

DIRETRIZES SBD  2007

Tratamento
e acompanhamento do

Diabetes *mellitus*

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes

Apresentação

A publicação das Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), em 2006, foi um marco da diretoria conduzida pelo Dr. Leão Zagury e da atual. No entanto, quando se fala em medicina baseada em evidências, que tem norteado a conduta clínica, é importante que sejam mantidas atualizações periódicas. O conhecimento médico vive uma verdadeira ebulição, donde concluímos que conceitos médicos não são imutáveis. Na primeira edição das diretrizes dissemos que no processo de tomada de decisão médica devem ser considerados as preferências do paciente – que sempre deve ser esclarecido –, as circunstâncias do atendimento, o estágio da doença e os recursos disponíveis. A experiência profissional é fundamental e faz muita diferença, moldando a decisão final e garantindo maior benefício para o paciente. É essencial entender que as evidências são apenas um dos componentes na tomada de decisão.

Os médicos envolvidos na atenção a seus pacientes necessitam de diretrizes, mas, mais do que isso, necessitam de constante atualização perante o avanço extremamente veloz do conhecimento médico e das opções farmacológicas disponíveis como instrumento de terapia. Assim, especialistas de reconhecido saber foram convidados a elaborar e atualizar os temas analisados pela comissão. Esta atualização vem ao encontro da proposta inicial, na qual já estavam previstas edições anuais e com a possibilidade de incluir novos temas ou modificações baseadas no progresso do conhecimento.

Agradeço aos colegas que generosamente emprestaram seu tempo e seu conhecimento à produção deste importante e útil trabalho, contribuindo para a missão da SBD, que é servir de instrumento de atualização e reciclagem, e cujo objetivo final é a qualidade da atenção ao paciente com diabetes.

DR. MARCOS TAMBASCIA
Presidente da SBD – Gestão 2006/2007

SBD

Sociedade Brasileira de Diabetes

DIRETORIA

GESTÃO 2006/2007

Presidente

Dr. Marcos Antonio Tambascia

Vice-Presidentes

Dr. Balduino Tschiedel

Dra. Marília de Brito Gomes

Dr. Ney Cavalcanti Albuquerque

Dr. Saulo Cavalcanti da Silva

Dr. Walter José Minicucci

Secretário-Geral

Dr. Antonio Carlos Lerário

Segunda-Secretária

Dra. Sandra Roberta G. Ferreira

Primeiro-Tesoureiro

Dr. Domingos Augusto Malerbi

Segundo-Tesoureiro

Dr. Bruno Geloneze Neto

Diretora para Relações Governamentais

Dra. Adriana Costa e Forti

Diretor para Assuntos Internacionais e Sociais

Dr. Antonio Roberto Chacra

Conselho Fiscal

Dr. Marco Antonio Vivolo

Dr. Antonio Rodrigues Ferreira

Dr. Laércio Joel Franco

Suplente

Dr. Laerte Damaceno

EDITORES

Marcos Antonio Tambascia
Marília de Brito Gomes
Sérgio Atala Dib

COORDENADORES

Antonio Carlos Lerário
Domingos Malerbi
Bruno Geloneze Neto
Sandra Roberta G. Ferreira
Sérgio Dib
Walter José Minicucci

AUTORES

Adolpho Milech
Adriana Costa e Forti
Airtton Golbert
Ana Claudia Ramalho
Antonio Carlos Lerário
Antonio Carlos Pires
Antônio Ferreira
Augusto Pimazoni Netto
Antonio Roberto Chacra
Balduino Tschiedel
Bernardo Léo Wajchenberg
Bruno Geloneze Neto
Claudia Pieper
Daniel Giannella Neto
Durval Damiani
Edgard D. Avilla Niclewicz
Edson Stefanini
Emílio Montuori Neto
Geisa Macedo
Hermelinda C. Pedrosa
Ivan Ferraz
João Roberto de Sá
Jorge Luiz Gross
José Carlos Pareja
José Egídio Paulo de Oliveira
Josefina Bressan Monteiro
Laércio Joel Franco
Levimar Rocha Araújo
Luís Henrique Canani
Marco Antonio Vivolo
Marcos Antonio Tambascia
Marcos Saad
Maria Luiza Caramori
Maria Teresa Zanella
Mauro Scharf Pinto
Milton César Foss
Mirela Jobim de Azevedo
Mônica Gabbay
Nelson Rassi
Paula Pascali
Paulo Henrique de Ávila Morales
Regina Célia Santiago Moyses
Renata Szundy Berardo
Ruy Lyra
Sandra Pinho Silveiro
Sandra Roberta G. Ferreira
Silmara A. Oliveira Leite
Sylka Rodovalho Geloneze
Themis Zelmanovitz
Walmir Coutinho
Walter José Minicucci

SUMÁRIO

Epidemiologia do diabetes <i>mellitus</i>	8
Classificação etiológica do diabetes <i>mellitus</i>	11
Métodos e critérios para o diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i>	14
Aspectos clínicos e laboratoriais da hemoglobina glicada	16
Análise dos marcadores de resistência à insulina na clínica diária	19
Princípios para orientação nutricional no diabetes <i>mellitus</i>	22
Como prescrever o exercício no tratamento do diabetes <i>mellitus</i>	26
Medicamentos orais no tratamento do diabetes <i>mellitus</i> : como selecioná-los de acordo com as características clínicas dos pacientes	30
Uso da insulina no tratamento do diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	37
Tratamento combinado: drogas orais e insulina no diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	42
Tratamento clínico da obesidade associada ao diabetes <i>mellitus</i>	46
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 no jovem	54
Caracterização da síndrome metabólica associada ao diabetes <i>mellitus</i>	58
Tratamento da hiperglicemia pós-prandial no diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	63
Uso da insulina no tratamento do diabetes <i>mellitus</i> tipo 1	70
Tratamento de crianças e adolescentes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 1	74
Alvos no controle clínico e metabólico de crianças e adolescentes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 1	80
Métodos para monitorar o tratamento da hiperglicemia	84
Tratamento da hipertensão arterial no diabetes <i>mellitus</i>	87
Tratamento da dislipidemia associada ao diabetes <i>mellitus</i>	91
Uso de antiagregantes plaquetários no tratamento do diabetes <i>mellitus</i>	94
Prevenção primária e secundária da doença macrovascular no paciente com diabetes <i>mellitus</i>	97
Diagnóstico de isquemia miocárdica silenciosa no paciente diabético	99
Retinopatia diabética	104
Tratamento da nefropatia diabética	107
Neuropatia diabética	112
Diagnóstico precoce do pé diabético	116
Diabetes <i>mellitus</i> gestacional: diagnóstico, tratamento e acompanhamento pós-gestacional	120
Tratamento do paciente idoso diabético	124
Crises hiperglicêmicas agudas no diabetes <i>mellitus</i>	128
Diagnóstico, classificação e tratamento das hipoglicemias	132
Aplicação de insulina	136
Tratamento com insulina em pacientes internados	140
Preparo pré e pós-operatório do paciente com diabetes <i>mellitus</i>	142
Cirurgia bariátrica no paciente diabético	146
Transplante de pâncreas	150
Indicações e uso da bomba de infusão de insulina	152
Educação do paciente com diabetes <i>mellitus</i>	156
Transtornos alimentares no paciente diabético: diagnóstico e conduta	159
Colônia de férias educativa para jovens diabéticos	163

EXPEDIENTE

Editor: Newton Marins; Diretor de arte: Hélio Malka Y Negri; Coordenadora editorial: Jane Castelo; Revisora-chefe: Claudia Gouvêa; Revisão: Leila Dias e Jeová Pereira; Projeto gráfico e Diagramação: Ana Paula Pessoa; Jornalista responsável: Carlos Macêdo – Reg. 12.918. Registro no INPI em andamento. Toda correspondência deve ser dirigida a: Av. Paulo de Frontin 707 • CEP 20261-241 • Rio de Janeiro-RJ • Telefax: (21) 2502-7405 • e-mail: editora@diagraphic.com.br • www.diagraphic.com.br. As matérias assinadas, bem como suas respectivas fotos de conteúdo científico, são de responsabilidade dos autores, não refletindo necessariamente a posição da editora, nem dos laboratórios patrocinadores. Distribuição exclusiva à classe médica.

Uma publicação de



GRAUS DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

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

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

Grau de recomendação	Nível de evidência	Tratamento/prevenção – etiologia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial/prevalência de sintomas
A	1A	Revisão sistemática (com homogeneidade) de ensaios clínicos controlados e randomizados	Revisão sistemática (com homogeneidade) de coortes desde o início da doença. Critério prognóstico validado em diversas populações	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos nível 1. Critério diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudo de coorte (contemporânea ou prospectiva)
	1B	Ensaio clínico controlado e randomizado com intervalo de confiança estreito	Coorte, desde o início da doença, com perda < 20%. Critério prognóstico validado em uma única população	Coorte validada, com bom padrão de referência. Critério diagnóstico testado em um único centro clínico	Estudo de coorte (contemporânea ou prospectiva) com poucas perdas
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”	Série de casos do tipo “tudo ou nada”	Sensibilidade e especificidade próximas de 100%	Série de casos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos de coorte	Revisão sistemática (com homogeneidade) de coortes históricas (retrospectivas) ou de seguimento de casos não-tratados de grupo controle de ensaio clínico randomizado	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível > 2	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos sobre diagnóstico diferencial de nível ≥ 2B
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)	Estudo de coorte histórica. Seguimento de pacientes não-tratados de grupo controle de ensaio clínico randomizado. Critério prognóstico derivado ou validado somente em amostras fragmentadas	Coorte exploratória com bom padrão de referência. Critério diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados	Estudo de coorte histórica (coorte retrospectiva) ou com seguimento casos comprometido (número grande de perdas)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (outcomes research). Estudo ecológico	Observação de evoluções clínicas (outcomes research)		Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos caso-controle		Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível ≥ 3B	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos de nível ≥ 3B
	3B	Estudo caso-controle		Seleção não-consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente	Coorte com seleção não-consecutiva de casos, ou população de estudo muito limitada
C	4	Relato de casos (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)	Série de casos (e coorte prognóstica de menor qualidade)	Estudo caso-controle; ou padrão de referência pobre ou não-independente	Série de casos, ou padrão de referência superado
D	5	Opinião de especialista sem avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)			

Epidemiologia do DIABETES *MELLITUS*

1. A MAGNITUDE DO PROBLEMA

Uma epidemia de diabetes *mellitus* (DM) está em curso. Em 1985 estimava-se que existissem 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 no ano 2030. Cerca de dois terços desses indivíduos com DM vivem nos países em desenvolvimento, onde a epidemia tem maior intensidade, com crescente proporção de pessoas afetadas em grupos etários mais jovens⁽¹⁾ (B, 3).

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 do paciente com DM. Quantificar a prevalência de DM e o número de pessoas diabéticas, no presente e no futuro, é importante para permitir uma forma racional de planejamento e alocação de recursos.

No Brasil, no final dos anos 1980, a prevalência de DM na população adulta foi estimada em 7,6%⁽²⁾; dados mais recentes apontam para taxas mais elevadas, como 12,1% no estudo de Ribeirão Preto, SP⁽³⁾. Estima-se que em 2005 existam em torno de 8 milhões de indivíduos com DM no Brasil (B, 3).

A influência da idade na prevalência de DM e na tolerância à glicose diminuída foi bem evidenciada pelo Estudo Multicêntrico sobre a Prevalência do Diabetes no Brasil⁽²⁾, no qual se observou variação de 2,7% para a faixa etária de 30-59 anos e de 17,4% para a de 60-69 anos, ou seja, um aumento de 6,4 vezes.

Existem marcantes diferenças na prevalência do DM entre diversos países e grupos étnicos. As taxas mais elevadas foram descritas

para Nauru, na Oceania, e para os índios Pima, no Arizona, EUA, onde praticamente metade da população adulta apresenta DM.

Outros aspectos a serem destacado são as repercussões de mudanças no estilo de vida, em curto período de tempo, em grupos de migrantes. No Brasil, estudo realizado na comunidade nipo-brasileira mostrou aumento vertiginoso na prevalência do 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 uma provável suscetibilidade genética⁽⁴⁾ (B, 3).

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

No mundo, o número de mortes atribuídas ao DM está em torno de 800 mil; entretanto é fato bem estabelecido que essa quantidade de óbitos é consideravelmente subestimada. Frequentemente o DM não é mencionado na declaração de óbito pelo fato de serem suas complicações, particularmente as cardiovasculares e cerebrovasculares, as causas da morte. E são essas causas que figuram nas estatísticas de mortalidade. Uma figura mais realista sugere cerca de 4 milhões de óbitos anuais relacionados à presença dessa doença, com importante

contribuição de complicações cardiovasculares. Isso corresponde a aproximadamente 9% do total mundial de mortes. A maioria desses óbitos é prematura, ocorrendo quando os indivíduos estão contribuindo economicamente para a sociedade.

Dados brasileiros mostram que as taxas de mortalidade por DM (por 100 mil habitantes) apresentam acentuado aumento com o progredir da idade, variando de 0,58 para a faixa etária de 0-29 anos até 181,1 para a de 60 anos ou mais, ou seja, um gradiente superior a 300 vezes. 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 existe menção ao DM na declaração de óbito, mostram que a taxa de mortalidade por essa enfermidade aumenta até 6,4 vezes⁽⁶⁾. Analisando 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 dos seus portadores, através do Disability Adjusted Life of Years (DALY), anos de vida perdidos ajustados por incapacidade, verifica-se que em 1999 o DM apresentava uma 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⁽⁷⁾. Nessa comparação deve-se levar em conta que o DM, como única entidade, está sendo comparado com grupos de doenças e, mesmo assim, pode ser notada a sua importância (B, 4).

Sua natureza crônica, a gravidade de suas 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. Os custos dos cuidados de saúde para um indivíduo com DM nos EUA foi estimado em duas a três vezes maior do que o de um sem a doença.

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 diabetes e

suas famílias, e são difíceis de serem quantificados.

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 estão em torno de 3,9 bilhões de dólares americanos, em comparação com 0,8 bilhão para a Argentina e 2 bilhões para o México⁽⁸⁾.

Inúmeros indivíduos diabéticos são incapazes de continuar a trabalhar em decorrência das complicações crônicas, ou ficam com alguma limitação no seu desempenho profissional. Estimar o custo social dessa perda de produtividade não é fácil. Entretanto, em algumas situações nas quais essa estimativa tem sido feita, esses custos são equivalentes ou mesmo superiores aos diretos com a saúde. Por exemplo, em 1997, as estimativas para os EUA dos custos diretos para o tratamento do DM foram de US\$ 44 bilhões em comparação com US\$ 54 bilhões para os custos indiretos. Combinando as estimativas para 25 países latino-americanos, pode-se inferir que os custos decorrentes da perda de produção pela presença do DM podem ser cinco vezes maiores do que os diretos⁽⁸⁾. Isso se deveria ao acesso limitado à boa assistência à saúde, com conseqüente elevada incidência de complicações, incapacitações e morte prematura (B, 4).

2. PREVENÇÃO

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

A prevenção primária protege indivíduos suscetíveis de desenvolverem o DM. Ela tem impacto por reduzir ou retardar tanto a necessidade de atenção à saúde como a de tratar as complicações do DM.

Atualmente, a prevenção primária do DM1 não tem uma base racional que possa ser aplicada a toda a 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 introdução do leite de vaca nos primeiros três meses de vida. Entretanto o recrutamento de indivi-

duos de maior risco para participar de ensaios clínicos é justificável. As intervenções propostas têm se baseado em imunomodulação ou imunossupressão.

Quanto ao DM2, no qual a maioria dos indivíduos também apresenta obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia, e a hipersulinemia seria o elo de ligação entre esses distúrbios metabólicos há necessidade de intervenções abrangendo essas múltiplas anormalidades metabólicas.

Existem evidências de que as alterações no estilo de vida, com ênfase na alimentação e na redução da atividade física, estão associadas ao acentuado aumento na prevalência do DM2. Os programas de prevenção primária do DM2 têm se baseado em intervenções na dieta e na prática da atividade física, visando a combater o excesso de peso. Os resultados do Diabetes Prevention Program (DPP)⁽⁹⁾ demonstraram redução de 58% na incidência de casos de DM através do estímulo a uma dieta saudável e à prática de atividades físicas, sendo essa intervenção mais efetiva do que o uso de metformina. O Finnish Diabetes Prevention Study (DPS)⁽¹⁰⁾ mostrou que uma redução do peso em torno de 3 a 4kg em quatro anos reduziu a incidência do DM em 58%. 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, foi associado a redução de 91% na incidência de DM e de 88% nos casos com história familiar de DM⁽¹¹⁾ (B, 1).

Quanto à prevenção secundária, existem evidências de que o controle metabólico estrito tem papel importante na prevenção do surgimento ou da progressão de suas complicações crônicas, conforme ficou demonstrado pelo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)⁽¹²⁾ para o DM1 e pelo United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)⁽¹³⁾ para o DM2 (B, 1).

Outras medidas importantes na prevenção secundária⁽¹⁴⁾ são:

- tratamento da hipertensão arterial e da dislipidemia, o que reduz substancialmente o risco de complicações do DM (B, 1);
- prevenção de ulcerações nos pés e de amputações de membros inferiores através de cuidados específicos que podem reduzir tanto a frequência e a duração de hospitalizações como, em 50%, a incidência de amputações (B, 2);

- rastreamento para diagnóstico e tratamento precoce da retinopatia, que apresenta grande vantagem do ponto de vista custo-efetivo, dada a importante repercussão nos custos diretos, indiretos e intangíveis da cegueira (B, 2);
- rastreamento para microalbuminúria é um procedimento recomendável para prevenir ou retardar a progressão da insuficiência renal, permitindo intervir mais precocemente no curso natural da doença renal (B, 3);
- medidas para reduzir o consumo de cigarro também auxiliam no controle do DM, visto que o tabagismo é associado a mau controle do DM e intensamente associado causalmente com hipertensão e doença cardiovascular em pessoas com ou sem DM⁽¹⁵⁾(A, 1).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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. 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*. 15(11): 1509-16, 1992.
3. 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. *Sao Paulo Med J*. 2003; 121(6): 224-30.
4. 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.
5. 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.
6. Franco LJ. Um problema de saúde pública. *Epidemiologia*. In: Oliveira JEP, Milech A, editors. *Diabetes mellitus: clínica, diagnóstico, tratamento multidisciplinar*. São Paulo: Editora Atheneu; 2004. cap. 4, p. 19-32.
7. Schramm JMA, Oliveira AF, Leite IC, Valente JG, Gadelha AMJ, Portela MC, Campos MR. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2004; 9(4): 897-908.
8. 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.
9. 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.
10. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Hanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S; 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.
11. Hu EB, Manson JE, Stamper MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001; 345(11): 790-7.
12. 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.
13. 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.
14. World Health Organization. Diabetes: the cost of diabetes. WHO fact sheet. September 2002. n. 236.
15. World Health Organization. The World Health Organization Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva, WHO, 2002.

