extensa no organismo humano diabético, envolvendo amplamente todo o sistema nervoso periférico em seus componentes sensório-motor e autonômico, 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 sensório-motora. Entretanto, tal situação pode ocorrer em razão da metodologia empregada, já que os testes de função autonômica são de uso rotineiro mais difícil, envolvendo métodos e equipamentos mais sofisticados. Desse modo, o quadro clínico da neuropatia pode variar amplamente, desde formas assintomáticas até a presença de 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)<sup>15-25</sup>:

- polineuropatia sensório-motora simétrica;
- neuropatia autonômica (cardiovascular, respiratória, digestiva e geniturinária). Menos frequentemente, a lesão neuropática é mais localizada, apresentando-se nas formas de:
  - mononeuropatia focal (tibiais, medianos e pares cranianos III, IV, VI e VII);
  - neuropatia multifocal radicular (geralmente intercostal, toracoabdominal e lombar);
  - neuropatia multifocal multiplexos (localização variada);
  - plexopatia ou amiotrofia.

O diagnóstico das formas mais frequentes de neuropatia diabética baseia-se na caracterização do quadro clínico com os sintomas e sinais clínicos mais típicos e na realização de testes neurológicos. As principais manifestações clínicas de comprometimento somático são de dormência ou queimação em membros inferiores, formigamento, pontadas, choques, agulhadas em pernas e pés, desconforto ou dor ao toque de lençóis e cobertores, 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 frequência cardíaca (A)<sup>26-46</sup>:

- avaliação de sensibilidades dolorosa (palito ou agulha), tátil (algodão ou monofilamento de Semmes-Weinstein 5.07 – 10 g), térmica (quente/frio) e vibratória (diapásio de 128 Hz ou bioestesiômetro);
- pesquisa de reflexos tendinosos (aquileu, patelar e tricipital);
- medida de pressão arterial sistêmica em posições deitada e ortostática (hipotensão postural: queda da pressão arterial sistólica superior a 20 mmHg um minuto após assumir posição ortostática);
- frequência cardíaca de repouso: sugestiva de disautonomia cardiovascular quando valor estiver acima de 100 bpm. Outros testes neurológicos mais complexos e de difícil realização rotineira confir-

mam lesão neurológica, tais 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;
- cintilografia com metaiodobenzilguanidina e tomografia por emissão de pósitrons (*positron emission tomography* [PET]) com 11-c-hidroxiefedrina: medidas diretas da integridade simpática cardíaca.

## TRATAMENTO DA NEUROPATIA DIABÉTICA

### CONTROLE METABÓLICO (A)<sup>12,14,47</sup>

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, a indicação de outras medidas terapêuticas, como o uso de inibidores da aldose redutase ou inibidores da enzima

conversora de angiotensina (IECAs), não tem efeitos benéficos bem confirmados.

### Tratamento dos sintomas e sinais da neuropatia sensório-motora (D)<sup>48,49</sup>

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);
- duloxetine (60 a 120 mg/dia).

Os medicamentos utilizados no tratamento da neuropatia sensório-motora encontram-se na tabela 1.

Tabela 1. Drogas para tratamento da neuropatia sensório-motora

| Drogas antidepressivas    | Dose/dia       | Nome comercial                              |
|---------------------------|----------------|---|
| Amitriptilina             | 25 a 150 mg    | Thyptanol Amitryl®                          |
| Imipramina                | 25 a 150 mg    | Tofranil Imipra®                            |
| Nortriptilina             | 10 150 mg      | Pamelor®                                    |
| Drogas anticonvulsivantes |                |   |
| Carbamazepina             | 200 a 800 mg   | Carbamazepina®<br>Tegretol®<br>Tegretol CR® |
| Gabapentina               | 900 a 1.800 mg | Neurontin®<br>Gabapentina®<br>Progresse®    |

### Tratamento dos sintomas e sinais de neuropatia autonômica (D)<sup>48,50-54</sup>

#### Disautonomia cardiovascular

Hipotensão postural: deve-se evitar mudanças posturais bruscas, uso de meias ou calças compres-

vas, 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

Gastresofagiana: metoclopra-

mida, cisaprida e domperidona; intestinal (diarreia/constipação): antibiótico de amplo espectro e loperamida e difenoxilato; aumento da ingesta de fibra alimentar. Os medicamentos para o tratamento da disautonomia encontram-se na tabela 2.

Tabela 2. Drogas para tratamento da disautonomia gastrointestinal

|                | Dose       | Nome comercial                      | Modo de utilização                                      |
|----------------|------------|-------------------------------------|---|
| Metoclopramida | 5 a 20 mg  | Plasil®<br>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®<br>Peridona®<br>Domperol® | Trinta minutos antes das refeições e à noite, ao deitar |
| Loperamida     | 2 mg       | Drasec®<br>Enterosec®<br>Imosec®    | Duas vezes ao dia                                       |
| Difenoxilato   | 2,5 mg     | Lomotil®                            | Duas vezes ao dia                                       |

#### Disautonomia geniturinária

Bexiga neurogênica: treinamento para esvaziamento vesical programado (completo com manobras de compressão abdominal e autosondagem); antibioticoterapia nas infecções urinárias e na sua prevenção, cloridrato de beta-

necol em caso de volume residual pós-miccional significativo (mais de 100 ml).

Disfunção erétil: atualmente, a primeira escolha inclui os medicamentos do grupo dos inibidores da fosfodiesterase (sildenafil, vardenafil e tadalafil). Utilizam-se também drogas de uso intracavernoso ou intrauretral (papa-

verina, fentolamina e prostaglandinas), prótese peniana e dispositivos a vácuo.

#### PÉ DIABÉTICO

Úlceras neuropáticas e outras anormalidades neurológicas (Diagnóstico precoce do pé diabético).

### Conclusões finais

| 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 sensorio-motora simétrica e neuropatia autonômica (cardiovascular, respiratória, digestiva e geniturinária) | A                    |
| Os testes neurológicos básicos envolvem avaliação de sensibilidade, pesquisa de reflexos tendinosos e medidas de pressão arterial (deitado e em pé) e frequência cardíaca  | A                    |
| O tratamento da neuropatia sensorio-motora e autonômica é geralmente medicamentoso e dirigido aos sintomas e sinais da doença  | D                    |

## Continuação - Conclusões finais

| Conclusões finais  |                      |
|--|----------------------|
| Conclusão  | Grau de recomendação |
| A presença de neuropatia autonômica associa-se a aumento significativo de mortalidade na população diabética acometida | B                    |

\*Medidas para diminuir mortalidade cardiovascular.

## Legenda

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 (eds.). *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 non-insulin-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, Crome 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. Pfutzner A, Forst T, Engelbach M, et al. The influence of isolated small

nerve fibre dysfunction on microvascular control in patients with *diabetes mellitus*. *Diabet Med*. 2001;18:489.

26. Aronson D, Weinrauch LA, D'Elia JA, et al. Circadian patterns of heart rate variability, fibrinolytic activity, and hemostatic factors in type I *diabetes mellitus* with cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol*. 1999;84:449.

27. Bannister R, Mathias CJ. Management of postural hypotension. In: Bannister R (ed.). *Autonomic failure. A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. 2. 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 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 (eds.). *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

## IMPACTO EPIDEMIOLÓGICO E SOCIOECONÔMICO

O glossário do Consenso Internacional sobre Pé Diabético<sup>1</sup> define pé diabético como infecção, ulceração e/ou destruição de tecidos moles associadas a alterações neurológicas e vários graus de doença arterial periférica (DAP) nos membros inferiores<sup>1</sup>. Os dados epidemiológicos variam pela diversidade dos critérios diagnósticos e pelas mudanças regionais dos desfechos: em países desenvolvidos, a DAP surge com maior frequência, enquanto nos países em desenvolvimento a infecção é, ainda, a mais comum complicação das úlceras que resulta em amputações<sup>1,2</sup>.

Considerando-se estudos recentes que apontam incidência entre 1% e 4,1% e prevalência entre 4% e 10%, tem-se estimado a incidência de ulceração ao longo da vida entre portadores de *diabetes mellitus* (DM) em 25%<sup>3-5</sup> e 85% das úlceras que precedem amputações<sup>6</sup>. O aspecto mutilador da complicação se traduz em um problema de grande relevância médica, pelo impacto socioeconômico global resultante: a cada minuto, ocorrem duas amputações em todo o mundo decorrentes de DM<sup>7</sup>, o que explica, também, o elevado interesse no incremento das publicações sobre o tema: 0,7% (1980 a 1988) para 2,7% (1988 a 2004)<sup>1</sup>.

Grande parte das úlceras com infecção é tratada em ambulatório, contudo o binômio úlcera e infecção constitui a causa mais comum de internações prolongadas, concorrendo para 25% das admissões hospitalares nos Estados Unidos e implicando custos elevados (US\$ 28 mil dólares), enquanto na Suécia a variação decorre da realização ou não de amputação (US\$ 18.000 [sem amputação] e US\$ 34 mil [com amputação])<sup>8,9</sup>. Em vários países em desenvolvimento, sabe-se que os leitos hospitalares em emergências e enfermarias estão ocupados por pacientes diabéticos com lesões em pés, amputações mal conduzidas e baixa resolução para as indicações de revascularização<sup>1-3</sup>.

## FATORES IMPLICADOS NA ULCERAÇÃO

A neuropatia diabética (ND) está presente em 50% dos pacientes acima de 60 anos, sendo a polineuropatia simétrica distal ou polineuropatia diabética (PD) periférica a forma mais comum, seguindo-se a autonômica<sup>10</sup> (veja o capítulo Neuropatia diabética). Inquestionavelmente, trata-se do fator mais importante para originar úlceras em membros inferiores. A PD afeta 30% dos pacientes em atendimento clínico hospitalar e 20% a 25% na atenção básica, além de estar presente entre 10% daqueles com pré-DM<sup>11,12</sup>. Se um em cada dois pacientes com PD não apresenta sintomas neuropáticos e a dor neuropática não é devidamente tratada entre 39%<sup>13</sup>, deve-se efetuar avaliação clínica anual, a exemplo do que se recomenda a outras complicações diabéticas (nefropatia, retinopatia, doença cardiovascular), visando ao

diagnóstico precoce do risco de ulceração e/ou amputação.

A PD, quando associada a 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 na pernas e pés e da fraqueza muscular<sup>14</sup>. Clinicamente, observam-se deformidades como dedos em garra, dedos em martelo, proeminências de metatarsos e acentuação do arco, que resultam em maior pressão plantar (PP), como mostra a figura 1. Portanto, a PP

anormal é outro importante fator para a ulceração quando associada a PD e relaciona-se à limitação da mobilidade articular (LMA), sobretudo nas articulações do tornozelo, subtalar e metatarso-falangeanas, por comprometimento do colágeno do tipo IV e deposição de produtos finais de glicação avançada (advanced glycation end products [AGEs]), resultando em hiperqueratose e calosidades, lesões pré-ulcerativas típicas: 28% dos pacientes seguidos prospectivamente durante dois anos e meio desenvolveram lesões nos pés em associação a PD e PP<sup>15-17</sup>.

neuroatropia de Charcot, denotando a ação da PD em microvasos com liberação de neuropeptídeos vasodilatadores (substância P, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina e fator de necrose tumoral alfa)<sup>23</sup>.

O significado fisiopatológico dos PFGAs emergiu em relação às complicações crônicas do DM na década de 1980 e as evidências se acumulam sobre seu papel em relação a inflamação, aterosclerose e desordens neurodegenerativas, com vários mecanismos propostos: acúmulo de AGES na matriz extracelular causando cruzamentos anormais e diminuição na elasticidade dos vasos; ligação a receptores de produtos finais de glicação avançada (RPFGAs) em diferentes tipos celulares e ativação de vias como a do fator nuclear kappa beta (NF- $\kappa$ B) e modulação da expressão gênica em células endoteliais, músculo liso e macrófagos; formação de PFGAs intracelular comprometendo o óxido nítrico e fatores de crescimento<sup>24-26</sup>.

Recentemente, Bierhaus et al. demonstraram que ligantes de RPFGAs ativam NF-kappa beta, p65 e interleucina-6, localizados em microvasos dos nervos surais em indivíduos com PD, fato comprovado por outros achados de maior imunorreatividade em axônios e mielina em 90% de DM do tipo 2 com PD e ND proximal<sup>27,28</sup>, e acúmulo de PFGAs detectado com um leitor autofluorescente cutâneo correlacionou-se a sinais clínicos e pré-clínicos de PD e PD autonômica<sup>29</sup>. Também se têm verificado PFGAs (pentosidina) em DAP e DM com alterações no índice tornozelo-braquial (ITB)<sup>30</sup>. No entanto, a possível interferência de PFGAs no processo de cicatrização de lesões se restringe a achados experimentais<sup>31</sup>. Assim, a intervenção nas vias de PFGAs e RPFGAs abre amplas possibilidades terapêuticas para dirimir oportunamente o desenvolvimento de complicações em ex-

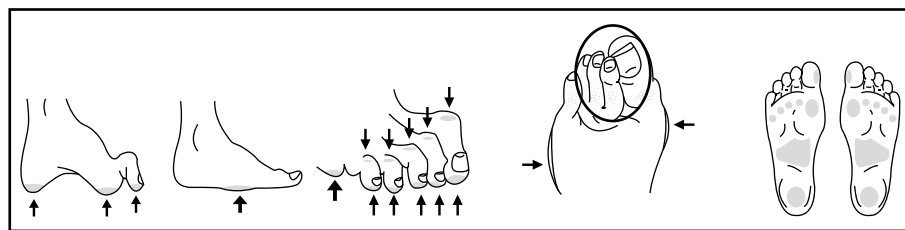


Figura 1. Áreas de risco de ulceração em paciente diabéticos.

Adaptado da referência 1. 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, áreas plantares mais vulneráveis.

A DAP afeta pacientes com DM em idade mais jovem, pode estar presente entre 10% de casos de DM recém-diagnosticado e manifestações clínicas ocorrem cinco a dez vezes mais frequentemente em diabéticos que em não diabéticos<sup>18</sup>. Além disso, 50% dos pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar sintomas atípicos, 20% a 30% têm claudicação intermitente e apenas 10% a 20% manifestam formas mais severas da doença que evoluem para isquemia crítica, enquanto apenas 10% apresentam úlceras puramente isquêmicas<sup>19,20</sup>. Esses aspectos implicam, também, a recomendação de uma avaliação anual visando ao diagnóstico precoce, uma vez que a DAP frequentemente se associa à

PD assintomática, o que pode mascarar o diagnóstico<sup>10,19</sup>. A DAP é mais comum em segmentos femoropoplíteos e vasos distais (tibiais e pediosos), as artérias são mais calcificadas (Monckenberg) e apresentam mais reação inflamatória e distúrbios intrínsecos para cicatrização (disfunção do colágeno e metaloproteinasas) e imunológicos (deficiente defesa pelos polimorfonucleares)<sup>20-22</sup>.

Recentes estudos apontam para uma resposta guiada pela desnervação com implicação no controle neurovascular, resultando em alteração do fluxo capilar, oxigenação, filtração de fluidos e resposta inflamatória que tornam os pacientes diabéticos mais susceptíveis a lesão tecidual, infecção e desenvolvimento de

tremidades de DM, tais como alagebrium, tiamina, benfotiamina, ácido tiótico, flavonoides, aspirina, indometacina, ibuprofeno, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina<sup>32</sup>.

## AVALIAÇÃO CLÍNICA

A perda da sensibilidade protetora (PSP) é o fator-chave para o desenvolvimento de ulcerações<sup>33</sup> e maior vulnerabilidade a traumas (quedas, corte de unhas errático e uso de calçados inadequados), conferindo um risco de ulceração sete vezes maior<sup>34,35</sup>. A avaliação anual requer

a tomada da história clínica e exame dos pés com dois testes simples, o que ainda não constitui uma prática global<sup>34</sup>. Recentes dados do Brasil mostraram que apenas 58% tiveram registro do exame dos pés efetuado em amostra multicêntrica das atenções básica e hospitalar, como se observou na tabela 1<sup>36</sup>, e uma pesquisa *on-line* no site da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), em 2005, constatou que 65% (311) dos internautas com DM nunca tinham tido os pés examinados (Dissat C. e Pedrosa H. C., pelo Departamento de Pé Diabético da Sociedade Brasileira de Diabetes, Conferência Global, Salvador, 2005; comunicação pessoal).

Tabela 1. Estudo multicêntrico brasileiro: avaliação de pacientes segundo as 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 referência 35: dados referem-se aos registros de exames para rastreamento de complicações crônicas em centros de atenção básica e hospitais em 2004.

## HISTÓRIA E EXAME FÍSICO

Os principais dados comprovados por meio de estudos prospectivos<sup>1,5,33-35,37-41</sup> são:

- história de úlcera prévia e/ou amputação;
  - duração do DM (superior a dez anos);
  - mau controle: A1C maior que 7%;
  - visão deficiente;
  - PD: sinais e sintomas neuropáticos;
  - DAP: claudicação presente ou ausente;
  - uso de calçados inadequados;
  - retinopatia, nefropatia diabética;
  - tabagismo.
- Ao exame físico, condições derma-

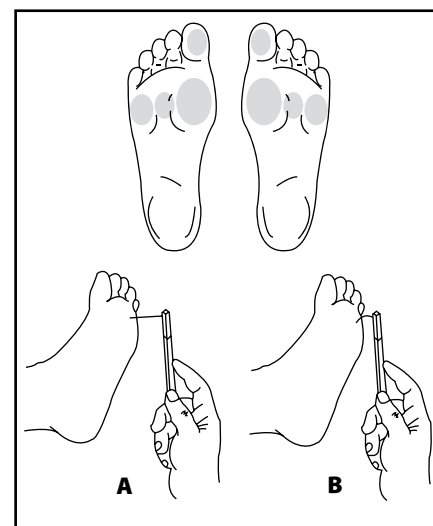
tológicas como pele seca, rachaduras, fissuras, unhas hipotróficas ou encravadas, maceração interdigital, calosidades, como também dilatação dos vasos dorsais dos pés e ausência de pelos, constituem condições pré-ulcerativas decorrentes de PD e DAP<sup>1,5</sup>. As deformidades típicas constam na figura 1<sup>1</sup>.

## TESTES NEUROLÓGICOS E BIOMECÂNICOS

*Estesiômetro ou monofilamento de náilon (Semmes-Weinstein) 10 g (cor laranja – kit SORRI)*

Detecta alteração de fibra grossa e avalia a sensibilidade protetora plan-

tar<sup>1,33,35</sup>. Em vários relatos, incluindo estudos prospectivos<sup>5,33-35,37-41</sup>, observaram-se sensibilidade de 66% a 91%, especificidade de 34% a 86% e valor preditivo negativo de 94% a 95%, ratificando o monofilamento como o instrumento ideal para rastrear PD. Ressalta-se que a diversidade de modelos implica menor acurácia quanto à calibração, como demonstraram Booth e Young<sup>42</sup>, além disso não se deve ultrapassar dez pacientes ao dia e requer-se repouso de 24 horas para atingir 500 horas de meia-vida do instrumento em boas condições. Atualmente, recomenda-se testar quatro áreas plantares: hálux (falange distal), primeiro, terceiro e quinto metatarsos (sensibilidade de 90% e especificidade de 80%)<sup>43,44</sup>. Deve-se solicitar ao paciente que diga sim durante o toque e uma outra aplicação confirmará a identificação do local testado; qualquer área insensível indica insensibilidade protetora<sup>1,5,33,35</sup>. As figuras 2 e 3 exemplificam os locais de teste e aplicação do monofilamento e a figura 4 mostra o monofilamento brasileiro 10 g, na cor laranja.



Figuras 2 e 3. Áreas de testes e aplicação do monofilamento 10 g.



Figura 4. Monofilamento brasileiro 10 g. O monofilamento brasileiro apresenta baixo custo e boa acurácia, sendo confeccionado por uma instituição sem fins lucrativos, a SORRI, em Bauru (SP), inicialmente para atender ao Programa de Hanseníase. Atualmente, há o kit com dois monofilamentos confeccionado exclusivamente para avaliar pacientes diabéticos.

#### *Diapasão 128 Hz, martelo, pino ou palito*

O diapasão 128 Hz e o martelo avaliam fibras grossas, sensitiva e motora, respectivamente, enquanto o pino (neurotip) ou palito descartável avalia fibras finas sensitivas (veja o capítulo Neuropatia diabética). Todos esses testes foram validados em estudos prospectivos e podem ser usados com o monofilamento para rastrear PSP<sup>1,5,41,43,44</sup>.

#### *Bioestesiômetro e neuroestesiômetro*

Ambos são instrumentos que quantificam o limiar da sensibilidade vibratória (LSV) por meio da aplicação de uma haste de borracha dura na face dorsal do hálux, registrando-se, em volts (0 a 50, bioestesiômetro; 0 a 100, 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 V (sensibilidade de 83% e especificidade de 63%; relação de probabilidades positiva [likelihood ratio] de 2,2 [IC 95%, 1,8-2,50] e negati-

va de 0,27 [IC 95%, 0,14-0,48])<sup>5,35,45</sup>.

A figura 5 contém as recentes recomendações da ADA e da AACE, que são endossadas pela SBD e pela Associação Latino-Americana de Diabetes (ALAD)

nas Diretrizes NeurALAD e Grupo Latino-Americano de Estudos de Pé Diabético (Gleped) 2009, para o diagnóstico de PSP, enfatizando essa abordagem como equivalente ao rastreamento de PD.

#### **Perda da sensibilidade protetora (PSP)**

Monofilamento 10 g + um dos testes neurológicos:

- Diapasão 128 Hz – Vibração
- Pino ou palito – Dor profunda
- Martelo – Reflexo aquileu
- Bio ou neuroestesiômetro – LSV (se disponível)

Dois testes alterados indicam PSP

Figura 5. Recentes recomendações da ADA-AACE.

Realizam-se teste com monofilamento 10 g e os sugeridos: os testes anormais indicam perda da PSP, portanto risco de ulceração. Obtém-se diagnóstico clínico definitivo de PDP com a aplicação de escores (veja o capítulo Neuropatia diabética).

#### *Pressão plantar*

A PP pode anteceder os achados clínicos de PD e tem-se demonstrado sua valorização como fator de risco para ulceração em estudos prospectivos e transversais<sup>1,14-17,34,46</sup>. Há uma variedade de métodos que avaliam a PP, de simples plantígrafos sem escala de força (Harris mat®) ou com escala de força (PodotrackPressureStat®, validado com relação ao pedobarógrafo)<sup>47</sup>, a plataformas e palmilhas dotadas de sensores que captam, por meio da pisada, os pontos de pressão registrados. O ponto de corte, indicativo de PP elevada, varia segundo os sistemas empregados<sup>5</sup>. A PP torna-se mais relevante como risco de ulceração quando associada à PD, até mesmo para nortear a confecção e distribuição de palmilhas<sup>48,49</sup>.

#### *Doença arterial periférica*

A palpação dos pulsos incorre em significativa variação intra e interobservadores

e, assim, recomenda-se a tomada do ITB com um Doppler manual de transdutor 8 a 10 MHz: afere-se a pressão sistólica das artérias distais e divide-se o maior valor pelo maior valor das artérias braquiais. Os pontos de corte indicativos de isquemia e de falsa elevação por calcificações ou shunts arteriovenosos são, respectivamente, inferior a 0,9 e superior a 1,1 a 1,4<sup>1,18-20,43,44,50</sup>. O ITB constitui um método fácil, objetivo e reproduzível para rastrear DAP<sup>49</sup>. Outros métodos incluem a medida da pressão transcutânea de oxigênio: 30 mmHg indica bom prognóstico de cicatrização, no entanto o impedimento maior são o elevado custo e a necessidade de equipe técnica especializada em seu manuseio<sup>1,19-20</sup>.

## **ORGANIZAÇÃO DE SERVIÇOS**

O treinamento de profissionais de saúde, inclusive médicos, é crucial à aplicação dessas técnicas para rastrear e diagnosticar PD e DAP, visando à identificação de risco de ulceração, que deve ser aplicada aos estimados 60% de pacientes aparentemente sem altera-

ções<sup>1,5,35,49</sup>. Análises da Suécia (utilizando-se o modelo Markov) e outros estudos 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 ele-

vado de ulceração é efetiva se a incidência de úlcera e amputação for reduzida em 25%<sup>51</sup>.

O Consenso Internacional sobre Pé Diabético<sup>1</sup> recomenda implantar serviços básicos na comunidade, de ambulatórios ligados a hospitais ou centros especiali-

zados de modo a se estabelecer, gradualmente, uma rede integrada para atender portadores de DM com graus variados de problemas nos pés, preferencialmente conduzida por clínicos-gerais e endocrinologistas ou diabetologistas (Tabela 2).

Tabela 2 - Níveis de abordagem ao pé diabético

Clínico-geral, enfermeiro, auxiliar de enfermagem\*

Endocrinologista, diabetologista ou clínico-geral, cirurgião-geral, vascular ou ortopedista, enfermeiro\*\*

Centro especializado em pé diabético – Nível de maior complexidade

\* Postos ou centros de saúde, equipes de ações básicas; \*\* Ambulatórios em hospitais.

A experiência do Distrito Federal, iniciada em 1992, que rendeu redução nas amputações em torno de 77% no período de 2000 a 2001<sup>52</sup> disseminou-se por várias regiões do país, em decorrência de treinamentos formais (workshops baseados na experiência britânica) patrocinados pelo Ministério

da Saúde (até 2001) e apoiados pela SBD e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), ratificando a atuação em equipe multidisciplinar como uma das estratégias mais importantes para reduzir amputações<sup>53-55</sup>. O seguimento dos pacientes, após avaliação clínica, deve ser categorizada

visando a um melhor acompanhamento e encaminhamento para especialistas. A classificação do risco do Consenso Internacional<sup>1</sup> foi validada em 2001<sup>56</sup>. Recentemente, efetuaram-se pequenas alterações com base na PSP, deformidades neuropáticas, DAP e histórico de úlcera e amputação (Tabela 3)<sup>43</sup>.

Tabela 3. Classificação do risco – ADA-AACE 2008\*

| Risco | Definição                              | Recomendação de tratamento                      | Seguimento  |
|-------|--|---|---|
| 0     | Sem PSP<br>Sem DAP<br>Sem deformidades | Educação<br>Calçados apropriados                | Anual<br>(clínico ou especialista)                            |
| 1     | PSP + deformidades                     | Prescrição de calçados<br>Cirurgia profilática  | Cada três a seis meses  |
| 2     | PSP + DAP                              | Prescrição de calçados<br>Consulta com vascular | Cada três a seis meses (especialista)<br>Cada um a dois meses |
| 3     | Histórico + úlcera<br>Amputação        | Como em 1, seguimento<br>combinado com vascular | (especialista)  |

\* Adaptada da referência 43.

## ÚLCERA ATIVA

A classificação básica da úlcera ativa

deve se pautar no reconhecimento do fator causal: neuropática, isquêmica ou neuroisquêmica, além do diagnóstico de infec-

ção, se presente, que se pode aplicar em qualquer nível de complexidade<sup>1,35,49</sup>. Há vários sistemas propostos de classificação

de lesões e, na atualidade, a mais utilizada e validada em serviços de pé diabético é a da Universidade do Texas (Tabela 3)<sup>57</sup>. O Grupo de Trabalho Internacional sobre Pé Diabético (GTIPD) propôs um sistema para fins de pesquisa denominado PEDIS, ainda não validado: P-perfusão; E-extensão; D-profundidade; I-infecção; S-sensibilidade)<sup>58</sup>.

A abordagem das lesões ativas deve ser norteada pela presença de PD e DAP, além da severidade da infecção, que pode ser obtida por meio de escores para determinar os desfechos<sup>59,60</sup>. Debridamentos são imperativos, porém com cautela diante de isquemia, que requer avaliação especializada, enquanto a antibioticoterapia deve ser consonante à microbiota do local de tratamento<sup>1</sup>. Vários

regimes estão disponíveis, ressaltando-se que as lesões superficiais envolvem estafilococos e estreptococos e as profundas e com maior chance de osteíte podem também conter Gram-negativos e anaeróbios, extensamente comentados na versão 2003-2007 do GTIPD1. Atente-se à presença de estafilococos meticilina-resistentes<sup>61</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Inquestionavelmente, o bom controle glicêmico é a arma crucial para prevenir complicações do DM e, quando se estabelece desde o início, confere uma memória ou legado metabólico bem demonstrado entre pacientes com DM1 e DM2<sup>61-63</sup>. A PD,

como principal fator envolvido nas úlceras dos pés e ainda sem um tratamento que altere a história natural, é uma das complicações que se beneficiam de modo impactante de um bom controle. O rastreamento com ferramentas simples para o diagnóstico precoce de PD e DAP, bem como a atividade em equipe para o acompanhamento clínico, tem sido referendado em vários documentos<sup>1,64,65</sup> e deveria constar das estratégias e políticas preventivas para reduzir úlceras e amputações.

Em Conclusões finais contém os níveis de evidência para as abordagens descritas nessa diretriz, segundo os níveis de assistência básica e de média e alta complexidades.

| Conclusões finais   |                                    |
|---|------------------------------------|
| Conclusão   | Grau de recomendação               |
| Polineuropatia diabética (PD): deve-se efetuar rastreamento à época do diagnóstico de DM2 e anualmente  | Grau D – Consenso                  |
| PD: deve-se realizar rastreamento após cinco anos do diagnóstico  | Grau D – Consenso                  |
| Rastreamento de PD: 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) | Grau A, nível 1<br>Grau D, nível 4 |
| DM1: devem ser tratados intensivamente para atingir bom controle da glicose (A1C < 7 %), para prevenção e progressão da PD  | Grau A, nível 1                    |
| DM2: devem ser tratados intensivamente para atingir bom controle da glicose (A1C < 7 %), para prevenção e progressão da PD  | Grau B, nível 2                    |
| O exame clínico dos pés deve integrar abordagem de DM pelos profissionais e gestores de saúde para diminuir o risco de lesões e amputações nos pés (PD, DAP e evidência de infecção)  | Grau D, nível 4                    |
| A recomendação para realizar ITB envolve qualquer paciente diabético com sintomas e idade acima de 50 anos  | Nível B                            |
| Pacientes diabéticos com alto risco de ulceração (história prévia de úlcera e amputação) devem receber educação (para evitar traumas), aconselhamento sobre calçados, cessão de tabagismo e referência precoce para cuidados por profissionais treinados para lidar com lesões em pés   | Grau B, nível 2                    |
| Pacientes com úlceras devem ser seguidos por uma equipe multidisciplinar com experiência no manuseio para prevenir recorrência de úlceras e amputações  | Grau C, nível 3                    |
| Qualquer infecção relacionada a lesões em pés de pacientes diabéticos deve ser tratada de forma adequadamente agressiva   | Grau D, nível 4                    |

### Legenda

- 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. Consenso Internacional sobre Pé Diabético. Grupo de Trabalho Internacional sobre Pé Diabético. Pedrosa HC, Andrade A (trads.). Versão brasileira. Secretaria do Estado de Saúde do Distrito Federal e Ministério da Saúde, 2001. Atualização: versão 2003, 2007. Holanda. Disponível em: <www.idf.org>.
2. Unwin N. The diabetic foot in the developing world. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24(suppl. 1):S31-S33.
3. International Working Group on the Diabetic Foot. Epidemiology of diabetic foot infections in a population based cohort. Paper presented at: International Consensus on the Diabetic Foot; May 22-24, 2003; Noordwijkerhout, the Netherlands.
4. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Tredwell J, Boulton AJM. Diabetic foot syndrome: evaluating the prevalence and incidence of foot pathology in Mexican Americans and Non-Hispanics whites from a diabetes management cohort. *Diabetes Care.* 2003;26:1435-8.
5. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with Diabetes. *JAMA.* 2005;293:217-28.
6. Reiber GE. Epidemiology of foot ulcers and amputations in the diabetic foot. In: Bowker JH, Pfeifer MA (eds.). *The diabetic foot.* St. Louis: Mosby, 2001. p. 13-32.
7. Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet.* 2005;366:1719-24.
8. Ramsey SD, Newton K, Blough D, et al. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22:382-7.
9. Tennvall GR, Apelqvist J, Ene- roth M. Costs of deep foot infections in patients with diabetes. *Pharmaco-economics.* 2000;18:225-38.
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 (eds.). Oxford: Oxford Diabetes Library, 2009. p. 1-8.
12. Pedrosa HC. Neuropatia diabética. Sociedade Brasileira de Diabetes, 2007. 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. Mills JL. Evaluation and management of peripheral arterial disease. In: Armstrong DG, Lavery LA (eds.). *Clinical care of the diabetic foot.* Alexandria: American Diabetes Association, 2005.
19. American Diabetes Association Consensus Statement (endorsed by the Vascular Disease Foundation). Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:3333-41.
20. Jude EB. Intermittent claudication in the patient with diabetes. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease.* 2004;4:238-42.
21. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Wound Care. *Diabetes Care.* 1999;22:1354.
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 non-diabetic 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;48:1673-44.
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. Goova MT, Li J, Kislinger T, et al. Blockade of receptor for AGES stores effective wound healing in diabetic mice. *AM J Pathol*. 2001;150:513-25.
32. Zieman SJK, Melenovsky V, Clattenburg L, et al. AGES crosslink breaker (alagebrium) improves endothelial function in patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens*. 2007;25:577-83.
33. Armstrong DG. Loss of protective sensation: a practical evidence-based definition. *J Foot Ankle Surg*. 1999;38:79-80.
34. 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.
35. Boulton AJM. The diabetic foot: from art to science. The 18th Camillo Golgi Lecture. *Diabetologia*. 2004;47:1343-53.
36. Gomes MB, Gianella D, Faria M, Tambascia M, Fonseca RM, Réa R, et al. Prevalence of the type 2 diabetic patients within the targets of care guidelines in daily practice: a multicenter study in Brazil. *Rev Diabetic Stud*. 2006;3:73-8.
37. 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.
38. Rith-Najarian SJ, Stulusky T, Gohdes DM. Identifying diabetic patients at risk for lower extremity amputation in a primary health care setting. *Diabetes Care*. 1992;15:1386-9.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Booth J, Young MJ. Differences in the performance of commercially available 10g-monofilaments. *Diabetes Care*. 2000;23:984-8.
43. Boulton AJM, Armstrong D, Albert S, Fryberg R, Hellman R, Kirkman M, et al. ADA-AACE Task Force. *Diabetes Care*. 2008;31:1679-85.
44. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2009; (suppl. 1): S10, S35, S36
45. 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.
46. 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.
47. van Schie CH, Abbot CA, Vilei-

- kyte L, et al. A comparative study of Podotrack and the optical pedobarograph in the assessment of pressures under the diabetic foot. *Diabet Med*. 1999;16:154-9.
48. Pedrosa HC, Gomes EB, Assis MA, Felix MT, Teixeira L, Saigg MA, et al. Is a mat just a mat? Proceedings: Diabetic Foot Study Group. Chalkidiki, EASD, 2005.
49. Boulton AJM. The pathway to ulceration. In: Boulton AJM, Cavanagh O, Rayman G (eds.). *The foot in diabetes*. 4. ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2006. p. 51-67.
50. Doença arterial obstrutiva periférica no paciente diabético: avaliação e conduta. *Diretrizes SBD*, 2008. p. 35-48.
51. Ragnarson T, Apelqvist J. Health-economic consequences of diabetic foot lesions. *Clin Infect Dis*. 2004;39(suppl. 2):S132-S139.
52. 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.
53. Litzelman DK, Slemenda CW, Langerfield 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.
54. McCabe CJ, Stevenson RC, Dolan AM. Evaluation of a diabetic foot screening and protection programme. *Diabet Med*. 1998;15:80-4.
55. Dargis V, Pantelejva 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.
56. 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.
57. Armstrong DG. The University of Texas Diabetic Foot Classifications System. *Ostomy Wound Management*. 2001;42(8):60-1.
58. Schaper NC. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20(suppl. 1):S90-S95.
59. Tan JS, Friedman NM, Hazelton-Miller C, et al. Can aggressive treatment of diabetic treatment of diabetic foot infections reduce the need for above-ankle amputations? *Clin Infect Dis*. 1996;23:286-91.
60. Lipsky BA, Polis AB, Lantz KC, Norquist JM, Abramson MA. The value of a wound score for diabetic foot infections in predicting treatment outcome: a prospective analysis from the SIDESTEP trial. *Wound Repair Regen*. 2009;17(5):671-7.
61. Vardakas ZK, Horianopolou M, Falagas ME. Factors associated with treatment failure in patients with diabetic foot infections: an analysis of data from randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Prac*. 2008;80:344-51.
62. Martin CL, Albers J, Herman WH, Cleary P, Waberski B, Greene DA, et al. Neuropathy among the Diabetes Control and Complications Trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care*. 2006;29(2):340-4.
63. Hollman RR, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
64. National Institute of Clinical Excellence (NICE). Clinical guidelines 10. Type 2 diabetes: prevention and management of foot problems. London: NICE, 2004. Available at: <www.nice.org.uk>.
- Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. S140. Brill V, Perkins B, Bowring K, Ekoé JM, Kalla TP. Neuropathy and Foot Care, 2008.

# Diabetes mellitus gestacional: diagnóstico, tratamento e acompanhamento pós-gestacional

*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<sup>1-3</sup>. É o problema metabólico mais comum na gestação e tem prevalência entre 3% e 13% das gestações. Na maioria das vezes, representa o aparecimento do *diabetes mellitus* do tipo 2 (DM2) durante a gravidez. Existem fatores de risco para DMG, tais como:

- idade de 35 anos ou mais;
- sobrepeso ou obesidade ou ganho excessivo de peso na gravidez atual;
- deposição central excessiva de gordura corporal;
- história familiar de diabetes em parentes de primeiro grau;
- baixa estatura (menos de 1,5 m)<sup>4</sup>;
- 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.

## RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO

Há controvérsia sobre a indicação do rastreamento de DMG na literatura. A maioria das recomendações advém de consensos de especialistas (D). Até que recomendações baseadas em evidências possam substituir as condutas atuais, tem-se indicado rastreamento a todas as gestantes sem fatores de risco com glicemia de jejum (Figura 1)<sup>5</sup>.

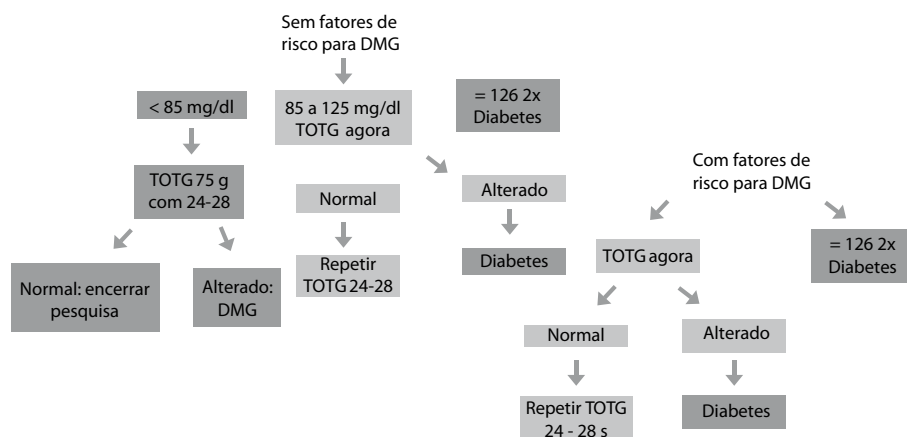


Figura 1. Procedimento para o rastreamento de DMG.

Gestantes com glicemia de jejum alterada (rastreamento positivo) ou com fatores de risco realizam imediatamente o procedimento diagnóstico, que consiste em teste oral de tolerância à glicose (TOTG)<sup>1,6,7</sup> com sobrecarga de 75 g, ou repetem-no entre 24 e 28 semanas de gestação. Deve-se realizar TOTG com dieta sem restrição de carboidratos ou com 150 g de carboidratos nos três dias anteriores ao teste, com jejum de oito horas. A SBD vinha utilizando, para o diagnóstico de DMG, os critérios sugeridos na 2a Reunião do Grupo de Trabalho em Diabetes e Gravidez (Figura 2)<sup>8</sup>. O critério diagnóstico da American Diabetes Association (ADA) para DMG usa os pontos de corte, com níveis de glicemia plasmática iguais ou superiores a 95 mg/dl, a 180 mg/dl e a 155 mg/dl, em jejum uma e duas horas, respectivamente; dois pontos alterados fazem o diagnóstico de DMG (D)<sup>8,9</sup>. Recentemente, a International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) decidiu que os critérios diagnósticos DMG deveriam basear-se no Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO), um estudo observacional que tinha como meta encontrar o exato ponto de corte que liga a hiperglicemia materna a eventos perinatais adversos<sup>10</sup>. Propuseram-se, então, novos pontos de corte para o jejum, em uma e duas horas, que são iguais ou superiores a 92 mg/dl, a 180 mg/dl e a 153 mg/dl, respectivamente. Segundo esses novos critérios, um valor anormal já leva ao diagnóstico de DMG (ADA 2009, não publicado) (Tabela 1). A SBD e a Febrasgo, em reunião conjunta em março e maio de 2009, resolveram sugerir a utilização de um dos critérios da tabela 1 até que se publiquem e efetivamente se recomendem novos critérios internacionais.

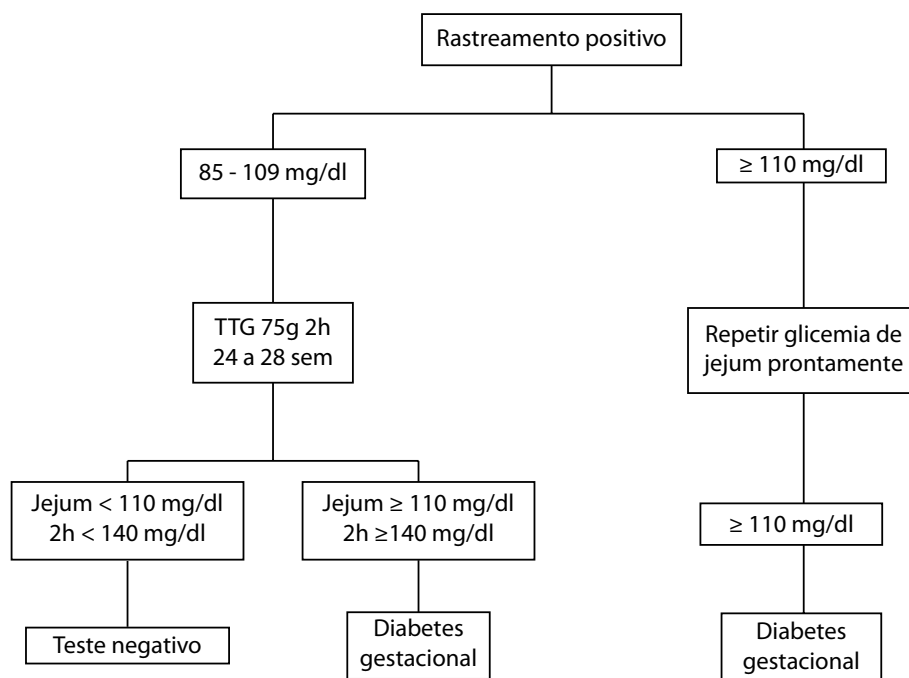


Figura 2. Diagnóstico de DMG com TOTG com ingestão de 75 g de glicose.

Tabela 1. Sugestão de diagnóstico de DMG (SBD e Febrasgo, 2009)

|         | ADA*<br>SBD<br>Febrasgo | IADPSG (2009)<br>(ADA, 2009 - Dados não publicados)** |
|---------|-------------------------|---|
| Jejum   | 95 mg/dl                | 92 mg/dl  |
| 1 hora  | 180 mg/dl               | 180 mg/dl   |
| 2 horas | 155 mg/dl               | 153 mg/dl   |

\*Dois valores alterados confirmam o diagnóstico.

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

## TRATAMENTO

Evidências recentes sugerem que a intervenção em gestantes com DMG pode diminuir a ocorrência de eventos adversos na gravidez (B)<sup>11</sup>.

O tratamento inicial do DMG consiste em orientação alimentar que permita ganho de peso adequado e controle metabólico (A)<sup>12</sup>. O cálculo do valor calórico total da dieta pode ser feito de acordo com o índice de massa

corporal (IMC)<sup>13</sup> e visa a permitir ganho de peso em torno de 300 a 400 g por semana, a partir do segundo trimestre de gravidez. O valor calórico total prescrito deve ter 40% a 45% de carboidratos, 15% a 20% de proteínas e 30% a 40% de gorduras (A)<sup>14</sup>. Recomenda-se uso de ácido fólico antes da gravidez até o fechamento do tubo neural (A)<sup>15</sup>. Pode-se utilizar adoçantes artificiais (aspartame, sacarina, acesulfame-K e neotame) com moderação (B)<sup>16,17</sup>.

A prática de atividade física deve fazer parte do tratamento do DMG, respeitando-se as contraindicações obstétricas (B)<sup>18-20</sup>. Pode-se realizar controle glicêmico com uma glicemia de jejum e duas pós-prandiais semanais, quando não for possível monitorização domiciliar, a qual se recomenda de 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 igual ou superior a 95 mg/dl e uma hora pós-prandial igual ou superior a 140 mg/dl ou duas horas pós-prandial igual ou superior a 120 mg/dl), deve-se iniciar tratamento farmacológico (B)<sup>6,7</sup>. Por meio da medida da circunferência abdominal fetal igual ou superior ao percentil 75 na ecografia entre 29 e 33 semanas, também se pode utilizar o critério de crescimento fetal para indicar insulinoaterapia (B)<sup>21</sup>.

A dose inicial de insulina de ação intermediária deve oscilar em torno de 0,5 U/kg, com ajustes individualizados a cada paciente (B)<sup>22</sup>. Pode-se associar insulinas humanas de ações intermediária e rápida. Os análogos de insulina aspart e lispro são seguros e promovem melhor controle dos níveis de glicemia pós-prandiais com menor ocorrência de hipoglicemias (B)<sup>23</sup>. Os análogos de ação prolongada (glargina, detemir) não estão oficialmente recomendados, apesar de alguns estudos evidenciarem a segurança dessas insulinas na gravidez (C)<sup>24,25</sup>.

Um número crescente de estudos

comprovou a segurança do uso na gestação dos antidiabéticos orais, glibenclamida e metformina, porém no momento não possibilitam sua recomendação generalizada (B)<sup>26-29</sup>. Outros agentes orais são contraindicados.

## PARTO

A conduta obstétrica de uso de corticosteroides para maturação pulmonar fetal não é contraindicada, mas deve-se administrá-los de forma concomitante à monitorização intensiva da glicemia e ajustes da dose da insulina. Também, se necessário, indica-se o uso de tocolíticos para inibir trabalho de parto prematuro (D).

As gestantes com ótimo controle metabólico e que não apresentam antecedentes obstétricos de morte perinatal ou macrosomia, ou complicações associadas, como hipertensão, podem aguardar a evolução espontânea para o parto até o termo<sup>18,30</sup>. Não se indica cesariana a pacientes com DMG, e a via do parto é uma decisão obstétrica. Caso se programe a interrupção da gestação antes de 39 semanas, é necessário realizar amniocentese e avaliar a maturidade pulmonar fetal (A)<sup>31-33</sup>.

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% endovenosamente, com controle horário da glicemia capilar; se necessário, administrar infusão contínua de insulina endovenosa com baixas doses (uma

a duas unidades/hora) ou com insulina regular, ou lispro ou aspart subcutânea, conforme as glicemias. 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 da monitorização da glicemia capilar a cada hora. Durante o trabalho de parto, deve-se manter a glicemia em níveis entre 70 e 120 mg/dl (D)<sup>12,32,34</sup>. É fundamental a presença de um neonatologista na sala de parto.

## PÓS-PARTO

Nos primeiros dias após o parto, deve-se observar os níveis de glicemia e orientar a manutenção de uma dieta saudável. A maioria das mulheres apresenta normalização das glicemias. Deve-se estimular o aleitamento natural<sup>35,36</sup> e, caso ocorra hiperglicemia durante esse período, a insulina é o tratamento indicado. Deve-se evitar a prescrição de dietas hipocalóricas durante o período de amamentação.

É essencial reavaliar a tolerância à glicose a partir de seis semanas após o parto com glicemia de jejum<sup>2,9</sup> ou com um teste oral com 75 g de glicose<sup>1</sup>, dependendo da gravidade do quadro metabólico apresentado na gravidez (B). Nas revisões ginecológicas anuais, é fundamental recomendar a manutenção do peso adequado, revisando as orientações sobre dieta e atividade física, e incluir a medida da glicemia de jejum.

## Conclusões finais

| Conclusão  | Grau de recomendação |
|--|----------------------|
| Com a finalidade de simplificar o diagnóstico de DMG, deve-se realizar glicemia de jejum na primeira consulta pré-natal. Se o valor da glicemia for igual ou superior a 85 mg/dl e a paciente apresentar | A                    |

## Continuação - Conclusões finais

| Conclusões finais  |                      |
|--|----------------------|
| Conclusão  | Grau de recomendação |
| fatores de risco para DMG, TOTG com 75 g de glicose deve ser feito. Se o teste for normal, deverá ser repetido entre a 24ª e a 28ª semana de gravidez.   |                      |
| A quantidade de calorias ingeridas deve basear-se no IMC. O valor calórico total recomendado deve ser composto de 40% a 45% de carboidratos, 15% a 20% de proteínas (mínimo de 1,1 mg/kg/dia) e 30% a 40% de gordura.  | B                    |
| Recomenda-se o uso de ácido fólico antes da gravidez até o fechamento do tubo neural a todas as mulheres, inclusive às diabéticas.   | A                    |
| A prática de atividade física promoverá sensação de bem-estar, menos ganho de peso, redução da adiposidade fetal, melhor controle glicêmico e menos problemas durante o parto. Contraindica-se atividade física em casos de hipertensão induzida pela gravidez, ruptura prematura de membranas, parto prematuro, sangramento uterino persistente após o segundo trimestre, restrição de crescimento intrauterino, síndrome nefrótica, retinopatia pré-proliferativa e proliferativa, hipoglicemia sem sinais clínicos de aviso, neuropatia periférica avançada e disautonomia. | A                    |
| Tem-se utilizado a recomendação de medicamentos antidiabéticos orais glibenclamida e metformina no diabetes gestacional 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 mãe e filho.  | B                    |
| O uso de análogos de insulina de ação rápida, como a insulina aspart e lispro, é seguro durante a gravidez, promove melhor controle dos níveis de glicemia pós-prandial e menor ocorrência de hipoglicemia. A insulina NPH humana é ainda a primeira escolha entre as insulinas de ação intermediária.   | A                    |
| O uso de análogos de insulina de ação prolongada como a insulina glargina e detemir se mostrou seguro para utilização no diabetes gestacional, mas os relatos são de poucos casos e não permitem sua indicação generalizada  | C                    |
| Deve-se realizar 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, deve-se realizar ao menos uma glicemia de jejum anualmente.  | B                    |

## Legenda

- 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.
- 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.
- Reichelt AJ, Spichler ER, Branchtein L, Nucci LB, Franco LJ, Schmidt MI, for the Brazilian Study of Gestational Diabetes (EBDG) Working Group: fasting plasma glucose is a

useful test for the detection of gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21:1246-9.

6. Metzger BE, Coustan DR, the Organizing Committee. Summary and Recommendations of the Fourth International Workshop - Conference on Gestational *Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care*. 1998;21(suppl. 2):B161-7.

7. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations. Gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(suppl. 1):S77-9.

8. Reichelt AJ, Oppermann ML, Schmidt MI, pelo Grupo de Trabalho em Diabetes e Gravidez. Recomendações da 2a Reunião do Grupo de Trabalho em Diabetes e Gravidez. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002;46:574-81.

9. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of *diabetes mellitus*. Clinical practice recommendations. *Diabetes Care*. 2004;27(suppl. 1):S5-S10.

10. Metzger E, 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.

11. 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.

12. Schirmer J, et al. Assistência pré-natal: manual técnico. Brasília: Secretaria de Políticas de Saúde-SP/

Ministério da Saúde, 2000. 66p.

13. American Diabetes Association. Medical management of pregnancy complicated by diabetes. 3 ed. American Diabetes Association, Clinical Education Series, 2000.

14. 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.

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. ADA Reports. Position of the American Dietetic Association: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Am Diet Assoc*. 2004;255-75.

17. ADA Reports. Position of the American Dietetic Association: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *J Am Diet Assoc*. 2002;1022:1479-90.

18. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diabetes and pregnancy. Technical Bulletin, 1994.

19. Davies GAL, Wolfe LA, Motto-la MF, MacKinnon C. Joint SOGC/CSEP clinical practice guideline: exercise in pregnancy and the postpartum period. *Can J Appl Physiol*. 2003;28:329-41.

20. American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes. Clinical practice recommen-

dations. *Diabetes Care*. 2004;27(suppl. 1):S58-S62.

21. 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.

22. Hadden DR. When and how to start insulin treatment in gestational diabetes: a UK perspective. *Diabetic Med*. 2001;18:960-4.

23. 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.

24. Woolderink JM, Vanloon AJ, Storms F, de Heide L, Hoogenberg K. Use of insulin glargine during pregnancy in seven type 1 diabetic women. *Diabetes Care*. 2005;28:2594-95.

25. Pettitt DJ, Kolaczynski JW, Ospina P, Jovanovic L. Comparison of an insulin analog, insulin aspart, and regular human insulin with no insulin in gestational *diabetes mellitus*. *Diabetes Care*. 2003;26:183-6.

26. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational *diabetes mellitus*. *N Engl J Med*. 2000;343:1134-8.

27. Hage WM, Davoren PM, Oliver J, Rowan J. Metformin may be useful in gestational diabetes. *BMJ*. 2003;343:1134-8.

28. Glueck CJ, Wang P, Golden-

berg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Human Reproduction*. 2002;17:2858-64.

29. Rowan JA, Hague WM, Wanzen G, Battin M, Moore MP. Metformin *versus* insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):2003-15.

30. Secretaria de Políticas, Área Técnica da Saúde da Mulher. Avaliação da vitalidade. In: *Gestação de alto risco*. Brasília: Ministério da Saúde, 2000. p. 131.

31. Landon MB, Gabbe SG. Antepartum fetal surveillance in gestational *diabetes mellitus*. *Diabetes*. 1985;34(suppl. 2):50-4.

32. Coustan DR. Gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1993;15(suppl. 3):8-15.

33. Ojomo EO, Coustan DR. Absence of evidence of pulmonary maturity at amniocentesis in term infants of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163:954-7.

34. Blatman RN, Barss VA. Obste-

trical management. In: Brown FM, Hare JW. *Diabetes complicating pregnancy*. The Joslin Clinic Method. 2 ed. New York: Wiley-Liss, 1995. p. 135-49.

35. 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.

36. Pettitt DJ, Knowler WC. Long-term effects of the intrauterine environment, birth weight, and breastfeeding in Pima Indians. *Diabetes Care*. 1998;21(suppl. 2):B138-41.

# Tratamento do paciente idoso diabético

Os princípios básicos no tratamento de pacientes idosos (acima dos 65 anos de idade) não diferem, em geral, daqueles estabelecidos a indivíduos diabéticos mais jovens, incluindo os critérios no diagnóstico, na classificação e nas metas de controle metabólico (glicêmico e lipídico), entre outros (pressão arterial e massa corpórea). Ressalta-se, entretanto, que essa população possui particularidades especiais, tais como a falta de evidências de que o bom controle glicêmico possa prevenir as complicações macrovasculares do diabetes, os riscos de hipoglicemias graves na tentativa de se obter esse controle e maior número de efeitos colaterais dos agentes antidiabéticos mais comumente usados.

## 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 à dieta, ao tratamento farmacológico e à higiene pessoal (B)<sup>1</sup>.

### REDUÇÃO DO GLICOGÊNIO HEPÁTICO

Em função de má nutrição e diminuição do apetite, a reserva de glicogênio hepático poderá ficar comprometida, ocorrendo glicogenólise insuficiente, o que, com consequente hipoglicemia e potencial lesão de órgãos vitais, principalmente cérebro e coração (C)<sup>2</sup>.

### CATARATA

Maior frequência na população diabética, três vezes maior que na população geral (A)<sup>3</sup>, e, quando se associa à retinopatia diabética, pode comprometer seriamente a acuidade visual, dificultando o uso de insulina ou mesmo de medicamentos orais.

### ENFERMIDADES CARDIOVASCULARES

Incluem-se doença arterial coronariana (DAC) e doença cerebrovascu-

lar, frequentemente associadas ao diabetes (A)<sup>4-7</sup>, nas quais episódios hipoglicêmicos podem precipitar eventos agudos (B)<sup>8,9</sup>. Nessas situações, as metas de controle glicêmico devem ser menos rígidas (C)<sup>9</sup>.

## REDUÇÃO DO POTENCIAL DE SOBREVIVÊNCIA

Deve-se tratar menos agressivamente pacientes idosos, principalmente aqueles com comorbidades importantes que certamente possam comprometer a quantidade e a qualidade de vida, permitindo dietas mais liberais com medicamentos menos agressivos e menor rigor no monitoramento glicêmico e, conseqüentemente, metas glicêmicas flexíveis com glicemias a qualquer momento abaixo de 180 mg/dl e HbA1c superior a 7% (C)<sup>9</sup>.

## TRATAMENTO

O tratamento do diabetes em idosos obedece aos mesmos princípios utilizados em faixas etárias mais jovens, entretanto o médico assistente deve estar atento a importantes particularidades, como dificuldade na diferenciação entre os tipos 1 e 2, diferença nas metas de controle glicêmico e restrições ao uso de vários dos antidiabéticos orais (C)<sup>10</sup>.

### DIABETES DE IDOSOS: TIPOS 1 OU 2

Uma das dificuldades enfrentadas pelo endocrinologista é determinar precisamente o tipo de diabetes, 1 ou 2, 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 tais. Pacientes magros com início súbito de hiperglicemia importante (mais de 300 mg/dl), perda de peso e anticorpos positivos (principalmente anti-GAD) deverão ser diagnosticados como diabéticos do tipo 1 e tratados com insulina (A)<sup>11,12</sup>.

## METAS DO TRATAMENTO

As principais sociedades científicas internacionais (Associação Americana de Diabetes [ADA] e Associação Europeia para o Estudo do Diabetes [EASD]) não estabelecem metas glicêmicas específicas para a população idosa, entretanto a maioria dos autores recomenda a individualização dessas metas, levando-se em consideração diferentes fatores, como presença ou não de doenças que limitam a qualidade e/ou a quantidade de potenciais anos de vida (câncer, miocardiopatia grave, insuficiência renal, hepática ou pulmonar, sequelas importantes de acidente vascular cerebral [AVC] etc.), idade muito avançada, na qual o tempo de hiperglicemia não seria suficiente para desenvolver complicações crônicas do diabetes, limitações econômicas, sociais ou familiares que inviabilizariam esquemas terapêuticos complexos necessários para o controle glicêmico ideal etc. Nessas situações, seriam aceitáveis valores glicêmicos de jejum de até 150 mg/dl e pós-prandiais inferiores a 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 rígido em pacientes idosos, principalmente aqueles com enfermidades ateroscleróticas conhecidas, além de não prevenir eventos cardiovasculares, pode aumentar a mortalidade (ADVANCE), possivelmente, mas não necessariamente por hipoglicemias (B)<sup>8,12-14</sup>.

## ESQUEMA TERAPÊUTICO

Apesar de as principais sociedades científicas recomendarem o uso de metformina associado a mudanças no estilo de vida (dieta e atividades físicas com redução do peso) como primeira medida a se utilizar no tratamento do diabetes (C)<sup>15</sup>, em pacientes idosos, principalmente naqueles com glicemias leves ou moderadamente elevadas, pode-se evitar ou adiar a introdução da metformina em razão das frequentes intolerâncias ou contraindicações (hepatopatia, nefropatia, pneumopatia, alcoolismo etc.). Se tal conduta não logra um adequado controle glicêmico, considera-se, então, o uso de medicamentos, iniciando-se com a menor dose possível e aumentando-a, lentamente, até a obtenção do controle desejado. Se este não for obtido, inicia-se, então, a associação de agentes com dois, três ou mesmo quatro medicamentos, objetivando o bom controle metabólico sem efeitos colaterais importantes.

## TRATAMENTO DIETÉTICO

A orientação alimentar do idoso diabético segue os princípios bási-

cos estabelecidos para o paciente diabético sem complicações: normocalórica ou hipocalórica nos pacientes obesos (com perda inferior a 7% nos idosos saudáveis); 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)<sup>16</sup>; suplementação de cálcio (1 g de cálcio elementar/dia, vitamina D (800 UI/dia), ferro, complexo B etc., quando indicada. Em idosos com hipertensão arterial, deve-se limitar a ingestão de sal em 6 g; àqueles com hipercolesterolemia, a distribuição de ácidos graxos passa a ser menos de 7% de ácidos graxos saturados, mais de 10% de poli-insaturados e mais de 10% de monoinsaturados (A)<sup>16</sup>. Preferencialmente nutricionistas com experiência em diabetes devem realizar esse esquema. Pode-se recomendar esquema de contagem de carboidratos nos ocasionais casos de insulinoterapia intensificada (A)<sup>16</sup>.

#### ATIVIDADE FÍSICA

Inúmeros estudos epidemiológicos e de intervenção têm demonstrado os benefícios da atividade física aeróbica no tratamento e na prevenção do diabetes tipo 2 (A)<sup>17-20</sup>. Pesquisas sobre os efeitos do exercício resistido no controle glicêmico são escassas (B)<sup>21</sup>, porém frequentemente recomendadas, tornando difícil sua aderência no idoso (B)<sup>22</sup>, enquanto as atividades

de alta intensidade e baixa resistência podem ser 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, 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 cintilografia miocárdica sob estresse farmacológico, realizada por especialistas da área.

#### MEDICAMENTOS

Deve-se ressaltar alguns princípios básicos na terapia medicamentosa antes de iniciá-la:

- \_ a hipoglicemia no idoso é mais comum de maior gravidade do que em indivíduos mais novos, portanto se deve evitar controle glicêmico rígido que envolva esse risco;

- \_ o idoso frequentemente é portador de outras enfermidades como insuficiência renal, hepática, respiratória, circulatória e cardíaca, às vezes sem expressão clínica, limitando a prescrição de alguns ou mesmo todos os antidiabéticos orais, restando a insulina como única opção terapêutica, o que comumente desagrada o paciente e seus familiares.

#### METFORMINA

A metformina possui diferentes mecanismos de ação, sendo o

principal deles a redução da produção hepática de glicose. A principal contraindicação para o idoso é a insuficiência renal, entretanto condições clínicas potenciais ao desenvolvimento de 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 creatininas séricas superiores a 0,8 mg/dl devem realizar o teste de depuração da creatinina e valores inferiores a 60 cc/minuto constituem contraindicação ao uso de metformina (C)<sup>23-27</sup>.

É geralmente o primeiro medicamento de escolha em idosos diabéticos obesos ou com outras evidências de resistência insulínica elevada (aumento da relação cintura abdominal/quadril, hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, lipoproteína de alta densidade [HDL] baixa). Deve-se administrar metformina na dose de 500 a 850 mg, uma vez ao dia, 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 meio de um efeito direto nas células beta, estimulando a produção e a secreção de insulina e, também, atuando no fígado e diminuindo a depuração hepática da insulina.

Deve-se evitar as sulfonilureias de primeira geração, hoje representadas apenas pela clorpropamida, em pacientes idosos pelo maior risco de hipoglicemia e hiponatremia, preferindo-se as de última geração, glimepirida e gliclazida, por melhor tolerabilidade, menor risco de hipoglicemia e menor interação com os canais de cálcio na circulação coronariana. Não se deve utilizá-las, no entanto, em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática. Pode-se usá-las como primeiro medicamento em indivíduos com evidências de falência parcial da produção de insulina pelas células beta, geralmente pessoas magras, oligossintomáticas, com hiperglicemias leves a moderadas (jejum inferior a 300 mg/dl) (A)<sup>28-31</sup>.

Naqueles tratados com metformina na dose máxima e controle glicêmico ainda inadequado, a adição da sulfonilureia constitui uma ótima opção terapêutica. Inicia-se glimepirida na dose de 1 mg ao dia, aumentando-a até a dose máxima de 6 mg, uma vez ao dia, antes da principal refeição do dia. Também se pode utilizar gliclazida em dose única, na sua forma de liberação lenta, inicialmente 30 mg, podendo alcançar 120 mg ao dia em idosos hígidos. Também se encontra disponível a associação metformina/glibenclamida em comprimidos únicos, com proporções variáveis dos dois componentes.

## GLITAZONAS

A pioglitazona e a rosiglitazona possuem perfis de ação semelhantes, denominados sensibilizadores insulínicos por aumentar a sensibi-

lidade insulínica no músculo e no tecido adiposo por meio do efeito sinérgico nos receptores ativados pelo proliferador de peroxissomos (*peroxissome proliferator-activated receptors-gamma* [PPAR-gama]). Pode ser considerado o terceiro medicamento àqueles pacientes que não conseguem controle glicêmico com metformina e sulfonilureas ou ser a segunda droga quando ocorrer intolerância a uma dessas medicações. A principal contraindicação ao uso das glitazonas é a presença de hepatopatia (exceção da esteatose hepática, para a qual alguns autores sugerem que seja o medicamento de primeira escolha). Sugere-se cautela quando associadas à insulina pelo maior risco de descompensação miocárdica por sobrecarga de volume circulante (B)<sup>32,33</sup>. Também não se deve utilizá-las em pacientes com insuficiência cardíaca estágio III ou IV (A)<sup>34-37</sup>.

Sabendo-se que a prevalência e incidência de insuficiência cardíaca são acentuadamente maiores na população idosa com diabetes (B)<sup>38</sup>, deve-se efetuar cuidadosa avaliação da função miocárdica nesses pacientes idosos antes da adição de glitazonas ao esquema terapêutico, principalmente naqueles já em uso de insulina. Utiliza-se rosiglitazona em dose única que varia entre 15 e 45 mg/dia (comprimidos de 15, 30 e 45 mg), enquanto a dose de pioglitazona oscila entre 2 e 8 mg (comprimidos de 4 e 8 mg), recomendando-se dividir doses maiores em duas tomadas. Deve-se monitorar transaminases séricas e suspender o medicamento se seus valores alcançarem o triplo do limite superior da normalidade.

Recente metanálise (C)<sup>39</sup> indicou aumento de eventos coronarianos em pacientes com diabetes tratados com rosiglitazona, entretanto vários outros estudos multicêntricos de maior poder estatístico não confirmaram tais achados, mostrando efeito neutro das rosiglitazona em relação a eventos cardiovasculares (A)<sup>40-42</sup>.

Vários estudos têm mostrado que pioglitazona e rosiglitazona estão associados a aumento de fraturas periféricas nas mulheres pós-menopausadas, particularmente úmero, mãos e pés, possivelmente por redução na formação e densidade da massa óssea (A)<sup>43,44</sup>.

## ACARBOSE

A acarbose é um inibidor da enzima alfa-glicosidase cujo mecanismo de ação é atrasar a absorção pós-prandial da glicose, atenuando assim a hiperglicemia pós-prandial. Deve-se evitá-la em pacientes portadores de doenças intestinais ou predispostos à obstrução intestinal, duas situações frequentes na população idosa. Sua tolerância também é reduzida em razão dos frequentes efeitos colaterais, como flatulências, cólicas abdominais, diarreia ou constipação, mais comum e menos tolerada por pacientes mais velhos.

Sua principal indicação é o tratamento da hiperglicemia pós-prandial, usada com as refeições nas doses de 50 a 100 mg (uma, duas ou três vezes ao dia). Raramente se utiliza como monoterapia e, na maioria das vezes, associa-se à metformina, que também possui efeitos colaterais gastrointestinais, diminuindo ainda mais sua

aceitabilidade pelo paciente. Tem-se descrito aumento das transaminases hepáticas em raras ocasiões, sendo, portanto, prudente monitorar essas enzimas nos primeiros meses do tratamento. São poucos os estudos direcionados especificamente à população idosa, entretanto os existentes mostram eficácia e segurança semelhantes às encontradas em indivíduos mais novos (B)<sup>45</sup>.