Classificação etiológica do DIABETES MELLITUS

1. INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) não é uma única doença, mas um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresentam em comum a hiperglicemia. Essa hiperglicemia é o resultado de defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambos.

A classificação atual do DM é baseada na etiologia e não no tipo de tratamento, portanto os termos diabetes *mellitus* insulínodpendente e diabetes *mellitus* insulínoindependente devem ser eliminados. A classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS)⁽¹⁾ e pela Associação Americana de Diabetes (ADA)⁽²⁾ e aqui recomendada inclui quatro classes clínicas: DM tipo 1, DM tipo 2, outros tipos específicos de DM e diabetes *mellitus* gestacional (**Tabela 1**). Ainda existem duas categorias, referidas como pré-diabetes, que são a *glicemia de jejum alterada* e a *tolerância à glicose diminuída*. Essas categorias não são entidades clínicas, mas fatores de risco para o desenvolvimento do DM e de doenças cardiovasculares (DCV).

2. DIABETES MELLITUS TIPO 1

O DM tipo 1 (DM1), forma presente em 5%-10% dos casos, é o resultado de uma destruição das células beta pancreáticas com conseqüente deficiência de insulina. Na maioria dos casos essa destruição das células beta é mediada por auto-imunidade, porém existem casos em que não há evidências de processo auto-imune, sendo, portanto, referida como forma idiopática do DM1. Os marcadores de auto-imunidade são os auto-anticorpos: anti-insulina, antidescarboxilase do ácido glutâmico (GAD 65) e antitirosina-fosfatases (IA2 e IA2B)⁽³⁻⁵⁾. 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 a hiperglicemia é detectada. Além do componente auto-imune, o DM1 apresenta forte associação com determinados genes do sistema antígeno leucocitário humano (HLA), alelos esses que podem ser predisponentes ou protetores para o desenvolvimento da doença⁽⁶⁾.

TABELA 1 – Classificação etiológica do DM

DM1
▪ Auto-imune
▪ Idiopático
DM2
Outros tipos específicos de DM
Diabetes <i>mellitus</i> gestacional

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

O DM1 idiopático corresponde a uma minoria dos casos. Caracteriza-se pela ausência de marcadores de auto-imunidade 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 auto-anticorpos não é disponível em todos os centros, a classificação etiológica do DM1 nas subcategorias auto-imune e idiopático pode não ser sempre possível.

3. DIABETES MELLITUS TIPO 2

O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é a forma presente em 90%-95% dos casos e caracteriza-se por defeitos na ação e na 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 cetoadose raramente desenvolve-se espontaneamente, ocorrendo apenas quando associada a outras condições como infecções. O DM2 pode ocorrer em qualquer idade, mas é geralmente diagnosticado após os 40 anos. Os pacientes não são dependentes de insulina exógena para sobrevivência, porém podem necessitar de tratamento com insulina para a obtenção de um controle metabólico adequado.

Diferentemente do DM1 auto-imune não há indicadores específicos para o DM2. Existem 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 uma mudança para uma classificação mais definitiva em *outros tipos específicos de DM*.

4. 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**.

5. DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

É 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

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 tipo A
- Leprechaunismo
- Síndrome de Rabson-Mendenhall
- DM lipoatrófico
- Outros

Doenças do pâncreas exócrino

- Pancreatite
- Pancreatectomia ou trauma
- Neoplasia
- Fibrose cística
- Pancreatopatia fibrocalculosa
- Outros

Endocrinopatias

- Acromegalia
- Síndrome de Cushing
- Glucagonoma
- Feocromocitoma
- Somatostinoma
- Aldosteronoma
- Outros

Induzido por medicamentos ou agentes químicos

- Determinadas toxinas
- Pentamidina
- Ácido nicotínico
- Glicocorticóides
- Hormônio tireoidiano
- Diazóxido
- Agonistas betadrenérgicos
- Tiazídicos
- Interferon alfa
- Outros

Infecções

- Rubéola congênita
- Citomegalovírus
- Outros

Formas incomuns de DM auto-imune

- Síndrome *stiff man*
- Anticorpos anti-receptores 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.

não ter sido diagnosticada. Similar ao DM2, o DM gestacional é associado tanto a resistência à insulina quanto à diminuição da função das células beta⁽⁷⁾. O DM gestacional ocorre

em 1%-14% de todas as gestações, dependendo da população estudada, e é associado a aumento de morbidade e mortalidade perinatal⁽⁸⁾. Pacientes com DM gestacional devem

ser reavaliadas quatro a seis semanas após o parto e reclassificadas 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 um risco de 17%-63% de desenvolvimento de DM2 dentro de 5-16 anos após o parto⁽⁹⁾.

6. PRÉ-DIABETES

Refere-se a um estado intermediário entre a homeostase normal da glicose e o DM. A categoria *glicemia de jejum alterada* refere-se às concentrações de glicemia de jejum que são inferiores ao critério diagnóstico para o DM, porém mais elevadas do 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 através do teste oral de tolerância à glicose (TOTG), que inclui a determinação da glicemia de jejum e de 2 horas após a sobrecarga com 75g de glicose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 1998; 21 Suppl 1: S5.
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-dependent 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. Todd JA, Bell JI, McDevin HO. HLA-DQB gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. Nature. 1987; 329: 599.
7. Kuhl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM: implications for diagnosis and management. Diabetes. 1991; 40: 18.
8. Coustan DR. Gestational diabetes. Diabetes in America. In: National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2 ed. NIH Publicação nº 95-1468. Bethesda: NIDDK; 1995. p. 703-17.
9. Hanna FWF, Peters JR. Screening for gestational diabetes: past, present and future. Diabet Med. 2002; 19: 351.

Métodos e critérios para o diagnóstico de DIABETES MELLITUS

1. INTRODUÇÃO

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

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

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

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

- sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal acrescidos de glicemia casual acima de 200mg/dl. Compreende-se por glicemia casual aquela realizada a qualquer hora do dia, independentemente do horário das refeições (A, 1)^(1, 2);
- glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl (7 milimols). Em caso de pequenas elevações da glicemia, o diagnóstico deve ser confirmado pela repetição do teste em outro dia (A, 1)⁽¹⁻²⁾;
- glicemia de 2 horas pós-sobrecarga de 75g de glicose acima de 200mg/dl (A, 1)^(1, 2).

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

É reconhecido 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⁽⁷⁾. Nesses casos foram consideradas as categorias de glicemia de jejum alterada e tolerância à glicose diminuída, cujos critérios são apresentado a seguir.

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

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

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

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

2. GLICEMIA DE JEJUM ALTERADA

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

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

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

- período de jejum entre 10 e 16 horas;

- ingestão de pelo menos 150g de glicídios nos três dias anteriores à realização do teste;
- atividade física normal;
- comunicar a presença de infecções, ingestão de medicamentos ou inatividade;
- utilizar 1,75g de glicose por quilograma de peso até o máximo de 75g⁽⁸⁾.

A hemoglobina glicada mostrou-se inferior às glicemias de jejum e pós-prandial para o diagnóstico de diabetes *mellitus*⁽²⁾. As fitas com reagentes não são tão precisas quanto as dosagens plasmáticas e não devem ser usadas para o diagnóstico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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 HbA_{1c} 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. 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.
7. American Diabetes Association. Guide to diagnosis and classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes Care*. 1997; 20 Suppl: 215-25.
8. Bennet PH. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. In: Kahn CR, Weir GC, editors. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 13 ed. EEUU: Editora Lea e Febiger Philadelphia, 1994. p. 193-215.

Aspectos clínicos e laboratoriais da HEMOGLOBINA GLICADA

1. CONCEITO DE HEMOGLOBINA GLICADA

O termo genérico *hemoglobina glicada* refere-se a um conjunto de substâncias formadas com base em reações entre a hemoglobina normal do adulto, a hemoglobina A (HbA) e alguns açúcares. Em termos de avaliação do controle do diabetes, a fração A1C (HbA1c) é a mais importante e a mais estudada, tendo sido referendada pelos dois estudos mais importantes da atualidade: o Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) e o UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Dependendo do método de análise laboratorial, a fração A1C corresponde a cerca de 3% a 6% da HbA total em pessoas normais, alcançando até 20% ou mais em diabéticos muito mal controlados. No indivíduo normal, a fração HbA1c representa aproximadamente 80% da hemoglobina A1 total (HbA1). Os outros 20% correspondem às frações HbA1a1, HbA1a2 e HbA1b. A hemoglobina glicada (que é o termo bioquimicamente correto) também é conhecida como hemoglobina glicosilada, glicoemoglobina ou simplesmente A1C.

2. UTILIDADE CLÍNICA DOS TESTES DE A1C

O nível de A1C reflete a glicemia média de um indivíduo durante os dois a três meses anteriores à data de realização do teste e, assim, tem grande utilidade na avaliação do nível de controle glicêmico e da eficácia do tratamento vigente. Por outro lado, os testes de glicemia refletem o nível de glicose sanguínea no exa-

to momento da realização do teste. Para uma avaliação mais global e mais clinicamente fundamentada do controle glicêmico, ambos os métodos são importantes, uma vez que as informações que fornecem se complementam.

A hemoglobina glicada deve ser medida rotineiramente em todos os pacientes com diabetes *mellitus* (DM) para documentar o grau de controle glicêmico. As metas de tratamento devem ser baseadas em resultados de estudos clínicos prospectivos e randomizados, como o DCCT e o UKPDS. Esses estudos mostraram relação entre o controle glicêmico, quantificado por determinações seriadas de A1C, e os riscos de desenvolvimento e progressão das complicações crônicas do diabetes (grau de recomendação e nível de evidência A-1).

3. CORRELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE A1C E OS DE GLICEMIA

O controle glicêmico é mais bem avaliado pela combinação dos resultados da automonitorização domiciliar da glicemia e dos níveis de A1C. A **Tabela 1** mostra a correlação entre o nível de A1C e os níveis médios de glicemia vigentes nos dois a três meses anteriores ao teste.

4. FREQUÊNCIA RECOMENDADA PARA A REALIZAÇÃO DOS TESTES DE A1C

Os testes de A1C devem ser realizados pelo menos duas vezes ao ano por todos os diabéti-

TABELA 1 – Correlação entre os níveis de hemoglobina glicada e os níveis médios de glicemia dos últimos dois a três meses anteriores ao teste

Nível de hemoglobina glicada (%)	Glicemia média correspondente (mg/dl)	Nível de hemoglobina glicada (%)	Glicemia média correspondente (mg/dl)
5	100	9	240
6	135	10	275
7	170	11	310
8	205	12	345

cos e quatro vezes por ano (a cada três meses) para pacientes que se submeterem a alterações do esquema terapêutico ou que não estejam atingindo os objetivos recomendados com o tratamento vigente (grau de recomendação e nível de evidência A-4).

5. NÍVEIS RECOMENDADOS DE A1C

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 por objetivos define 7% como o limite superior recomendado, acima do qual está indicada a revisão do esquema terapêutico em vigor, principalmente em se considerando que é a partir do nível de 7% que o risco de retinopatia, nefropatia, neuropatia e microalbuminúria começa efetivamente a apresentar progressão significativa. A **Tabela 2** mostra as recomendações da American Diabetes Association (ADA) publicadas em janeiro de 2007. De acordo com a ADA, a meta de A1C < 7% está adequada para sinalizar a necessidade de ação suplementar na conduta terapêutica do DM2. Por outro lado, a meta de A1C < 6,5% é a recomendação da União Européia (UEE), da Federação Internacional de Diabetes (IDF) e da American Association of Clinical Endocrinologists (AACE). Em concordância com essas sociedades médicas, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), em suas novas diretrizes para o controle glicêmico do diabetes tipo 2, também adotou a meta de A1C < 6,5%. Ressalte-se ainda que a SBD mantém a recomendação para que os níveis de A1C sejam mantidos nos valores mais baixos possíveis, sem aumentar desnecessariamente o risco de hipoglicemias, particularmente em pacientes insulinizados.

6. NÍVEIS RECOMENDADOS DE A1C A POPULAÇÕES ESPECIAIS

Os níveis recomendados de A1C podem ser distintos dos 7% indicados para portadores adultos de diabetes. Para crianças e adolescentes, por exemplo, os níveis recomendados são: a) de até 8% na faixa pré-puberal; b) < 8,5% na faixa puberal; c) < 7% na fase final da puberdade e em adultos. Para os idosos, o nível de A1C deve ser individualizado de acordo com as condições clínicas de cada paciente. Um nível de A1C de 8% ou até superior pode ser aconselhado para idosos já fragilizados, indivíduos com esperança de vida limitada e outros pacientes nos quais os riscos de um controle glicêmico mais intensivo sejam maiores do que os benefícios potenciais

do controle estrito. As 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 do diabetes no período pré-concepção e no primeiro trimestre da gestação. Por isso níveis mais rígidos de A1C (< 6%) podem estar perfeitamente adequados para gestantes diabéticas. É importante salientar que durante a gestação a A1C não deve ser utilizada como parâmetro de avaliação do controle glicêmico, tendo-se em vista que a alteração dos níveis de A1C pode demorar dois meses ou mais para refletir a inadequação do controle glicêmico.

7. IMPACTO DO MÉTODO LABORATORIAL UTILIZADO SOBRE A INTERPRETAÇÃO DO RESULTADO DO TESTE DE A1C

A meta de se atingir um nível de A1C < 7% foi validada pelo método utilizado nos estudos DCCT e UKPDS com base no método laboratorial de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), cuja denominação, em inglês, é *high performance liquid chromatography* (HPLC). A CLAE mede exatamente o conteúdo de HbA1c, ao contrário de muitos métodos que mensuram a hemoglobina

TABELA 2 – Recomendações e níveis de evidência sobre o controle da hemoglobina glicada em pacientes diabéticos

Recomendação da ADA (2007)	Nível de evidência	
	ADA	SBD
A diminuição dos níveis de A1C está associada a redução de complicações microvasculares e neuropáticas do diabetes	A	1
A diminuição dos níveis de A1C está associada possivelmente a redução da doença macrovascular	B	2
O objetivo de A1C para pacientes em geral é A1C < 7%*	B	2
O objetivo de A1C para pacientes individuais é uma A1C o mais próxima possível do normal (< 6%) sem hipoglicemia significativa	E	4
Objetivos de tratamentos menos estritos podem ser apropriados para pacientes com história de hipoglicemia severa, pacientes com expectativas de vida limitadas, crianças muito jovens e idosos, além de indivíduos com co-morbidades	E	4
O controle rígido da glicemia com insulina pode reduzir a morbidade em pacientes com doenças agudas graves no período perioperatório, após infarto do miocárdio e durante a gravidez	B	2

Observação: os critérios da ADA para níveis de evidência (A, B, C e E) correspondem, respectivamente, aos níveis de evidência da SBD (1, 2, 3 e 4).

ADA: American Diabetes Association; SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes.

* Em conformidade com a UEE, IDF, AACE, a SBD recomenda como meta A1C < 6,5%.

A1 total e/ou outras frações que não a A1C. Na realidade, entre os vários métodos laboratoriais disponíveis para a realização do teste de A1C, alguns são suficientemente específicos para poderem ser classificados como *rastreáveis* ou comparáveis ao método original de CLAE referendado pelos estudos mencionados. Em princípio, os laboratórios clínicos deveriam informar o método laboratorial utilizado e também se ele é ou não rastreável pelo método designado como referência do DCCT. Na prática, entretanto, isso não acontece; muitos laboratórios que utilizam métodos não-rastreáveis sonegam ao paciente e ao médico essa informação. Para as técnicas não-rastreáveis ao DCCT, a meta recomendada de A1C < 7% não se aplica, devendo ser substituída pela recomendação de um limite máximo de 1% acima do valor máximo normal para cada método. O National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) mantém uma relação permanentemente atualizada das técnicas laboratoriais consideradas com rastreamento de desempenho analítico ao método utilizado no DCCT. Para consultar se o método utilizado pelo laboratório é ou não certificado pelo NGSP como rastreável ao DCCT, o interessado pode consultar, pela internet, o site dessa instituição (www.missouri.edu/~diabetes/ngsp.html).

Apesar de alguns trabalhos terem demonstrado correlação entre as duas medidas⁽⁵⁾, a relação precisa entre A1C e glicemias ainda é alvo de discussões. A vida média da hemácia, célula que carrega a hemoglobina, é de 120 dias, portanto o valor de HbA1c reflete a glicemia nos 120 dias anteriores. Entretanto a contribuição das glicemias nos últimos 30 dias colabora com 50% do resultado final, enquanto as glicemias do período dos 90 a 120

dias anteriores têm peso menor, determinando apenas 10% do valor da HbA1c.

Devido à importância da medida como parâmetro de controle de longo prazo, a ADA e a European Association for the Study of Diabetes (EASD), assim como a entidade voltada para os estudos da química aplicada a laboratórios em medicina (International Federation of Clinical Chemists [IFCC]), estão conduzindo um grande estudo internacional com o objetivo de definir melhor essa relação entre glicemias e HbA1c. O estudo visa a padronização internacional do método, posto que ainda hoje existem mais de 30 metodologias laboratoriais diferentes disponíveis, o que torna difícil comparar os resultados. Por questões técnicas, a orientação é que o resultado deva ser disponibilizado como mmol/mol, ao invés de %. Assim, por exemplo, uma HbA1c de 8% seria equivalente a 65mmol/mol, havendo uma equação própria para essa conversão. Portanto, em breve, teremos uma metodologia globalmente padronizada, cuja correlação com a glicemia plasmática está sendo estabelecida e permitirá que o resultado da HbA1c possa inclusive ser liberado também como medida de glicemia

média (um valor correspondente em mg/dl), aproximando-se da realidade do dia-a-dia do paciente.

8. RESTRIÇÕES DO MÉTODO E INTERFERÊNCIAS ANALÍTICAS

Como a A1C reflete a média de glicemias num determinado período de tempo, podem ocorrer situações em que o paciente apresente, sistematicamente, períodos contínuos e alternantes de hiperglicemia e hipoglicemia significativas, de tal forma que a glicemia média de um determinado período acabe ficando dentro dos parâmetros normais, ou seja, apesar da predominância de períodos de hiper ou hipoglicemia, o nível de A1C acaba se mantendo dentro de limites aceitáveis. Por isso é importante a avaliação sistemática da glicemia em vários períodos do dia para se comprovar a validade da correlação entre o nível de A1C e a real situação clínica do paciente. A **Tabela 3** mostra a relação de interferentes analíticos que podem impactar a validade dos resultados dos níveis de A1C.

Tabela 3 – Interferentes analíticos que podem alterar os resultados reais do teste de hemoglobina glicada

Situação clínica interferente	Impacto sobre o nível de hemoglobina glicada
Anemia hemolítica ou estados hemorrágicos	↓
Anemia por carência de ferro, vitamina B ₁₂ ou ácido fólico	↑
Presença de grandes quantidades de vitaminas C e E no sangue	↓
Aumento de triglicérides, bilirrubinas e uréia	↑
Presença de hemoglobinas anormais ou variantes (hemoglobinas S, C etc.)	↑ ou ↓

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada (A1C); Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD); Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM); Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML); Associação Latino-Americana de Diabetes (ALAD); Federação Nacional das Associações e Entidades de Diabetes (FENAD). A importância da hemoglobina glicada (A1C) para a avaliação do controle glicêmico em pacientes com diabetes *mellitus*: aspectos clínicos e laboratoriais. Posicionamento Oficial 2004.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Position Statement. Diabetes Care. 2007; 30(suppl. 1): S4-S41.
- Camargo JL, Gross JL. Conditions associated with very low values of glycohemoglobin measured by the HPLC method. J Clin Pathol. 2004; 57: 346-9.
- Lamounier R. Estudo Internacional padronizará medida em hemoglobina glicada. Sociedade Brasileira de Diabetes. Observatório Científico. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br>>.
- Rohlfing C, et al. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care. 2002; 25(2): 275-8.

Análise dos marcadores de resistência à insulina na CLÍNICA DIÁRIA

1. INTRODUÇÃO

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* tipo 2 (DM2); alguns tipos de dislipidemia; hipertensão arterial; esteato-hepatite não-alcoólica; doenças neurodegenerativas; algumas neoplasias, como de mama, pâncreas e cólon; e um risco cardiovascular aumentado em duas a quatro vezes. Assim, tornou-se importante na prática clínica estabelecer se um paciente tem 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. Desse, o mais amplamente utilizado é o índice *homeostasis model assessment – insulin resistance* (HOMA-IR). É calculado através da fórmula glicemia de jejum (mmol/l = mg/dl ÷ 18) × insulinemia de jejum (μU/ml)/22,5.

2. CRITÉRIOS PARA DEFINIÇÃO DE RESISTÊNCIA À INSULINA

Estudo recente realizado por Stern *et al.*⁽¹⁾ 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 através de três modelos:

Modelo 1 – utiliza índice de massa corporal (IMC) e/ou HOMA-IR

- a) IMC > 28,9kg/m² ou
- b) HOMA-IR > 4,65 ou
- c) IMC > 27,5kg/m² e HOMA-IR > 3,6.

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

Modelo 2 – utiliza só critérios clínicos

- a) IMC > 28,7kg/m² ou
- b) IMC > 27kg/m² e história familiar de DM.

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

Modelo 3 – utiliza variáveis clínicas e determinações de lipídeos

- a) IMC > 28,7kg/m² ou
- b) IMC > 27kg/m² e história familiar de DM ou

c) história familiar de DM negativa, mas triglicérides (TG) > 2,44mmol/l.

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 indivíduos 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.

3. RESISTÊNCIA À INSULINA E RISCO CARDIOVASCULAR

Nos últimos anos, diversos estudos epidemiológicos e fisiopatológicos demonstraram que indivíduos com resistência à insulina apresentam valores elevados de marcadores inflamatórios, destacando-se a proteína C-reativa (PCR) como o mais usado. Ainda não há consenso quanto ao uso desse marcador como medida adicional para o diagnóstico de resistência à insulina, e a maioria dos estudos aponta vantagens, ainda que reduzidas, de se associar essa determinação a outros critérios. Para a prática clínica, a utilização de PCR deve seguir as recomendações do Seminário de Marcadores Inflamatórios dos Centros de Prevenção e Controle de Doenças, da American Heart Association (AHA)⁽²⁾, as quais, entretanto, não são específicas para situações de resistência à insulina. São as seguintes as recomendações para a prática clínica:

1. a PCR de alta sensibilidade (PCR-as) é um marcador independente de risco, que pode ser usado na avaliação de pacientes em risco intermediário (10%-20% de risco de doença

coronariana em dez anos) para doença cardiovascular (DCV). PCR-as pode auxiliar a avaliação sequencial e o tratamento na prevenção primária de DCV. Os benefícios da terapia baseada nessa estratégia permanecem incertos (B, 2);

2. PCR-as é um marcador independente de risco e pode ser usado como parte de avaliação do risco coronariano global em adultos sem DCV. Os benefícios dessa estratégia permanecem incertos (C, 2);

3. PCR-as pode ser usada para motivar os pacientes a melhorar o comportamento e o estilo de vida. Os benefícios dessa estratégia permanecem incertos (C, 2);

4. em pacientes com níveis de PCR-as persistentemente muito elevados (> 10mg/l) após testes repetidos é necessária a avaliação de causas não-cardiovasculares (B, 2);

5. outros marcadores inflamatórios que não a PCR-as (citocinas, outros marcadores de fase aguda) não devem ser usados na determinação do risco coronariano (C, 3).

Finalmente, merece destaque a síndrome metabólica (SM), que tem como base fisiopatológica a resistência à insulina, mas que não é obrigatoriamente sinônimo dessa resistência hormonal. A presença de SM consegue prever o desenvolvimento futuro de DM2 e de doença coronariana. Há três definições de SM, mas duas são mais utilizadas em estudos clínicos: a do National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) e a da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Com base nos critérios do NCEP-ATP III, existe SM quem apresenta três dos cinco fatores de risco:

a) circunferência abdominal > 102cm em homens e > 88cm em mulheres;

b) hipertrigliceridemia $\geq$ 150mg/dl;

c) lipoproteína de alta densidade (HDL) < 40mg/dl para homens e < 50mg/dl para mulheres;

d) pressão arterial (PA) > 130/85mmHg ou uso de medicação anti-hipertensiva;

e) glicose plasmática de jejum > 110mg/dl.

Estudos recentes sugerem que é vantajoso utilizar marcadores de resistência à insulina (HOMA-IR) adicionalmente aos critérios de SM do NCEP para avaliar risco de DCV. Entretanto esses resultados precisam ser confirmados em múltiplos estudos envolvendo grande número de indivíduos.

O diagnóstico de SM com base nos critérios da OMS inclui:

1. em indivíduos com intolerância à glicose (TOTG ou de jejum), presença de dois ou mais dos seguintes fatores de risco:

a) hipertrigliceridemia $\geq$ 150mg/dl;

b) HDL < 35mg/dl para homens e < 39mg/dl para mulheres;

c) PA > 140/90mmHg ou uso de medicação anti-hipertensiva;

d) relação cintura/quadril (RCR) > 0,9 (homens) ou > 0,85 (mulheres) ou IMC > 30kg/m²;

e) microalbuminúria $\geq$ 20 μ g/min ou relação albumina/creatinina > 30mg/g;

2. em indivíduos sem intolerância à glicose, presença de dois dos critérios acima, associados a resistência à insulina (determinada pela insulina de jejum ou HOMA-IR).

Como o critério da OMS utiliza intolerância à glicose e/ou resistência à insulina, em alguns estudos populacionais ele parece prever melhor o desenvolvimento de DM2 ou de doença coronariana que o do NCEP.

4. CONCLUSÃO

Em resumo, podemos definir que um paciente tem resistência à insulina, na prática clínica, quando ele se enquadra nos critérios dos modelos 1, 2 ou 3 propostos por Stern *et al.*⁽¹⁾.

A SM, pelos critérios da OMS ou do NCEP, possibilita prever o aparecimento de DM2 e doença coronariana.

A SM, definida pelos critérios do NCEP, prediz melhor o aparecimento de DCV quando associada a determinações de resistência à insulina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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.
2. Smith SC, Anderson JL, Cannon RO, Fadi YY, Koenig W, Libby P, et al. CDC/AHA Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease. *Circulation*. 2004; 110: e550-e3.

Princípios para orientação nutricional no DIABETES *MELLITUS*

1. INTRODUÇÃO

A orientação nutricional e o estabelecimento de dieta para controle de pacientes com diabetes *mellitus* (DM) associados a mudanças no estilo de vida, incluindo a atividade física, são considerados terapias de primeira escolha (A, 1)^(1, 3, 8, 16).

Está comprovado que essa associação provoca uma melhora na sensibilidade à insulina, diminui os níveis plasmáticos de glicose, reduz de forma expressiva a circunferência abdominal e a gordura visceral, melhorando o perfil metabólico com redução nos níveis de LDL-C e triglicerídeos e aumento do HDL-C^(8, 12).

Diversos estudos em pacientes com DM fundamentam as condutas referentes à terapia nutricional e ao exercício físico como tratamento, que serão apresentadas a seguir.

2. TERAPIA NUTRICIONAL

A adoção de um plano alimentar saudável é fundamental no tratamento do DM^(1, 16). Para estabelecer as necessidades nutricionais do indivíduo, o primeiro passo é realizar uma avaliação nutricional detalhada, incluindo a determinação de índice de massa corporal, circunferência abdominal. Além disso, a determinação do perfil metabólico é muito importante para o estabelecimento da terapia nutricional do DM.

O plano alimentar deve ser individualizado e fornecer um valor calórico total (VCT) compatível com a obtenção e/ou a manutenção de peso corporal desejável. Para obesos

diabéticos, a dieta deve ser hipocalórica, com uma redução de 500kcal a 1.000kcal do gasto energético total (GET) diário previsto ou da anamnese alimentar, com o objetivo de promover perdas ponderais de 0,5kg a 1kg/semana. Um método prático para o cálculo do GET é utilizar 20kcal a 25kcal/kg peso atual/dia (A, 1). Não utilizar dietas inferiores a 800kcal, pois não são efetivas para a redução de peso (C, 4)^(1, 3, 16).

Em indivíduos resistentes à insulina, uma redução na ingestão energética e perda moderada de peso melhoram resistência à insulina e glicemia em curto prazo (A, 1)^(1, 5, 7, 8, 16).

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, pode produzir perda de peso em longo prazo em torno de 5%-7% do peso corporal (A, 1)^(1, 8, 12, 16). Dessa forma, exercícios e modificação comportamental são muito úteis como adjuntos a outras estratégias para perda e manutenção de peso (A, 1)^(1, 3, 16).

Dieta-padrão para redução de peso, quando feita de maneira isolada, é insuficiente para produzir perda de peso em longo prazo (A, 1)^(1, 8, 16). As recomendações de ingestão de calorias e macronutrientes estão sumariadas na **Tabela**.

2.1. Carboidratos

A adoção do modelo dietético Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) associado a uma intervenção no estilo de

vida pode aumentar a sensibilidade à insulina. Para os carboidratos, é recomendado o uso de hortaliças, leguminosas, grãos integrais e frutas, que devem ser consumidos dentro do contexto de uma dieta saudável (A, 1). O açúcar de mesa ou produtos contendo açúcar (fonte de frutose) podem eventualmente ser ingeridos no contexto de um plano alimentar saudável (A, 4). Como a sacarose não aumenta a glicemia mais que quantidades isocalóricas de amido, sacarose e alimentos contendo sacarose não necessitam ser restringidos por pessoas com DM; entretanto, deve ser substituída por outra fonte de carboidrato ou, se adicionada, deve ser compensada com doses adicionais de insulina ou outro medicamento hipoglicemiante (A, 1). Adoçantes não-nutritivos são seguros quando consumidos até o nível diário aceitável de ingestão, estabelecido pela Food and Drug Administration (FDA) (A, 1)^(1, 3, 5, 6, 16).

Em relação ao efeito do índice glicêmico dos carboidratos, podemos afirmar que a quantidade do carboidrato na refeição ou lanche é mais importante que a fonte ou tipo de carboidrato (A, 1)⁽¹³⁾. Embora dietas com baixo índice glicêmico possam reduzir a glicemia pós-prandial e o perfil lipídico, a capacidade dos indivíduos para manter essas dietas em longo prazo não está bem estabelecida. Não são encontradas evidências suficientes para recomendar o uso de alimentos de baixo índice glicêmico como estratégia primária no plano alimentar (B, 2)^(1, 3, 6, 16).

Carboidrato e gordura monoinsaturada juntos devem perfazer 60%-70% da ingestão energética⁽⁶⁾. Entretanto o perfil metabólico e a necessidade de perda de peso devem ser considerados quando se determina a quantidade de gordura monoinsaturada da dieta (B, 4)^(1, 3, 4, 7, 11, 16).

2.2. Fibras

É recomendado o consumo de fibras de no mínimo 20 gramas ao dia sob a forma de hortaliças, leguminosas, grãos integrais e frutas, que fornecem minerais, vitaminas e outros nutrientes essenciais para uma dieta saudável. Embora altas quantidades de fibras (50g/dia) mostrem efeitos benéficos sobre o controle glicêmico e lipídico,

TABELA – Composição do plano alimentar recomendado para indivíduos com diabetes mellitus

Macronutrientes	Ingestão recomendada
Valor calórico total (VCT)	De acordo com as necessidades do indivíduo
Carboidratos (CHO) ¹	60% a 70% CHO + ácidos graxos monoinsaturados (AGMI)
Sacarose	Sem restrição
Frutose	Não se recomenda adição nos alimentos
Fibra alimentar ²	Mínimo de 20g/dia
Gordura total (GT) ³	~ 30% do VCT ou 80% a 85% CHO + GT
Ácidos graxos saturados ⁴ (AGS)	< 10% das calorias totais
Ácidos graxos poliinsaturados ⁵ (AGPI)	Até 10% das calorias totais
AGMI ⁶	60% a 70% CHO + AGMI
Colesterol ⁷	< 300mg/dia
Proteína ⁸	15% a 20%

¹O total de porções diárias desse grupo de alimentos varia de acordo com o VCT do plano alimentar prescrito. Considerando que uma porção de carboidratos corresponde a uma fatia de pão de forma, ou meio pão francês, ou uma escumadeira rasa de arroz ou de macarrão, ou uma batata média, ou meia concha de feijão, por exemplo, mulheres com IMC > 27kg/m² e sedentárias poderão receber apenas seis porções/dia, enquanto homens ativos com peso normal poderão ingerir até 11 porções/dia; ²selecionar alimentos integrais ou minimamente processados com baixo índice glicêmico; ³devem ser evitados alimentos gordurosos em geral, como carnes gordas, embutidos, laticínios integrais, frituras, gordura de coco, molhos, cremes e doces ricos em gordura e alimentos refogados e temperados com excesso de óleo ou gordura; ⁴incluem os ácidos graxos saturados (C8-C16) e os ácidos graxos trans. Recomendar até 7% se LDL-C for > 100mg/dl; ⁵incluem os ácidos graxos ômega-3, que são encontrados em peixes como salmão, sardinha, cavala e arenque; ⁶o azeite de oliva possui 77% de AGMI e seu consumo é predominante na dieta mediterrânea; ⁷alguns indivíduos com LDL-C > 100mg/dl podem se beneficiar com uma ingestão diária de colesterol inferior a 200mg/dia; ⁸corresponde a duas porções pequenas de carne magra/dia, que podem ser substituídas pelas leguminosas (soja, grão de bico, feijões, lentilha, etc.) e duas a três porções diárias de leite desnatado ou queijo magro. O consumo de peixes deve ser incentivado por sua riqueza em ácidos graxos ômega-3. Os ovos também podem ser utilizados como substitutos da carne, respeitando-se o limite de duas gemas/semana, em função do teor de colesterol. Excessos protéicos devem ser evitados.

não é conhecido se a palatabilidade e os efeitos gastrointestinais colaterais dessa quantidade de fibras seriam aceitáveis pela população (A, 1). Assim, como para o público em geral, o consumo de fibra da dieta deve ser encorajado, entretanto não existe razão para recomendar que pessoas com DM consumam uma maior quantidade de fibra que outros indivíduos (A, 2)^(1, 3, 16).

2.3. Gorduras

A ingestão de gordura é inversamente associada a grande sensibilidade insulínica, não somente pela relação positiva com o peso corporal mas também pela qualidade da oferta de ácidos graxos (A, 1). Menos de 10% da ingestão energética diária deve ser derivada de gorduras saturadas^(1, 12, 14, 16). Algumas pessoas (indivíduos com LDL-C maior ou igual a 100mg/dl) podem se beneficiar reduzindo a ingestão de gordura

saturada para menos de 7% da ingestão energética diária (A, 1). Para reduzir o LDL-C, a ingestão energética derivada de gorduras saturadas pode ser reduzida, quando a perda de peso é desejável, ou substituída por carboidrato ou gordura monoinsaturada, quando perda de peso não é uma meta (B, 2)^(1, 3, 4, 11, 14, 16).

A ingestão de colesterol deve ser menor que 300mg/dia. Algumas pessoas (indivíduos com LDL-C maior ou igual a 100mg/dl) podem se beneficiar reduzindo o colesterol da dieta para menos de 200mg/dia (A, 1)^(1, 3, 14, 16).