## GLINIDAS

Repaglinida e nateglinida são as duas principais glinidas a exercer seus efeitos biológicos de maneira semelhante à das sulfonilureas, 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 e, portanto, quando usadas no momento da refeição, a secreção de insulina e o tempo de ação tendem a coincidir com a excursão glicêmica pós-prandial, sendo, por conseguinte, sua principal indicação o tratamento das hiperglicemias pós-prandiais. A dosagem da nateglinida é de 120 mg por refeição, enquanto a da repaglinida varia entre 0,5 e 4 mg por refeição. As grandes vantagens de seu uso em idosos diabéticos são a baixa prevalência de hipoglicemia e a boa tolerabilidade, além de poderem ser usadas em insuficiências renais ou hepáticas leves a moderadas (B)<sup>46</sup>.

## ANÁLOGOS DO PEPTÍDEO SEMELHANTE AO GLUCAGON 1

O único análogo do peptídeo semelhante ao glucagon (*glucagon-like-peptide* [GLP-1]) aprovado para uso clínico é a exenatida. Sua molécula possui múltiplos mecanismos de ação, incluindo

aumento da secreção de insulina pelas células beta, redução da produção e secreção de glucagon, lentificação do esvaziamento gástrico e aumento da sacietogênese e, consequentemente, perda leve a moderada de peso; a associação desses fatores melhora o controle glicêmico, principalmente os períodos pós-prandiais com mínimo risco de hipoglicemia. As principais inconveniências dessa droga são seus efeitos colaterais, tais como náusea e vômitos mais acentuados nas primeiras semanas do tratamento. Um segundo fator que reduz a aderência à exenatida é a sua via de administração, subcutânea, duas vezes ao dia. Recomenda-se iniciar o tratamento com a 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 associado a metformina e/ou a sulfonilurea. Não há restrição ao uso em pacientes idosos<sup>47</sup>, com exceção daqueles que apresentam insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina inferior a 30 ml/minuto).

## INIBIDORES DA DIPEPTIL-DIPEPTIDASE IV

Os dois únicos representantes desta classe de medicamentos disponíveis para uso clínico são a vildagliptina e a sitagliptina cujo mecanismo de ação é aumentar a vida média do (GLP-1) endógeno mediante a inibição da enzima dipeptil dipeptidase IV (DDP-IV), principal responsável pela degradação do GLP-1. Essas drogas têm perfil de ação semelhante ao da exenatida, porém seu uso é oral, uma a duas vezes ao dia, com pouco ou nenhum efeito gastrointestinal, o que lhes confere ótima tolerabilidade mesmo em idosos<sup>47</sup>. O risco de hipoglicemia é mínimo, podendo-se associar à metformina e/

ou a sulfonilureias. O efeito no peso é neutro, não se recomendando seu uso a pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* inferior a 30 ml/minuto).

## INSULINA

As dificuldades em seu manuseio, o receio de hipoglicemias e inúmeros falsos conceitos fazem que se adie frequentemente seu uso. Pacientes com hiperglicemia acima de 280 mg/dl acompanhada de poliúria, polidipsia, perda de peso e astenia devem imediatamente iniciar terapia insulínica. Inúmeras vezes, com a normalização da glicemia, haverá o desaparecimento da glicotoxicidade (C)<sup>48</sup>, podendo-se, então, suspender a insulina e manter a euglicemia com antidiabéticos orais. A insulino-terapia é também indicada a pacientes que não conseguem controle adequado com associação de dois ou três medicamentos orais nas suas dosagens máximas (B)<sup>49</sup>.

O paciente e seus familiares devem ser orientados quanto aos diferentes tipos de insulina, às técnicas de aplicação (preferência por canetas e pré-misturas sempre que possível), aos sintomas de hipoglicemias, suas causas, prevenção e tratamento. Sempre que possível, o monitoramento glicêmico domiciliar deve ser utilizado principalmente nas situações de emergência e dúvidas. A exemplo do que se faz com pacientes não idosos (B)<sup>50</sup>, em geral o tratamento se inicia 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, são realizados a cada três ou quatro dias, com base nos resultados das glicemias capilares e/ou presença de hipoglicemias. Se houver persistência de hiperglicemia, será considerada uma segunda dose de

NPH (antes do café da manhã) ou a introdução de insulinas de ação rápida (regular), ou, preferencialmente, de ação ultrarrápida (lispro ou asparte) se a descompensação ocorrer nos períodos pós-prandiais. Em algumas situações, a terapia intensificada com múltiplas

aplicações, monitoramento e contagem de carboidratos poderá ser utilizada, mas lembrando que as hipoglicemias são mais frequentes e deletérias nos idosos e que o controle glicêmico rígido na maioria das vezes não traz benefícios nessa fase da vida.

| Conclusões finais  |                      |
|--|----------------------|
| Conclusão  | Grau de recomendação |
| O tratamento do paciente idoso com diabetes segue os mesmos princípios do tratamento dos não idosos  | A                    |
| Não há evidências de que controle glicêmico adequado em idosos evita eventos cardiovasculares  | B                    |
| A terapia intensificada em idosos com diabetes associa-se a maior risco de hipoglicemia  | A                    |
| A maior mortalidade observada com tratamento intensivo nos pacientes idosos com diabetes deve-se à maior incidência de hipoglicemia nessa população  | B                    |
| Não se contraindica metformina a idosos, mas deve-se dar maior atenção às funções renal, hepática, cardiopulmonar e a quaisquer situações que predisponham à acidose   | A                    |
| Não se contraindica insulino-terapia a idosos com diabetes, mas esse tipo de tratamento necessita de maiores cuidados para sua efetivação e também em razão do 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 em mulheres) limita seu uso nessa população  | A                    |
| Análogos do GLP-1 e inibidores da DPP-IV podem ser usados em idosos com diabetes, com especial atenção à função renal, pois são contraindicados a pacientes com insuficiência renal grave ( <i>clearance</i> inferior ou igual a 30 ml/minuto) | B                    |

#### Legenda

- 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

- Moreira LLR, Moreira MF, Nunes AB. Caracterização clínico-terapêutica de idosos diabéticos tipo 2 atendidos em hospital universitário. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2009;7(4):228-32.
- Honnick T, Aron DC. Managing diabetes in the elderly: go easy, individualize. *Clev Clinic J Med*. 2008;70-8.
- 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.
- Haffner SM, Lethto 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.

5. Milicevic Z, Raz I, Beatties SD, Campaigne BN, Sarwat S, Gromniak E, et al. Natural history of cardiovascular disease in patients with diabetes: role of hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2008;31:S155-S160.

6. Kannel WB, McGee DI. 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, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358: 2560-72.

9. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EAM, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA DIABETES TRIALS. A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2009;32:187-92.

10. American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations 2009. Summary of revisions for the 2009 clinical practice recommendations. *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl)S3-S5.

11. Kilvert A, Fitzgerald MG, Wright AD, Natrass M. Newly diagnosed insulin-dependent *diabetes mellitus* in elderly patients. *Diab Med*. 1984;1:115-8.

12. Benbow SJ, Walsh A, Gill GV. Brittle diabetes in the elderly JR. *Soc Med*. 2001;94(11):578-80.

13. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gershtein HC, Miller ME, Byington RP, Goff Jr DC, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-59.

14. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, 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;360:129-35.

15. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203.

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, Vijay 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 W, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997;20:537-44.

20. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.

21. Honkola A, Forsen T, Eriksson J. Resistance training improves the metabolic profile in individuals with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 1997;34:245-8.

22. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians LBS, Gordon PL, Walsmith JMA, Foldvari MMS, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:2335-41.

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;334:574-9.

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;157:1681-6.

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. Combi-

nation 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, et al.; 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, Abaira C, Moritz T, Reda M, Emanuele N, Reaven PD, et al.; 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, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD); a multicenter, randomized, open-label trial. *The Lancet*. 2009;9681:2125-35.

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, et al. 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, Guitard C, Shen SG, Emmons RP. Treatment of patients over 64 years of age with type 2 diabetes: experience from nateglinide pooled database retrospective analysis. *Diabetes Care*. 2003;26: 2075-80.

47. Abbatecola AM, Maggi S, Paolisso G. New approaches to treating type 2 *diabetes mellitus* in the elderly:

role of incretin therapies. *Drugs Aging*. 2008;25(11):913-25.

48. 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. 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 randomi-

zed, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003;138(12):952-9.

50. Wolffenbuttel BH, Sels JP, Ronda-Colbers GJ, Menheere PP, Kruseman ACN. Comparison of different insulin regimens in elderly patients with NIDDM. *Diabetes Care*. 1996; 1326-32.

# Crises hiperglicêmicas agudas no *diabetes mellitus*

A cetoacidose diabética (CAD) e o estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH) são as duas complicações agudas mais graves que podem ocorrer durante a evolução do *diabetes mellitus* tipos 1 e 2 (DM1 e DM2). A CAD está presente em aproximadamente 25% dos casos no momento do diagnóstico do DM1, devendo ser tratada em unidade de terapia intensiva e, fundamentalmente, por profissionais habilitados para esse tipo de complicação. 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. Apesar de haver algumas diferenças significativas entre essas duas complicações, tais como desidratação mais acentuada, sódio com tendência à elevação durante o tratamento, glicemia mais elevada e leve cetonemia no EHH, as manifestações clínicas e o tratamento em muitos casos são relativamente similares. 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 arsenal terapêutico, tais como antibioticoterapia, ênfase no processo de hidratação e controle eletrolítico e uso de insulina regular, reduziu-se essa taxa para cerca de 10%. Atualmente, em centros de excelência no tratamento da CAD, é inferior a 5%, mas quando evolui com edema cerebral, atinge 30% ou mais. Nos casos de EHH, ainda permanece elevada, ao redor de 15%. As principais causas de morte na CAD e no EHH são edema cerebral, hipocalemia, hipofosfatemia, hipoglicemia, complicações intracerebrais, trombose venosa periférica, mucormicose, rabdomiólise e pancreatite aguda. O prognóstico de ambas depende das condições de base do paciente, com piora sensível em idosos, gestantes e portadores de doenças crônicas<sup>1-9</sup>.

## 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 importantes, tais como acidente vascular cerebral, ingestão excessiva de álcool, pancreatite aguda, infarto agudo do miocárdio, traumas e uso de glicocorticoides. Entre as drogas ilícitas, a cocaína pode ser a causa de episódios recorrentes de CAD. Em jovens, distúrbios psiquiátricos associados a irregularidades na condução da dieta ou no uso diário de insulina também podem contribuir para a CAD. O uso crescente na prática psiquiátrica de compostos denominados de antipsicóticos atípicos, entre eles a clozapina, a olanzapina e a risperidona, entre outros, pode desencadear quadros de DM, inclusive com quadro inicial de CAD. Atualmente, com o uso mais frequente de bombas de infusão contínua subcutânea de insulina ultrarrápida, tem-se observado maior incidência de CAD. Tal fato pode ocorrer em razão da obstrução parcial ou total do cateter, provocando redução aguda de infusão de insulina. Vale lembrar que, em pacientes com DM1 recém-diag-

nosticado, a descompensação costuma ser mais prolongada e mais grave. Idosos com diabetes associado a processos infecciosos ou com limitações no autocontrole físico ou psíquico podem evoluir mais facilmente para EHH<sup>1,10-20</sup>.

## FISIOPATOLOGIA

O processo de descompensação metabólica da CAD é mais bem compreendido do que o do EHH. Fundamentalmente, o que ocorre é a redução na concentração efetiva de insulina circulante associada à liberação excessiva de hormônios contrarreguladores, entre eles o glucagon, as catecolaminas, o cortisol e o hormônio de crescimento. Dessa forma, essas alterações hormonais na CAD e no EHH desencadeiam o aumento das produções hepática e renal de glicose e redução de sua captação nos tecidos periféricos sensíveis à insulina, resultando, assim, em hiperglicemia e consequente hiperosmolalidade no espaço extracelular. Portanto, a hiperglicemia resulta de três mecanismos, ou seja, ativação da gliconeogênese, da glicogenólise e redução da utilização periférica de glicose. Ainda, 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. Por outro lado, no EHH, a concentração de insulina, que é inadequada para promover a utilização de glicose nos tecidos periféricos, é ao mesmo tempo suficiente para sustentar a lipólise acentuada e a cetogênese, como normalmente ocorre de forma intensa na CAD. Finalmente, tanto na CAD como no EHH se observam desidratação e glicosúria de graus variáveis, diurese osmótica e perda de fluidos e eletrólitos<sup>1,21,22</sup>.

## DIAGNÓSTICO

### HISTÓRIA E EXAME FÍSICO

O quadro clínico da CAD e do EHH representa uma evolução lenta e progressiva dos sinais e sintomas de DM descompensado, entre eles poliúria, polidipsia, perda de peso, náuseas, vômitos, sonolência, torpor e, finalmente, coma, uma ocorrência mais comum no EHH. Ao exame físico, na presença de acidose, pode-se observar hipérpnea e, em situações mais graves, respiração de Kussmaul. Há desidratação com pele seca e fria, língua seca, hipotonia dos globos oculares, extremidades frias, agitação, fâcies hiperemiada, hipotonia muscular, pulso rápido e pressão arterial variando do normal ao choque. 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, sugerindo o quadro de abdome agudo. Em alguns casos, ocorrem dilatação, atonia e estase gástrica, agravando o quadro de vômitos. Atraso no início do tratamento da acidose e da desidratação pode evoluir com choque e morte<sup>1,23</sup>.

### ACHADOS LABORATORIAIS

A avaliação laboratorial inicial de pacientes com CAD e EHH deve incluir a determinação de glicose plasmática, fósforo, ureia, creatinina, cetonemia, eletrólitos, inclusive com o cálculo de ânion gap, análise urinária, cetonúria, gasometria, hemograma e eletrocardiograma. Quando necessário, deve-se solicitar raios-X de tórax e culturas de sangue e urina. Os critérios diagnósticos para CAD são glicemia igual ou superior a 250 mg/dl, pH arterial inferior ou igual a 7,3, bicarbonato sérico igual ou inferior a 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 grave quando evolui com pH venoso inferior a 7,1, moderada entre 7,1 e 7,2 e leve entre 7,2 e 7,3. Para o diagnóstico de EHH, é preocupante quando glicemia é superior a 600 mg/dl e osmolalidade sérica maior que 320 mOsm/kg, além disso bicarbonato igual ou superior a 15 mEq/l e discreta cetonemia. A maioria dos pacientes com crises hiperglicêmicas agudas se apresenta com leucocitose, que pode traduzir apenas intensa atividade adrenocortical. O sódio sérico geralmente é baixo na CAD pela transferência osmótica de líquidos do intra para o extracelular, vômitos e também pela perda renal associada aos corpos cetônicos. No diagnóstico da CAD, potássio sérico pode encontrar-se elevado, secundário à acidose, normal ou baixo, dependendo das reservas prévias no intra e extracelulares e exigindo muito cuidado durante o tratamento pelo risco de arritmias ou até parada cardíaca. Os valores de fósforo plasmático podem se encontrar normais ou aumentados no diagnóstico, mas tendem a diminuir com a terapia insulínica. 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<sup>1,5-7</sup>.

Cálculos bioquímicos:

Ânion gap:  $[Na^{+} - (Cl^{-} + HCO_{3}^{-})]$ : normal = 7 a 9 mEq/l

Osmolalidade total:  $2 \times [Na^{+} \text{ (mEq/l)}] + \text{glicose (mg/dl)} \div 18 + \text{ureia (mg/dl)} \div 6$ : normal =  $290 \pm 5 \text{ mOsm/kg/H}_2\text{O}$ .

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Deve-se verificar cetose de jejum, cetoadicose alcoólica, acidose láctica pelo

uso inadequado de fármacos como salicilatos e metformina e outras causas de acidose com ânion gap elevado, como insuficiência renal crônica. Essas situações são facilmente diagnosticadas pela história clínica e avaliação laboratorial<sup>1,24</sup>.

## TRATAMENTO

As metas do tratamento das crises hiperglicêmicas agudas são: a) manutenção das vias aéreas pervias e, em caso de vômitos, indicação de sonda nasogástrica; b) correção da desidratação; c) correção dos distúrbios eletrolítico e ácido-básico; d) redução da hiperglicemia e da osmolalidade; e) identificação e tratamento do fator precipitante.

### REPOSIÇÃO DE LÍQUIDOS E ELETRÓLITOS

Para corrigir a desidratação, na ausência de comprometimento das funções cardíaca e renal, deve-se indicar infusão salina isotônica de NaCl a 0,9% em média 15 a 20 ml/kg na primeira hora, buscando-se restabelecer a perfusão periférica (A, 1A). A escolha subsequente de fluidos vai depender da evolução dos eletrólitos séricos e da diurese. No EHH, que normalmente evolui com sódio elevado ( $\geq 150$  mEq/l), deve-se prescrever solução salina hipotônica de NaCl a 0,45% em média 10 a 14 ml/kg/h. Com a função renal normal, ou seja, com débito urinário, inicia-se a infusão de 10 a 15 mEq/l de 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.

### INSULINOTERAPIA

Para corrigir a hiperglicemia e a aci-

dose metabólica, inicia-se terapia com insulina. Os pontos de debate em relação à insulinoterapia são se insulina regular ou análogos de insulina ultrarrápidos, as doses, se altas ou baixas, e as vias de administração, se subcutânea (SC), intramuscular (IM) ou infusão intravenosa contínua. Somente se deve iniciar a insulina se o potássio estiver maior que 3,3 mEq/l, devido ao risco de arritmias associado à hipocalemia. É bastante claro que as principais desvantagens do uso de altas doses de insulina quando comparadas a 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. A via de escolha e a dose nos episódios mais graves são a infusão intravenosa contínua de insulina regular com média de 0,1 U/kg/h (A, 1A). 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. Em estudos prospectivos e randomizados, em que se compararam a eficácia e a segurança dos análogos lispro e asparte via SC, a cada hora ou a cada duas horas com insulina regular por infusão intravenosa contínua, não houve diferenças significativas entre os grupos, inclusive em relação a doses totais de insulina ou análogos utilizados, tempo de internação e de episódios de hipoglicemias. 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, principalmente em jovens. De acordo com a American Diabetes Association (ADA), o uso de *bolus* intravenoso de insulina regular no início do tratamento é desnecessário e não recomendado a crianças, em razão do aumento de risco de edema cerebral (A, 1A). Em adultos, são necessá-

rios mais estudos controlados e randomizados para que esse procedimento possa ser implementado de rotina (D, 5). Com a evolução do tratamento, quando a concentração de glicose na CAD atingir 250 mg/dl e no EHH, 300 mg/dl, se o paciente ainda não tiver condições de se alimentar, será necessário administrar soro glicosado a 5% associado à insulina regular intravenosa contínua ou SC a cada quatro horas, até a resolução da CAD ou do EHH. Na prática, os critérios utilizados para definir o controle laboratorial da CAD incluem glicemias inferiores ou iguais a 200 mg/dl, bicarbonato sérico igual ou superior a 18 mEq/l e pH igual ou superior a 7,3. Para o EHH, os critérios para o controle laboratorial e clínico são osmolalidade inferior a 315mOs/kg com o paciente alerta. Assim que o paciente conseguir se alimentar e estiver bem controlado do ponto de vista clínico e laboratorial, administra-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 análogos de insulina ultrarrápidos antes das refeições.

### BICARBONATO

A indicação de bicarbonato de sódio na CAD é controversa, mas é prudente o uso em baixas doses quando o pH estiver inferior ou igual a 7 ou com hipercalemia grave (A, 1B). Recomendam-se 50 mEq de bicarbonato de sódio EV com pH entre 6,9 e 7 e 100 mEq se o pH estiver menor que 6,9. O uso de bicarbonato com pH superior a 7 não melhora o prognóstico (A,1A). Os riscos do uso inapropriado de bicarbonato de sódio são alcalose metabólica, acidose liquórica paradoxal, edema cerebral, hipopotassemia e anóxia tecidual.

## FOSFATO

A hipofosfatemia leve é um achado comum e geralmente assintomático durante a terapia da CAD, não se indicando a reposição de sais de fosfato de rotina, em parte pelo risco de hipocalcemia e, ao mesmo tempo, não há evidências suficientes que demonstrem a melhora do prognóstico quando comparado ao não uso. Em raras situações de extrema depleção de fosfato que podem evoluir com manifestações clínicas graves, tais como insuficiência cardíaca congestiva (ICC), insuficiência respiratória aguda e outras condições associadas à hipóxia, a reposição adequada de fosfato torna-se necessária e geralmente evolui com bom prognóstico (A, 1A)<sup>1,8,25-36</sup>.

## COMPLICAÇÕES

As complicações mais comuns da CAD e do EHH são hipoglicemia secundária ao

uso inapropriado de insulina, hipopotassemia devido à administração de doses inadequadas de insulina e/ou de bicarbonato de sódio, hiperglicemia secundária à interrupção de infusão de insulina sem cobertura correta de insulina subcutânea, hipoxemia, edema agudo de pulmão e hiperclorêmia por infusão excessiva de fluidos. O edema cerebral é uma complicação rara no adulto, mas pode evoluir com herniação de tronco cerebral e parada cardiorrespiratória. Portanto, deve ser tratado prontamente com infusão intravascular de manitol a 20% (A,1A). A correção gradual da glicemia e da osmolalidade pode prevenir edema cerebral clínico (B,2C). As doenças agudas rino-cerebrais, denominadas de mucormicoses, também podem ocorrer principalmente em indivíduos imunossuprimidos. A insuficiência renal aguda, a rabdomiólise e os fenômenos tromboembólicos são incomuns, e, quando presentes, secundários à desidratação grave<sup>1,23,35-40</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

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 bom controle metabólico do DM por meio de tratamento adequado com insulinas, automonitorização, orientação educacional aos familiares e ao próprio paciente. A facilidade de comunicação com o especialista ou o grupo multidisciplinar que acompanha o paciente é fundamental para a orientação precoce e adequada no início de qualquer evento potencialmente precipitante.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum conflito de interesse declarado.

| Conclusões finais   |      |                     |
|---|------|---------------------|
| Conclusão   | Grau | Níveis de evidência |
| CAD/EHH grave: o uso de insulina regular intravenosa contínua (bomba de infusão) é o tratamento escolhido                                     | A    | 1A                  |
| CAD/EHH leve ou moderado: pode-se utilizar insulina regular IM, 1/1h, ou análogos ultrarrápidos SC, 1/1h ou 2/2h                              | A    | 1A                  |
| CAD: o uso de bicarbonato de sódio com pH maior que 7 não melhora o prognóstico   | A    | 1A                  |
| 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    | 1A                  |
| CAD: deve-se tratar edema cerebral prontamente, com infusão intravascular de manitol a 20%  | A    | 1A                  |
| CAD: indica-se uso de solução salina isotônica (NaCl a 0,9%) no tratamento da desidratação.   | A    | 1A                  |
| CAD: não se recomenda insulina regular intravenosa em <i>bolus</i> , no início do tratamento, a crianças                                      | A    | 1A                  |
| CAD: é prudente o uso de bicarbonato de sódio em baixas doses com pH inferior a 7   | A    | 1B                  |
| CAD: em adultos, o uso de insulina regular intravenosa em <i>bolus</i> no início do tratamento pode ser benéfico                              | D    | 5                   |
| CAD: a correção gradual da glicemia e da osmolalidade pode prevenir edema cerebral clínico  | B    | 2C                  |

## Legenda

- 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. 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. White NH. Diabetic ketoacidosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29:657-82.
7. 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.
8. 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.
9. Kamalakannan D, Baskar V, Barton DM, Abdu TAM. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Postgraduate Medical Journal*. 2003;79:454-7.
10. Newton CA, Raskin P. Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 *diabetes mellitus*. *Arch Intern Med*. 2004;164:1925-31.
11. Meyer JM, Dilip JV. Atypical antipsychotics and glucose deregulation: a systematic review. *Schizophrenia Research*. 2004;71(2-3):195-212.
12. 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):66-7.
13. Makhzoumi ZH, McLean LP, Lee JH, Ibe AI. Diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. *Pharmacotherapy*. 2008;28(9):1198-202.
14. 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.
15. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Fisher JN, Murphy MB, Stentz FB. Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1541-52.
16. Gin H, Renard E, Melki V, Boivin S, Schaepelynck-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.
17. Nyenwe E, Loganathan R, Blum S, Ezuteh D, Erani D, Wan J, et al. Active use of cocaine: an independent risk factor for recurrent diabetic ketoacidosis in a city hospital. *Endocr Pract*. 2007;13:22-29.
18. Jendidier N, Riveline JP, Tubiana-Rufi N, Vambergue A, Catargi B, Melki V, et al. Treatment of *diabetes mellitus* using an external insulin pump in clinical practice. *Diabetes Metab*. 2008;34(4):425-38.
19. Barone B, Rodacki M, Cenci MC, Zajdenverg L, Milech A, Oliveira JEP. Cetoacidose diabética em adultos – Atualização de uma complicação antiga. *Arq Bras Endocrinol Metab*.

2007;51/9:1434-47.

20. Kitabchi AE, Murphy MB, Umpierrez GE, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2739-48.

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. 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.

24. 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.

25. Alberti KG, Hockaday TD, Turner RC. Small doses of intramuscular insulin in the treatment of diabetic "coma". *Lancet*. 1973;2:515-22.

26. 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.

27. Alberti KG. Low-dose insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis.

*Arch Intern Med*. 1977;137:1367-76.

28. 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.

29. Bull SV, Douglas IS, Foster M, Albert RK. Mandatory protocol for treating adult patients with diabetic ketoacidosis decreases intensive care unit and hospital lengths of stay: results of a randomized trial. *Crit Care Med*. 2007;35(1):41-46.

30. Umpierrez GE, Latif K, Stoevers 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.

31. 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.

32. 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.

33. 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.

34. 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.

35. Sabatini S, Kurtzmsn NA. Bicarbonate therapy in severe metabolic acidosis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(4):692-5.

36. Levin DL. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9(3):320-9.

37. Damiani D, Damiani D. Complicações hiperglicêmicas agudas no diabetes melito tipo 1 do jovem. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52/2:367-74.

38. Rosenbloom AL. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis and other acute devastating complications: recent observations. *Pediatr Diabetes*. 2005;6(1):41-9.

39. Rosenbloom AL. Hyperglycemic crises and their complications in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20(1):5-18.

40. Greenberg RN, Scott LJ, Vaughn HH, Ribes JA. Zygomycosis (mucormycosis): emerging clinical importance and new treatments. *Curr Opin Infect Dis*. 2004;17(6):517-25.

# Avaliação da função endotelial e marcadores laboratoriais de estresse oxidativo no diabetes

Consideram-se o estresse oxidativo e a disfunção endotelial eventos precoces no desenvolvimento de complicações tanto micro quanto macrovasculares do diabetes, podendo ser o denominador comum por meio do qual hiperglicemia, hipertensão arterial e dislipidemia atuam na patogênese dessas complicações (B).

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 DNA celular. Encontra-se elevado no diabetes, desde as fases iniciais, piorando com a evolução da doença.

EROs são moléculas quimicamente instáveis e altamente reativas<sup>1</sup> produzidas constantemente nos organismos aeróbios. Funcionam como mensageiros secundários na regulação da expressão de genes sensíveis ao sinal redox (ex.: gene do fator nuclear kappa beta [NF-κB]) e na síntese de moléculas fisiologicamente ativas (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 fundamental. 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 ( $O_2^-$ ) mitocondrial atue como fator iniciador de uma cascata de eventos que resulta em maior produção de EROs e espécies reativas de nitrogênio (ERNs) por meio da ativação do NFκB com produção de citocinas inflamatórias, ativação da proteína quinase C (PKC) e da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase. A ativação da PKC regula uma série de funções vasculares, tais como permeabilidade vascular, contratilidade, proliferação celular, síntese de matriz extracelular e transdução de sinais para produção de citocinas.

O ânion superóxido ( $O_2^-$ ) é capaz de inativar o óxido nítrico (NO) derivado do endotélio. Como consequência, desenvolve-se disfunção endotelial, considerada a alteração mais precocemente detectável nas doenças vasculares. Adicionalmente, no endotélio de pacientes diabéticos, a óxido nítrico sintase (NOS) pode desviar a produção de NO para gerar  $O_2^-$  em condições de deficiência de L-arginina ou tetraidropterina<sup>2</sup>. Quando ambos são produzidos, ocorre formação de peroxinitrito ( $NOO^-$ ), causador de dano a estruturas celulares<sup>3</sup>.

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

EROs são neutralizadas por um sistema antioxidante que inclui enzimas (superóxido dismutase, glutathione peroxidase e catalase) e um sistema não enzimático (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: fator de von Willebrand, inibidor do ativador do plasminogênio 1 (*plasminogen activator inhibitor-1* [PAI-1]), albuminúria, endotelina 1, proteína C reativa, homocisteína e vários outros associados a coagulação, fibrinólise, inflamação e regulação do tônus vascular<sup>4,5</sup>. Entretanto, estudos prospectivos são necessários para estabelecer a vantagem de utilizar também tais fatores na estratificação do risco cardiovascular em conjunto com os fatores clássicos já estabelecidos pelo estudo de Framingham<sup>6-8</sup>.

## MARCADORES DO ESTRESSE OXIDATIVO NO DIABETES

Um marcador de estresse oxidativo ideal deve ser capaz de fornecer indicação precoce da doença e/ou de sua progressão. Deve ser um produto estável, não suscetível à indução por artefatos, oxidação ou perda durante o processamento, análise e armazenamento; ser acessível através do tecido-alvo ou de um material biológico derivado desse 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 for-

ma invasiva; ser específico, sensível e reprodutível; de fácil detecção em estudos populacionais; apresentar pouca variabilidade intraindividual<sup>9</sup>. Sabe-se que há evidência clínica e experimental do aumento do estresse oxidativo em ambos os tipos de diabetes, inclusive em suas fases precoces<sup>10</sup>, porém há controvérsias sobre qual marcador de estresse oxidativo seria mais confiável e aplicável na prática clínica.

### 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, em inibição de função enzimática ou maior degradação proteolítica<sup>11</sup>. Em estudo experimental, demonstrou-se que enzimas como Mn-superóxido dismutase ou SERCA-2 (*sarcoplasmic reticulum calcium ATPase type 2*), importante no controle do tônus vascular, são nitradas em um ou mais sítios de tirosina em estados patológicos, como aterosclerose, diabetes, hipertensão arterial sistêmica induzida por angiotensina-2, assim como no envelhecimento<sup>12</sup>.

Identificou-se a nitrotirosina, um produto da injúria dos peroxinitritos sobre as proteínas, em placas ateroscleróticas, sendo um marcador de estresse oxidativo. Descreveram-se níveis plasmáticos aumentados no diabetes e no estado de hiperglicemia pós-prandial aguda<sup>13</sup>.

### ISOPROSTANOS E OUTROS MARCADORES DA PEROXIDAÇÃO LIPÍDICA

Os isoprostanos constituem uma série de compostos semelhantes às

prostaglandinas, formados *in vivo* por um mecanismo não enzimático envolvendo peroxidação do ácido araquidônico por EROs, independentemente da cicloxigenase<sup>14</sup>. São produzidos fisiologicamente e podem ser mediadores na regulação do tônus vascular.

A primeira classe de isoprostanos descoberta foi a F2-isoprostano, assim denominada por conter um anel prostano análogo à prostaglandina F2 alfa (PGF2- $\alpha$ )<sup>15</sup>.

A dosagem urinária de 8-epi-PGF2, um dos produtos do ácido araquidônico mais estáveis formado por oxidação não enzimática, associou-se a estresse oxidativo<sup>16</sup>.

Outros produtos derivados da peroxidação enzimática do ácido araquidônico incluem tromboxano B2 e seu metabólito 11-deidrotromboxano B2.

O malondialdeído (MDA), conjugados dienos e hidroperóxido lipídicos também, é considerado marcador de peroxidação lipídica. MDA é um cetoaldeído produzido pela decomposição peroxidativa de lipídios insaturados, que apresenta níveis plasmáticos elevados no DM, o que demonstrou placas ateroscleróticas de pacientes diabéticos<sup>17</sup>.

### CAPACIDADE ANTIOXIDANTE TOTAL DO PLASMA

A mensuração plasmática direta das EROs é difícil em razão da alta reatividade dessas moléculas. Alguns estudos têm focado a medida da capacidade total antioxidante do plasma (total antioxidant buffering capacity of plasma), que reflete a resposta do sistema antioxidante à presença de EROs.

Em estudo realizado por Hartnett et al., a atividade de enzimas antioxidantes como superóxido dismutase e

glutathione peroxidase foi menor em pacientes com diabetes comparados a controles, porém não se associou à presença de retinopatia<sup>18</sup>.

#### OUTROS POSSÍVEIS MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO

Outro possível marcador sérico de estresse oxidativo encontrado em níveis elevados no diabetes do tipo 2 é a glutathione-hemoglobina, resultado da incubação da hemoglobina e da glutathione reduzida com peróxido de hidrogênio e avaliada por cromatografia líquida (*electrospray ionization-mass spectroscopy*)<sup>9</sup>.

Outro candidato a marcador de estresse oxidativo foi a chamada “idade oxidativa”, avaliada por Phillips et al., que demonstraram estar aumentada nos *diabetes mellitus* dos tipos 1 e 2 (DM1 e DM2). Calculou-se esse índice por meio da correção da área sob a curva da concentração respiratória de compostos orgânicos voláteis avaliados por cromatografia gasosa, pela idade cronológica<sup>19</sup>.

Outros compostos orgânicos avaliados *in vitro* como possíveis indicadores de estresse oxidativo são as espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (*thiobarbituric acid reactive substances* [TBARS])<sup>20</sup>.

A atividade da enzima paraoxonase do colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) foi menor em pacientes portadores de DM1 comparados a controles<sup>21</sup>, o que poderia predispor à maior oxidação de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C).

#### MARCADORES DE LESÃO OXIDATIVA AO DNA

Demonstraram-se maiores níveis séricos de 8-hidroxidesoxiguanosina (8-OHdG) em pacientes com DM2 com-

parados aos controles e relacionados à presença de retinopatia<sup>22</sup>.

#### MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL EM PACIENTES DIABÉTICOS

Em razão das múltiplas funções das células endoteliais, não há uma definição singular de disfunção endotelial<sup>23</sup>. Diferentes abordagens da literatura pertinente consideram alterações funcionais a diminuição da vasodilatação induzida por substâncias ou por manobras que estimulem a secreção de NO pelo endotélio e mudanças na quantidade de mediadores químicos produzidos pelas células endoteliais. Nesse contexto, tipicamente se tem definido a disfunção endotelial como redução na resposta vasodilatadora à acetilcolina (ou a metacolina) ou à hiperemia reativa pós-oclusiva, as quais provocam liberação de NO pelo endotélio<sup>24</sup>. Além disso, a disfunção endotelial sistêmica tem sido considerada um marcador periférico de disfunção endotelial coronariana e também, eventualmente, utilizada como desfecho substitutivo em estudos clínicos em doença cardiovascular e diabetes<sup>25-27</sup>.

O método padrão-ouro de avaliação do fluxo sanguíneo *in vivo* é a mensuração por cateter intravascular do fluxo coronariano por angiografia e Doppler, ambos invasivos e dispendiosos, acarretando riscos ao paciente, tendo sido realizado apenas em poucos centros de pesquisa<sup>23</sup>. De maneira geral, o custo, a subjetividade, a alta variabilidade e a ausência de validação têm reduzido a confiabilidade de outros métodos funcionais, tais como ultrassom, pletismografia e tomografia com emissão de pósitrons. Acrescenta-se também o fato de esses métodos só

conseguirem avaliar a macrocirculação e a hiperglicemia ter maior correlação com alterações na microcirculação.

#### PLETISMOGRAFIA DE OCLUSÃO VENOSA

Permite mensurar alterações do fluxo sanguíneo muscular do antebraço em resposta a manobras fisiológicas ou farmacológicas, representando uma avaliação funcional dos vasos de resistência (macro e microcirculação)<sup>27</sup>. 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 por meio da infusão intra-arterial (artéria radial) de acetilcolina ou metacolina<sup>27</sup>. A técnica foi concebida para utilização isolada, e a variabilidade dos resultados ao longo do tempo dificulta sua utilização em estudos clínicos com intervenção a longo prazo.

#### TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS

Permite a avaliação quantitativa do fluxo sanguíneo do miocárdio, assim como da sua atividade metabólica<sup>28</sup>. Pode-se obter o cálculo da reserva de fluxo coronariano por meio tanto do fluxo basal quanto durante a resposta hiperêmica induzida pela administração intravenosa de dipiridamol. A técnica é não invasiva e apresenta como vantagem a possibilidade de ser utilizada diversas vezes no mesmo paciente. No entanto, o custo da aparelhagem é elevado e, portanto, poucos serviços dispõem dele.

#### ULTRASSOM DE ALTA RESOLUÇÃO (VASODILATAÇÃO DA ARTÉRIA BRAQUIAL MEDIADA PELO FLUXO)

Esta técnica também é não invasiva e permite a repetição do teste ao longo

do tempo, possibilitando o estudo da história natural da doença, assim como dos efeitos de intervenções terapêuticas na disfunção endotelial<sup>29</sup>. Além disso, a resposta de vasodilatação mediada pelo fluxo na artéria braquial correlaciona-se com a função endotelial da circulação coronariana<sup>26</sup>.

Utiliza-se 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 três a cinco minutos, e a resposta vasodilatadora máxima ocorre aproximadamente 30 a 60 segundos após a liberação da oclusão arterial. O aumento abrupto do fluxo sanguíneo induz aumento

de shear stress (forças de cisalhamento), que resulta em liberação de óxido nítrico. Portanto, a intensidade da vasodilatação está diretamente relacionada à função endotelial vascular<sup>29</sup>. Ao contrário da pletismografia, essa técnica avalia essencialmente a função endotelial da macrocirculação. Além disso, a técnica caracteriza-se por ser demasiado operador-dependente e de execução laboriosa.

#### FLUXOMETRIA LASER-DOPPLER

Com relação às técnicas de ultrassom, a fluxometria *laser*-Doppler apresenta como principais vantagens utilização simples e obtenção de resultados imediatos, além de ser razoavelmente operador-independente<sup>30</sup>. No entanto, a variabilidade inter e intraindivíduo se situa em torno de 20% a 30%<sup>30</sup>. Além disso, indica-se avaliação

da função endotelial pela utilização simultânea de testes farmacológicos (acetilcolina) e fisiológicos (hiperemias térmica e pós-oclusiva), já que os resultados entre esses diferentes estímulos vasodilatadores podem ser conflitantes em pacientes diabéticos<sup>31</sup>.

A avaliação da perfusão tecidual é feita por meio do aumento de fluxo sanguíneo cutâneo, resultante de manobras como hiperemia reativa e aquecimento local. Além disso, há possibilidade de administração de vasodilatadores dependentes (acetilcolina) e independentes (nitroprussiato de sódio) do endotélio, por meio de aparelhos de microiontoforese acoplados ao transdutor do *laser*-Doppler. Essa técnica avalia essencialmente a função endotelial microvascular sistêmica e está indicada ao diagnóstico de microangiopatia diabética, sendo bastante útil na avaliação de intervenções terapêuticas<sup>30</sup>.

| Conclusões finais   |                      |
|---|----------------------|
| 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                    |
| Têm-se identificado marcadores de estresse oxidativo em pacientes diabéticos  | B                    |
| Complicações maiores do diabetes têm-se associado a aumento do estresse oxidativo, incluindo retinopatia, nefropatia, neuropatia e doença arterosclerótica  | B                    |
| A memória celular glicêmica e do estresse oxidativo contribui para a perpetuação dos mecanismos intracelulares responsáveis pela patogênese das complicações crônicas vasculares do diabetes              | C                    |
| Indica-se fluxometria <i>laser</i> -Doppler cutânea para o diagnóstico de microangiopatia diabética e avaliação de efeitos microcirculatórios de intervenções terapêuticas                                | B                    |
| Há uma correlação estreita entre a função endotelial das circulações coronariana e periférica, quando esta última é avaliada na artéria braquial por meio de ultrassom (vasodilatação mediada pelo fluxo) | B                    |
| A avaliação das variações de fluxo sanguíneo do antebraço através de pletismografia de oclusão venosa fornece dados referentes às funções endoteliais macro e microvascular                               | B                    |

#### Legenda

- 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

- 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, 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, Tofler 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, Kearney 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, 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-VLDL apoproteins: a biomarker of peroxynitrite formation in experimental atherosclerosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;232:332-5.
- Morrow JD, Hill KE, Burk RF, Nammour TM, Badr KF, Roberts LJ II. 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.
- 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, Chema 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 Biol Med*. 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.
- 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.

23. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:168-75.
24. Frick M, Weidinger F. Endothelial function: a surrogate endpoint in cardiovascular studies? *Curr Pharm Des.* 2007;13:1741-50.
25. Cohn JN, Quyyumi AA, Holtenberg NK, Jamerson KA. Surrogate markers for cardiovascular disease: functional markers. *Circulation.* 2004;109:31-46.
26. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrangé D, Creager MA, et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 1995;75:71B-74B.
27. 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.
28. Bengel FM, Higuchi T, Javadi MS, Lautamäki R. Cardiac positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1-15.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Pan H, Zhang L, Guo M, Sui H, Li H, Wu W, et al. The oxidative stress status in *diabetes mellitus* and diabetic nephropathy. *Acta Diabetol.* DOI 10.1007/s00592-009-0128-1
33. Ceriello A, Morocutti A, Mercuri F, et al. Defective intracellular antioxidant enzyme production in type 1 diabetic patients with nephropathy. *Diabetes.* 2000;49:2170-7.
34. Skyrme-Jones RA, O'Brien RC, Luo M, Meredith IT. Endothelial vasodilator function is related to low-density lipoprotein particle size and low-density lipoprotein vitamin E content in type 1 diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:292-9

# Aplicação de insulina

A utilização de insulina exógena requer um aprendizado de vários aspectos, pois sua ação está diretamente relacionada a fatores que envolvem desde sua compra até a aplicação efetiva. O desenvolvimento de habilidades específicas deverá ser o foco principal do educador.

## CONCENTRAÇÃO

A concentração das insulinas no mercado brasileiro é U-100, ou seja, 1 ml equivale a 100 unidades de insulina. Comercialmente, apresentam-se em frascos de 10 ml (contendo 1.000 unidades) para utilização em seringas e refs de 3 ml (contendo 300 unidades).

## ARMAZENAMENTO

De acordo com a recomendação dos fabricantes, deve-se armazenar os frascos fechados de insulina em geladeira entre 2° e 8°C e fora de embalagem térmica. A prateleira inferior da geladeira é a melhor opção. A porta do refrigerador não é adequada, uma vez que há maior variação de temperatura e mobilidade do frasco a cada abertura.

Quando observadas as recomendações citadas, o prazo de expiração é de dois anos.

O frasco aberto poderá ser mantido em refrigeração (2° a 8°C) ou em temperatura ambiente, entre 15° e 30°C. Em ambas as condições, o conteúdo deverá ser utilizado no período de 30 dias (D)<sup>1</sup>. Na primeira opção, observa-se ainda que se deve retirar o frasco da geladeira de 10 a 20 minutos antes da aplicação, para garantir melhor conforto, reduzindo irritação no local. Insulina gelada causa dor após a aplicação.

O refil aberto deverá permanecer na caneta e não poderá ser mantido sob refrigeração, pois danificaria o instrumento. Também tem validade de 30 dias.

## ARMAZENAMENTO DE SERINGAS PREPARADAS

Quando a prescrição é de insulina NPH (*neutral protamine Hagedorn*) e/ou pré-mistura de NPH + R, há possibilidade de preparo antecipado na seringa. Nessa situação, deve-se observar a recomendação de mantê-la refrigerada na posição horizontal ou com a agulha ligeiramente voltada para cima e utilizá-la no prazo máximo de 30 dias (D)<sup>1</sup>. Dessa forma, não ocorrerá obstrução causada por partículas em suspensão. Antes da aplicação, deve-se homogeneizar levemente a solução (passo importante).

Em qualquer outra preparação, não se pode utilizar tal procedimento.

## TRANSPORTE

O transporte de insulina obedece às recomendações do fabricante.

## TRANSPORTE DE CURTA DURAÇÃO (DIÁRIO OU ATÉ 24 HORAS)

Deverá ser realizado em embalagem comum, respeitando-se os cuidados com luz solar direta, e sempre como bagagem de mão. Nunca deixá-la em porta-luvas, painel, bagageiro de carro ou ônibus; no avião, deverá ser colocada embaixo do banco.

## TRANSPORTE COMERCIAL

Deverá ser feito em embalagem térmica (caixa de isopor) com gelo reciclável separado por um isolante (papelão ou placa de isopor) da insulina, que deverá estar envolvida em saco plástico, a fim de evitar o congelamento do produto, o que motivaria sua inutilização.

## INSTRUMENTOS DISPONÍVEIS PARA APLICAÇÃO

Os aparelhos disponíveis para aplicação de insulina são seringas, canetas injetoras e bombas de infusão.

### SERINGAS

As escalas das seringas devem corresponder à concentração de U-100.

**Seringa com agulha removível:** possui em sua ponta um “espaço morto” que armazena até 5 UI de insulina. Essa insulina não é computada na escala numérica nem administrada ao paciente, podendo ser usada com segurança em aplicações com um único tipo de insulina (D)<sup>2</sup>. O único inconveniente é o desperdício do produto.

Entretanto, não se pode utilizar essa seringa caso a prescrição seja de mistura de dois tipos de insulina

na mesma seringa, pois ocorrerá erro na dosagem (D)<sup>2</sup>. No preparo de uma mistura de dois tipos de insulina, a que foi aspirada em primeiro lugar (R) preenche o espaço morto e acaba entrando no corpo da seringa quando da aspiração da insulina NPH. Dessa forma, a injeção terá aproximadamente 5 U a mais de insulina R e 5 U a menos de insulina NPH. Nesse caso, a única opção é realizar duas aplicações, uma para cada tipo de insulina (D)<sup>2</sup>.

Essas seringas possuem agulhas de 12,7 x 0,33 mm.

**Seringa com agulha acoplada (fixa):** tem apresentação em volumes diferenciados de 0,3 ml (30 U), 0,5 ml (50 U) e 1 ml (100 U) para prescrição de até 30, 50 e 100 unidades por aplicação, respectivamente (D)<sup>3</sup>. Nas duas primeiras, cada graduação da escala representa uma unidade e, na última, duas unidades.

Nessas apresentações, há mais opções em tamanho de agulhas: 12,7 x 0,33 mm, 8 x 0,30 mm (D)<sup>3</sup> e 9,5 x 0,33 mm.

O índice de massa corpórea (IMC = peso/altura<sup>2</sup>) pode ser um dos norteadores ao se definir o tamanho das agulhas a ser utilizadas, assim crianças e adolescentes com qualquer IMC podem se beneficiar com as agulhas curtas (8 x 0,30 mm) (B, D)<sup>3,4</sup>, assim como adultos com IMC inferior a 25. Adultos com IMC superior a 25 deverão utilizar agulhas de 12,7 x 0,33 mm (D)<sup>3</sup>.

A avaliação da prega cutânea é também importante para definir o tamanho da agulha a ser utilizada.

## CANETAS INJETORAS

São instrumentos que auxiliam o paciente em suas aplicações de insulina, principalmente com o uso de múltiplas doses diárias (MDIs). Encontram-se hoje no mercado brasileiro canetas descartáveis e reutilizáveis. Os formatos da caneta e dos refis variam, assim cada refil de insulina deverá ser usado somente em sua respectiva caneta. Atualmente, existem refis em quase todas as formulações e em volume de 3 ml (300 UI). Todas as canetas possuem um visor onde a dose de insulina prescrita é selecionada por meio da rotação de um botão em incrementos de 0,5 ou 1 unidade. Vários trabalhos associam o bom controle ao uso das canetas injetoras, apontando a conveniência na aplicação, praticidade, precisão na dose, além da redução da hemoglobina glicada.

Os próprios pacientes não podem efetuar a mistura de dois tipos de insulina nas canetas injetoras, de modo que a utilização somente de caneta pode não diminuir o número de aplicações (D)<sup>5</sup>. Pacientes que usam dois tipos de insulina deverão ser orientados a ter duas canetas distintas, rigorosamente identificadas, para cada tipo de insulina prescrita (D)<sup>5</sup>.

As agulhas utilizadas em canetas possuem formato próprio e sua escolha segue as orientações anteriormente citadas.

Além dos tamanhos de agulhas já descritos, os usuários de canetas injetoras dispõem de agulhas de 5 mm x 0,30 e 6 mm x 0,30.

## BOMBA DE INFUSÃO DE INSULINA

Essa opção para aplicar insulina

será apresentada em outro capítulo.

## PREPARO DA INJEÇÃO – UTILIZANDO UM TIPO DE INSULINA (D)<sup>1,6,7</sup>

- Lave cuidadosamente as mãos.
- Reuna todo o material necessário, ou seja, insulina prescrita, seringa com agulha e algodão embebido em álcool a 70%.
- Homogenize a suspensão de insulina NPH rolando o frasco com movimentos interpalmares suaves, tomando-se o cuidado de não agitar o frasco vigorosamente.
- Proceda à desinfecção da borracha do frasco de insulina com algodão embebido em álcool a 70%.
- Retire o protetor do êmbolo, mantendo o protetor da agulha.
- Puxe o êmbolo, por sua extremidade inferior, até a graduação correspondente à dose de insulina prescrita, tomando o cuidado de não tocar a parte interna do êmbolo.
- Retire o protetor da agulha e injete o ar\* dentro do frasco de insulina, previamente desinfetado, pressionando o êmbolo até seu final.
- Sem retirar a agulha, posicione o frasco de cabeça para baixo e puxe o êmbolo até a dose prescrita, tomando-se o cuidado de não tocar a parte interna do êmbolo.
- Se houver presença de bolhas de ar, será possível eliminá-las, pressionando-as com as pontas dos dedos e, assim que as bolhas atingirem o bico da seringa, empurrar o êmbolo novamente e aspirar a quantidade de insulina faltante. As pequenas bolhas de ar não são perigosas se injetadas, mas sua presença reduz a quantidade de insulina a ser administrada.
- Retirar a agulha do frasco, protegendo-a até o momento da aplicação.

\*Importante: a introdução de ar no frasco, na mesma quantidade que corresponde à dose de insulina prescrita, é necessária, pois impede a formação de vácuo dentro dele, facilita a aspiração e promove

a retirada correta da dose (D)<sup>1,6,7</sup>.

## PREPARO DA INJEÇÃO UTILIZANDO DOIS TIPOS DE INSULINA (D)<sup>6,7</sup>

Para melhorar o perfil glicêmico de alguns pacientes, a prática de misturas de dois tipos de insulina na mesma seringa é bastante comum. Existem no mercado insulinas pré-misturadas, porém muitas vezes em concentrações que não são adequadas à necessidade requerida.

Não são todas as formulações que podem ser associadas em uma mesma seringa e, quando isso é possível, deve-se obedecer aos seguintes critérios (D)<sup>1</sup>:

- Mistura de NPH + regular: pode ser utilizada imediatamente ou armazenada em refrigerador para uso em 30 dias.
- Mistura de NPH + ultrarrápida: deverá ser utilizada imediatamente após o preparo.
- Mistura de regular + lenta: não tem indicação de mistura.
- Glargina ou detemir + qualquer outra insulina: não podem ser misturados devido ao pH baixo do diluente.

A seguir, apresenta-se a técnica correta do procedimento:

- lave cuidadosamente as mãos;
- reúna todo o material necessário, ou seja, insulinas prescritas, seringa com agulha e algodão embebido em álcool a 70%;
- homogenize a suspensão de insulina NPH rolando o frasco com movimentos interpalmares suaves, tomando-se o cuidado de não agitar o frasco vigorosamente;
- proceda à desinfecção da borracha dos dois frascos de insulina com algodão embebido em álcool a 70%;
- com o frasco sobre a mesa e a seringa em posição perpendicular, injete o ar correspondente à dose prescrita de

insulina NPH no frasco de insulina NPH;

- retire a agulha do frasco, sem aspirar a insulina NPH;
- com o frasco sobre a mesa e a seringa em posição perpendicular, injete o ar correspondente à dose prescrita de insulina R no frasco de insulina R e retire a dose;
- com o frasco nas mãos e a seringa em posição perpendicular a este, introduza novamente a agulha no frasco de insulina NPH, no qual o ar foi previamente injetado, e puxe o êmbolo até a marca correspondente à soma das doses das duas insulinas;
- se a retirada foi maior que a necessária, em hipótese alguma se deve devolver o excesso ao frasco. Descarte as insulinas e reinicie o procedimento.

## LOCAIS DE APLICAÇÃO

Deve-se realizar as aplicações diárias de insulina no tecido subcutâneo que se situa abaixo da derme e é constituído por células adiposas e extensa rede de capilares venosos e arteriais, os quais possibilitam absorção lenta, garantindo o perfil farmacocinético descrito pelo fabricante (D)<sup>6</sup>.

Veja a seguir as regiões mais recomendadas (D)<sup>3</sup>:

- **Abdome:** regiões laterais direita e esquerda, distantes 4 a 6 cm da cicatriz umbilical.
- **Coxa:** face anterior e lateral externa. Em adultos, compreende a região entre 12 e 15 cm abaixo do grande trocânter e de 9 a 12 cm acima do joelho, numa faixa de 7 a 10 cm de largura. Em crianças, a região é a mesma, respeitando-se a proporcionalidade corporal.
- **Braço:** face posterior.
- **Nádega:** quadrante superior lateral externo da região glútea.

O rodízio nos locais de aplicação é muito importante para prevenir lipodistrofia e garantir melhor absorção.

Segundo as recomendações da Associação Americana de Diabetes (ADA), devem-se esgotar as possibilidades de aplicação em uma mesma região, distanciando-as em aproximadamente 2 cm uma da outra. O rodízio de forma indiscriminada causa uma variabilidade importante na absorção, dificultando o controle glicêmico (D)<sup>1,8</sup>.

A cada região atribui-se uma velocidade de absorção, sendo maior no abdômen, seguido dos braços, coxas e nádegas.

A prática de esporte aumenta o fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, a absorção torna-se mais rápida, portanto não é aconselhável aplicar insulina, nesse período, na região do corpo que será mais utilizada durante o exercício (D)<sup>6</sup>.

A escolha do local de aplicação, assim como a devida orientação do rodízio, contribui positivamente para a absorção da insulina, devendo ser discutida e acordada com o paciente.

## TÉCNICA DE APLICAÇÃO DE INSULINA COM SERINGAS (D)<sup>1,6</sup>

- Proceda à antisepsia da pele com algodão embebido em álcool a 70% e espere secar.
- Faça uma prega cutânea com o auxílio dos dedos indicador e polegar e introduza a agulha num movimento firme e rápido num ângulo de 90° (perpendicular) em relação à pele. Em indivíduos muito magros, com tecido subcutâneo reduzido, a injeção deve ser feita a 45°, com prega cutânea (D)<sup>6</sup>. Quando do uso de agulhas de 5 mm, a prega cutânea não é necessária (no Brasil, ainda não existem seringas com agulhas de 5 mm).
- Solte a prega e injete suavemente a

insulina. Na prática clínica, não se observa diferença de absorção, mantendo-se a prega desde que seja solta antes da retirada da agulha.

- O procedimento de aspiração para verificar o retorno de sangue não é necessário com o uso de seringas e agulhas apropriadas. Aguarde cinco segundos antes de retirar a agulha da pele (1D).
- Retire a agulha num movimento rápido e firme e comprima o local sem massagear.

## REUTILIZAÇÃO DE SERINGAS E AGULHAS

A Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Medicamentos (Dimed) no Brasil, por meio da portaria nº 3 de 7 de fevereiro de 1986, proíbe qualquer prática de reutilização descartável em serviço hospitalar público ou privado, porém nenhuma legislação vigente cita essa prática em âmbito doméstico.

Alguns estudos isolados mostram que se alguns critérios forem considerados, nem todos os pacientes apresentarão problemas relacionados ao reuso. Um estudo que analisou a prática de reutilização de seringas descartáveis em 199 crianças e adolescentes demonstrou que a maior frequência de reaproveitamento foi de uma a quatro vezes e a presença de intercorrências, como nódulos e lipodistrofias, não foi estatisticamente diferente no grupo que não reutilizava as seringas (C)<sup>9</sup>.

A ADA descreve essa prática segundo seus consensos com base nos aditivos bacteriostáticos (fenol e metacresol) contidos no frasco de insulina que inibem o crescimento bacteriano no frasco, porém não existe normatização legal a esse respeito (D)<sup>1,2</sup>. Em situações de extrema necessidade e se for a

decisão do paciente, a técnica asséptica deverá ser rigorosamente orientada e observada, tais como higiene correta das mãos, uso de álcool a 70% para desinfecção da borracha do frasco e da pele, acondicionamento da seringa reencaçada em local limpo e seco ao abrigo do sol, sem que seja lavada em água corrente ou passada em álcool, e aspiração de pequena quantidade de ar para evitar obstrução da agulha. Esses pacientes deverão ser rigorosamente observados quanto à presença de rubor, calor e edema no local da aplicação e quanto às variações de seus perfis glicêmicos (D)<sup>1,2</sup>. O profissional de saúde deverá enfatizar ao paciente que o risco de infecção ao reutilizar a seringa é real e que, se isso ocorrer, poderão surgir episódios de hiperglicemias.

## TÉCNICA DE APLICAÇÃO COM CANETAS INJETORAS (D)<sup>5</sup>

- Retire a tampa da caneta.
- Desrosqueie a caneta separando-a em duas partes (corpo e parte mecânica).
- Gire o parafuso interno até ficar completamente dentro da parte mecânica.
- Acomode o refil de insulina no corpo da caneta.
- Rosqueie de forma estanque a parte mecânica ao corpo da caneta.
- Rosqueie a agulha para caneta na ponta do refil.
- Selecione duas unidades e pressione completamente o botão injetor, repita a operação até aparecer uma gota de insulina na ponta da agulha; esse procedimento deverá ser repetido a cada troca de agulha.
- Selecione o número de unidades de insulina necessárias.
- Faça antisepsia da pele com algodão

embebido em álcool a 70% e espere secar.

- Faça uma prega cutânea conforme descrito anteriormente.
- Introduza a agulha no subcutâneo do local selecionado.
- Pressione o botão injetor.
- Após a administração, aguarde cinco segundos antes de retirar a agulha do subcutâneo.
- Retire a agulha e pressione o local com algodão seco por mais cinco segundos.
- Retire e descarte a agulha utilizada (não se deve manter as agulhas na caneta).
- Recoloque a tampa da caneta.
- Guarde a caneta em uso em temperatura ambiente (nunca a guarde no refrigerador).

Observação: se a insulina apresentar aparência leitosa, deve-se

homogeneizar a solução antes da aplicação, fazendo movimentos de pêndulo suavemente.

## DESCARTE DO MATERIAL UTILIZADO

O descarte de material perfurocorante, de forma inadequada, pode causar sérios transtornos às pessoas e ao meio ambiente. O depósito do material utilizado (seringas e agulhas) pode ser feito em recipientes industrializados apropriados e, na falta destes, um recipiente rígido, com boca larga e tampa, pode ser usado. Mesmo assim, há uma certa inconveniência no momento de depositá-lo no lixo comum, o que faz esse material ir para os lixões e, mais uma vez, oferecer

riscos à população. Não existe nenhuma normatização governamental a respeito disso, ficando a critério do profissional de saúde e do usuário encontrar soluções para minimizar os riscos de contaminação e acidentes.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A fabricação de novas insulinas e instrumentos facilitadores de aplicação vem auxiliar, de forma significativa, a prescrição de múltiplas doses de insulina.

O profissional de saúde envolvido deverá, diante de toda essa tecnologia, atualizar-se e encontrar recursos educacionais adequados a cada paciente, propiciando o entendimento e a prática do autocuidado.

| Conclusões finais  |                      |
|--|----------------------|
| Conclusão  | Grau de recomendação |
| Os frascos abertos de insulina poderão ser mantidos sob refrigeração (2° a 8°C) ou em temperatura ambiente, entre 15° e 30°C. Em ambas as condições, o conteúdo deverá ser utilizado no período de 30 dias.  | D                    |
| Quando a prescrição é de insulina NPH e/ou pré-mistura de NPH + R, há possibilidade de preparo antecipado na seringa. Nessa situação, deve-se observar a recomendação de mantê-la refrigerada na posição horizontal ou com a agulha ligeiramente voltada para cima e utilizá-la no prazo máximo de 30 dias.  | D                    |
| Seringa com agulha removível: possui em sua ponta um “espaço morto” que armazena até 5 UI de insulina. Essa insulina não é computada na escala numérica nem administrada ao paciente, podendo ser usada com segurança em aplicações com um único tipo de insulina. O único inconveniente é o desperdício do produto.   | D                    |
| Seringa com agulha removível: essa seringa não pode ser utilizada caso a prescrição seja de mistura de dois tipos de insulina na mesma seringa, pois ocorrerá erro na dosagem. No preparo de uma mistura de dois tipos de insulina, a que foi aspirada em primeiro lugar (R) preenche o espaço morto e acaba entrando no corpo da seringa quando da aspiração da insulina NPH. Dessa forma, a injeção terá aproximadamente 5 U a mais de insulina R e 5 U a menos de insulina NPH. Nesse caso, a única opção é realizar duas aplicações, uma para cada tipo de insulina. | D                    |
| O índice de massa corpórea (IMC = peso/altura <sup>2</sup> ) pode ser um dos norteadores ao se definir o tamanho das agulhas a ser utilizadas, assim crianças e adolescentes com qualquer IMC podem se beneficiar com agulhas curtas (8 x 0,30 mm), assim como adultos com IMC inferior a 25.  | B                    |
| A introdução de ar no frasco, na mesma quantidade que corresponde à dose de insulina prescrita, é necessária, pois impede a formação de vácuo dentro dele, facilita a aspiração e promove a retirada correta da dose.  | D                    |
| Mistura de NPH + regular: pode-se utilizá-la imediatamente ou armazená-la em refrigerador para uso em 30 dias.<br>Mistura de NPH + ultrarrápida: deverá ser utilizada imediatamente após o preparo.<br>Mistura de regular + lenta: não tem indicação de mistura.<br>Glargina ou detemir + qualquer outra insulina: não podem ser misturadas devido ao pH baixo do diluente.  | D                    |

## Continuação - Conclusões finais

| Conclusões finais   |                      |
|---|----------------------|
| Conclusão   | Grau de recomendação |
| Deve-se esgotar as possibilidades de aplicação em uma mesma região, distanciando-as em aproximadamente 2 cm uma da outra. O rodízio de forma indiscriminada causa uma importante variabilidade na absorção, dificultando o controle glicêmico.  | D                    |
| Um estudo observacional que analisou a prática de reutilização de seringas descartáveis em 199 crianças e adolescentes demonstrou que a maior frequência de reaproveitamento foi de uma a quatro vezes e a presença de intercorrências, como nódulos e lipodistrofias, não foi estatisticamente diferente no grupo que não reutilizava as seringas. | C                    |

## Legenda

- 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

- American Diabetes Association. Insulin administration. *Diabetes Care*. 2004;27(suppl. 1):S106-S109.
- Grossi SAA. Aspectos práticos da administração de insulina com seringas. *Terapêutica em diabetes*. 2004;9(31):1-3.
- Diabetes sem mistério: conforto e segurança na aplicação de insulina. Centro BD de Educação em diabetes, s/d.
- Tubiana-Rufi N, Belardi N, Pasquier-Fediaevsky LD, Polak M, Karou B, et al. Short needles (8 mm) reduce the risk of intramuscular injections in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999; 22(10):1621-25.
- Ferreira SRG. Análise crítica do uso de canetas injetoras de insulina. São Paulo: Aventis Pharma, 2001.
- Grossi SAA. Educação para o controle do *diabetes mellitus*. In: Brasil. Instituto para o Desenvolvimento da Saúde. Ministério da Saúde. Manual de Enfermagem/Instituto para o Desenvolvimento da Saúde. Universidade de São Paulo. Ministério da Saúde: Ministério da Saúde, 2001. p. 155-67.
- Grossi SAA. Tratamento insulino-terápico da pessoa com *diabetes mellitus*. In: Duarte YAO, Diogo MJD. Atendimento domiciliar: um enfoque gerontológico. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 336-47.
- White JR, Campbell RK, Yarborough PC. Pharmacologic therapies. In: Funnel MM, Hunt C, Kulkarni K, Rubin RR, Yarborough PC. A core curriculum for diabetes education. Illinois: Port City Press, 1998. p. 297-362.
- Castro ARV, Grossi SAA. Reutilização de seringas descartáveis no domicílio de crianças e adolescentes com *diabetes mellitus*. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2007;41(4):187-95.

# Tratamento com insulina em pacientes internados

Os custos para o paciente diabético internado representam hoje cerca de 63% do custo anual com a doença, e a maior parte desse gasto é com pacientes com diagnóstico secundário de diabetes. Assim, o tratamento do paciente hospitalizado para doença cardíaca, infecções, cirurgias etc. constitui o principal problema de saúde pública em diabetes atualmente. Estima-se que o gasto na internação de pacientes com diabetes seja o dobro do com as complicações crônicas, e o período de hospitalização é de um a três dias mais longo do que para o não diabético. Estima-se que 26% da população de pacientes hospitalizados com diabetes não sabia de seu diagnóstico anteriormente a essa internação.

Os principais fatores que influenciam o controle da glicemia em pacientes hospitalizados são aumento dos hormônios contrarreguladores, como catecolaminas, cortisol, hormônio do crescimento (GH) e glucagon, que induzem resistência insulínica. Além desses fatores, ocorrem mudança do padrão alimentar e do horário das refeições, eventual infusão de glicose intravenosa, falta de atividade física, mudança do horário das injeções de insulina e eventual uso de medicação com ação hiperglicemiante, como o uso de corticosteroides e catecolaminas. Esses fatores fazem com que ocorram anormalidades de fluidos e eletrólitos secundárias à diurese osmótica, diminuição da função dos leucócitos, redução do esvaziamento gástrico e aumento das complicações cirúrgicas, como infecção na ferida e infecção hospitalar.

Estudos epidemiológicos mostram que essas alterações fazem com que a morbidade e a mortalidade para infarto do miocárdio (IM), cirurgia de revascularização e acidente vascular cerebral (AVC) sejam de cinco a seis vezes mais altas quando a glicemia é maior que 220 mg/dl. A manutenção da hiperglicemia associa-se à piora na evolução e diversos estudos mostram que a infusão de insulina melhora a função fagocitária neutrofílica em 75%, quando comparada com 47% num grupo controle.

A manutenção dos valores de glicemia inferiores a 200 mg/dl reduz o risco de infecções, e o uso de terapia agressiva para a manutenção da normoglicemia reduziu a mortalidade de pacientes diabéticos em cirurgia de revascularização de miocárdio para valores encontrados em não diabéticos. O estudo *Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI)* tratou pacientes diabéticos com infarto agudo do miocárdio (IAM) com infusão de insulina e glicose, diminuindo consideravelmente a mortalidade aguda e, após um ano, evento cardiovascular.

## PROTOCOLO DE INSULINIZAÇÃO PARA PACIENTES SEM ALIMENTAÇÃO POR VIA ORAL

O método preferencial de tratamento da hiperglicemia de pacientes diabéticos que não estão recebendo alimentação por via oral (VO) é a infusão de insulina constante ou, alternativamente, o uso de insulina basal (glargina ou detemir) por via subcutânea. A técnica de insulinização contínua pode utilizar bomba de infusão ou via endovenosa com gotejamento. O preferencial é a utilização de bomba de infusão, devendo obedecer a um planejamento do intervalo glicêmico desejável com a finalidade de minimizar hiper ou

hipoglicemia. Deve também usar infusão de glicose endovenosa para reduzir a probabilidade de hipoglicemia e, ainda, um algoritmo individualizado da velocidade de

infusão. Um protocolo bastante utilizado é o de Watts, resumido na tabela 1<sup>1</sup>.

Para casos mais simples e alimentação parenteral, poderão ser utilizados o esquema

de insulinização com insulina basal (glargina ou detemir) e eventual acréscimo de regular ou ultrarrápida, conforme o perfil glicêmico realizado a cada duas ou quatro horas.