A ingestão de gordura poliinsaturada deve perfazer aproximadamente 10% da ingestão energética diária (B, 3). Os ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 podem ser benéficos em especial no tratamento da hipertrigliceridemia grave em pessoas com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (A, 2). Duas ou três porções de peixe/semana devem ser recomendadas (B, 2)^(1, 3, 16).

Em algumas situações, como na hipertrigliceridemia ou quando o HDL-C for inferior ao desejável, pode ser aconselhável aumentar a quantidade de gordura monoinsaturada, reduzindo, nesse caso, a oferta de carboidratos^(4, 11). Essa substituição deve acontecer, mas deve-se atentar para a incorporação dos ácidos graxos monoinsaturados de forma aditiva ao plano alimentar, pois pode promover o aumento de peso. O uso de gordura em cotas inferiores a 15% do VCT pode diminuir o HDL-C e aumentar os níveis plasmáticos de glicose, insulina e triglicerídeos (B, 2)^(1, 3-5, 16).

Os ácidos graxos *trans* aumentam o LDL-C e os triglicerídeos e reduzem a fração do HDL-C. A maior contribuição desses ácidos graxos na dieta origina-se do consumo de óleos e gorduras hidrogenadas, margarinas duras e *shortenings* (gorduras industriais presentes em sorvetes, chocolates, produtos de padaria, salgadinhos do tipo *chips*, molhos para saladas, maionese, cremes para sobremesas e óleos para fritura industrial) e, em menor quantidade, de produtos lácteos e carnes bovinas e caprinas. Seu consumo deve ser reduzido (A, 2)^(1, 3, 16).

Dietas com quantidades reduzidas de lipídios, quando mantidas por longo tempo, contribuem com modesta perda de peso e melhora do perfil lipídico (A, 2)^(1, 12, 16).

2.4. Proteína

Recomenda-se uma ingestão diária de proteínas de 15%-20% do VCT. Em indivíduos com DM2 controlado, a ingestão protéica não aumenta a concentração de glicose plasmática, embora a proteína seja um potente estimulador da secreção de insulina tanto quanto o carboidrato (A, 2). Para pessoas com DM, especialmente aquelas que não têm um controle ótimo da glicose, a necessidade protéica pode ser maior que as preconizadas pela Recommended Dietary Allowance (RDA), mas nunca maior que a ingestão usual (B, 2)^(1, 3, 5, 16).

Para pessoas com DM, não existem evidências que sugiram que a ingestão habitual protéica (15% a 20% das necessidades diárias de energia) deva ser modificada caso a função renal esteja normal (A, 4)^(1, 3, 16).

Os efeitos a longo prazo de dietas com conteúdo protéico elevado e baixo em carboidrato são desconhecidos. Embora tais dietas possam promover perda de peso a curto prazo e melhora no perfil glicêmico, ainda não foi estabeleci-

do 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 de interesse (B, 4)^(1, 3, 16).

2.5. Vitaminas e minerais

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. Não há evidência clara do benefício do uso de suplementação de minerais e vitaminas em pessoas com DM que não apresentem deficiências. Exceções são feitas ao folato, para prevenção de defeitos do nascimento, e ao cálcio, para prevenir doença óssea (C, 2). Suplementação de rotina na dieta com antioxidantes não é aconselhada por causa das incertezas relacionadas a eficácia e segurança a longo prazo (C, 2)^(1, 3, 16).

2.6. Sal de cozinha

Deve ser limitado a 6g/dia. Devem ser evitados os alimentos processados, como embutidos, conservas, enlatados, defumados e salgadinhos de pacotes do tipo *snacks*. Ao contrário, temperos naturais como salsa, cebolinha e ervas aromáticas são recomendados em vez de condimentos industrializados (A, 1)^(1, 3, 16).

2.7. Álcool

Se o indivíduo opta por ingerir bebidas alcoólicas, deve fazê-lo no limite de uma dose para mulheres e duas para homens. Uma dose é definida como 360ml de cerveja, 150ml de vinho ou 45ml de bebida destilada (C, 2). Para reduzir o risco de hipoglicemia, bebidas alcoólicas devem ser consumidas com alimentos (C, 2)^(1, 3, 9, 16).

2.8. Recomendações alimentares complementares

Recomenda-se que o plano alimentar seja fracionado em seis refeições, sendo três principais e três lanches. Quanto à forma de

preparo dos alimentos, preferir os grelhados, assados, cozidos no vapor ou até mesmo crus. Os alimentos *diet* e *light* podem ser indicados no contexto do plano alimentar, e não utilizados de forma exclusiva. Devem-se respeitar as preferências individuais e o poder aquisitivo do paciente e da família (C, 4)^(1, 16).

3. SITUAÇÕES ESPECIAIS

3.1. Crianças e adolescentes

Planos alimentares individualizados e regimes intensivos de insulina podem fornecer flexibilidade para 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, 4). As necessidades de nutrientes para crianças e adolescentes com DM tipos 1 e 2 parecem ser similares às de outros indivíduos de mesma idade (B, 4)^(1, 3, 16).

3.2. Gestação e lactação

As necessidades nutricionais durante a gestação e a lactação são similares para mulheres com ou sem DM (A, 4). Assim, a terapia nutricional para DM gestacional e para o paciente diabético grave foca-se em escolhas alimentares que garantam um apropriado ganho de peso, normoglicemia e ausência de corpos cetônicos (A, 4). Para algumas mulheres com DM gestacional, uma modesta restrição energética e de carboidratos pode ser benéfica (B, 4)^(1, 10, 16).

3.3. Pessoas idosas

As necessidades energéticas para pessoas idosas são menores do que para adultos jovens (B, 1). A atividade física deve ser encorajada (A, 1). Na idade avançada, a desnutrição é mais comum que o excesso de peso, portanto atenção deve ser dada quando forem prescritas dietas para perda de peso (B, 4)^(1, 3, 16).

3.4. Hipertensão

Uma modesta perda de peso afeta de forma benéfica a pressão sanguínea (A, 1). A

meta deve ser uma redução na ingestão de sódio para 2.400mg ou de cloreto de sódio para 6.000mg por dia (B, 4)^(1, 3, 5, 16).

3.5. Dislipidemias

Para indivíduos com níveis plasmáticos de LDL-C elevados, os ácidos graxos saturados e ácidos graxos saturados *trans* da dieta devem ser limitados para menos de 10% e, talvez, para menos de 7% da ingestão energética (B, 2). Para indivíduos com triglicerídeos plasmáticos elevados e reduzidos HDL-C e LDL-C

de partículas pequenas e densas (síndrome metabólica), melhora no controle glicêmico, perda de peso modesta, aumento de atividade física, restrição de gorduras saturadas e incorporação de gorduras monoinsaturadas na dieta podem ser benéficas (B, 2)^(1, 3, 5, 14, 16).

3.6. Nefropatias

Em indivíduos com microalbuminúria e nos nefropatas, uma redução de proteínas da dieta de 0,8 a 1g/kg de peso corporal atual ao dia e uma diminuição para 0,8g/kg de peso

atual ao dia, respectivamente, podem reduzir a taxa de progressão da doença (B, 3)^(1, 3, 15, 16).

3.7. Doenças catabólicas

A energia necessária para a maioria dos pacientes hospitalizados pode ser encontrada quando fornecidas 25 a 30 calorias por quilo de peso atual ao dia (A, 4). A necessidade protéica encontra-se entre 1 e 1,5 grama por quilo de peso corporal atual ao dia, sendo esse o limite superior fornecido para os pacientes em estado de maior estresse metabólico (A, 4)^(1-3, 16).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association (ADA). Nutrition principles and recommendations in diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27 Suppl 1: S36-S46.
2. Clement S, Bralhwatte SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*. 2004; 27: 553-91.
3. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson J, Garg A, et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care*. 2002; 25: 148-98.
4. Garg A. High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1998; 67: 577S-82S.
5. Grundy SM, Hansen B, Smith Jr. SC, Cleeman JI, 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.
6. Kelley DE. Sugars and starch in the nutritional management of diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 2003; 78: 858S-64S.
7. 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.
8. 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 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care*. 2004; 27(8): 2067-73.
9. Luz PL, Coimbra SR. Wine, alcohol and atherosclerosis: clinical evidences and mechanisms. *Braz J Med Biol Res*. 2004; 37: 1275-95.
10. Reichelt AJ, Oppermann MLR, Schmidt MI. Recomendações da segunda Reunião do Grupo de Trabalho em Diabetes e Gravidez. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2002; 46: 574-81.
11. Ros E. Dietary *cis*-monounsaturated fatty acids and metabolic control in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2003; 78: 617S-25S.
12. Sartorelli DS, Sciarra EC, Franco LJ, Cardoso MA. Primary prevention of type 2 diabetes through nutritional counseling. *Diabetes Care*. 2004; 27: 3019.
13. Schulze MB, Hu FB. Dietary approaches to prevent the metabolic syndrome: quality versus quantity of carbohydrates. *Diabetes Care*. 2004; 27: 613-4.
14. Tanasescu M, Cho E, Manson JE, Hu FB. Dietary fat and cholesterol and the risk of cardiovascular disease among women with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79: 999-1005.
15. Ueda H, Ishimura E, Shoji T, Emoto M, Morioka T, Matsumoto N, et al. Factors affecting progression of renal failure in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26: 1550-34.
16. 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.

Como prescrever o exercício no tratamento do DIABETES *MELLITUS*

1. RECOMENDAÇÕES DE EXERCÍCIO FÍSICO EM DIABETES *MELLITUS* TIPO 2

Existem evidências consistentes dos efeitos benéficos do exercício no diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2):

1. melhora o controle glicêmico, reduzindo a hemoglobina glicada, independente da redução do peso corporal;
2. reduz o risco cardiovascular;
3. contribui para o programa de redução de peso;
4. melhora a auto-estima.

Além disso, o exercício regular pode prevenir o aparecimento de DM2 em indivíduos de risco elevado (A, 1) (**Tabela 1**).

2. DEFINIÇÕES USADAS NESTE DOCUMENTO

Os termos exercício e atividade física em geral são usados de forma semelhante, porém têm definições diferentes, embora sejam usados como 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, por exemplo, caminhar, correr, andar de bicicleta, nadar, entre outros vários esportes. Esses termos serão usados no texto conforme a definição.

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

3. RECOMENDAÇÃO

Em alguns pacientes com DM é necessária a realização de um teste de esforço antes do início de um programa de exercícios (**Tabela 2**).

3.1. Tipo

Exercício aeróbico, como, por exemplo, caminhada, ciclismo, corrida, natação, dança, entre outros (A, 1). Exercício de resistência é eficaz na melhora do controle glicêmico em DM2 (A, 1).

3.2. Frequência

Três a cinco vezes por semana (A, 1).

TABELA 1 – Intensidade do exercício

	Porcentagem da VO_2 máx	Porcentagem da FC máx
Moderado	40-60	50-70
Vigoroso	> 60	> 70

VO_2 máx = consumo máximo de O_2 ; FC máx = frequência cardíaca máxima, medida no teste ergométrico ou calculada por 220 - idade.

3.3. Duração

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

3.4. Intensidade

Moderada (Tabela 1) (A, 1). O exercício com VO_2 máx de 50% a > 70% tem um efeito mais significativo na hemoglobina glicada (A, 1), porém difícil e muitas vezes pouco seguro de ser alcançado em DM2. Assim, recomenda-se atividade moderada e considera-se a possibilidade de aumento da intensidade para benefício adicional no controle glicêmico.

3.5. Prescrição de exercício 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 do que tais repetições. Intensidades mais leves dos exercícios são úteis, mas com menores efeitos metabólicos (Dunst DW *et al.*; Castaneda C *et al.*) (A, 1).

3.6. Exercício na prevenção de DM2

Incremento da atividade física e discreta perda de peso reduzem a incidência de DM2 em indivíduos com tolerância reduzida à glicose. Estão indicados pelo menos 150 minutos por semana de exercício comedido associado com dieta moderada em restrição energética para a prevenção do DM em indivíduos de risco (A, 1).

4. RECOMENDAÇÕES DE EXERCÍCIO FÍSICO EM DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM1)

O efeito do exercício na melhora da hemoglobina glicada em DM1 ainda é controverso, porém ele deve ser indicado, pois reduz a mortalidade cardiovascular e melhora a auto-estima (A, 1). É impossível estabelecer protocolos precisos de condutas para todos os pacientes com DM1 que iniciam um programa de exercícios, pois a resposta metabóli-

TABELA 2 – Avaliação do paciente com DM antes do início do programa de exercício

Recomendações para teste de esforço em DM
Sedentarismo com um dos seguintes fatores de risco:
Idade > 35 anos com ou sem outros fatores de risco cardiovascular, além de DM
Idade > 25 anos e > 15 anos de DM1 ou > 10 anos de DM2
Hipertensão arterial
Dislipidemia
Tabagismo
Nefropatia, incluindo microalbuminúria ou insuficiência renal
Retinopatia proliferativa e pré-proliferativa
Neuropatia autonômica
Na ausência de contra-indicação, em todos os indivíduos com DM, para obtenção da FCmáx, determinar os objetivos de intensidade e a capacidade funcional (Sigal <i>et al.</i>) (grau B2, nível 4).

TABELA 3 – Fatores que influenciam a resposta ao exercício

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

ca ao exercício dependerá de diversos fatores (Tabela 3).

O maior risco na prática de exercício em DM1 é a hipoglicemia que pode ocorrer durante, logo depois ou horas após o final do exercício. A insulinização intensiva permite ajustes adequados do tratamento, viabilizando diversos níveis de exercício, inclusive o competitivo. A monitorização glicêmica é a base para a adaptação do tratamento ao exercício, e deve ser conduzida antes, durante (quando duração > 45 minutos) e após o exercício. Através da monitorização da glicemia capilar algumas regras gerais podem auxiliar na adaptação do tratamento.

5. ADAPTAÇÃO DO TRATAMENTO

5.1. Insulina

O percentual preciso de redução da dose de insulina varia de uma pessoa para outra. Como regra geral:

- 1) reduzir a dose de insulina ultra-rápida (lispro ou asparte) ou rápida (regular) da refeição anterior ao exercício (Tabela 4);
- 2) 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 o habitual;
- 3) usar insulinas ultra-rápidas para os bolos⁽⁷⁾ (B, 3).

5.2. Carboidrato

O tipo de carboidrato (CHO) indicado depende de fatores como duração e intensidade do exercício e nível glicêmico antes e durante o exercício. CHO simples (balas, sucos, refrigerantes, soluções isotônicas) devem ser usados diante de uma excursão glicêmica baixa e/ou hipoglicemia durante o exercício. Se o paciente não apresenta nem hipoglicemia, nem uma tendência à excursão glicêmica baixa, o CHO complexo, rico em fibra, pode ser usado, como barras

TABELA 4 – Sugestão para redução da dose de insulina ultra-rápida da refeição pré-exercício em relação a duração e intensidade do exercício

Intensidade do exercício (% VO ₂ máx)	Porcentagem de redução da dose de insulina	
	30min de exercício	60min de exercício
25	25	50
50	50	75
75	75	–

Fonte: Rabase Lhoret *et al.* (3).

energéticas de cereais. Antes de eventos de longa duração o atleta deve usar CHO para evitar hipoglicemia e restaurar o glicogênio hepático e muscular (B, 4).

6. RECOMENDAÇÕES GERAIS PARA DM1 E DM2

6.1. Exercício e hiperglicemia

Na ausência de insulinoopenia, o exercício leve a moderado pode reduzir a glicemia. Assim, se o paciente sente-se bem e a cetonúria é negativa, não é necessário retardar o exercício pela hiperglicemia, mesmo se > 300mg/dl. Se a glicemia for > 250mg/dl com cetose, o exercício deve ser evitado (B, 4).

6.2. Exercício e hipoglicemia

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

6.3. Retinopatia

Está contra-indicado o 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 do exercício após três a seis meses⁽¹⁾ (B, 4).

6.4. Neuropatia periférica

Na presença de neuropatia com redução da sensibilidade em membros inferiores, devem-se estimular atividades sem efeito da gravidade, como nadar, andar de bicicleta ou exercícios de membros superiores (B, 4)⁽¹³⁾.

6.5. Neuropatia autonômica

Pacientes com neuropatia autonômica podem apresentar resposta cardíaca menor ao exercício, alteração da termorregulação, comprometimento da sede e gastroparesia com retardo na absorção de nutrientes. Esses pacientes devem ser submetidos a avaliação cardíaca mais intensa com cintilografia miocárdica (B, 4)⁽¹²⁾.

6.6. Microalbuminúria e nefropatia

Não existe restrição de exercícios específicos para pacientes com alteração renal, podendo inclusive ser prescrito exercício de resistência. Porém, como microalbuminúria e proteinúria estão associadas a doença cardiovascular, é importante a realização de teste de esforço antes do início de exercício mais intenso que o habitual (B, 4).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aiello LP, Wong J, Cavallerano JD, Bursell S-E, Aiello LM. Retinopathy. In: Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Kriska A, editors. Handbook of exercise in diabetes. 2 ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2002. p. 401-13
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Levin ME. The diabetic foot. In: Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Kriska A, editors. Handbook of exercise in diabetes. 2 ed. Alexandria: American Diabetes Association; 2002. p. 385-99.
6. 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.
7. 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.
8. Colberg S. The diabetic athlete prescriptions exercise and sports. 2001. Ed. Human Kinetics.
9. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C. Physical activity/exercise and type

- 2 diabetes (technical review). *Diabetes Care*. 2004; 27: 2518-39.
10. 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.
 11. 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.
 12. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E, Paycha F, Leutenegger M, Attali JR. 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, editors. *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 dos pacientes

1. INTRODUÇÃO

Quando o paciente com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) não responde ou deixa de fazê-lo adequadamente às medidas não-medicamentosas, devem ser indicados agentes antidiabéticos, com o objetivo de controlar a glicemia e promover a queda da hemoglobina glicada (B, 2)⁽¹⁾. Os mecanismos de resistência à insulina (RI), a falência progressiva da célula beta, os múltiplos transtornos metabólicos (disglicemia, dislipidemia e inflamação vascular) e as repercussões micro e macrovasculares que acompanham a história natural do DM2 também devem ser objetivos lembrados. Estudos epidemiológicos sustentam a hipótese de uma relação direta e independente entre os níveis sanguíneos de glicose e a doença cardiovascular (DCV) (A, 1)⁽¹⁻²³⁾. 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, 1)^(2-29, 30). Assim, o tratamento tem como meta a normoglicemia, devendo dispor de boas estratégias para a sua manutenção em longo prazo. Em verdade, um dos objetivos essenciais no tratamento do DM2 deve ser a obtenção de níveis glicêmicos tão próximos da normalidade quanto é possível alcançar na prática clínica⁽⁴⁹⁾. Em concordância com a tendência mais atual das socie-

dades médicas da especialidade, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) recomenda que a meta para hemoglobina glicada (HbA1c) seja inferior a 6,5%. 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 pacientes insulinizados. Nesse caminho, os agentes antidiabéticos devem ser indicados quando os valores glicêmicos encontrados em jejum e/ou pós-prandiais estiverem acima dos requeridos para o diagnóstico do DM^(1-28, 30).