Tabela 1. Protocolo de Watts resumido

|  |
|--|
| Glicose a 5% com 20 mEq de KCl por litro infundido na velocidade de 100 ml/h   |
| Insulina regular ou ultrarrápida 1,5 U/h endovenosa  |
| Avaliar glicemia a cada duas horas e controlar conforme o esquema: se inferior a 80 mg/dl, diminuir a insulina para 0,5 U/h e administrar 25 ml de glicose a 50%; se entre 80 e 119, apenas diminuir a insulina para 0,5 U/h; se entre 120 e 180, não alterar; se entre 180 e 240, aumentar a insulina em 0,5 U/h; e se superior a 240, aumentar em 0,5/h e infundir 8 U em <i>bolus</i> |
| À medida que o processo infeccioso se resolver, as necessidades de insulina diminuirão, havendo, então, necessidade de reavaliar o esquema terapêutico a todo momento  |

## PROTOCOLO DE INSULINIZAÇÃO PARA PACIENTES EM ALIMENTAÇÃO POR VIA ORAL

Para pacientes que já estavam em esquema de insulinização e estiverem bem controlados, pode-se manter o esquema anterior. As necessidades insulínicas variam amplamente de paciente para paciente. Os indivíduos com *diabetes mellitus* tipo 1 (DM1) são mais sensíveis à insulina e utilizam doses menores, ao redor de 0,5 a 1 U/kg/dia. Essas doses podem variar dependendo da concomitância com infecções, estresse etc.

Pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) são, por definição, insulinoresistentes, e a dose em geral é bem superior à utilizada para o diabetes tipo 1. Um esquema muito utilizado é o de insulina intermediária (*neutral protamine Hage-*

*dorn* [NPH] ou lenta) em duas tomadas ao dia, e a dose deve ser ajustada pelas glicemias de jejum e pré-jantar, utilizando-se as glicemias pré-desjejum e pré-almoço e jantar para controlar a dose da insulina de ação rápida ou ultrarrápida. Usualmente, usam-se 5 U de insulina regular pré-refeição. Se a glicemia se mantiver em 80 a 100 mg/dl, diminuir em 1 U. Se entre 101 e 150, não alterar a dose; se entre 151 e 200, aumentar em 1 U; se entre 201 e 250, aumentar em 2 U, se entre 251 e 300, aumentar em 3U; e se superior a 300, acrescentar 4 U e avaliar o nível de cetonemia. As glicemias de jejum e pré-jantar devem ser aumentadas ou diminuídas em 2 a 4 U, conforme os valores encontrados. Assim, enfatiza-se que apenas a monitorização contínua e a observância de um protocolo estrito podem permitir o controle de pacientes internados, ou seja, pacientes sob situação de estresse cirúrgico ou infeccioso<sup>1</sup>.

## TRATAMENTO DE PACIENTES INTERNADOS QUE ESTAVAM EM USO DE ANTIDIABÉTICOS ORAIS

O uso de antidiabéticos orais em geral é substituído pelo de insulina quando da internação de pacientes, pois os hábitos alimentares não são previsíveis e podem ocorrer períodos longos de jejum, alimentação parenteral ou concomitância com fatores hiperglicemiantes. Também se deve suspender a metformina pela possibilidade de concomitância com infecções, falência cardíaca, uso de contrastes radiológicos, situações essas associadas a risco de acidose láctica. Deve-se também evitar o uso de tiazolidinedionas pela possibilidade de associação com falência cardíaca e risco de retenção hídrica. Deve-se lembrar que os efeitos metabólicos desses medicamentos podem levar semanas para surgir e também continuam agindo por semanas após sua descontinuação<sup>2,3</sup>.

### Conclusões finais

| Conclusão   | Grau de recomendação |
|---|----------------------|
| Os custos decorrentes da internação de pacientes com DM representam hoje cerca de 63% do custo anual com a doença | A                    |
| Recomenda-se que o paciente com diabetes internado mantenha níveis de glicemia inferiores a 150 a 200 mg/dl       | C                    |

## Legenda

- 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. Lebovitz HE. Rational for management of hyperglycemia. In: Lebovitz HE (ed.). *Therapy for diabetes mellitus and related disorders*. ADA, 1998. p. 118.
2. Milech A, Oliveira JEP. In: Coronho, Petroianu, Matos Santana, Pimenta (eds.). *Diabetes mellitus tipo 2: tratamento, medicação hipoglicemiante: tratado de endocrinologia e cirurgia endócrina*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2001. p. 970.
3. Home P, Chacra A, Chan J, Sorensen L, van Crombrugge. Considerations on blood glucose management in type 2 *diabetes mellitus*. *Diabetes Metab Res*

# Preparo pré e pós-operatório do paciente com *diabetes mellitus*

Mais de 50% dos pacientes diabéticos têm chance de se submeter a alguma cirurgia pelo menos uma vez na vida (B) <sup>1,2</sup>.

Um grupo observou uma vez e meia maior risco de mortalidade em pacientes diabéticos<sup>3</sup>. Por outro lado, outros grupos mostraram não haver diferença na mortalidade em pacientes diabéticos submetidos à cirurgia de revascularização coronariana (A)<sup>4,5</sup>.

Avaliações mais recentes mostraram redução da mortalidade em pacientes diabéticos que realizaram cirurgia cardíaca quando em tratamento insulínico intensivo<sup>6-8</sup>.

Também se evidenciou tal observação em outras séries: pacientes infartados, diabéticos ou não, submetidos à angioplastia primária, em tratamento insulínico intensivo, mostraram redução de cerca de 30% na mortalidade<sup>9</sup>. Van den Berghe et al. verificaram resultados semelhantes ao avaliarem mais de 1.500 pacientes, diabéticos ou não, internados em UTI, em sua maioria em pós-operatório imediato e também submetidos a esquema insulínico intensivo, com redução significativa de morbimortalidade (A)<sup>10</sup>.

## COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS

O estresse cirúrgico pode desencadear cetose e cetoacidose, que, por sua vez, podem ocasionar outras condições, tais como desequilíbrio hidroeletrolítico e distensão abdominal, podendo até sugerir a necessidade de nova intervenção.

Por outro lado, o risco de hipoglicemia, em consequência do jejum prolongado ou mesmo como complicação da insulinização intensiva, também é outra complicação possível.

O diabetes mal controlado predispõe à pior resposta à infecção. A hiperglicemia altera a função leucocitária, especialmente quimiotaxia e fagocitose, aumenta o risco de sangramento e prejudica os processos inflamatório e de cicatrização. Também induz estresse oxidativo e trombose (B)<sup>11,12</sup>.

As complicações anestésicas (arritmias, hipotensão e depressão respiratória) e as cardíacas (infarto agudo do miocárdio [IAM] e edema agudo do pulmão [EAP]) merecem toda a atenção durante o procedimento cirúrgico, bem como no pós-operatório (Tabela 1).

Tabela 1. Complicações cirúrgicas em diabéticos

|                                      |
|--------------------------------------|
| Metabólicas                          |
| Hiperglicemia                        |
| Cetoacidose                          |
| Coma hiperosmolar                    |
| Hipoglicemia                         |
| Distúrbio eletrolítico               |
| Anestésicas                          |
| Arritmia                             |
| Hipotensão (choque)                  |
| Depressão respiratória               |
| Cardíacas                            |
| Infarto agudo do miocárdio           |
| Edema agudo de pulmão (hipervolemia) |
| Renais                               |
| Insuficiência renal aguda            |
| Choque                               |
| Sepses                               |
| Infecciosas                          |

## ALTERAÇÕES METABÓLICAS

O trauma cirúrgico que se inicia na indução anestésica acarreta efeitos metabólicos, como aumento dos hormônios da contrarregulação, catecolaminas, cortisol, glucagon e hormônio do crescimento (GH) (Tabela 2).

Mais de 50% morrerão dessa complicação. Tal situação se agrava ainda mais com a idade e a duração do diabetes. Recomenda-se avaliação detalhada da função cardiovascular nesse período pré-operatório (Tabela 2).

## CUIDADOS PRÉ-OPERATÓRIOS

Deve-se realizar avaliação das

funções renal, cardiovascular e neurológica 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, quer sejam do tipo 1 ou 2, impõe-se avaliação da função renal nesse período pré-operatório. Dosagens de ureia, creatinina e eletrólitos (Na, K, Mg), além da urinálise, são, em geral, suficientes.

Em pessoas com diabetes de longa evolução, seria oportuna a realização de *clearance* de creatinina com a urina de 24 horas.

### AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO CARDIOVASCULAR

A doença cardiovascular (DCV) é comumente encontrada em pacientes diabéticos: mais de 50% morrerão dessa complicação. Tal situação se agrava ainda mais com a idade e a duração do diabetes. Recomenda-se avaliação detalhada da função cardiovascular nesse período pré-operatório (Tabela 2).

Tabela 2. Rotina de exames cardiovasculares

|              |                                  |
|--------------|----------------------------------|
| Exame físico | Avaliação de hipotensão postural |
|              | Pulsos periféricos               |

Continuação - Tabela 2

Tabela 2 . Rotina de exames cardiovasculares

|  |
|--|
| Eletrcardiograma (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 mal controlados)        |
| MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial             |

**AValiação Neurológica**

Tem como objetivo principal 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 comprometimento nervoso do coração.

Deve-se prestar atenção quanto à possibilidade da presença de gastroparesia e bexiga neurogênica, evitando complicações durante eventos cirúrgicos.

**CUIDADOS PEROPERATÓRIOS**

Quando se instituir insulinização venosa, deve-se dar atenção especial a potássio.

Recomenda-se avaliação da calemia a cada duas a quatro horas. 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 (Tabela 3).

Tão logo se restabeleça a alimentação por via oral, deve-se interromper a infusão de insulina. A interrupção deve ser precedida pela aplicação de pequena dose de insulina regular e seguida de restabelecimento do tratamento prévio.

Tabela 3 . Protocolo de insulinização venosa

| Solução: 100 unidades de insulina regular  |  |
|--|--|
| Adicionadas a 100 ml de soro fisiológico a 0,9% - Em cada 1 ml - 1 U de insulina |  |
| Monitorização horária da glicemia (períodos per e pós-operatório)                |  |
| Dose inicial: 1 U/h  |  |
| Algoritmo:   |  |
| Glicemia   | Insulina (U/h)                         |
| < 70   | 0 (administrar 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 bolus de 0,1 U/kg                |

**CIRURGIAS ELETIVAS****EM PACIENTES DIABÉTICOS INSULINODEPENDENTES**

Para procedimentos de pequena duração ou que não necessitem de anestesia geral, utilize um terço ou metade da dose habitual da insulina de depósito (Tabela 4).

Tabela 4. Recomendações para diabéticos durante cirurgia

| Metas gerais   |   |
|--|---|
| 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 insulínod dependentes                   | A |
| Para todos os procedimentos maiores                              |   |
| Para todos os procedimentos que necessitem de anestesia geral    | B |
| Em cirurgias pequenas, na presença de hiperglicemia ou cetose    | B |
| Para diabéticos do tipo 2  |   |
| Suspender hipoglicemiantes orais: 48 a 72h antes                 | B |
| Monitorar glicemia capilar                                       | A |
| Se necessário, usar insulina de depósito                         |   |
| Insulina durante a cirurgia: IV ou SC, dependendo da glicemia    |   |

Deve-se monitorar glicemia capilar a cada duas a quatro horas, com reposição de insulina regular subcutânea (SC) ou análogo ultrarrápido segundo o esquema a seguir:

| 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 DO TIPO 2

Suspenda hipoglicemiante oral, qualquer que seja, um a dois dias antes da cirurgia. Mantenha dieta com rigor

e monitore a glicemia capilar. Se necessário, administre insulina de depósito e/ou insulina regular.

No dia da cirurgia, poderá ser administrado um terço ou metade da dose da insulina de depósito, caso tenha sido utilizada previamente.

No pós-operatório, recomenda-se monitorização da glicemia a cada três a quatro horas, com reposição de insulina regular ou análogo ultrarrápido, segundo o esquema a seguir:

| 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                                |
| > 300     | Rever necessidade de insulinização venosa |

#### CIRURGIAS DE EMERGÊNCIA

A qualquer momento, pacientes diabéticos podem necessitar de cirurgia de emergência. Nessa circunstância, deve-se tomar algumas medidas práticas e rápidas, resumidas na tabela 5.

Algumas situações especiais, como obesidade, infecção intensa com sepse, uso de corticosteroides, transplantes e *by-pass* cardiopulmonar, necessitam de altas doses de insulina. Alguns autores sugerem administrar glicemia capilar a cada 15 a 30 minutos nas cirurgias de *by-pass* cardiopulmonar (B)<sup>2</sup>.

Tabela 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.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O número de procedimentos cirúrgicos em pacientes diabéticos vem aumentando, provavelmente pelo incremento da sobrevida. Consequentemente, tais pacientes são passíveis de sofrer mais intervenções (cardiovasculares, oftalmológicas e vasculares periféricas).

Por outro lado, a morbimortalidade vem diminuindo, certamente em razão dos cuidados pré-operatórios, pela vigilância rigorosa da glicemia com utilização de insulina venosa, além dos cuidados pós-operatórios em unidades apropriadas (A).

## REFERÊNCIAS

1. Albert KGMMM, et al. Insulin delivery during surgery in the diabetic patient. *Diabetes Care*. 1982;65(suppl 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 *by-pass* grafting in diabetic patients aged  $\geq$  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 *by-pass* 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 *by-pass* graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation*. 2004;109:1497-502.
8. Torsten D, et al. Therapy with insulin in cardiac surgery: controversies and possible solutions. *Ann Thorac Surg*. 2003;755:721-8.
9. Van der Horts ICC, et al. Glucose-insulin- potassium infusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiology*. 2003;42:784-91.
10. van den Berghe GP, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1359-67.

11. Ahmann AL. 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.

# Cirurgia bariátrica no paciente diabético

A epidemia mundial de sobrepeso e obesidade afeta aproximadamente 1,7 bilhão de pessoas em todo o mundo. Nos Estados Unidos, dois terços da população têm sobrepeso e metade é obesa. No Brasil, os números são mais modestos, mas estima-se em um terço o número de obesos (C). Desse total, entre 1% e 2% da população adulta apresenta obesidade grau III ou mórbida (índice de massa corporal [IMC] maior que 30 kg/m<sup>2</sup>). Isso implica que pelo menos 1,5 milhão de pessoas no Brasil são obesas mórbidas. Em tais pacientes, a prevalência de *diabetes mellitus* do tipo 2 (DM2) é de 20% a 30% (C), ou seja, deve-se ter, no Brasil, cerca de 400 mil obesos mórbidos diabéticos do tipo 2. Vale a pena destacar outros dois pontos: 1) os demais obesos mórbidos não diabéticos apresentam alto risco de desenvolver DM durante a vigência da obesidade e da resistência à insulina relacionada a esta (A); 2) existe um grupo duas vezes maior de obesos grau II (IMC maior que 35 kg/m<sup>2</sup>) com DM cuja morbidade pode indicar a discussão da conduta cirúrgica bariátrica (D).

O tratamento da obesidade com terapias comportamentais (dieta e exercícios) e medicamentos apresenta resultados relativamente ineficazes na manutenção do peso perdido (A). Na obesidade mórbida, tais 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 superior a 40 ou a 35 kg/m<sup>2</sup>, nos casos de comorbidades graves associadas à possível reversão, com o emagrecimento induzido pela cirurgia (A).

Deve-se acrescentar alguns pontos a essa indicação: 1) presença de risco cirúrgico aceitável; 2) esclarecimento do paciente quanto ao seguimento de longo prazo e à manutenção de terapias dietéticas e suplementação vitamínica durante toda a vida; 3) realização do procedimento por cirurgião habilitado; 4) possibilidade de avaliação e seguimento com equipe multidisciplinar das áreas clínica (endocrinologia), nutricional e psiquiátrica (A)<sup>1</sup>.

## IMPACTO METABÓLICO DA CIRURGIA BARIÁTRICA NO *DIABETES MELLITUS* DO TIPO 2

A prevenção melhora e observa-se reversão do DM nas diversas modalidades cirúrgicas bariátricas (B).

Uma das primeiras grandes séries de cirurgias em pacientes diabéticos é o estudo de Greenville (EUA), no qual 165 indivíduos diabéticos foram operados pelo *by-pass* gástrico e 83% permaneceram em remissão do DM em 14 anos de *follow-up*<sup>2</sup>. Outro importante estudo é o Swedish Obesity Study (SOS), que compara um grupo de pacientes operados com outro de não operados<sup>3</sup>. 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 beta 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 não se planejou nenhum deles para verificar especificamente o efeito em indivíduos diabéticos (C)<sup>4</sup>.

Numa revisão de literatura sistemática, Bushwald et al. mostraram graduação dos efeitos da cirurgia bariátrica na resolução do DM2 de 98,9% para as derivações biliopancreáticas e duodenal switch, de 83,7% para o *by-pass* gastrojejunal, de 71,6% para a gastroplastia e de 47,9% para a banda gástrica (A)<sup>1</sup>.

Não existem dados sobre o impacto da cirurgia nas complicações crônicas micro e macrovasculares do DM. Da mesma forma, é ainda incerto se haverá aumento da longevidade nos pacientes operados. Novamente, o estudo SOS deverá fornecer as respostas definitivas a essas questões.

A cirurgia bariátrica apresenta resultados favoráveis aos fatores de risco cardiovasculares (C). 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 (D).

## MECANISMOS DE AÇÃO DAS TÉCNICAS CIRÚRGICAS SOBRE A FISIOPATOLOGIA DO DIABETES

### CIRURGIAS RESTRITIVAS

As cirurgias puramente restritivas são representadas pela antiga gastro-

plastia vertical de Mason, uma técnica praticamente abandonada no Brasil devido ao reganho de peso e por sua inferioridade de resultados ponderais e metabólicos quando comparada ao *by-pass* 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) (B). Embora existam trabalhos publicados que mostram resultados positivos sobre a remis-

são do diabetes, isso não corresponde à prática encontrada no Brasil. Além disso, há uma tendência natural à não divulgação/publicação dos resultados insatisfatórios sobre a perda de peso e inferiores na melhora das comorbidades. O estudo SOS demonstra perdas ponderais de 25% do peso corporal após dez anos do *by-pass* 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<sup>1</sup>.



Figura 1. Cirurgias antiobesidade e mecanismos de ação.

### 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, tais como desnutrição, litíase renal e insuficiência hepática.

Essa técnica foi abandonada. A versão atual e eficaz do método disabsortivo é representada pela cirurgia de derivação biliodigestiva, conhecida no Brasil como cirurgia de Scopinaro, 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 lipotoxi-

cidade) e da intensa melhora da sensibilidade à insulina. A comparação entre o *by-pass* gástrico (cirurgia de Capella) e a cirurgia de Scopinaro sobre a resistência à insulina foi feita em conjunto pelo grupo de cirurgia bariátrica da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e por um grupo italiano. Nesse trabalho, demonstrou-se que a cirurgia de Scopinaro melhora a sensibilidade à insulina de forma mais intensa que a cirurgia de Capella<sup>5</sup>. Isso, no entanto, não confere superioridade à cirurgia disabsortiva, pois as complicações crônicas, em especial a desnutrição, são mais intensas nessa cirurgia. Além disso, as taxas de remissão do diabetes parecem ser maiores na cirurgia de Capella (B).

#### CIRURGIAS HORMONOINCRETÍNICAS

A cirurgia de gastroplastia vertical com derivação jejunoileal é vista como uma evolução da gastroplastia vertical de Mason. Inicialmente se atribuíram 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 atribuí-lo ao emagrecimento tampouco à melhora da resistência à insulina<sup>6</sup>. Na verdade, atribui-se a intensa redução da ingesta 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<sup>7</sup>. Pela primeira vez, no Brasil, o grupo de Genoleze demonstrou a redução da grelina no seguimento de pacientes diabéticos<sup>8</sup>. Essa redução deve ser importante na prevenção do reganho de peso no longo prazo. A reversão do dia-

betes deve-se a um aumento da sensibilidade à insulina associado à melhora da função das células beta (Figura 1), incluindo a recuperação da primeira fase de secreção de insulina<sup>9</sup>. Essa recuperação deve-se ao aumento do hormônio gastrointestinal com ação incretínica, o peptídeo semelhante ao glucagon (*glucagon like peptide 1* [GLP-1]), secundário à derivação jejunoileal. Assim, pode-se considerar a cirurgia de Capella um procedimento com resultados positivos decorrentes da modulação de hormônios e incretinas, sendo a cirurgia padrão-ouro a pacientes obesos mórbidos diabéticos (B) (Figura 2).

Ao contrário do GLP-1, demonstrou-se queda do nível do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (*glucose-dependent insulintropic polypeptide* [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)<sup>10</sup>.

Tentando esclarecer os mecanismos pelos quais ocorre a reversão do DM2 após a cirurgia, realizou-se um estudo no qual se avaliaram peptídeo C, sensibilidade insulínica por meio do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico e teste de tolerância oral à glicose (TTOG) com dosagem de incretinas e adipocitocinas em obesos mórbidos diabéticos, na primeira e quarta semanas após a derivação biliopancreática do tipo Scopinaro. O DM2 teve resolução após uma semana da cirurgia com normalização da sensibilidade insulínica. Houve diminuição da secreção total e em jejum de insulina, com grande aumento da sensibilidade das células beta, redução do GIP, aumento do GLP-1, redução dos níveis de leptina em jejum e após TTOG. As alterações observadas ocorreram

entre uma e quatro semanas, antes de perda de peso significativa<sup>11</sup>.

Um estudo realizado com ratos diabéticos Goto-Kakizaki submetidos à exclusão duodenal, cirurgia que preserva o estômago e exclui o intestino proximal, mostrou melhora do controle glicêmico, sugerindo que o *by-pass* do intestino proximal pode ser uma opção de tratamento do DM2. Nesses animais, a resolução do DM2 não dependeu dos mecanismos relacionados à obesidade já que os ratos não eram obesos e inclusive ganharam peso após a cirurgia<sup>12</sup>.

Para testar essa hipótese, realizou-se estudo no Laboratório de Investigação em Metabolismo e Diabetes (Limed/Unicamp), no qual se submeteram à exclusão duodenal 12 indivíduos não obesos com DM2 havia menos de 15 anos, sem evidência de autoimunidade (antidescarboxilase do ácido glutâmico), com significativa produção endógena de insulina (peptídeo C acima de 1 ng/ml) e em uso de insulina. Observou-se baixa morbidade perioperatória como vômitos, constipação e náuseas. A reavaliação após 24 semanas da cirurgia demonstrou significativas quedas da glicemia de jejum (14% *versus* 7% no grupo controle), da hemoglobina glicada (de 8,78 para 7,84 no grupo de pacientes operados,  $p < 0,01$ , e de 8,93 para 8,71 no grupo controle,  $p < 0,05$  entre os grupos) e necessidade diária de insulina. Dez pacientes deixaram de usar insulina, porém mantiveram uso de hipoglicemiantes orais. Não se verificou nenhuma diferença em termos de IMC, percentual e distribuição de gordura, pressão arterial e perfil lipídico entre os grupos. Esses achados sugerem um potencial papel do intestino proximal na patogênese do DM2 e apresentam a possibilidade de uma nova alternativa terapêutica em seu manejo (D)<sup>13</sup>.

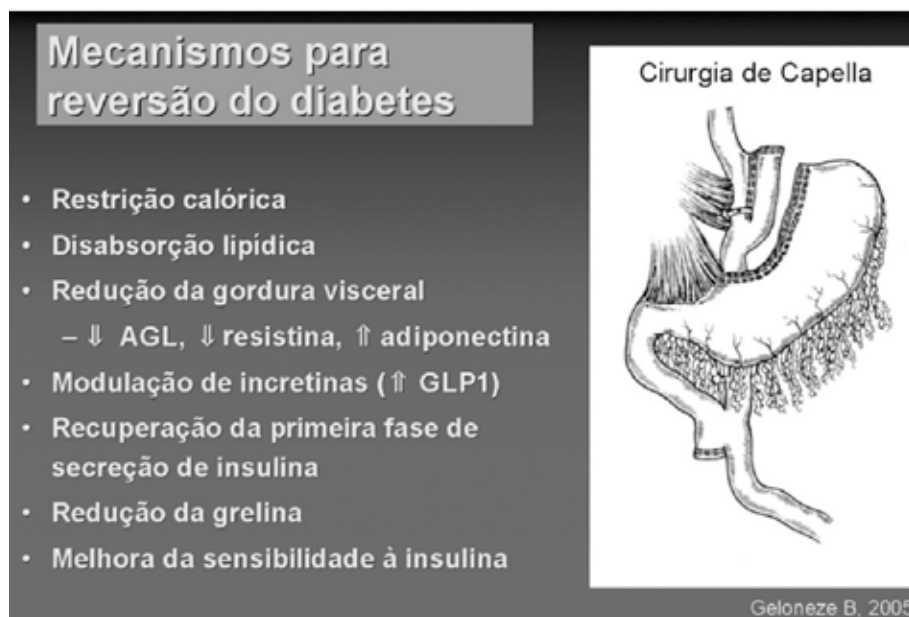


Figura 2. Mecanismos para reversão do diabetes.

## SELEÇÃO DE PACIENTES

O primeiro consenso de indicação da cirurgia bariátrica foi desenvolvido em 1986. Acrescentou-se o critério de IMC superior a 40 kg/m<sup>2</sup> à necessidade de consentimento livre e informa-

do detalhando as complicações possíveis e à exigência de atendimento e seguimento multidisciplinar de longo prazo. A pacientes com IMC maior que 35 kg/m<sup>2</sup>, na presença de comorbidades significativas com possibilidade de melhora ou reversão, indica-se cirurgia

bariátrica. Esse critério se aplica aos pacientes diabéticos do tipo 2. Uma discussão em aberto refere-se a pacientes diabéticos do tipo 2 com IMC superior a 32 kg/m<sup>2</sup>. Alguns autores advogam a indicação cirúrgica em casos selecionados. Um argumento favorável a essa discussão é que alguns pacientes mal controlados metabolicamente com IMC inferior a 35 kg/m<sup>2</sup> irão atingir esses valores ao serem mais bem controlados, por exemplo, com insulina, passando a preencher o critério vigente. Pacientes e médicos esclarecidos sobre os riscos e benefícios potenciais devem tomar tal decisão. Na dúvida, deve-se seguir o critério de seleção recomendado (Tabela 1).

Embora a cirurgia seja segura, com taxas de mortalidade abaixo de 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.

Tabela 1. Indicações e contraindicações da cirurgia bariátrica a pacientes obesos diabéticos

| Indicação sugerida a pacientes diabéticos do tipo 2     |
|---|
| IMC superior a 35 kg/m <sup>2</sup> (A)                 |
| Pacientes mais jovens (menos de 60 anos) (C)            |
| Diagnóstico recente (D)                                 |
| Falência de tratamentos clínicos para perda de peso (A) |
| Motivação elevada (B)                                   |
| Outros componentes da síndrome metabólica (D)           |
| Risco anestésico/cirúrgico aceitável (A)                |
| Pacientes com cuidados especiais ou contraindicações    |
| Doença arterial coronariana (C)                         |
| Nefropatia avançada (C)                                 |
| Compulsões alimentares (B)                              |
| Alcoolismo e drogas (A)                                 |

Continuação - Tabela 1

Tabela 1. Indicações e contraindicações da cirurgia bariátrica a pacientes obesos diabéticos

|   |
|---|
| Baixa motivação (B)                                     |
| Suporte social inadequado (C)                           |
| Indicações a se definir                                 |
| Obesidade grau I (IMC = 30 a 35 kg/m <sup>2</sup> ) (D) |
| Obesidade dos idosos (idade superior a 60 anos) (D)     |
| Diabetes do tipo 2 em adolescentes (D)                  |

## CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES

Deve-se considerar a obesidade uma doença neuroquímica, crônica e recidivante (A).

Assim, seu tratamento deve incluir abordagens de longo prazo (A). 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 de longo prazo da doença, pode alterar essa percepção.

Tem-se apontado a redução de 5% a 10% do peso corporal como eficaz em melhorar o controle do diabetes ou promover reversão da doença nas suas fases iniciais (B). No entanto, esses dados referem-se a pacientes com sobrepeso ou obesidade grau I. Nos casos

de obesidade grau III e na superobesidade (IMC superior a 50 kg/m<sup>2</sup>), essa redução, embora útil, é muito modesta para atingir os objetivos do tratamento de diabetes (C). Além disso, caso se considere o diabetes uma doença relacionada à disfunção do eixo enteroinsular, a redução de peso deixa de ser o foco único, sendo acrescida da modulação da produção prandial de insulina (C). 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 de 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 acrescidas da melhora da aparência física e das oportunidades sociais e econômicas.

Dessa forma, a potencial reversão do diabetes nesses pacientes faz que a cirurgia bariátrica deva ser considerada uma opção terapêutica a todos os pacientes obesos mórbidos diabéticos (C).

As técnicas de gastroplastia com derivação gastrojejunal (conhecida como cirurgia de Fobi-Capella) e da derivação biliopancreática (cirurgia de Scopinaro) foram aprovadas pelos órgãos regulatórios brasileiros e internacionais, são eficazes e têm seu perfil de segurança bem definido no curto e longo prazos (A).

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 (A).

| Conclusões finais   |                      |
|---|----------------------|
| Conclusão   | Grau de recomendação |
| Cirurgia bariátrica está indicada a obesos diabéticos graus II e III com controle insatisfatório e risco anestésico-cirúrgico aceitável                                     | A                    |
| A indicação da cirurgia deve ser realizada em conjunto por uma equipe multidisciplinar, composta por diabetologista (endocrinologista) e cirurgião bariátrico especializado | A                    |
| O seguimento clínico, nutricional e psicológico deve ser feito por equipe multidisciplinar  | A                    |
| A cirurgia para diabéticos obesos grau I está indicada em casos selecionados  | B                    |

## Continuação - Conclusões finais

| Conclusões finais  |                      |
|--|----------------------|
| Conclusão  | Grau de recomendação |
| Cirurgias “metabólicas” como derivação gastrojejunal apresentam resultados positivos e limitados no controle do diabetes em pacientes com sobrepeso  | B                    |
| Interposição ileal, gastrectomia vertical e dispositivo endoluminal têm resultados em estudos não controlados, carecem de reprodutibilidade e poderão ser mais bem estudados em diversas faixas de IMC | C                    |
| A mortalidade geral após cirurgia bariátrica é reduzida suplantando os riscos envolvidos   | A                    |
| As complicações micro e macrovasculares devem melhorar no longo prazo, em função da melhora do controle metabólico   | C                    |
| Omentectomia associada ou isolada pode trazer benefícios ao paciente com diabetes  | D                    |
| A cirurgia de derivação biliopancreática resulta nos maiores índices de remissão da doença   | C                    |
| Nenhum tratamento cirúrgico dispensa orientação dietético-comportamental no pós-operatório   | A                    |

## Legenda

- 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

- Bushwald 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.
- 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;55:582-55.
- Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004;351:2283-93.
- Eisenberg D, Bell RL. The impact of bariatric surgery on severely obese patients with diabetes. *Diabetes Spectrum*. 2003;16:240-5.
- 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.
- 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.
- Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE. Gastric *by-pass* for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2608-15.
- 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.
- 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.
- Alwyn S. Gastrointestinal surgery and gut hormones. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 2005;12:89-98.
- Guidone C, Manco M, Valera-Mora E, et al. Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes*. 2006;55:2025-32.
- Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Ann Surg*. 2004;239:1-11.
- Geloneze B, Geloneze SR, Fiori C, Stabe C, Tambascia MA, Chaim EA, et al. Surgery for nonobese type 2 diabetic patients: an interventional study with duodenal-jejunal exclusion. *Obes Surg*. 2009 Aug;19(8):1077-83.

# Transplante de pâncreas

O sucesso do transplante de pâncreas relaciona-se à melhora da qualidade de vida dos pacientes, não só pela dieta mais flexível, mas também pela interrupção do uso de insulina exógena e das medidas 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 o verificado nos pacientes com *diabetes mellitus* (DM) hiperlábil.

Em relação às complicações crônicas, não há dados de medicina baseada em evidências que comprovem a capacidade de o transplante em revertê-las. Entretanto, vários trabalhos sugerem que a estabilização ou mesmo a reversão dessas complicações possa ocorrer, principalmente as relacionadas a neuropatia e microangiopatia. Também não existem dados na literatura para determinar se o transplante realizado precocemente pode prevenir tais complicações.

Os pacientes transplantados necessitam de imunossupressão contínua, o que pode acarretar inúmeros efeitos colaterais. Portanto, deve-se avaliar seu benefício comparado à 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 à dos centros de maior experiência, deve ser inferior a 5% no primeiro ano após o transplante. A morbidade relaciona-se principalmente a processos infecciosos e complicações cardiovasculares.

De preferência, deve-se realizar transplante de pâncreas em centros terciários que já apresentem experiência em transplante renal.

Veja a seguir as indicações para o transplante de pâncreas:

- Indica-se transplante simultâneo de pâncreas e rim a pacientes com DM do tipo 1 (DM1) ou insulinodependentes com insuficiência renal em nível dialítico ou na sua iminência. Essa modalidade apresenta os melhores resultados tanto em termos de sobrevida do paciente como do enxerto. A melhora na qualidade de vida é marcante.

- Recomenda-se transplante de pâncreas após rim a pacientes com DM1 ou insulinodependentes submetidos a transplante renal, com sucesso, com *clearance* de creatinina superior a 55 a 60 ml/minuto e que apresentem dificuldade para obter controle glicêmico rígido ou hipoglicemias assintomáticas, apesar de estarem em tratamento intensivo individualizado e supervisionado por profissional com experiência nessa modalidade de terapia. A perda de 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, tendo como base a possibilidade de interromper essa progressão ou mesmo revertê-la, principalmente neuropatia e retinopatia em fase não proliferativa. Não existem evidências baseadas em medicina para essas indicações, embora vários trabalhos demonstrem melhora de complicações crônicas, da sobrevida e da qualidade de vida.

- Aconselha-se transplante isolado de pâncreas a pacientes com DM1 ou insulinodependentes, com história de crises frequentes de descompensações em hipoglicemias e/ou hiperglicemias, apesar de orientação e tratamento intensivo individualizado por profis-

sionais com experiência nessa modalidade de terapia. A presença de hipoglicemias assintomáticas é a principal indicação para o transplante isolado de pâncreas. Outra potencial indicação é a pacientes que apresentem problemas clínicos e emocionais com a terapia exógena de insulina que os incapacitem a ter uma vida normal. Os candidatos devem apresentar *clearance* de creatinina superior a 70 ml/min, em razão do esperado declínio na função renal associado à utilização de inibidores de calcineurina. As indicações relacionadas à 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.

- Apesar da melhora dos resultados, 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. Em razão de problemas técnicos, em geral esses pacientes apresentam peso normal ou baixo peso, e não utilizam altas doses

de insulina (menos de 0,7 unidade/kg). Apesar de ser um método pouco invasivo em comparação ao transplante de órgão total, demanda alta tecnologia para a purificação das ilhotas e geralmente são necessárias duas ou mais infusões de ilhotas para obter insulinoindpendência. Após cinco anos do transplante, a taxa de pacientes isentos de utilizar insulina exógena é de cerca de 11%. 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 (Tabela 1).

Tabela 1. Transplante de pâncreas atualmente oferece excelente sobrevida ao paciente e ao enxerto

|  |        |
|--|--------|
| Imunossupressão deve incluir terapia de indução, inibidores de calcineurina, micofenolato mofetil ou derivado e esteroides   | Grau A |
| Drenagem exócrina entérica é superior à vesical  | Grau B |
| Transplante simultâneo de pâncreas e rim é altamente custo-efetivo   | Grau 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 | Grau C |

### Conclusões finais

| Conclusão  | Grau de recomendação |
|--|----------------------|
| O transplante simultâneo de pâncreas e rim apresenta 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                    |

### Legenda

- 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. Robertson RP, Davis C, Larsen J, Stratta R, Sutherland DER. Pancreas and islet transplantation for patients with *diabetes mellitus* (technical review). *Diabetes Care*. 2000;23:112-6.
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. Frank A, Deng S, Huang X, Veldeohlu E, Bae Y, Liu C, et al. Transplantation for type I diabetes. Comparison of vascularized whole-organ pancreas with isolated pancreatic islets. *Annals of Surgery*. 2004; 240(4):631-43.
5. Sa JR, Gonzalez AM, Melaragno CS, Saitovich D, Franco DR, Rangel EB, et al. Pancreas and islet transplantation in patients with *diabetes mellitus*. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(2):355-66.

# Indicações e uso da bomba de infusão de insulina

A partir do final da década de 1970<sup>1</sup>, as bombas de infusão de insulina (BIs) começaram a ser usadas em estudos como o Diabetes Control Complications Trial (DCCT)<sup>2</sup> e, a partir do final da década de 1980, em grande número de pacientes como recurso para obter e manter o controle rígido dos níveis glicêmicos de pessoas com *diabetes mellitus* do tipo 1 (DM1)<sup>3</sup>.

Tais aparelhos permitem 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 das refeições e a viagens<sup>4</sup>.

Atualmente, no Brasil, dispõe-se de bombas de infusão de dois fabricantes de bombas de insulina, o laboratório Roche e o Medtronic. O laboratório Roche comercializa as bombas HTronplus® e Accu-Chek Spirit®, enquanto o Medtronic disponibiliza os modelos MiniMed 508® e Paradigm® 715, 720, 515 e 520. Todos os equipamentos apresentam similaridades quanto a tamanho, diferenciando-se em relação a diferentes tipos de cateteres utilizados, funções de operação, alarmes e controle dos botões<sup>4</sup>.

Recentes avanços nas bombas de infusão incluem *software* programado para corrigir o *bolus* de insulina, com base na taxa de carboidratos, a partir da transmissão do registro da glicose sanguínea para a bomba<sup>5</sup>. Atualmente, existe no mercado brasileiro uma BI, a Paradigm® 722, do Laboratório Medtronic, que faz a conexão (sem fio) com um sistema de monitorização contínua de glicose<sup>6</sup> em tempo real, porém a conduta em relação ao cálculo da dose de insulina, assim como a liberação de insulina, depende sempre da decisão e da liberação de insulina pelo 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 CSII (continuous subcutaneous insulin infusion system) são um dispositivo mecânico com comando eletrônico do tamanho de um celular, que têm, aproximadamente, 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)<sup>4</sup>.

Os análogos ultrarrápidos (lispro, asparte)<sup>7-9</sup> 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 comparados a ela<sup>4</sup>. A bomba de insulina deve ser utilizada ao longo de 24 horas e desconectada duran-

te o banho, pois não é à prova de água (embora exista um modelo que pode ser utilizado em banhos de piscina ou de mar, mas observando-se as recomendações do fabricante). As bombas de insulina possuem 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 e possuem diferentes comprimentos. Há duas formas de implantação (90° ou angulada) da agulha e seu comprimento varia de 6 a 17 mm, dependendo do tipo de inserção<sup>4</sup> utilizada e da quantidade de tecido celular subcutâneo (TCS).

Deve-se trocar o cateter a cada três dias e o conjunto completo de infusão, cateter e cânula, a cada seis dias, para evitar reações alérgicas, infecções no sítio de inserção ou obstruções. O reservatório de insulina deve ser trocado tão logo acabe a insulina que ele contém.

As bombas de insulina apresentam dois tipos de liberação de insulina: infusão basal e de *bolus* (de refeição e corretivo).

A infusão basal é pré-programada pelo médico assistente e geralmente representa de 40% a 60% da dose total de insulina/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. Para um grande número de pacientes adultos, as doses basais oscilam em torno de 0,01 a 0,015 unidade/insulina/hora e as taxas basais são ajustadas empiricamente com base nos valores de monitorização de glicose, podendo essa infusão consistir em doses constantes ou variáveis, até a cada hora (geralmente de três a oito basais diferentes no dia), e adaptando-se às diferentes necessidades de insulina nos

diversos períodos do dia, como maior quantidade no período do fenômeno do alvorecer e do entardecer, menor no início da madrugada e durante o período das nove às 12 horas<sup>10</sup>.

O *bolus* de refeição é liberado pelo paciente, conforme a quantidade de carboidratos a ser ingerida toda vez que se consumir carboidrato e, em média, usa-se uma unidade de insulina para cada 10 a 20 g de carboidratos ingeridos; para crianças pequenas, a dose pode ser de até uma unidade de insulina para 40 g de carboidrato; em pacientes obesos e no café da manhã, chega-se a usar até uma unidade de insulina para 5 g de carboidratos. Utiliza-se o *bolus* corretivo para corrigir a hiperglicemia, o qual leva em conta a sensibilidade à insulina, que é individual. Tal sensibilidade determina o quanto a glicemia de um indivíduo deve diminuir. Com uma 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 maior ou menor resistência dele em particular.

## VANTAGENS DA TERAPIA COM BOMBA DE INFUSÃO DE INSULINA

Entre as vantagens do uso das bombas de infusão de insulina (BIs), comparadas à terapia com múltiplas doses de insulina (MDIs), destaca-se a absorção mais previsível com o uso de análogos de insulina de ação ultrarrápida em relação às insulinas *neutral protamine Hagedorn* (NPH)<sup>11</sup> e *glargina*<sup>12</sup>.

A utilização 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 BIs são muito precisas, pois liberam a quantidade exata programada, com doses muito pequenas, como 0,1 U/h, ou nenhuma insulina, por algumas horas, o que é particularmente útil em lactentes ou crianças muito pequenas. Dessa forma, é possível alcançar melhor controle glicêmico com menos hipoglicemias graves e/ou assintomáticas<sup>13-16</sup>, com melhora da qualidade de vida<sup>15-18</sup>.

Os pacientes em uso de BIs exibem menores variações glicêmicas ao longo do dia e, portanto, podem apresentar redução na dose total de insulina diária de até 20%<sup>3,18-20</sup>. Administrações frequentes na forma de *bolus* se associam a melhor controle glicêmico<sup>17</sup>. No entanto, há poucas evidências quanto aos benefícios relativos às complicações micro e macrovasculares com as BIs<sup>15</sup>.

Um dos problemas de utilizá-las por muito tempo é que principalmente adolescentes podem começar a esquecer o *bolus* de insulina quando se alimentam, o que resulta em piora do controle glicêmico<sup>21</sup>.

Para os pacientes em uso de CSII, o custo é um fator importante a se considerar, já que gastam em 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, fator que deve ser levado em conta quando da sua indicação.

## INDICAÇÕES PARA O USO DA BOMBA DE INFUSÃO DE INSULINA

Tanto a BI 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<sup>20,22-24</sup>.

Pickup e Keen julgam que essa te-

rapêutica deve ser reservada a pacientes com problemas específicos, como crises imprevisíveis de hipoglicemia e fenômeno do alvorecer<sup>19</sup>. 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 candidatas ao uso de bomba de insulina.

Outros estudos indicam que se deve considerar essa terapêutica uma alternativa viável para crianças de qualquer idade<sup>25-27</sup>. Estudos que avaliam o controle metabólico com BII – comparado 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<sup>28</sup>.

Atualmente se consideram que as indicações para o uso da bomba de infusão de insulina são:

- dificuldade para normalizar a glicemia, apesar da monitorização intensiva<sup>29</sup>, e controle inadequado da glicemia, com grandes oscilações glicêmicas;
- ocorrência do fenômeno do alvorecer (*dawn phenomenon*);
- pacientes com hipoglicemias noturnas frequentes e intensas<sup>30</sup>;
- indivíduos propensos à cetose<sup>17</sup>;
- hipoglicemias assintomáticas<sup>31</sup>;
- gravidez e/ou mulheres com

diabetes que planejam engravidar, sobretudo aquelas que não alcançaram controle metabólico adequado<sup>19</sup>;

- grandes variações da rotina diária;
- adolescentes com transtornos alimentares<sup>17</sup>;
- pacientes com dificuldade para manter esquemas de múltiplas aplicações ao dia;
- desejo de um estilo de vida mais flexível;
- atletas competidores<sup>17</sup>;
- complicações microvasculares e/ou fatores de risco para complicações macrovasculares<sup>17</sup>.

O uso de BII por pacientes com DM2 permanece em discussão e estudos têm mostrado os benefícios referentes aos efeitos de curta duração e em curto prazo. Entre eles, destacam-se melhora do controle glicêmico, efeitos benéficos no sistema fibrinolítico (inibidor do ativador do plasminogênio) e melhora da disfunção endotelial (moléculas de adesão).

Os efeitos em longo prazo são decorrentes principalmente da melhora dos níveis glicêmicos e consequente superação da glicotoxicidade causada pela falha terapêutica com o uso de antidiabéticos orais ou esquema de duas ou mais aplicações de insulina<sup>15,32</sup>. Pacientes que apresentam pouca reserva de células beta em razão da longa evolução da doença (comportamento semelhante ao do DM1) ou mulheres com DM2 que engravidaram podem se beneficiar com essa terapia.

## CONTRAINDICAÇÕES 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 de 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 glicemia capilar no mínimo três vezes ao 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 fazer a correção com o *bolus*. Efetua-se o ajuste da insulina basal pela glicemia capilar no jejum e antes das refeições. O *bolus* é ajustado por meio das glicemias capilares pós-prandiais<sup>4,5</sup>.

O mau funcionamento das BIIs é infrequente, os eventos que podem ocorrer mais comumente, principalmente naqueles pacientes em início de uso do equipamento ou que não trocam os cateteres e agulhas corretamente, são a obstrução parcial ou total do cateter. Nas situações de funcionamento da BII, a insulina ultrarrápida, na seringa ou na caneta de insulina, deve ser prontamente utilizada antes do início dos sinais de cetoacidose diabética<sup>33</sup> e o conjunto cateter e agulha, trocados prontamente. No caso da falha da bomba, indica-se o uso de insulina de ação prolongada, na mesma dose/dia da insulina basal, além da aplicação do *bolus* de insulina ultrarrápida, por caneta, nas mesmas doses e usando os mesmos cálculos de quando se utiliza a bomba, para as correções e antes das refeições<sup>4</sup>.

Os usuários de BIIs, sobretudo crian-

ças e adolescentes, podem diminuir ou suspender a infusão basal de insulina durante os exercícios e programar outra taxa de infusão basal na madrugada, para reduzir o risco de hipoglicemia<sup>5,6,17</sup>. Em crianças que apresentam a fase de lua de mel, deve-se utilizar diluentes compatíveis, para diluir a insulina durante a infusão (disponível para insulina asparte)<sup>17</sup>.

Na literatura, há poucos estudos que

avaliaram as consequências em longo prazo do uso de BIs em crianças, com relação a controle metabólico<sup>16</sup>, complicações, funções psicossocial e neurocognitiva, status nutricional e estresse familiar<sup>27</sup>.

Tem-se verificado lipodistrofia associada a análogos de ação ultrarrápida nos usuários de BI<sup>34</sup>. Em todos os esquemas de insulinização intensiva, observou-se ganho de peso tanto nos pacientes em uso de BI

quanto naqueles que utilizam MDI<sup>4</sup>.

## ABANDONO DE USO DE BOMBA DE INFUSÃO DE INSULINA

Os motivos mais comuns para abandonar a bomba de infusão de insulina são inabilidade para usá-la, falta de suporte familiar em adolescentes<sup>35</sup>, custos do tratamento ou distorção de imagem corporal.

| Conclusões finais  |                      |
|--|----------------------|
| Conclusão  | Grau de recomendação |
| Tanto a BI 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 com melhor qualidade. | B                    |
| Entre as vantagens do uso das BIs comparadas à 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                    |
| O uso das insulinas ultrarrápidas apresenta 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 BI 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 BI uma alternativa viável para crianças de qualquer idade.   | D                    |

### Legenda

- 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. 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, Weinzimmer SA. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin*

Pract. 2006;74(suppl. 2):S112-5.

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, Pflutzner A, Trautmann M, Harzer O, Sauter K, Landgraf R. Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment: results of a multicenter trial German Humalog-CSII Study Group. *Diabetes Care*. 1999;22(5):784-8.

9. Schmauss S, König 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 (ed.). *Therapy for diabetes mellitus and related disorders*. 4. 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):S116-8.

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 (eds.). *Difficult diabetes*. Oxford: Blackwell Science, 2001. p. 205-21.

24. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio 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):e1244-9.

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, Laurssen T, Jorgensen C, Smedegaard JS, et al. Overnight CSII as supplement to oral anti-diabetic 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. 3. ed. San Diego: Torrey Pines, 2000.

# Educação do paciente com *diabetes mellitus*

A educação é um elemento crítico no cuidado de todos os pacientes portadores de diabetes, sendo necessária para obter melhores resultados com o tratamento instituído. A diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) para a Educação em Diabetes tem como objetivo orientar os educadores a utilizar um currículo baseado em evidências científicas e definir as qualidades indispensáveis de um programa de educação.

## DEFINIÇÃO E OBJETIVOS

A educação em diabetes é um processo contínuo de facilitação de conhecimento e desenvolvimento de habilidades necessárias ao autocuidado e ao gerenciamento do diabetes. Esse processo deve incorporar as necessidades, objetivos e experiência de vida do indivíduo portador de diabetes, levando em consideração as evidências científicas.

Os objetivos da educação incluem a capacitação do indivíduo para decisões adequadas ante diversas situações, comportamento de autocuidado adequado e solução dos problemas mais comuns do dia a dia, com a finalidade de melhorar os resultados clínicos.

## EVIDÊNCIAS DA EFETIVIDADE DA EDUCAÇÃO DO PACIENTE COM DIABETES

A educação é fundamental para o sucesso do manejo do diabetes (D)<sup>1-9</sup>.

Existem evidências de que intervenções com programas de educação para crianças e adolescentes com diabetes apresentam benefício moderado no controle glicêmico, com efeitos mais significativos nos resultados psicossociais (A)<sup>10-13</sup>.

Para maximizar a efetividade do tratamento convencional e o manejo com tecnologia avançada (incluindo automonitorização de glicemia, análogos de insulina e bomba com sistema de infusão contínua de insulina SC), é aconselhável encontrar-se disponível uma estrutura de educação para os portadores de diabetes e seus cuidadores (D)<sup>2,4,5,7</sup>.

Os profissionais da saúde necessitam de treinamento especializado nas técnicas e princípios da prática de educação para promover o autocuidado, para implementar uma abordagem de mudança comportamental com sucesso (C,D)<sup>14-16</sup>.

Intervenções de educação baseadas em princípios teóricos psicoeducacionais que integram a rotina de cuidados clínicos e técnicas cognitivocomportamentais, utilizando novas tecnologias no cuidado do diabetes com o uso de mensagens de texto pelo celular como veículo de motivação, têm se mostrado mais efetivas (A,C)<sup>10,13,17,18</sup>.

Com relação à educação para adultos portadores de diabetes tipo 2, a literatura mostra que é efetiva para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida

avaliada em curto prazo (A)<sup>19-25</sup>.

Os programas devem ser apropriados para a idade e o nível cultural do paciente, com preferência para a educação em grupo, que apresenta melhor relação custo-efetividade (A)<sup>22,24,26</sup>.

O conteúdo e a forma de divulgação da educação estruturada necessitam de uma revisão periódica, de forma que as mudanças na tecnologia e manejo do diabetes estejam de acordo com a prática local (D)<sup>2,6,7,13</sup>.

A avaliação de um programa de educação é essencial e deveria focar nos resultados obtidos, como a melhora da adaptação psicossocial, a realização dos objetivos selecionados pelo próprio paciente para melhorar gerenciamento do diabetes e impacto no controle glicêmico (D)<sup>10-13</sup>.

## DIRETRIZES

### ORGANIZAÇÃO DOS SERVIÇOS PARA PROMOVER A EDUCAÇÃO EM DIABETES

As instituições deverão ter a documentação da estrutura organizacional, incluindo a declaração da missão e metas que poderão resultar na melhor eficácia e efetividade do programa de educação a ser desenvolvido<sup>27</sup>.

Esse documento deverá conter a função de cada membro da equipe da instituição e determinar as necessidades de educação da população-alvo para focar os recursos existentes e maximizar os benefícios de saúde.

Deverá ser designado um coordenador com experiência acadêmica no cuidado de doenças crônicas, para revisar o planejamento e supervisionar a implementação do programa, além de avaliar a efetividade deste. O papel do coordenador é essencial para gerenciar e assegurar a qualidade do programa a longo prazo.

## PROCESSO DE EDUCAÇÃO

Um programa de educação em diabetes deve iniciar-se com a capacitação dos profissionais de saúde envolvidos para o manejo do diabetes e a melhor maneira de educar os pacientes nas diferentes fases da vida. O trabalho deve ser interdisciplinar<sup>28</sup>.

Em todas as situações, prefere-se aprendizado ativo, portanto o educador deve estabelecer as maiores necessidades do indivíduo 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 deve ser multidisciplinar, constituída, no mínimo, por uma enfermeira e uma nutricionista, a equipe pode também ser composta de especialistas de exercício, profissionais especializados em psicologia comportamental, farmacêuticos, especialistas em podologia e médicos coletivamente qualificados para ensinar.

O programa deve conter a documentação dos objetivos e a avaliação dos resultados obtidos, de acordo com as seguintes categorias:

- imediatos: aumentar o conhecimento;
- intermediários: desenvolver atitudes que levam 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 complicações crônicas.

O processo deve ser contínuo para atingir todas as categorias de resultados.

A avaliação deve incluir dados demográficos (idade, sexo), história médi-

ca relevante, conhecimento em diabetes, crenças e atitudes quanto à saúde pessoal, comportamentos, habilidade para o aprendizado, nível cultural, limitações físicas existentes, suporte familiar e nível socioeconômico.

A documentação adequada com 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)<sup>29</sup>.

Embora a educação seja necessária para atingir as metas em curto prazo, não é suficiente para sustentar o autocuidado com diabetes ao longo da vida do indivíduo. Após seis meses da intervenção, melhora inicial do controle metabólico e mudança de comportamento em relação à doença poucas vezes se mantêm. Portanto, é necessário que se planeje reforço contínuo das metas e objetivos do paciente por parte de toda a equipe de saúde envolvida na educação em diabetes<sup>21</sup>.

## AValiação DOS RESULTADOS

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 a resultados clínicos adquiridos no controle da glicemia, do perfil lipídico e da pressão arterial.

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<sup>30</sup>:

- prática de exercício regular;
- mudança de hábito alimentar;

- automonitoração da glicemia capilar;
- adesão à posologia da medicação;
- redução dos riscos das complicações agudas e crônicas;
- automanejo nos dias de doenças rápidas, viagens e situações especiais
- com capacidade de corrigir hipo e hiperglicemias;
- boa adaptação psicossocial.

| Conclusões finais   |                      |
|---|----------------------|
| Conclusão   | Grau de recomendação |
| A educação para adultos portadores de diabetes do 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 princípios da prática de educação para promover autocuidado e mudança comportamental   | C, D                 |
| O conteúdo e forma de divulgação da educação necessitam de uma revisão periódica, de forma que as mudanças na tecnologia e 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, têm se mostrado mais efetivas   | A, C                 |
| Programas apropriados para a idade e 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 (incluindo automonitoração de glicemia, análogos de insulina e bomba com sistema de infusão contínua de insulina SC), é aconselhável encontrar-se disponível uma estrutura de educação para os portadores de diabetes e seus cuidadores | D                    |

#### Legenda

- 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. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007. Swift PGF. Diabetes education. Pediatric Diabetes. 2007;8:103-9.
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. Type 1 diabetes in children and adolescents, Canadian Diabetes Association e-guidelines [WWW document]. 2003. Available in: <<http://www.diabetes.ca/cpg2003/chapters.aspx>>.
4. Australian Paediatric Endocrine Group. Clinical practice guidelines: Type 1 diabetes in children and adolescents [WWW document], 2004. Available in: [http://www.chw.edu.au/prof/services/endocrinology/apeg/apeg\\_handbook\\_final.pdf](http://www.chw.edu.au/prof/services/endocrinology/apeg/apeg_handbook_final.pdf)
5. 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. Available in: <[URL http://www.nice.org.uk/pdf/CG015NICEguideline.pdf](http://www.nice.org.uk/pdf/CG015NICEguideline.pdf)>.
6. Mensing C, Boucher J, Cypress M, et al. National standards for diabetes self-management education. Diabetes Care. 2005;28(suppl. 1):S72–S79.
7. Diabetes UK and Department of Health

th. Structured patient education in diabetes. Report from the Patient Education Working Group [WWW document], 2005. Available in: <<http://www.dh.gov.uk/publications>>.

8. National Institute for Clinical Excellence UK (NICE). Guidance on the use of patient education models [WWW document], 2003. Available in: <<http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=TA060guidance>>.

9. IDF Consultative Section on Diabetes Education (DECS). International curriculum for diabetes health professional education. Brussels: International Diabetes Federation, 2002. Available in: <<http://www.idf.org>>.

10. Murphy HR, Rayman G, Skinner TC. Psycho-educational interventions for children and young people with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2006;23:935-43.

11. 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.

12. 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 randomised controlled trials. *Br Med J*. 2006;333:65-8.

13. Northam EA, Todd S, Cameron FJ. Interventions to promote optimal health outcomes in children with type 1 diabetes – Are they effective? *Diabet Med*. 2006;23: 113-21.

14. Doherty Y, James P, Roberts S. Stage of change counseling, chapter 5. In: Snoek FJ, Skinner TC (eds.). *Psychology in diabetes care*. Chichester: John Wiley, 2000. p. 99-139.

15. Knowles JA, Waller H, Eiser C, et al. The development of an innovative educational curriculum for 11-16 yr old children with type 1 diabetes (T1DM). *Pediatr Diabetes*. 2006;7:322-8.

16. Kyriacou C. *Essential teaching skills*. 2. ed. Cheltenham: Nelson Thornes, 1998.

17. Franklin VL, Waller A, Pagliari C, Greene SA. A randomized controlled trial of Sweet Talk, a textmessaging system to support young people with diabetes. *Diabet Med*. 2006;23:1332-8.

18. Howells L, Wilson AC, Skinner TC, et al. A randomized control trial of the effect of negotiated telephone support on glycaemic control in young people with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2002;19:643-8.

19. Brown SA. Interventions to promote diabetes self-management: state of the science. *Diabetes Educ*. 1999;25(suppl. 6):52-61.

20. 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.

21. Norris SL, Lau J, Smith SJ, Schmid CH, Engelgau MM. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis on the effect on glycemic control. *Diabetes Care*. 2002;25:1159-71.

22. Norris SL. Self-management education in type 2 diabetes. *Practical Diabetology*. 2003;22:713.

23. Gary TL, Genkinger JM, Guallar E, Peyrot M, Brancati FL. Meta-analysis of randomized educational and beha-

vioral interventions in type 2 diabetes. *Diabetes Educ*. 2003;29:488-501.

24. 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 Rev*. 2005;(2):CD003417.

25. 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

26. Rickheim PL, Weaver TK, Flader JL, Kendall DM. Assessment of group *versus* individual education: a randomized study. *Diabetes Care*. 2002;25:269-74.

27. Bardsley J, Bronzini B, Harriman K, Lumber T. CQI: A step by step guide for quality improvement in diabetes education. Chicago: American Association of Diabetes Educators, 2005.

28. American Association of Diabetes Educators (AADE). Individualization of diabetes self-management education. *Diabetes Educ*. 2002;28:741-9.

29. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Joint Commission International Standards for Disease or Condition-Specific Care. 1. ed. Oakbrook Terrace: Joint Accreditation on Healthcare Organizations, 2005.

30. Funnell MM, Brown TL, Childs BP, Haas LB, Hosey GM, Jensen B, et al. National standards for diabetes self-management education standard and review. *Diabetes Care*. 2009;32(suppl. 1):S87-S94.

# Transtornos alimentares no paciente diabético: diagnóstico e conduta

Transtornos alimentares caracterizam-se por severos distúrbios no comportamento alimentar. De acordo com as doenças psiquiátricas (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders* [DSM-IV] e Classificação Internacional de Doenças [CID-10]), classificam-se como anorexia, bulimia e transtorno compulsivo alimentar periódico (TCAP) (D)<sup>1</sup> (Quadro 1).

A prevalência de portadores de *diabetes mellitus* do tipo 1 (DM1) adolescentes e nas jovens adultas que possuem transtornos é de cerca de 7% a 11% (A,B)<sup>2,3</sup> e nos portadores do tipo 2 (DM2) varia de 6,5% a 9%. A bulimia e os transtornos alimentares não especificados (eating disorders not otherwise specified [EDNOS]) variedade “compulsiva purgativa” são mais prevalentes nos pacientes com DM1 e TCAP, nos com DM2 (cerca de 59,4%) (A,C)<sup>4,5</sup>.

Comorbidades psiquiátricas podem estar presentes, agravando o quadro clínico dos transtornos alimentares, como depressão, ansiedade e distúrbios de personalidade (C)<sup>6</sup>.

As consequências dos transtornos alimentares são severas, podendo levar até a óbito e, no caso dos portadores de diabetes, podem ser a causa do mau controle e do surgimento mais precoce de complicações crônicas (A)<sup>7</sup>.

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)<sup>8</sup>. Na presença de transtornos alimentares, ocorre mau controle metabólico (níveis mais altos de hemoglobina glicada [HbA1c]), atraso de crescimento e puberal, cetoacidoses recorrentes e a instalação de complicações crônicas mais precoces, especialmente retinopatia diabética (B)<sup>9</sup>.

## ANOREXIA

É representada por distorção da imagem corporal, em que ocorre medo mórbido de engordar e, muitas vezes, diminuição e/ou seleção de alimentos. Há perda de peso importante, geralmente maior que 15% do peso ideal, caracterizando-se por índice de massa corporal (IMC) inferior ou igual a 17,5 kg/m<sup>2</sup>. No sexo feminino, um sinal importante para o diagnóstico é a presença de amenorreia durante um período igual ou superior a três meses e, no masculino, diminuição da libido (B)<sup>10</sup>.

Em pacientes 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 ocasionar episódios hipoglicêmicos, nos quais se deve observar a duração da atividade, já que a hipoglicemia pode ser tardia (quatro a cinco horas após). Quando a anorexia é do tipo purgativo, reali-

zam-se 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 cetoadicose diabética (B,C)<sup>11,12</sup>. Quando os níveis de glicemia estão elevados de forma crônica, também podem ocorrer períodos de amenorreia ou alteração da menstruação.

## BULIMIA

A bulimia nervosa é o transtorno alimentar mais frequente em pacientes diabéticas 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,C)<sup>1,2,8,9</sup>. Na bulimia, ocorre tentativa de compensação após a ingestão alimentar, dividindo-se 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. Podem ocorrer também a prática de vômitos, uso de laxantes enemas e/ou diuréticos (B)<sup>9,11</sup>.

A omissão de insulina está incluída como “uso impróprio de medicamentos para a perda de peso” no DSM-IV para os critérios de bulimia e transtorno alimentar não especificado (Tane) (A)<sup>1</sup>. A forma não purgativa caracteriza-se pela prática de atividade física excessiva, obtendo também perda de peso.

Geralmente, o paciente apresenta IMC normal ou até mesmo compatível com sobrepeso.

Diabéticos com bulimia apresentam maior frequência de internações em razão de complicações agudas,

como episódios recorrentes de cetoadicose, hipoglicemias graves e também complicações crônicas, especialmente retinopatia (B,C)<sup>8,9</sup>.

## TRANSTORNO COMPULSIVO ALIMENTAR PERIÓDICO

É mais comum em pacientes com DM2, podendo associar-se a quadro de sobrepeso ou obesidade, ou mesmo precedê-lo (C)<sup>5</sup>. Tem-se relatado TCAP em um terço dos indivíduos que estão em tratamento para controlar

peso e a prevalência nos diabéticos estudada em vários grupos é variável: 30% a 59,4% (A)<sup>4</sup>. Pacientes com TCAP comem compulsivamente, mas não fazem nenhuma prática compensatória, apresentando grande sentimento de culpa posteriormente (A)<sup>1</sup>.

Tal fato dificulta o controle do diabetes e a perda de peso, promovendo, de forma mais precoce, o aparecimento de complicações agudas e crônicas, em que 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 associar-se à insulinoterapia efetiva e intensiva no momento do diagnóstico; durante períodos de mau controle metabólico, geralmente há perda de peso; para algumas meninas, no período pré-puberal ou puberal, tal perda pode ser plenamente desejável; a introdução de insulina ou a melhora do controle metabólico (glicêmico) leva a ganho de peso, afetando negativamente a adolescente (A,C)<sup>7,8</sup>.

Manejo nutricional do diabetes: dietas mais tradicionais para controlar o 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 (C)<sup>13,14</sup>.

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% a 39% omitem ou reduzem a dose de insulina como forma de perder peso (A)<sup>15</sup> (Tabelas 1 e 2).

## DSM-IV

Tabela 1 . Critérios diagnósticos para F50.0-307.1 - Anorexia nervosa

Recusa a manter o peso corporal em um nível igual ou acima do mínimo normal adequado à idade e à altura (por 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.

Continuação - Tabela 1

Tabela 1 . Critérios diagnósticos para F50.0-307.1 - Anorexia nervosa

Nas mulheres pós-menarca, com 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, por 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 F50.2 - 307.51 Bulimia nervosa

A. Episódios recorrentes de compulsão periódica: um episódio de compulsão periódica caracteriza-se por ambos os seguintes aspectos:

- 1) ingestão, em um período limitado de tempo (por ex., dentro de um período de duas horas), de uma quantidade de alimentos definitivamente maior do que a maioria das pessoas consumiria durante um período similar e sob circunstâncias similares;
- 2) sentimento de falta de controle sobre o comportamento alimentar durante o episódio (por ex., 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 duas vezes por semana, por três meses. D. A autoavaliação é indevidamente influenciada pela forma e 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.

## TANE OU SEM OUTRA ESPECIFICAÇÃO

Tabela 2. F50.9 - 307.50 - Tane

A categoria Tane sem outra especificação serve para transtornos da alimentação que não satisfazem os critérios para qualquer transtorno alimentar específico.

Exemplos:

1. Mulheres para as quais são satisfeitos todos os critérios para anorexia nervosa, exceto que as menstruações são regulares.
2. São satisfeitos todos os critérios para anorexia nervosa, exceto que, apesar de perda de peso significativa, o peso atual do indivíduo está na faixa normal.
3. São satisfeitos todos os critérios para bulimia nervosa, exceto que a compulsão periódica e os mecanismos compensatórios inadequados ocorrem menos de duas vezes por semana ou por menos de três meses.
4. Uso regular de um comportamento compensatório inadequado por um indivíduo de peso corporal normal, após consumir pequenas quantidades de alimento (por ex., vômito autoinduzido após o consumo de dois biscoitos).
5. Mastigar e cuspir repetidamente, sem engolir, grandes quantidades de alimentos.
6. Transtorno de compulsão periódica: episódios recorrentes de compulsão periódica na ausência do uso regular de comportamentos compensatórios inadequados, característico de bulimia nervosa.

## CONDUTA TERAPÊUTICA

Quanto mais precocemente o trans-

torno alimentar for diagnosticado e tratado, melhor o prognóstico de cura.

Deve-se determinar, no momento do

diagnóstico, se há risco de morte e necessidade de hospitalização.

O tratamento deve ser feito com

equipe multiprofissional, sendo a presença de nutricionista fundamental ao acompanhamento do paciente e em torno da reeducação sobre o alimento. Além disso, há necessidade de tratamento psicoterápico individual visando a trabalhar autoestima e imagem corporal e estabelecer apoio psicológico à família (D)<sup>16,17</sup>.

Na anorexia, a terapia envolve três fases principais: restituição do peso perdido, utilizando-se, quando necessário, suplementos alimentares e reposição vitamínica; 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 interromper a atividade física (D)<sup>16</sup>.

Deve-se evitar medicações antidepressivas na fase inicial do tratamento, pois a recuperação corporal também

diminui os sintomas de depressão. Quando necessário, os indicados são os inibidores de recaptção da serotonina (IRSs) (B,D)<sup>16-18</sup>.

Na bulimia, o primeiro objetivo do tratamento consiste em reduzir os comportamentos de compulsão alimentar e purgativos. Indicam-se psicoterapia individual, principalmente a cognitivo-comportamental ou interpessoal, e terapia familiar como as mais efetivas no tratamento do quadro de bulimia. Deve-se associar o tratamento psicoterápico ao medicamentoso para melhorar o comportamento de compulsão-purgação. Os IRSs, como a fluoxetina, são úteis para tratar depressão, ansiedade, obsessões e, em doses mais elevadas (por ex.: 60 a 80 mg), são considerados seguros e ajudam a reduzir a compulsão não só na bulimia, mas também nos quadros de TCAP (D)<sup>16,17</sup>.

Também se tem utilizado o topira-

mato, fármaco estabilizador do humor, como coadjuvante no tratamento do quadro de compulsão alimentar (A, B, D)<sup>17-19</sup>.

Indivíduos com transtornos alimentares frequentemente não reconhecem ou admitem que estão doentes. Isto 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 da retinopatia, nefro e neuropatia diabéticas. É fundamental que a equipe multidisciplinar que atende ao paciente diabético (médico, nutricionista, enfermeira, psicóloga, dentista) esteja atenta à suspeita da presença de um transtorno alimentar (A)<sup>19</sup>.

### Conclusões finais

A prevalência de transtornos alimentares (TAs) é cerca de duas vezes mais frequente entre as jovens portadoras de diabetes na faixa etária de 12 a 19 anos quando comparadas ao grupo controle (B)<sup>2</sup>

A omissão de insulina é um dos métodos comuns utilizados para perda de peso entre jovens portadores de diabetes com bulimia (C)<sup>1</sup>

Portadores de diabetes com transtornos alimentares apresentam níveis mais altos de hemoglobina glicada quando comparados aos que não apresentam TAs (A)<sup>3</sup>

Em jovens portadores de diabetes, TAs associam-se mais ao aparecimento precoce de complicações crônicas, como retino, nefro e neuropatia diabéticas (B)<sup>2,33</sup>

A equipe multidisciplinar deve estar atenta à presença de transtorno alimentar nos jovens portadores de diabetes que apresentem internações recorrentes por quadros de hipoglicemias graves ou cetoacidose diabética (A)<sup>19</sup>

### Legenda

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. American Psychiatric Associa-

tion (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4. ed. Washington DC, 1994.

2. Jones JM. Prevalence of eating disorders in girls with type 1 diabetes. Diabetes Spectrum. 2002;15(2):86-9.

3. 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.
4. Herpertz ST, Albus CH, Wagnner R, Kocnar M, Henning A, Best F, et al. Comorbidity of *diabetes mellitus* and eating disorders: does diabetes control reflect disturbed eating behavior? *Diabetes Care*. 1998;21:1-7.
5. Herpetz 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.
6. Papelbaum M, Moreira RO, Ellinger VCM, Zagury L, Appolinário JC. Comorbidade psiquiátrica no paciente diabético. *Psiq Prat Med*. 2001;34(3):82-5.
7. 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.
8. 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.
9. Rydall A. Effects of eating disorders in adolescent girls and young women with type 1 diabetes. *Diabetes Spectrum*. 2002;15(2):90-4.
10. Criegio A. Eating disorders and diabetes: screening and detection. *Diabetes Spectrum*. 2009;22(3):143-6.
11. 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.
12. Daneman D. Eating disorders in adolescent girls and young adult women with type 1 diabetes. *Diabetes Spectrum* 2002;15(2):83-5.
13. 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.
14. Sztainer-Neumark D, Patterson J, Mellin A, Ackard DM, Utter J, Story M, et al. Weight control practices and disordered eating behaviours among adolescent females and males with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(8):1289-96.
15. Polonsky WP, Anderson BJ, Aponte JA, Lohrer PA, Jacobson AM, Cole CF. Insulin omission in females with IDDM. *Diabetes Care*. 1994;17:1178-85.
16. American Psychiatric Association (APA) - Work Group on Eating Disorders. Practice guidelines for treatment of patients with eating disorders, 2002.
17. 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.
18. Agras WS. Pharmacotherapy of bulimia nervosa and binge eating disorder: longer-term outcomes. *Psychopharmacology Bulletin*. 1992;33(3):433-6.
19. Davison K. Eating disorders and diabetes: current perspectives. *Canadian Journal of Diabetes*. 2003;27(1):62-73.

# Avaliação do controle glicêmico

Na prática clínica, a avaliação do controle glicêmico é feita mediante a utilização de dois recursos laboratoriais: os testes de glicemia e de hemoglobina glicada (A1C), cada um com seu significado clínico específico e ambos considerados recursos complementares para a correta avaliação do estado de controle glicêmico em pacientes diabéticos (A)<sup>1</sup> (Figura 1).

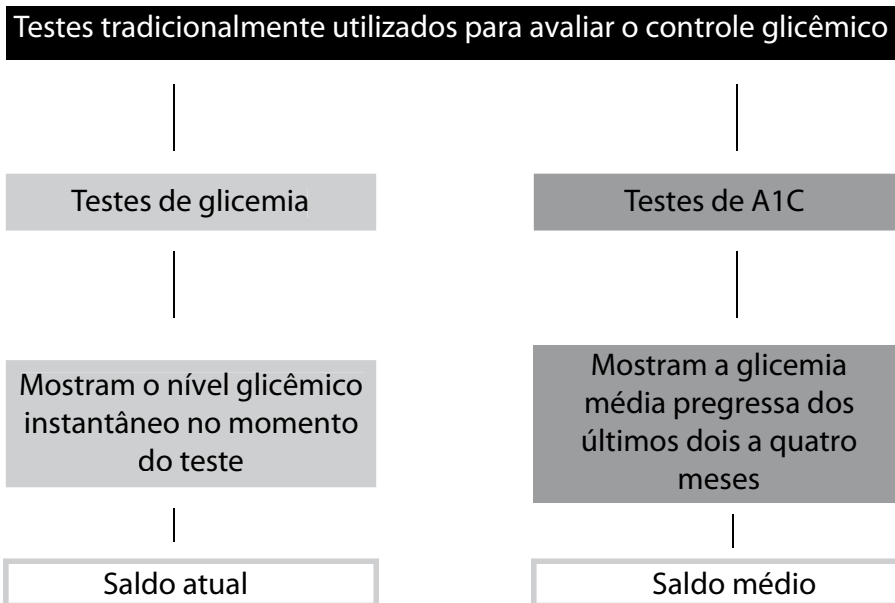


Figura 1. Testes tradicionais para avaliar o controle glicêmico.

Os testes de glicemia refletem o nível glicêmico atual e instantâneo no momento exato do teste, enquanto os testes de A1C indicam a glicemia média pregressa 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 A1C é compará-los a termos bastante familiares utilizados em 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 A1C revelariam o “saldo médio” da conta bancária durante os últimos dois a quatro meses.

Os valores de correspondência entre os níveis de A1C e os respectivos níveis médios de glicemia, durante os últimos dois a quatro meses, foram inicialmente determinados com base nos resultados do estudo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (A)<sup>2</sup>. Um estudo conduzido mais recentemente reavaliou as correlações entre os níveis de A1C e os correspondentes níveis de glicemia média estimada (GME) (A)<sup>3</sup> (Tabela 1). Note, por exem-

plo, que o resultado de A1C igual a 7% corresponderia, pelos padrões dos estudos originais, à glicemia média de 170 mg/dl. Agora, de acordo com os novos parâmetros, esse mesmo nível de A1C igual a 7% corresponde, na realidade, a um nível de GME de 154 mg/dl.

Tabela 1. Correspondência entre os níveis de A1C (%) e os níveis médios de glicemia dos últimos dois a quatro meses (mg/dl)

| Nível de A1C (%) | Estudos originais | Novos estudos |
|------------------|-------------------|---------------|
| 4                | 65                | 70            |
| 5                | 100               | 98            |
| 6                | 135               | 126           |
| 6,5 (meta: SBD)  | 152               | 140           |
| 7 (meta: ADA)    | 170               | 154           |
| 8                | 205               | 182           |
| 9                | 240               | 211           |
| 10               | 275               | 239           |
| 11               | 310               | 267           |
| 12               | 345               | 295           |

Tanto os testes de glicemia como os de A1C são considerados tradicionais para avaliar o controle glicêmico. Desde o início de 2008, dois outros parâmetros de avaliação do controle glicêmico foram desenvolvidos: a GME (A)<sup>3</sup> e a variabilidade glicêmica,

um importante fator considerado de risco isolado para as complicações do diabetes, independentemente dos valores elevados de glicemia média (A)<sup>4,5</sup>. Tais parâmetros são bem pouco aceitos pelos médicos que cuidam de diabetes, visto que ainda não se fa-

miliarizaram totalmente com as vantagens deles. Assim, considerando os métodos tradicionais e os novos métodos para avaliar o controle glicêmico, agora são quatro parâmetros que podem ser utilizados para tal fim (Tabela 2).

Tabela 2. Métodos novos e tradicionais para avaliar o controle glicêmico

| Métodos tradicionais                | Métodos novos   |
|-------------------------------------|---|
| Testes de glicemia<br>Testes de A1C | Monitorização contínua da glicose (continuous glucose monitoring system [CGMS])<br>GME (avaliada por perfis glicêmicos)<br>Variabilidade glicêmica (avaliada por desvio-padrão) |

As metas estabelecidas para caracterizar bom controle glicêmico pelos métodos tradicionais estão resumidas na tabela 3.

Tabela 3. Metas terapêuticas para o controle glicêmico, conforme recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e da American Diabetes Association (ADA)

| Parâmetro laboratorial             | Metas terapêuticas |              |
|------------------------------------|--------------------|--------------|
|                                    | SBD                | ADA          |
| Hemoglobina glicada (A1C)          | Menos de 6,5%      | Menos de 7%  |
| Glicemia de jejum                  | Menos de 110       | 90 a 130     |
| Glicemia pré-prandial              | Menos de 110       | 90 a 130     |
| Glicemia pós-prandial (duas horas) | Menos de 140       | Menos de 180 |

Um resumo executivo de cada um dos métodos mencionados encontra-se a seguir.

## 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, afetando os olhos, os rins, os nervos, os vasos grandes e pequenos, assim como a coagulação sanguínea. Os níveis de glicose sanguínea persistentemente elevados são tóxicos ao organismo, por meio de três mecanismos diferentes: mediante a promoção da glicação de proteínas, por meio da hiperosmolaridade e do aumento dos níveis de sorbitol dentro da célula. Mediante esse processo de glicação das proteínas é que a glicose sanguínea se liga à molécula de hemoglobina (D)<sup>2</sup> (Figura 2).

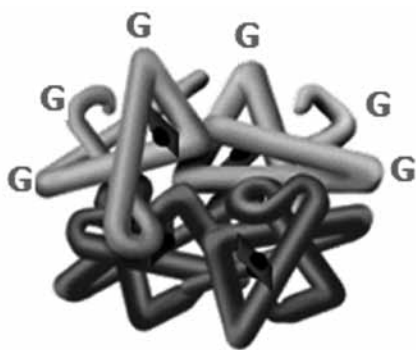


Figura 2. Molécula de hemoglobina mostrando a glicação das moléculas de glicose.

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 aproximada-

mente 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 hemoglobina glicada, sendo mais frequente a avaliação da hemoglobina A1C (HbA1c) (D)<sup>2</sup>.

Tradicionalmente, tem-se considerado a A1C representativa da média ponderada global das glicemias médias diárias (incluindo 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 aproximadamente 120 dias. Porém, nesses 120 dias, a glicemia recente é a que mais influencia o valor da A1C. De fato, os modelos teóricos e os estudos clínicos sugerem que um paciente em controle estável apresentará 50% de sua A1C formada no mês precedente ao exame, 25%, no mês anterior a este e os 25% remanescentes, no terceiro ou quarto mês antes do exame (D)<sup>2</sup> (Tabela 4).

Tabela 4. Impacto das glicemias mais recentes *versus* as mais antigas sobre os níveis de A1C

| Um mês antes | Dois meses antes | Três meses antes | Quatro meses antes |
|--------------|------------------|------------------|--------------------|
| 50%*         | 25%              | 25%              |                    |

\* Data da coleta de sangue para o teste de A1C.

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 A1C. A glicemia mais recente causará maior impacto nos níveis de A1C. Os exames

de A1C deverão ser realizados regularmente em todos os pacientes com diabetes. De início, para documentar o grau de controle glicêmico em sua avaliação inicial e, subsequentemente, como parte do atendimento contínuo do paciente (D)<sup>2</sup>.

### Frequência recomendada para os testes de A1C

Todos os pacientes diabéticos devem realizar os testes de A1C pelo menos duas vezes ao ano e pacientes que se submeterem a alterações do esquema terapêutico ou que não estejam atingindo os objetivos recomendados com o tratamento vigente, quatro vezes por ano (a cada três meses).

Para uma avaliação correta do resultado do teste de A1C, é necessário conhecer a técnica laboratorial utilizada na realização do teste. Métodos laboratoriais distintos apresentam faixas de valores normais igualmente distintas. Em princípio, os laboratórios clínicos deveriam utilizar apenas

os métodos laboratoriais certificados pelo National Glycohemoglobin 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 méto-

dos certificados pelo NGSP medem, de maneira específica, a fração de hemoglobina glicada definida como HbA1c, que é a fração que efetivamente se relaciona ao 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 A1C inferior a 6,5% ou inferior a 7%, conforme recomendações de diferentes sociedades médicas (D)<sup>2</sup>.

## CONCEITO E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DOS TESTES DE GLICEMIA

Os testes de glicemia podem ser realizados por técnicas laboratoriais tradicionais em laboratórios clínicos ou, então, por automonitorização domiciliar, que, quando realizada de forma racional, pode proporcionar uma visão bastante realista do nível do controle glicêmico durante todo o dia. Pode-se obtê-los mediante a realização de perfis glicêmicos de seis pontos (três testes pré-prandiais e três testes pós-prandiais, realizados duas horas após as principais refeições). Para pacientes insulinizados, recomenda-se realizar mais um teste glicêmico durante a madrugada, para detectar eventual hipoglicemia (D)<sup>6</sup>.

Em seu posicionamento oficial (Standards of Medical Care in Diabetes – 2008), a ADA considera a automonitorização glicêmica (AMG) parte integrante do conjunto de intervenções e componente essencial de uma efetiva estratégia terapêutica para o controle adequado do diabetes. Esse procedimento permite ao paciente avaliar sua resposta individual à terapia, possibilitando também verificar se as metas glicêmicas recomendadas estão sendo efetivamente atingidas. Os resultados da AMG podem ser úteis na prevenção

da hipoglicemia, na detecção de hipo e hiperglicemias não sintomáticas e no ajuste das condutas terapêuticas medicamentosa e não medicamentosa, tanto para portadores de *diabetes mellitus* do tipo 1 (DM1) como para portadores de *diabetes mellitus* do tipo 2 (DM2), variando apenas a frequência recomendada, a qual se deve definir pelas necessidades individuais e metas de cada paciente (D)<sup>1</sup>.

O papel da AMG nos cuidados com os portadores de diabetes foi extensamente avaliado por uma Conferência Global de Consenso, publicada como suplemento de *The American Journal of Medicine*, de setembro de 2005. De acordo com esse consenso, a AMG é uma parte integral, porém subutilizada da estratégia integrada de gerenciamento da doença, tanto em portadores de DM1 como de DM2. As diretrizes sobre as frequências recomendadas e os horários para realizar os 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 pela AMG. O objetivo dessa conferência global de consenso

foi definir a AMG como uma ferramenta de auxílio para otimizar o controle glicêmico, complementando informações proporcionadas pela A1C, 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. A AMG também contribui para a redução do risco de hipoglicemia e a manutenção de boa qualidade de vida (D)<sup>7</sup>.

A importância da automonitorização no DM1 é universalmente aceita. Por outro lado, tem-se contestado sua utilidade para avaliar o controle no DM2. Na verdade, a automonitorização também é fundamental para os portadores de DM2, em especial àqueles com tratamento insulínico. Não se deve discutir mais se essa prática é ou não útil no DM2, mas, sim, qual a frequência de testes seria a mais recomendada e a mais racional para cada paciente em particular.

Ao definir o esquema de AMG, deve-se considerar o grau de estabilidade ou de instabilidade da glicemia, bem como a condição clínica específica em que o paciente se encontra num determinado momento. As principais condições nas quais se deve ampliar a frequência de testes constam na tabela 5 (D)<sup>6</sup>.

Tabela 5. Fase de avaliação aguda: frequências sugeridas de testes de glicemia capilar conforme a situação clínica<sup>6</sup>

| Necessidade maior de testes   | Perfil glicêmico: seis testes por dia, durante três dias na semana   |
|---|--|
| <p>Início do tratamento</p> <p>Ajuste da dose do medicamento</p> <p>Mudança de medicação</p> <p>Estresse clínico e cirúrgico (infecções, cirurgias etc.)</p> <p>Terapia com drogas diabetogênicas (corticosteroides)</p> <p>Episódios de hipoglicemias graves</p> <p>A1C elevada com glicemia de jejum normal</p> | <p>Testes pré-prandiais: antes do café da manhã, do almoço e do jantar</p> <p>Testes pós-prandiais: duas horas após o café da manhã, o almoço e o jantar</p> <p>Testes adicionais para paciente do tipo 1 ou 2, usuário de insulina: hora de dormir e de madrugada (três horas da manhã)</p> |

Uma vez obtido o controle glicêmico e após certificar-se de que o paciente já tem conhecimentos operacionais suficientes para gerenciar o próprio controle glicêmico, deve-se ajustar a frequência de testes de glicemia de acordo com três critérios principais: tipo de diabetes, esquema terapêutico utilizado e grau de estabilidade ou instabilidade do controle glicêmico (Tabela 6).

### Importante

Não existe esquema-padrão de frequência de testes glicêmicos que se aplique, indistintamente, a qualquer paciente. É importante destacar que se deve determinar a frequência de testes para portadores de DM2 apenas com base no perfil de resposta clínica do paciente ao tratamento instituído.

Tabela 6. Fase de estabilidade: frequências sugeridas de testes de glicemia capilar conforme a situação clínica<sup>6</sup>

| Necessidade menor de testes   | Frequência variável conforme tipo, tratamento e grau de estabilidade glicêmica   |
|---|--|
| Condição clínica estável. Baixa variabilidade nos resultados dos testes, com A1C normal ou quase normal | <p>Tipo 1: três testes ou mais por dia, em diferentes horários sempre</p> <p>Tipo 2 insulinizado: três testes por dia, em diferentes horários, dependendo do grau de estabilização glicêmica</p> <p>Tipo 2 não insulinizado: pelo menos um ou dois testes por semana, em diferentes horários</p> |

## CONCEITO E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DA MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA GLICOSE

A monitorização contínua 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 a 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 informações sobre tendências de níveis glicêmicos que podem identificar e prevenir períodos de hipo ou hiperglicemia. Por outro lado, a AMG tem ampla indicação para uso frequente e rotineiro pelo portador de diabetes, enquanto a MCG se restringe a um grupo de condições clínicas especiais. As indicações clínicas para realizar o exame de MCG incluem situações que exigem informação detalhada sobre as flutuações

da glicemia, que somente se pode detectar por meio da monitorização contínua (A)<sup>8</sup>.

Indica-se MCG tanto a pacientes portadores de DM1 ou DM2, desde que se caracterize devidamente 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. A tabela 7 mostra as principais indicações reconhecidas pela SBD para realizar MCG, com base nas recomendações de Klonoff (A)<sup>8</sup>.

Tabela 7. Principais indicações reconhecidas pela SBD para monitorização contínua da glicose

A indicação mais importante da 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 (*neutral protamine Hagedorn*) 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;

Continuação - Tabela 7

Tabela 7. Principais indicações reconhecidas pela SBD para monitorização contínua da glicose

- avaliação do impacto de modificações do estilo de vida sobre o controle glicêmico;
- monitoramento das condições nas quais se deseja controle glicêmico intensivo (diabetes gestacional, diabetes em crianças e pacientes em unidade de terapia intensiva);
- diagnóstico e prevenção da hipoglicemia assintomática e noturna;
- diagnóstico e prevenção da hipoglicemia pós-prandial.

## CONCEITO E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DA GLICEMIA MÉDIA SEMANAL E DA VARIABILIDADE GLICÊMICA

Novos conceitos e métodos de avaliação do controle glicêmico foram mais intensamente divulgados em 2008. Um estudo clínico publicado ressaltou a importância de utilizar o conceito de glicemia média, definindo as correlações matemáticas entre os níveis de hemoglobina glicada (A1C) e os níveis médios de glicemia, de tal forma a priorizar a utilização das médias glicêmicas em substituição aos valores de A1C (A)<sup>3</sup>.

Na prática clínica, há necessidade urgente de desenvolver métodos confiáveis, de fácil implementação e utilização e de baixo custo para avaliar, em curto prazo, o controle glicêmico e a adequação da conduta terapêutica. Tais informações permitirão reorientar a definição de novas abordagens de tratamento com o objetivo maior de otimizar a terapêutica, combater a inércia clínica e seu impacto nocivo sobre a progressão das complicações crônicas do diabetes. Tanto a A1C 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 à avaliação completa do estado glicêmico. Por outro lado, a realização de pelo menos três perfis glicêmicos diários de seis ou sete pontos (três glicemias pré-prandiais, mais três glicemias pós-prandiais e mais uma glicemia durante a madrugada para

pacientes insulinizados), em cada semana, permite estimar a glicemia média semanal (GMS). Tais procedimentos viabilizam a avaliação do nível de controle glicêmico e da adequação da conduta terapêutica em curtíssimo prazo, quando se utiliza esse método 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 A1C, sendo provavelmente a melhor maneira de se avaliar o risco cardiovascular (A)<sup>9</sup>. Outros estudos em pacientes com DM1 confirmaram as correlações entre os níveis de A1C e os níveis médios de glicemia por meio de sistemas de monitorização contínua da glicose (SMCGs) (A)<sup>10-12</sup>.

Estudos mais recentes confirmam a importância da variabilidade glicêmica como um fator isolado de risco, 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 A1C em determinar o risco de complicações cardiovasculares no paciente diabético do tipo 2 (A)<sup>4,5</sup>.

## CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS SOBRE A UTILIZAÇÃO DA GLICEMIA MÉDIA SEMANAL PARA AVALIAR O CONTROLE GLICÊMICO

A GMS é um método experimental

que está sendo desenvolvido pelo Grupo de Educação e Controle do Diabetes do Centro de Hipertensão e Metabolologia Cardiovascular do Hospital do Rim da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Esse método é uma derivação da automonitorização domiciliar que avalia o controle glicêmico do paciente por meio de três perfis glicêmicos de seis ou sete 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 (C).

De posse dessas informações, a equipe de atendimento pode verificar várias informações importantes que 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 3 mostra o gráfico de desempenho glicêmico de uma paciente que se recusava a receber tratamento insulínico e, depois de devidamente convencida pela equipe de atendimento, concordou em ser insulinizada. O gráfico mostra que três semanas após o início do tratamento insulínico

a paciente entrou em pleno controle glicêmico, assim definido quando se atingem níveis de GMS abaixo de 150 mg/dL e desvio-padrão abaixo de 50 mg/dL. Nesse caso, o acompanhamento semanal com base nos parâmetros mencionados permitiu obter uma perfeita adequação da conduta terapêutica às necessidades terapêuticas da paciente, em curtíssimo prazo (três semanas), sem ter de aguardar a avaliação dos resultados dos testes de A1C, os quais demoram de três a quatro meses para manifestar a totalidade do efeito terapêutico da conduta adequada.

**Semana 1 = GMS 342 mg/dL e DP = 60 mg/dL**  
**3 semanas após início de insulina: GMS 112 mg/dL e DP = 25 mg/dL**

71 anos, sexo feminino, com diabetes não controlado há 10 anos

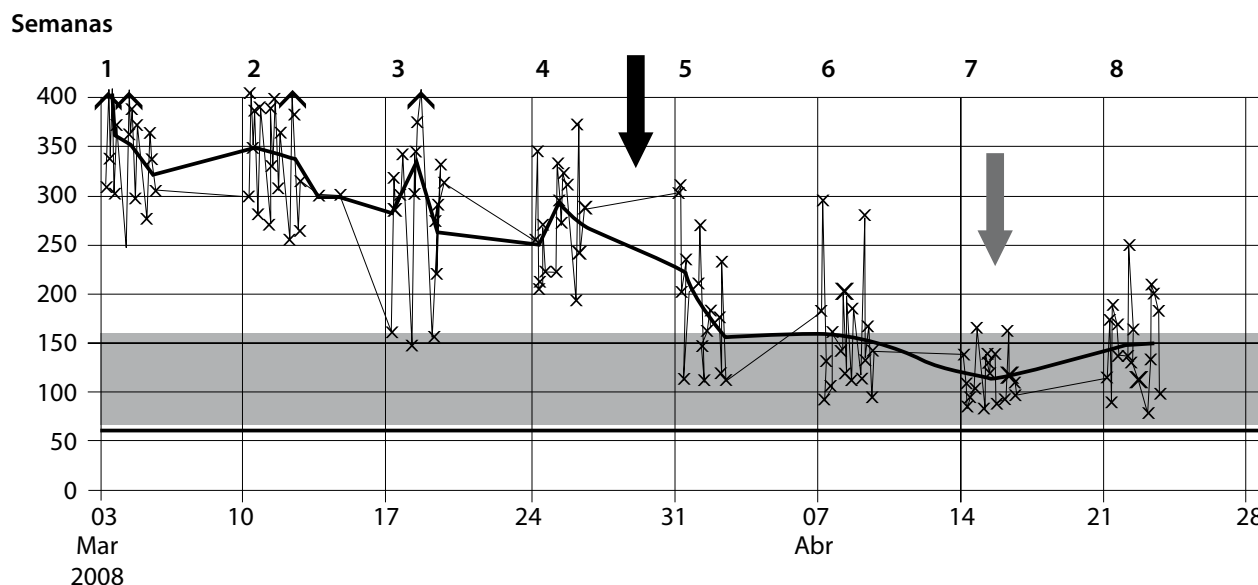


Figura 4. Gráfico de desempenho glicêmico, mostrando normalização da glicemia e do desvio padrão três semanas após o início da terapia insulínica. Redução da GMS de 342 mg/dL para 112 mg/dL e redução do desvio padrão (expressão da variabilidade glicêmica) de 60 mg/dL para 25 mg/dL.

Veja os níveis de evidência das principais recomendações nas Conclusões finais.

| Conclusões finais   |                      |
|---|----------------------|
| Conclusão   | Grau de recomendação |
| A diminuição dos níveis de A1C para valores inferiores a 7% demonstrou reduzir as complicações microvasculares e neuropáticas e, possivelmente, as complicações macrovasculares do diabetes, principalmente no DM1  | A                    |
| Deve-se estabelecer a meta de A1C para indivíduos selecionados em nível o mais próximo possível do limite superior da normalidade (menos de 6%), sem aumentar o risco de hipoglicemias significativas   | B                    |
| Deve-se adotar metas menos rígidas de A1C para pacientes com história de hipoglicemia severa, crianças, indivíduos com comorbidades importantes, indivíduos com expectativas limitadas de vida e aos portadores de diabetes de longa duração e sem complicações microvasculares | D                    |
| Testes de A1C deverão ser realizados, pelo menos duas vezes ao ano, em pacientes com controle razoável, e a cada três meses, em pacientes mais instáveis  | D                    |

## Continuação - Conclusões finais

| Conclusões finais   |                      |
|---|----------------------|
| Conclusão   | Grau de recomendação |
| A GME é um novo conceito na avaliação do controle glicêmico e sua utilização, em conjunto com os resultados da A1C, está sendo recomendada por entidades médicas internacionais relacionadas ao diabetes  | A                    |
| Pode-se considerar a variabilidade glicêmica um fator de risco independente para as complicações do diabetes  | A                    |
| A utilização de perfis glicêmicos de seis ou sete pontos constitui-se em método mais preciso de avaliação da glicemia do que a realização de testes glicêmicos isolados                                   | D                    |
| Deve-se definir a frequência recomendada para a AMG em função do tipo de diabetes, do grau de estabilidade ou instabilidade glicêmica e das condições clínicas de cada paciente                           | D                    |
| A AMG também contribui para reduzir o risco de hipoglicemia e manter uma boa qualidade de vida  | D                    |
| Indica-se MCG em situações que exigem informações detalhadas sobre as flutuações da glicemia, que somente poderão ser detectadas por monitorização eletrônica da glicose intersticial                     | A                    |
| A utilização da GMS e do cálculo do desvio-padrão como forma de expressão da variabilidade glicêmica permite avaliar, em curto prazo, o nível de controle glicêmico e da adequação da conduta terapêutica | C                    |

## Legenda

- 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, Augusto Pimazoni Netto, com o Grupo de Educação e Controle do Diabetes do Centro Integrado de Hipertensão e Metabologia Cardiovascular do Hospital do Rim e Hipertensão da Unifesp.

## REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2008. Diabetes Care. 2008;31(suppl. 1):S12-S54.
2. 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*: aspectos clínicos e laboratoriais. SBD, SBEM, ALAD, SBPC e FENAD, 2004.
3. Nathan DM, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. Diabetes Care. 2008;3:1-6.
4. Monnie L, Colette C. Glycemic variability – Should we and can we prevent it? Diabetes Care. 2008;31(suppl.2):S150-S154.
5. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. Diabetes. 2008;57:1349-54.
6. Pimazoni Netto A, Lerário AC, Minicucci W, Turatti LA. Automonitorização glicêmica e monitorização contínua da glicose. Posicionamento oficial SBD, nº 1. Revista Brasileira de Medicina, suplemento especial n. 1, 2006.
7. Bergenstal RM, et al. The role of self-monitoring of blood glucose in the care of people with diabetes: report of a global consensus conference. The American Journal of Medicine. 2005;118(9A):1S-6S.
8. Klonoff DC. Continuous glu-

cose 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 real-time

continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2008;31(suppl. 2):S146-S149.

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

A partir do final do século XX, ocorreram grandes avanços em tecnologia no tratamento do diabetes, os quais permitiram que milhares de pacientes pudessem ter melhora dos resultados do tratamento da doença, facilitaram seu manejo e possibilitaram um entendimento mais profundo das variações glicêmicas e de como manejá-las.

Neste artigo, serão comentados os mais importantes avanços que possibilitaram o gerenciamento eletrônico do diabetes, permitindo melhora dos controles glicêmicos, diminuição dos episódios de hipo e hiperglicemia e facilidade de cálculos e manejo do diabetes pela equipe de saúde e pelo paciente e sua família. Tais 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 aproximadamente dez 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* e programas de computador, que, por meio do acesso pela internet ou 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 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.

A bomba de infusão de insulina é um dispositivo mecânico com comando eletrônico, do tamanho de um pager, pesando cerca de 80 a 100 g. Colocada externamente ao corpo, presa na cintura, pendurada por dentro da roupa ou no pescoço, a bomba de infusão deve ser usada durante as 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 inserida sob a pele, geralmente no abdômen, e por ele 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 podem ser a região lombar, as coxas e até mesmo os membros superiores<sup>1</sup>. As bombas de insulina são muito precisas. A liberação de insulina durante as 24 horas é automática é feita por meio de uma programação prévia, podendo ser constante ou variável. Pode-se programar

doses tão pequenas quanto 0,1 U/h, ou nenhuma insulina por algumas horas, adaptando-se às diferentes necessidades de cada período do dia.

Por não ser à prova de água, deve ser desconectada da cânula (por período máximo de até duas 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.

O reservatório de insulina contém de 300 a 315 unidades de insulina, dependendo do tipo de bomba utilizado. 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 graus (Quick-set®, Ultraflex® e FlexLink®);
- de 17 mm para uso geral, aplicado em 45 graus (Silhouette®, Tender®, Comfort® e Tenderlink®) ou menos, dependendo da quantidade de tecido celular subcutâneo.

Todos os conjuntos de infusão utilizam adesivos na pele para fixar a 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 o cateter, fina e flexível de teflon. Todas as cânulas têm agulhas-guia que são retiradas após sua aplicação. 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 três dias e todo o conjunto de infusão (cânula e cateter) a cada seis dias. Os análogos ultrarrápidos (lispro, asparte ou glulisina) ou a insulina regular são as insulinas preferencialmente usadas na bomba, uma

vez que causam menos hipoglicemias do que a insulina R, além de produzir melhores valores de glicemia pós-prandiais<sup>2</sup>.

O paciente deve ser alertado para carregar em 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 ocorrer algum problema com o equipamento, bomba ou kit de infusão.

## INFUSÃO BASAL DE INSULINA

### *Cálculo da dose basal de insulina*

A infusão basal geralmente representa de 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 pro-

gramar as bombas de infusão para liberar doses constantes ou variáveis a cada hora, durante as 24 horas, assim se adaptando às necessidades variáveis dos diferentes períodos do dia<sup>3</sup>, como o de maior resistência à ação da insulina, que ocorre no período do alvorecer e do entardecer. 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 35 U/h (em gradações de 0,05 a 0,10 U) e podem ser programadas para até 48 diferentes taxas basais em 24 horas<sup>4</sup>. Em alguns casos, principalmente em crianças, pode-se usar doses tão pequenas quanto 0,1 U/h e até sustar a infusão de insulina por algumas horas. A dose basal total é calculada segundo a fórmula apresentada na tabela 1.

Tabela 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 20% a 25%;
- c) Divisão do total obtido por 2.

\* Dose previamente utilizada.

### *Bolus de refeição*

O bolus alimentar ou de refeição é liberado no momento das refeições pelo paciente, de acordo com a quantidade de carboidratos a ser ingerida. Em média, utiliza-se uma

unidade de insulina para cada 15 g de carboidrato ingerida em adultos e uma unidade de insulina para 20 a 30 g de carboidrato em crianças e adultos magros mais sensíveis à insulina. Pode-se calcular essa relação usando a fórmula descrita na tabela 2.

Tabela 2. Relação insulina/carboidrato

$$500 / DTID = \text{gramas CH/unidade insulina}$$

$$DTID = \text{dose total de insulina/dia no início da terapia com bomba de infusão}$$

Bolus adicionais de insulina podem ser liberados durante as refeições ou

após seu término, o que é muito vantajoso quando se trata de crianças,

pacientes com gastroparesia ou após o consumo de alimentos com grande quantidade de gordura, como pizza ou massas com queijo (D)<sup>4</sup>.

As bombas mais modernas em uso no Brasil permitem alterar a forma e a duração do *bolus* 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 se libera 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 usado após refeição rica em gorduras e carboidrato, como pizza ou lasanha, quando é necessário 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. É calculado por meio da regra de 1.800: quando se divide esse valor pela quantidade total de insulina utilizada por dia.

#### Fator de sensibilidade

$1.800/DTID$  = diminuição de glicemia mg %/unidade de insulina

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

O *bolus* corretivo (BC) é usado para corrigir a hiperglicemia e leva em conta a sensibilidade à insulina, que é individual, como apresenta a tabela 3.

#### Tabela 3. *Bolus* corretivo

*Bolus* de correção = valor de glicemia – meta glicêmica / fator de sensibilidade

$520 - 120 \text{ mg} / \% = 400 / \text{fator de sensibilidade} = 400 / 50 = 8$  unidades de Novo-Rapid®

#### *Sensibilidade à insulina e ajustes de doses*

Pode variar 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 há efeito glicotóxico com diminuição da sensibilidade à insulina. Também se pode estimar a sensibilidade em 50 mg/dl para adultos e em 75 a 100 mg/dl para crianças e adultos magros, com boa sensibilidade à insulina.

Sempre que o paciente medir a glicemia, deve usar esse fator para calcular quanta insulina é necessária para reduzi-la ao valor desejado. Em todos os pacientes, deve-se fixar uma meta glicêmica a ser alcançada. No caso de crianças, por exemplo, é melhor fixar o valor da meta glicêmica de 100 a 120 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 as capacitam a 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, bem como 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 PRESCREVER A BOMBA DE INSULINA

- Pacientes que tiveram dificuldade para manter esquemas de múltiplas aplicações ao dia ou que mesmo usando esses esquemas ainda não consigam controle adequado (D)<sup>4</sup>.

- Quando houver controle inadequado da glicemia ou ocorrer grandes oscilações glicêmicas.

- Ocorrência do fenômeno do alvorecer (*dawn phenomenon*) com níveis de glicemia de jejum acima de 140 a 160 mg/dl.

- Ocorrência do fenômeno do entardecer.

- Ocorrência de hipoglicemias frequentes e graves (B)<sup>5</sup>, hipoglicemia noturna frequente ou hipoglicemia assintomática (B)<sup>6,7</sup>.

- Em pessoas com grandes variações das rotinas diárias ou com necessidade de maior flexibilidade no estilo de vida<sup>8</sup>.

- Portadoras de diabetes grávidas ou com intenção de engravidar.

- Todas as pessoas motivadas que desejam ter autocontrole (A)<sup>9</sup>.

#### VANTAGENS DA TERAPIA COM BOMBA DE INFUSÃO DE INSULINA

As principais vantagens da terapia com bomba de insulina são:

- eliminar a necessidade de múltiplas aplicações de insulina;

- tornar mais fácil o controle do diabetes, 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, pode-se obter menores variações dos níveis de

glicemia, melhorando a qualidade de vida e os níveis de A1C;

- reduzir significativamente os episódios de hipoglicemias graves e assintomáticas (C)<sup>9</sup>;

- 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 (*continuous subcutaneous insulin infusion* [CSII]) sobre a terapia de múltiplas doses de insulina (MDIs) é, primariamente, o resultado de uma melhor cinética da insulina. Somente a insulina ultrarrápida é usada hoje no tratamento com CSII e seu percentual de variabilidade na absorção é menor que o 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 por cada dois a três dias, por meio do uso de um cateter trocado após esse período de tempo, o que não ocorre quando se efetua o rodízio dos locais de aplicação no esquema de MDI. Além disso, esse sistema elimina a maioria dos depósitos de insulina subcutânea que existe quando se usam doses maiores de insulina NPH ou as de ação mais prolongada. O controle glicêmico noturno melhora com as bombas de insulina, minimizando o aumento da glicemia anterior ao café da manhã (o fenômeno do alvorecer), observado em pacientes com DM1, tratados com injeções de insulina<sup>10</sup>.

Por outro lado, o uso da bomba de insulina pode levar a aumento de peso, desencadear cetoacidose diabética (CAD)

por obstrução de cateter e tem custo mais elevado entre todas as opções disponíveis de insulino terapia, 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. Pode-se atingir esse controle 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.

Embora exista tendência a julgar superior o tratamento com bomba de insulina em mulheres com diabetes durante a gravidez em relação aos esquemas de múltiplas injeções diárias, a superioridade desse tipo de tratamento não foi confirmada por outros estudos<sup>11</sup>.

#### USO DE BOMBA DE INSULINA EM CRIANÇAS

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 sua qualidade de vida, tor-

nando-se uma opção terapêutica importante para esse grupo de pacientes.

Assim, todas as crianças portadoras de diabetes, independentemente da idade, podem ser potencialmente elegíveis para a terapia com bomba de insulina, desde que tenham pais motivados e aceitem realizar de seis a nove testes diários de glicemia<sup>12,13</sup>, além de concordar em usar o aparelho.

#### 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, pode-se 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 hemoglobina glicosilada são tanto 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 medem a glicemia capilar cinco ou mais vezes ao dia tem A1C médias menores que 7%<sup>14</sup>. Além disso, embora essa terapêutica permita 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 ao dia antes dos horários das refeições. O ideal é que sejam mediadas seis a oito vezes ao dia nas

pré-refeições e duas horas após, além da hora de se deitar e duas vezes por semana, entre as três e quatro horas da manhã. Só assim é possível alcançar melhor controle glicêmico, com menos hipoglicemia, hipoglicemia assintomática e consequente melhora da qualidade de vida<sup>3</sup>.

#### COMPLICAÇÕES RESULTANTES DO USO DA BOMBA DE INFUSÃO DE INSULINA

Vários trabalhos mostram aumento das complicações em pacientes em uso de terapia com bomba de infusão de insulina, quando comparados com terapia com MDI e terapia convencional, como infecção dos locais de aplicação, cetoacidose e coma hipoglicêmico<sup>15,16</sup>. No entanto, é importante salientar que muitos desses trabalhos são anteriores à década de 1990, quando as bombas de infusão eram menos sofisticadas, com mecanismos de controle inferiores e menor tecnologia agregada do que os aparelhos atuais. Mesmo assim, ainda nos dias de hoje, existem complicações no uso dessa terapêutica que serão descritas a seguir.

##### *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 cetoacidose diabética, que pode ser prevenida se a pessoa que usa a bomba fizer medições frequentes da glicemia e corrigir as alterações glicêmicas sempre que estas ocorrerem. A cetoacidose ocorre com mesma frequência em pessoas com MDI e em pacientes com diabetes instável. Ademais, a frequência de ce-

toacidose é igual à dos pacientes em outras terapias, embora pareça haver uma leve vantagem a favor do uso da bomba de infusão de insulina<sup>10</sup>.

Como não é rara essa ocorrência, principalmente 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 substituído e a insulina ultrarrápida deve ser aplicada com caneta ou seringa simultaneamente ao momento da troca do conjunto.

##### *Infecções de pele*

Infecções de pele, embora raras, podem ocorrer no local da colocação do cateter em razão da falta de cuidados na assepsia do local de aplicação ou de limpeza das mãos. Podem aparecer desde uma pequena ferida infeccionada a grandes abscessos, dependendo da extensão da contaminação e do estado de saúde do paciente<sup>1</sup>. Geralmente, antibióticos sistêmicos resolvem e raramente é necessário associar drenagens nesses casos.

##### *Falhas das bombas*

São muito raras, uma vez que têm inúmeros mecanismos de autocontrole e alarmes que detectam as falhas assim que venham a ocorrer.

##### *Hipoglicemia*

Embora ocorra, é muito menos frequente do que durante a terapia intensiva (MDI)<sup>9</sup>. Seus riscos podem diminuir com medidas frequentes da glicemia, principalmente an-

tes das refeições e 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 a roupa ficou molhada ou, ainda, por sentir o odor 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 de 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 ao dia;

- pessoas que tenham problemas psiquiátricos ou distúrbios alimentares, como anorexia nervosa e bulimia (Tabela 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 adolescentes<sup>15</sup>, custo do tratamento ou distorção de imagem corporal.

Tabela 4. Vantagens e desvantagens da utilização de bomba de insulina

##### Principais vantagens da utilização de bomba de insulina:

- elimina a necessidade de várias aplicações de insulina/dia;
- libera as doses necessárias com mais exatidão do que as injeções;
- frequentemente promove melhora dos níveis de A1C;
- em geral, resulta em variações menores na oscilação habitual dos níveis de glicemia;
- torna mais fácil o controle do diabetes e permite um ajuste mais fino da dose de insulina a ser injetada;
- com frequência, melhora a qualidade de vida;
- reduz significativamente os episódios de hipoglicemia severa;
- permite 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 cetoacidose diabética (CAD) se o cateter for desconectado ou obstruído por tempo prolongado;
- custo mais elevado entre as opções disponíveis de insulinoterapia;
- para alguns pacientes, carregar uma bomba de insulina permanentemente pode ser desconfortável;
- requer treinamento especializado.

#### CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia com bomba de infusão de insulina é tão segura quanto as MDIs e apresenta vantagens sobre estas, sobretudo em pacientes com hipoglicemias frequentes, fenômeno do alvorecer importante, gastroparesia na gravidez, em crianças e em pacientes com DM1 e com

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<sup>10,16</sup>.

A segurança e a eficácia do uso da bomba de insulina são altamente dependentes da seleção adequada do

paciente, de seu nível de educação em diabetes, de sua adesão às recomendações terapêuticas e do nível técnico e da competência da equipe multidisciplinar responsável por seu atendimento (D)<sup>7</sup>.

As bombas de infusão de insulina existentes no mercado nacional até 2007 eram Disetronic HPlus® e Medtronic 508®, produzidas,

respectivamente, pelos maiores produtores mundiais de bombas de infusão de insulina, Lab Roche e Lab Medtronic, as quais são de boa qualidade e atendem às necessidades fundamentais da terapêu-

tica intensiva com o uso de bomba de infusão de insulina. As bombas de insulina mais modernas, como a ACCU-CHEK®Spirit (Lab Roche) e a Paradigm®715 e Paradigm®722 (Lab Medtronic), já existentes no

mercado nacional e que vêm substituindo os modelos anteriores, permitem obter melhores resultados dessa terapêutica, desde que seus recursos sejam adequadamente utilizados (Figuras 1 e 2).

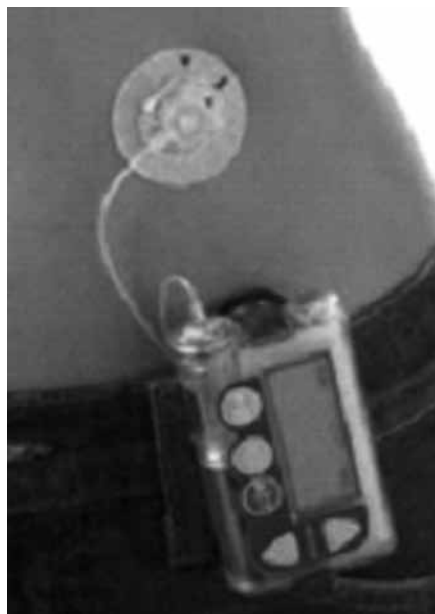


Figura 1. Paradigm®715.



Figura 2. ACCU-CHEK®Spirit.

## MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DE GLICOSE 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.

Em razão desses fatores, começou-se a desenvolver sistemas mais confortáveis e precisos para a avaliação contínua de glicemia. Assim, hoje, um grande número de equipamentos foi desenvolvido e testado, como relógios de pulso que medem a glicose intersticial, lentes de

contato que mudam de cor, de acordo com os níveis de glicose da lágrima, e 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 ainda se firmaram como instrumentos importantes no controle das pessoas com diabetes<sup>17</sup>.

No momento, no Brasil e nas Américas, o Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) é o único sensor de uso médico em uso. O CGMS<sup>18</sup> é um tipo de holter de glicose, para uso pelo médico ou pelo laboratório. Mede e registra os níveis de glicose no tecido celular sub-

cutâneo (TCS) e tem o tamanho de uma bomba de infusão de insulina. O sensor mede a glicose no fluido intersticial através de uma pequena cânula inserida sob a pele, semelhante ao set de infusão da bomba de insulina. É conectado com um pequeno cabo elétrico a um aparelho eletrônico (monitor) que se pode colocar preso no cinto ou dentro do bolso.

A leitura dos valores de glicose por meio do sensor é feita por meio de 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 dez segundos e registra a média dos sinais a cada cinco minutos, totali-

zando 288 medidas ao dia, durante três dias. A amplitude de variação das medidas é de 40 a 400 mg/dl.

As leituras não são mostradas pelo visor durante os três dias de uso do equipamento. Para 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 essas variáveis e mais os horários, quantidade e qualidade das refeições. Esses dados são usados para melhor avaliar os fatores que interferem no controle glicêmico.

Após as medidas, as informações do paciente armazenadas no monitor são transferidas para um computador pessoal (efetua-se um *download*), por meio

de um *software*, utilizando uma base fixa de transmissão de dados (Com-station). 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 permitem identificar 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 refeições 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 diabetes do tipo 1 como daqueles com DM2 e controle insatisfatório do diabetes.

Todos os pacientes com DM1, em

insulinização intensiva ou não, grávidas com DM, pacientes com hipoglicemias frequentes, pacientes com DM2 e controle insatisfatório, ou mesmo aqueles com hemoglobina glicosilada normal, mas com muitos episódios de hipoglicemias, têm indicação ao menos, uma vez ao ano, de usar esse instrumento de propedêutica (D).

O uso da CGMS permite ajustar as 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 do *bolus* de refeição e correção. A tabela 4 mostra as principais indicações reconhecidas pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) para realizar monitorização contínua da glicose (MCG), com base nas recomendações de Klonoff (A)<sup>17</sup>.

Tabela 5. Principais indicações reconhecidas pela SBD para a monitorização contínua da glicose

A indicação mais importante da 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 se deseja controle glicêmico intensivo (diabetes gestacional, diabetes em crianças e pacientes em UTI);
- diagnóstico e prevenção da hipoglicemia assintomática e noturna;
- diagnóstico e prevenção da hipoglicemia pós-prandial.

## SENSORES DE USO PESSOAL E DE MEDIDA EM TEMPO REAL

São mais uma promessa de melhora no manejo do diabetes, parti-

cularmente nos pacientes com DM1 e também naqueles com DM2 e 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 (TCS), 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, pode-se citar melhora nas excursões glicêmicas<sup>19</sup>, redução na duração e severidade dos episódios de hipoglicemias<sup>20</sup> e melhora do controle glicêmico em pacientes com diabetes de tipo 1 (B)<sup>21</sup>.

Esses equipamentos já estão sendo usados no Brasil de forma contínua pela maioria dos pacientes ou por alguns dias em alguns deles. 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 TCS. 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 um a cinco minutos, são mostradas na tela do receptor, assim como gráficos dos

resultados da monitorização, dependendo do modelo e podendo armazenar os resultados para serem transferidos para um sistema de gerenciamento de dados via internet. Por enquanto, um dos dois equipamentos em uso no Brasil é o Guardian Real-Time® (Figura 3), um monitor contínuo de glicose que mostra a cada cinco minutos as medições da glicose lidas do subcutâneo em tempo real, por meio de um sensor. Disponibiliza no display do monitor: gráficos de três, seis, 12 e 24 horas de monitorização, 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 num só equipamento a bomba de insulina e o monitor de glicose descrito anteriormente. Em breve, pelo menos mais um equipamento Navigator® (Lab Abbott) (Figura 5) deverá estar disponível no Brasil<sup>21</sup> (Figura 6).



Figura 4. Paradigm REAL-Time 722 com Minilink®.



Figura 5. Navigator®.



Figura 3. Guardian Real-Time®.



Figura 6. Conjunto DexCom® com aplicador.

Alguns equipamentos, inclusive os atualmente em uso no Brasil, mostram no visor um gráfico com as oscilações registradas a cada cinco 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 mudan-

ça da variação da glicose (de 1 mg/dl/min a 2 mg/dl/min), podem ser programadas para emitir alarmes sonoros de hipo e hiperglicemia (Tabela 6).

Tabela 6 - Características dos sensores de tempo real

|                                    | Guardian®<br>Paradigm 722 com Minilink® | Navigator®                | DexCom®                 |
|------------------------------------|---|---------------------------|-------------------------|
| Área alcance ( <i>wireless</i> )   | 1,8 m                                   | 3 m                       | 1,8 m                   |
| Alarmes                            | Sim                                     | Sim                       | Não                     |
| Setas de tendências                | Sim                                     | Sim                       | Não                     |
| Resistente à água                  | Sim<br>(90 cm por 30 min)*              | Sim<br>(90 cm por 30 min) | Não                     |
| Número mínimo de<br>calibração/dia | Duas vezes por dia                      | Uma vez por dia           | Duas vezes por dia      |
| Frequência de<br>medida de glicose | A cada cinco<br>minutos                 | A cada um minuto          | A cada cinco<br>minutos |

\* Bomba não resistente à água.

As medidas glicêmicas podem ser vistas nos receptores ou descarregadas diretamente num computador, desde que se tenham 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. Isso é possível quando o paciente ou um membro da equipe de saúde faz um upload dos dados armazenados no receptor por meio de um cabo especial que se conecta ao computador (Guardian® e Paradigm 722® com ComLink). O descarregamento desses dados é feito na home page do fabricante, que depois pode ser acessada pelo paciente, seu médico ou pela equipe de saúde, desde que se utilize a senha autorizada pelo paciente.

#### OUTROS SISTEMAS E FERRAMENTAS: SOFTWARES, ACESSOS POR TELEMETRIA E TELEFONES CELULARES

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

GlicOnline® é um dos programas<sup>22</sup> que brevemente deverão estar disponíveis e poderão auxiliar o paciente, seus familiares e cuidadores e os profissionais de saúde a manejar me-

lhor o diabetes, já que permitem, por meio de um *software* especialmente desenvolvido e utilizado por telefone celular, orientar o paciente em relação à dose de insulina do tipo *bolus* adequada para a quantidade de carboidrato que está sendo ingerida e a glicemia do momento.

A utilização desse sistema só é possível após a prescrição eletrônica do paciente pelo seu médico, que deverá inserir no sistema, via internet, os parâmetros a ser 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 que os pacientes não tenham necessidade de registrar diariamente suas glicemias capilares, a quantidade de carboidratos ingeridos e as doses de insulina aplicadas, visto que os dados ficam arma-

zenados no servidor e podem ser acessados a qualquer momento. Desenvolvido por um grupo com ampla experiência em tratamento intensivo de pessoas com diabetes e já testado no Hospital das Clínicas de São Paulo, deve entrar brevemente em uso mais amplo.

Outro sistema (este já comercial) que também promete facilitar o gerenciamen-

to do diabetes através de página na internet é um programa desenvolvido nos Estados Unidos chamado de Nutrihand<sup>®23</sup>, que já foi traduzido para o português e encontra-se disponível na internet.

Por último, sistemas de gerenciamento do controle glicêmico de grande número de pacientes, que, por meio do envio das medidas de glicemia capilar

obtidas por glicosímetros por telemetria para centros regionais com *softwares* aplicados, permitem gerenciar o controle glicêmico de grande número de pacientes. Vários desses sistemas estão em desenvolvimento e, pelo menos um deles, o Yara Telemedicine System (YTS)<sup>24-26</sup>, concebido no Brasil, deve começar a ser usado em breve.

| Conclusões finais  |                      |
|--|----------------------|
| 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 multidisciplinar responsável por seu atendimento | D                    |
| A bomba de insulina está indicada a pacientes que estiverem com dificuldade para manter esquemas de múltiplas aplicações ao dia ou que, mesmo usando esses esquemas, ainda não consigam controle adequado  | D                    |
| A bomba de insulina é indicada a pacientes que apresentam hipoglicemias frequentes e graves, hipoglicemia noturna frequente ou hipoglicemia assintomática  | B                    |
| A MCG está indicada em situações que exigem informações detalhadas sobre as flutuações da glicemia, que somente poderão ser detectadas por meio de monitorização eletrônica da glicose intersticial  | A                    |
| Os sistemas de sensores de mensuração da glicemia melhoram as excursões glicêmicas, reduzem a duração e severidade dos episódios de hipoglicemias, com melhora do controle glicêmico em pacientes com diabetes do tipo 1   | B                    |

#### Legenda

- 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

De acordo com a norma 1.595/2000 do Conselho Federal de Medicina e a Resolução RDC 102/2000 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, o autor, Walter J. Minicucci, declara que participa de estudos clínicos subvencionados pelo Laboratório Sanofi-Aventis Pharma. Declara, ainda, que é conferencista dos Laboratórios Medtronic, Abbott e Lilly, desenvolve trabalho de comunicação em diabetes para os Laboratórios Abbott, NovoNordisk e Sanofi-Aventis Pharma e integra o Grupo Assessor do site Medical Services do Laboratório Sanofi-Aventis Pharma.

## REFERÊNCIAS

1. Minicucci WJ. Diabetes: uso de bomba de infusão contínua e sensores de glicose. In: Lyra R, Cavalcanti N (orgs.). *Diabetes mellitus*. Rio de Janeiro: Diagraphic, 2006.
2. 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.

3. 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.

4. ADA. Insulin infusion pump therapy. In: Klingensmith GJ (ed.). *Intensive diabetes management*. 3. ed. American Diabetes Association, 2003. p. 102-20.

5. 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.

6. 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.

7. Minicucci W, Figueiredo Alves ST, Araújo LR, Pimazoni-Netto A. O papel da bomba de insulina nas estratégias de tratamento do diabetes. *Posicionamento Oficial SBD 2007*, n. 6. *Rev Bras Med*. 2007;suppl. 6.

8. Weissberg-Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1079-87.

9. 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.

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. 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.

12. Phillip M, et al. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1653-62.

13. Kaufman FR, Halvorson M, Carpenter S, Devoe D, Pitukcheewanont P. View 2: insulin therapy in young children with diabetes. *Diabetes Spectrum*. 2001;14(2).

14. Bode B. Insulin pump therapy. In: Lebovitz HE (ed). *Therapy for diabetes mellitus and related disorders*. 4. ed. American Diabetes Association, 2004. p. 224-31.

15. Walsh J, Roberts R. *Pumping insulin*. 3. ed. San Diego: Torrey Pines Press, 2000.

16. Minicucci WJ. Uso de bomba de infusão subcutânea de insulina e suas indicações. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52(2).

17. Klonoff DC. Continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2005;28:1231-9.

18. Gross TM, Mastrototaro JJ. Efficacy and reliability of the continuous glucose

monitoring system. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2000;2(suppl. 1):S19-26.

19. 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.

20. Bode B, Gross K, Rikalo N, Schwartz S, Wahl T, Page C, et al. Alarms based on real-time sensor glucose values alert patients to hypo- and hyperglycemia: the Guardian Continuous Monitoring System™. *Diabetes Tech & Therapeutics*. 2004;6:105-13.

21. Deiss D, Bolinder J, Riveline J-P, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2730-2.

22. Mastrototaro J, Shin J, Marcus A, Surur 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).

23. Disponível em: <[http://www.freesylenavigator.com/ab\\_nav](http://www.freesylenavigator.com/ab_nav)>. Acessado em 16 de agosto de 2008.

24. Disponível em: <<http://www.gliconline.com.br>>. Acessado em 10 de agosto de 2008.

25. Disponível em: <<http://www.nutrihand.com.br>>. Acessado em 16 de agosto de 2008.

26. Disponível em: <<http://www.yara-telemedicine.com>>. Acessado em 16 de agosto de 2008.

# Diabetes e drogas antipsicóticas

## DOENÇAS PSIQUIÁTRICAS

Os distúrbios emocionais e orgânicos nos pacientes com doenças psiquiátricas, tanto individualmente quanto em 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 usualmente por toda a vida. Na população dos Estados Unidos, verifica-se incidência pronunciada de várias doenças psiquiátricas, tais como esquizofrenia (1%), transtornos bipolares (2%) e depressão maior (8%) (B)<sup>1</sup>. Quando analisadas as causas de morte desses pacientes, nota-se que embora suicídio e acidentes representem 28% e 12%, respectivamente, cerca de 60% delas decorrem de causas orgânicas, em que os distúrbios cardiovasculares são os fatores mais importantes (B)<sup>2</sup>.

Há mais de uma década, trabalhos já chamavam a atenção para uma associação entre esquizofrenia e *diabetes mellitus* do tipo 2 (DM2), independentemente de fármacos, com relato até da pouca probabilidade da interferência do tratamento medicamentoso (B,2B)<sup>3</sup>. Os trabalhos mais consistentes relatam que os pacientes com esquizofrenia e distúrbios afetivos apresentam uma vez e meia a duas vezes maior prevalência de diabetes e obesidade do que a população geral (B)<sup>1</sup>. Estudos menores associam essas condições também a outros distúrbios psiquiátricos.

Enger et al. (B)<sup>4</sup> recentemente publicaram dados mostrando incidência de 34% de síndrome metabólica em pacientes esquizofrênicos, portanto superior à encontrada na população geral. Ainda chamaram a atenção para o alto índice de tabagismo nesses pacientes, fator este que, mesmo isoladamente, é muito importante na gênese dos problemas cardiovasculares. Verificaram também aumento na frequência de arritmias (cerca de 60%), de infarto agudo do miocárdio (IAM) (100%) e de morte (50%), demonstrando alta morbimortalidade quando há associação desses eventos patológicos.

## INTERAÇÃO ETIOLÓGICA

Desde 1960, já se dava atenção à interação gene-ambiente e sua relação com diabetes (B)<sup>5</sup>, quanto à hipótese do *thrifty genotype*, ou seja, genes responsáveis por criar uma economia energética, em situações de privação alimentar crônica, muito frequente na pré-história, com a finalidade de sobrevivência. Certas populações possuidoras desses genes poderiam ativar esse mecanismo, diminuindo com isso o metabolismo basal, com consequente aumento das gorduras visceral e total. Em razão do aumento atual da oferta alimentar, cria-se, portanto, um ambiente propício ao desenvolvimento da síndrome metabólica (B)<sup>6,7</sup>.

De maneira concomitante, há descrição de dezenas de genes criando alterações em diversos níveis do metabolismo, com ações específicas ou por meio de interação

entre eles, ocupando, desse modo, papel fundamental na etiologia e progressão da síndrome metabólica (B)<sup>8</sup>.

Recentemente, sugeriu-se que a manifestação de sintomas psicóticos seria devida a uma interação de fatores genéticos e ambientais, havendo um grande número de genes de suscetibilidade, que, de forma individual, causariam apenas efeitos menores, mas, quando combinados, suas ações levariam à interação com fatores ambientais, induzindo à psicose. Entretanto, tais genes ainda não foram identificados (B)<sup>9,10</sup>. Não se pode ainda descartar a hipótese de que os genes dos componentes da síndrome metabólica e das doenças psiquiátricas tenham uma identidade comum ou mesmo interferência em suas ações (B)<sup>7</sup>.

Quanto à participação de fatores ambientais, inúmeras publicações vêm demonstrando que o estresse causa influência direta no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, levando à produção aumentada de cortisol e corticotrofina (adrenocorticotropic hormone [ACTH]), além de ativação do sistema simpático-adrenal com aumento de catecolaminas e ativação do sistema renina-angiotensina (B)<sup>11-13</sup>. Thakore et al. (C)<sup>14</sup> constataram que, numa população de pacientes portadores de esquizofrenia, os níveis de cortisol plasmático encontravam-se elevados em aproximadamente 90% e de gordura visceral em 250%. A hipótese do desenvolvimento da esquizofrenia pelo binômio estresse-vulnerabilidade (indivíduo geneticamente propenso, ao ultrapassar seu limiar de tolerância a 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 indicam que pacientes com distúrbios psiquiátricos, em especial esquizofrenia, apresentam, ao diagnóstico, maior incidência de DM2 e sobrepeso/obesidade (B).

## ANTIPSICÓTICOS

Embora, a esquizofrenia não seja uma doença curável, em muitos casos os sintomas e a evolução da doença podem ser bem controlados. Entretanto, o sucesso do tratamento com medicamentos antipsicóticos está intimamente relacionado ao percentual da resposta ao medicamento e à aderência. Os efeitos colaterais, bem como a falta de entendimento da doença e da necessidade do uso da medicação, poderão comprometer a devida utilização desses fármacos (B)<sup>15</sup>. Os sintomas das psicoses são divididos em dois grandes grupos:

- \_ positivos: alucinações, delírios etc.;
- \_ negativos: isolamento, apatia, afetividade, diminuição de fatores cognitivos, entre outros.

### ANTIPSICÓTICOS DE PRIMEIRA GERAÇÃO

Na década de 1950, surgiu o primeiro antipsicótico (clorpromazina) e, a partir de então, vários outros, sem importantes variações no mecanismo de ação ou eficiência terapêutica (B)<sup>16</sup>, os quais se denominam antipsicóticos de primeira geração, convencionais ou típicos. Hoje, ainda são encontrados vários componentes desse grupo, tais como perfenazina, flufenazina, trifluoperidol, trifluoperazina, haloperidol, pimozida, tiotixeno, loxapina e penfluridol, entre outros.

O mecanismo de ação desses fármacos ocorre por meio do antagonismo dos receptores (D2) dopaminérgicos, apresentando alta afinidade, levando com essa ação à importante melhora nos sintomas positivos (B)<sup>17</sup>. Esse fato corrobora a hipótese dopaminérgica (mudanças na transmissão dopaminérgica no cérebro seriam responsáveis pela esquizofrenia) (B)<sup>18</sup>.

Infelizmente, os antipsicóticos típicos não têm ação em cerca de 30% dos pacientes, sua ação nos sintomas negativos é mínima, e podem causar efeitos colaterais

extrapiramidais importantes, tais como discinesia, acatisia, distonia e parkinsonismo, bem como hiperprolactinemia, quando utilizados em dose efetiva. Tais efeitos colaterais levam ao desenvolvimento de estigmas, angústia e intolerância, ocorrendo, como consequência, diminuição de aderência ao tratamento (B)<sup>19</sup>. É importante, porém, salientar que são drogas de baixo custo econômico.

### ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GERAÇÃO

O novo avanço importante no arsenal terapêutico das doenças psicóticas ocorreu com o surgimento dos antipsicóticos de segunda geração ou atípicos. A primeira substância foi a clozapina, na década de 1980, na Europa, e na década de 1990, nos Estados Unidos. A partir de 1990, surgiram outras, tais como olanzapina, amisulpirida, risperidona, quetiapina, ziprasidona e zotepina. Diferentes dos antipsicóticos convencionais, estes variam quanto a eficácia, formulação, bioquímica e 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.

Tais drogas apresentam em comum, como novidade, uma forte ação de antagonismo nos receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2a</sub>, sendo essa ação responsável pelo aparecimento de efeitos benéficos nos sintomas negativos, como importante diminuição nos efeitos colaterais extrapiramidais (B)<sup>20</sup>, mantendo, embora com menor intensidade, o antagonismo aos receptores D2 dopaminérgicos (B)<sup>18</sup>. Por serem mais bem tolerados e mais efetivos, passaram a ser, portanto, drogas de primeira linha para os que necessitam desse tipo de medicação. Em geral, os candidatos ao uso de antipsicóticos são pacientes

com transtorno do espectro de esquizofrenia, transtorno bipolar, demência, depressão psicótica, autismo e distúrbios relacionados ao desenvolvimento (B)<sup>1</sup>.

Embora tenham causado avanço considerável na qualidade de vida dos pacientes, surgiram várias publicações mostrando a associação dos antipsicóticos atípicos com uma série de eventos indesejados, tais como aumento de incidência de DM2 e doença cardiovascular (DCV), sonolência, ganho de peso e dislipidemia (B)<sup>21-23</sup>. Tais fatores causam, por conseguinte, diminuição da aderência ao tratamento (B)<sup>24</sup>. Esses efeitos colaterais são bem mais frequentes nos pacientes em uso de clozapina e olanzapina, menores naqueles que utilizam risperidona e quetiapina e praticamente ausentes quando do uso da ziprasidona e aripiprazol<sup>25</sup>.

Quanto ao diabetes e sua correlação com o uso de antipsicóticos, a literatura apresenta várias evidências (B)<sup>1,23</sup>. O uso desse grupo de fármacos, além da possibilidade de causar o aparecimento do diabetes, pode mesmo agravar o controle glicêmico naqueles já previamente diagnosticados. Essas ações podem surgir com poucas semanas de uso da medicação, entretanto podem ceder com a retirada da substância. Quanto ao mecanismo fisiopatológico para essa complicação, que não é totalmente conhecido, existem suposições sobre o aumento da resistência à insulina causado pelo incremento de peso e alteração na distribuição da gordura corporal ou mesmo por ação direta nos tecidos sensíveis à insulina (B)<sup>1,21</sup>.

#### ANTIPSICÓTICOS MAIS RECENTES (B)<sup>26,27</sup>

Existem antipsicóticos mais novos, como o aripiprazol, liberado pela Food and Drug Administration em novembro de 2003. Tal fármaco apresenta mecanis-

mos de ação diferentes dos de antipsicóticos de segunda geração anteriores.

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)<sup>27</sup>.

Um agonista parcial age como estabilizador do sistema neurotransmissor, deslocando a dopamina dos seus receptores quando os níveis desta estão altos (hiperatividade), passando a estimular com menor intensidade. Além disso, quando os níveis de dopamina estão baixos (hipoatividade), estimulam os receptores que estão pouco estimulados ou mesmo sem estimulação.

Há a hipótese de que nos pacientes com esquizofrenia os níveis de dopamina estejam elevados em determinados sistemas (mesolímbico), normais em alguns (nigro-estriatal) e mesmo baixos em outros (mesocortical). Quando administrada uma droga antagonista, esta terá, em razão da diminuição do estímulo em todos os sistemas, ação desejada apenas nos sistemas com alto nível dopaminérgico. Entretanto, nos outros sistemas, poderá causar efeitos indesejáveis, tais 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)<sup>28</sup>. Demonstrou-se que o sistema dopaminérgico tem ação de agonista parcial.

b) Ações nos receptores serotoninérgicos

- Receptores 5-HT<sub>2a</sub>: o aripiprazol apresenta a mesma ação dos antipsicóticos de segunda geração, ou seja, antagonismo levando à diminuição dos sintomas negativos e dos efeitos colaterais extrapiramidais (B)<sup>29</sup>.

- Receptores 5-HT<sub>1a</sub>: o aripiprazol apresenta atividade agonista parcial e pode, com essa ação, diminuir a atividade ansiolítica e promover melhora na depressão, cognição, sintomas negativos e sintomas extrapiramidais nos esquizofrênicos (B)<sup>30</sup>.