2. AGENTES ANTIDIABÉTICOS ORAIS

São substâncias que, quando ingeridas, têm finalidade de baixar a glicemia e mantê-la normal (jejum < 100mg/dl e pós-prandial < 140mg/dl)⁽⁴⁾. Sob esse conceito amplo, de acordo com o mecanismo de ação principal, os antidiabéticos orais podem ser separados em: aqueles que incrementam a secreção pancreática de insulina (sulfoniluréias 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**)⁽²⁵⁻³⁹⁾. A estes antidiabéticos orais adiciona-se uma

Tabela – Tratamento do DM 2 com agentes antidiabéticos^(1, 3-5, 25-29, 31-40, 43)

Medicamentos (posologia em mg)	Mecanismo de ação	Redução da glicemia de jejum (mg/dl)	Redução da HbA1c (%)	Contra-indicação	Efeitos colaterais	Outros efeitos benéficos
Sulfoniluréias						
Clorpropamida 125 a 500 Glibenclamida 2,5 a 20 Glipizida 2,5 a 20 Gliclazida 40 a 320 Gliclazida MR 30 a 120 Glimepirida 1 a 8 Uma a duas tomadas/dia	Aumento da secreção de insulina	60-70	1,5-2	Gravidez, insuficiência renal ou hepática	Hipoglicemia e ganho ponderal (clorpropamida favorece o aumento da pressão arterial e não protege contra retinopatia)	
Metiglinidas						
Repaglinida 0,5 a 16 Nateglinida 120 a 360 Três tomadas/dia	Aumento da secreção de insulina	20-30	0,7-1	Gravidez	Hipoglicemia e ganho ponderal discreto	Redução do espessamento médio intimal carotídeo (repaglinida)
Biguanidas						
Metformina 1.000 a 2.550 Duas tomadas/dia	Reduz a produção hepática de glicose com menor ação sensibilizadora da ação insulínica	60-70	1,5-2	Gravidez, insuficiências renal, hepática, cardíaca, pulmonar e acidose grave	Desconforto abdominal, diarreia	Diminuição de eventos cardiovasculares Prevenção de DM2 Melhora do perfil lipídico Diminuição do peso
Inibidores da alfa-glucosidase						
Acarbose 50 a 300 Três tomadas/dia	Retardo da absorção de carboidratos	20-30	0,7-1	Gravidez	Meteorismo, flatulência e diarreia	Diminuição de eventos cardiovasculares Prevenção de DM2 Redução do espessamento médio intimal carotídeo Melhora do perfil lipídico
Glitazonas						
Rosiglitazona 4 a 8 Pioglitazona 15 a 45 Uma tomada/dia	Aumento da sensibilidade à insulina em músculo, adipócito e hepatócito (sensibilizadores da insulina)	35-65*	1-2,2*	Insuficiência cardíaca classes III e IV Insuficiência hepática Gravidez	Edema, anemia e ganho ponderal	Prevenção de DM2 Redução do espessamento médio intimal carotídeo Melhora do perfil lipídico Redução da gordura hepática
Gliptinas						
Sitagliptina 100mg Uma tomada ao dia Vildagliptina 100mg Uma tomada/dia	Aumento do nível de GLP-1, com aumento da síntese e secreção de insulina, além da redução de glucagon	20*	0,6-1,8	Hipersensibilidade aos componentes do medicamento	Os eventos adversos mais comuns verificados nos ensaios clínicos foram faringite, náusea e cefaléia	Aumento da massa de células beta em modelos animais Segurança e tolerabilidade Efeito neutro no peso corporal

* 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.

nova classe de substâncias capazes de aumentar a secreção de insulina apenas no estado de hiperglicemia (inibidores da enzima dipeptidilpeptidase IV). Estes novos agentes, também chamados de gliptinas (sitagliptina e vildagliptina), inibem a degradação do *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) pela enzima DPP IV, aumentando a vida média do GLP-1, que é uma incretina, hormônio secretado por células endócrinas no intestino delgado. Entre as ações do GLP-1 destacam-se: estímulo da síntese e secreção de insulina dependente da glicemia, inibição da secreção de glucagon e retardamento do esvaziamento gástrico⁽⁴⁰⁻⁴⁷⁾.

Com finalidade prática, os antidiabéticos orais eram, até o momento, classificados em apenas duas categorias principais: os que aumentavam a secreção de insulina (hipoglicemiantes) e os que não a aumentavam (anti-hiperglicemiantes). Porém o novo grupo de agentes que aumentam a secreção de insulina de forma glicose-dependente, além de promover a supressão do glucagon, já pode ser adicionado a essa classificação.

2.1. Agentes que aumentam a secreção de insulina

São os secretagogos de insulina e compreendem as sulfoniluréias, que desenvolvem uma ação hipoglicemiante mais prolongada durante todo o dia (clorpropamida, glibenclâmida, gliclazida, glipizida e glimepirida) e promovem queda de 1,5% a 2% na HbA1c; e as metiglinidas ou glinidas, com menor tempo de ação, cobrindo principalmente o período pós-prandial, com redução de 1% da HbA1c com a nateglinida e de 1,5% a 2% com a repaglinida^(1, 3-5).

2.2. Agentes que não aumentam a secreção de insulina

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

- acarbose (inibidor da alfa-glucosidase);
- 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 0,7% a 1% na hemoglobina glicada^(1, 3-5, 25-29).

A metformina tem sua maior ação anti-hiperglicemiante diminuindo a produção hepática de glicose, acompanhada de ação sensibilizadora periférica mais discreta. Em média, a metformina reduz a HbA1c em 1,5% a 2%^(1, 3-5, 31, 32).

As glitazonas atuam predominantemente na insulinoresistência periférica em nível de músculo, adipócito e hepatócito, sensibilizando a ação da insulina produzida pelo próprio paciente. Em teoria, como melhoram a *performance* da insulina endógena, sem necessariamente aumentar sua secreção, as glitazonas teriam o potencial de preservar a célula beta e de postergar a deterioração cardiovascular (embora tais evidências ainda careçam de estudos com grandes amostras). As glitazonas reduzem a HbA1c em 1% a 2,2%, em média^(1, 3-5, 33-35, 48-51).

2.3. Agentes que aumentam a secreção de insulina glicose-dependente e que 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 a estabilização do GLP-1 endógeno pela inibição da enzima que a degrada, a DPP-IV⁽⁴⁰⁻⁴⁷⁾. O papel da insulina na fisiopatologia do DM2, seja na RI ou na deficiência de insulina, já está bem explorado. O glucagon, hormônio produzido pela célula alfa pancreática, tem como função manter a glicemia no período de jejum, devendo ter seus níveis reduzidos no pós-prandial. A partir da década de 1970, o GLP-1 foi reconhecido como um importante contribuinte para a manutenção da glicemia e o diabetes passou a ser visto como uma doença multi-hormonal. 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. Porém o GLP-1 tem uma vida média extremamente curta por ser inativado pela enzima DPP-V, e, com uso de inibidores dessa enzima, os níveis de GLP-1 ativo aumentam em duas a três vezes.

A utilização das gliptinas em monoterapia pode promover redução da HbA1c em 0,6%

a 1,8%, na dependência da população estudada, sendo as maiores reduções observadas em pacientes com HbA1c inicial acima de 9%. Também tem sido avaliada a sua combinação com metformina, com redução da HbA1c entre 0,5% e 0,8%, ou com glitazonas, com diminuição da HbA1c entre 0,5% e 2,8%. A combinação com sulfoniluréias também tem se mostrado eficaz. Outra combinação estudada foi de vildagliptina associada à insulina. Os efeitos são vistos tanto na glicemia de jejum, com redução média de 20mg/dl, quanto na pós-prandial, com diminuição média de 50mg/dl⁽⁴⁰⁻⁴⁶⁾.

3. ESCOLHA DO AGENTE ANTIDIABÉTICO ORAL

A escolha do medicamento deve levar em conta:

- 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;
- as possíveis interações com outros medicamentos, reações adversas e as contra-indicações.

3.1. Recomendações gerais baseadas nos objetivos de controle glicêmico

Para pacientes virgens de tratamento está recomendada abordagem inicial com modificações do estilo de vida associadas ao uso de metformina para qualquer nível de HbA1c.

- Quando a glicemia for inferior a 150mg/dl, estão indicados os medicamentos que não promovam aumento na secreção de insulina, principalmente se o paciente for obeso (D, 5)^(1, 3-5). A utilização das gliptinas também pode ser indicada com esses níveis glicêmicos por promover a secreção de insulina apenas diante de hiperglicemias, não ocasionando hipoglicemia e não interferindo no peso corporal, com um potencial benefício de preservação de células beta (D, 5)⁽⁴⁰⁻⁴³⁾.
- Quando a glicemia de jejum for superior a 150mg/dl, mas inferior a 270mg/dl, a indicação da monoterapia antidiabética oral dependerá do predomínio de insulinoresistência ou de insulino deficiência/falência da célula beta (D, 5)^(1, 3-5).

3.2. 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 (HA), entre outros estigmas típicos da chamada *síndrome metabólica* (SM). Esses estigmas indicam a presença de resistência à insulina e, nesse caso, são mais apropriados os medicamentos anti-hiperglicemiantes, que melhorarão a atuação da insulina endógena, com melhor controle metabólico, evitando ganho ponderal excessivo (A, 1)^(1, 3-5, 25-35).

▪ As gliptinas também poderiam ser indicadas nas fases iniciais do diabetes, quando o paciente ainda apresenta uma população de células beta capaz de responder ao GLP-1 e, ao mesmo tempo, um nível de HbA1c compatível com a expectativa de atingir as metas de bom controle glicêmico (D, 5)⁽⁴⁰⁻⁴⁷⁾.

▪ A associação entre hiperglicemia e perda de peso sinaliza a deficiência de insulina e, via de regra, um estágio mais avançado ou mais descompensado da doença. Nessa circunstância, os medicamentos secretagogos costumam ser os mais indicados (sulfoniluréias ou glinidas), em monoterapia ou em terapia combinada (D, 5)^(1, 3-5). As gliptinas podem ser indicadas nas fases mais avançadas do diabetes, em função de seu benefício na redução dos níveis de glucagon em associação com outros anti-diabéticos orais ou com insulina (D, 5)⁽⁴⁰⁻⁴⁷⁾. As gliptinas associam-se, *in vitro* e em modelos animais, à redução da apoptose e ao aumento da massa de células beta, porém ainda não foi demonstrado em humanos⁽⁴⁴⁾.

▪ Para aqueles pacientes com glicemia de jejum normal ou próxima do normal, mas com HbA1c acima do normal, está indicado o uso de medicamentos anti-hiperglicemiantes (metformina ou glitazonas)⁽⁴⁴⁾ ou daqueles que atuem mais na glicemia pós-prandial (acarbose ou glinidas) (A, 1)^(1, 3-5, 25-29, 38).

▪ Com os anos ou décadas de evolução do DM2 ocorre progressiva redução da capacidade secretória de insulina pela célula beta, e a monoterapia pode falhar na manutenção do bom controle metabólico^(1, 3-5, 32, 36, 37, 39,48).

Assim, há necessidade de combinar medicamentos (idealmente, com mecanismos de ação diferentes) e, algumas vezes, há que se acrescentar um terceiro medicamento oral⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾. No que tange à escolha de um segundo agente em pacientes com HbA1c > 8,5% ou com

sinotomas secundários à hiperglicemia, o tratamento insulínico já pode ser recomendado, devendo ser iniciado com insulina basal de ação intermediária ou prolongada. Essa postura terapêutica de estímulo à insulinoterapia oportuna (e não insulinoterapia precoce) e de prevenção da inércia clínica por parte do médico é adotada e recomendada pela SBD.

3.3 Recomendações gerais práticas

Na prática, um paciente pode comparecer à primeira consulta no início da evolução do DM2, quando predomina a insulinorresistência, ou, então, com muitos anos de evolução da enfermidade, em que a principal característica é a insulinopenia. A melhor terapia dependerá muito da capacidade secretória do seu pâncreas (**Figuras 1 e 2**). Para a fase 1, período inicial do DM2 caracterizado por disglucemia discreta, obesidade e insulinorresistência, a melhor indicação são os medicamentos que não aumentam a secreção de insulina. Uma opção para a monoterapia inicial são as gliptinas, que estimulam a secreção de insulina apenas na presença de hiperglicemia, sem interferir no peso corporal. Na fase 2, com diminuição da secreção de insulina, é correta a indicação de um secretagogo, possivelmente em combinação com sensibilizadores insulínicos⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾. Na fase 3, com a progressão da perda de secreção da insulina, via de regra, após algumas décadas de evolução da doença, e já com perda de peso e/ou co-morbidades presentes,

costuma ser necessário associar aos agentes orais uma injeção de insulina de depósito antes de o paciente dormir (insulinização oportuna, *bedtime*)⁽⁵²⁻⁵⁵⁾. Na fase 4, enfim, quando predomina clara insulinopenia, o paciente deve receber uma ou duas aplicações de insulina de depósito (*neutral protamine Hagedorn* [NPH] ou análogos de ação prolongada), uma antes do desjejum e outra antes do jantar ou ao dormir, isoladas ou combinadas com uma insulina rápida ou ultra-rápida^(49, 50). Nessa fase 4, um agente oral sensibilizador combinado à insulinização costuma reduzir as doses de insulina e auxiliar na melhora do controle metabólico⁽⁵²⁻⁵⁵⁾. Mais recentemente, a vildagliptina também foi aprovada para uso em combinação com insulina em pacientes com DM2⁽⁴²⁾. A monitorização dos níveis glicêmicos e a titulação dos diferentes fármacos devem ser realizadas a cada dois ou três meses durante o ajuste terapêutico do paciente com DM.

IMPORTANTE

Estas recomendações têm por finalidade proporcionar ao leitor uma visão geral das opções terapêuticas atualmente disponíveis, dentro de 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.

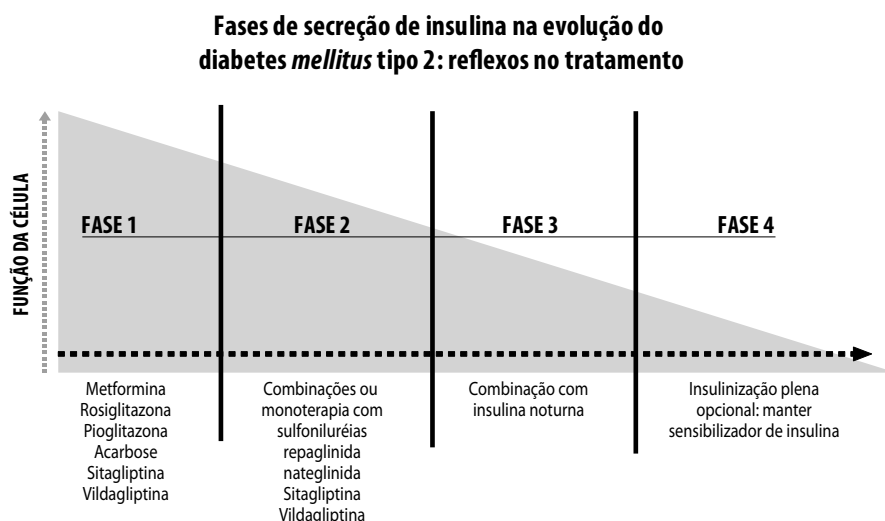


Figura 1 – Algoritmo terapêutico para o manejo do DM2 segundo a fase de evolução da doença