Quando se observam eventos adversos relacionados a 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 se vê com o uso do aripiprazol. Pode-se observar tal fato quanto ao comportamento do peso e surgimento da dislipidemia, bem como aparecimento e comprometimento do DM2, conforme mostra a tabela 1 (B)<sup>1,26</sup>.

Tabela 1. Antipsicóticos atípicos e anormalidades metabólicas (B)<sup>1</sup>

| Droga       | Ano  | ↑ Peso | Risco de DM | Risco de DM |
|-------------|------|--------|-------------|-------------|
| Clozapina   | 1989 | +++    | +           | +           |
| Olanzapina  | 1996 | +++    | +           | +           |
| Risperidona | 1993 | ++     | 0           | 0           |
| Quetiapina  | 1997 | ++     | 0           | 0           |
| Ziprasidona | 2001 | +      |             |             |
| Aripiprazol | 2002 | +      |             |             |

+: efeito de aumento; --: sem efeito; 0: resultados discrepantes.

## INTER-RELAÇÃO DO DIABETES COM OS ANTIPSICÓTICOS

Vários estudos têm identificado associação entre o uso de alguns antipsicóticos, sobretudo a olanzapina e a clozapina, com o aparecimento de eventos metabólicos adversos, tais como hiperglicemia, dislipidemia, resistência à insulina e DM2. Entretanto, não se constataram tais eventos adversos quando do uso de aripiprazol, ziprasidona e amisulprida (B)<sup>21</sup>. Um estudo que comparou o uso de aripiprazol *versus* placebo verificou discreto aumento da glicemia de jejum em ambos os gru-

pos, sendo esse incremento menor naqueles que faziam uso do aripiprazol. Nesse mesmo estudo, quando o alvo foi a hemoglobina glicosilada, houve redução em ambos os grupos (B)<sup>31</sup>.

Em razão da importante associação dos antipsicóticos atípicos com os componentes da síndrome metabólica, desenvolveu-se um consenso acerca da relação das drogas antipsicóticas e diabetes (B)<sup>1</sup>. Da discussão, saíram recomendações e comentários, tais 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, aderência, efetividade da medicação, comorbidades, custo etc. Porém, os riscos das implicações clínicas dos componentes da síndrome metabólica devem também influenciar a escolha da droga.

- monitoração, 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 da dosagem de glicemia de jejum e perfil lipídico. Em seguida, deve-se monitorar esses dados periodicamente (Tabela 2).

Tabela 2. Antipsicóticos atípicos e anormalidades metabólicas (B)<sup>1</sup>

|                            | Basal | Quatro semanas | Oito semanas | 12 semanas | Três meses | Anual | A cada cinco anos |
|----------------------------|-------|----------------|--------------|------------|------------|-------|-------------------|
| Histórico pessoal familiar | X     |                |              |            |            |       |                   |
| Peso (IMC)                 | X     | X              | X            | X          | X          | X     |                   |
| Circunferência da cintura  | X     |                |              |            |            |       |                   |
| Pressão arterial           | X     |                |              | X          |            | X     |                   |
| Glicemia de jejum          | X     |                |              | X          |            | X     |                   |
| Perfil lipídico            | X     |                |              | X          |            | X     | X                 |

Observação: pode-se justificar avaliações mais frequentes, com base em estudo clínico.

Profissionais de saúde, pacientes, membros da família e cuidadores devem ter conhecimento da sintomatologia do diabetes. Se quaisquer desses itens vierem a ter alterações, deve-se iniciar tratamento adequado com um especialista. Com 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 aos antipsicóticos ainda apresentam as mais variadas limitações,

devendo no futuro surgir mais estudos enfocando tópicos mais específicos.

Em 2007, criou-se o Consenso Brasileiro sobre Antipsicóticos de Segunda Geração e Distúrbios Metabólicos<sup>32</sup>, tendo participado desse trabalho representantes de várias entidades (Programa de Esquizofrenia [Proesq], 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 aceitou-se como forma

de monitoração a tabela 2, com a modificação de que o perfil lipídico seja anual. Nesse consenso, os autores relataram que se conhece a associação de diabetes e transtornos mentais desde o século 19, ocorrendo duas a três vezes mais na população com esquizofrenia do que na normal, assim como a associação de antipsicóticos de segunda geração com ganho de peso e alteração no metabolismo da glicose e dos lipídios.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos atuais chamam a atenção

para os grandes benefícios que os antipsicóticos atípicos oferecem para determinados grupos de pacientes com distúrbios psiquiátricos. Entretanto, os eventos

adversos, tais 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, essa importante relação.

| Conclusões finais   |                      |
|---|----------------------|
| Conclusão   | Grau de recomendação |
| Frequência importante das doenças psiquiátricas   | B                    |
| Associação de diabetes e excesso de peso com 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 si e no metabolismo                       | B                    |
| Consensos recentes sugerem monitorização no tratamento dessas doenças psiquiátricas                               | A                    |

#### Legenda

- 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

- Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(2):596-601.
- Brown S. Excess mortality of schizophrenia. *British J Psychiatry*. 1997;171:502-8.
- Mukherjee S, Decina P, Bocola V, et al. *Diabetes mellitus* in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry*. 1996;37:68-73.
- Enger C, et al. Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 2004;192:19.
- Neel JV. *Diabetes mellitus*: a thrifty genotype rendered detrimental by progress? *Am J Hum Genet*. 1963;14:353-362.
- Neel JV. The thrifty genotype revisited. In: Koberlong J, Tattersall R. *The genetics of diabetes mellitus* (eds.). London: Academic Press, 1992. p. 283-93.
- Pijl H. Reduced dopaminergic tone in hypothalamic neural circuits: expression of a thrifty genotype underlying the metabolic syndrome? *Eur J Pharmacol*. 2003;480:125-31.
- Lyssenko V, Groop L. Genetic susceptibility to the metabolic syndrome. The metabolic syndrome at the beginning of the XXI st century. In: Rios MS, et al (eds.). *A genetic and molecular approach*. Madrid: Elsevier, 2005. p. 134-42.
- Jarskog LF, Perkins DO, Lieberman JA. The course and outcome of schizophrenia. *J. A. Lieberman Science Press*, 1998. p. 1-11.
- Kelly J, et al. *Curr Psychiatry Reports*. 2000;2:378-85.
- McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N England J Med*. 1998;338:171-9.
- Chrousos GP. Glucocorticoid therapy. In: Felig P, Fhroman L (eds.). *Endocrinology and metabolism*. Ed. 4. New York: McGraw-Hill, 2001. p. 601-32.
- 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;26:137-41.

15. Kane, JM. Management strategies for the treatment of schizophrenia. *J Clinical Psychiatry.* 1999;60 (suppl. 12):13-7.

16. Creese et al. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science.* 1976;192:481-3.

17. Freedman R. The choice of antipsychotic drugs for schizophrenia. *NEJM.* 2005;1286-8.

18. Seeman P, Niznik HB. Dopamine receptors and transporters in Parkinson's disease and schizophrenia. *FASEB J.* 1990;4:2737-44.

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: is-

ues 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.* 2001;62:841-2.

28. Kikuchi T, et al. A new putative antipsychotic drug with both presynaptic and postsynaptic D2 receptor antagonist activity. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;274: 329.

29. Byars A, et al. Aripiprazole: a dopamine-serotonin system stabilizer. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2002;12(suppl. 3):S 290.

30. Glennon RA, et al. Serotonin receptor subtypes. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds.). *Psychopharmacology: the fourth generation of progress.* New 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.

# Doença arterial obstrutiva periférica no paciente diabético

## IMPACTO DA DOENÇA ARTERIAL OBSTRUTIVA PERIFÉRICA EM PACIENTES DIABÉTICOS

A doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) caracteriza-se pela obstrução aterosclerótica progressiva das artérias dos membros inferiores, afetando gradualmente, de forma adversa, a qualidade de vida desses pacientes. 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)<sup>1</sup>. O mais importante é que a DAOP constitui-se em um importante marcador da aterosclerose sistêmica e do risco de complicações cardiovasculares e cerebrovasculares, como infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC), em especial nos pacientes diabéticos. A aterosclerose é a maior causa de morte e invalidez em diabéticos, especialmente a do tipo 2 (B)<sup>2</sup>.

Em um estudo ainda em andamento com pacientes claudicantes, verificou-se que cerca de 43% dos indivíduos são diabéticos<sup>3</sup>. 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 seja difícil avaliar a prevalência real dessa associação. Tal dificuldade se deve à ausência de sintomas, mascarados pela neuropatia periférica em boa parte dos pacientes, e aos diferentes indicadores utilizados nas pesquisas epidemiológicas (A)<sup>4</sup>.

A despeito do reconhecimento da DAOP como preditor de eventos isquêmicos, essa 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 desses pacientes (C)<sup>5</sup>.

## 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. Pode-se evidenciar tais anormalidades vasculares antes mesmo do diagnóstico de diabetes e, ainda, verificar seu aumento com a duração da doença e 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)<sup>6</sup>. As obstruções arteriais apresentam com mais frequência distribuição infrapatelar, acometendo vasos da perna (B)<sup>7</sup>. Esses fatos, associados a outras diferenças na fisiopatologia das lesões do pé diabético, implicam pior prognóstico desses pacientes, com maiores taxas de morbidade e mortalidade associadas à DAOP.

## AVALIAÇÃO DO DIABÉTICO COM DOENÇA ARTERIAL OBSTRUTIVA PERIFÉRICA

### 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, caracteriza a 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)<sup>8</sup>. 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)<sup>8</sup>. 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% dessas urgências (C)<sup>8</sup>.

Infelizmente, negligencia-se com frequência a avaliação criteriosa do pé diabético infectado nos hospitais de emergência, retardando o tratamento adequado e reduzindo as chances de salvamento do membro desses pacientes. A intervenção precoce sobre pequenas lesões infectadas de origem neuropática por meio de medidas relativamente simples, como debridamento cirúrgico, antibioticoterapia e suporte clínico adequado, são suficientes para resolver essas lesões e evitar amputações maiores.

Um paciente capaz de caminhar sem queixas e que tenha pelo menos um dos pulsos podais facilmente palpável 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-se encaminhá-las a 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 se associado a maior risco de evolução para óbito<sup>9</sup>.

### AVALIAÇÃO FUNCIONAL

A avaliação funcional do paciente com DAOP baseia-se em classificações clínicas utilizadas na prática diária para definir o grau de comprometimento do membro afetado e também a conduta a seguir. A mais conhecida é a classificação de Fontaine, que define quatro níveis de comprometimento: I. assintomático; II. claudicação; III. dor em repouso; IV. lesão trófica.

A classificação de Fontaine traduz a história natural da DAOP desde suas fases iniciais até a isquemia crítica. Por meio dela, 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, devendo ser tratados, de preferência, mediante intervenção cirúrgica (Tabela 1).

Em pacientes diabéticos com DAOP, essa avaliação pode se prejudicar pela ausência de sintomas devido à neuropatia periférica, mascarando estágios avançados da DAOP. Da mesma forma, a presença de infecção pode agravar lesões tróficas, de início pequenas, em pacientes com isquemia moderada do membro e que não seriam candidatos à revascularização do membro se não houvesse comprometimento infeccioso associado (C)<sup>10</sup>.

Tabela 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. Pode-se considerar cirurgia em caso de falha do tratamento clínico e/ou lesões arteriais focais. Indicada, eventualmente, também em casos de claudicação incapacitante |
| III. Dor em repouso       | Isquemia crítica (risco de perda iminente do membro), intervenção mandatória e imediata  |
| IV. Lesão trófica         |  |

## MEDIDAS DE PRESSÃO SEGMENTAR

O índice tornozelo-braquial (ITB) é um teste não invasivo, reprodutível e razoavelmente acurado para identificar e determinar a gravidade da DAOP<sup>11</sup>. 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. Deve-se realizar ITB em qualquer paciente com sintomas de DAOP. O consenso da American Diabetes Association (ADA) recomenda que se efetue ITB em todos os indivíduos diabéticos com mais de 50 anos (Tabela 2).

Quanto menor o ITB, mais significativa é a obstrução arterial. Um índice menor que 0,5 é altamente sugestivo de sintomas. O exercício aumenta a sensibilidade

do teste e a medida do ITB pós-exercício ajuda no diagnóstico diferencial entre outros tipos de dores nas pernas<sup>12</sup>.

O ITB tem valor limitado em artérias calcificadas, que se tornam incompressíveis e determinam índices falsamente elevados (superiores a 1,4). Ainda assim, ITB aumentado também prediz risco de eventos cardiovasculares e, nesse caso, deve-se considerar outros testes não invasivos para definir o diagnóstico de DAOP (B)<sup>13</sup>.

Tabela 2. ITB: recomendações para realizar o teste

| Recomendação para realizar ITB   | Nível de evidência |
|--|--------------------|
| 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 com mais de 70 anos  | B                  |
| Qualquer paciente diabético com mais de 50 anos  | C                  |

Uma alternativa à calcificação arterial é medir a pressão sistólica do hálux (PSH). As artérias digitais costumam ser poupadas pela calcificação de Monckeberg, que acomete a camada média das artérias de maior calibre<sup>14</sup>. Pressões inferiores a 40 mmHg associam-se à progressão da DAOP para gangrena, ulceração e necessidade de amputação (A)<sup>15</sup>.

A pressão parcial transcutânea de oxigênio (TcPO<sub>2</sub>) é outro método não invasivo de avaliação da perfusão periférica em DAOP, que pode substituir o ITB no caso de artérias calcificadas, embora não se utilize com frequência na prática clínica. Valores menores que 30 mmHg relacionam-se à dificuldade de cicatrização de lesões e amputações (D)<sup>4</sup>.

## ESTUDOS DE IMAGEM

Não se deve utilizar estudos de imagem como exames diagnósticos,

mas indicá-los quando se considerar a revascularização uma provável opção terapêutica (D)<sup>10</sup>. Eco-Doppler (ou duplex-scan) é um método não invasivo que fornece informações anatômicas e hemodinâmicas do vaso estudado. Por meio da ecografia vascular, é possível avaliar velocidades de fluxo, identificar e graduar estenoses, além de medir a espessura da parede arterial e analisar a morfologia da placa de ateroma. Trata-se de um exame relativamente barato que se pode repetir inúmeras vezes. É muito utilizado no acompanhamento pós-operatório de diversos tipos de revascularização. Sua principal desvantagem é o fato de ser operador dependente. A presença de grandes placas calcificadas também pode prejudicar sua acurácia.

Considera-se arteriografia convencional ou por subtração digital o padrão-ouro dos estudos de imagem vascular. Como se mencionou anteriormente, não

se deve utilizá-lo como método diagnóstico, mas o cirurgião pode indicá-lo ao vislumbrar a necessidade de revascularizar o membro, mesmo sem realizar 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 desses 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. Nesse quesito, a RM ainda leva vantagem sobre a angio-TC.

## CONDUTA NA DOENÇA ARTERIAL OBSTRUTIVA PERIFÉRICA 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 dessa mesma população apresentará AVC ou IAM. Estudos epidemiológicos prévios demonstraram pior sobrevida de pacientes com DAOP quando comparados à população geral. Pacientes diabéticos com DAOP apresentam mortalidade ainda mais alta e precoce do que os não diabéticos.

Além da modificação do perfil cardiovascular desses 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 restringe-se a situações de perda iminente do membro por isquemia crítica ou, excepcionalmente, em pacientes com claudicação incapacitante. Portanto, a conduta na DAOP fundamenta-se em dois pilares: controle dos fatores de risco e tratamento dos sintomas isquêmicos periféricos.

### CONTROLE DOS FATORES DE RISCO

DAOP e diabetes associam-se a sig-

nificativo aumento no risco de eventos cardiovasculares. A modificação agressiva desses fatores relaciona-se à maior sobrevida desses indivíduos. Menos da metade dos indivíduos diabéticos portadores de DAOP oferece atenção adequada a esse 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, deve-se considerar o próprio pé diabético um fator de risco. Esse “pé de risco” neuropático e isquêmico é mais suscetível ao aparecimento de lesões e infecções fúngicas através de portas de entrada, que podem colocar em perigo a viabilidade de todo o membro (Tabela 3).

Tabela 3. Fatores de risco e alvo de tratamento em DAOP

| Fator de risco | Alvo do tratamento   | Nível de evidência |
|----------------|--|--------------------|
| Dislipidemia   | DAOP sintomática com LDL* inferior a 100 mg/dl                             | A                  |
|                | DAOP + história de AEO** em outros territórios com LDL inferior a 70 mg/dl | B                  |
| Hipertensão    | Níveis pressóricos inferiores a 130/80 mmHg                                | A                  |
|                | Não se contraindicam betabloqueadores                                      | A                  |
| Diabetes       | Hemoglobina A1c inferior a 7% ou o mais próximo possível de 6%             | C                  |

\*LDL: lipoproteína de baixa densidade; \*\*AEO: aterosclerose.

### Tabagismo

O fumo é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento e progressão da DAOP. A quantidade e a duração do tabagismo se correlacionam diretamente com a progressão da DAOP (A)<sup>16</sup>. A interrupção do fumo aumenta a sobrevida de pacientes com DAOP (A)<sup>17</sup>.

### Controle glicêmico

Vários estudos têm demonstrado que o controle agressivo da glicemia é

capaz de reduzir a incidência de complicações microvasculares, mas não das que se relacionam à DAOP. As diretrizes atuais da ADA recomendam hemoglobina glicada inferior a 7% como meta de tratamento do diabetes, mas sugerem níveis individualizados o mais próximos dos valores normais (menos de 6%), porém não se sabe se esse controle influi na evolução da DAOP (D)<sup>18</sup>.

### Hipertensão

O tratamento da hipertensão re-

duz o risco cardiovascular, embora ainda não se tenha definido o efeito do controle pressórico intensivo em pacientes com diabetes e DAOP. O United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) mostrou que não há efeito sobre o risco de amputação. Nesse grupo de alto risco cardiovascular, recomenda-se controle pressórico agressivo (inferior a 130/80 mmHg) em pacientes diabéticos e DAOP como forma de reduzir o risco cardiovascular (A)<sup>19</sup>.

### Dislipidemia

Vários estudos têm demonstrado que a terapia antilipídica reduz de forma significativa o número de eventos cardiovasculares em pacientes sabidamente portadores de doença coronariana. Embora não haja estatísticas específicas de pacientes diabéticos com DAOP, recomenda-se um alvo para LDL inferior a 70 mg/dl nesse grupo de alto risco (B)<sup>20</sup>. O consenso da ADA estabelece LDL-alvo menor que 100 mg/dl (A)<sup>21</sup>.

### Antiagregação plaquetária

Uma metanálise com 145 séries controladas de terapia antiagregante (a maioria com uso de aspirina) mostrou redução de 27% no número de IAM, acidente vascular encefálico (AVE) e mortes vasculares (A)<sup>22</sup>. Outro estudo com quase 20 mil pacientes, o Clopidogrel *versus* Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE), mostrou redução de 8,7% para a ocorrência de IAM, AVE 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 clopidogrel: 24%, quando comparados com a aspirina (A)<sup>23</sup>. Com base nesses resultados, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou clopidogrel com o objetivo de reduzir eventos vasculares em todos os pacientes com DAOP.

### CUIDADOS COM O PÉ DIABÉTICO

O cuidado adequado do pé é fundamental na redução do risco de complicações e perda do membro. A neuropatia influencia muito a apresentação clínica e a evolução das lesões no pé diabético, já que a dor causada pela isquemia crô-

nica pode ser mascarada por alterações neuropáticas nos pés (C)<sup>4</sup>. O pé neuroisquêmico é mais suscetível a ulcerações traumáticas, infecção e gangrena. Por conta desses fatores, diabéticos com DAOP e neuropatia são mais propensos a lesões avançadas, quando comparados a não diabéticos. Além da neuropatia, a distribuição mais distal da DAOP (preferencialmente artérias infrapatelares) favorece a evolução silenciosa do quadro isquêmico crônico, que costuma ser subestimado até que lesões avançadas ocorram (B)<sup>6</sup>. A utilização criteriosa e multidisciplinar de práticas como a utilização de palmilhas e órteses especiais, calçados confortáveis e personalizados, curativos apropriados, repouso, antibioticoterapia e debridamentos, associados ou não à revascularização, tem impacto significativo na evolução das feridas e não se deve negligenciá-la como terapêutica dessas lesões multifatoriais (B)<sup>24</sup>. A educação continuada de todos profissionais de saúde envolvidos, pacientes e familiares (B)<sup>25</sup> e a implementação de programas governamentais de prevenção do pé diabético (B)<sup>26</sup> são fundamentais à redução dos riscos de amputação do diabético.

### TRATAMENTO DOS SINTOMAS DA DOENÇA ARTERIAL OBSTRUTIVA 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 restrição real ao estilo de vida, com 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 crô-

tica 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 de 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 se estabeleceu que esses programas de reabilitação devem incluir caminhadas diárias, com intervalos de repouso e distâncias progressivamente crescentes (A)<sup>27</sup>. Mais importante: deve-se realizá-los sob supervisão, com duração mínima de três meses antes de se obter resultados significativos. A aderência ao tratamento físico tem como vantagem adicional estimular outras mudanças no estilo de vida e melhorar o perfil do risco cardiovascular do paciente (A)<sup>28</sup>.

### Terapia medicamentosa da CI

A FDA aprovou duas drogas para tratar CI: pentoxifilina e cilostazol. Apesar de alguns trabalhos iniciais terem demonstrado incremento da distância de marcha de claudicantes, outros mais recentes afirmam que a pentoxifilina não é mais efetiva que o placebo (A)<sup>29</sup>. Uma revisão recente concluiu que o cilostazol é a melhor opção, baseada em evidências para o tratamento da CI. Em pacientes diabéticos com CI, o cilostazol não mostrou diferenças significativas nos efeitos, quando comparados a indivíduos não diabéticos (A)<sup>30</sup>. Contraindica-se cilostazol a pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva, disfunção hepática ou renal grave (Tabela 4).

Tabela 4. Principais drogas utilizadas para tratar CI

| Evidência suficiente ou provável | Evidência insuficiente      |
|----------------------------------|-----------------------------|
| Cilostazol                       | Pentoxifilina               |
| Naftidrofuril                    | Antiagregantes plaquetários |
| Carnitina                        | Vasodilatadores             |
| Propionil-L-carnitina            | L-arginina                  |
| Estatinas                        | Prostaglandinas             |
| -                                | Buflomedil                  |
| -                                | Ginkgo biloba               |
| -                                | Vitamina E                  |
| -                                | Quelação                    |

### Revascularização do membro

A presença de lesão trófica ou dor de repouso caracteriza a isquemia crítica e o risco de perda iminente do membro. Nessa situação, indicam-se revascularização para salvar o membro isquêmico e intervenção, seja por cirurgia aberta (convencional), seja por via endovascular, não se devendo postergá-la.

A claudicação incapacitante caracteriza-se pela intensa interferência no estilo de vida de alguns pacientes, limitando atividades laborativas ou, em especial, as relacionadas ao lazer. Nesses casos, deve-se considerar revascularização do membro quando ocorre falha no manejo clínico, geralmente após um período mínimo de três a seis meses de tratamento. Por outro lado, em pacientes que apresentem obstruções focais localizadas em segmentos arteriais proximais, onde se antecipam baixo risco e bons resultados em longo prazo, pode-se considerar a cirurgia sem a necessidade de tratamento clínico inicial. Portanto, a presença de claudicação incapacitante é uma indicação relativa de revascularização do membro com DAOP, requer bom senso e esclarecimento ao paciente e seus familiares quanto aos riscos inerentes ao procedimento indicado e seus resultados ao longo do tempo.

A revascularização por meio da cirurgia de *by-pass* oferece excelentes

resultados no tratamento da DAOP com isquemia crítica e não há diferenças nas taxas de funcionamento do enxerto entre diabéticos e não diabéticos (A)<sup>7</sup>. O *by-pass* 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)<sup>10</sup>. A revascularização por cirurgia aberta apresenta excelentes resultados, com taxas de salvamento de membro em torno de 80% em cinco anos (A)<sup>31</sup>.

No entanto, os procedimentos endovasculares são realizados com frequência cada vez maior (A)<sup>32,33</sup> 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 menor morbimortalidade (B)<sup>10</sup>.

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 em longo prazo com a angioplastia ainda é baixo, em especial no território infrainguinal e nas artérias infrapatelares de pacientes diabéticos. O curioso é que embora as reestenoses sejam frequentes, o

impacto sobre a viabilidade do membro parece pequeno. O provável é que isso ocorra porque as artérias tratadas permanecem abertas tempo suficiente para permitir a cicatrização das lesões tróficas do pé isquêmico temporariamente revascularizado (C)<sup>8</sup>.

Os dois tipos de procedimentos não são excludentes entre si e podem se associar, de fato, para atingir melhores resultados na revascularização do membro afetado. A escolha entre as duas técnicas é uma decisão complexa, que deve basear-se caso a caso, considerando-se o benefício esperado e o risco associado a cada procedimento.

Vários fatores podem impossibilitar a revascularização do membro, tais como falta de condições clínicas do paciente por sepse e/ou outras comorbidades, membro disfuncional por anquiloses ou destruição avançada do pé pela gangrena, ausência de veia adequada para o procedimento e doença arterial difusa sem possibilidade de revascularização. Essas são algumas situações em que a revascularização não é possível. Nesses casos, a amputação do membro pode ser a única opção de intervenção, em especial quando se anteveem evolução arrastada de curativos e antibioticoterapia prolongada com poucas chances de cicatrização e de melhora efetiva da qualidade de vida desses pacientes (C)<sup>5</sup>.

| Conclusões finais  |                      |
|--|----------------------|
| 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                    |
| O abandono do tabagismo aumenta a sobrevida 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 o controle pressórico agressivo (menos de 130/80 mmHg) a pacientes diabéticos e DAOP como forma de reduzir o risco cardiovascular   | A                    |
| Betabloqueadores não são contraindicados no controle da hipertensão arterial   | A                    |
| Recomenda-se alvo terapêutico de LDL inferior a 70 mg/dl a pacientes diabéticos com DAOP   | B                    |
| 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                    |

#### Legenda

- 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

- 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.
- Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA*. 2002;287:2570-81.
- 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.
- Palumbo PJ, Melton J. Peripheral vascular disease and diabetes. In: National Diabetes Information Clearinghouse (eds.). *Diabetes in America*. 2. ed. Bethesda: NIH Publication, 1995. p. 401-8.
- Marso SP, Hiatt W. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47:921-9.
- 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 2,659 patients undergoing angioplasty. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;31:59-63.
- Jude EB, Chalmers N, Oyibo SO, Boulton AJM. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Care*. 2001;24:1433-7.
- Jude EB. Intermittent claudication in the patient with diabetes. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2004;4:238-42.
- Shearman C. Diabetes and vascular disease in the last ten years. *The Diabetic Foot Journal*. 2007;10:s.
- Pires H, Pozzan R, Ramalho A, Araujo AC. Amputação de coxa: evento sentinela. *Saúde em Foco* 2000;20:s.
- 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;6(3 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). *The Diabetic Foot* 2006.

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 assesment of people with diabetes (vascular assesment). *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, Blandger 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;43:844-47.

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, Pendorfer 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 pentoxifyline: meta-analysis of controlled trials. *Cmaj*. 1996;155:1053-96

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;50:1939-466.

32. Virkkunen J, Heikkinen M, Lepantalo M, Metsänoja R, Salenius JP; Finnvasc 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

Nas últimas décadas, o *diabetes mellitus* (DM) tem se tornado um sério e crescente problema de saúde pública nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, em razão do aumento de sua prevalência, morbidade e mortalidade. Estimativas recentes da Organização Mundial da Saúde (OMS) projetam um aumento significativo do número de indivíduos com diabetes até 2030. Nessa data, espera-se um universo de cerca de 366 milhões de indivíduos diabéticos<sup>1</sup>. Aproximadamente 90% desses indivíduos apresentarão *diabetes mellitus* do tipo 2 (DM2), estarão na faixa etária de 45 a 64 anos e viverão em países em desenvolvimento, onde se sabe que as condições de acesso a centros de assistência especializados nem sempre são satisfatórias<sup>1</sup>.

O DM pós-transplante (DMPT) é uma complicação que ocorre após o transplante de um órgão sólido, sendo considerado também um tipo secundário de DM2. Thomas Starzl<sup>2</sup> descreveu os primeiros casos em 1964, após transplante de fígado. As últimas estimativas sobre sua incidência reportam uma grande variabilidade, de 2% a 53%, sendo de 4% a 25% após transplante renal e de 2,5% a 25% após transplante de fígado<sup>2</sup>.

A variabilidade na incidência de DMPT estaria relacionada à dificuldade em definir, diagnosticar e identificar os possíveis fatores de risco associados a essa entidade<sup>3</sup>. Em relação ao DMPT renal, estimando-se que o número de pacientes com doença renal crônica em tratamento dialítico no mundo chegue a 1,5 milhão de indivíduos, pode-se inferir que o número de casos de DMPT renal terá um aumento significativo nas próximas décadas<sup>4</sup>. Também se pode estender essa mesma hipótese aos demais transplantes de órgãos sólidos.

Considerando-se que o desenvolvimento de DMPT se associa a maior risco de complicações, como infecção e doença cardiovascular (DCV), e, portanto, apresenta maior risco de morte e custo para o sistema de saúde, a identificação de seus fatores de risco e o seu diagnóstico precoce, com intervenções terapêuticas adequadas, será relevante no seguimento dos pacientes, com repercussão no sucesso do procedimento no que se refere à sobrevida destes e do enxerto<sup>3,5-10</sup>. Essa revisão propõe-se a discutir e estabelecer algumas condutas que facilitem a abordagem desses pacientes na prática clínica diária.

## IDENTIFICAÇÃO DOS FATORES DE RISCO

Já se identificaram alguns fatores que aumentam o risco do desenvolvimento de DMPT. De maneira didática, tais fatores poderiam ser classificados em não modificáveis, potencialmente modificáveis e modificáveis (Tabela 1).

Tabela 1. Fatores de risco para o desenvolvimento de DMPT

| Não modificáveis   | Potencialmente modificáveis                | Modificáveis   |
|--|--|--|
| Etnia: não brancos<br>Idade: mais de 40 anos<br>Gênero do receptor (M)<br>Gênero do doador (M)<br>História familiar de DM<br>HLA<br>HLA ( <i>mismatches</i> )<br>Doador falecido<br>História de rejeição aguda | Infecções:<br>* HVC, CMV<br>* ITG (pré-TX) | Terapia imunossupressora:<br>* Tacrolimus<br>* Ciclosporina<br>* Corticosteroides<br>* Sirolimus<br>Obesidade<br>Componentes da SM |

HLA: antígeno leucocitário humano (*human leukocyte antigen*); HVC: hepatite por vírus C; CMV: citomegalovírus; ITG: intolerância à glicose; pré-TX: pré-transplante; SM: síndrome metabólica.

Em relação aos fatores de risco, consideram-se apenas os potencialmente modificáveis e os modificáveis. No grupo dos potencialmente modificáveis, têm-se enfatizado as viroses, como citomegalovírus (assintomáticos e sintomáticos), que podem alterar a secreção de insulina<sup>6</sup>, e o vírus da hepatite C (VHC), que se associa mais à resistência insulínica, mas com possíveis efeitos citopáticos nas células beta<sup>11,12</sup>. O tratamento no pré-transplante de pacientes com HVC com interferon diminuiu, de maneira significativa, a incidência de DMPT<sup>2</sup>. A presença de ITG no pré-transplante é uma condição em que se impõe tratamento com mudança do estilo de vida<sup>5,6</sup>.

Os fatores de risco modificáveis incluem o uso de corticosteroides, o que resulta em aumento da resistência às insulinas periférica e hepática e dos inibidores de calcineurina (ciclosporina e tacrolimus), que levam à diminuição da síntese e da secreção insulínica por efeito tóxico direto sobre as células beta<sup>13-18</sup>. Apesar das diferenças em doses utilizadas e critérios de definição de DMPT, o uso de tacrolimus é, em geral, associado a maior risco (30%) de desenvolver DMPT, comparado ao uso de ciclosporina (com risco de 18%)<sup>19-21</sup>, principalmente em pacientes com HVC<sup>22</sup>.

Alguns estudos recomendam que a

concentração plasmática de tacrolimus no pós-transplante imediato não ultrapasse 15 ng/ml<sup>2</sup>. No acompanhamento de pacientes em uso de tacrolimus e ciclosporina, observou-se que o pico de incidência de ITG e/ou diabetes era aos 60 dias após o transplante, mas que com seis e 12 meses a incidência de DMPT renal ainda se encontrava aumentada no grupo que usava tacrolimus em comparação ao que utilizava ciclosporina<sup>14</sup>. Discute-se na literatura a dose ideal de corticoide que não resulte em aumento significativo de DMPT. Em estudo conduzido em âmbito médico, a dose de prednisona superior a 1,3 mg/kg/dia se relaciona a maior risco de DMPT renal. O uso de doses baixas de 5 mg/dia de prednisona parece ser o mais indicado<sup>3</sup>.

Em relação à presença de obesidade e outros componentes da SM, o mais apropriado seria a instituição precoce, no pré-transplante, da mudança do estilo de vida (dieta e exercícios) adequada às condições clínicas do paciente e do controle de outros fatores de risco, como hipertensão arterial e dislipidemia<sup>5</sup>.

#### DIAGNÓSTICO DE INTOLERÂNCIA A GLICOSE E DIABETES

De acordo com o último Consenso

Internacional em DMPT, deve-se avaliar todo paciente que esteja em fase de pré-transplante quanto à presença de intolerância à glicose e diabetes. Anamnese e história clínica do paciente também serão relevantes para identificar fatores de risco e das comorbidades.

Os critérios utilizados para o diagnóstico de intolerância à glicose e DMPT seguem os estabelecidos pela American Diabetes Association (ADA)<sup>23</sup> e pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)<sup>24</sup>, os quais se encontram descritos a seguir.

#### DIABETES

- Sintomas de diabetes com glicemia plasmática randômica igual ou superior a 200 mg/dl; ou
- Glicemia de jejum (FPG), no mínimo, de oito horas, igual ou superior a 126 mg/dl.

#### GLICEMIA DE JEJUM ALTERADA (GJA)

- FPG igual ou superior a 110 mg/dl e inferior a 126 mg/dl.

#### TOLERÂNCIA À GLICOSE DIMINUÍDA (TGD)

- Glicemia plasmática duas horas após sobrecarga igual ou superior a 140 mg/dl e inferior a 200 mg/dl. O

diagnóstico de qualquer ITG deverá ser confirmado em teste realizado em dia subsequente (Tabela 2).

| Tabela 2. Critérios de diagnóstico de ITG e DMPT |                           |  |
|--|---------------------------|--|
|  | Glicemia de jejum (mg/dl) | Glicemia duas horas após 75 g de glicose (mg/dl) |
| DMPT   | ≥ 126                     | ≥ 200  |
| GJA  | ≥ 100 e < 126             |  |
| TGD  |                           | ≥ 140 e < 200                                    |

GJA: glicemia de jejum alterada; TGD: tolerância à glicose diminuída.

#### CONDUTA CLÍNICA EM PACIENTES COM DMPT

A conduta clínica de pacientes com DMPT segue, em geral, a preconizada a pacientes com DM2, conforme estabelecem a ADA, a SBD e consensos<sup>23-27</sup>.

#### CONTROLE GLICÊMICO E DOS FATORES DE RISCO

- Alvo glicêmico: HbA1c inferior a 6,5%.
- Colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C): inferior a 100 mg/dl (inferior a 70 em pacientes com alto risco para DCV).
- Colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C): superior a 50 mg/dl (sexo feminino) e superior a 40 mg/dl (sexo masculino).

- Triglicerídeos: inferior a 200 mg/dl.
- Pressão arterial sistólica: inferior a 130 mmHg e diastólica inferior a 80 mmHg.
- Controle do peso corporal.

#### ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Se a dieta e exercício não foram suficientes para atingir o alvo glicêmico e dos lipídios, deve-se iniciar o tratamento medicamentoso. Na escolha da terapia medicamentosa, pode-se fazer uso de medicamentos orais, mas, em geral, em pacientes internados ou logo após o transplante, a insulino-terapia, por sua praticidade e rapidez de ação, é a droga escolhida. Entretanto, em pacientes ambulatoriais, sem clínica de DM descompensado, há oportunidade de utilizar

medicamentos orais, desde que sua A1c seja inferior a 9%. Em relação à terapia com agentes orais, deve-se observar alguns cuidados (Tabela 3):

- Uso de metformina: deve-se avaliar a função renal pelo risco de acidose lática.

- Sulfonilureias: as drogas metabolizadas e excretadas pelo rim podem causar hipoglicemias, em especial nos idosos. As glinidas apresentam mais segurança, mas são menos eficazes.

- Glitazonas: por atuarem na resistência insulínica, seriam indicadas a esses pacientes. Entretanto, deve-se avaliar seus efeitos colaterais (ganho de peso, edema, anemia, edema pulmonar e insuficiência cardíaca), bem como a demora para iniciar a ação. Deve-se considerar o risco aumentado de fratura, principalmente nesses pacientes que fazem uso crônico de corticosteroide.

- Análogo do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (*glucagon like peptide-1* [GLP-1]) e inibidores do dipeptidil peptidase IV (*dipeptidyl peptidase IV* [DPP-IV]): ainda não há experiência com o uso dessas drogas no DMPT. Ambas as incretinas GLP-1 e GIP têm eliminação renal.

- Individualização da imunossupressão: deve-se avaliar a substituição do tacrolimus por ciclosporina e o uso de doses baixas de corticosteroide (Tabela 3).

| Tabela 3. Antidiabéticos orais em DMPT |               |                      |                   |                        |
|--|---------------|----------------------|-------------------|------------------------|
|  | Droga         | IRC                  | Em diálise        | Complicações           |
| Sulfonilureias                         | Clorpropamida | Evitar               | Evitar            | Hipoglicemia           |
|  | Glibenclamida | Evitar               | Evitar            | Hipoglicemia           |
|  | Glimepirida   | Dose baixa: 1 mg/dia | Evitar            | Hipoglicemia           |
|  | Glicazida     | Sem ajuste           |                   |                        |
|  | Glipizida     | Sem ajuste           | Sem ajuste        |                        |
| Glinidas                               | Repaglinida   | Sem ajuste           | Cautela ou evitar | Raramente hipoglicemia |
|  | Nateglinida   | Evitar               | Evitar            | Raramente hipoglicemia |

Continuação - Tabela 3

| Tabela 3. Antidiabéticos orais em DMPT |               |   |              |                         |
|--|---------------|---|--------------|-------------------------|
|  | Droga         | IRC   | Em diálise   | Complicações            |
| Inibidores da alfa glicosidase         | Acarbose      | Creatinina superior a 2 mg/dl: evitar                   | Evitar       | Hepatotoxicidade        |
| Biguanidas                             | Metformina    | Clearance de creatinina inferior a 30 ml/minuto: evitar | Evitar       | Acidose láctica         |
| Glitazonas                             | Rosi/Pio      | Sem ajuste  | Sem ajuste   | Retenção hídrica e ICC* |
| Análogos Incretinas                    | Exenatide     | Sem ajuste  | Evitar       | Náuseas e vômitos       |
| iDPP4                                  | Sitagliptina  | ClearCreat:<br>< 50: diminuir 25%<br>< 30: diminuir 50% | Diminuir 50% | Hipoglicemia            |
|  | Vildagliptina | Poucos dados  | Poucos dados |                         |

\*ICC: insuficiência cardíaca congestiva.

Em relação à dislipidemia, considera-se que o tratamento com estatina deve ser instituído caso o alvo do LDL colesterol não seja alcançado. As estatinas mais utilizadas são a pravastatina e a atorvastatina. Em casos selecionados, a associação de estatina com fibratos poderá ser utilizada, mas deve-se levar em conta o risco aumentado de rabdomiólise (Figura 1).

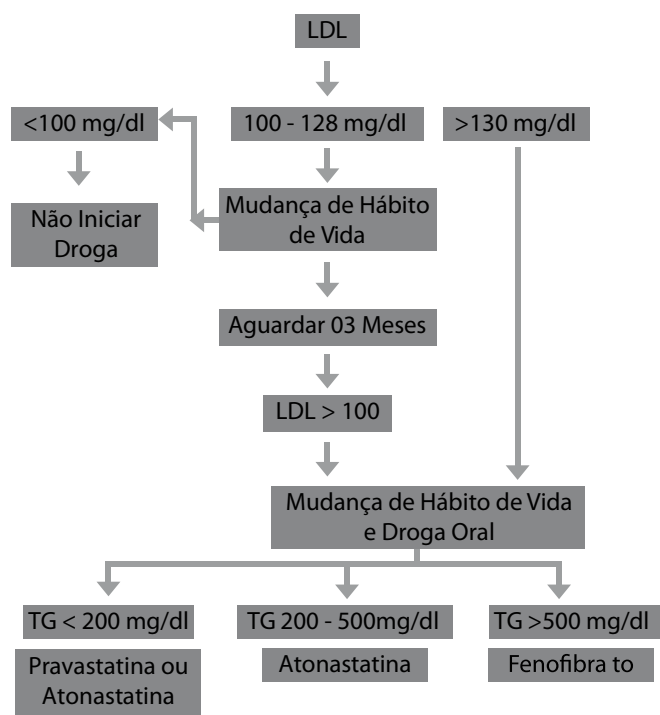


Figura 1. Agentes hipolipêmicos em DMPT.

O tratamento da pressão arterial deve ser agressivo, monitorando a função renal. As interações medicamentosas devem ser cuidadosamente avaliadas. Deve-se monitorar as drogas metabolizadas pelo citocromo P-450 isoenzima CYP3A4. Os indutores (rifampicina,

carbamazepina e fenitoína) e os inibidores (ciclosporina e genfibrozila) desse sistema podem modificar a cinética de alguns agentes orais, como a repaglinida, aumentando sua meia-vida e resultando em hipoglicemia.

## ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE COM DMPT

Recomenda-se determinar HbA1c a cada três meses, perfil lipídico duas a três vezes por ano, triagem para microalbuminúria, avaliação oftalmológica anual e exame dos pés a cada consulta (Tabela 4).

Tabela 4. Seguimento do paciente portador de DMPT

|   |
|---|
| Orientações dietéticas: encaminhar para nutricionista, com ênfase em dieta com pouca gordura saturada e colesterol, rica em fibras  |
| Mudanças no estilo de vida: reduzir o peso ou evitar ganho excessivo de peso. Interromper o hábito de fumar, se presente  |
| Ajuste dos imunossuppressores: redução da dose do corticoide para o mínimo necessário. Pode-se tentar trocar tacrolimus (FK 506) por ciclosporina nos casos de hiperglicemia, apesar das dúvidas sobre o procedimento na literatura |
| Hiperglicemia aguda: insulinoaterapia   |
| Hiperglicemia crônica: alvo de A1c inferior a 6,5%. Tratar de acordo com as características e contraindicações do paciente com medicamentos orais e/ou insulinoaterapia   |
| A1c a cada três meses   |
| Triagem para microalbuminúria anual   |
| Fundo de olho anual   |
| Exame regular dos pés   |
| Perfil lipídico anual   |
| Tratamento agressivo da dislipidemia e hipertensão  |

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os pacientes com DMPT I apresentam maior risco de DCV e infecções que a população em geral, o que pode comprometer a sobrevida e a duração do enxerto<sup>6,7</sup>. Atualmente, considera-se o DMPT importante causa de morbidade e mortalidade em pacientes transplantados. A identificação precoce dessa condição, com tratamento agressivo do diabetes e de suas comorbidades, será um fator determinante na sua evolução.

| Conclusões finais   |                      |
|---|----------------------|
| Conclusão   | Grau de recomendação |
| Deve-se considerar teste oral de tolerância à glicose (TOTG) em pacientes transplantados e com GJA para refinar o diagnóstico de DMPT | B                    |
| Deve-se obter alvo de HbA1c inferior a 7%, por reduzir complicações microvasculares e neuropáticas em diabéticos                      | A                    |
| Deve-se instruir portadores de diabetes a realizar ao menos 150 minutos de exercícios por semana, se não houver contraindicação       | A                    |
| Pacientes com diabetes devem ter como alvo pressões sistólica inferior a 130 mmHg (C) e diastólica inferior a 80 mmHg (B)             | B, C                 |

## Continuação - Conclusões finais

| Conclusões  |                      |
|---|----------------------|
| Conclusão   | Grau de recomendação |
| Em pacientes com DCV e diabetes, o alvo de LDL deverá ser inferior a 70 mg/dl   | E                    |
| Pode-se considerar a combinação de estatina e fibratos ou outras drogas hipolipemiantes, a qual não se tem avaliado em estudos de segurança e desfecho cardiovascular | -                    |

## Legenda

- 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

- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalences of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-53.
- Phuong PT, Phuong-Chi PT, Lipshutz GS, Wilkinson AH. New onset *diabetes mellitus* after solid organ transplantation. *Endocrinol Metabol Clin N Am*. 2007;36:873-90.
- Chadban S. New-onset diabetes after transplantation-should it be a factor in choosing an immunosuppressant regimen for kidney transplant recipients? *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:1816-8
- Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM. Post-transplant *diabetes mellitus*: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int*. 2001;59(2):732-7.
- Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernández D, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 international consensus guidelines. *Transplantation*. 2003;75(supl 10):SS3-SS24.
- Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC. Post-transplantation diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care*. 2002;25(3):583-92.
- Revanur VK, Jardine AG, Kingsmore DB, Jaques BC, Hamilton DH, Jindal RM. Influence of *diabetes mellitus* on patient and graft survival in recipients of kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2001; 15(2):89-94.
- Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, Osei K, Henry M, Ferguson RM. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney International*. 2002;62:1440-6.
- Weir MR, Fink JC. Risk for post-transplant *diabetes mellitus* with current immunosuppressive medications. *American Journal of Kidney Disease*. 1999;34:1-13.
- van Duijnhoven EM, Boots JM, Christiaans MH, van Hoof JP. Metabolic aspects of tacrolimus in renal transplantation. Consequences for the choice of an immunosuppressive regimen and for the management of post-transplant *diabetes mellitus*. *Minerva Urol Nefrol*. 2003;55(1):33-42.
- Bastos Jr MA, Oliveira MM, de Castro SH, Cunha EF, Moraes ER, Ruzzaani F, et al. Risk factors for developing *diabetes mellitus* after renal transplantation. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005;49:271-7.
- Yildiz A, Tütüncü Y, Yazici H, Akkaya V, Kayakan M, Sever MS, et al. Association between hepatitis C virus infection and development of post-transplantation *diabetes mellitus* in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2002;74(8):1109-13.
- Matos CM, Saitovich D, Sasso R, Silva Filho AP, Ajzen H, Pestana OM. Diabetes pós-transplante renal: ocorrência, aspectos clínicos e possíveis fatores de risco. *J Bras Nefrol*. 1995;17:177-84.
- David-Neto, Lemos LM, Fadel LM, Agena F, Sato M, Coccuza C, et al.

The dynamics of glucose metabolism under calcineurin inhibitors in the first year after renal transplantation. *Transplantation*. 2007; 84:50-5.

15. Nam JH, Mun JI, Kim SI, Kang SW, Choi KH, Park K, et al. Beta-cell dysfunction rather than insulin resistance is the main contributing factor for the development of postrenal transplantation *diabetes mellitus*. *Transplantation*. 2001;71(10):1417-23.

16. Mathew JT, Rao M, Job V, Ratnaswamy S, Jacob CK. Post-transplant hyperglycaemia: a study of risk factors. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:164-71.

17. Hagen M, Hjelmessaeth J, Jensen T, Morkrid L, Hartmann A. A 6-year prospective study on new onset *diabetes mellitus*, insulin release and insulin sensitivity in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(10):2154-59.

18. Hjelmessaeth J, Hagen M, Hartmann A, Midtvedt K, Egeland T, Jenssen T, et al. The impact of impaired insulin release and insulin resistance on glucose intolerance after renal transplantation. *Clin Transplant*. 2002;16:389-96.

19. van Duijnhoven EM, Boots JM, Christiaans MH, van Hoof JP. Metabolic aspects of tacrolimus in renal transplantation. Consequences for the choice of an immunosuppressive regimen and for the management of post-transplant *diabetes mellitus*. *Minerva Urol Nefrol*. 2003;55(1):33-42.

20. Gentil MA, Lopez M, Gonzalez-Roncero F, Rodriguez-Algarra G, Pereira P, Lopez R, et al. Hepatitis C and the incidence of *diabetes mellitus* after renal transplant: influence of new immunosuppression protocols. *Transplant Proc*. 2003;35(5):1748-50.

21. Ippoliti GB, Vigano M. Calcineurin inhibitors and mechanisms that are responsible for the appearance of post-transplant *diabetes mellitus*. *G Ital Nefrol*. 2003;20(suppl. 25):S11-4.

22. Hjelmessaeth J, Hartman A, Kofstad J, Egeland T, Stenstrom J, Fauchald P. Tapering off prednisolone and cyclosporin the first year after renal transplantation: the effect on glucose tolerance. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(4):829-35.

23. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes.

American Diabetes Association: clinical practice recommendations 2008: position statement. *Diabetes Care*. 2008;27(suppl. 1): S12-S54.

24. Sociedade Brasileira de Diabetes. Tratamento e acompanhamento do *diabetes mellitus*. Diretrizes da Sociedade Brasileira 2007:14-15

25. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, evaluation, and treatment of high blood pressure – The JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72.

26. 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;385(19):2486-97.

27. Davidson J, Wilkinson A. New-onset diabetes after transplantation: 2003 international consensus guidelines. *Diabetes Care*. 2004;27:805-12.

# Manifestações reumatológicas do diabetes

Já se descreveram inúmeras associações entre *diabetes mellitus* (DM) e patologias musculoesqueléticas. Algumas são associações indiretas, com fatores relacionados tanto a DM como a patologia reumática, como obesidade e dislipidemia, que também se vinculam a gota e osteoartrose. Outras patologias reumáticas são secundárias a complicações neurológicas e vasculares do DM, como artropatia de Charcot e osteólise. Muitas ocorrem por motivos ainda pouco claros, às vezes precedendo o aparecimento do DM, como a contratura de Dupuytren, ou ocorrendo também em maior frequência em familiares não diabéticos, como a espondilo-hiperostose difusa. Na tabela 1, constam as associações mais importantes entre DM e patologias reumatológicas, que serão comentadas a seguir.

Tabela 1. Associações mais importantes entre DM e patologias reumatológicas

| Manifestação (sinonímia)  |
|---|
| 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 do tipo I (algoneurodistrofia, algodistrofia, distrofia neurológica simpática reflexa, atrofia de Sudeck) |
| Ombro congelado (capsulite adesiva [CA] do ombro)   |
| Espondilo-hiperostose difusa idiopática (EHDI), doença de Forrester, hiperostose anquilosante   |
| Piomiosite  |
| Artrite séptica   |
| Amiotrofia  |
| Infarto muscular  |
| Artropatia de Charcot (neuroartropatia)   |
| Osteólise (osteodistrofias reabsortiva e diabética)   |

## QUEIROARTROPATIA DIABÉTICA

A queiroartropatia diabética caracteriza-se por deformidade em flexão dos dedos das mãos, com espessamento da pele, do tecido conjuntivo periarticular e da fáscia palmar, resultando em limitação da extensão das articulações metacarpofalangeanas e interfalangeanas. Em casos mais graves, acomete também outras articulações. Quando a pele mostra-se brilhante, espessada e enrijecida, caracteriza-se a esclerodactilia diabética ou lesão escleroderma-símile, que às vezes antecede a limitação da mobilidade articular (LMA)<sup>1</sup>.

Embora possa ocorrer precocemente no curso da doença (D)<sup>2</sup>, é mais comum em portadores de DM1 com controle inadequado e longa evolução. Segundo alguns autores, seu aparecimento deve ser visto como um sinal de alarme, apontando para maior risco de desenvolver microangiopatia e microalbuminúria<sup>3</sup>.

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, com o desenvolvimento de complicações microvasculares em adolescentes com DM1<sup>4</sup>. A prevalência da queiroartropatia diminuiu, em DM1, nos últimos 20 a 30 anos, provavelmente como consequência da intensificação do controle glicêmico que ocorreu nessas décadas (B,D)<sup>5-7</sup>.

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 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, em que o paciente tenta estender a mão espalmada contra o tampo de uma mesa. Com a queiroartropatia, as outras alterações das mãos discutidas a seguir permitem introduzir um conceito global genérico de “mão diabética”<sup>8</sup>.

## CONTRATURA DE DUPUYTREN

Caracteriza-se por proliferação da fáscia palmar, com sua aderência à pele e aos tendões flexores, principalmente do quarto e quinto quirodáctilos. 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, rigidez não dolorosa dos dedos e 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)<sup>9</sup>.

## 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)<sup>10</sup>.

Com frequência, a infiltração com corticosteroide junto à bainha do tendão sintomático é curativa<sup>9</sup>. Indica-se administração de anti-inflamatórios não hormonais e uso de órteses em pacientes que recusam infiltração (D)<sup>10</sup>. Cirurgia para liberação do tendão pode ser necessária em casos refratários.

## SÍNDROME DO TÚNEL DO CARPO

A compressão do nervo mediano

junto à face volar do punho provoca distúrbios sensitivos na face flexora do primeiro, segundo e terceiro quirodáctilos (território de inervação do mediano). É a neuropatia compressiva mais comum, ocorrendo em até 30% dos portadores de DM e neuropatia<sup>11</sup>.

Parestesia no território do nervo mediano costuma ocorrer ao se aplicar as duas principais manobras propedêuticas que sugerem essa síndrome: os testes de Phalen (flexão palmar dos punhos em 90 graus durante um 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)<sup>12</sup>.

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<sup>13</sup>.

O tratamento compreende analgesia, órteses para imobilização e aplicações locais de corticosteroides em casos mais leves. O uso de corticoides orais por curto período de tempo é eficaz, mas não se estudou apropriadamente seu uso em portadores de diabetes. A cirurgia para a descompressão, em casos refratários, é mais eficaz para diminuir os sintomas (A, A)<sup>9,14,15</sup>.

## SÍNDROME DA DOR COMPLEXA REGIONAL DO TIPO 1

Caracteriza-se por dor intensa, limitação e alterações autonômicas, com edema, hiperemia e sudorese em geral acometendo uma das mãos. Ocorre normalmente após lesão nervosa, trauma, cirurgia ou imobilização. A dor tem padrão neuropático, com sensação de queimação, hiperalgesia, 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 simpaticorreflexa 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 o início precoce do tratamento fisioterápico permite melhor evolução (D)<sup>9</sup>. O objetivo do tratamento é restaurar a função da extremidade acometida e prevenir ou minimizar alterações tróficas do sistema musculoesquelético. Pode-se obter alívio da dor com o uso de antidepressivos tricíclicos e anti-convulsivantes, como carbamazepina, gabapentina e lamotrigina. Em casos refratários, pode-se tentar o uso de corticosteroides e neurolépticos ou realizar bloqueio neuronal (D)<sup>16</sup>.

## CAPSULITE ADESIVA DO OMBRO

A CA, também conhecida como “ombro congelado” ou “bursite obliterativa”, caracteriza-se por dor e li-

mitação 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 três a cinco vezes maior nos com DM que na população geral, sendo, naqueles, frequentemente bilateral e em idades mais precoces. Além disso, 20% a 30% dos pacientes não diabéticos com CA apresentam intolerância à glicose<sup>17-19</sup>. A presença de CA associa-se a idade e duração da doença, principalmente em DM1, o que explica a maioria das associações com 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 com infarto agudo do miocárdio<sup>17,19,20</sup>.

A alteração patológica básica é um espessamento da cápsula articular, que adere à cabeça do úmero, resultando em redução acentuada do volume da articulação glenoumeral<sup>21</sup>. As principais queixas são dor crônica e rigidez progressiva. Ocorre perda da amplitude de movimento da articulação, levando a disfunção, dificuldade de rotação externa e abdução do ombro acometido. Pessoas com diabetes têm quadros, em geral, menos dolorosos, porém com maior duração e pior resposta ao tratamento<sup>22</sup>.

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 cruzar a face anterior do tórax com o braço, até tocar o ombro oposto; para testar a rotação

externa e abdução, pede-se ao paciente para levar o braço por trás da cabeça e tocar 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 adução, pede-se ao paciente para levar o braço pelas costas até tocar a ponta inferior da escápula contralateral (o paciente com função normal alcança, em média, o nível de T8). Deve-se testar também a abdução e a rotação externa passivamente. O normal é rodar e abduzir, no mínimo, 90 graus (D)<sup>23</sup>. O diagnóstico é eminentemente clínico, reservando-se os exames de imagem a casos com dúvida diagnóstica. A radiografia simples é o exame inicial indicado para excluir outras causas em casos de dor crônica nos ombros (D)<sup>23</sup>.

Na maioria dos casos, CA evolui de maneira espontânea, com recuperação completa de seis a 18 meses. O tratamento pode ser necessário na fase aguda dolorosa, constituindo-se essencialmente de analgesia e exercícios específicos de alongamento (D)<sup>24</sup>. Pode-se usar anti-inflamatórios hormonais ou não hormonais, embora se deva considerar o risco do uso de tais drogas em pacientes diabéticos (A)<sup>25</sup>.

Em casos de sintomas persistentes por mais de seis a oito semanas, pode-se efetuar injeções intra-articulares de corticosteroides ou, ainda, dilatar a articulação por injeção de solução salina e corticosteroide intra-articular. Esta última abordagem parece oferecer melhores resultados (A)<sup>26</sup>. Após a fase dolorosa, o tratamento consiste em exercícios e fisioterapia. Pode-se encaminhar casos refratários para tratamento cirúrgico.

## ESPONDILIO-HIPEROSTOSE IDIOPÁTICA DIFUSA

A espondilo-hiperostose difusa idiopática (EHD), também conhecida como hiperostose anquilosante ou doença de Forrestier, caracteriza-se por limitação progressiva da coluna vertebral, com calcificação dos ligamentos intervertebrais, formando pontes ósseas entre as vértebras (sindesmófitos), que, diferentemente da osteoartrose primária, não provocam degeneração significativa do disco intervertebral. Pode ocorrer também ossificação de ligamentos e tendões em outros locais, como crânio, pelve, calcânares e cotovelos<sup>27</sup>. 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% têm DM ou intolerância à glicose. Postula-se que níveis de insulina e de fator de cresci-

mento semelhante à insulina mantidos prolongadamente elevados nos pacientes diabéticos estimulam a formação óssea<sup>28</sup>.

Na maioria dos casos, ocorre redução progressiva assintomática da mobilidade da coluna e o diagnóstico muitas vezes é incidental ao realizar raios-X de coluna ou tórax por outro motivo. Queixas associadas podem incluir dor e rigidez matinal leve. Não existe 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, principalmente, em grandes articulações periféricas. O diagnóstico é confirmado por coloração de Gram ou cultura do

líquido sinovial. O tratamento específico é antibioticoterapia. É importante o diagnóstico precoce para não ocorrer destruição articular grave. Considera-se DM fator de risco que predispõe tanto à artrite séptica quanto à piomiosite (A)<sup>29,30</sup>.

## OUTRAS MANIFESTAÇÕES

A artropatia de Charcot e a osteodistrofia não serão discutidas neste capítulo por se associarem à neuropatia periférica e ao pé diabético. Porém, deve-se lembrar que Charcot pode acometer também outras articulações. Da mesma maneira, deve-se lembrar da amiotrofia, que, em geral, acomete homens idosos com DM2, com perda de força muscular e atrofia de musculatura proximal, principalmente dos membros inferiores, como uma forma de neuropatia. Por fim, infarto muscular pode ocorrer por arteriopatia diabética.

| Conclusões finais   |                      |
|---|----------------------|
| 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 corticosteróides. Não se recomenda o uso de anti-inflamatórios não hormonais para tratar a síndrome do túnel do carpo.   | A                    |

## Continuação - Conclusões finais

| Conclusões finais  |                      |
|--|----------------------|
| Conclusão  | Grau de recomendação |
| 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                    |
| 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.  | A                    |
| 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.  | D                    |
| Deve-se sempre considerar artrite séptica e piomiosite como diagnósticos diferenciais de artrites (especialmente monoartrites) e miosites, respectivamente, em pacientes diabéticos.   | 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                    |

## Legenda

- 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. 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.
2. Rosenbloom AL, Silverstein JH. Connective tissue and joint disease in *diabetes mellitus*. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996;25(2):473-83.
3. Amin R, Bahu TK, Widmer B, Dalton RN, Dunger DB. Longitudinal relation between limited joint mobility, height, insulin-like growth factor 1 levels, and risk of developing microalbuminuria: the Oxford Regional Prospective Study. *Arch Dis Child*. 2005;90(10):1039-44.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Infante JR, Rosenbloom AL, Silverstein JH, Garzarella L, Pollock BH. Changes in frequency and severity of limited joint mobility in children with type 1 *diabetes mellitus* between 1976-78 and 1998. *J Pediatr*. 2001;138(1):33-7.
8. Schiavon F, Circhetta C, Dani L. The diabetic hand. *Reumatismo*. 2004;56(3):139-42.
9. Smith LL, Burnet SP, McNeil JD. Musculoskeletal manifestations of *diabetes mellitus*. *Br J Sports Med*. 2003;37:30-5.
10. Akhtar S, Bradley MJ, Quinton DN, Burke FD. Management and referral for trigger finger/thumb. *BMJ*. 2005;331:30-3.
11. Vinik A, Mehrabyan A, Colen L, Boulton A. Focal entrapment neuropathies in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1783-8.
12. Bland JD. Carpal tunnel syndrome. *BMJ*. 2007;335(7615):343-6.
13. Sheon RP. Clinical manifestations and diagnosis of carpal tunnel syndrome. Disponível em: <www.up-todate.com>.
14. O'Connor D, Marshall S, Massy-Westropp N. Non-surgical treatment (other than steroid injection) for carpal tunnel syndrome (Cochrane review). In: The Cochrane Library. 2 ed. Oxford: Update Software, 2008.
15. Verdugo RJ, Salinas RS, Castillo J, Cea JG. Surgical versus non-surgical treatment for carpal tunnel syndrome (Cochrane review). In: The Cochrane Library. 2 ed. Oxford: Update Software, 2008.
16. Toyoshima MTK. Dor. In: Martins HS, Cavalcanti EFA (org.). *Clínica médica: dos sinais e sintomas ao diagnóstico e tratamento*. São Paulo: Manole, 2007. p. 55-67.
17. Arkilla PE, Kantola IM, Viikari JS, Rönnemaa T. Shoulder capsulitis in type I and II diabetic patients: association with diabetes complications and related diseases. *Ann Rheum Dis*. 1996;55:907-14.
18. Lequesne M, Dang N, Bensasson M, Mery C. Increased association of *diabetes mellitus* with capsulitis of the shoulder and, shoulder-hand syndrome. *Scand J Rheumatol*. 1977;6(1):53-6.
19. Mavrikakis ME, Sfakakis PP, Kontoyannis SA, Antoniadis 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.
20. Sattar MA, Luqman WA. Periarthritis: another duration related complication of *diabetes mellitus*. *Diabetes Care*. 1985;8:507-10.
21. Rosenbloom AL. Connective tissue disorders in diabetes. *International textbook of diabetes mellitus*. V. 2. New York: John Wiley & Sons, 1992. p. 1415-31.
22. 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.

23. Dias R, Cutts S, Mas-soud S. Frozen shoulder. *BMJ.* 2005;17;331(7530):1453-6.

24. 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.

25. Buchbinder R, Green S, Youd JM, Johnston RV. Oral steroids for adhesive capsulitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD006189.

26. Alvado A, Pelissier J, Benaim C, Petiot S, Herisson C. Physical therapy of frozen shoulder: literature review. *Ann Readapt Med Phys.* 2001;44(2):59-71.

27. Utsinger PD. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Clin Rheum Dis.* 1985;11:325.

28. Sarzi-Puttini P, Atzeni F. New developments in our understanding of DISH (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis). *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16(3):287-92.

29. Margaretten ME, Kholwes J, Moore D, Bent S. Does this adult patient have septic arthritis? *JAMA.* 2007;297(13):1478-88.

30. Crum NF. Bacterial pyomyositis in the United States. *Am J Med.* 2004;117(6):420-8.

# Diabetes e doença periodontal

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)<sup>43</sup>. Grupos específicos de anaeróbios gram-negativos no biofilme dental são reconhecidos como seus principais agentes etiológicos. Entretanto, estima-se que a maior parte do dano tecidual observado seja causado de maneira indireta pela resposta do hospedeiro frente à infecção e não pela agressão direta do agente infeccioso (B)<sup>32</sup>.

*Diabetes mellitus* (DM) é o termo utilizado para descrever um grupo de desordens metabólicas associadas à intolerância à glicose e 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 protéico são também frequentemente observados. Em termos globais, calcula-se em 150 milhões o número de indivíduos afetados. De forma 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 sua forma severa (B)<sup>34</sup>. No Brasil, a ausência de levantamentos compreensivos bem conduzidos dificulta a determinação da prevalência e 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. Este fato demonstra que higiene oral adequada pode não ser suficiente para prevenir esta doença (B)<sup>30</sup>.

Uma maior prevalência e severidade de doenças periodontais em pacientes diabéticos quando comparados a controles não diabéticos tem sido relatada. Estes 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)<sup>37</sup>. Desta forma, DPs aumentariam a severidade do diabetes e comprometeriam o controle metabólico de forma similar a outros estados infecciosos sistêmicos (A)<sup>17</sup>. Este *feedback* parece funcionar de forma silenciosa, como evidenciado por estudos recentes que demonstraram maiores necessidades de tratamento periodontal entre esses indivíduos (B)<sup>38</sup> e o agravamento de ambas condições.

## DIABETES E MANIFESTAÇÕES ORAIS

Evidências indicam que complicações clássicas relacionadas ao diabetes, como nefropatias, retinopatias, doença cardiovascular e neuropatias, podem iniciar-se antes de estabelecido o seu diagnóstico (D)<sup>31</sup>. Na boca, o sinal clínico do diabetes não diagnosticado ou mal controlado pode incluir queilose, fissuras, ressecamento de mucosas, diminuição do fluxo salivar, dificuldades de cicatrização e alterações na microbiota.

Enquanto alguns autores demonstram índices aumentados de cáries em diabéticos, outros verificaram incidências similares ou ainda menores nestes pacientes quando comparados a controles não diabéticos (B)<sup>48</sup>. Em indivíduos com níveis de glicose sanguínea mal

controlados ou não controlados, tanto a saliva como o fluido gengival podem conter quantidades aumentadas de açúcares, o que em parte poderia alterar a microbiota do biofilme dental, influenciando o desenvolvimento de cáries e, possivelmente, doenças periodontais (A)<sup>24</sup>. Por outro lado, a ingestão limitada de carboidratos, comum neste grupo de pacientes, proporciona uma dieta menos cariogênica, o que diminuiria o risco de surgimento destas lesões (D)<sup>6</sup>.

A xerostomia observada com frequência, responsável em parte pela síndrome da ardência bucal e o aumento parotídeo, mostra-se também relacionada ao grau de controle glicêmico. 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)<sup>25</sup>.

Dados sobre a incidência de candidíase oral entre diabéticos ainda são inconclusivos. Uma avaliação envolvendo 405 pacientes DM1 encontrou 15,1% de candidíase no grupo-teste, comparados a 3% no grupo-controle não diabético (C)<sup>16</sup>. 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 possuem uma fisiopatologia similar às clássicas complicações micro e macrovasculares observadas com frequência nestes pacientes. Estados de hiperglicemia mantida resultam em alterações no metabolismo lipídico, assim como na glicosilação não-enzimática de proteínas colágenas, glicídios e ácidos nucleicos. Esta 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 consequente estreitamento da sua luz e alterações na permeabilidade endotelial (D)<sup>13</sup>.

Os produtos finais da glicosilação tardia (AGEs) em diabéticos acumulam-se em órgãos como retinas, glomerulos, regiões endoneurais e paredes vasculares. Altos níveis de AGEs demonstram ter impacto significativo na função microvascular, além de induzir o aumento de marcadores de disfunção endotelial e inflamatórios (A)<sup>28</sup>. Embora ocorra tanto em diabéticos como em não diabéticos, a presença de AGEs está significativamente aumentada em estados hiperglicêmicos duradouros. Nestas condições, receptores de membrana (RAGE) têm sido identificados na superfície de células endoteliais, neurônios, células de músculo liso e monócitos/macrófagos (D)<sup>42</sup>.