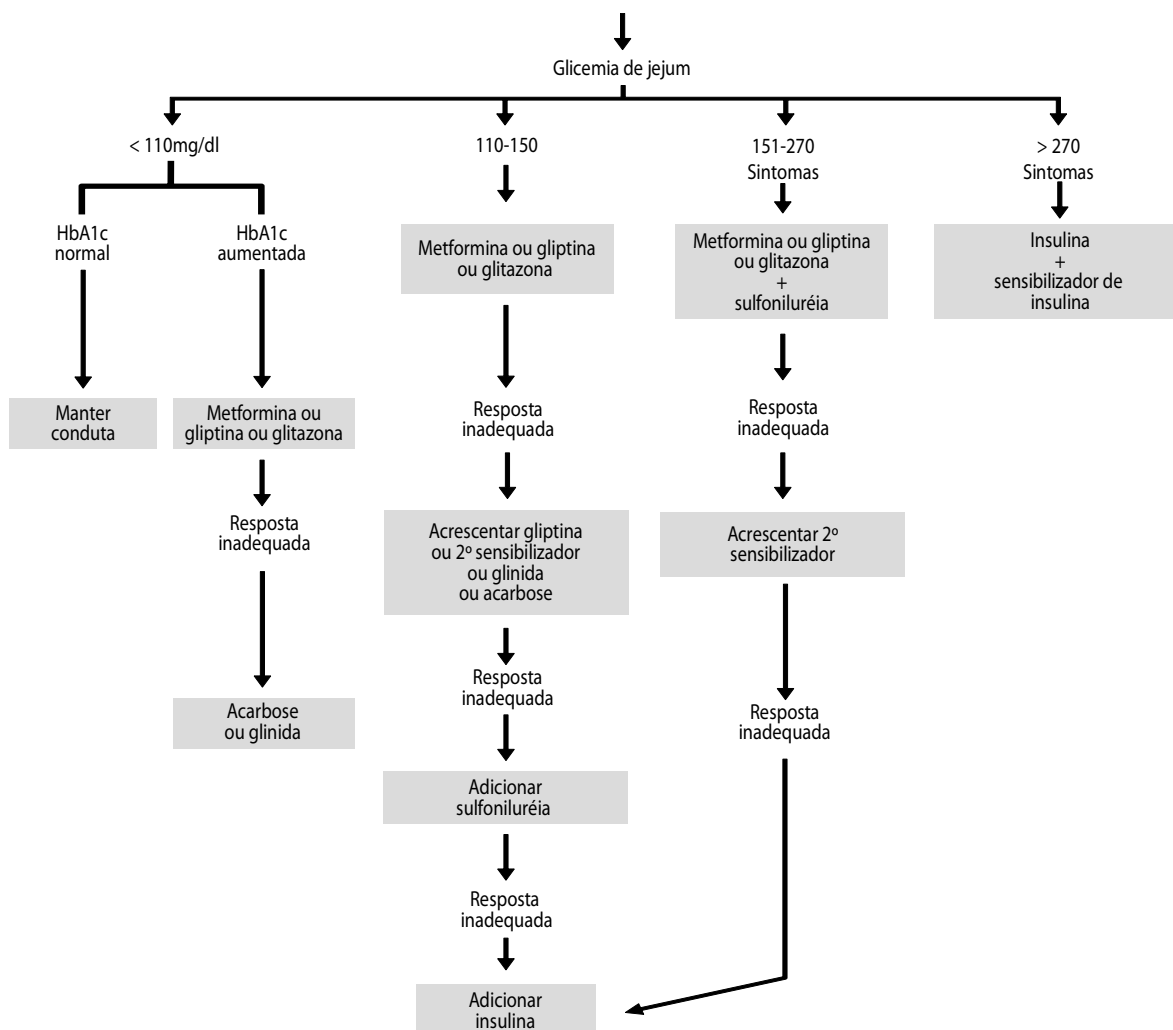


Figura 2 – Algoritmo terapêutico para o manejo do DM2 segundo a glicemia de jejum (SBD, 2005)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. Report of the Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1997; 20: 1183-97.
3. Lebovitz HE, editor. Therapy for diabetes mellitus and related disorders. American Diabetes Association. 4 ed. Alexandria, VA, USA; 2004.
4. Oliveira JEP, Milech A, editors. Diabetes mellitus: clínica, diagnóstico e tratamento multidisciplinar. São Paulo: Atheneu; 2004.
5. Oliveira JEP, Monteiro JBR, Araújo, CGS. Diabetes melito tipo 2: terapêutica clínica prática. Rio de Janeiro: Med Line; 2003.
6. McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LTH, Pettit DJ, Bennett PH, et al. Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentration as diagnostic methods for diabetes. BMJ. 1994; 308: 1323-8.
7. Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE, Kenny SJ, et al. Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes: diagnostic criteria and performance revisited. Diabetes Care. 1997; 20: 785-91.
8. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. 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.
9. 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.
 10. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study: 11- year follow-up. *Diabetologia*. 1996; 39: 1577-83.
 11. 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.
 12. Rodrigues B, Lau N, Burchfiel C, et al. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality: the Honolulu Heart Program. *Diabetes Care*. 1999; 22: 1262-5.
 13. Shaw J, Hodge A, de Courten M, Chitson P, Zimmet P. Isolated post-challenge hyperglycemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia*. 1999; 42: 1050-4.
 14. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose: the Fumagata Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1999; 22: 920-4.
 15. Bakau B, Shipley M, Jarrett R, Pyörälä K, Pyörälä M, Forhan A, et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men: 20-year followup in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study and Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care*. 1998; 360-7.
 16. DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet*. 1999; 354: 617-21.
 17. 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.
 18. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 397-405.
 19. Stratton IM, Adler AL, 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: 405-11.
 20. 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.
 21. Del Prato S. In search of normoglycaemia in diabetes: controlling postprandial glucose. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26 Suppl 3: S9-S17.
 22. Jackson CA, Yudkin JS, Forrest RD. A comparison of the relationship of the glucose tolerance test and the glycated haemoglobin assay with diabetic vascular disease in the community: the Islington Diabetes Survey. *Diabetes Res Clin Pract*. 1992; 17: 111-23.
 23. Beks PJ, Mackay AJC, de Neeling JND, de Vries H, Bouter LM, Heine RJ. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in elderly Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia*. 1995; 38: 86-96.
 24. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hammar RF, Lechin 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. Hanefeld M, Gagatay 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.
 28. 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.
 29. Ogawa S, Takeuchi K, Ito S. Acarbose lowers serum triglycerides and post-prandial chylomicron levels in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2004; 6: 384-90.
 30. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Siri KL, Marroquin A, Goico J, et al. Preservation of pancreatic beta cells function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes*. 2002; 51: 2796-803.
 31. Cusi K, DeFronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetic Rev*. 1998; 6: 89-130.
 32. 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.
 33. 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.
 34. Parulkar AA, Pedergrass ML, Granda-Ayala R, Lee RT, Fonseca VA. Non-hypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med*. 2001; 134: 61-71.
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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.
 38. Espósito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2004; 110: 214-9.
 39. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR, UKPDS Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA*. 1999; 281: 2005-12.
 40. Green BD, Flatt PR, Bailey CJ. Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) inhibitors: a newly emerging drug class for the treatment of type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2006; 3(3): 159-65.
 41. Mentlein R. Therapeutic assessment of glucagon-like peptide-1 agonists compared with dipeptidyl peptidase IV inhibitors as potential antidiabetic drugs. *Expert Opin Investig Drugs*. 2005; 14(1): 57-64.
 42. Ahren B. Vildagliptin: an inhibitor of dipeptidyl peptidase-4 with antidiabetic properties. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006; 15(4): 431-42.
 43. 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.
 44. 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.
45. 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.
 46. Green BD, Irwin N, Duffy NA, Gault VA, O'Harte FP, Flatt PR. Inhibition of dipeptidyl peptidase-IV activity by metformin enhances the antidiabetic effects of glucagon-like peptide-1. *Eur J Pharmacol*. 2006; 547(1-3): 192-9.
 47. Nathan DM. Finding new treatments for diabetes: how many, how fast ... how good. *N Engl J Med*. 2007; 356: 437-40.
 48. Sociedade Brasileira de Diabetes. Atualização Brasileira sobre Diabetes 2005. Síndrome metabólica. Rio de Janeiro: Diagraphic Editora; 2005.
 49. Wyne K, et al. The effects of rosiglitazone in poorly-controlled, drug-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. In: 64th Annual Meeting of ADA, 2004, Orlando. Proceedings Orlando: ADA, 2004. Poster 639.
 50. Chou H, et al. Rosiglitazone and metformin fixed-dose combination provides superior glycaemic control compared to metformin and rosiglitazone monotherapies and was well tolerated in drug-naïve type 2 diabetes patients. In: 41st Annual Meeting of EASD, 2005, Atenas. Proceedings Atenas: EASD, 2005. Poster 766.
 51. Rosenstock J, et al. Rosiglitazone/metformin (RSG/MET) fixed dose combination (FDC) is effective and well-tolerated in drug-naïve type 2 diabetes mellitus (T2DM) subjects with severe hyperglycemia. In: 65th Annual Meeting of ADA, 2005, San Diego. Proceedings San Diego: ADA, 2005. Poster 515.
 52. Wright A, Burden ACF, Paisley 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.
 53. Yki-Jarvinen H, Kauppila M, Kujansuu 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.
 54. 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.
 55. Yu JG, Kruszynska YT, Mulford MI, 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.
 56. Haffner SM, et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care*. 1999; 22(4): 562-8.

Uso da insulina no tratamento do DIABETES MELLITUS tipo 2

1. INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) se caracteriza por dois defeitos fisiopatológicos principais: a resistência à insulina, que resulta em aumento da produção hepática de glicose e redução da sua utilização periférica; e o comprometimento da função secretora da célula beta. A história evolutiva natural dessas alterações faz com que os defeitos metabólicos característicos do DM2 estejam presentes nove a 12 anos antes do diagnóstico da doença, que em geral acontece quando a diminuição da função da célula beta chega próximo a 50%. Essa redução progressiva da função insulínica está associada à deterioração glicêmica e acontece independentemente da terapêutica utilizada⁽¹⁾.

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

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 do que 7%⁽²⁾. 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 contra-indicações ao seu uso^(3, 4).

De modo geral, no paciente com DM2 a utilização da insulina é menos freqüente 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.

2. INSULINOTERAPIA NO TRATAMENTO CRÔNICO DO DM2

O tratamento atual do DM2 se apóia em alguns algoritmos terapêuticos desenvolvidos recentemente por sociedades internacionais de diabetes: o algoritmo de consenso da American Diabetes Association (ADA)⁽⁵⁾ e da European Association for the Study of Diabetes (EASD), publicado em agosto de 2006⁽⁴⁾; e as diretrizes para o controle do diabetes da American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), publicadas em junho de 2007⁽⁶⁾. Com base nessas recomendações a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) publicou o seu posicionamento oficial sobre o tratamento do DM2⁽⁷⁾, do qual deriva grande parte das recomendações a seguir.

As metas do controle glicêmico, que estão mais rígidas, foram detalhadas na **Tabela 1**.

3. USO DE INSULINA EM DM2

Desde que novos tipos de insulina, com perfis de ação distintos, tornaram-se disponíveis, existe a preocupação de que o modo de

Tabela 1 – Metas de controle glicêmico recomendadas pela SBD*

- A1C < 6,5%
- Glicemia pré-prandial < 110mg/dl
- Glicemia de jejum < 110mg/dl
- Glicemia pós-prandial < 140mg/dl

Importante

Essas metas devem ser perseguidas sem aumentar o risco de hipoglicemia

*Metas definidas pela American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)⁽⁶⁾; SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes SBD 2007.

início da terapêutica insulínica nos pacientes com DM2 venha a se tornar muito complexo e, por isso, ainda mais postergado na prática clínica⁽²⁾. Embora os novos análogos 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 a insulinoterapia pode ser iniciada em etapas precoces do tratamento do DM2, quando somente modificações do estilo de vida (dieta e exercícios) associadas à metformina forem insuficientes para obter controle glicêmico adequado após três meses de início da terapia⁽⁷⁾. Nessa situação, pode ser considerado associar insulina basal ao esquema terapêutico, especialmente quando existirem restrições ao uso de outras drogas orais.

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

- a dose inicial recomendada para iniciar insulina basal em DM2 é de 10 a 15U ou 0,2U/kg/dia nos pacientes mais obesos;
- o ajuste da dose de insulina pode ser feito, de preferência pelo próprio paciente, em aumentos de 2, 4 ou 6U (dependendo do valor das glicemias capilares do jejum, se consistentemente maiores do que 120, 140 ou 160mg/dl, respectivamente) a cada três dias até atingir o alvo de glicemia de jejum menor do que 110-120mg/dl, desde que não ocorra hipoglicemia noturna⁽⁷⁾.

3.1. 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 antidiabéti-

cos orais [ADOs]), a insulinoterapia deve ser iniciada.

Quando do início da insulinoterapia combinada, a medicação oral deve ser mantida 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 início de insulinoterapia no DM2 em uso de ADOs.

3.2. Análogos de insulina vs. 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⁽⁸⁾, além de estarem associados a menor risco de hipoglicemia noturna⁽⁹⁾. 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⁽¹⁰⁾.

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^(7, 10, 11). Não está claro, porém, se o efeito sobre o ganho de peso é resultado do risco diminuído para hipoglicemia ou do efeito modulador seletivo sobre o apetite.

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

longada (principalmente a insulina detemir) ocasionarem menor variabilidade glicêmica e diminuição do risco de hipoglicemia (principalmente noturna), existem poucas diferenças em termos de controle glicêmico a longo prazo (níveis de HbA1c) entre essas insulinas e a NPH⁽⁷⁾. 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⁽¹²⁻¹⁴⁾.

3.3. 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 insulinoterapia. 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 está associada a aumento do peso corporal e edema, podendo aumentar o risco de insuficiência cardíaca congestiva (ICC)⁽¹⁵⁾. O custo/benefício de melhor controle glicêmico *versus* ganho de peso e risco cardiovascular, portanto, deve ser considerado em base individual. Assim, em casos de pacientes com risco de descompensação cardíaca, é mais sensato aumentar a complexidade do esquema de insulinização do que insistir nesse tipo de associação.

Na insulinização plena existe a necessidade de fornecer insulina basal para cobrir as necessidades de insulina entre as refeições e bloquear a gliconeogênese hepática. Ao mesmo tempo, é essencial oferecer insulina prandial rápida (regular) ou ultra-rápida (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 rápidos (lispro e asparte), pré-misturas de insulinas de ação rápida (regular) ou ultra-rápida (análogos da insulina: lispro ou asparte) com as de ação intermediária estão 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⁽¹⁶⁾. 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 ultra-rápida antes dessa refeição.

As combinações de doses fixas de insulina nas pré-misturas constituem uma maneira mais simples de fornecer as insulinas basal e prandial, mas não permitem que a dosagem de cada componente possa ser ajustada separadamente⁽⁷⁾. 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 para pacientes portadores de DM2⁽⁷⁾.

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

tas dos dois tipos de insulina (ultra-rápida ou rápida e intermediária)⁽¹⁷⁾.

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

Pacientes idosos e/ou de baixo nível socioeconômico podem apresentar dificuldades em conseguir preparar a quantidade exata de cada uma das insulinas prescritas, o que resulta em mau controle glicêmico. Com a disponibilidade de canetas, que são dispositivos bastante precisos, existe a possibilidade de aplicar as insulinas de ação rápida ou ultra-rápida e as sem pico, separadamente.

Para o DM2, a dose total de insulina varia em torno de 0,5 a 1,5U/kg por dia⁽¹³⁾, 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 diminuem a resistência à insulina, como a biguanida e as glitazonas. O ajuste das doses de in-

sulina deve ser feito em bases individuais, dependendo dos resultados da automonitorização 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**).

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 10h e à tarde, entre 16-17h, 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 simular a secreção fisiológica de insulina, múltiplas aplicações diárias (≥ 3 aplicações/dia) de insulina de ação ultra-rápida antes das refeições e de ação intermediária (NPH) ou de ação prolongada (glargina ou detemir) para a suplementação basal, assim obtendo-se melhor controle glicêmico⁽¹⁸⁾. 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 ultra-rápida 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 já houver exaustão pancreática, o tratamento com insulina pode chegar à insulinização intensiva, ou seja, ao esquema basal/bolo, com análogos de ação prolongada (glargina ou detemir) associados a análogos ultra-rápidos usados nas refeições com 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 (20U no café-da-manhã, 16U no almoço e 20U no jantar e, além disso, usando Humalog para correção

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

Combinação	Tempo para administração antes das refeições (min)	Pico de atividade após a administração (horas)
Novolin 70/30 (Novo Nordisk) (70% NPH e 30% regular)	30	4,2 $\pm$ 0,39
Humulin 70/30 (Lilly) (70% NPH e 30% regular)	30-60	4,4 (1,5-16)

TABELA 3 – Combinações mais utilizadas de análogos de ação ultra-rápida ligados a protamina e análogos solúveis pré-misturados

Combinação	Tempo para administração antes das refeições (min)	Pico de atividade após a administração (horas)
Novo Mix (Novo Nordisk) (70% asparte/protamina e 30% asparte)	10-20	2,2 (1-4)
Humalog Mix 25 (Lilly) (75% lispro/protamina e 25% lispro)	15	2,6 (1-6,5)

TABELA 4 – Esquemas mais utilizados na insulinização do DM2 e doses iniciais de insulina basal e prandial

Antes do desjejum	Antes do almoço	Antes do jantar	Ao deitar
1. R/Ur 2x/dia + NPH 2x/dia			
2/3 dose total			1/3 dose total
2/3 NPH 1/3 R/Ur	–	1/2 R/Ur	1/2 NPH
2. R/Ur 3x/dia + NPH 2x/dia			
1/2 dose total		1/2 dose total	
2/3 NPH			1/3 NPH
1/3 R/Ur	1/3 R/Ur	1/3 R/Ur	
3. R/Ur 3x/dia + NPH 3x/dia			
1/3 NPH	1/3 NPH		1/3 NPH
1/3 R/Ur	1/3 R/Ur	1/3 R/Ur	
4. Regime basal – bolus com NPH			
	70% dose total		30% dose total
30% R/Ur	20% R/Ur	20% R/Ur	NPH
5. Regime basal – bolus com glargina ou detemir			
	50% dose total		50% dose total
15% R/Ur	20% R/Ur	15% R/Ur	Glargina/Detemir
6. Pré-misturas com análogos de ação ultra-rápida* 2x/dia			
50% dose total		50% dose total	
7. Pré-misturas com análogos de ação ultra-rápida* 3x/dia			
30% dose total	40% dose total	30% dose total	

*Insulina asparte bifásica (30% asparte e 70% asparte protaminada) e pré-mistura com insulina lispro (25% lispro e 75% suspensão lispro protamina).

R: insulina regular; Ur: análogo da insulina de ação ultra-rápida (lispro ou asparte); NPH: *neutral protamine Hagedorn*.

em torno de 12U por dia), o total seria de 68U/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 ultra-rápidos (lispro ou asparte) 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 com outras insulinas.

Uma nova opção terapêutica, a insulina inalável, pode ser usada para substituir a administração subcutânea de insulina regular ou dos análogos de ação rápida. Seu uso foi aprovado para adultos não-fumantes, maiores de 18 anos de idade, com função pulmonar normal, sem doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma ou gravidez.

A insulina inalável é apresentada em blister de 1mg e 3mg de pó seco e é liberada por um inalador especial. O blister de 1mg equivale a aproximadamente 3UI da insulina de ação rápida subcutânea, enquanto o de 3mg, a 8UI de insulina.

A orientação é de que a insulina inalável seja administrada antes das refeições, da mesma forma que os análogos de ação rápida⁽⁷⁾.

Uma vez que os resultados na melhoria do controle glicêmico (redução dos níveis de HbA1c) são equivalentes aos da insulina de ação rápida subcutânea^(19, 20), a disponibilidade da insulina inalável poderá melhorar a adesão dos pacientes a um tratamento que objetive o alcance desejável das metas de controle glicêmico. Além disso, o uso de insulina inalável parece estar relacionado com menor ganho de peso em comparação com o da insulina subcutânea⁽⁷⁾.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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 hyperglycaemia 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. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes – 2007. Position Statement. *Diabetes Care*. 2007; 30 Suppl 1: S4-S41.
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 4 de 2007. Novas diretrizes da SBD para o controle glicêmico do diabetes tipo 2 (no prelo).
8. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med*. 2005; 352: 174-83.
9. 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.

10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Holleman E, Gale AM. Nice insulins, pity about the evidence. *Diabetologia*. 2007; 50: 1783-90.
14. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. (2004) Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Art. No.: CD003287. DOI 10.1002/14651858.CD003287.pub4.
15. Fonarow G. Approach to the management of diabetic patients with heart failure: role of thiazolidinediones. *Am Heart J*. 2004; 148: 551-8.
16. 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.
17. Gabbay MAL, Dib SA. Insulinoterapia no diabetes tipo 1. In: Lyra R, Cavalcanti M. *Diabetes mellitus*. 1. ed. Rio de Janeiro: Diagraphic Editora. 2006; cap. 26, p. 265.
18. Sociedade Brasileira de Diabetes. *Insulinoterapia intensiva e terapêutica com bombas de insulina. Atualização Brasileira sobre Diabetes 2006*. Rio de Janeiro: Diagraphic Editora, 2005.
19. DeFronzo RA, Bergenstal RM, Cefalu WT, et al. Efficacy of inhaled insulin in patients with type 2 diabetes not controlled with diet and exercise. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1922-8.
17. Hollander PA, Blonde L, Rowe R, et al. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2356-62.

Tratamento combinado: drogas orais e insulina no DIABETES MELLITUS TIPO 2

1. INTRODUÇÃO

Inúmeras evidências têm demonstrado que o bom controle glicêmico geralmente previne o aparecimento das complicações crônicas que constituem as principais causas de mortalidade, morbidade e piora da qualidade de vida do paciente com diabetes (A, 1A)⁽¹⁾. Todavia, a necessária manutenção persistente da glicemia em níveis que espelhem o fisiológico nem sempre é facilmente obtida e exige diferentes estratégias terapêuticas que variam de acordo com a fase da história natural da doença.

Em fases iniciais do diabetes o bom controle glicêmico pode ser obtido por mudanças no estilo de vida do paciente. Contudo, em função da perda gradual da capacidade secretória da célula beta pancreática, que geralmente ocorre com o evoluir da doença, torna-se necessária a introdução de drogas antidiabéticas orais (ADO) ou da insulinização exógena (A, 1B)⁽²⁾. Quando o controle glicêmico persiste inadequado apesar do uso de ADOs isoladamente ou em terapia combinada, é indicada a introdução da insulinoterapia (A1, B)⁽²⁾. Uma alternativa à introdução da insulina em substituição ao tratamento com drogas orais é a introdução da insulina em adição ao tratamento com ADO. A combinação do uso da insulina em associação aos ADOs teria como potenciais vantagens a melhor aceitação do uso da insulina pelo paciente (devido ao 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 (DM2): 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 dos 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 diferentes esquemas de doses e de tipos de insulina utilizados nas comparações. Dentro desse contexto procuraremos realizar uma análise de informações disponíveis relativas à eficácia e suas ações no ganho de peso e no risco de hipoglicemias.

2. TRATAMENTO COMBINADO DE INSULINA COM SULFONILURÉIAS E METFORMINA

A grande maioria dos estudos compara o uso de insulina em monoterapia com o tratamento combinado (TC) de insulina com metformina ou sulfoniluréias, drogas com maior número de anos de utilização e mais

amplamente empregadas. Três revisões realizadas na década passada que compararam os efeitos da adição de insulina a sulfoniluréia com a introdução da insulinoterapia isolada obtiveram resultados controversos. Enquanto Peters *et al.*⁽³⁾ concluíram que o tratamento combinado com sulfoniluréias, por apresentar resultados pouco expressivos, não deveria ser utilizado em pacientes DM2 que utilizavam insulina, outros dois autores, Pugh⁽⁴⁾ e Johnson⁽⁵⁾, o recomendavam considerando sua melhor eficácia (B, 2C). Mais recentemente, após publicação de Yki-Jarvinen em 2001 (A, 2B)⁽⁶⁾, o emprego da terapia combinada da insulina com ADO passou a ser mais enfatizado, especialmente com o uso de metformina em TC com insulina em uma dose noturna ao deitar (insulina *bedtime*), que apresentava não somente maior eficácia como também menor risco de hipoglicemias e de ganho de peso, além de maior receptividade dos pacientes à nova terapia, quando comparada à introdução de terapia exclusiva com insulina (A, 2B)⁽⁶⁾. 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.* (A, 2B)⁽⁷⁾, avaliando 1.911 pacientes em 13 estudos controlados e randomizados para o uso isolado de insulina e o tratamento combinado com ADOs, que incluía a sulfoniluréia (75%), a metformina (4%) ou ambas (21%), fizeram uma análise mais extensa e pormenorizada do tema, avaliando não somente a eficácia do controle glicêmico, mas 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 não observou benefícios estatisticamente significativos no uso combinado de insulina *neutral protamine Hagedorn* (NPH) *bedtime* e ADOs em relação ao uso de insulinoterapia isolada (uma ou duas injeções diárias). A exceção foi um estudo (A, 2B)⁽⁶⁾ 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 esse estudo não era um protocolo de intenção de tratamento a um alvo pré-estabelecido, que 21% dos pacientes incluídos abandonaram o estudo antes de sua conclusão e adverte que os resultados

deveriam ser interpretados com cuidado. Quando comparado à monoterapia de insulina em uma única dose diária, o tratamento combinado de insulina com ADO apresentava redução dos níveis de A1c de 0,3%; entretanto quando se utilizavam duas doses diárias de insulina (NPH ou mistura) o tratamento favorecia esta 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 a uma 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 ou dia, o efeito poupador de insulina da TC de sulfoniluréia associada ou não a metformina se mostrou superior ao uso isolado de metformina (A, 1B)^(7, 8). Por permitir controle glicêmico semelhante ao da insulinoterapia em uma dose diária, o TC com uma injeção de insulina NPH ao deitar se mostra potencialmente útil, do ponto de vista prático, ao médico que assiste o portador de DM2 como uma forma de vencer barreiras de resistência à introdução da insulinoterapia^(7, 8).

No que concerne ao risco de hipoglicemias, apesar da heterogeneidade dos critérios de sua definição, dos 14 estudos publicados que as reportaram, 13 indicaram não haver diferença significativa de episódios hipoglicêmicos sintomáticos ou bioquímicos entre o uso de insulina isolada ou combinada ao ADO. Apenas um estudo que associou insulina a metformina observou menor frequência de episódios hipoglicêmicos no TC em relação ao uso de insulinoterapia isolada, apesar de ter observado melhoria significativa do controle glicêmico (A, 2B)^(6, 7).

Em 10 estudos (13 comparações) a análise global do incremento de peso corporal sugere que os pacientes que utilizaram a insulina em uma dose noturna apresentaram ganho de peso significativamente maior do que os grupos de pacientes que utilizaram insulina em uma dose noturna, tanto associada a metformina quanto a sulfoniluréia. Nas demais comparações não se observaram diferenças quanto ao ganho de peso no tratamento combinado com sulfoniluréia ou metformina com múltiplas dose 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 sulfoniluréia 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 (A, 2B)⁽⁹⁻¹³⁾. Em todos esses estudos observou-se menor ganho de peso no tratamento combinado. Quanto aos efeitos adversos e de abandono do protocolo a eles devidos, poucos estudos o relataram sistematicamente, prejudicando sua avaliação.

Nos comentários finais do estudo de metanálise os autores concluem que, em pacientes com DM2, o uso de terapia combinada com metformina, sulfoniluréias ou ambas apresenta resultados semelhantes ao da insulinoterapia em monoterapia, ocorrendo menor ganho de peso quando a metformina é adicionada e maior redução do requerimento de insulina com o uso da sulfoniluréia. 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 (A, 2B)⁽⁷⁾.

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

3. TRATAMENTO COM OUTROS ANTIDIABÉTICOS ORAIS

3.1. Tiazolidinedionas (TZDs)

Estudos de adição de insulina a pacientes utilizando TZDs (troglitazona, rosiglitazona e pioglitazona) demonstraram graus variáveis de redução da A1c em níveis semelhantes aos observados com outros ADO (0,5% a 1,5%). Entretanto poucos são os estudos controlados comparando o uso de TZDs com o uso isolado de insulina, além de que a aprovação do produto não recomenda o seu uso em pacientes que utilizam insulina. Em um grupo de 88 portadores de DM2 que compararam o uso isolado de insulina e a TC com troglitazona ou metformina demonstraram redução dos níveis

de A1c significativamente maior e requerimento menor da dose de insulina no grupo com TC com esta droga⁽¹⁴⁾. Em outro estudo randomizado que avaliou 281 pacientes em controle glicêmico inadequado com sulfoniluréia comparando o uso de insulina pré-mistura isolada ou combinada com pioglitazona por 18 semanas de tratamento observou uma redução significativa nos níveis de A1c no grupo com terapia combinada. Entretanto no grupo que utilizou a pioglitazona foi observado significativo ganho de peso (B, 2C)⁽¹⁵⁾.

3.2. Glinidas

O uso de glinidas (repaglinidas e nateglinidas) em adição a insulina demonstrou-se benéfico no controle glicêmico de pacientes que ainda dispõem de uma reserva

de secreção de insulina^(16, 17). Entretanto a análise conclusiva desse achado é prejudicada devido ao pequeno número de estudos randomizados^(17, 18). Em recente estudo de metanálise sobre o uso de glinidas, em que somente foram comparados o uso de insulina combinada com glinidas e o tratamento combinado de insulina com outros ADOs (TZDs, metformina e acarbose), não se observou vantagem consistente em favor da combinação com glinidas. Contudo nessa metanálise não foram incluídas as comparações entre o uso de insulina isolada e o uso combinado de glinidas com insulina (B, 2C)⁽¹⁸⁾.

Poucos são estudos randomizados do tratamento combinado de acarbose ou com incretinas com insulina, de forma que não há evidências sobre as potenciais vantagens de seu emprego.

4. CONCLUSÕES

O TC de insulina com ADO permite controle comparável ou superior ao uso isolado de insulina, especialmente quando esta é administrada em uma dose diária. O TC com metformina potencialmente seria mais efetivo em obter melhor controle glicêmico associado a menores ganho de peso e frequência de hipoglicemia. Comparada à monoterapia com insulina, a TC pode reduzir o requerimento diário de insulina, especialmente com o uso de sulfoniluréia ou TZDs. O TC com uma dose noturna de insulina pode auxiliar o clínico a vencer a resistência do paciente ao uso da insulina. 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 ADO com insulina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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. No.: CD003418. DOI: 10.1002/14651858.CD003418.pub2.
8. Goudswaard AN, Stolk RP, Zuitthoff P, de Valk HW, Rutten GE. Starting insulin in type 2 diabetes: continue oral hypoglycemic agents? A randomized trial in primary care. *J Fam Pract*. 2004; 53: 393-9.
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. No.: CD004654. DOI: 10.1002/14651858.CD004654.pub2.

Tratamento clínico da obesidade associada ao DIABETES MELLITUS

1. OBESIDADE COMO UMA DOENÇA

A obesidade tem assumido proporções epidêmicas em vários países no mundo, incluindo o Brasil. A prevalência de sobrepeso e obesidade depende de uma interação complexa entre fatores genéticos, ambientais e comportamentais. A obesidade ocorre quando o consumo calórico ultrapassa o gasto energético. Além disso, existem várias evidências individualizadas da provável presença de mecanismos de regulação do peso corporal que são influenciados por padrões dietéticos inadequados e reduzida atividade física em nossa população. Apesar disso, a obesidade continua sendo considerada uma doença comportamental, reforçando a imagem negativa e estigmatizando a pessoa obesa.

A presença de obesidade, em especial quando associada a uma distribuição abdominal e troncular, está relacionada com uma série de anormalidades metabólicas. Indivíduos obesos, além de estigmatizados socialmente, sofrem discriminação e conseqüente redução da auto-estima. Assim, a perda de peso é um objetivo importante em função das doenças concomitantes, assim como a prevenção do aparecimento de novos problemas relacionados com a obesidade.

2. TRATAMENTO DA OBESIDADE: ABORDAGEM DOS PACIENTES OBESOS E OBJETIVOS TERAPÊUTICOS

A obesidade e suas co-morbidades, como diabetes e hipertensão arterial (HA), devem ser conduzidas clinicamente como condições crôni-

cas, portanto o tratamento deve ser focado em uma abordagem para toda a vida do paciente.

Quando um paciente apresenta sobrepeso/obesidade, ou simplesmente uma distribuição centrípeta da gordura corporal, a história médica e o exame clínico devem estar centrados nas potenciais causas e complicações da obesidade. Uma vez estabelecido o risco associado à obesidade, a motivação para a perda de peso deve ser abordada.

Pacientes desmotivados ou que simplesmente não queiram perder peso raramente terão sucesso em um programa de perda de peso⁽¹⁾. Se ele não está “pronto” para reduzir seu peso, então deverá ser aconselhado a não ganhar mais, tentar mudar seu estilo de vida e, principalmente, tratar suas co-morbidades de forma adequada. Para os pacientes de alto risco, os clínicos devem despende um esforço adicional para motivá-los, discutindo os potenciais benefícios da perda de peso para a saúde, mesmo com pequenas reduções de 5% e 10%⁽²⁾.

Para os pacientes “prontos” para perder peso, o tratamento inicial deve ser direcionado para a implementação de um programa dietético e de atividade física adaptado ao seu estilo de vida e às suas necessidades e possibilidades físicas. Objetivos realistas devem ser estabelecidos. Na tentativa de superar os obstáculos ao tratamento, a terapia comportamental deve ser implementada.

Quando os pacientes não atingem as suas metas realistas de tratamento, a abordagem farmacológica pode ser implementada. Segundo diversos consensos de tratamento, incluindo a posição oficial da Associação Brasileira de Estudos para a Obesidade (ABESO), as medicações antiobesidade podem ser usadas em pacientes com índice de massa corporal (IMC) $\geq 30\text{kg/m}^2$ ou 25kg/m^2 na presença de co-morbidades.

Nos pacientes com obesidade clinicamente grave ou mórbida, com IMC $\geq 40\text{kg/m}^2$

ou $\geq 35\text{kg/m}^2$ com co-morbidades graves, nos quais tenha havido falha dos tratamentos clínicos, a cirurgia antiobesidade, ou bariátrica, é uma opção terapêutica. Na maioria dos pacientes há uma melhora significativa e sustentada das co-morbidades.

Outro aspecto importante refere-se à expectativa dos pacientes com relação aos seus tratamentos. Estudos demonstram que os pacientes desejam alcançar pesos muito baixos⁽³⁾. Considerando legítimo tal desejo, cabe ao terapeuta alertar para a necessidade e o benefício de objetivos realistas. Um interessante estudo mostra que o “peso dos sonhos” dos pacientes que procuram tratamento é cerca de 37% menor que o inicial; o “peso feliz” é 27% a 30% menor; o “peso aceitável” é 22% a 24% menor; e o “peso desapontador” é 14% menor. Normalmente o peso referido corresponde ao menor peso que a pessoa alcançou em toda a sua vida adulta. Outro ponto interessante é a surpreendente semelhança entre as faixas de peso consideradas adequadas à estética e à promoção da saúde. Confrontando esses dados com a realidade dos achados clínicos, podemos considerar difícil, senão impossível, atender às expectativas dos pacientes. A tranquilidade para o profissional de saúde pode ser alcançada pelo reconhecimento de que o peso saudável muitas vezes corresponde ao peso atual do paciente, ou pode ser atingido pela redução de 5% a 10% do peso inicial.

3. TRATAMENTO DA OBESIDADE FOCADO EM PACIENTES DE ALTO RISCO COM OBESIDADE ABDOMINAL

Os estudos epidemiológicos mostram a incidência progressiva de doenças crônicas como HA, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), dislipidemia e doença coronariana com níveis elevados de IMC. No entanto, apesar da disponibilidade de uma farta documentação científica, os profissionais de saúde se mostram perplexos com a heterogeneidade da incidência dessas condições em seus pacientes. Na verdade, muitos são os pacientes com IMC elevado e com boa forma metabólica, e outros com IMC dentro da faixa de sobrepeso (25 a 30) com achados clássicos da síndrome metabólica (SM)^(4, 5). Nesse aspecto, os estudos epidemiológicos e metabólicos nos últimos 15 anos têm enfatizado a noção introduzida nos anos 1940 pelo médico francês, Dr Jean Vague, de que as complicações da

obesidade são mais relacionadas com o excesso de gordura abdominal (obesidade andróide ou centrípeta) do que com o peso corporal em si^(6, 7). Além disso, novos estudos têm demonstrado que o acúmulo preferencial de gordura em região gluteofemoral, comum às mulheres antes da menopausa, descrita por Vague como obesidade ginóide, não está associado a risco cardiovascular aumentado^(8, 9).

Na verdade, ao identificarmos indivíduos obesos abdominais através de medidas antropométricas como a circunferência da cintura ou pela relação cintura/quadril, estamos indiretamente estimando a quantidade de gordura visceral, que parece ser o principal componente pró-aterogênico da adiposidade. Em termos práticos, na ausência de achados óbvios que traduzam o alto risco dos pacientes (hiperglicemia, hipercolesterolemia, hipertensão), os pacientes de maior risco, e mais necessitados de tratamento, podem ser identificados pela simples medida da cintura em combinação com a avaliação dos níveis de triglicérides. Essa avaliação pode identificar o fenótipo pró-aterogênico da “cintura hipertrigliceridêmica”^(10, 11).