Para alguns autores, a hiperglicemia eleva a expressão de RAGEs, aumentando assim a formação de complexos AGE-RAGE. Em monócitos/macrófagos, esta ligação induz um aumento no estresse oxidativo, sinalizando uma mudança no fenótipo destas células, que passam a aumentar a produção e a liberação de citocinas pró-inflamatórias. A síntese e a secreção aumentada destas 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 nestes 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)<sup>20</sup>.

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 des-

truição tecidual local. Por outro lado, embora neutrófilos estejam, com frequência, hipofuncionais em diabéticos, acredita-se que monócitos/macrófagos hiperresponsivos sejam responsáveis por grande parte da degradação periodontal observada (D)<sup>37</sup>. Traços desta hiper-resposta têm sido observados com frequência no fluido gengival (FG), um transudato seroso que reflete a atividade inflamatória local. Nestes 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- $\alpha$ , IL-8, MMP-1, MMP-2 e MMP-8), tendo sido relacionado por alguns autores à qualidade do controle glicêmico de diabéticos (C)<sup>11</sup>.

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)<sup>15</sup>. 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. Estes níveis correlacionam-se também de modo positivo com a severidade e a agressividade da doença (C)<sup>33</sup>.

## DIABETES COMO FATOR DE RISCO PARA DOENÇA PERIODONTAL

Evidências têm demonstrado ser o diabetes um fator de risco para periodontites e gengivites (B)<sup>34</sup>. Um levantamento realizado em 1990, abrangendo 2.273 índios Pima, encontrou 2,6 vezes mais doença periodontal entre portadores de diabetes do que entre os não diabéticos, sugerindo que esta doença

deveria ser considerada uma complicação não-específica do DM2 (A)<sup>29</sup>.

O grau de controle glicêmico parece ser uma variável bastante importante, estando o seu mal 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 do tipo 2 com idade entre 35 e 56 anos, encontrou mais inflamação e sangramento gengival nos indivíduos com pobre controle glicêmico (C)<sup>40</sup>. Em 1998, novamente utilizando uma população de índios Pima, um acompanhamento prospectivo demonstrou associação entre o controle glicêmico inadequado do *diabetes mellitus* tipo 2 e o risco aumentado significativo de perda óssea alveolar progressiva, quando comparado a um grupo com bom controle glicêmico (A)<sup>45</sup>. Outros trabalhos transversais e de casos-controle alcançaram resultados semelhantes (B)<sup>5</sup>. 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)<sup>41</sup>.

Estes dados foram posteriormente confirmados através de meta-análises envolvendo diferentes populações de diabéticos<sup>34</sup>. Em 2008, um consenso do VI workshop europeu de periodontia elaborou uma revisão sistemática a fim de atualizar as evidências relacionando doenças periodontais a doenças sistêmicas. As evidências suportam o conceito de que pacientes diabéticos mal controlados acabam por ter um aumento da severidade da doença periodontal (B)<sup>22</sup>. 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 Nu-

trition Examination Survey, NHANES III) evidenciou o grau de controle glicêmico como a variável mais importante na determinação do risco para doenças periodontais em diabéticos. Adultos com mau controle glicêmico tiveram 2,9 vezes mais periodontites que não diabéticos. Por outro lado, diabéticos com bom controle não apresentaram aumento significativo no risco, quando comparados a não diabéticos (A)<sup>49</sup>.

Parte das características clínicas observadas nas periodontites pode ser explicada por fatores genéticos (A)<sup>26</sup>. Estudos moleculares e epidemiológicos da microbiota oral sugerem que, embora fatores microbianos sejam necessários para a doença, estes, 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 pré-existent, além de fatores ambientais não microbianos, como, por exemplo, o fumo, têm se mostrado importantes para a manifestação da doença (A)<sup>10</sup>.

Modelos multivariados de periodontite que incorporam fatores microbianos apresentam coeficiente de correlação entre 0,3 e 0,4 para presença ou ausência de bactérias, reconhecidas como patógenos periodontais em potencial. Estes 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)<sup>27</sup> e, mais recentemente, na identificação de certos polimorfismos que se correlacionam com fenótipos de resposta imune.

É frequente observar em pacientes diabéticos uma tendência maior a hiperplasias gengivais, pólipos, formação de abscessos, perda dentária e periodontite. Dessa forma, o conjunto de informações a respeito das consequências do *diabetes mellitus* mal controlado nos sugere que os tecidos orais podem ser afetados de forma 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)<sup>45</sup>.

Em função da alta prevalência de doenças cardiovasculares em indivíduos diabéticos e por estas responderem por mais da metade das mortes observadas entre eles, além de estudos recentes correlacionarem de forma significativa doença periodontal e risco aumentado para infarto agudo do miocárdio (A)<sup>4</sup>, um estudo longitudinal envolvendo mais de 600 pacientes com DM2 foi realizado para avaliar o efeito da doença periodontal sobre a mortalidade por causas múltiplas nestes 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)<sup>39</sup>.

Segundo dados da American Dental Association (ADA, 1982)<sup>2</sup>, a prevalência de periodontite em indivíduos diabéticos chega a atingir 39% entre os maiores de 19 anos. Em outro estudo, um risco relativo de dois a três foi encontrado para esta relação. Segundo estes autores, existe ainda uma severidade maior da periodontite entre diabéticos de longa duração e mau controle glicêmico (B)<sup>36</sup>. Entretanto, trabalhos conduzidos por Ervast et al. (B)<sup>12</sup> 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 estas variáveis. Outros trabalhos também encontraram uma relação positiva entre níveis inflamatórios gengivais e o grau de controle glicêmico (B)<sup>7</sup>, 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 forma similar às complicações clássicas do diabetes, onde o mau controle glicêmico está associado de forma clara ao desenvolvimento de complicações.

## OBESIDADE E DOENÇA PERIODONTAL

Devido a sua natureza inflamatória, pode-se esperar que a doença periodontal altere o controle glicêmico de forma análoga à obesidade, também de igual natureza. Décadas atrás, um estudo em ratos observou que a obesidade contribuía para a severidade da doença periodontal (D)<sup>14</sup>. Recentemente, uma relação entre doença periodontal e obesidade tem sido sugerida. Em um estudo envolvendo adultos japoneses (A)<sup>35</sup>, os autores verificaram que o aumento do índice de massa corporal (IMC) estava associado ao aumento do risco para periodontite.

Outro grupo de pesquisa, analisando dados do terceiro levantamento nacional de saúde e nutrição dos Estados Unidos, encontrou uma associação significativa entre medidas de gordura corporal e doença periodontal em adultos jovens (A)<sup>1</sup>. Utilizando a mesma base de dados (A)<sup>50</sup>, 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 in-

serção média, profundidade média de bolsa, índice gengival e índice de cálculo (A)<sup>17</sup>. 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. Neste 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 nestes pacientes.

Evidências recentes a respeito de tecidos adiposos servirem como reservatórios de citocinas pró-inflamatórias justificam a hipótese de que o aumento na gordura corporal ativaria a resposta inflamatória do hospedeiro, favorecendo, dentre outras, a doença periodontal (B)<sup>37</sup>. Entretanto, por serem todos estes estudos transversais, podendo estar limitados por fatores de confundimento residuais, estudos longitudinais, com medidas mais precisas de adiposidade, proverão melhores informações a respeito da relação entre doença periodontal e obesidade.

## TRATAMENTO PERIODONTAL E CONTROLE DO DIABETES MELLITUS

Pesquisas intervencionistas sugerem um potencial benefício metabólico obtido a partir do tratamento periodontal aditivo, envolvendo consultas de raspagem e alisamento radicular associadas à administração sistêmica de doxiciclina (A)<sup>17</sup>. Um estudo recente 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-contro-

le, onde não houve tratamento periodontal, não foram encontradas mudanças no sangramento gengival e nenhuma melhora nos níveis de HbA1c pode ser observada (A)<sup>23</sup>. Darré et al. (2008) (A) elaboraram uma meta-análise 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 uma 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 co-variantes. Os dados indicaram uma relação significativa entre deterioração periodontal e elevados níveis de hemoglobina glicada (B)<sup>19</sup>. Estes resultados sugerem que modificações nos níveis da inflamação gengival após o tratamento periodontal podem impactar positivamente sobre o controle glicêmico.

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)<sup>8</sup>.

Inflamação, de maneira geral, induz resistência insulínica e tal resistência frequentemente é acompanhada por infecções sistêmicas. De forma similar, a infecção periodontal poderia aumentar o estado inflamatório sistêmico, exacerbando a resistência insulínica. O TNF- $\alpha$ , produzido em abundância tanto em adipócitos como em sítios de periodontites, aumenta a resistência insulínica, prevenindo a autofosforilação do receptor

tirosina quinase (TK) (D)<sup>14</sup>. A interleucina-6 (IL-6) é um importante estimulador da produção de TNF- $\alpha$ . Não por acaso, níveis elevados de IL-6 têm sido também observados tanto no soro de indivíduos obesos como em pacientes periodontais. Por esta 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.

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 conduzidos por Stewart (B)<sup>44</sup> avaliaram o efeito do tratamento periodontal em 36 pacientes porta-

dores 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)<sup>47</sup> após revisão compreensiva da literatura mundial. Entretanto, as evidências que suportam a associação entre a periodontite severa e um aumento do risco para um mal 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.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

*O diabetes mellitus aumenta a suscetibi-*

lidade e a severidade da doença periodontal, por prejudicar a função imune celular, 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 nestes pacientes.

Este 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 frente ao controle glicêmico do *diabetes mellitus*.

| Conclusões finais   |                      |
|---|----------------------|
| Conclusão   | Grau de recomendação |
| Pode-se considerar diabetes fator de risco para gengivites e periodontites  | B                    |
| Pacientes diabéticos com controle glicêmico inadequado apresentam risco aumentado para perda óssea alveolar progressiva e maior severidade da doença periodontal  | B                    |
| Diabéticos com infecção periodontal possuem 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 e evidente por níveis séricos elevados de proteína C-reativa, IL-6 e fibrinogênio em indivíduos com periodontites | B                    |

### Legenda

- 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. 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.
2. American Dental Association. Council of Access, Prevention and Interpersonal relations. Patients with diabetes. Chicago: American Dental Association, 1994:1-17.
3. Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodonti-

tis: a meta-analysis. *Am Heart J* 2007; 154(5):830-7.

4. Campus G, Salem A, Uzzau S, Baldoni E, Tonolo G. Diabetes and periodontal disease: a case-control study. *J Periodontol* 2005; 76: 418-425.

5. Collin HL, Uusitupa M, Niskanen L, Koivisto AM, Markkunen H, Meurman JH. Caries in patients with non-insulindependent *diabetes mellitus*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85: 680-685.

6. Cutler CW, Machen RL, Jotwani R, Iacopino AM. Heightened gingival inflammation and attachment loss in type 2 diabetics with hyperlipidemia. *J Periodontol* 1999; 70 : 1313-1321.

7. D'Aituo F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, Toneit MS. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res* 2004; 83: 156-160.

8. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin-dependent *diabetes mellitus*. *J Periodontol* 1991; 62: 123-130.

9. Engebretson SP, Hey-Hadavi J, Ehrhardt FJ, Hsu D, Celenti RS, Grbic JT, Lamster IB. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1b and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Periodontol* 2004; 75: 1203-1208.

10. Ervasti T, Knuuttila M, Pohjamo L, Haukipuro K. Relation between control of diabetes and gingival bleeding. *J Periodontol* 1985; 56: 154-157.

11. 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: 1387-1407.

12. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24: 278-301.

13. Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A. Levels of interleukin-1 beta-8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol* 2000; 71: 1535-1545.

14. 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: 507-576.

15. Grossi SG, Skrepncinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG, Genco RJ. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycosylated hemoglobin. *J Periodontol* 1997; 68: 713-719.

16. Haffajee AD, Socransky SS. Relation of body mass index, periodontitis and *Tannerella forsythia*. *J Clin Periodontol*. 2009; 36(2):89-99.

17. Hayashida H, Kawasaki K, Yoshimura A, Kitamura M, Furugen R, Nakazato M, Takamura N, Hara Y, Maeda T, Saito T. Relationship Between Periodontal Status and HbA1c in Nondiabe-

tics. *J Public Health Dent* 2009; [epub ahead of print].

18. Katz J, Bhattacharyya I, Farikhondeh-Kish F, Perez FM, Caudle RM, Heft MW. Expression of the receptor of advanced glycation end products in gingival tissues of type 2 diabetes patients with chronic periodontal disease: a study utilizing immunohistochemistry and RT-PCR. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 40-44.

19. 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.

20. Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdogan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 *diabetes mellitus*. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 266- 272.

21. Mealey BL. Impact of advances in diabetes care on dental treatment of the diabetic patient. *Compendium Contin Educ Dent* 1998; 19:41.

22. 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.

23. Michalowicz BS, Aeppli D, Virag JG, Klump DG, Hinrichs JE, Segal NL, Bouchard TJ Jr, Pihlstrom BL. Periodontal findings in adult twins. *J Periodontol* 1991; 62: 293-299.

24. Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, Sparks BS, Brooks CN,

- Koertge TE, Califano JV, Burmeister JA, Schenkein HA. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol* 2000; 71: 1699–1707.
25. Negrean M, Stirban A, Strattmann B, Gawlowski T, Horstmann T, Götting C, Kleesiek K, Mueller-Roesel M, Koschinsky T, Uribarri J, Vlassara H, Tschoepe D. 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.
  26. Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, Pettitt DJ, Saad MF, Genco RJ, Knowler WC. Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care* 1990; 13(8):836–40.
  27. 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.
  28. United States Pharmacopeia-Drug Information. Type 2 diabetes. US-PDI, 18th edn; 1998. vol I,II:822–1028.
  29. 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.
  30. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996; 1: 821–878.
  31. Papapanou PN. 1996 World Workshop in Clinical Periodontics. Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol* 1996; 1: 1–36.
  32. 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.
  33. Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000 1997; 14: 173–201.
  34. Salvi GE, Collins JG, Yalda B, Arnold RR, Lang NP, Offenbacher S. Monocytic TNF- $\alpha$  secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 8–16.
  35. 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.
  36. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, Shlossman M, Bennett PH, Genco R, Knowler WC. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 27–32.
  37. Seppala B, Seppala M, Ainamo J. A longitudinal study on insulin-dependent *diabetes mellitus* and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 161–165.
  38. Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ, Genco RJ. Type 2 *diabetes mellitus* and periodontal disease. *J Am Dent Assoc* 1990; 121: 532–536.
  39. Schmidt AM, Weidman E, Lalla E, Yan SD, Hori O, Cao R, Brett JG, Lamberth 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: 508–515.
  40. Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol* 1992; 63: 322–331.
  41. 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.
  42. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulindependent *diabetes mellitus*. *J Periodontol* 1996; 67: 1085–1093.
  43. Taylor GW. The effects of periodontal treatment on diabetes. *J Am Dent Assoc* 2003; 134 Spec:415–485.
  44. 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: 338–346.
  45. Tsai C, Hayes C, Taylor GW. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol* 2002; 30: 182–192.
  46. 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.

# Disglicemias na gestação

Há necessidade urgente em se encontrar um consenso uniforme para a triagem, diagnóstico e tratamento de todos os graus de disglicemia que possam ocorrer durante a gravidez no Brasil, considerando-se que muitos casos de disglicemia em grávidas não são diagnosticados, levando a complicações maternas e fetais. Este consenso tem o objetivo de padronizar o diagnóstico entre clínicos-gerais, endocrinologistas e obstetras, permitindo, assim, a disseminação de informações nas unidades básicas de saúde, serviços públicos e privados que são responsáveis pela triagem, diagnóstico e tratamento das pacientes grávidas portadoras de disglicemias.

Por essa razão, a SBD e a Febrasgo se uniram na apresentação dessa proposta.

A disglicemia é atualmente a alteração metabólica mais comum na gestação<sup>1</sup>. A prevalência de disglicemia durante a gravidez pode ser de até 13%. A ocorrência de *diabetes mellitus* do tipo 1 (DM1) na população de gestantes é de 0,1% ao ano, a de *diabetes mellitus* do tipo 2 (DM2) é de 2% a 3% ao ano e a de *diabetes mellitus* gestacional (DMG) é de 12% a 13%, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados e da população estudada<sup>2</sup>. No Brasil, a prevalência de DMG encontrada pelo grupo de Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional foi de 7,6%<sup>3-5</sup>.

É muito importante diferenciar os tipos de diabetes, uma vez que causam impactos diversos sobre o curso da gravidez e o desenvolvimento fetal. O diabetes pré-gestacional, seja DM1 ou DM2, é mais grave, pois seu efeito começa na fertilização e implantação, afetando de modo particular a organogênese, levando a risco aumentado de aborto precoce, defeitos congênitos graves e retardo no crescimento fetal, principalmente nos casos tratados de maneira inadequada<sup>6</sup>. Além das complicações no conceito, as manifestações maternas também são relevantes, em especial na presença prévia de complicações como retinopatia e nefropatia<sup>7</sup>.

DMG aparece em geral na segunda metade da gravidez e afeta principalmente o ritmo de crescimento fetal<sup>8</sup>. Os filhos de mães com DMG têm maior risco de evoluírem com macrosomia e hipoglicemia neonatal. Como consequência, obesidade e desenvolvimento psicomotor mais lento são complicações que podem se desenvolver a longo prazo<sup>9</sup>. Caso o diabetes seja diagnosticado antes desse período da gravidez, é provável que se trate de um diabetes de qualquer tipo, já existente na fase pré-gestacional, mas não diagnosticado previamente.

## RECOMENDAÇÕES PARA PACIENTES COM DIABETES PRÉ-GESTACIONAL

### ORIENTAÇÕES PRÉ-CONCEPCIONAIS A PACIENTES COM DIABETES PRÉ-GESTACIONAL

Da adolescência em diante, deve-se aconselhar as pacientes a evitar gravi-

dez não planejada (B)<sup>6</sup>. É preciso informar as pacientes e suas famílias de que forma o diabetes pode complicar a gravidez e como a gravidez pode agravar o diabetes (Tabela 1)<sup>10</sup>.

Tabela 1. Orientações do período pré-gestacional

| Temas a serem enfocados com pacientes diabéticas e seus familiares no período pré-gestacional:   |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- O impacto do mau controle do diabetes sobre o curso da gravidez e o risco materno-fetal;</li> <li>- A importância da dieta, do controle do peso corporal e da prática regular de exercício físico (incluindo aconselhamento para perda de peso em pacientes com IMC &gt; 25);</li> <li>- O aumento do risco do nascimento de um bebê macrossômico, o que aumentaria as chances de tocotraumatismo tanto para a mãe quanto para o feto;</li> <li>- A importância do controle glicêmico materno antes, ao longo e depois do parto e também a importância da amamentação precoce do recém-nascido com o intuito de se reduzir o risco de hipoglicemia neonatal;</li> <li>- A possibilidade da ocorrência de internação do recém-nascido em unidade de terapia intensiva, por hipoglicemia ou imaturidade pulmonar, entre outras situações;</li> <li>- O risco aumentado que o recém-nascido tem de desenvolver obesidade e/ou diabetes no futuro.</li> </ul> |
| Em pacientes diabéticas pré-gestacionais, deve-se também orientar sobre:   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- o impacto do mau controle do diabetes sobre o curso da gravidez e sobre o risco materno-fetal;</li> <li>- a necessidade de suplementação com ácido fólico até a 12ª semana de gestação para reduzir os riscos de ocorrência de má-formação do tubo neural;</li> <li>- 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;</li> <li>- a necessidade de se avaliar a presença de retinopatia e nefropatia antes, ao longo e depois do término da gravidez.</li> </ul>  |

Deve-se oferecer cuidados pré-concepcionais e aconselhamento às pacientes que planejam engravidar, antes que elas descontinuem o método contraceptivo que vêm utilizando. Informá-las 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)<sup>6</sup>.

Deve-se oferecer ainda um programa de educação continuada, que forneça melhor compreensão sobre o binômio diabetes-gravidez, no que diz respeito a dieta, contagem de carboidratos, autoaplicação de insulina e automonitorização de glicemia capilar o mais precocemente possível para mulheres que estejam planejando engravidar. Avaliar as pacientes quanto à presença de nefropatia, neuropatia, retinopatia, doença cardiovascular, hipertensão, dislipidemia, depressão e disfunções tireoidianas. Quando diagnosticadas, tratá-las<sup>11</sup>.

#### CONTROLE GLICÊMICO ANTES E AO LONGO DA GRAVIDEZ

Deve-se aconselhar as pacientes com diabetes preexistente, que estejam planejando engravidar, a manter os níveis de HbA1c o mais próximo possível dos valores normais, sem a ocorrência de hipoglicemias<sup>12</sup>. O nível recomendado de

HbA1c é inferior a 6% 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 um método semelhante ao utilizado no Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (B)<sup>12</sup>. Enfatizar às pacientes que qualquer redução nos níveis de HbA1c visando ao alvo de 6% tende a reduzir o risco de malformações fetais e abortamentos<sup>13</sup>. A gravidez deveria ocorrer quando o diabetes estiver bem controlado e preferencialmente com valores de HbA1c dentro da normalidade. Mulheres com HbA1c acima de 10% devem ser desencorajadas a engravidar até alcançar melhor controle glicêmico.

A HbA1c deveria ser medida na primeira consulta pré-natal; depois, mensalmente, até que valores inferiores a 6% sejam alcançados, quando então poderá ser avaliada a cada dois ou três meses. Deve-se motivar as pacientes a realizar glicemias capilares antes e depois das refeições, ao deitarem-se e esporadicamente entre duas e quatro horas da manhã (C)<sup>14</sup>. Tais testes devem ser feitos, de preferência, nos dedos das mãos, não utilizando locais alternativos, uma vez que podem não identificar mudanças rápidas dos níveis de glicemia, que é característico da gravidez com diabetes (C)<sup>14</sup>.

O controle glicêmico durante a gravidez é considerado ótimo quando os valores de glicemia pré-prandial, ao deitar-se entre duas e quatro horas da manhã, se encontrem entre 60 e 95 mg/dl, com um pico pós-prandial entre 100 e 140 mg/dl, e em mulheres com risco aumentado de hipoglicemia, esses alvos deveriam ser aumentados para um valor de glicemia de jejum de até 99 mg/dl. Os valores de

glicemia pós-prandial de uma hora após o início das refeições são os que melhor refletem os valores dos picos pós-prandiais avaliados pela monitorização contínua de glicose (C)<sup>14</sup>.

## TERAPIA NUTRICIONAL

As gestantes com diagnóstico de diabetes devem receber orientações dietéticas individualizadas, necessárias para atingir as metas do tratamento. A quantidade de calorias deve basear-se no índice de massa corporal (IMC), frequência e intensidade de exercícios físicos, padrão de crescimento fetal e visando a ganho de peso adequado<sup>15</sup>. A distribuição recomendada do conteúdo calórico é:

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

A dieta também deve ser planejada e distribuída ao longo do dia, objetivando-se evitar episódios de hiperglicemia, hipoglicemia ou cetose. Deve-se ter atenção especial à adequação das doses de insulina e dos horários de sua administração ao conteúdo dos nutrientes fornecidos em cada refeição nas mulheres que fazem uso dela. Em geral, é necessário fracionar a ingestão alimentar em três refeições grandes e três pequenas (C)<sup>16</sup>. A ceia tem grande importância, em especial a 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 fazer o ajuste da dose prandial de insulina de ação rápida mediante o cálculo do conteúdo de carboidrato de cada refeição. Os ado-

çantes artificiais não nutritivos como aspartame, sacarina, acessulfame-K e sucralose podem ser utilizados com moderação (C)<sup>16</sup>.

## SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINAS E MINERAIS

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

## EXERCÍCIOS FÍSICOS

A prática regular de exercícios físicos causa sensação de bem-estar, diminuição do ganho de peso, redução da adiposidade fetal, melhora do controle glicêmico e diminuição de problemas durante o trabalho de parto<sup>18</sup>. A atividade física reduz a resistência à insulina, facilitando a utilização periférica de glicose com consequente melhora do controle glicêmico. Esse efeito pode evitar ou retardar a necessidade de uso de insulina nas mulheres com DMG.

Atividade física de baixa intensidade deveria ser encorajada a mulheres previamente sedentárias, desde que não tenham contraindicações a sua realização. Mulheres que praticavam previamente alguma atividade podem continuar com seus exercícios durante a gravidez. Está contraindicada a prática de exercícios físicos durante a gravidez em caso de:

- doença hipertensiva induzida

pela gravidez;

- ruptura prematura de membranas;
- trabalho de parto prematuro;
- sangramento uterino persistente após o segundo trimestre;
- restrição de crescimento intrauterino;
- síndrome nefrótica;
- retinopatia pré e proliferativa;
- hipoglicemia sem aviso;
- neuropatia periférica avançada e disautonomia.

Pacientes que não tenham contraindicações de realizar exercícios devem fazê-los diariamente por pelo menos 30 minutos, que podem ser divididos em três sessões de dez minutos cada uma, realizadas de preferência após as refeições. Deve-se monitorizar a glicemia capilar antes e depois dos exercícios e manter boa hidratação. É preciso orientar a prática de exercícios que não tenham alto risco de quedas ou traumas abdominais e que não levem a aumento da pressão arterial, contrações uterinas ou sofrimento fetal (B)<sup>19</sup>.

## TRATAMENTO MEDICAMENTOSO (INSULINOTERAPIA E SEGURANÇA DOS MEDICAMENTOS USADOS NO CONTROLE DO DIABETES E SUAS COMPLICAÇÕES ANTES E AO LONGO DA GRAVIDEZ)

Devido ao fato de que as insulinas existentes no mercado não atravessam a placenta ou o fazem minimamente, a insulina tem sido o tratamento escolhido, em todo o mundo, às pacientes portadoras de disglycemia gestacional. Ainda hoje, prevalece a orientação de descontinuar o uso de antidiabéticos orais e substituí-los por insulina, de preferência antes da gravidez ou logo

após seu diagnóstico, em razão da segurança e eficácia comprovadas para o controle da glicemia. Estudos recentes mostraram segurança do uso de metformina durante a gravidez (B)<sup>20-22</sup> e de glibenclamida em pacientes com DMG a partir do segundo trimestre (B)<sup>23</sup>. A glibenclamida atravessa minimamente a placenta, mas a metformina a atravessa em quantidades significativas; embora até o momento não existam relatos de efeitos adversos, é necessário cautela na indicação rotineira dessas medicações.

Para obter controle glicêmico adequado, em mulheres com diabetes pré-gestacional, deve-se utilizar esquemas intensivos de insulinização, com múltiplas doses subcutâneas de insulina de ação intermediária, rápida ou ultrarrápida ou por meio de infusão subcutânea contínua. Em mulheres que usavam insulina antes da gravidez, geralmente é necessário reduzir 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 elevada. No terceiro trimestre, o aumento da produção de hormônios placentários com ação antagônica à da insulina resulta em necessidade ainda maior de incremento 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 1,0 U/kg de peso. Após o parto, as necessidades de insulina caem abruptamente e muitas vezes, nos dias subsequentes, deve-se ajustar a dose para metade da dose final na gestação ou para a dose pré-gravídica.

Os análogos de insulina de ação ultrarrápida, como a insulina aspart e lispro, são seguros durante a gestação e levam a uma melhora dos níveis de

glicemia pós-prandial e à diminuição da ocorrência de hipoglicemias (B)<sup>24</sup>. A insulina humana *neutral protamine Hagedorn* (NPH) é ainda a primeira escolha como insulina basal (A)<sup>24</sup>. Não existem estudos consistentes com o uso dos análogos de insulina detemir e glargina na gravidez, embora muitos relatos de casos isolados e dados de alguns estudos têm mostrado resultados promissores com seu uso (C)<sup>24</sup>. Pode-se utilizar bomba de infusão contínua de insulina quando disponível. Os locais ideais para injeções de insulina durante a gravidez são o abdômen e a coxa (C)<sup>24</sup>.

Deve-se suspender o uso de inibidores de enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e bloqueadores do receptor da angiotensina (BRAs), devido a sua associação com embriopatias e fetopatias, antes da gravidez ou tão logo esta seja confirmada, e substituí-los por agentes anti-hipertensivos seguros durante a gravidez (A)<sup>25,26</sup>. Os anti-hipertensivos a ser utilizados são a metildopa, os bloqueadores de canais de cálcio não diidropiridínicos de duração prolongada e os betabloqueadores com atividade beta-agonista parcial, como carvedilol, labetalol e pindolol. O uso de atenolol tem-se associado à restrição de crescimento fetal e, portanto, deve-se evitá-lo (C)<sup>27</sup>. Deve-se suspender também o uso de estatinas antes da gravidez ou tão logo esta se confirme, devido a seus potenciais efeitos teratogênicos (A)<sup>28,29</sup>.

Como não está claro se o uso dos fibratos na gravidez é seguro, sua indicação deve ocorrer apenas nos casos mais severos de hipertrigliceridemia, quando há risco de evolução para pancreatite aguda, e que não respondam à dietoterapia (D)<sup>27</sup>.

## EMERGÊNCIAS E COMPLICAÇÕES DO DIABETES DURANTE A GRAVIDEZ

Deve-se alertar as pacientes em insulinoterapia 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 tais riscos e como prestar os primeiros socorros (B)<sup>24</sup>. Deve-se descartar a presença de cetoacidose diabética caso a paciente com DM1 apresente intercorrências infecciosas, desidratação e aumento da glicemia (D)<sup>10</sup>.

O controle da função renal e terapêutica das complicações retinianas deve ser feito antes, ao longo e depois da 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 piora da retinopatia proliferativa é extremamente elevado naquelas mulheres que não fizeram tratamento prévio com *laser*. A cardiopatia isquêmica, quando não tratada, associa-se 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)<sup>10</sup>.

## RECOMENDAÇÕES A PACIENTES COM DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

Define-se DMG como a intolerância à glicose de qualquer grau, diagnosticada pela primeira vez durante a gravidez, e que pode ou não persistir após o parto<sup>30</sup>. A importância do diagnóstico do diabetes durante a gravidez foi sugerida por relatos de maior frequência

de abortamentos, macrosomia e mortalidade perinatal em filhos de mulheres que desenvolveram DMG, em comparação às do grupo-controle<sup>30</sup>. Na maioria das vezes, representa o aparecimento do DM2 durante a gravidez e apresenta fatores de risco, tais como:

- idades avançadas (geralmente 35 anos ou mais);
- sobrepeso, obesidade (IMC igual ou superior a 25) antes da gravidez ou no primeiro trimestre, ou, ainda, ganho excessivo de peso na gravidez atual;
- história familiar de diabetes em parentes de primeiro grau<sup>31</sup>;
- crescimento fetal excessivo (macrosomia ou fetos grandes para a idade gestacional), polidrâmnio, hiper-

tensão ou pré-eclâmpsia na gravidez atual;

- antecedentes obstétricos de abortos de repetição, de malformações fetais, de morte fetal ou neonatal, de macrosomia ou de DMG;
- síndrome de ovários policísticos;
- uso de medicamentos que possam causar hiperglicemia, como diuréticos tiazídicos, doses excessivas de hormônios tireoidianos etc.

Há grande controvérsia sobre a indicação do rastreamento do DMG na literatura. A maior parte das recomendações advém de consensos de especialistas (D)<sup>10</sup>. Até que recomendações baseadas em evidências possam substituir as

condutas atuais, tem-se recomendado que o rastreamento do DMG seja universal, ou seja, todas as gestantes devem ser investigadas. Todas as pacientes devem medir sua glicemia plasmática em jejum na primeira visita pré-natal. Se a glicemia for igual ou superior a 85 mg/dl, um teste oral de tolerância à glicose (TOTG) deverá ser realizado imediatamente, com a finalidade de se detectar diabetes preexistente, ainda não diagnosticado. Se o teste for normal, deverá ser repetido novamente entre a 24ª e a 28ª semana de gravidez (Figura 1).

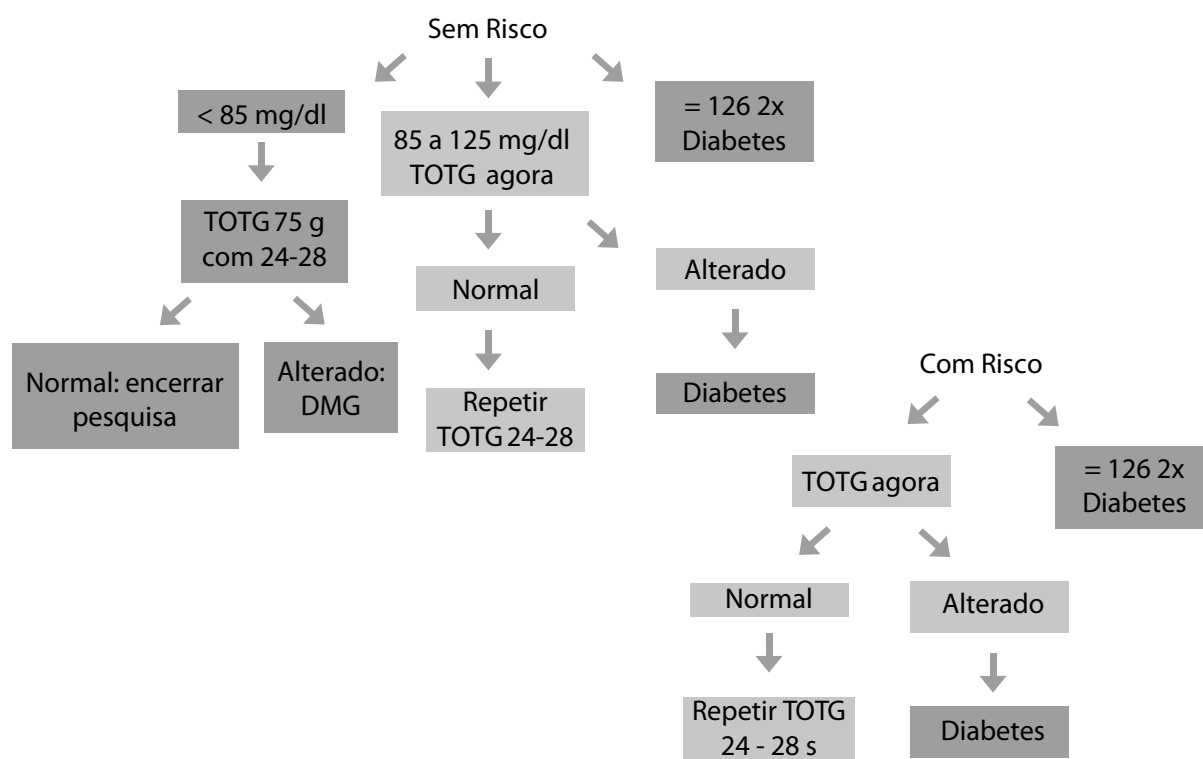


Figura 1. TOTG.

Para o diagnóstico de DMG, deve-se realizar TOTG com 75 g de glicose, com duração de três horas, entre a 24ª e a 28ª semana de gestação. O critério diagnós-

tico da ADA para DMG usa os pontos de corte sugeridos por Carpenter e Coustan, com níveis de glicemia plasmática iguais ou superiores a 95 mg/dl, 180

mg/dl e 155 mg/dl, em jejum, uma e duas horas, respectivamente; dois pontos alterados fazem o diagnóstico de DMG<sup>32,33</sup>. Recentemente, em um encon-

tro de especialistas, a International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG), decidiu-se que os critérios diagnósticos DMG deveriam basear-se nos achados do Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO), um estudo observacional que tinha como meta encontrar o exato ponto de corte que liga a hiperglicemia materna a eventos perinatais adversos<sup>34</sup>. Sugeriram-se, então, novos pontos de corte para o jejum, uma e duas horas, iguais ou superiores a 92 mg/dl, 180 mg/dl e 153 mg/dl, respectivamente. Estuda-se a possibilidade de somente um valor anormal levar ao diagnóstico de DMG (ADA 2009, não publicado) (Tabela 2).

Tabela 2. Diagnóstico de diabetes gestacional com o TOTG 75 g

|            | ADA<br>SBD<br>Febrasgo | International Workshop Conference on diagnosis of gestational diabetes mellitus (IADPSG, 2009)<br>(ADA Meeting 2009 - Dados não publicados) |
|------------|------------------------|---|
| Jejum      | 95 mg/dl               | 92 mg/dl  |
| Uma hora   | 180 mg/dl              | 180 mg/dl   |
| Dois horas | 155 mg/dl              | 153 mg/dl   |

É importante realizar os testes após três dias de dieta sem restrições (150 g de carboidratos ou mais), que a paciente não fume e permaneça sentada ou deitada durante a execução deles.

A glicemia de jejum de 100 mg/dl, valor considerado superior em adultos normais, não está validada para aplicação na gravidez. Não se deve realizar o diagnóstico com exame de glicemia feito ao acaso (exceto quando os valores forem iguais ou superiores a 200 mg/dl), com teste de sobrecarga com 50 g de glicose e glicosúria (B)<sup>10</sup>.

Deve-se esclarecer as pacientes com DMG sobre os riscos de sua patologia e que um bom controle glicêmico durante toda a gravidez reduzirá as chances de ocorrência de macrosomia fetal, tocotraumatismos (para as mães e os recém-nascidos), parto induzido ou cesariana, hipoglicemia neonatal e mortalidade perinatal. Também se deve instruí-las sobre a frequência e as técnicas corretas da automonitorização de sua glicemia capilar. Os alvos glicêmicos a ser atingidos pelas diabéticas gestacionais são os mesmos a ser atingidos pelas diabéticas pré-gestacionais.

Evidências recentes sugerem que a intervenção em gestantes com DMG pode diminuir a ocorrência de eventos adversos da gravidez (B)<sup>35</sup>, inclusive em pacientes portadoras de disglícemias menos severas que as diagnósticas de DMG (A)<sup>31</sup>. O tratamento inicial do DG consiste em orientação alimentar que permita ganho de peso adequado e normalização da glicemia. O cálculo do valor calórico total da dieta pode ser feito de acordo com as tabelas idealizadas para tal fim e visa a permitir ganho de peso em torno de 300 a 400 g por semana, a partir do segundo

trimestre da gravidez<sup>15</sup>.

A prática de atividade física deve fazer parte do tratamento do DMG, respeitando-se as possíveis contraindicações obstétricas (B)<sup>18</sup>.

Após duas semanas de dieta, se os níveis glicêmicos permanecerem elevados (jejum igual ou superior a 95 mg/dl e uma hora pós-prandial igual ou superior a 140 mg/dl), recomenda-se iniciar o tratamento farmacológico (B)<sup>36</sup>. O controle glicêmico deve ser feito com uma glicemia de jejum e duas pós-prandiais preferencialmente diárias e no mínimo semanais. O critério de crescimento fetal excessivo, por meio da medida da circunferência abdominal fetal igual ou superior ao percentil 70 na ecografia entre a 29ª e a 33ª semana, também pode, em alguns casos, ser utilizado para indicar terapia farmacológica (B)<sup>37</sup>. As doses iniciais de insulina variam de 0,6 a 1,0 U/kg, dependendo do período da gestação. A combinação de preparações de insulina de ação intermediária ou prolongada com as de ação rápida ou ultrarrápida é eficiente para alcançar os alvos glicêmicos e melhorar os resultados perinatais. O uso da insulina é frequentemente interrompido após o parto. É necessário avaliar os níveis de glicemia materna após o parto para saber se a paciente permaneceu com diabetes e, nesse caso, identificar o tipo de diabetes para programar o tratamento adequado.

## CUIDADOS NA ASSISTÊNCIA PRÉ-NATAL

Deve-se oferecer às pacientes diabéticas grávidas (pré-gestacionais e gestacionais) 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 avaliação do controle glicêmico deve ser feita a cada uma ou duas semanas pelo médico assistente ou por um membro da equipe multiprofissional. Realizar prioritariamente nas pacientes com diabetes pregestacional, entre a 24ª e a 28ª semana de gravidez, ecocardiografia fetal para avaliar as quatro câmaras cardíacas, objetivando visualizar disfunção anatômica ou funcional do coração fetal (A)<sup>25</sup>. Os objetivos da avaliação fetal são verificar a vitalidade no primeiro trimestre, a integridade estrutural no segundo trimestre e monitorar o crescimento e o bem-estar fetal no terceiro trimestre (Tabela 3).

**Tabela 3. Avaliação fetal na gravidez complicada por diabetes**

|                    |  |
|--------------------|--|
| Primeiro trimestre | US para avaliar idade gestacional/translucência nuchal para avaliar malformações fetais  |
| Segundo trimestre  | US morfológico para avaliar malformações – 20/24ª semanas<br>Doppler das artérias uterinas – 20ª semana<br>Ecocardiograma fetal – 26ª semana (em casos de diabetes preexistentes)<br>US a cada duas semanas a partir da 24ª semana para avaliar o crescimento fetal e polidrâmnio  |
| Terceiro trimestre | US a cada duas semanas até a 34ª semana e depois semanalmente para avaliação do peso fetal<br>CTG basal a partir de semanas (semanal)<br>Doppler se houver hipertensão arterial sistêmica, toxemia ou vasculopatia<br>Contagem de movimentos fetais diários – 3x / dia em decúbito lateral esquerdo a partir de 28 semanas |

Nas pacientes com controle glicêmico inadequado e nas com hipertensão, 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.

## TRABALHO DE PARTO PRÉ-TERMO EM MULHERES COM DIABETES

O uso de corticosteroides para maturação pulmonar fetal não é contraindicado, mas deve ser administrado de forma concomitante à monitorização intensiva da glicemia e aos ajustes da dose da insulina (D)<sup>10</sup>.

O uso de tocolíticos para inibir o trabalho de parto prematuro também não é contraindicado (D)<sup>10</sup>.

## MOMENTO E TIPO DE PARTO

O diabetes não é uma indicação absoluta de cesariana. Nas gestantes bem controladas, a indicação da via de parto é obstétrica. Permite-se o uso de anestesia de bloqueio para aliviar as 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 meio de indução do trabalho de parto ou cesariana, se houver indicação materna ou fetal (D)<sup>10</sup>.

## CONTROLE GLICÊMICO DURANTE O PARTO

Deve-se controlar a glicemia capilar de hora em hora durante o parto, para manter os níveis entre 70 e 140 mg/dl. Caso a glicemia não seja mantida nesses níveis, é preciso fazer uso intravenoso de glicose e/ou insulina em forma de infusão contínua endovenosa (D)<sup>10</sup>. Em pacientes com DM1, considerar a possibilidade do uso de glicose ou insulina desde o início do trabalho de parto (D)<sup>10</sup>. Usuárias de bomba de infusão contínua de insulina devem ter ajustada a programação da infusão do medicamento, dependendo do tipo de parto realizado.

## CUIDADOS INICIAIS A TOMAR COM O RECÉM-NASCIDO

Deve-se aconselhar as pacientes a dar à luz em hospitais onde existam unidades de cuidados intensivos com atendimento por 24 horas. É preciso manter o recém-nascido com a mãe, a não ser que surja uma complicação clínica que necessite de internação em unidade de terapia intensiva (A)<sup>10</sup>.

O recém-nascido deve ser amamentado o mais rápido possível após o parto (dentro de 30 minutos) e depois a cada duas ou três horas até que a amamentação mantenha as concentrações de glicose sanguíneas entre as mamadas em pelo menos 40 mg/dl. Deve-se medir a concentração de glicose sanguínea a cada duas a quatro horas após o nascimento. Somente em caso de concentrações de glicose sanguínea inferiores a 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 forma eficaz por via oral, medidas adicionais, como ali-

mentação por sonda ou injeção de glicose intravenosa, devem ser adotadas.

Deve-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)<sup>10</sup>. É preciso fazer ecocardiograma no recém-nascido com sinais sugestivos de doença cardíaca congênita ou cardiomiopatia.

Deve-se realizar exames confirmatórios 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, presença de sinais clí-

nicos anormais que sugiram imaturidade pulmonar, descompensação cardíaca ou encefalopatia neonatal.

## CUIDADOS PÓS-NATAIS COM O DIABETES

### DIABETES PRÉ-GESTACIONAL

Deve-se incentivar a amamentação ao seio, pois a amamentação exclusiva é a nutrição ideal para o bebê e promove proteção contra infecções em crianças (A)<sup>38</sup>.

Deve-se reduzir a dose de insulina imediatamente após o parto em mulheres que faziam seu uso no período pré-gestacional. Também é preciso monitorar os níveis de glicemia de maneira rigorosa, para estabelecer a dose apropriada, e informar as pacientes do risco aumentado de hipoglicemia no

período pós-natal, especialmente se elas estiverem amamentando (sendo, então, aconselhável fazer uma refeição ou lanche antes ou ao longo das mamadas) (D)<sup>15</sup>.

Pode-se considerar o retorno ou continuação do uso de agentes antidiabéticos orais, como metformina e glibenclamida, imediatamente após o parto em pacientes com DM2 preexistente que estiverem amamentando. Apenas 0,4% da dose de metformina ingerida pela mãe é detectada no leite materno e a presença da medicação no leite independe do horário da tomada. Estudos com pequena casuística (no máximo, nove crianças) não detectaram o fármaco nos lactentes<sup>39</sup>. Não se detectaram glibenclamida nem glipizida no leite materno e não se verificou hipoglicemia nos bebês, embora seja muito reduzido o número de casos estudados<sup>40</sup> (Tabela 4).

Tabela 4. Uso de medicações antidiabéticas em mulheres com diabetes durante a amamentação

| Droga                | Presença no leite materno   | Permissão para uso durante a lactação | Referência  |
|----------------------|---|---------------------------------------|---|
| Glibenclamida        | Não   | Sim                                   | 42  |
| Glicazida            | Desconhecida  | Não                                   | Não publicado                                       |
| Glipizida            | Não   | Sim                                   | 42  |
| Glimepirida          | Desconhecida  | Não                                   | Não publicado                                       |
| Metformina           | Menos que 1%  | Sim                                   | 39-41   |
| Acarbose             | Menos de 2%   | Não                                   | <a href="http://www.fda.gov">http://www.fda.gov</a> |
| Rosi e pioglitazona  | Rosi detectada no leite de ratas lactantes.<br>Pio não publicado  | Não                                   | <a href="http://www.fda.gov">http://www.fda.gov</a> |
| Sita e vildagliptina | 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.<br>Vilda não tem dados publicados | Não                                   | <a href="http://www.fda.gov">http://www.fda.gov</a> |
| Exenatida            | Desconhecida  | Não                                   | Não publicado                                       |

É preciso encaminhar as pacientes portadoras de diabetes pré-gestacional a seus locais originais de tratamento e lembrá-las da importância da contracepção e dos cuidados pré-concepcionais que devem ter, caso estejam planejando engravidar no futuro.

## DIABETES GESTACIONAL

Deve-se descontinuar a terapia com insulina imediatamente após o parto, testar os níveis de glicemia para excluir a presença de hiperglicemia persistente antes da alta hospitalar e aconselhar a paciente a procurar tratamento médico caso sintomas de hiperglicemia apareçam. É preciso também orientar a fazer mudanças no estilo de vida, como redução do peso, dieta balanceada e prática regular de exercícios físicos. Deve-se realizar um TOTG com 75 g de glicose, seis semanas após o parto, adotando os critérios da Organização Mundial da Saúde para diagnóstico de diabetes, fora da gravidez, isto é, glicemia de jejum igual ou superior a 126 mg/dl e/ou glicemia duas horas após sobrecarga de glicose igual ou superior a 140 mg/dl. Se o teste estiver normal, deve-se realizar glicemia de jejum ao menos uma vez por ano (B)<sup>10</sup>. Por fim, informar sobre o risco de diabetes gestacional em gravidezes futuras, realizar o rastreamento para diabetes ainda no período pré-concepcional quando planejar outras gestações e solicitar a realização de automonitorização da glicemia capilar e TOTG precocemente em gestações futuras.

## 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 se encontram 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.

- Terapia anti-hipertensiva: inibidores da enzima de conversão, bloqueadores dos canais de cálcio, baixas doses de diuréticos tiazídicos e metildopa, durante a amamentação, mesmo sendo transferidos para o leite em quantidades pequenas, são seguros<sup>27</sup>. O uso de atenolol associa-se a bradicardia e hipotensão em bebês<sup>42</sup>. O propranolol e o metoprolol podem estar indicados, mas os bebês devem ser observados quanto a manifestações clínicas que sugiram betabloqueio (C)<sup>42</sup>.

## CONTRACEPÇÃO

O aconselhamento contraceptivo é um método efetivo para evitar as consequências indesejáveis de uma gravidez não planejada. Não há um método contraceptivo que seja apropriado a 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 + progestágeno) ou uma pílula sequencial com 35 µg de estrógeno

ou mais e um progestágeno novo (levonorgestrel, desogestrel, gestodeno ou norgestimato) em baixas doses podem ser a melhor opção, mas deve-se considerar o risco de efeitos cardiovasculares. Pílulas que contenham somente progestágenos são uma alternativa, mas existe a possibilidade de aumento dos níveis séricos de lipídios e outros efeitos adversos.

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

Dispositivos intrauterinos que contenham cobre parecem expor as mulheres diabéticas a maior risco de infecção do que as não diabéticas.

Métodos de barreira como o diafragma com espermicida ou preservativo apresentam alto grau de falha.

Controle de gravidez por tabela eleva os riscos de falha, uma vez que as mulheres diabéticas podem não ter os ciclos menstruais regulares.

Quando a prole estiver completa, a esterilização permanente das pacientes diabéticas ou de seus parceiros pode oferecer um meio conveniente para prevenir uma gravidez não planejada, quando comparada a outros métodos contraceptivos<sup>43</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os medicamentos que podem ser usados por grávidas gestantes constam na tabela 5. Os itens mais importantes focados neste consenso podem ser vistos nas Conclusões finais. Ambos apresentam os devidos níveis de evidência das principais recomendações e conclusões.

Tabela 5. Uso de medicamentos em mulheres com diabetes, durante a gravidez e amamentação

| Droga  | Uso durante a gravidez | Uso durante a lactação | Nível de evidência |
|--|------------------------|------------------------|--------------------|
| <b>Adoçantes artificiais</b>                         |                        |                        |                    |
| Aspartame, sacarina, acesulfame-K e sucralose        | Com moderação          | Com moderação          | C                  |
| <b>Antidiabéticos orais</b>                          |                        |                        |                    |
| Glibenclamida  | Falta consenso         | Sim                    | B                  |
| Glicazida  | Não                    | Não                    | B                  |
| Glipizida  | Não                    | Sim                    | B                  |
| Glimepirida  | Não                    | Não                    | B                  |
| Metformina   | Falta consenso         | Sim                    | B                  |
| Acarbose   | Não                    | Não                    | C                  |
| Rosiglitazona e pioglitazona                         | Não                    | Não                    | C                  |
| Sitagliptazona e vildagliptina                       | Não                    | Não                    | C                  |
| Exenatida  | Não                    | Não                    | D                  |
| <b>Insulinas</b>                                     |                        |                        |                    |
| NPH  | Sim                    | Sim                    | A                  |
| Regular  | Sim                    | Sim                    | A                  |
| Lispro   | Sim                    | Sim                    | B                  |
| Asparte  | Sim                    | Sim                    | B                  |
| Gargina  |                        |                        | C                  |
| Detemir  |                        |                        | C                  |
| <b>Anti-hiperlipemiantes</b>                         |                        |                        |                    |
| Genfibrozila   | Não                    | Não                    | A                  |
| Estatinas  | Não                    | Não                    | A                  |
| <b>Anti-hipertensivos</b>                            |                        |                        |                    |
| Enalapril  | Não                    | Com cautela            | A                  |
| Captopril  | Não                    | Não                    | A                  |
| Lisinopril   | Não                    | Não                    | A                  |
| Metildopa  | Sim                    | Sim                    | A                  |
| Losartana  | Não                    | Com cautela            | A                  |
| Candesartana   | Não                    | Não                    | A                  |
| Hidroclorotiazida (baixas doses)                     | Sim                    | Sim                    | C                  |
| Inibidores dos canais de cálcio                      | Não                    | Sim                    | C                  |
| Betabloqueadores (labetalol, metoprolol, propanolol) | Sim                    | Sim                    | B                  |
| Atenolol   | Não                    | Não                    | A                  |

Continuação - Tabela 5

| Tabela 5. Uso de medicamentos em mulheres com diabetes, durante a gravidez e amamentação |                        |                        |                    |
|--|------------------------|------------------------|--------------------|
| Droga  | Uso durante a gravidez | Uso durante a lactação | Nível de evidência |
| <b>Hormônios tireoidianos</b>  |                        |                        |                    |
| Levotiroxina   | Sim                    | Sim                    | A                  |
| <b>Antitireoidianos</b>  |                        |                        |                    |
| Metimazol  | Com cautão             | Sim                    | B                  |
| Propiltiouracil  | Sim                    | Sim                    | B                  |
| Iodo radiativo   | Não                    | Não                    | A                  |
| <b>Antidepressivos</b>   |                        |                        |                    |
| Fluoxetina   | Não                    | Não                    | B                  |
| Paroxetina   | Com cautão             | Sim                    | B                  |
| Tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina, clomipramina)                                 | Com cautão             | Sim                    | B                  |
| <b>Anti-inflamatórios</b>  |                        |                        |                    |
| Nimesulida   | Com cautão             | Com cautão             | B                  |
| Ácido mefenâmico, cetoprofeno, diclofenaco, ibuprofeno, meloxicam                        | Com cautão             | Sim                    | B                  |
| <b>Analgésicos</b>   |                        |                        |                    |
| Acetaminofen   | Sim                    | Sim                    | B                  |
| <b>Antibióticos</b>  |                        |                        |                    |
| Quinolonas (norfloxacina, moxifloxacino, ciprofloxacino)                                 | Não                    | Não                    | C                  |

| Conclusões finais   |                      |
|---|----------------------|
| Conclusão   | 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 depois das refeições, ao deitar-se e esporadicamente entre duas e quatro da manhã.   | C                    |
| A quantidade de calorias ingeridas deve basear-se no IMC. O valor calórico total recomendado deve ser composto por 40% a 50% de carboidratos, 15% a 20% de proteínas (mínimo de 1,1mg/kg/dia) e 30 a 40% gordura. | A                    |
| O uso de ácido fólico antes da gravidez até o fechamento do tubo neural é recomendado a todas as mulheres, inclusive as diabéticas.   | A                    |

## Continuação - Conclusões finais

| Conclusões finais   |                      |
|---|----------------------|
| Conclusão   | Grau de recomendação |
| 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 da hipertensão induzida pela gravidez, ruptura prematura de membranas, parto prematuro, sangramento uterino persistente após o segundo trimestre, restrição de crescimento intrauterino, síndrome nefrótica, retinopatia pré-proliferativa e proliferativa, hipoglicemia sem sinais clínicos de aviso, neuropatia periférica avançada e disautonomia. | B                    |
| Na maior parte do mundo, a recomendação é descontinuar o uso de medicamentos antidiabéticos orais e substituí-los por insulina, antes da gravidez, ou imediatamente após seu diagnóstico. Estudos recentes têm mostrado a segurança da metformina durante a gravidez e o uso de glibenclamida em pacientes com DMG após o segundo trimestre.  | A                    |
| O uso de análogos de insulina de ação rápida tais como a insulina aspart e lispro são seguros durante a gravidez, promovem um melhor controle dos níveis de glicemia pós-prandial e menor ocorrência de hipoglicemia. A insulina NPH humana é ainda a primeira escolha entre as insulinas de ação intermediária. Existem alguns estudos e relatos de caso isolados sobre o uso dos análogos de insulina detemir e glargina.   | A                    |
| Deve-se descontinuar o uso de IECAs, BRAs e estatinas, devido a sua associação com embriopatias e fetopatias, antes da gravidez ou assim que esta seja confirmada.  | A                    |
| Com a finalidade de simplificar o diagnóstico de DMG, uma glicemia de jejum deve ser realizada na primeira consulta pré-natal. Se o valor da glicemia for igual ou superior a 85 mg/dl e a paciente apresenta fatores de risco para DMG, um TOTG com 75g de glicose deve ser feito. Se o teste for normal, deverá ser repetido entre a 24ª e 28ª semana de gravidez.  | A                    |
| Com a finalidade de simplificar o diagnóstico de DMG, uma glicemia de jejum deve ser realizada na primeira consulta pré-natal. Se o valor da glicemia for igual ou superior a 85 mg/dl e a paciente apresenta fatores de risco para DMG, um TOTG com 75g de glicose deve ser feito. Se o teste for normal, deverá ser repetido entre a 24ª e 28ª semana de gravidez.  | A                    |
| O diagnóstico de DMG não deve ser feito com uma glicemia colhida ao acaso, com um teste de sobrecarga com 50 g de glicose e através de glicosúria. Entre a 18ª a 20ª semana de gravidez, uma ecocardiografia fetal deverá ser realizada para avaliar as quarto câmaras cardíacas, com a finalidade de se diagnosticar qualquer tipo de alteração anatômica ou funcional do coração fetal.   | B                    |
| Deve-se realizar um TOTG com 75g 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                    |

## Legenda

- 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

- 2001: Gestational Diabetes. Diabetes pregnancy. Norbert Freinkel Memorial Care 2001;24(Suppl 1):577-79. Issue. Isr J Med Sci 1991;27:421-532.
1. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations
2. Hod M, Diamant YZ: Diabetes in
3. Reichelt AJ, Spichler ER, Bran-

chtein L, Nucci LB, Franco LJ, Schmidt MI. For the Brazilian Study of Gestational Diabetes (EBDG) working group. Fasting plasma glucose is an useful test for the detection of gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:246-9.

4. Reichelt AJ, Oppermann MLR, Schmidt MI. Recomendações da 2ª Reunião do Grupo de Trabalho em Diabetes e Gravidez. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002;46:574-81.

5. Schmidt MI, Matos MC, Reichelt AJ, Forti AC, Lima L, Duncan BB. Prevalence of gestational *diabetes mellitus*- do the new WHO criteria make a difference? Brazilian Gestational Study Group. *Diabet Med* 2000;17:376-80.

6. 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.

7. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Effect of pregnancy on microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2000;23:084-91.

8. Fetita LS, Sobngwi E, Serradas P, Calvo F, Gautier JF: Consequences of fetal exposure to maternal diabetes in offspring. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3714-24.

9. Rizzo T, Dooley S, Metzger B, Cho N, Ogata E, Silverman B: Prenatal and perinatal influences on long-term psychomotor development in offspring of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1753-58.

10. Muggleston MA, for The Guideline Development Group: Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;336:714-17.

11. 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.

12. Mosca A, Paleari R, Dalfra 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.

13. Jovanovic L, Knopp RH, Kim H, Cefalu WT, Zhu X-D, Lee YJ, et al. for 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;28:1113-17.

14. Manderson JG, Patterson CC, Hadden DR, Traub AI, Ennis C, McCance DR: Preprandial *versus* postprandial blood glucose monitoring in type 1 diabetic pregnancy: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obst Gynecol* 2003;189:507-12.

15. 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.

16. ADA Reports. Position of the American Dietetic Association: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Am Diet Assoc.* 2004;255-75.

17. 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.

18. American College of Obstetrics and Gynecology: Exercise during pregnancy and the post partum period: committee opinion no. 267. *Obstet Gynecol* 2002 99:171-73.

19. Davies GA, Wolfe LA, Mottola MF, MacKinnon C, Arsenault 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.

20. Rowan J A, Hague W M, Wanders G, Battin M, Moore M P. Metformin *versus* insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(19):2003-15.

21. Glueck CJ, Pranikoff J, Aregawi D, Wang P. Prevention of gestational diabetes by metformin plus diet in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2008 Mar;89(3):625-34.

22. Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J, Loftspring M, Sieve L, Wang P. Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of

life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Hum Reprod.* 2004 Jun;19(6):1323-30.

23. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O: A comparison of glyburide and insulin in women with gestational *diabetes mellitus*. *N Engl J Med* 2000;343:1134-38.

24. Jovanovic L, Kitzmiller JL: Insulin therapy in pregnancy. In *Textbook of Diabetes and Pregnancy*. Second ed. Hod H, Jovanovic L, Di Renzo GC, de Leiva A, Langer O, Eds. London, Informa Healthcare, 2008 p. 205-16.

25. 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.

26. American College of Obstetricians and Gynecologists: Chronic hypertension in pregnancy: Practice Bulletin no. 29. *Obstet Gynecol* 2001;98:177-85.

27. Hale TW: Maternal medications during breastfeeding. *Clin Obstet Gynecol* 2004; 47:696-711.

28. 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.

29. Ofori, B., E. Rey, and A. Berard, Risk of congenital anomalies in preg-

nant users of statin drugs. *Br J Clin Pharmacol*, 2007. 64(4): p. 496-509.

30. 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.

31. Negrato C A, Jovanovic L, Tambascia MA, Calderon ID, Geloneze B, Dias A, ET al. Mild gestational hyperglycaemia as risk factor for metabolic syndrome in pregnancy and adverse perinatal outcomes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24(4): 324-30.

32. Reichelt AJ, Oppermann MLR, Schmidt M I. Recomendações da 2ª. Reunião do Grupo de Trabalho em Diabetes e Gravidez. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002 Oct; 46(5):574-581).

33. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of *diabetes mellitus* and its complications: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 1999.

34. Metzger E, 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.

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.

36. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations. Gestational diabetes. *Diabetes Care.*

2001; 24 Suppl 10:S77-9.

37. Buchanan T, Kjos SL, Montoro MN, Wu PYK, Madrilejo NG, Gonzales M. Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild diabetes. *Diabetes Care.* 1994; 17:275-83.

38. 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.

39. Hale TW, Kristensen JH, Hackett LP, Kohan R, Ilett KF. Transfer of metformin into human milk. *Diabetologia* 2002;45:1509-14.

40. 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.

41. Gardiner SJ, Kirkpatrick CM, Begg EJ, Zhang M, Moore MP, Saville DJ. Transfer of metformin into human milk. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73(1):71-7

42. 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.

43. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2009 Jun 5. [Epub ahead of print]

44. Schimmel MS, Eidelman AI, Wilschanski MA, Shaw D Jr, Ogilvie RJ, Koren G. Toxic effects of atenolol con-

sumed during breast feeding. *J Pediatr.* 1989 Mar;114(3):476-8.

45. Schwarz EB, Maselli J, Gonzales R: Contraceptive counseling of diabetic women of reproductive age. *Obstet Gynecol* 2006;107:1070-74.

# Cirurgia para diabetes

**Objetivos:** Avaliar o tratamento cirúrgico do diabetes, o efeito das cirurgias, as indicações, as contraindicações e as perspectivas

**Conflito de interesse:** Os autores participam do grupo que pesquisa o freio neuroendócrino como opção terapêutica para o tratamento cirúrgico do diabetes em Goiânia.

*Diabetes mellitus* do tipo 2 (DM2) tem assumido proporções epidêmicas em vários países do mundo, incluindo o Brasil, sendo o aumento da prevalência do sobrepeso e da obesidade uma das principais explicações para esse fenômeno. A maioria dos autores tem preconizado a redução de peso por meio de mudanças comportamentais (hábitos alimentares, atividade física, suporte psicológico etc.) associadas, às vezes, ao uso de anorexígeno como ponto central para o controle glicêmico (A).

Apesar dos avanços obtidos na compreensão dos mecanismos envolvidos na fisiopatogenia da obesidade e sua relação com o diabetes acrescidos ao surgimento de novos agentes terapêuticos para redução de peso, os resultados a médio e longo prazos continuam desapontadores. Segundo diversos consensos de tratamento, incluindo a posição oficial da Associação Brasileira de Estudos para Obesidade (Abeso) nos pacientes com obesidade grau III ou mórbida (índice de massa corporal [IMC] igual ou superior a 40 kg/m<sup>2</sup>) ou igual a superior a 35 kg/m<sup>2</sup> com comorbidades graves nos quais tenha havido falha dos tratamentos clínicos, a cirurgia antiobesidade ou bariátrica é uma opção terapêutica com sua eficácia documentada em inúmeros estudos controlados (nível de evidência A). Apesar da importância da redução do peso resultante do tratamento cirúrgico, este não parece ser o único e, talvez, nem o mais importante fator no controle e, algumas vezes, desaparecimento do diabetes.

Com a incidência de DM2 aumentando em todo o mundo (A)<sup>1</sup> e em razão de sua elevada morbidade, novas formas de tratamento vêm sendo pesquisadas. O estudo Steno 2 (A)<sup>2</sup> mostrou a interessante redução de mortalidade com tratamento intensivo, com diminuição de uma morte para cada cinco pacientes tratados, porém dados do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (A)<sup>3</sup> mostram que o controle glicêmico adequado ocorre em somente 35,8% dos pacientes diabéticos, representando o que se vê na prática clínica diária. Essa percepção de que o diabetes é uma doença crônica e progressiva, de difícil controle, leva a tentativas frequentes de novas abordagens, que evidentemente necessitam passar por um crivo científico adequado.

O efeito das cirurgias bariátricas no controle do diabetes, assim como de novos procedimentos cirúrgicos, objetiva uma abordagem mais fisiopatológica da doença.

Sendo uma patologia milenarmente tratada de forma clínica, uma série de controvérsias éticas surge na análise e aceitação dos procedimentos cirúrgicos para tratamento e eventual remissão do diabetes.

Procedimentos cirúrgicos em diabéticos obesos têm conseguido levar à remissão por longo prazo (A)<sup>4</sup>. A cirurgia bariátrica, especialmente a gastroplastia com derivação gástrica em Y de Roux (A)<sup>5</sup> e cirurgias disabsortivas (A)<sup>6</sup>, é efetiva em controlar o DM2

em cerca de 80% a 100% dos pacientes. Um estudo de metanálise (A)<sup>7</sup> mostrou remissão de 80% dos casos de DM2 em 22.094 pacientes avaliados (Tabela 1).

## FISIOPATOGENIA

Os mecanismos fisiopatológicos pelos quais a cirurgia bariátrica atinge tais resultados ainda não estão totalmente esclarecidos. Acredita-se que as possíveis explicações sejam restrição calórica, perda de peso e alterações hormonais no eixo enteroinsulínico (A)<sup>8-10</sup>.

A normalização das glicemias ocorre em poucos dias ou semanas após a cirurgia bariátrica em obesos diabéticos, antes que haja perda de peso (A)<sup>6,11</sup>, advogando-se, então, a participação de outros mecanismos, independentes do fator peso, envolvidos no controle metabólico. O conhecimento da participação de hormônios gastrointestinais na secreção de insulina e glucagon pelas células das ilhotas pancreáticas fez que inúmeros cientistas passassem a estudar as alterações desses hormônios (incretinas) em pacientes diabéticos e não diabéticos submetidos a tais procedimentos cirúrgicos.

Têm-se proposto dois mecanismos para explicar essas alterações: a exposição precoce dos alimentos ao intestino proximal e a exclusão duodenal (B)<sup>12,13</sup>, sendo o primeiro mecanismo também conhecido como hipótese distal (*hind-gut*), em que a incretina GLP-1 (*glucagon-like-peptide-1*, ou peptídeo semelhante ao glucagon 1) secretada pelas células L localizadas principalmente no intestino e cólon, em contato precoce com os alimentos, teria sua secreção aumentada, o que, consequentemente, estimularia a produção de insulina pelas células beta-pancreáticas.

Um dos procedimentos cirúrgicos

propostos para produzir esse fenômeno é a interposição ileal que envolve a transposição de um segmento do íleo distal para o jejuno, que promove a exposição precoce dos alimentos às células L produtoras de GLP-1, aumentando sua produção e secreção. Estudos experimentais em camundongos submetidos a essa técnica apresentam aumento de GLP-1 e peptídeo YY<sup>14-16</sup> (C). De Paula et al. demonstraram resultados em humanos que substanciam essa última hipótese (C)<sup>17-20</sup>. Rubino et al. (C)<sup>21,22</sup> advogam uma segunda hipótese (distal ou *foregut*), na qual haveria um fator aberrante e hiperglicemiante produzido no intestino proximal (fator anti-incretina ou fator de Rubino) cuja produção e secreção aumentadas estariam presentes nos pacientes com diabetes. Estudos experimentais em camundongos dGK demonstraram desaparecimento do diabetes pela exclusão cirúrgica (exclusão ou *switch* duodenal) da passagem do alimento pelo intestino proximal pela redução desse fator anti-insulinêmico hiperglicemiante.

Gumbs et al.<sup>12</sup> (C) sugeriram que a melhora do metabolismo glicêmico e da resistência insulínica que se segue após cirurgias bariátricas ocorra em razão da diminuição do estímulo enteroinsulínico, por meio da restrição calórica no seguimento de curto prazo, havendo perda de peso e alteração na secreção de cininas através do tecido adiposo no longo prazo.

Pories e Albrecht<sup>8</sup> (B) propuseram que a estimulação excessiva de incretinas intestinais em indivíduos vulneráveis possa causar DM2 e a cura por meio da cirurgia esteve relacionada à perda desse estímulo. Rubino e Marescaux<sup>23</sup> (C) advogaram a presença de um fator intestinal derivado do excesso de estímulo no tubo digestivo superior como causa da

deficiência do efeito incretínico.

Wickremesekera et al.<sup>24</sup> (C) demonstraram que a melhora ou a resolução do DM2 por cirurgias do tipo derivação gástrica em curto prazo, como seis dias, bem antes de efetiva perda de peso, seja consistente com efeito hormonal.

Naslund et al.<sup>25</sup> (C) reportaram altos níveis de GLP-1 em pacientes submetidos a *by-pass* jejunoileal após 20 anos, sugerindo que DM2 possa ser adequadamente controlado por GLP-1 em longo prazo. Mason<sup>26</sup> (C), por fim, sugeriu que a interposição ileal poderia ser a cirurgia ideal para o tratamento de DM2. (vide tabela 3).

Patrity et al.<sup>14</sup> (C) realizaram interposição ileal em ratos diabéticos magros da raça Goto-Kakizaki e concluíram que o procedimento foi efetivo na indução da melhora da tolerância à glicose, sem afetar peso e dieta. Strader<sup>27</sup> (C), ao trabalhar com ratos, também realizou interposição ileal e demonstrou aumento da secreção de GLP-1 e do peptídeo YY (PYY), além de melhora na tolerância à glicose e sensibilidade insulínica, independentemente de perda de peso.

De Paula et al.<sup>17-19</sup> (C) realizaram a interposição ileal em pacientes com diabetes do tipo 2 e IMC menor que 30 kg/m<sup>2</sup>, obtendo controle glicêmico com A1c inferior a 7 em 84% a 90% dos pacientes, dependendo da técnica utilizada. Houve importante aumento da área sobre a curva do GLP-1 e da secreção de insulina. Em dados já enviados para publicação, De Paula et al.<sup>20</sup> (C) mostraram efeito positivo e redundante da cirurgia no perfil hormonal avaliando GLP-1, polipeptídeo inibitório gástrico (GIP), insulina, glucagon, peptídeo C, amilina, colecistocinina (CCK), polipeptídeo pancreático (PPP), somatostatina, PYY, grelina, adiponectina, resistina, leptina e interleucina-6.

Tabela 1. Eficácia das cirurgia no controle glicêmico

|                             | Excesso de peso perdido | Resolução do diabetes |
|-----------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Banda gástrica              | 47,5%                   | 47,9%                 |
| <i>By-pass</i> em Y de Roux | 61,6%                   | 83,7%                 |
| Derivação biliopancreática  | 70%                     | 98,9%                 |

## DIRETRIZ

Se o efeito antidiabético da cirurgia gastrointestinal não ocorre apenas na população obesa e o mecanismo parece ser independente da perda de peso e da ingestão calórica, torna-se, então, possível uma nova modalidade terapêutica, a “cirurgia metabólica ou

cirurgia do diabetes”, na qual o procedimento cirúrgico é intencionalmente usado para tratar diabetes.

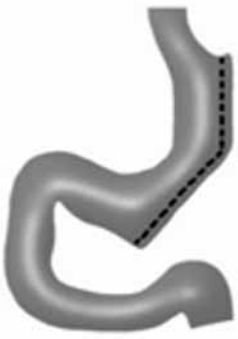


O entendimento fisiopatológico do diabetes é complexo e toda abordagem nova de tratamento acaba levando a um melhor entendimento da doença. Deve-se recomendar cirurgia para tratar diabetes com muita respon-

sabilidade. É necessária a formação de equipes multidisciplinares que entendam essa fisiopatologia a fundo, pois indicar a cirurgia com base somente no IMC se trata de uma limitação ao conhecimento já conquistado pelos endocrinologistas. Os critérios de exclusão devem ser rigidamente obedecidos (Tabelas 2 e 3).




Tabela 2. Critérios de exclusão

|  |
|--|
| Presença de doenças endócrinas ou outras enfermidades reversíveis que podem ser a causa da obesidade   |
| Dependência de álcool ou outras drogas   |
| Doenças psiquiátricas graves e não controladas   |
| Presença de doenças hepáticas, renais, pulmonares, neurológicas ou quaisquer outras enfermidades cuja gravidade inviabiliza o ato cirúrgico ou limita substancialmente a qualidade e/ou quantidade de vida do paciente |
| Neoplasias ou outras enfermidades terminais  |
| Incapacidade de compreender ou aceitar possíveis riscos e mudanças no estilo de vida necessário ou proveniente da cirurgia bariátrica  |

Tabela 3. Tipos de cirurgia

| Gastroplastia tubular ( <i>sleeve</i> )   | <i>By-pass</i> duodenojejunal   | <i>By-pass</i> gástrico em Y de Roux  |
|---|---|---|
|  |  |  |

Continuação - Tabela 3

| Tabela 3. Tipos de cirurgia   |   |   |
|---|---|---|
| Derivação biliopancreática – Scopinaro  | Derivação biliopancreática com <i>duodenal switch</i>                             | Interposição ileal – Freio neuroendócrino   |
|  |  |  |

O melhor procedimento cirúrgico dependerá da experiência do grupo cirúrgico, preferência do paciente, estratificação de riscos e outros fatores, entretanto o cirurgião deve ter cautela ao recomendar derivação biliopancreática com ou sem exclusão duodenal, em razão de maiores riscos associados a tais procedimentos. A via laparoscópica tem preferência sobre os procedimentos abertos desde que a equipe cirúrgica tenha experiência com o procedimento.

Uma abordagem cirúrgica ideal não pode se concentrar somente em perda de peso, mas ir além, atuando e corrigindo as diversas alterações que provocam a doença, tais como:

- defeito da primeira fase de secreção de insulina;
- defeito da secreção de insulina na fase tardia;
- resistência insulínica;
- secreção inadequada de glucagon;
- secreção deficiente de incretinas;
- melhorar outros fatores de risco cardiovasculares, como hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade abdominal, entre outros.

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) vê com grande expectativa e esperança novas formas de tratamento que venham ajudar no controle do diabetes e, eventualmente, levar à remissão da doença.

Só se deve realizar a cirurgia em diabéticos obesos, com IMC maior que 35 kg/m<sup>2</sup>, apesar do alto índice de remissão, em centros capacitados, com profissionais experientes e acompanhamento de um endocrinologista.

Embora ainda não aprovada pelos consensos nacionais e internacionais, a cirurgia em pacientes com IMC entre 30 e 35 kg/m<sup>2</sup> tem sido aceita por alguns autores, principalmente em pacientes com controle glicêmico de difícil obtenção pelas modalidades terapêuticas disponíveis e que estejam desenvolvendo complicações crônicas inerentes ao controle glicêmico inadequado.

Em relação aos procedimentos em pacientes com DM2 e IMC inferior a 30 kg/m<sup>2</sup> apesar de promissores, esses procedimentos cirúrgicos ainda necessitam de dados em longo prazo, assim como de estudos envolvendo diversos servi-

ços, avaliação com *clamps* euglicêmico e hiperglicêmico, estudos de sobrecarga de glicose, além de avaliação do impacto da cirurgia sobre doenças cardiovasculares e mortalidade.

## REVISÃO TÉCNICA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES

Para a discussão e avaliação do tratamento cirúrgico do diabetes em indivíduos com IMC inferior a 30, a SBD utilizou, pela primeira vez, a metodologia do simpósio interativo para definir um posicionamento oficial da entidade sobre o assunto. Essa metodologia permite a participação de um grupo bem maior de especialistas no processo de avaliação de conceitos, tornando as decisões mais claras e transparentes e diminuindo consideravelmente a relevância de opiniões individuais isoladas num documento oficial da SBD sobre assuntos relacionados ao diabetes.

O evento foi organizado por Alfredo Halpern, diretor do Departamento de Síndrome Metabólica da Sociedade Brasileira de Diabetes, em colaboração

com Marília de Brito Gomes, presidente da SBD, e de Augusto Pimazoni Netto, na coordenação editorial do projeto. As três técnicas cirúrgicas mais comumente utilizadas no meio médico foram apresentadas por três cirurgiões especialistas no assunto, os quais mostraram os resultados obtidos. São eles: Sérgio Santoro, Ricardo Cohen e Áureo Ludovico de Paula.

#### TÉCNICA UTILIZADA POR SÉRGIO SANTORO: FUNDAMENTOS E RESULTADOS

Santoro fundamenta sua estratégia antissíndrome metabólica nos seguintes elementos: inicialmente, na adaptação do tamanho do estômago (por gastrectomia vertical) para reduzir o volume, na velocidade de ingestão e na redução de grelina; também na omentectomia (para retirada da gordura visceral); e, finalmente, na exposição mais precoce do íleo aos nutrientes, visando à elevação de hormônios de intestino distal (PYY, GLP-1, oxintomodulina). Tal procedimento pode ser feito de dois modos, associado ou independente: a jejunectomia parcial e a bipartição do trânsito intestinal. Santoro afirma que cada técnica é eficaz isoladamente e que o uso associado cria procedimentos progressivamente mais potentes, sem restrição nem má absorção. Apon-tou a gastrectomia vertical e a bipartição como provavelmente os elementos mais potentes.

Santoro afirma que, antes de se incluir pacientes magros, se deve estabelecer condutas para os diabéticos entre 30 e 35 de IMC (ainda indefinido). Por isso, sua experiência com DM2 com IMC inferior a 30 kg/m<sup>2</sup> é muito limitada. Entretanto, mostrou dados de Fábio Milleo (do Paraná), que tem dez

pacientes com DM2 inferior a 30 kg/m<sup>2</sup> submetidos à omentectomia com jejunectomia associada, sem gastrectomia, bipartição ou exclusão do duodeno, e com resolução do diabetes em seis casos e melhora nos outros quatro casos.

A diminuição média do IMC foi de 2,7 kg/m<sup>2</sup> (nenhum paciente ficou com IMC inferior a 24).

O seguimento foi de 12 a 51 meses. Nesse grupo restrito, não houve nenhuma complicação.

O palestrante mostrou os resultados de sua população, que teve elevação nítida de GLP-1 pós-cirurgia.

#### TÉCNICA UTILIZADA POR RICARDO COHEN: FUNDAMENTOS E RESULTADOS

Cohen utiliza como fundamento uma técnica modificada da descrita em animais de experimentação por Rubino, que advoga a ação anti-incretínica advinda do duodeno, sendo, portanto, a premissa básica de sua estratégia a exclusão duodenal. Porém, para melhor controle do esvaziamento gástrico e diminuição do conhecido efeito pró-diabético da grelina, associou gastrectomia vertical.

Em relação aos pacientes diabéticos com IMC menor que 30 kg/m<sup>2</sup>, Cohen mostrou os resultados da exclusão duodenal associada à gastrectomia vertical, que foi realizada em 56 pacientes (27 homens), estando 38 com IMC inferior a 30 e A1C média de 8,2% ± 0,9%, após ajuste de tratamento antidiabético pré-operatório. Dos 38 pacientes, 20 deles tiveram seguimento por 12 meses e 12 deles utilizavam insulina. Cohen considerou A1C inferior a 6,5% sem medicação ou insulina como resolução e A1C inferior a 6,5%, porém com menos medicação que o pré-operatório, como melhora. Todos os usuários de insulina conseguiram suspender sua utilização

após a cirurgia. Houve resolução em 13/20 (65%) pacientes e melhora em sete (35%) pacientes. No grupo de resolvidos, 50% deles têm atualmente A1C inferior a 6%.

A perda de peso média foi de 6% ± 2,7% do peso total. A morbidade na sua casuística foi pequena (3%) e não houve mortalidade.

Os dados de laboratório evidenciaram que não houve elevação do GLP-1 com seu procedimento, mas a glicemia de jejum média e a pós-prandial de duas horas estão em níveis de 104 e 140 mg/dl, respectivamente. A A1C média ficou em 5,5% e o modelo de avaliação da homeostase (*homeostatic model assessment* [HOMA]) médio permaneceu inferior a 2,4. Houve, também, melhora no perfil lipídico e diminuição significativa da espessura da íntima das carótidas (0,71 ± 0,16 mm para 0,60 ± 0,14 mm) após 12 meses.

#### TÉCNICA UTILIZADA POR ÁUREO LUDOVICO DE PAULA: FUNDAMENTOS E RESULTADOS

Áureo Ludovico de Paula fundamenta-se na ação incretínica (basicamente estímulo do GLP-1) da transposição ileal, acoplada à gastrectomia vertical (para diminuir ingestão alimentar e, basicamente, produção de grelina), associadas ou não à exclusão duodenal (na tentativa de excluir fator anti-incretina). Além disso, atualmente, vem utilizando a simpatectomia regional para tentar diminuir a produção de glucagon.

No período de seis anos de utilização dessa estratégia, avaliaram-se 208 pacientes com DM2 e IMC menor que 30 kg/m<sup>2</sup>, com seguimento médio de 34,8 meses (um mês a seis anos).

Dentre esses, o índice de resolução foi 91,4% e o índice de melhora,

de 8,6%.

A perda de peso médio foi de 18,3% do peso inicial e a morbidade foi de 13,9%, havendo dois casos de óbitos (um por insuficiência renal aguda e um por morte súbita - 0,48%).

Em relação aos dados de hormônios gastrointestinais, houve nítida elevação dos níveis de GLP-1 e diminuição acentuada dos níveis de grelina.

Entre outros procedimentos científicos efetuados por Paula, verificaram-se monitoramento contínuo da glicose, com nítida melhora no perfil glicêmico dos pacientes, e dados que evidenciaram diminuição da resistência à insulina (medida por *clamp*) e aumento da capacidade secretória das células beta.

## CONSIDERAÇÕES E RECOMENDAÇÕES FINAIS

Após todas as apresentações e discussão interativa com votação eletrônica, ficou claro que os membros do Comitê de Avaliação consideram que a cirurgia para o diabetes é uma opção que ainda requer validação definitiva e, para ser uma opção válida para o tratamento de indivíduos com IMC menor que 30 kg/m<sup>2</sup>, ainda depende de resultados de estudos clínicos experimentais com desfechos bem definidos e de longo prazo, possivelmente multicêntricos. Esses estudos deveriam não só comparar os diferentes tipos de cirurgia apresentados, mas também ter um grupo comparativo de pacientes em tratamento clínico intensivo.

Sugeriu-se intensificar os estudos em pacientes com IMC de 30 a 35 kg/m<sup>2</sup>, nos quais a cirurgia bariátrica já apresenta resultados com melhor nível de evidência.

Finalizou-se a sessão enaltecendo-se a iniciativa da SBD e a excelência das apresentações e levantou-se a hipótese de se efetuar um grande estudo multicêntrico no País com as técnicas apresentadas. No campo da cirurgia do diabetes, o Brasil é pioneiro no mundo.

A cirurgia para diabetes poderá significar uma mudança importante no paradigma de tratamento da doença. Entretanto, são necessários mais dados científicos que justifiquem os procedimentos cirúrgicos a ser indicados em determinados casos de pacientes diabéticos.

| Conclusões finais   |                      |
|---|----------------------|
| Conclusão   | Grau de recomendação |
| Os membros do Comitê de Avaliação consideram que a cirurgia para o diabetes é uma opção que ainda requer validação definitiva.  | C                    |
| Para ser uma opção válida para o tratamento de indivíduos com IMC menor que 30 kg/m <sup>2</sup> , ainda depende de resultados de estudos clínicos experimentais com desfechos bem definidos e de longo prazo, possivelmente multicêntricos.                          | C                    |
| A cirurgia para diabetes poderá significar uma mudança importante no paradigma de tratamento da doença. Entretanto, são necessários mais dados científicos que justifiquem os procedimentos cirúrgicos a ser indicados em determinados casos de pacientes diabéticos. | A                    |

### Legenda

- 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. Narayan KM, Boyle JP, Geiss LS, et al. Impact of recent increase in incidence on future diabetes burden: US, 2005-2050. *Diabetes Care*. 2006;29:2114-6.
2. Gæd EP, Andersen H, Parving H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 dia-

betes. NEJM. 2008;358:580-91.

3. National Health and Nutrition Examination Survey: NHANES 2003-2004.

4. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. N Engl J Med. 2004; 351:2683-93.

5. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset *diabetes mellitus*. Ann Surg. 1995;222:339-50.

6. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, et al. Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric *by-pass* on type 2 *diabetes mellitus*. Ann Surg. 2003;238:467-84.

7. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. J Am Med Assoc. 2004;292:1724-37.

8. Pories WJ, Albrecht RJ. Etiology of type II *diabetes mellitus*: role of the foregut. World J Surg. 2001;25:527-31.

9. Naslund E, Backman L, Holst JJ, et al. Importance of small bowel peptides for the improved glucose metabolism 20 years after jejunoileal *by-pass* for obesity. Obes Surg. 1998;8:253-60.

10. Sarson DL, Scopinaro N, Bloom SR. Gut hormone changes after jejunoileal (JIB) or biliopancreatic (BPB) *by-pass* surgery for morbid obesity. Int J Obes. 1981;5:471-80.

11. Pories WJ. Diabetes: the evolution of a new paradigm. Ann Surg. 2004; 239:12-3.

12. Gumbs AA, Modlin IM, Ballantyne GH. Changes in insulin resistance

following bariatric surgery: role of caloric restriction and weight loss. Obes Surg. 2005 Apr;15(4):459-61.

13. Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE. Gastric *by-pass* for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:2608-15.

14. Patriti A, Facchiano E, Annetti C, et al. Early improvement of glucose tolerance after ileal transposition in a non-obese type 2 diabetes rat model. Obes Surg. 2005;15:1258-64.

15. Strader AD, Vahl TP, Jandacek RJ, et al. Weight loss through ileal transposition is accompanied by increased ileal hormone secretion and synthesis in rats. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005;288:E447-E453.

16. Koopmans HS, Ferri GL, Sarson DL, et al. The effects of ileal transposition and jejunoileal *by-pass* on food intake and GI hormone levels in rats. Physiol Behav. 1984;33:601-9.

17. De Paula AL, Macedo AL, Prudente AS, Queiroz L, Schraibman V, Pinus J. Laparoscopic sleeve gastrectomy with ileal interposition (neuroendocrine brake): pilot study of a new operation. Surg Obes Relat Dis. 2006;2:464-7.

18. De Paula AL, Macedo ALV, Rassi N, Machado CA, Schraibman V, Silva LQ, et al. Laparoscopic treatment of type 2 *diabetes mellitus* for patients with a body mass index less than 35. Surg Endosc. 2008;22:706-16.

19. De Paula AL, Macedo AL, Rassi N, Vencio S, Machado CA, Mota BR, et al. Laparoscopic treatment of metabolic syndrome in patients with type 2 *diabetes mellitus*. Surg Endosc. 2008 [Epub ahead of print].

20. De Paula AL, Macedo ALV, Schraibman V, Mota BR, Vencio S. Hormonal evaluation following the laparoscopic treatment of type 2 *diabetes mellitus* in patients with BMI 20-34 kg/m<sup>2</sup>. Aceito para publicação em Surgical Endoscopy.

21. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal *by-pass* surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. Ann Surg. 2006;244:741-9.

22. Rubino F, Gagner M. Potential of surgery for curing type 2 *diabetes mellitus*. Ann Surg. 2002;236:554-9.

23. Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. Ann Surg. 2004;239:1-11.

24. Wickremesekera K, Miller G, Natunne TS, Knowles G, Stubbs RS. Loss of insulin resistance after Roux-en-Y gastric *by-pass* surgery: a time course study. Obesity Surgery. 2005 Apr;15(4).

25. Naslund E, Backman L, Holst JJ, et al. Importance of small bowel peptides for the improved glucose metabolism 20 years after jejunoileal *by-pass* for obesity. Obes Surg. 1998;8:253-26.

26. Mason EE. Ileal [correction of ilial] transposition and enteroglucagon/GLP-1 in obesity (and diabetic?) surgery. Obes Surg. 1999;9:223-8.

27. Strader AD. Ileal transposition provides insight into the effectiveness of gastric *by-pass* surgery. Physiol Behav. 2006;88:277-82.

# Indicação de vacinas ao paciente diabético

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 a sua realização (A)<sup>1</sup>.

Pacientes com *diabetes mellitus* (DM) apresentam maior risco presumido de infecção pneumocócica grave e complicações decorrentes de *influenza* (dados insuficientes para calcular a taxa), recomendando-se atenção especial a essas vacinas em pacientes diabéticos (Tabela 1).

Tabela 1. Esquema recomendado de vacinação ao adulto

| Tabela 1. Esquema recomendado de vacinação ao adulto |  |                |                 |                    |
|--|--|----------------|-----------------|--------------------|
| Vacina   | Faixa etária   |                |                 | Nível de evidência |
|  | 19 a 49 anos   | 50 a 64 anos   | 65 anos ou mais |                    |
| Tétano, difteria e pertússis (dT, dTpa)              | Uma dose de dT a cada dez anos   |                |                 | A                  |
|  | Substituir uma dose de dT por uma dTpa   |                |                 |                    |
| HPV  | Três doses (0, 2 e 6 meses)  |                |                 | A                  |
| MMR  | Uma dose   | Uma dose       |                 | A                  |
| Varicela   | Duas doses (0 e 4 a 8 semanas)   |                |                 | A                  |
| <i>Influenza</i>                                     | Recomendada para diabéticos: uma dose anual  | Uma dose anual |                 | A                  |
| Pneumocócica (polissacáride)                         | Recomendada para diabético: uma ou duas doses  |                | Uma dose        | A                  |
| Hepatite A   | Duas doses (0 e 6 a 12 meses)  |                |                 | A                  |
| Hepatite B   | Três doses (0,1 a 2 e 4 a 6 meses)   |                |                 | A                  |
| Meningocócica  | Uma dose   |                |                 | A                  |
| Zoster   | Maiores de 60 anos: uma dose   |                |                 | A                  |
| Febre amarela  | Primeira dose a partir dos 9 meses e reforço a cada dez anos (indicada para populações específicas)* |                |                 | A                  |

\* Vacina contra febre amarela: composta de vírus vivo atenuado, indicada a partir dos 9 meses, em pessoas que vivem em regiões onde a doença é endêmica e para aquelas que se dirigem para locais pertencentes a zonas endêmicas. É recomendada 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).

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 glicê-

micos que contraindiquem as vacinas. Não se considera DM desaconselhável a nenhuma vacina (A)<sup>2</sup>, 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 in-

fluenza em pacientes diabéticos, contudo *influenza* é um fator de risco para infecção bacteriana grave. A vacinação deve ser uma estratégia essencial do cuidado primário em todas as faixas etárias e, dessa forma, o médico deve atualizar sempre o cartão vacinal de seu paciente.

## VACINA PNEUMOCÓCICA

Recomenda-se vacina conjugada

pneumocócica heptavalente a todas as crianças entre dois e 23 meses de idade e para as de alto risco entre 24 e 59 meses de idade (B)<sup>1</sup> (Tabela 2). Indica-se vacina polissacaríde pneumocócica a pacientes com mais de dois 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.

Tabela 2. Indicações da vacina conjugada pneumocócica heptavalente

| Idade   | História de imunização                           | Regime recomendado   |
|---|--|--|
| Crianças com <i>diabetes mellitus</i> entre 24 e 59 meses | Qualquer esquema incompleto menor que três doses | Uma dose a cada dois meses ou mais. O intervalo da última dose e a dose seguinte deve ser maior ou igual 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 CONTRA INFLUENZA

Recomenda-se, atualmente, a crianças com seis 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 (A)<sup>2</sup>.

## VACINAS DUPLA (DT) E TRÍPLICE BACTERIANA (DTPA)

Todos os adultos com história de vacinação incerta ou incompleta deverão iniciar ou completar seu esquema vacinal (A)<sup>2</sup>. 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 pertússis acelular) pode substituir uma única dose da série básica do adulto ou uma única dose de reforço. Essa formulação da vacina tripla bacteriana contém quantidades reduzidas de toxoide diftérico e alguns antígenos pertússis, sendo recomendada como uma única dose de reforço.

## VACINA CONTRA PAPILOMAVÍRUS (HPV)

Recomenda-se a todas as mulheres

com 26 anos de idade ou menos. História prévia de verruga genital, Papanicolau anormal ou teste de HPV positivo não contraindicam a vacina (A)<sup>2</sup>. 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.

## VACINA MMR (SARAMPO, CA-XUMBA 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 (A)<sup>1</sup>.

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

## VACINA CONTRA HEPATITE A

Quando ocorre na infância, a hepatite A desenvolve-se, em geral, de modo benigno e autolimitado. Porém, 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 (A)<sup>1</sup>.

## 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 (A)<sup>2</sup>. Deve-se vacinar todos os pacientes com doença renal crônica e hepatopatias. Também se recomenda a contatantes 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.

## 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 HIV positivo, pacientes com asplenia anatômica ou funcional, crianças com deficiência do complemento terminal ou properdina (B)<sup>2</sup>.

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 dois a dez anos de idade. Nesses casos, a recomendação é utilizar vacina meningocócica polissacaríde (administrada via subcutânea).

## VACINA CONTRA HERPES-ZOSTER

Recomenda-se uma única dose da vacina contra herpes-zoster 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-zoster.

| Conclusões finais  |                      |
|--|----------------------|
| Conclusão  | Grau de recomendação |
| A decisão para recomendar uma vacina envolve a avaliação dos riscos da doença, os benefícios da vacinação e os riscos associados a sua realização.               | A                    |
| Não se considera DM desaconselhável a nenhuma vacina.  | A                    |
| Recomenda-se vacina conjugada pneumocócica heptavalente a todas as crianças entre dois e 23 meses de idade e para as de alto risco entre 24 e 59 meses de idade. | B                    |
| Recomenda-se vacinação para <i>influenza</i> a pacientes diabéticos, devendo-se administrá-la anualmente.  | A                    |
| A vacina contra herpes-zoster está recomendada a adultos com mais de 60 anos sem história prévia da doença.  | A                    |
| A vacina contra hepatite B está indicada universalmente.   | A                    |

### Legenda

- 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.

**Conflito de interesses**

Não houve conflito de interesses entre os participantes desta diretriz.

---

**REFERÊNCIAS**

1. American Academy of Pediatrics. 27. ed. Chicago: Red Book, 2009.
2. CDC. Recommended adult immunization schedule. United States, October, 2007; September, 2008. MMWR. 2007;56:Q1-Q4.

# Síndrome metabólica em crianças e adolescentes

A prevalência da obesidade tem aumentado entre adultos e crianças. Nos Estados Unidos, a prevalência de crianças obesas dobrou entre 1976 e 2002 (A)<sup>1</sup>. A disponibilidade abundante de alimentos com alto teor calórico e o sedentarismo ligado a atividades como assistir à televisão e brincar com 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 em adultos, 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. Por exemplo, DM2 tem crescido de maneira drástica entre os adolescentes nos últimos 20 anos (A)<sup>2</sup>.

Em adultos, a associação entre obesidade e doença coronariana está bem estabelecida. Nos últimos anos, essa associação levou à criação do termo síndrome metabólica (SM) para definir indivíduos que teriam mais chances de desenvolver eventos cardiovasculares devido a uma base fisiopatológica comum entre os componentes da síndrome, possivelmente articulada pela obesidade central. Entre os fatores incluídos na SM, há obesidade visceral, dislipidemia aterogênica, hipertensão e resistência à insulina.

## CRITÉRIOS PARA DEFINIR SÍNDROME METABÓLICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

No estabelecimento de critérios para definir a SM em crianças e adolescentes, um primeiro desafio que se impõe é medir a circunferência abdominal (CA). Trata-se de critério essencial que faz parte de várias definições de SM, sendo apontado como importante indicativo de obesidade visceral, sendo questionado como medir a CA em crianças.

Há diferenças entre os estudos no que concerne à medida da CA. Alguns autores definem a mensuração da CA no ponto médio entre o rebordo costal e o topo da crista ilíaca (D)<sup>3</sup> (mesmo procedimento utilizado em adultos), enquanto outros não descrevem o modo de medição em seu artigo (D)<sup>4</sup>, inferindo-se que seja semelhante ao usado pelos primeiros autores, já que os critérios se basearam no National Cholesterol Education Program Adult/Treatment Panel III (NCEP/ATP-III) para adultos. Outros compararam a prevalência de SM em crianças por meio dos critérios definidos pelo NCEP/ATP-III e pela Organização Mundial da Saúde (OMS), preferindo usar o ponto entre a cicatriz umbilical e a crista ilíaca superior (D)<sup>5</sup>. Um estudo com meninas de seis a nove anos de idade utilizou a medida no ponto médio entre a décima costela e a crista ilíaca (D)<sup>6</sup>. Verifica-se a importância de normatizar uma medida no intuito de não haver discordância de resultados, tanto para uso clínico como para estudos epidemiológicos.

A classificação de SM em adultos, apesar de ainda amplamente discutida, é bem estabelecida. As duas principais definições são a da OMS, criada em 1998 (D)<sup>7</sup>, e a do NCEP/ATP-III (D)<sup>8</sup>, definida em 2001. A primeira exige como item obrigatório a resistência à insu-

lina, enquanto na segunda esta pode encontrar-se ausente. Apesar dessa diferença, estudos mostram prevalência semelhante em adultos, comparando as duas classificações (D)<sup>9</sup>. A International Diabetes Federation (IDF)<sup>10</sup> apresentou uma nova proposta de classificação em 2005 (D), a qual considera como mais importante marcador a obesidade visceral determinada pela medida da cintura, pela primeira vez com propostas de limites específicos por etnia.

Quando se usa tais classificações em crianças e adolescentes, observam-se resultados conflitantes. Goodman et al. (D)<sup>5</sup>

tentaram determinar a prevalência de SM entre adolescentes usando a definição da OMS e do NCEP/ATP-III. Utilizaram-se os mesmos pontos de corte para os fatores de risco dessas duas classificações, com exceção da obesidade, que se definiu como IMC igual ou superior a percentil de 95%, segundo gráfico de IMC ajustado para sexo e idade (disponível em [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)).

Entre os 1.513 indivíduos arrolados no estudo, os autores verificaram prevalência de 4,2%, usando-se a primeira definição (OMS), e 8,4%, aplicando a segunda (NCEP/ATP-III). Além da enorme diferença encontrada entre

os dois grupos, o que chama atenção é uma prevalência bem menor que a constatada em adultos, estimada em 24% (D)<sup>9</sup>. A provável justificativa seria devido à menor prevalência de obesidade em adolescentes comparados a adultos. É possível conjecturar que pode não ter havido tempo suficiente para a obesidade central deflagrar os mecanismos responsáveis pelo surgimento dos fatores de risco associados. Sendo assim, nas últimas décadas, têm-se proposto classificações baseadas em modificações dos critérios para adultos no intuito de se identificar crianças e adolescentes com SM (Tabela 1).

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

|  | Cook et al.                               | De Ferranti et al.                                | Weiss et al.                       |
|--|---|---|------------------------------------|
| Três ou mais dos cinco critérios abaixo: |   |   |                                    |
| Adiposidade: (CA) ou IMC                 | CA igual ou superior a 90%                | CA superior a 75%                                 | IMC escore Z igual ou superior a 2 |
| Glicemia de jejum ou no TTGO (mg/dl)     | Glicemia de jejum igual ou superior a 110 | Glicemia de jejum igual ou superior a 110         | Glicemia no TTGO de 140 a 200      |
| Pressão arterial                         | Igual ou superior a 90%                   | Superior a 90%                                    | Superior a 95%                     |
| HDL-C (mg/dl)                            | Igual ou inferior a 40                    | Inferior a 50 (meninas) e inferior a 45 (meninos) | Inferior a 5%                      |
| Triglicerídeos (mg/dl)                   | Igual ou superior a 110                   | Igual ou superior a 100                           | Superior a 95%                     |

TTGO: teste de tolerância à glicose oral.

Em 2003, Cook et al. realizaram um dos primeiros estudos analisando a SM em crianças (D)<sup>3</sup>. Utilizando dados do Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) (1988-1994), os autores avaliaram adolescentes de 12 a 19 anos de idade, aplicando os critérios definidos para SM de acordo com o NCEP/ATP-III, com algumas modificações. A primeira delas é que se definiu obesidade como CA igual o percentil de 90% ou superior para idade e sexo. Extraíu-se o ponto de corte da pressão arterial de valores publicados pelo National Blood Pressure Education Program

(NBPEP) (D)<sup>11</sup>. Além disso, retiraram-se os valores de referência para o perfil lipídico do National Cholesterol Education Report on Lipid Levels in Children (D)<sup>12</sup>.

Os resultados mostraram prevalência de 4,2% de SM na amostra analisada. Quando estratificados pelo IMC, 28,7% dos adolescentes obesos (IMC igual ou superior o percentil de 95% para idade e sexo) preencheram critérios para SM. Essa prevalência não surpreende caso se considere que cerca de 7% dos adultos entre 20 e 29 anos são afetados pela SM (D)<sup>9</sup>. No trabalho, os autores

defendem o uso da medida de CA em vez de outras medidas de obesidade, como IMC, afirmando ser a distribuição corporal de gordura um forte indicativo de correlação com risco cardiovascular.

Em 2004<sup>4</sup>, De Ferranti et al. analisaram a mesma população, porém utilizaram os mesmos critérios definidos pelo NCEP/ATP-III com modificações. O resultado mostrou prevalência de 9,2% indivíduos com SM na amostra e 31,2% quando estratificado para crianças com IMC igual ou superior a percentil de 85% para idade e sexo. O que explica essa prevalência consi-

deravelmente maior que a encontrada por Cook et al. foram os pontos de corte em relação à CA e ao perfil lipídico. Em relação à CA, o ponto de corte utilizado foi percentil maior que 75% em vez de 90% usado por Cook et al. Também se utilizaram diferentes pontos de corte para o perfil lipídico, o que levou a uma definição menos restrita, ampliando o número de adolescentes que se encaixavam nos critérios.

Os autores defendem os critérios utilizados afirmando que estes estão relativamente mais próximos dos usados em adultos. Exemplificando: o HDL-C de 40 mg/dl apontado por Cook et al. representa percentil de 10% a 25% em meninos e de 10% a 15% em meninas, menor que o percentil correspondente a 40 mg/dl de adultos. O nível de triglicérides de 110 mg/dl representa o percentil pediátrico de 85% a 95%, também maior do que o percentil adulto de 75% a 85%. Por fim, o ponto de corte no percentil de 90% usado para CA é bem maior que o percentil de 75% usado no critério de adultos do NCEP/ATP-III. Portanto, no estudo de De Ferranti et al.,

utilizou-se uma definição pediátrica baseada de forma íntima nos critérios adultos definidos pelo NCEP/ATP-III.

Em um estudo que envolveu 429 crianças classificadas como obesas, Weiss et al. (D)<sup>13</sup> analisaram indivíduos de quatro a 20 anos, constatando valores de 38,7% de SM no grupo definido como obesos moderados (IMC com escore Z de 2 a 2,5) e de 49,7% no grupo definido como obesos graves (IMC com escore Z maior que 2,5). Nesse estudo, utilizaram-se critérios diferentes para definir a SM, entre estes a obesidade, a qual se avaliou por meio do IMC em vez da CA utilizada em outros estudos. Os autores defendem o uso do IMC, dizendo ser este menos sujeito a variações decorrentes da puberdade ou etnia. Além disso, afirmam ter o IMC uma intensa correlação com adiposidade visceral e que este se correlaciona melhor com a pressão arterial e o perfil lipídico do que a medida de CA (A)<sup>14</sup>.

Recentemente, a International Diabetes Federation (IDF) desenvolveu uma nova definição de SM para crianças (Tabela 2) (D)<sup>15</sup>. Nessa nova definição, dividiu-se a

população pediátrica em grupos de acordo com a idade, pelo fato de haver diferenças de desenvolvimento entre crianças e adolescentes: de seis a dez anos, de dez a 16 anos e acima 16 anos. Excluíram-se crianças menores de seis anos devido à falta de dados em relação a essa faixa etária.

A entidade sugere que não se deve diagnosticar SM em crianças com menos de dez anos, porém deve-se recomendar redução de peso àquelas com obesidade abdominal. Acima de dez anos, diagnostica-se SM por meio da presença de obesidade abdominal associada a dois ou mais critérios clínicos. Com exceção da medida de CA, estabeleceram-se pontos de corte para outros critérios, tais como pressão arterial, perfil lipídico e glicemia, por meio de valores fixos, sem considerar os índices de percentil para idade e sexo. Isso vai de encontro à 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.

Tabela 2. Definição de síndrome metabólica para crianças e adolescentes segundo a IDF

|                           | Seis a nove anos        | Dez a 16 anos   | Mais de 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)  | Igual ou superior a 90% | Igual ou superior a 90%   | Mesmos critérios usados em adultos                              |
| Glicemia de jejum (mg/dl) | -                       | Igual ou superior a 100   | Mesmos critérios usados em adultos                              |
| Pressão arterial (mmHg)   | -                       | Pressões sistólica/diastólica igual ou superior a 130 ou igual ou superior a 85 | Mesmos critérios usados em adultos                              |
| HDL-C (mg/dl)             | -                       | Menos de 40   | Mesmos critérios usados em adultos                              |
| Triglicerídeos (mg/dl)    | -                       | Igual ou superior a 150   | Mesmos critérios usados em adultos                              |

Apesar de mostrar-se mais adequado, um dos problemas do uso de percentis para idade e sexo na avaliação dos critérios para SM é o ajuste do valor de corte na transição para a fase adulta<sup>16</sup>. Em adultos, os critérios não se baseiam em distribuição de percentis, mas sim em valores fixos. Assim, enquanto em crianças se utiliza o ponto de corte de 90% para a CA, em adultos o valor fixo (102 cm para homens e 88 cm para mulheres pelos critérios do NCEP/ATP-III) corresponderia a um percentil de 75% a 90% para homens e de 75% para mulheres. Dessa maneira, um indivíduo de 18 anos poderia ser classificado como tendo obesidade central segundo a defini-

ção de adultos e como não tendo, caso se utilizasse a classificação para crianças.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Crianças e adolescentes estão sendo vítimas da epidemia de obesidade observada nos tempos atuais. Complicações futuras dessa situação podem ser catastróficas se não se instituírem medidas de intervenção preventiva. Para isso, torna-se necessário identificar os indivíduos com maior risco de desenvolver complicações decorrentes do excesso de peso. Nesse contexto, o termo SM, usado habitualmente em adultos, pode-se

aplicar a faixas etárias menores. Já se apresentaram alguns modelos de classificação de SM em crianças e observa-se considerável divergência entre eles. Sendo assim, embora uma padronização de critérios para a classificação da SM em crianças e adolescentes seja necessária e ainda careça de estudos e discussões, os autores sugerem aplicar os critérios da IDF.

## DIRETRIZ

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

| Conclusões finais  |                      |
|--|----------------------|
| Conclusão  | Grau de recomendação |
| O aumento global da prevalência da obesidade em crianças e adolescentes está resultando em maior risco de desenvolvimento de DM2, hipertensão arterial e dislipidemia.     | A                    |
| Os critérios para definir a SM em crianças e adolescentes não são específicos a essa faixa etária.   | D                    |
| Na definição de SM para crianças e adolescentes pela IDF, em indivíduos com idade superior a 16 anos, utilizam-se os mesmos critérios adotados para adultos.               | D                    |
| Não há normatização da medida da CA nessa faixa etária.  | D                    |
| O IMC teria correlação com a adiposidade visceral e correlacionar-se-ia melhor com a pressão arterial e com o perfil lipídico do que a medida de circunferência abdominal. | A                    |
| Não há normatização dos pontos de corte para pressão arterial, HDL-C e triglicérides nessa faixa etária.   | D                    |

### Legenda

- 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. Hedley A, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among U.S. children, adolescents, and adults, 1999-2002. JAMA. 2004;291: 2847-50.
2. Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, Standiford D, Khoury PR, Zeitler P. Increased incidence of non-insulin dependent *diabetes mellitus* among adolescents J Pediatr. 1996; 128: 608-15.
3. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz W. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: Findings from NHANES-III, 1988-1994. Arch Pediatr Adolesc Med. 2003;157:821-7.
4. De Ferranti S, Gauvreau K, Ludwig D,

Neufeld E, Newburger J, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents. *Circulation*. 2004;110: 2494-7.

5. Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, Huang B, Dolan LM. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr*. 2004; 145:445-51.

6. 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.

7. 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, WHO, Geneva, 1999.

8. 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.

9. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care*. 2003; 26:575-81.

10. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366: 1059-62.

11. 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: 649-658.

12. 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.

13. 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.

14. 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.

15. Alberti KGMM, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet*. 2007; 369:2059-61.

16. Goodman E. Pediatric metabolic syndrome : smoke and mirrors or true magic? *J Pediatrics*. 2006; 148:149-51.

# HIV, diabetes e síndrome metabólica

O desenvolvimento das drogas antirretrovirais (DARs) alterou, de maneira drástica, a história natural da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (human immunodeficiency virus [HIV]), reduzindo a morbimortalidade e aumentando a sobrevida dos pacientes. Entretanto, esse fator permitiu o aparecimento de desordens metabólicas, 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])<sup>1</sup>. Evidências consistentes sugerem que essas alterações se iniciam com infecção pelo HIV<sup>2</sup> e se agravam sobremaneira com o uso de drogas antirretrovirais<sup>3</sup>.

## VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E DISLIPIDEMIA

Descreveu-se dislipidemia associada à infecção por HIV mesmo antes do uso das DARs, caracterizando-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 (A)<sup>2</sup>. Essas alterações são igualmente encontradas em outros estados de inflamação crônica e, em parte, atribuem-se às elevações de mediadores inflamatórios sistêmicos, como interferon alfa e fator de necrose tumoral alfa (tumor necrosis factor alpha [TNF- $\alpha$ ])<sup>4,5</sup>, que promovem o aumento da lipólise nos tecidos periféricos, maior aporte de ácidos graxos livres ao fígado e, como consequência, maior síntese hepática de triglicerídeos e lipoproteínas de muito baixa densidade (very low density lipoprotein [VLDL]). A diminuição da HDL e da LDL é explicada pela perda de peso e piora do estado nutricional desses pacientes, além do aumento do catabolismo dessas partículas, sobretudo da HDL, encontrado nos estados pró-inflamatórios(B)<sup>4</sup>.

Nesses estados, ocorre não apenas diminuição, mas principalmente alterações importantes na composição e funções das HDL, tais como aumento da proporção de pré-beta HDL (pequenas e escassas em colesterol) sobre as alfa-1 HDL (grandes e ricas em colesterol)<sup>6</sup>, diminuição da apolipoproteína A1 (apoA1)<sup>7</sup> e da apolipoproteína M (apoM)<sup>8</sup>, presença da proteína sérica amiloide A (PSAA) em substituição à apoA1 e aumento da fosfolipase A2. A presença da PSAA como principal componente proteico das HDL encontradas nos estados inflamatórios contribui não apenas para perda da função anti-inflamatória dessa partícula, mas também para diminuição, de modo substancial, de sua capacidade de remover colesterol das células periféricas (efluxo de colesterol) pelo

sistema ABCA-1 (ATP binding cassette transporter A1)(A). Considera-se esse último uma etapa importante no transporte reverso de colesterol

e no papel antiaterogênico das HDL<sup>7</sup>.

Em seu conjunto, tais alterações configuram um estado pró-aterogênico, em vários aspectos semelhante ao encontra-

do em pacientes com síndrome metabólica ou doença cardiovascular estabelecida<sup>6</sup> (Tabela 1). A adição das drogas antirretrovirais apenas agrava essas alterações (A).

Tabela 1. Alterações dos lipídios e lipoproteínas encontradas com mais frequência em indivíduos HIV positivos

| Alterações         | Fisiopatogenia  | Nível de evidência |
|--------------------|---|--------------------|
| ↓ Colesterol total | Resultante da queda da 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 da HDL normal por HDL de fase aguda, com substituição da apoA1 por PSAA (substância amiloide A). Aumento da proporção pré-beta/alfa1 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. De maneira clássica, essas alterações caracterizam-se pela elevação dos triglicerídeos, pelo aumento das LDL e diminuição das HDL, com aumento na proporção de LDL pequenas e densas, Lp(a) e apo CIII<sup>4</sup>. Os inibidores de protease (IPs) diminuem o catabolismo das VLDL pela lipase periférica<sup>9</sup> e aumentam sua síntese, no qual estão envolvidos o aumento da resistência insulínica e do aporte de ácidos graxos livres ao fígado<sup>10</sup>, a inibição da degradação da apolipoproteína B (apoB) no hepatócito e, ainda, a disfunção mitocondrial (A). Os IPs, com os nucleosídeos inibidores da transcripta-

se reversa (NITRs), 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 resistência insulínica no tecido muscular<sup>4</sup>. Entretanto, nem todos os pacientes expostos aos antirretrovirais desenvolvem graus semelhantes de dislipidemias, sugerindo a participação de fatores genéticos e ambientais. O polimorfismo dos genes da ApoCIII e da ApoA5 está envolvido no desenvolvimento de hipertrigliceridemia, bem como dieta hipercalórica e sedentarismo (A)<sup>11</sup>.

## VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E DIABETES MELLITUS

Apesar de inúmeras evidências relacionando a infecção pelo HIV e, prin-

cipalmente, as drogas antirretrovirais ao desenvolvimento de resistência insulínica, dislipidemia e lipodistrofia, os estudos epidemiológicos que avaliaram o risco de desenvolvimento de DM nessa população apresentaram conclusões conflitantes. De Wit et al.<sup>12</sup> verificaram incidência de DM de 5,7 em mil indivíduos por ano em uma população, em sua maioria, masculina (73%), composta de adultos jovens (38 anos) e com índice de massa corporal (IMC) normal (23 kg/m<sup>2</sup>). Concluíram que a exposição aos antirretrovirais foi fator de risco importante para o desenvolvimento de DM, em especial stavudine e zidovudine. Entretanto, não há população-controle no estudo e não se pode determinar se a infecção pelo HIV sem o uso das drogas é suficiente para elevar o risco de DM.

Em outro estudo prospectivo, envolvendo mulheres controle *versus* HIV po-

sitivas, com e sem terapia antirretroviral, Tien et al.<sup>13</sup> constataram aumento na incidência de diabetes pela infecção por HIV apenas nos indivíduos HIV positivos com exposição cumulativa aos NITRs, mas não aos IPs ou aos inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNNS).

Brown et al.<sup>14</sup>, 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 cem 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. Porém, deve-se considerar o pequeno número de casos desse subgrupo. Analisados em conjunto, poder-se-ia considerar que intolerância à glicose ou DM parece ser uma desordem de aparecimento relativamente tardio quando comparada à dislipidemia ou à lipodistrofia, razão pela qual não se conseguiu demonstrar diferenças entre os indivíduos HIV positivos sem terapia antirretroviral e os controles HIV negativos (B). Ao que parece, a exposição às drogas contribui de modo significativo para o aparecimento de diabetes (B).

## VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E SÍNDROME METABÓLICA

A prevalência de síndrome metabólica nos indivíduos HIV positivos apresenta resultados conflitantes, mesmo quando utilizados os mesmos critérios diagnósticos. Em estudo realizado na Itália, Bonfanti et al.<sup>15</sup> constataram aumento da prevalência de 20,8% *versus* 15,8% entre os indivíduos HIV posi-

vos e a população controle, respectivamente. Nos Estados Unidos, Jacobson et al.<sup>16</sup> e, na Austrália, Samaras et al.<sup>17</sup>, analisando uma população majoritariamente masculina, verificaram diminuição da prevalência de SM entre os indivíduos HIV positivos. Mondy et al.<sup>18</sup> encontraram prevalência semelhante (25,5% *versus* 26,5%) entre HIV positivos e controles e Sobieszczyk et al.<sup>19</sup>, em um estudo com mulheres norte-americanas, constataram aumento da prevalência entre as mulheres HIV positivas quando comparadas às controles (33% *versus* 22%).

Entretanto, deve-se levar em consideração que a prevalência de SM é maior entre os norte-americanos (26,5%)<sup>18</sup> que entre os italianos (13,7%)<sup>20</sup>. Além disso, diferenças na seleção da população controle nos diversos estudos podem ter contribuído para essas divergências. Quando comparados diferentes critérios para o diagnóstico de SM, Samaras et al.<sup>17</sup> constataram prevalência de 18% e 14% pelo National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII) e pela Federação Internacional de Diabetes (FID), respectivamente, com a concordância entre os dois de 85%. Considerando que a lipodistrofia, presente em 57% dos pacientes, contribui para reduzir o tecido adiposo subcutâneo, nem sempre se verifica aumento da circunferência abdominal — critério necessário pela FID —, uma vez que esses indivíduos costumam ter IMC menor que o da população controle.

De maneira curiosa, apesar de a prevalência da síndrome metabólica (SM) por ambos os critérios entre a população HIV positiva ter sido menor que a verificada entre a população geral, o grau de dislipidemia,

resistência insulínica e marcadores de risco cardiovasculares foi consideravelmente maior (B). Quando comparados aos dados de Framingham, os pacientes HIV positivos em terapia antirretroviral apresentaram alterações no perfil lipídico mais acentuadas que os indivíduos com história familiar de doença cardiovascular, além de risco 26% maior de apresentar infarto agudo do miocárdio (IAM) por ano de exposição aos antirretrovirais nos quatro a seis anos de seguimento<sup>1</sup>. Tal observação parece confirmar-se em recente estudo publicado por Worm et al.<sup>21</sup>, no qual se analisaram os fatores de risco para doença cardiovascular (DCV) em 159.971 indivíduos HIV positivos-ano e constatou-se risco 7,52 vezes maior de novo evento no grupo com DCV estabelecida sem DM *versus* 2,41 vezes no grupo com DM e sem DCV prévia, sugerindo diferenças no peso dos fatores de risco CV entre os indivíduos HIV positivos e a população-controle (A). No Brasil, em um estudo realizado com 180 pacientes HIV positivos, Diehl et al.<sup>22</sup> verificaram 36% com critérios para SM. Entretanto, até o presente momento, não se dispõe de estudos comparativos com a população controle.

## 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 (visceral e subcutâneo)<sup>23</sup>. O diagnósti-

co 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%<sup>24</sup> a 50%<sup>25</sup>, 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%. Em média, essa prevalência é da ordem de 42% e, embora não se conheça por completo sua fisiopatogenia, identificaram-se vários fatores de risco, tais como exposição aos IPs, tempo de infecção por HIV, idade, sexo e, ainda, uso de outras classes de antirretrovirais(B)<sup>23</sup>.

Os pacientes com diagnóstico de LAHIV apresentam exacerbação da dislipidemia<sup>26</sup> e aumento da resistência insulínica<sup>5</sup>, quando comparados aos HIV positivos sem LAHIV. O mecanismo pelo qual os antirretrovirais, sobretudo os IPs e os NITRs, induzem lipodistrofia permanece obscuro. Contudo, têm-se considerado algumas hipóteses, tais como alterações na expressão de sterol regulatory element-binding protein (SREBP-1) e inibição do transportador de glicose 4 (GLUT-4) no tecido adiposo, redução da atividade da lipoproteína lípase, diminuição da degradação da apolipoproteína B no hepatócito e redução da replicação mitocondrial pela inibição da DNA polimerase<sup>23</sup>.

## TRATAMENTO

### DIETA E EXERCÍCIO

A atividade física aeróbica diminui, de maneira significativa, a re-

sistência insulínica, a dislipidemia e a intolerância à glicose, além de contribuir para a redução da gordura troncular. Deve-se orientar indivíduos com hipertrigliceridemia a consumir dieta escassa em gordura e carboidratos livres, além de evitar o uso de álcool<sup>4,23</sup> (A1).

### DROGAS ANTIRRETROVIRAIS

A suspensão do uso dos IPs melhorou parcialmente a lipodistrofia em alguns estudos<sup>27</sup>, porém não em outros<sup>28,29</sup>. Entretanto, a melhora da dislipidemia, resistência insulínica ou hiperglicemia parece evidente<sup>27,29</sup>.

Em relação à potência em induzir dislipidemia, pode-se considerar: ritonavir > amprenavir/nelfinavir > indinavir/saquinavir/lopanavir > atazanavir. As classes dos NITRs e dos ITRNNs induzem menos dislipidemia que os IPs. Na mudança do esquema terapêutico, deve-se considerar a possibilidade de interação medicamentosa e, ainda, a eficácia em inibir replicação viral (B)<sup>4</sup>.

### HIPOLIPEMIZANTES

Estatinas: drogas mais eficazes em reduzir a colesterolemia, com queda de LDL em 50% a 60%. Relativamente bem toleradas, no entanto, têm interação potencial com as drogas antirretrovirais, pois ambas são metabolizadas pelo citocromo P-450 3A4 (CYP3A4). Deve-se preferir fluvastatina, pravastatina e rosuvastatina por dependerem menos da metabolização por CYP3A4.

Fibratos: promovem redução da trigliceridemia em até 50% e podem reduzir LDL em até 25%. Sua asso-

ciação com estatina eleva o risco de hepatotoxicidade e rabdomiólise, em especial a associação estatina-genfibrozil. Quando necessária, a associação pravastatina-fenofibrato demonstrou ser eficaz e relativamente segura. Porém, recomenda-se monitorização das transaminases e creatinofosfoquinase.

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, de hipercolesterolemia severa. Quando usado de forma isolada, reduz LDL em aproximadamente 20%.

Ácido nicotínico: eficaz na hipertrigliceridemia, contribuindo para o aumento de HDL. Entretanto, tem baixa tolerabilidade e eleva a resistência à insulina, colaborando para o aparecimento de DM (B)<sup>4</sup>.

### SENSIBILIZADORES DE INSULINA

Metformina: diminuiu a resistência insulínica e a gordura visceral em alguns estudos<sup>30,31</sup>, mas não em outros<sup>32,33</sup>. Contribuiu para melhorar o perfil lipídico, com redução da trigliceridemia<sup>30,31</sup> e aumento da fração HDL<sup>33</sup>. Indica-se nos casos de intolerância à glicose ou DM, porém não é capaz de reverter a lipodistrofia.

Tiazolidinedionas: reduzem a resistência insulínica de forma semelhante à metformina e aumentam a adiponectina<sup>31</sup>. Entretanto, seus efeitos sobre a lipodistrofia são controversos. Alguns autores verificaram discreto aumento na gordura subcutânea periférica<sup>34,35</sup>, não confirmado por outros (B)<sup>36</sup>, conforme indica a tabela 2.

Tabela 2. Considerações sobre o tratamento

|               | Medidas não farmacológicas   | Medidas farmacológicas  |
|---------------|--|---|
| Dislipidemia  | Hipertrigliceridemia: dieta escassa em gorduras e carboidratos livres. Evitar uso de álcool.<br>Hipercolesterolemia: dieta escassa em colesterol e gordura saturada. | Quando necessário, utilizar fibrato.<br>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)<br>Se necessário, associar secretagogo  |
| Lipodistrofia | Atividade física   | Considerar a troca da droga antirretroviral   |

## Conclusões finais

| Conclusão   | Grau de recomendação |
|---|----------------------|
| Demonstrou-se o aumento da incidência e/ou prevalência de DM em indivíduos HIV positivos naqueles 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                    |
| Não há consenso sobre a prevalência de SM em HIV positivos. Alguns trabalhos constataram aumento <sup>15,19</sup> ; outros, diminuição <sup>16,17</sup> ; e outros <sup>18</sup> , ainda, prevalência semelhante entre HIV positivos e controles. | B                    |
| Os indivíduos HIV positivos em terapia antirretroviral apresentam risco cardiovascular aumentado, quando comparados aos controles.  | A                    |

## Legenda

- 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. 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 antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003;17:1170-93.
4. Oh J, Hegele RA. HIV-associated dyslipidemia: pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:787-96.
5. Mynarcik DC, McNurlan MA, Steigbigel RT, Fuhrer J, Gelato MC. Association of severe insulin resistance with both loss of limb fat and elevated serum tumor necrosis factor receptor levels in HIV lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;25:312-21.

6. Asztalos BF, Schaefer EJ, Horvath KV, et al. Protease inhibitor-based HA-ART, HDL and CHD-risk in HIV-infected patients. *Atherosclerosis*. 2006;184:72-7.
7. Chait A, Han CY, Oram JF, Heinecke JW. Lipoprotein-associated inflammatory proteins: markers or mediators of cardiovascular disease. *J Lipid Res*. 2005;46:389-403.
8. Feingold KR, Shigenaga JK, Chui LG, Moser A, Khovidhunkit W, Grunfeld C. Infection and inflammation decrease apolipoprotein M expression. *Atherosclerosis*. 2008;199:19-26.
9. Shahmanesh M, Das S, Stolinski M, Shojaee-Moradie F, Jackson NC, Jefferson W, et al. Antiretroviral treatment reduces very-low-density lipoprotein and intermediate-density lipoprotein apolipoprotein B fractional catabolic rate in human immunodeficiency virus-infected patients with mild dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:755-60.
10. Carpentier A, Patterson BW, Uffelman KD, Salit I, Lewis GF. Mechanism of highly active anti-retroviral therapy-induced hyperlipidemia in HIV-infected individuals. *Atherosclerosis*. 2005;178:165-72.
11. Bonnet E, Genoux A, Bernard J, Fauvel J, Massip P, Perret B. Impact of genetic polymorphism on the risk of lipid disorders in patients on anti-HIV therapy. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45:815-21.
12. De Wit S, Sabin CA, Weber R, Worm SW, Reiss P, Cazanave C, et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients – The data collection on adverse events of anti-HIV drugs (DAD) study. *Diabetes Care*. 2008;31:1224-9.
13. 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.
14. Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of *diabetes mellitus* in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med*. 2005;165:1179-84.
15. Bonfanti P, Giannattasio C, Ricci E, Facchetti R, Rosella E, Franzetti M, et al. HIV and metabolic syndrome – A comparison with the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45:426-31.
16. Jacobson DL, Tang AM, Spiegelman D, Thomas AM, Skinner S, Gorbach SL, et al. Incidence of metabolic syndrome in a cohort of HIV-infected adults and prevalence relative to the US population (National Health and Nutrition Examination Survey). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43:458-66.
17. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using international diabetes foundation and adult treatment panel III criteria – Associations with insulin resistance, disturbed body fat compartmentalization, elevated C-reactive protein, and hypoadiponectinemia. *Diabetes Care*. 2007; 30:113-9.
18. Mondy K, Overton ET, Grubb J, Tong S, Seyfried W, Powderly W, et al. Metabolic syndrome in HIV-infected patients from an urban, Midwestern US outpatient population. *Clin Infect Dis*. 2007; 44:735-8.
19. Sobieszczyk ME, Hoover DR, Anastos K, Mulligan K, Tan T, Shi Q, et al. Prevalence and predictors of metabolic syndrome among HIV-infected and HIV-uninfected women in the Women's Interagency HIV Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48:272-80.
20. Mannucci E. National Cholesterol Education Program and International Diabetes Federation definitions of metabolic syndrome in prediction of diabetes. Results from the Firenze-Bagno A Ripoli study. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10:430-5.
21. Worm SW, De Wit S, Weber R, Sabin CA, Reiss P, et al. *Diabetes mellitus*, preexisting coronary heart disease, and the risk of subsequent coronary heart disease events in patients infected with human immunodeficiency virus – The data collection on adverse events of anti-HIV drugs (DAD study). *Circulation*. 2009;119:805-11.
22. Diehl LA, Dias JR, Paes AC, Thomazini MC, Garcia LR, Cinagawa E, et al. Prevalência da lipodistrofia associada ao HIV em pacientes ambulatoriais brasileiros: relação com síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52:658-67.
23. Chen D, Misra A, Garg A. Lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4845-56.
24. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Christolm DJ, Cooper

DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and *diabetes mellitus*: a cohort study. *Lancet*. 1999;353:2093-9.

25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. Viraben R, Aquilina C. Indinavir-associated lipodystrophy. *AIDS*. 1998;12:F37-F39.

29. 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.

30. 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.

31. 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.

32. 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.

33. 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 (no prelo).

34. 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.

35. 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.

36. 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

A depressão é um transtorno psiquiátrico com critérios diagnósticos bem definidos, segundo o *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*, quarta edição (DSM-IV-TR)<sup>1</sup>, que estão resumidos na tabela 1.

Tabela 1. Critérios diagnósticos para episódio depressivo maior pela DSM-IV-TR

A. No mínimo, cinco dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de duas semanas e representam 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 incluir sintomas nitidamente devidos a 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 (por exemplo: sente-se triste ou vazio) ou observação feita por terceiros (por exemplo: chora muito). Em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável.

(2) Acentuada diminuição do interesse ou prazer por 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 (por exemplo: 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 diminuída 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.

---

B. Os sintomas não satisfazem os critérios para um episódio misto.

---

C. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

---

D. Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por exemplo: droga de abuso ou medicamento) ou de uma condição médica geral (por exemplo: hipotireoidismo).

---

E. Os sintomas não são mais bem explicados por luto. Ou seja, após a perda de um ente querido, os sintomas persistem por mais de dois meses ou caracterizam-se por acentuado prejuízo funcional, preocupação mórbida com desvalia, ideação suicida, sintomas psicóticos ou retardo psicomotor.

---

Diversos estudos comprovam a associação entre depressão e diabetes<sup>2</sup> (nível de evidência 1A, com grau de recomendação A). Já se relacionou depressão com hipoglicemia<sup>3</sup> e complicações relacionadas ao diabetes<sup>4</sup>, bem como com a percepção das limitações funcionais decorrentes do diabetes<sup>5</sup> (nível de evidência 2B, com grau de recomendação BA). Um estudo nacional recente, que avaliou pacientes diabéticos tipo 2, verificou não apenas elevada prevalência de depressão, mas também correlação positiva entre a gravidade do quadro depressivo e a gravidade da polineuropatia diabética distal simétrica apresentada pelos pacientes<sup>6</sup> (nível de evidência 1B, com grau de recomendação A).

Já se demonstrou que os níveis de depressão em diabéticos são pelo menos duas vezes maiores do que em pessoas sem doenças crônicas<sup>2</sup>. A prevalência de depressão em diabéticos pode ser igual o superior a 40%<sup>7</sup> e a comorbidade de depressão e diabetes pode prolongar o episódio depressivo ou favorecer a ocorrência de recorrências<sup>8</sup> (nível de evidência 1A, com grau de recomendação A).

A prevalência ao longo da vida de depressão na população geral em um dos maiores estudos epidemiológicos de saúde mental nos Estados Unidos foi de 17,1% e

estimou-se a prevalência corrente (nos últimos 30 dias) em 4,9%<sup>9</sup>. Em pacientes com doenças clínicas, a incidência é ainda maior, uma vez que se constata depressão em 5% a 10% dos pacientes ambulatoriais e em 9% a 16% dos internados<sup>10</sup> (nível de evidência 1A, com grau de recomendação A).

Na última década, passou-se a estudar a depressão como um dos fatores etiológicos do diabetes<sup>11</sup> e alguns estudos evidenciaram que a depressão prediz a ocorrência posterior de diabetes<sup>12,13</sup>. Na população geral, a depressão é responsável por piora na morbidade e na mortalidade, mesmo na ausência de diabetes<sup>14</sup> (nível de evidência 1A, com grau de recomendação A). Um estudo demonstrou que a depressão seria um importante fator de risco para doenças microvascular e macrovascular, perda da autonomia e até mesmo mortalidade pelo diabetes<sup>15</sup> (nível de evidência 2A, com grau de recomendação B). A partir desse estudo, também se postulou a existência de 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 destas<sup>16</sup> (nível de evidência 2A, com grau de recomendação B). Outro estudo recente avaliou que os hábitos de vida (exercícios, controle do peso corporal e tabagismo) explicam uma parte considerável da asso-

ciação entre depressão e controle glicêmico em diabéticos do tipo 2 ao longo de cinco anos<sup>17</sup> (nível de evidência 2B, com grau de recomendação B).

Dadas as implicações da comorbidade entre depressão e diabetes, é imprescindível a avaliação cuidadosa da sua ocorrência nos pacientes diabéticos. As implicações clínicas de quadros depressivos são evidentes. A ausência de tratamento ou tratamento inadequado elevam o risco a uma ordem de magnitude semelhante ao risco apresentado pela elevação da pressão arterial não tratada ou tratada de forma inadequada<sup>18</sup>.

Infelizmente, estudos demonstram que a depressão é subdiagnosticada, em especial nos pacientes com diabetes. Estima-se que apenas um terço dos pacientes diabéticos com depressão recebe diagnóstico adequado<sup>19</sup>. É importante ressaltar que, apesar disso, o diagnóstico e o tratamento adequados podem levar à remissão do quadro depressivo e, por sua vez, à diminuição dos riscos de morbidade e mortalidade.

A seguir, veja os principais grupos de medicamentos utilizados no tratamento da depressão, seus efeitos colaterais e interações com medicamentos utilizados no tratamento do diabetes. Pode-se verificar um resumo das principais medicações utilizadas e suas doses habituais na tabela 2<sup>20</sup>.

Tabela 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) <sup>A</sup> |   |          |                      |                        |
| Imipramina                                      | 150-200                                   | Moderada | Moderada             | Alta                   |
| Amitriptilina                                   | 150-200                                   | Alta     | Muito alta           | Moderada               |
| Nortriptilina                                   | 75-100                                    | Moderada | Moderada             | Menor dos ADTs         |
| Clomipramina                                    | 150-200                                   | Alta     | Alta                 | Baixa                  |
| Antidepressivos tetracíclicos <sup>A</sup>      |   |          |                      |                        |
| Maprotilina                                     | 150-200                                   | Moderada | Moderada             | Baixa                  |
| Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs)           |   |          |                      |                        |
| Tranilcipromina                                 | 30  | -        | Muito baixa          | Alta                   |

Continuação - Tabela 2

| Tabela 2. Principais antidepressivos disponíveis no Brasil                  |   |             |                      |                          |
|---|---|-------------|----------------------|--------------------------|
| Classe do medicamento e princípio ativo                                     | Dose média habitual para adultos (mg/dia) | Sedação     | Ação anticolinérgica | Hipotensão ortostática   |
| Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs)                    |   |             |                      |                          |
| Fluoxetina  | 20-60                                     | Muito baixa | Nenhuma              | Muito baixa              |
| Paroxetina  | 20-40                                     | Baixa       | Baixa                | Nenhuma                  |
| Sertralina  | 100-150                                   | Baixa       | Nenhuma              | Nenhuma                  |
| Citalopram  | 20-40                                     | Baixa       | Nenhuma              | Nenhuma                  |
| Fluvoxamina   | 50-150                                    | Baixa       | Nenhuma              | Nenhuma                  |
| Escitalopram  | 10-20                                     | Baixa       | Nenhuma              | Nenhuma                  |
| Inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs)              |   |             |                      |                          |
| Venlafaxina <sup>B</sup>  | 75-225                                    | Baixa       | Nenhuma              | Muito baixa <sup>B</sup> |
| Duloxetina  | 60  | Baixa       | Muito baixa          | Muito baixa              |
| Inibidores de recaptação de dopamina e noradrenalina                        |   |             |                      |                          |
| Bupropiona <sup>C</sup>   | 300                                       | Baixa       | Muito baixa          | Muito baixa              |
| Inibidores seletivos de recaptação de noradrenalina (ISRNs)                 |   |             |                      |                          |
| Reboxetina  | 8-10                                      | Muito baixa | Muito baixa          | Muito baixa              |
| Antidepressivos noradrenérgicos e serotoninérgicos específicos (NSEs)       |   |             |                      |                          |
| Mirtazapina   | 30-45                                     | Alta        | Moderada             | Baixa                    |
| Inibidores da recaptação de serotonina e antagonistas de serotonina (RSASs) |   |             |                      |                          |
| Trazodona <sup>D</sup>  | 150-400                                   | Alta        | Muito baixa          | Moderada                 |

## Legenda

A: todos os antidepressivos cíclicos possuem elevado potencial arritmogênico.

B: venlafaxina causa aumento da pressão arterial dose-dependente em alguns indivíduos.

C: bupropiona reduz significativamente o limiar convulsivo, devendo-se evitá-la em pacientes com histórico de síncope e convulsões.

D: trazodona se associa a arritmias cardíacas e priapismo.

## CONDUTA TERAPÊUTICA

A depressão, nos casos leves e moderados, pode e deve ser tratada pelo médico não psiquiatra, a exemplo de outras patologias não complicadas (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 encaminhadas ao psiquiatra para avaliação e conduta<sup>21</sup> (nível de evidência 1A, com 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, indica-se a consultoria de um psiquiatra ou o encaminhamento do pa-

ciente<sup>21</sup> (nível de evidência 1A, com 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 delas: antidepressivos tricíclicos (ADTs) e tetracíclicos; inibidores da monoaminooxidase (IMAOs); inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs); inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs); inibidores de recaptação de dopamina e noradrenalina; inibidores seletivos de recaptação de noradrenalina (ISRNs); antidepressivos noradrenérgicos e serotoninérgicos específicos (ANSEs); e inibidores da recaptação de serotonina e antagonistas de

serotonina (IRSASs).

De acordo com as diretrizes da Associação Americana de Psiquiatria<sup>1,22</sup> e as Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão<sup>21</sup>, 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, com grau de recomendação A). Cabe a ressalva que, com relação à eficácia antidepressiva, a maioria dos antidepressivos é considerada equivalente.

Seguindo as diretrizes anteriormente citadas, os ISRSs 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 razoavelmente acessível (nível de evidência 1A, com grau de recomendação A). Um estudo de metanálise recente comparou 12 antidepressivos de segunda geração e constatou que a mirtazapina, o escitalopram, a venlafaxina e a sertralina apresentaram eficácia significativamente superior a duloxetina, fluoxetina,

fluvoxamina, paroxetina e reboxetina, e a sertralina e o escitalopram apresentavam melhor perfil de tolerabilidade e obtiveram maior adesão ao tratamento<sup>23</sup> (nível de evidência 1A, com grau de recomendação A).

É fundamental ressaltar ao paciente que a resposta à medicação antidepressiva ocorre entre a segunda e a quarta semana de uso contínuo da medicação<sup>24</sup>. Dados da literatura demonstram que a melhora nas primeiras semanas de tratamento se associa à maior chance de resposta<sup>25</sup> (nível de evidência 1A,

com grau de recomendação A). Do mesmo modo, a ausência de resposta após quatro semanas de tratamento com uma dada medicação 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<sup>26</sup> (nível de evidência 2A, com grau de recomendação B). A duração do tratamento deve compreender três fases: a fase aguda, a de continuação e a de manutenção, conforme se pode ver na figura 127.

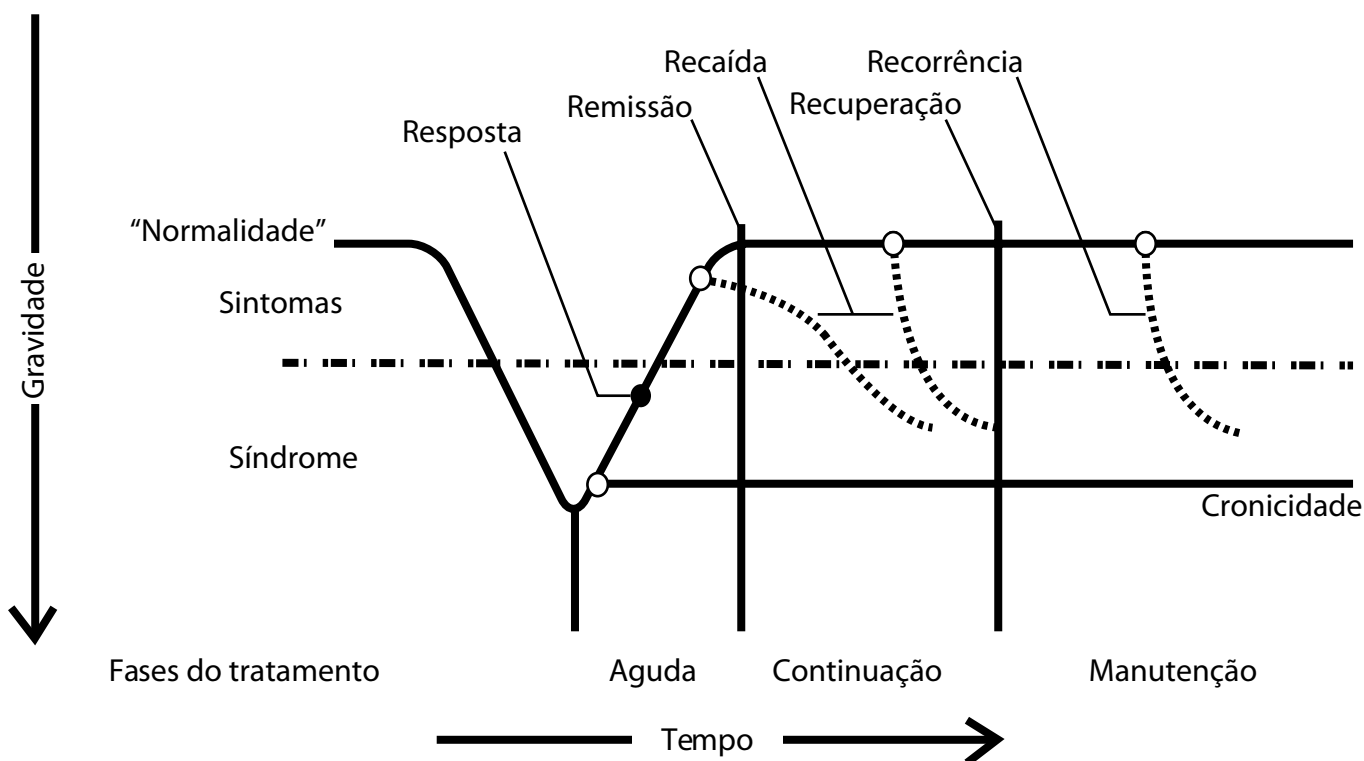


Figura 1. Fases do tratamento antidepressivo.

A fase aguda compreende os primeiros dois a três meses e visa à diminuição dos sintomas depressivos (resposta) ou idealmente o 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 esti-

mados entre 27% e 50% após seis meses de tratamento<sup>28</sup>. Se o paciente mantiver a remissão de sintomas ao final da fase de continuação, será considerado recuperado do episódio depressivo original<sup>27</sup>. A fase de manutenção tem como meta evitar a ocorrência de novos episódios depressivos (recorrência) e recomenda-se a pacientes que apresentem probabilidades de recorrência<sup>26</sup> (nível de evidência 1A, com grau de recomendação A).

A dose de antidepressivo utilizada nas fases de continuação e manutenção devem ser as mesmas utilizadas na fase aguda, já que estudos com doses de manutenção equivalentes à metade das doses utilizadas na fase aguda demonstraram taxas mais altas de recorrência<sup>29</sup>.

Cabe a ressalva de que um estudo recente acompanhou mais de 160 mil pacientes deprimidos tratados com antidepressivos e concluiu que o uso de

doses de moderadas e altas por mais de dois anos aumenta o risco de surgimento de diabetes em 84%<sup>30</sup>. Alguns antidepressivos apresentaram riscos maiores de desenvolver diabetes no longo prazo, a saber: amitriptilina, fluvoxamina, paroxetina e venlafaxina<sup>30</sup> (nível de evidência 2A, com grau de recomendação B).

O tratamento psicoterápico também tem importância fundamental. Entre as diferentes formas de psicoterapias, aquelas que possuem estudos controlados e demonstram efetividade no tratamento de episódios depressivos são a cognitiva<sup>30</sup>, a interpessoal<sup>32</sup> e a de solução de

problemas<sup>33</sup>, e tais evidências se referem a casos de depressão leve a moderada<sup>34</sup> (nível de evidência 1A, com grau de recomendação A). Cabe ao psiquiatra avaliar a indicação de psicoterapia, bem como o encaminhamento a esta.

Dada a morbidade e a mortalidade associadas à depressão e a possibilidade de recaída e recorrência dos episódios depressivos, não basta apenas diagnosticar a depressão nos pacientes diabéticos, mas, sim, prover o tratamento adequado para evitar as consequências, tanto da depressão quanto do diabetes (Conclusões finais).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A depressão apresenta significativa morbidade e mortalidade na população geral, e tanto a morbidade quanto a mortalidade aumentam nos pacientes diabéticos. Dada a possibilidade de ocorrência de recaídas e recorrências, é fundamental não apenas um diagnóstico correto da depressão, mas também seu acompanhamento durante todas as etapas do tratamento. O tratamento adequado é fundamental para evitar a piora do prognóstico tanto da depressão quanto do diabetes.

| Conclusões finais   |                      |
|---|----------------------|
| 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 ISRSs na depressão    | A                    |
| Evidência de risco de desenvolvimento de diabetes com tratamento antidepressivo | B                    |
| Necessidade de tratamento com dose e tempo adequado com antidepressivos         | A                    |

### Legenda

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. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4. ed. Text Revision. Washington: American Psychiatric Press, 2000.
2. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2001;24:1069-78.
3. Lustmann PJ, Anderson RJ, Freedland KE, De Groot M, Carney RM, Clouse RE. Depression and poor glycemic control: A meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care*. 2000;23:934-42.
4. De Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2001;63:619-30.
5. Fisher L, Chesla CA, Mullan JT, Skaff MM, Kanter RA. Contributors to depression in Latino and European-American patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:1751-7.
6. Moreira RO, Papelbaum M, Fontenelle LF, Appolinario JC, Ellinger VCM, Coutinho WF, et al. Comorbidity of psychiatric disorders and symmetric distal polyneuropathy among type II diabetic outpatients. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(2):269-75.
7. Peyrot M, Rubin RR. Levels and risks of depression and anxiety symptomatology among diabetic adults. *Diabetes Care*. 1997;20:585-90.

8. Wells KB, Rogers W, Burnam MA, Camp P. Course of depression in patients with hypertension, myocardial infarction, or insulin-dependent diabetes. *Am J Psychiatry*. 1993;150:632-8.
9. Blazer DG, Kessler RC, McGonagle KA, Swartz MS. The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry*. 1994; 151(7):979-86.
10. Katon WJ. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biol Psychiatry*. 2003;54:216-26.
11. Rubin RR, Peyrot M. Was Willis right? Thoughts on depression as a cause of diabetes. *Diabetes Metab Res and Rev*. 2002;18:173-5.
12. Eaton WE, Armenian H, Gallo J, Pratt L, Ford DE. Depression and risk of onset of type II diabetes: a prospective population-based study. *Diabetes Care*. 1996;20:1097-102.
13. Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. Depressive symptoms and the occurrence of type 2 diabetes among Japanese men. *Diabetes Care*. 1999;22:1071-6.
14. Wuslin LR, Vaillant GE, Wells VE. A systematic review of the mortality of depression. *Psychosom Med*. 1999;61:6-17.
15. 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.
16. Peyrot M. Depression: a quiet killer by any name. *Diabetes Care*. 2003;26(10):2952-3.
17. Chiu CJ, Wray LA, Beverly EA, Dominic OG. 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.
18. Adler AI, Stratton IM, Neil W, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:412-20.
19. Lustman PJ, Harper GW. Nonpsychiatric physicians' identification and treatment of depression in patients with diabetes. *Compr Psychiatry*. 1987;28:22-7.
20. Sadock BJ, Sadock VA. Terapias biológicas. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds.). *Compêndio de psiquiatria: ciências do comportamento e psiquiatria clínica*. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. p. 1036-52.
21. Fleck MPA, Lafer B, Sougey EB, et al. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (versão integral). *Rev Bras Psiquiatr*. 2003;25(2):114-22.
22. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorders (revision). *Am J Psychiatry*. 2000;157(4):1-45.
23. Anderson IM, Nutt DJ, Deakin JF. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. *British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol*. 2000;14(1):3-20.
24. Katz MM, Koslow SH, Maas JW, et al. The timing, specificity and clinical prediction of tricyclic drug effects in depression. *Psychol Med*. 1997;17:297-309.
25. Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Ocepek-Welickson K, et al. Chronological milestones to guide drug change. When should clinicians switch antidepressants? *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53:785-92.
26. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry*. 1991;52(suppl. 5):28-34.
27. Belsher G, Costello CG. Relapse after recovery from unipolar depression: a critical overview. *Psychol Bull*. 1988;104:84-96.
28. 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.
29. Andersohn F, Schade R, Suissa S, Garbe E. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of *diabetes mellitus*. *Am J Psychiatry*. 2009;166(5):591-8.
30. Glouaguen V, Cotttraux J, Cucherat M, Blackburn IM. A meta-analysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients. *J Affect Disord*. 1998;49:59-72.
31. Weissman MM, Markowitz JC. Interpersonal psychotherapy: current status. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:599-606.
32. Mynor-Wallis L, Gath D. Predictors of treatment outcome for major depression in primary care. *Psychol Med*. 1997;27:731-6.
33. Persons JB, Thase ME, Crits CP. The role of psychotherapy in the treatment of depression: review of two practice guidelines. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53:283-90.

# Degeneração vascular cerebral

*Diabetes mellitus 2 (DM2)* é uma condição comum em pessoas idosas, afetando 20% daqueles com mais de 65 anos de idade (A). Vários estudos têm mostrado diversos efeitos adversos do diabetes, até mesmo comprometimento cognitivo que sugere que tal patologia pode contribuir para o desenvolvimento da doença de Alzheimer (DA) ou de demência vascular, fato observado em muitos, mas não em todos os estudos epidemiológicos (B).

A DA, descrita por Alois Alzheimer<sup>1</sup> 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 e, às vezes, aos 40 ou 50, como ocorreu com Auguste D., a primeira doente descrita por Alzheimer (A). Porém, a partir dos 65, a prevalência dobra a cada cinco anos, entre 65 e 85 anos. À medida que recursos médicos têm permitido elevar a expectativa de vida humana, espera-se haver um número maior de pacientes futuramente, o que representará enorme custo financeiro (C). Em 2007, estimaram-se os gastos mundiais em 315 bilhões de dólares *versus* 210 bilhões em 2005, com tendência a aumentos significativos nos próximos anos (B).

Duas 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), resultante da fosforilação aumentada da proteína tau. Bloquear tal hiperfosforilação seria fator significativo para controlar a enfermidade (C). Os peptídeos abeta 40 e abeta 42 são produzidos pela ação da beta e da gamassecretase sobre a proteína precursora do amiloide (PPA), que tem parte intracelular, parte na membrana citoplasmática e outra extracelular. Já a alfassecetase agiria sobre a PPA, quebrando a molécula, sem a formação de abetas (B).

Têm-se realizado intensas pesquisas com o objetivo de esclarecer os mecanismos fisiopatológicos da enfermidade e medidas terapêuticas efetivas. Sem dúvida, as descobertas genéticas foram muito importantes e, segundo Rosenberg<sup>2</sup>, 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 a mutações de presenilina 1 (PS-1) (cromossomo 14q24.3), presenilina 2 (PS-2) (cromossomo 1q31-q42) e proteína precursora do amiloide (PPA) (cromossomo 21q21.2), todas ocorrendo precocemente em determinadas famílias PS-1 e PS-2, com atividade de gamassecretase (A). A inibição da beta e da gamassecretase poderia prevenir a síntese de abetas e diminuir a formação de placas (C).

A apolipoproteína E (APOE) (cromossomo 19q13.2) relaciona-se a formas familiares tardias e a casos esporádicos. A APOE existe nas formas e4, e3 e e2, e os indivíduos heterozigotos de e4 têm três vezes mais risco de desenvolver DA

e os homozigotos, oito vezes mais de ter a doença aos 75 anos (A), quando comparados aos e3. Já os portadores de e2 usufruem efeito protetor em relação à DA (B).

A causa molecular pela qual os indivíduos e4 seriam mais propensos a tal patologia estaria relacionada à 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 betassecretase (envolvido na geração da abeta), neprilisina, da enzima conversora da angiotensina (ACE-1, potencialmente envolvida na degradação da abeta), receptor relacionado com sortilina (SORT-1, envolvido nos mecanismos de geração e reciclagem da proteína abeta), genes responsáveis pelos receptores de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDLRs) e 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 com muita expressão na micróglia (C).

Finalmente, fundamental ao presente trabalho seria o gene da enzima degradante da insulina (EDI) (localizado no cromossomo 10), uma metaloprotease que cataboliza a insulina e também pode ter papel fundamental na *clearance* da abeta, sendo a EDI altamente expressa no cérebro, fígado, rins e músculos. Ademais, a EDI tem-se ligado à regulação da degradação da PPA em seu fragmento intracelular, após a clivagem pela gamassecrta. Em culturas de

células, a EDI foi capaz de agir sobre o beta-amiloide (B). É preciso assinalar que se observaram menos atividade e níveis de EDI e seu mRNA em tecido cerebral de DA e lembrar que estudos genéticos têm apontado locus no cromossomo 10, próximo à EDI, em certos casos de DA tardia (C).

Arvanitakis et al.<sup>3</sup> estudaram, durante nove anos, 824 religiosos católicos, padres e freiras, todos com mais de 55 anos, submetendo-os à 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 que os não diabéticos. DM também se associou a níveis inferiores de cognição global, memória episódica, memória semântica, habilidade visuoespacial, bem como 44% mais decréscimo na velocidade de percepção (B).

Craft et al.<sup>4</sup> estudaram 23 pacientes com DA e 14 idosos, mostrando efeito favorável da insulina e de análogo da somatostatina. Já Boyt et al.<sup>5</sup> evidenciaram que a insulina reduz os níveis séricos da proteína precursora do amiloide (B). Além disso, segundo Hong e Lee<sup>6</sup>, a insulina poderia regular a fosforilação da proteína tau, base da formação dos emaranhados da degeneração neurofibrilar (C).

Beeri et al.<sup>7</sup> 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 ± 9,3, sendo 57,3% de mulheres, coletados no Banco de Cérebros do Mount Sinai School of Medicine, todos com demência severa. 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 amígdala. Mostraram que nos diabéticos tratados existiam, de modo significativo, menos placas neuríticas (20%) que em todos 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 aos 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 num mesmo paciente (A).

Todos esses trabalhos apontam para a importância do tratamento do diabetes com o objetivo de diminuir a incidência de DA. Também se deve incluir medidas preventivas em relação a enfermidades cerebrovasculares, tais como controle de peso, perfil lipídico, processos infecciosos e inflamatórios, não se devendo esquecer os dentários, evitando-se o consumo exagerado de bebidas alcoólicas. Além disso, aconselham-se prática moderada de exercícios físicos, ingestão de vinhos tintos (resveratrol), hidratação apropriada e a

chamada dieta mediterrânea, sendo fundamental abolir o tabagismo (B).

Li et al.<sup>8</sup>, ao estudarem cérebros de 110 indivíduos com idades entre 65 e 79 anos ainda cognitivamente normais, compararam usuários de estatinas (sinvastatina, pravastatina, lovastatina ou atorvastatina) com não usuários dessas substâncias, notando 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 familiares relatam problemas nessa área. Tal avaliação passa pelo exame neurológico, pela aplicação do teste do relógio e do miniteste do estado mental (MEEM), solicitando-se consulta especializada para realizar testes mais completos e específicos, quando for necessário. Deve-se efetuar tais exames na eventualidade de problemas no âmbito do direito cível, como nos casos de testamentos ou doações, ou quando de deseja verificar a capacidade de gerenciar empresas, em circunstâncias nas quais a família manifestar 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 e ácido fólico, hormônios tireoidianos T3 e 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). Nesse contexto, os exames de imagem con-

tribuem, de modo eficaz, tanto para o diagnóstico da DA como da DV, sendo também de valia para 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 por emissão de fóton único (SPECT), angiotomografia, angiorressonância e o complexo B de Pittsburgh (PIB) (meio de contraste que mostra as placas neuríticas, o qual ainda não se encontra disponível no Brasil) ampliaram muito o conhecimento e permitiram melhor análise desses casos (B).

Na DV, tomografia e ressonância mostram sulcos cerebrais mais evidentes, que traduzem atrofia cerebral e dilatação ex-vácuo dos ventrículos cerebrais, com menor volume dos hipocampus, resultado de suas atrofias, sendo estas os primeiros sinais observáveis da doença. PET evidencia diminuição da atividade metabólica cerebral e a espectroscopia, de preferência em nível do giro do cíngulo, a princípio, aumento da relação Mi/Cr (mioinositol/creatina) e, posteriormente, diminuição dos picos de NAA (n-acetil-aspartato), com redução da relação Naa/Co (n-acetil-aspartato/colina) e incremento da relação Co/Cr (A).

Na DV, Doppler pode evidenciar obstruções vasculares que também aparecerão na angiotomografia e angiorressonância. Na tomografia e 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. 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, sendo prescritos donapezil (dose inicial de 5 mg pela manhã, com ou sem alimento, elevando-se depois de quatro a seis semanas para 10 mg), rivastigmina (inicialmente 1,5 mg ingerido com alimento duas vezes ao dia, com incrementos progressivos até o máximo de 12 mg ao dia, em doses divididas em comprimidos, existindo ainda a forma de adesivos de 4,6 e 9,5 mg) e galantamina (dose inicial de 8 mg pela manhã e com alimento, chegando-se a 24 mg, caso haja tolerância) (A).

Outra droga prescrita a deficiências de memória é a memantina, que antagoniza o glutamato nos receptores do n-metil-D-aspartato (NMDA), melhorando a transmissão nervosa e impedindo o excesso de cálcio para dentro dos neurônios, resultantes da estimulação pelo glutamato, exercendo, desse modo, efeito protetor especialmente nas mitocôndrias. A dose utilizada é de 5 mg, com ou sem alimento, que pode chegar a 20 mg diários (A).

Recentemente, têm-se analisado duas novas drogas em estudos experimentais. A primeira é o R-flurbiprofeno, agente seletivo para modular a quantidade da gamassecetase e, como consequência, reduzir a produção de abeta 42. Wilcock et al.<sup>9</sup> utilizaram dose de 800 mg, duas vezes ao dia, sendo bem tolerada e apresentando bons resulta-

dos depois de 24 meses de tratamento. A outra droga é o hidrocloreto de dimebolina, há muito empregado na Rússia como anti-histamínico. Segun-

do Doody et al.<sup>10</sup>, tem-se mostrado eficaz na dose inicial de 10 mg, três vezes ao dia, e uma semana depois, 20 mg, em cada três tomadas (B).

Deve-se prescrever todas essas medicações nas fases iniciais da DA, pois quando se aprofunda o estado demencial, perdem a eficácia.

| Conclusões finais   |                      |
|---|----------------------|
| Conclusão   | Grau de recomendação |
| O aumento da expectativa de vida está resultando no incremento da prevalência de diabetes, DA e DV  | A                    |
| O diabetes pode conferir maior risco ao surgimento de DA  | B                    |
| Diferentes mutações e polimorfismos genéticos já foram associados à DA  | C                    |
| É necessária a avaliação cognitiva periódica do paciente com diabetes   | B                    |
| Recomenda-se diagnóstico diferencial com doenças tireoidianas e deficiência de vitamina B12 e de outras doenças crônicas no paciente com diabetes com DA e DV | B                    |
| O tratamento da DA, independentemente da presença de diabetes, deve ser o mais precoce possível   | A                    |

#### Legenda

- 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. Alzheimer A. Über eine Erkrankung der Hirnrinde. *Centralbl NervenheilkP-sychiatr* (Leipzig) 1907;30:177-9.
2. Rosemberg 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, Evans DA, Bennett DA. *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, Wilkinson CW, Matos IT, Baker LD, 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. Beeri MS, Schmeidler J, Silverman JM, Gandy S, Wysocki M, Hannigan CM, et al. Insulin in combination with other diabetes medication is associated with less Alzheimer neuropathology. *Neurology* 2008;71:750-7.
8. Li G, Larson EB, Sonnen JA, Shaffer JB, Petrie EC, Schantz A, et al. Statin therapy is associated with reduced neuropathologic changes of Alzheimer disease. *Neurology* 2007;69:878-85.
9. Wilcock GK, Black SE, Hendrix SB, Zavitz KH, Swabb EA, Laughlin MA. Efficacy and safety of tarenflurbilin mild to moderate Alzheimer's disease - A randomised phase II trial. *Lancet* 2008;7:483-92.
10. Doody RS, Gabilova S, Sano M, Thomas RG, Bachurin S, Seely L, 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.

# Definição de indicadores de desempenho dos programas de atendimento a diabéticos

O objetivo deste capítulo referente às Diretrizes de 2008 é definir os indicadores básicos para avaliar a qualidade do atendimento a portadores de *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) e hipertensão arterial.

## METODOLOGIA

Para essa avaliação, será utilizado o protocolo a seguir, que pode ser preenchido on-line por pessoas autorizadas. O endereço eletrônico desse formulário é [www.diabetes.org.br/sistqual2.0](http://www.diabetes.org.br/sistqual2.0). Os dados obrigatórios a serem colhidos são indicadores internacionalmente reconhecidos como capazes de avaliar os componentes do atendimento com relação às medidas de processos e os indicadores de desfechos (*outcomes*) (A)<sup>1,4</sup>. Os seguintes indicadores de processos são obrigatórios nos prontuários. Deve-se considerar pelo menos a realização de uma medida nos últimos seis meses.

## MEDIDAS DE PROCESSOS

- Medida da pressão arterial (PA) sistólica e da diastólica.
- Medida da circunferência abdominal.
- Determinação da hemoglobina glicada (A1C).
- Determinação do LDL-C.
- Realização de pelo menos um exame de FO no último ano.
- Realização de pelo menos um exame de função renal no último ano.
- Realização de pelo menos uma avaliação de função renal no último ano.
- Realização de atividades educacionais relacionadas a fumo.
- Prescrição de uso de ácido acetilsalicílico (AAS).
- Prescrição de uso dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs).

## MEDIDAS DE DESFECHO

- O valor da última A1C encontrada no prontuário<sup>5</sup>.
- O valor mais recente da PA.
- O valor mais recente de lipoproteína de baixa densidade (LDL).
- Lipoproteína de alta densidade (HDL).

Segundo o interesse, poderão ser incluídos outros indicadores, tais como:

- realização de educação nutricional;
- realização de práticas de Educação Física;
- realização de automonitoramento glicêmico pelos usuários;
- indicadores de satisfação do cliente em relação ao serviço.

Cada um dos indicadores tem uma meta a alcançar e um sistema de pontos. Os serviços ou os profissionais médicos de saúde poderão ser classificados em três níveis, dependendo do número de pontos alcançados. Esse sistema permitirá que se estabeleçam metas individuais ou coletivas para o ano seguinte. Um programa educacional de reciclagem poderá ser aplicado a todos aqueles cujas avaliações mostrarem indicadores abaixo da média. A SBD poderá participar com seus profissionais desses programas educacionais.

## CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pessoas com o diagnóstico de DM insulino dependente (E10) da Classificação Internacional de Doenças (CID-10).
- Pessoas (25 a 50) de cada serviço com idade superior a 30 anos e escolhidas sequencialmente, a partir da data de início do projeto.
- Um ano, pelo menos, de acompanhamento no serviço.
- A amostra deverá ser distribuída entre ambos os sexos.
- Deve-se padronizar as dosagens bioquímicas e conhecer os valores normais dos métodos utilizados, principalmente os de A1C.
- A equipe de apoio ou os médicos devem executar as medidas da PA e da circunferência abdominal segundo as técnicas recomendadas internacionalmente.
- Termo de consentimento dado pelos indivíduos para a coleta de dados

nos prontuários (Tabela 1).

## CRITÉRIOS DE AUDITORIA DE COLETA DE RESULTADOS

Dos prontuários, 25% deverão ser auditados.

## ETAPAS NO DESENVOLVIMENTO DE UM SISTEMA DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE NO SERVIÇO MÉDICO

A princípio, o serviço deverá realizar contato com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), comunicando que passará a utilizar o programa de avaliação de qualidade dessa instituição, no qual se mencionem os objetivos, prazos e o papel de cada entidade. A SBD compromete-se a treinar os interessados a preencher o formulário on-line e, eventualmente, caso haja interesse da instituição, participar da coleta de dados dos prontuários médicos.

O Sistema de Avaliação dos Serviços poderá ser modificado com a inclusão de novos indicadores de interesse dos seus usuários, mas os sugeridos pela SBD deverão estar sempre presentes. Os dados da avaliação são de propriedade exclusiva do serviço.

A SBD, de comum acordo com os participantes, poderá realizar estudos multicêntricos e compromete-se a não usar os dados com nenhuma outra finalidade. O uso do sistema deverá seguir todos os cânones éticos atualmente existentes no País, ou seja, aprovação nos comitês de ética da instituição e, quando necessário, no Ministério da Saúde.

## BENCHMARKS DO PROJETO

As metas e a pontuação seguem

basicamente as estabelecidas pela Agência Americana de Controle de Qualidade (NCQA)<sup>1</sup>. Do ponto de vista brasileiro, há um trabalho cuja principal autora é Marília Brito Gomes<sup>2</sup>, (B) que avaliou cerca de 2.230 pacientes da rede pública de saúde num estudo multicêntrico. Há, ainda, uma publicação de Alberto Santos<sup>3</sup>, (B) que apresentou no último Congresso Brasileiro de Endocrinologia (2006), em Recife, dados de 50 pacientes de um Hospital Universitário na Paraíba, utilizando os indicadores e o formulário on-line sugeridos pela SBD (B, C)<sup>2</sup>.

O estudo multicêntrico citado anteriormente apresentou os seguintes dados:

- apenas 28,5% dos pacientes tinham PA sistólica menor que 130 mm/Hg;
- apenas 19,3% tinham PA diastólica inferior ou igual a 80 mm/Hg;
- apenas 24,6% da população tinha IMC menor que 25 kg/m<sup>2</sup> da superfície corporal;
- apenas 20,6% tinham (LDL) menor que 2,6 mmol/l;
- apenas 46% apresentavam A1c dentro dos padrões estabelecidos pela autora (SBD), ou seja, não mais que 1% acima dos valores superiores do método utilizado;
- apenas 0,2% dos pacientes atingiram todas as metas.

Diante desses resultados e seguindo as normas das agências reguladoras de controle de qualidade de outros países, a SBD sugere os critérios e as metas a seguir na avaliação da qualidade dos serviços ou de profissionais que lidam com diabetes no País (C)<sup>1</sup>.

## METAS DE AVALIAÇÃO E PONTUAÇÃO QUE DEVERÃO SER ALCANÇADAS PELOS SERVIÇOS OU MÉDICOS QUE TRABALHAM NOS CUIDADOS COM DIABETES NO BRASIL

Tabela 1. Dados mínimos obrigatórios

| Indicador                          | Exigência      | Número de pontos |
|------------------------------------|----------------|------------------|
| A1c > 9%                           | Inferior a 20% | 10               |
| A1c < 7%                           | Pelo menos 40% | 5                |
| PA < 140/90                        | Pelo menos 65% | 10               |
| PA < 130/80                        | Pelo menos 35% | 5                |
| Exame de olho                      | Pelo menos 60% | 10               |
| Educação contra o fumo             | Pelo menos 80% | 5                |
| Lipídios completos                 | Pelo menos 85% | 5                |
| LDL < 130 mg/dl                    | Pelo menos 63% | 7,5              |
| LDL < 100 mg/dl                    | Pelo menos 36% | 2,5              |
| Homens < 94 cm                     | Pelo menos 50% |                  |
| Homens < 84 cm                     | Pelo menos 50% |                  |
| Avaliação renal                    | Pelo menos 80% | 10               |
| Avaliação do pé                    | Pelo menos 80% | 10               |
| Total de pontos                    |                | 80               |
| Pontos necessários para o selo SBD |                | 60               |

Poderão ser estabelecidos níveis intermediários de pontuação, como, por exemplo: nível 1 – 60 pontos ou mais; nível 2 – entre 50 e 59 pontos; e nível 3 – abaixo de 50 pontos.

## Conclusões finais

| Conclusão   | Grau de recomendação |
|---|----------------------|
| A exigência de indicadores da qualidade pode resultar numa melhoria da qualidade de atendimento, numa diminuição de custos e num melhor desfecho dos casos clínicos de diabetes e hipertensão arterial. | A                    |
| A utilização de perfis glicêmicos de seis ou sete pontos constitui-se em método para a diminuição das complicações.   | A                    |
| A utilização de níveis de PA de 130/80 diminui as complicações cardiovasculares.  | A                    |
| A utilização de níveis de LDL colesterol abaixo de 130 mg/dl diminui as complicações cardiovasculares.  | A                    |
| A utilização de níveis de LDL colesterol abaixo de 130 mg/dl diminui as complicações cardiovasculares.  | A                    |
| Os indicadores de atendimento dos pacientes diabéticos de hipertensos no Brasil estão abaixo dos exigidos.  | C                    |
| A disponibilização de um formulário via web no site da SBD pode constituir-se em uma importante ferramenta de coleta de dados.  | D                    |

## Legenda

- 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.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a utilização deste protocolo e da ferramenta proposta, teríamos a possibilidade de comparar o padrão dos serviços

ou os indivíduos com os dados internacionais e os existentes no Brasil. Além disso, poderiam ser propostos cursos de reciclagem direcionados para a melhoria dos indicadores cujas metas

não foram alcançadas. A SBD poderá prestar assessoria técnica, treinamentos e palestras para o pessoal na análise de resultados, com a participação dos seus especialistas.

## REFERÊNCIAS

1. NCQA. The state of health care quality 2006. National Committee for Quality Assurance. Washington, D.C. Disponível em: <[www.ncqa.org/dprp](http://www.ncqa.org/dprp)>. Visitado em 04/09/2008.

2. Gomes MB, Gianella D, Faria M, et al. Prevalence of type 2 diabetic patients

within the targets of care guideline in daily clinical practice: a multi-center study in Brazil. *Rev Diab Stud*. 2006;3:73-8.

3. Ramos AJJS, Cavalcante AJ, Ribeiro DJB, et al. A avaliação dos níveis de HbA1c em pessoas com diabetes tipo 1 em uso de insulina glargina. Pôster apresentado no Congresso Brasileiro da Sociedade Brasileira de Endocrinologia. Salvador, 2006.

4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2008. *Diabetes Care*. 2008;31(Suppl 1):S12-S54.

5. Nathan DM, Turgeon H, Regan S. Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia*. 2007;50(11):2239-44.

# Consenso brasileiro para avaliação da hemoglobina glicada

## 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. 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<sup>1</sup> (Figura 1).

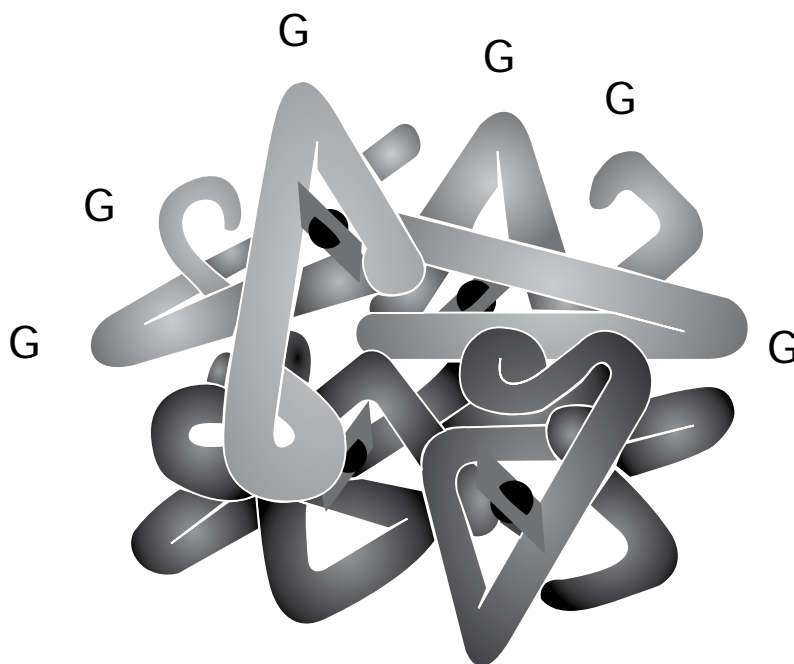


Figura 1. Moléculas de glicose ligadas à molécula de hemoglobina, formando a hemoglobina glicada (A1C).

A HbA é a forma principal e nativa da hemoglobina, e a HbA0 é o principal componente da HbA. Na prática, esta corresponde à chamada fração não glicada da HbA. Por outro lado, a HbA1 total corresponde a formas de HbA carregadas mais negativamente devido à adição de glicose e outros carboidratos.

Existem vários subtipos de HbA1 cromatograficamente distintos, tais como HbA1a<sup>1</sup>, 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 ligado à glicose por meio de uma ligação estável e irreversível (Figura 2).

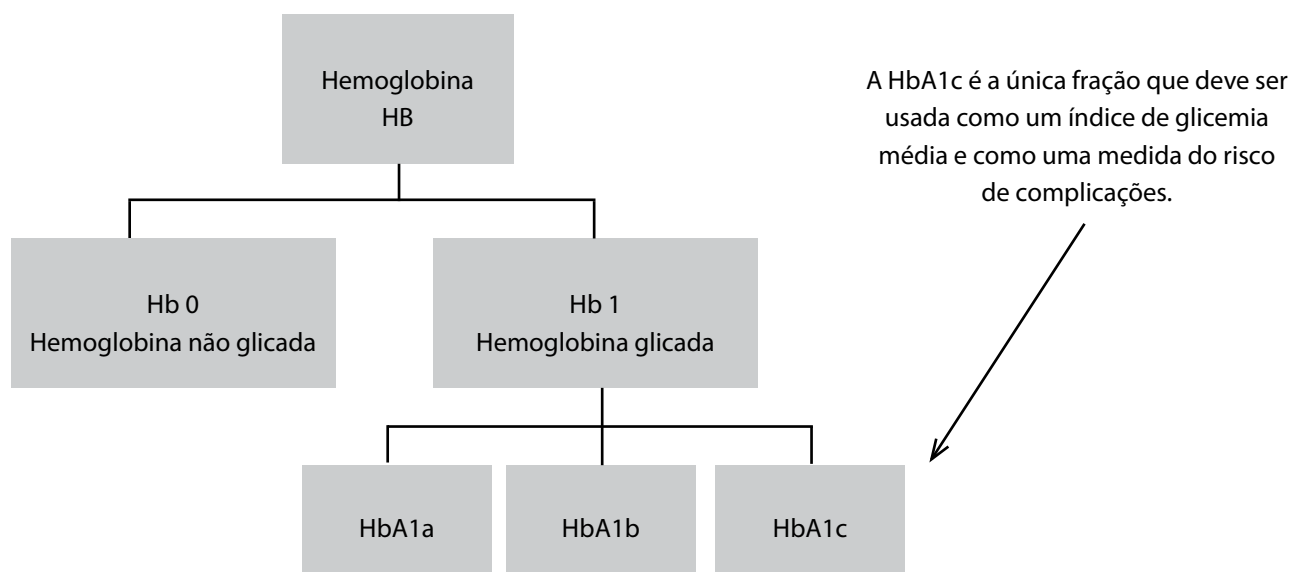


Figura 2. As diferentes frações da hemoglobina.

No decorrer dos anos ou das décadas, a hiperglicemia prolongada promove o desenvolvimento de lesões orgânicas extensas e irreversíveis, afetando os olhos, os rins,

os nervos, os vasos grandes e pequenos, assim como a coagulação sanguínea. Os níveis de glicose sanguínea persistentemente elevados são tóxicos ao organismo por três

mecanismos diferentes: mediante a promoção da glicação de proteínas, pela hiperosmolaridade e pelo aumento dos níveis de sorbitol dentro da célula (Figura 3) (A)<sup>2</sup>.

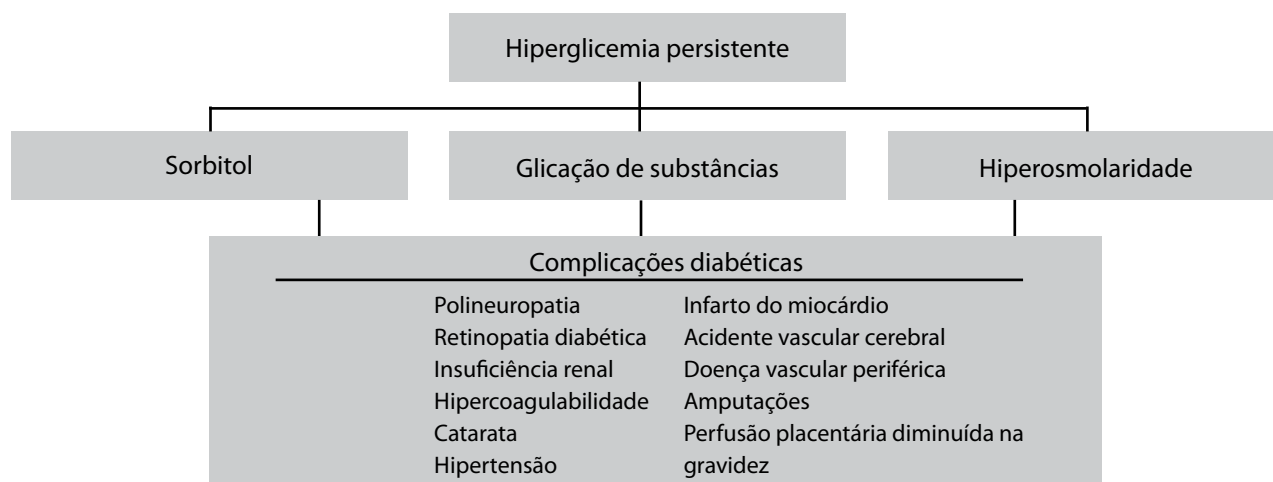


Figura 3. Mecanismos de desenvolvimento das complicações crônicas do diabetes<sup>2</sup>.

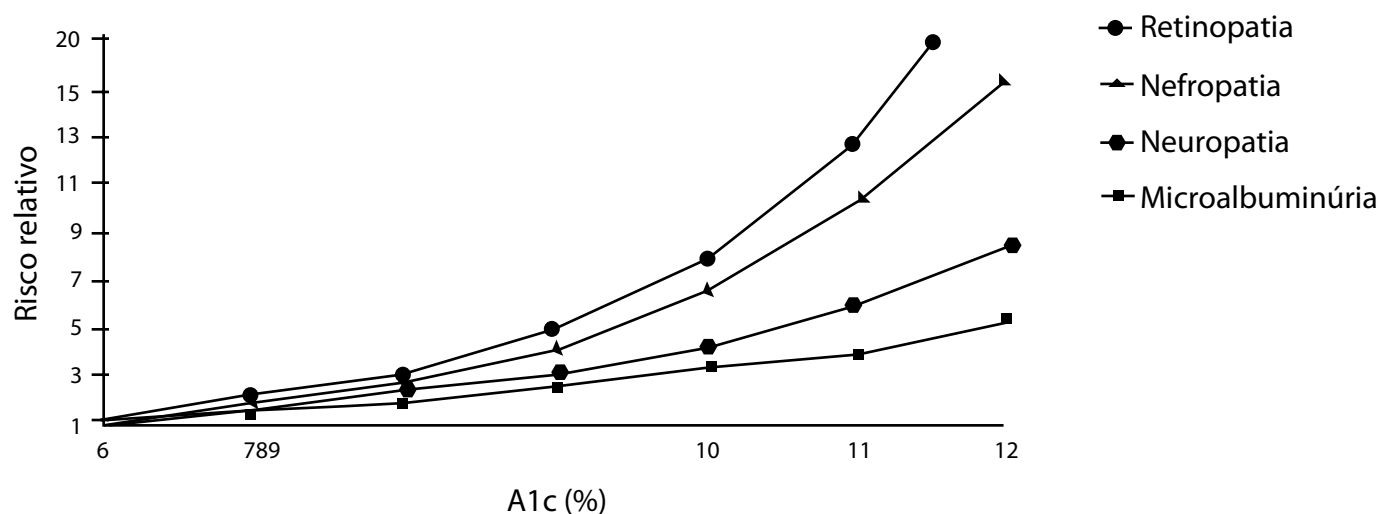
## IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DOS NÍVEIS ELEVADOS DE HEMOGLOBINA GLICADA

A A1C é um componente menor da hemoglobina, sendo encontrada em indivíduos adultos não diabéticos em uma proporção de 1% a 4% dos indivíduos normais. Na prática, os valores nor-

mais de referência vão de 4% a 6%. Níveis de A1C acima de 7% estão associados a um risco progressivamente maior de complicações crônicas. Por isso, o conceito atual de tratamento do diabetes define a meta de 7% (ou de 6,5%, de acordo com algumas sociedades médicas) como limite superior acima do qual se indica 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 Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) e do risco de complicações micro e macrovasculares no United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (A)<sup>3,4</sup>.

### A1c e risco relativo de complicações microvasculares: DCCT



DCCT, Diabete Control and Complications Trial.

1. Adaptado de Skyler JS. Endocrinol Metab Clin North Am. 1996;25:243-54.

2. DCCT. N Engl J Med. 1993;329:977-86.

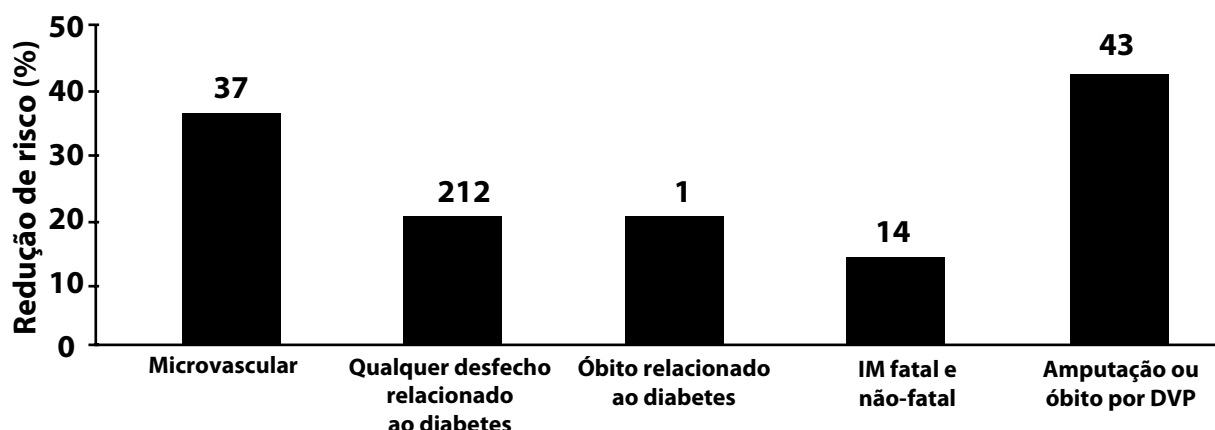
3. DCCT. Diabetes. 1995;44:968-83.

Figura 4. A1C e risco relativo de complicações microvasculares: DCCT<sup>3</sup>.

## Correlação entre A1c e o risco de complicações: UKPDS

### DM tipo 2

#### Redução no risco de complicações para cada 1% de redução da A1c média



UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study; IM, infarto do miocárdio; DVP, doença vascular periférica  
Stratton IM et al. Br Med J. 2000;321:405-12.

Figura 5. A1C e risco relativo de complicações micro e macrovasculares: UKPDS<sup>4,5</sup>.

### 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 (*advanced glycation end products* [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 glica-

ção das proteínas, gerando a chamada “albumina glicada”, analito considerado melhor marcador do controle glicêmico do que a A1C, uma vez que a glicação da albumina não é afetada pela alteração no tempo de sobrevivência das hemácias, como acontece no teste de A1C, o qual pode ser profundamente influenciado pela presença de processos hemolíticos e de hemoglobinas anormais. Alguns autores consideram que o uso da albumina glicada está especialmente indicado a pacientes com diabetes submetidos à hemodiálise. Entretanto, deve-se ressaltar que os níveis ideais de albumina glicada ainda não foram definitivamente estabelecidos e que os resultados desse teste podem ser influenciados pela presença de proteinúria maciça,

doença intestinal perdedora de proteínas ou pelo tratamento com diálise peritoneal<sup>5</sup>. O teste de albumina glicada reflete a média dos níveis glicêmicos das últimas duas a três semanas, enquanto o teste de A1C 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 da glicose plasmática e da lisina, presente na molécula de albumina e de outras proteínas. É mais comumente utilizado do que o teste de albumina glicada, muito embora não se encontre 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 de 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 A1C apresente algum problema. Além disso, não há estudos demonstrando a utilidade do teste como marcador do desenvolvimento de complicações relacionadas ao diabetes (D)<sup>6</sup>.

## CORRELAÇÃO ENTRE O NÍVEL DE A1C E OS NÍVEIS MÉDIOS DE GLICOSE SANGUÍNEA

O DCCT<sup>3,4</sup> forneceu a validação inicial da A1C como uma ferramenta de prognóstico para as complicações crônicas e, também, uma padronização do método laboratorial.

Com base nos estudos DCCT e UKPDS<sup>4,5</sup>, estabeleceu-se que os níveis de A1C acima de 7% estão associados a maior risco de complicações crônicas. Por essa razão, o conceito de tratamento por objetivos de-

fine 7% como o limite superior do valor aceitável para um paciente com diabetes bem controlado. Mais recentemente, a Sociedade Brasileira de Diabetes estabeleceu a meta de A1C inferior a 7% para caracterizar bom controle glicêmico (D)<sup>7</sup>.

Em agosto de 2008, foi publicado um trabalho de revisão dos valores de correspondência entre níveis de A1C e respectivos níveis de glicemia, com base nos achados do A1c-Derived Average Glucose Study Group (ADAG), revisando os valores inicialmente indicados pelo estudo DCCT<sup>8</sup> (Tabela 1).

Tabela 1. Correspondência entre níveis de A1c e níveis médios de glicemia (mg/dl)

| Nível de A1c % | Estudo DCCT | Estudo ADAG |
|----------------|-------------|-------------|
| 4              | 65          | 70          |
| 5              | 100         | 98          |
| 6              | 135         | 126         |
| 6,5 meta SBD   | 152         | 140         |
| 7 meta ADA     | 170         | 154         |
| 8              | 205         | 182         |
| 9              | 240         | 211         |
| 10             | 275         | 239         |
| 11             | 310         | 267         |
| 12             | 345         | 295         |

Nathan DM et.al. Translating the A1c assay into estimated average glucose values. Diabetes Care 2008;31:1-6.

Com base nos resultados do estudo ADAG, a American Diabetes Association (ADA), a European Association for the Study of Diabetes (EASD) e a International Diabetes Federation (IDF) lançaram, em junho de 2008, uma intensa campanha de divulgação do novo

conceito 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<sup>8</sup>. Para facilitar os cálculos de conversão de

níveis de A1C para níveis de glicemia média estimada ou desta para valores correspondentes de A1C, a ADA disponibiliza uma calculadora automática no seguinte link:

<http://professional.diabetes.org/glucosecalculator.aspx>.

### Importante

Estudos clínicos publicados em 2008 mostraram que a variabilidade glicêmica, caracterizada pela amplitude de variação

dos níveis glicêmicos nos diversos horários do dia, constitui-se em um fator de risco isolado e independente dos níveis médios de glicemia em termos de potencial de risco para a função endotelial, favorecendo as complicações cardiovasculares no paciente diabético<sup>9,10</sup>. Como a A1C 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).

## IMPACTO DAS GLICEMIAS MAIS RECENTES É MAIOR DO QUE O DAS “MAIS ANTIGAS” SOBRE OS NÍVEIS DE A1C

Tradicionalmente, a A1C 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, dentro desses 120 dias, a glicemia recente é a que mais influencia o valor da A1C.

De fato, os modelos teóricos e os estudos clínicos sugerem que um paciente em controle estável apresentará 50% de sua A1C formada no mês precedente ao exame, 25% no mês anterior a este e os 25% remanescentes no terceiro ou quarto meses antes do exame (B)<sup>11</sup> (Tabela 2).

Tabela 2. Impacto das glicemias mais recentes *versus* as “mais antigas” sobre os níveis de A1c11

| Um mês antes | Dois meses antes | Três meses antes | Quatro meses antes |
|--------------|------------------|------------------|--------------------|
| 50%          | 25%              | 25%              |                    |

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 A1C. A glicemia mais recente causará maior impacto nos níveis de A1C.

## FREQUÊNCIA RECOMENDADA PARA REALIZAR TESTES DE A1C

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 razão de os resultados do exame fornecerem informação retrospectiva sobre dois a quatro meses prece-

des, a realização de um teste de A1C 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 A1C 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.

## Frequência recomendada dos testes de A1C

Os testes de A1C devem ser realizados, pelo menos, duas vezes ao ano em todos os pacientes diabéticos e quatro vezes por ano (a cada três meses) em pacientes que se submeterem a alterações do esquema terapêutico ou que não estejam atingindo os objetivos recomendados com o tratamento vigente (D)<sup>12</sup>

## NÍVEIS RECOMENDADOS DE A1C A POPULAÇÕES ESPECIAIS

### CRIANÇAS E ADOLESCENTES (D)<sup>12</sup>

As metas ideais para a A1C em crianças e adolescentes ainda não estão rigidamente determinadas, diferentemente do que ocorre com os indivíduos adultos. Com o aumento da prevalência do diabetes em jovens e o uso crescente da concentração de A1C como indicador do controle da glicemia, é importante desenvolver níveis de referência e padrões de bom con-

trole 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 oito anos de idade, quando o desenvolvimento neurológico ainda não está completo);

- o nível de controle glicêmico na faixa pré-puberal também é importante para prevenir o desenvolvimento

futuro de complicações crônicas do diabetes;

- durante a puberdade, há aumento dos níveis de A1C.

A frequência de testes de A1C 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 A1C por ano.

A ADA recomenda que as metas de A1C sejam definidas, também, em função dos níveis de glicemia pré-prandial (Tabela 3).

Tabela 3. Metas de A1C e de níveis glicêmicos para crianças e adolescentes (ADA, 2008)<sup>12</sup>

| Idade (anos) | Meta de A1C (%) | Metas de glicemia (mg/dl) |                           | Comentários   |
|--------------|-----------------|---------------------------|---------------------------|---|
|              |                 | Pré-prandial              | Metas de glicemia (mg/dl) |   |
| 0 - 6        | Entre 7,5 e 8,5 | 100 - 180                 | 110 - 200                 | Alto risco e alta vulnerabilidade a hipoglicemias   |
| 6 - 12       | Menos de 8      | 90 - 180                  | 100 - 180                 | Risco de hipoglicemia e risco relativamente baixo de complicações antes da puberdade  |
| 13 - 19      | Menos de 7,5    | 90 - 130                  | 90 - 150                  | Risco de hipoglicemia grave<br>Problemas psicológicos e de desenvolvimento<br>Meta de menos de 7% é razoável se puder ser atingida sem risco de hipoglicemias importantes |

### DIABÉTICOS IDOSOS (D)<sup>13</sup>

Nos pacientes idosos, o alvo da A1C 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 seus efeitos colaterais devem ser considerados na equação do risco-benefício.

Nos 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, nível de A1C de 8% pode ser mais apropriado.

### GESTANTES COM DIABETES (D)<sup>12,14</sup>

Gestantes com diabetes apresentam risco aumentado de aborto espontâneo e de má formação congênita fetal. A magnitude desses riscos depende, principalmente, do grau de controle metabólico do diabetes no período pré-concepcional e no primeiro tri-

mestre da gestação. A mulher diabética que pretende engravidar deve ser encorajada a atingir o melhor controle metabólico possível antes e ao longo da gestação. Os níveis de A1C recomendados para minimizar tais riscos também são os menores possíveis, não devendo ultrapassar o limite de 1% acima do valor normal do método. Durante a gestação, a A1C 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 A1C observados. Durante a gravidez, é muito mais importante o controle

rígido dos níveis de glicemias de jejum e pós-prandiais do que os dos níveis de A1C.

#### TEMPO PARA O RETORNO AO NORMAL DOS NÍVEIS DE A1C DEPOIS DA NORMALIZAÇÃO DOS NÍVEIS DE GLICOSE SANGUÍNEA MEDIANTE TRATAMENTO ADEQUADO

Os níveis de A1C 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)<sup>11</sup> (Figura 6).

Isso significa que, para a avaliação da eficácia do tratamento, os níveis de A1C deverão ser avaliados somente após um a dois

meses depois do início ou da modificação da terapia. Antes disso, os níveis de A1C não refletirão o verdadeiro efeito da mudança recente do tratamento, o qual poderá ser verificado mediante avaliação dos níveis de glicose sanguínea, a qual reage mais rapidamente ao início ou à alteração da terapia.

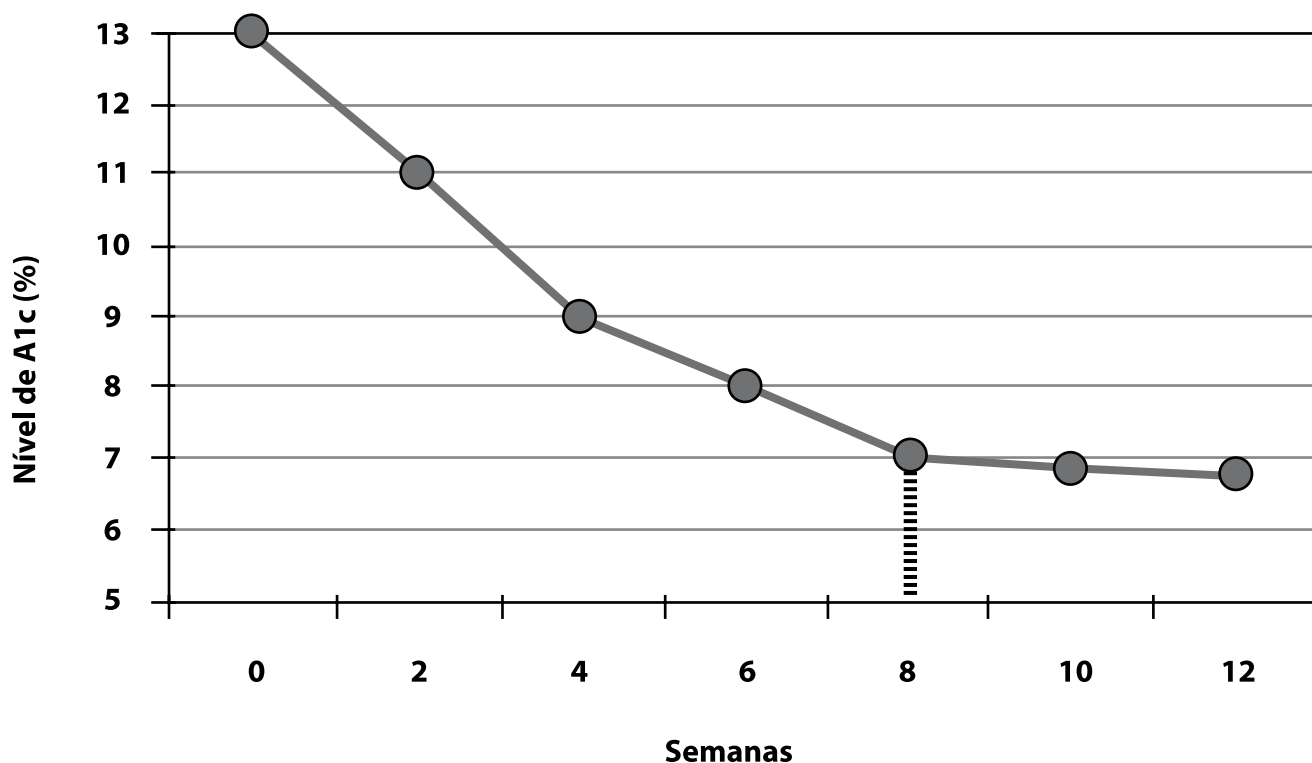


Figura 6. Taxa de redução de A1C em pacientes bem controlados com tratamento adequado<sup>11</sup>.

#### META INFERIOR A 7% DE A1C É APLICÁVEL A ALGUNS MÉTODOS LABORATORIAIS, MAS NÃO A TODOS OS MÉTODOS DISPONÍVEIS

Esta é uma questão muito importante: na realidade, a meta de se atingir um nível inferior a 7% foi validada para o método utilizado no DCCT, com base em

diferenças na carga iônica (high performance liquid chromatography [HPLC] representada em português pela sigla CLAE [cromatografia líquida de alta eficiência]).

Com o intuito de se evitar problemas na interpretação dos níveis de A1C obtidos pelos diversos métodos laboratoriais, criou-se um projeto especial: o National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), disponível no link [http://www.ngsp.org/prog/](http://www.ngsp.org/prog/index.html)

[index.html](http://www.ngsp.org/prog/index.html). Esse programa promove a padronização das determinações do teste de A1C, em relação ao método utilizado no DCCT. Ao acessar o link, escolha a opção "Certified Methods/Labs UPDATED 11/08". Nessa opção, encontram-se 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).

### Métodos laboratoriais para determinar a A1C

Recomenda-se que os laboratórios clínicos utilizem, preferencialmente, os métodos de ensaio certificados pelo NGSP com rastreabilidade de desempenho analítico ao método utilizado no DCCT. Além disso, os laboratórios que dosam a A1C devem participar de programas de ensaios de proficiência implementados por entidades oficiais de patologia clínica e medicina laboratorial.

## HEMOGLOBINA GLICADA COMO TESTE DE RASTREIO PARA O DIABETES

Recentemente, tem-se cogitado em utilizar a hemoglobina glicada como teste de rastreio ou mesmo de diagnóstico para o diabetes como um possível substituto do teste de glicemia de jejum e do teste oral de tolerância à glicose (TOTG). Entretanto, os estudos têm demonstrado que a limitação dessa proposta não se relaciona ao fato de que valores altos de A1C indiquem a presença de diabetes, mas sim ao fato de que um resultado “normal” não exclui a doença. Em outras palavras, a utilização da A1C no rastreio ou no diagnóstico do diabetes seria uma opção diagnóstica com especificidade, porém sem sensibilidade (B)<sup>15,16</sup>.

Em função dessa restrição, aventou-se a possibilidade da utilização do teste de A1C como complemento da glicemia de jejum, seja para o diagnóstico do diabetes, seja para o rastreio dos pacientes que, efetivamente, necessitariam do TOTG para confirmação do diagnóstico. Se utilizado dessa maneira, a especificidade de

um valor aumentado de A1C estaria sendo aplicada a uma população já com alto risco de apresentar intolerância à glicose em função de uma glicemia de jejum limítrofe da anormalidade<sup>15,16</sup>.

Outro aspecto a ser considerado é o custo de realização do teste de A1C, que ainda é incompatível com sua utilização como teste de rastreio, do ponto de vista de economia da saúde.

O diagnóstico do diabetes deve obedecer às diretrizes recomendadas, as quais são definidas pelas diversas sociedades de diabetes ao redor do mundo. Existem regras muito específicas para a interpretação dos níveis glicêmicos, visando a diagnosticar o diabetes e outras condições relacionadas como o pré-diabetes.

Portanto, a avaliação dos níveis glicêmicos em condições específicas é o único método validado para o diagnóstico do diabetes. Os níveis de A1C ainda não foram validados para o propósito de diagnóstico dessa condição.

É claro que um indivíduo que apresente níveis de A1C de 10% ou 11%, possivelmente, será um diabético. Mas, mesmo nesse caso, para se efe-

tuar o diagnóstico definitivo de diabetes, deverão ser seguidas as diretrizes recomendadas com base nos níveis glicêmicos.

## IMPLICAÇÕES CLÍNICAS NA INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS DO TESTE DE A1C

Tendo em vista a variabilidade dos métodos laboratoriais disponíveis e, conseqüentemente, a ampla faixa de variação de “valores normais”, é absolutamente fundamental que o médico clínico tenha uma noção inteligente dos aspectos laboratoriais do teste de A1C. Somente assim ele poderá esclarecer suas dúvidas com o laboratório clínico e, desta forma, acompanhar adequadamente e interpretar corretamente os resultados dos testes de A1C.

Com alguma frequência, os resultados do teste de A1C 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. A tabela 4 resume as principais condições clínicas que podem interferir no resultado do teste de A1C, dificultando sua correta utilização.

Tabela 4. Principais condições clínicas que podem interferir no resultado do teste de A1C

Condições que promovem redução do valor real da A1C em função da diminuição do número de eritrócitos, dos níveis de hemoglobina e do hematócrito

Anemias hemolíticas de diferentes etiologias  
Hemoglobinopatias (podem resultar em valores falsamente ele-

Hipertireoidismo  
Queimaduras graves, com perda de líquido proteico; leucemia

Continuação - Tabela 4

Tabela 4. Principais condições clínicas que podem interferir no resultado do teste de A1C

| Condições que promovem redução do valor real da A1C em função da diminuição do número de eritrócitos, dos níveis de hemoglobina e do hematócrito   |  |
|--|--|
| vados ou diminuídos, conforme a metodologia aplicada)<br>Comprometimento da medula óssea por radiação, toxinas, fibrose e tumores<br>Deficiências nutricionais de ácido fólico, vitaminas B6 e B12   | Mieloma múltiplo<br>Deficiência de eritropoietina secundária a comprometimento renal<br>Intoxicação por chumbo<br>Presença de grandes quantidades de vitaminas C e E pode inibir a glicação da hemoglobina   |
| Condições que promovem aumento do valor real da A1C  |  |
| Presença de hemoglobina carbamylada (hemoglobina quimicamente modificada e resultante da ligação da ureia à hemoglobina) ocorrendo em pacientes com insuficiência renal<br>Deficiência nutricional de ferro pode provocar aumento significativo (mais de 2%) nos níveis de A1C | 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<br>Condições que promovem aumento do número de glóbulos vermelhos e/ou do valor do hematócrito |

| Conclusões finais  |                      |
|--|----------------------|
| 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 A1C 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 A1C reflete a média dos níveis glicêmicos dos últimos dois a quatro meses.  | B                    |
| A utilidade clínica do teste de frutossamina não está bem estabelecida, sendo esse recurso, geralmente, recomendado em situações nas quais o teste de A1C apresente algum problema. Além disso, não há estudos demonstrando a utilidade do teste como marcador do desenvolvimento de complicações relacionadas ao diabetes.                  | D                    |
| Mais recentemente, a Sociedade Brasileira de Diabetes estabeleceu a meta de A1C inferior a 7% para caracterizar 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 A1C 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 A1C 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 submeteram a alterações do esquema terapêutico ou que não estejam atingindo os objetivos recomendados com o tratamento vigente.                                     | D                    |
| As metas ideais para a A1C 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                    |
| Em idosos, a definição da meta de A1C 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                    |

## Continuação - Conclusões finais

| Conclusões finais   |                      |
|---|----------------------|
| Conclusão   | Grau de recomendação |
| Em idosos, a definição da meta de A1C 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 má formação congênita fetal. A magnitude desses riscos depende, principalmente, do grau de controle metabólico do diabetes no período pré-concepcional e no primeiro trimestre da gestação.                   | D                    |
| Os níveis de A1C 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                    |
| Apesar de ter sido recentemente indicada para fins de diagnóstico do diabetes, a utilização da A1C no rastreio ou no diagnóstico da doença é uma opção diagnóstica com especificidade, porém sem sensibilidade.   | B                    |

## Legenda

- 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 glucation, 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](http://professional.diabetes.org/Disease_Backgrounder.aspx?TYP=6&MID=262)>. Acesso em: 21 de novembro de 2008.
- Pimazoni Netto A, Wajchenberg BL, Eliaschewitz FG, et al. Novas diretrizes da SBD para o controle glicêmico do diabetes tipo 2 – Posicionamento oficial SBD, n. 4. Revista Brasileira de Medicina, suplemento especial n. 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 HB, Krishnaswamy PR. Glycated hemoglobin. Current Science. 2002;(83)12:1522-32.
- American Diabetes Association.

Standards of medical care in diabetes – 2008. *Diabetes Care*. 2008;31(suppl. 1):S12-S54.

13. 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.):S265-S279.

14. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Pregnancy outcomes in the diabetes control and complications trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174:1343-53.

15. Kilpatrick ES. Haemoglobin

A1c in the diagnosis and monitoring of *diabetes mellitus*. *J Clin Pathol*. 2008;61:977-82.

16. Lee TJ, Safranek S. A1C testing in the diagnosis of *diabetes mellitus*. Disponível em: <<http://www.aafp.org/aafp/20060701/fpin.html>>. Acesso em 21 de novembro de 2008.







**achē**



AstraZeneca 



 Bristol-Myers Squibb

 MERCK SHARP & DOHME