Assim, a avaliação da adiposidade por medidas simples como a circunferência da cintura pode ser até mais importante do que a avaliação do IMC para identificarmos os pacientes que necessitem de uma abordagem mais agressiva para redução de peso através de medidas comportamentais e farmacológicas, principalmente pela inclusão de programas de exercícios que permitam a redução de peso com preservação de massa magra. Na verdade, quando há uma redução de peso, há também uma diminuição da gordura visceral, e essa será tanto maior quanto mais adequado for o programa de exercícios associado.

4. TRATAMENTO COMPORTAMENTAL DA OBESIDADE HUMANA

A terapia comportamental se baseia em estratégias para ajudar os pacientes a modificar seus hábitos dietéticos e aumentar a sua atividade física, tornando-os mais conscientes da inserção dessas atividades em seu estilo de vida e ajudando-os na escolha de hábitos saudáveis.

Apesar da presença de um grande interesse no tratamento farmacológico, a modificação no estilo de vida tem sido considerada o ponto central no manejo da obesidade⁽¹²⁻¹⁵⁾. Da mesma

forma, a farmacoterapia, quando indicada, deve ser obrigatoriamente associada a um programa comportamental de tratamento.

Vários investigadores têm feito metanálises sobre a efetividade das intervenções comportamentais. Haddock *et al.*⁽¹⁶⁾ revisaram 41 estudos controlados de intervenção em populações de crianças e adolescentes. Em geral, o programa comportamental produz significativa redução de peso e manutenção aceitável no longo prazo. Além disso, eles observaram que estudos de intervenção farmacológica ou dietética são mais eficazes quando associados a técnicas de modificação comportamental.

Garrow *et al.*⁽¹⁷⁾ e Miller *et al.*⁽¹⁸⁾ revisaram 28 e 700 estudos, respectivamente. As duas metanálises mostraram que programas exclusivamente de exercícios produzem perdas modestas de peso. O efeito benéfico do exercício está presente na preservação da massa magra quando há perda de peso, e também pelo aumento da magnitude da perda de peso quando em associação a programas dietéticos. Por outro lado, a maioria dos estudos com apenas exercícios foi conduzida em pessoas com $\text{IMC} \leq 30\text{kg/m}^2$, dificultando a interpretação da sua eficácia em pacientes realmente obesos.

A **Tabela 1** mostra a definição de alguns tipos de terapias comportamentais⁽¹⁹⁾.

5. DIETAS NA PRÁTICA CLÍNICA: CONCEITOS E NÍVEL DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

Nesta parte desta revisão estão listados alguns pontos ainda não totalmente esclarecidos na prática clínica sobre a utilização e os resultados da dietoterapia na obesidade.

Entendem-se por evidência científica categoria A os dados cientificamente ricos obtidos de estudos controlados randomizados com objetivos e achados bem definidos; categoria B os dados limitados e de menor relevância científica, em geral derivados de estudos por vezes randomizados, mas pequenos e inconsistentes, e categoria C a evidência de seguimento não-controlado ou de estudos de observação.

5.1. Perda de peso

▪ O balanço calórico é o maior determinante da perda de peso independente da composição de macronutrientes da dieta. Dietas de

TABELA 1 – Terapias comportamentais

Tratamento	Definição
Modificação comportamental	Técnicas da automonitorização, controle de estímulos, manejo do ritual do ato de comer.
Psicoterapia	Terapia humanística, psicodinâmica (psicodrama)
Terapias cognitivas	Racionalização dos motivos emocionais relacionados ao hábito alimentar. Solução de problemas
Exercícios	Qualquer alteração na atividade física, incluindo aumento das atividades não programadas do dia-a-dia
Dieta	Modificações quaisquer no conteúdo calórico, incluindo aconselhamento para redução pura e simples da ingestão
Automonitorização	Monitorização do próprio comportamento e atividades
Controle de estímulos	Estratégias para evitar hábitos que induzem a ingestão alimentar, como comer vendo TV
Modificação do “comer”	Técnicas voltadas para mudança do ato de comer, como comer mais devagar e soltando os talheres entre as garfadas
Exercícios aeróbicos	Participação em programas vigorosos e sustentados de atividades como corrida, natação, dança etc.
Caminhadas	Programa de caminhada constante e progressiva
Exercícios do estilo de vida	Programa ajustado às atividades diárias, como subir escadas e não usar elevadores, caminhar ao invés de dirigir etc.
Dietas pré-preparadas	Fornecimento de alimentos pré-acondicionados e definidos quanto ao conteúdo calórico (eliminação da escolha)

1.400 a 1.500kcal/dia são eficazes⁽²⁰⁾ (evidência categoria A).

- Dietas automonitoradas com escolha de alimentos com alto teor de gordura e baixo teor de carboidratos (por exemplo, a dieta do Dr Atkins) levam ao consumo de menores quantidades de calorias e conseqüente redução de peso^(21, 22) (evidência categoria C).
- Dietas com alto teor de gordura consumidas em condições experimentais levam à perda de peso (evidência categoria C).
- Dietas balanceadas (por exemplo, pirâmide alimentar, vigilantes do peso) tendem a ter um menor conteúdo calórico e levam a uma redução de peso quando consumidas *ad libitum*^(23, 24) (evidência categoria A).
- Perda de peso com dietas de baixo teor de gordura pode estar associada a mudança no estilo de vida concomitante à dieta⁽²⁵⁾ (evidência categoria B).

5.2. Composição corporal

- Todas as dietas hipocalóricas resultam em perda de peso e de gordura corporal⁽²⁵⁾, não havendo influência da sua composição⁽²⁶⁻²⁸⁾ (evidência categoria A).

▪ No seguimento de curto prazo, as dietas de alto teor de gordura/baixo carboidrato são cetogênicas, resultando numa perda de água corporal maior do que de gordura⁽²⁹⁾. Quando a dieta é interrompida, o líquido perdido é recuperado⁽³⁰⁾ (evidência categoria C).

- A atividade física é seguramente o principal determinante da manutenção da massa magra durante o processo de emagrecimento (evidência categoria A).

5.3. Adequação nutricional

- As propriedades nutricionais das dietas são importantes para a saúde do indivíduo. O consumo de uma dieta variada tende a ser mais equilibrada sob o ponto de vista nutricional. A dieta moderada em gordura, com redução balanceada de nutrientes, usualmente fornece uma quantidade adequada de micronutrientes (evidência categoria B).
- Dietas com alto teor de gordura são nutricionalmente inadequadas (reduzidas quantidades de vitaminas E, B₁₂ e zinco) e requerem suplementação (evidência categoria C).

5.4. Parâmetros metabólicos

- Dieta com alto teor de gordura leva a cetose com aumento significativo do ácido úrico⁽²⁵⁾ (evidência categoria B).
- Os parâmetros metabólicos (lípidos, glicose, insulinemia) melhoram na proporção da perda e do peso (evidência categoria A)^(31, 32), tanto na dieta com baixo teor de carboidratos (evidência categoria C) quanto na com baixo teor de gordura (evidência categoria B)⁽³³⁾, e na dieta balanceada (evidência categoria A)⁽³⁴⁾.

5.5. Fome e adesão à dieta

Muitos fatores influenciam a fome, o apetite e o subseqüente consumo de alimentos. Parece não existir uma dieta para reduzir a fome ou o apetite^(35, 36) (evidência categoria B).

A manutenção da dieta em longo prazo depende mais de fatores psicológicos do que da composição da dieta prescrita^(37, 38) (evidência categoria B).

5.6. Resumo do tratamento dietético e recomendações gerais

O balanço calórico (consumo *versus* gasto calórico) é claramente mais importante do que a composição da dieta na determinação do sucesso terapêutico de um plano dietético tanto na perda de peso quanto no impacto metabólico geral. A importância da composição da dieta na determinação do sucesso de longo prazo em termos de adesão e manutenção do peso ainda não está definida.

Estudos clínicos controlados com dietas de alto teor de gorduras e baixo teor de carboidratos são necessários para definir sua eficácia na manutenção da perda de peso no longo prazo, bem como estabelecer seus potenciais benefícios ou malefícios metabólicos.

As informações atuais são relativamente amplas para estabelecer os efeitos de curto prazo da dietoterapia e falham em evidenciar os benefícios de longo prazo sobre parâmetros de saúde física e mental dos pacientes. Além disso, em recente metanálise, Ayyad *et al.*⁽³⁹⁾ mostraram que apenas 15% dos pacientes mantiveram os resultados de perda de peso por pelo menos cinco anos de seguimento.

6. ACUPUNTURA

Em recente estudo, Lacey *et al.*⁽⁴⁰⁾ fizeram uma revisão sistemática de diversos estudos clínicos que utilizaram a acupuntura para o tratamento da obesidade com ênfase na técnica de acupuntura auricular. A maioria dos estudos é puramente descritiva, de curta duração (≤ 12 semanas) e não foi desenhada dentro das normas gerais de protocolos clínicos. Nos poucos estudos controlados com resultados positivos, os efeitos de redução de peso são modestos, e a sua interpretação fica prejudicada pela duração muito curta e pela falta de normatização de procedimentos. Os autores acreditam que a acupuntura pode ser uma terapia adicional ao tratamento da obesidade, mas a sua recomendação requer estudos clínicos adequados.

7. TERAPIA FARMACOLÓGICA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE

Devido à grande prevalência da obesidade e à repercussão negativa de tratamentos passados, a comunidade médica anseia por tratamentos farmacológicos eficazes e seguros.

O perfil da droga deveria incluir condições que não são totalmente preenchidas por nenhuma das drogas disponíveis atualmente (**Tabela 2**). Talvez algumas qualidades possam ser suficientes para caracterizar uma droga como ideal para um dado paciente, mas nenhum tratamento, farmacológico ou não, poderá ser considerado ideal para grandes populações.

TABELA 2 – Características do regulador ideal do balanço energético para a obesidade

▪ Demonstração de eficácia em reduzir o peso e melhorar as co-morbidades
▪ Tolerabilidade plena ou efeitos colaterais leves e transitórios
▪ Ausência de propriedades aditivas
▪ Eficácia quando utilizada em longo prazo
▪ Ausência de problemas após anos de utilização
▪ Mecanismo de ação conhecido
▪ Custo aceitável
▪ Possibilidade de identificação de “bons respondedores” precocemente

7.1. Tratamento farmacológico: o passado

O hormônio tireoidiano foi o primeiro componente utilizado no tratamento da obesidade, talvez pela interpretação equivocada no final do século XIX de que o excesso seria uma manifestação de um hipotireoidismo subclínico⁽⁴¹⁾. O uso de triiodotironina (T_3) ou tiroxina (T_4) exógena pode causar redução de peso, mas pelo menos 80% dessa redução corresponde a perda de massa magra, portanto sem efeito metabólico proveitoso, e mesmo constituindo um prejuízo a saúde. Somadas a isso podem existir graves consequências, como arritmias cardíacas, osteopenia acelerada, distúrbios de comportamento e morte súbita⁽⁴²⁾. Em vista dessas evidências, é surpreendente que os hormônios tireoidianos continuem a ser usados indiscriminadamente na prática clínica de alguns profissionais.

O dinitrofenol, um composto que afeta a fosforilação oxidativa, aumentando a taxa metabólica, foi introduzido na prática clínica em 1933⁽⁴³⁾. A sua utilização levava a uma perda de

peso associada a aumento da temperatura corporal, sudorese e mesmo febre intensa. Várias toxicidades foram identificadas, como agranulocitose, hepatotoxicidade, perda da visão e morte, levando a sua descontinuação clínica⁽⁴⁴⁾.

A anfetamina original (não estamos falando de seus derivados atualmente utilizados) foi introduzida em 1938, rapidamente tornando-se amplamente utilizada devido a sua eficácia em inibir a fome. Essa droga foi usada entre os anos 1940 e 1960 em combinação com hormônios tireoidianos, digitais e diuréticos, promovendo perda de peso e também perda de saúde e de vidas, em função de HA, miocardiopatia grave e morte súbita⁽⁴⁵⁾.

O aminorex, um derivado anfetamínico simpaticomimético com propriedades anorexígenas, foi introduzido na Europa em 1965. Ocorreu uma epidemia de casos de hipertensão pulmonar entre os seus usuários, com mortalidade de 50% nesses casos⁽⁴⁶⁾.

A fenfluramina é uma droga que estimula a liberação e inibe a recaptação pré-sináptica da serotonina. Ela foi muito utilizada em combinação com o agente simpaticomimético fen-termina, com bons resultados em termos de perda de peso⁽⁴⁷⁾. Após anos de utilização foram identificados casos de hipertensão pulmonar com essa combinação^(48, 49). Mais tarde, a fenfluramina esteve relacionada com lesão valvar cardíaca⁽⁵⁰⁾. Por fim, um outro componente, a dextrofenfluramina, foi igualmente retirado do mercado por suspeita dos mesmos problemas da fenfluramina⁽⁵¹⁻⁵³⁾.

7.2. O presente

A **Tabela 3** apresenta as medicações antiobesidade em uso no Brasil.

TABELA 3 – Medicações antiobesidade em uso no Brasil: níveis de evidência e graus de recomendação

Medicamento	Dose mínima (mg)	Dose máxima (mg)	Grau de recomendação (SBD)	Nível de evidência (SBD)	Grau de recomendação (AMB/CFM)	Nível de evidência (AMB/CFM)
Sibutramina	10	20	A	1	A	1A
Orlistate	360	360	A	1	A	1A
Dietilpropiona	40	120	B2	2	B	2B
Mazindol	1	3	B2	2	B	2B
Femproporex	20	50	B2	3	C	4
Fluoxetina	20	60	B1	1	A	1A

SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes; AMB: Associação Médica Brasileira; CFM: Conselho Federal de Medicina.

7.2.1. Derivados de anfetaminas

Os derivados de anfetamina, como a anfetramina e o femproporex, além do mazindol, são largamente utilizados no mundo, inclusive no Brasil. Apesar de não existirem estudos de longo prazo bem controlados comprovando sua eficácia clínica sustentada, o seu uso se faz pela ausência de complicações graves como as encontradas com a fenfluramina, bem como pela experiência clínica positiva de alguns grupos quando sua utilização é criteriosa⁽⁵⁴⁾. Estes agentes promovem anorexia pela potencialização da norepinefrina, com redução entre 3% e 8% no peso corporal, podendo causar palpitações, taquicardia, insônia, hipertensão e boca seca. Não há relatos de hipertensão pulmonar e doença valvar cardíaca. Cumpre ressaltar que a utilização desses componentes pode levar à drogadição, especialmente quando utilizados com objetivos irrealistas, com fins puramente estéticos ou em dissociação de um programa dietético e comportamental, ou mesmo quando indicados para pacientes com distúrbios mais graves de comportamento alimentar.

7.2.2. Sibutramina

A sibutramina bloqueia a recaptação pré-sináptica de noradrenalina e serotonina, potencializando os efeitos sacietógenos e anorexígenos desses dois componentes no sistema nervoso central (SNC). Não há relatos de disfunção ou lesão valvar com esta droga. O problema da drogadição, comum a outros agentes antiobesidade, não foi detectado mesmo quando a sibutramina foi utilizada em doses duas a cinco vezes maior que a dose terapêutica⁽⁵⁵⁾.

O mais longo estudo randomizado duplo-cego com sibutramina envolveu 605 pacientes obesos em oito centros europeus⁽⁵⁶⁾. Durante o seguimento, 43% dos pacientes do grupo sibutramina e 50% do grupo placebo não completaram o estudo de longo prazo. A manutenção de 80% do peso perdido foi alcançada por 43% no grupo sibutramina e 16% no placebo. A perda absoluta de peso com sibutramina foi de 8,9kg. Vários estudos vêm sendo conduzidos com doses de 10 a 20 mg/dia em combinação com programas dietéticos com seguimento clínico de até um

ano, mostrando melhoras significativas nas co-morbidades clínicas na redução de lipídeos e no metabolismo da glicose⁽⁵⁷⁾. Em recente estudo conduzido no Brasil, Tambascia *et al.* mostraram uma redução na resistência à insulina durante a utilização da sibutramina, possivelmente relacionada à redução do peso, e não a um efeito direto da sibutramina⁽⁵⁸⁾.

Suas eficácia e segurança no tratamento do obeso com DM foram avaliadas em diversos estudos⁽⁵⁹⁻⁶²⁾. Em revisão sistemática desses estudos, encontrou-se uma perda de peso média de 4,5kg (intervalo de confiança [IC] 95%, 1,8-7,2kg), correspondendo a 3,3% do peso inicial em até 26 semanas⁽²³⁾. Diversas pesquisas demonstraram a eficácia da fluoxetina na perda de peso em obesos com DM⁽²⁴⁻³³⁾. Sua utilização mais ampla como agente antiobesidade fica limitada pela observação de escape terapêutico, caracterizado por recuperação significativa de peso após alguns meses de tratamento, mesmo mantendo-se o uso do medicamento⁽³⁴⁾. Numa revisão, encontrou-se perda de peso média de 3,4kg (IC 95%, 1,7-5,2kg) em estudos de oito a 16 semanas; 5,1kg (IC 95%, 3,3-6,9kg) naqueles de 24 a 30 semanas; e 5,8kg (IC 95%, 0,8-10,8kg) nos de até 52 semanas⁽²³⁾.

Em resumo, a sibutramina promove perda sustentável de peso com melhora de co-morbidades, sem risco aparente de drogadição e sem efeitos colaterais relevantes no longo prazo.

7.2.3. Orlistate

Esta substância é um inibidor da lipase gastrointestinal, principalmente a pancreática, enzima responsável pela hidrólise dos triglicérides em ácidos graxos no lúmen intestinal. O seu mecanismo de ação implica a redução da absorção de gorduras em torno de 30% e efeito clínico de redução de peso comparável ao de uma dieta de restrição de gorduras. Não existem relatos de efeitos sistêmicos do orlistate, pois não há absorção do mesmo. No entanto, a possibilidade de deficiência absorviva de vitaminas lipossolúveis está presente, tornando aconselhável a suplementação dessas vitaminas em casos selecionados. A redução de absorção e gorduras foi testada comparando o orlistate com a quitosana, uma substância extraída da casca de crustáceos. No grupo tratado

com orlistate houve aumento de 16% na gordura fecal contra apenas 0,27% no grupo tratado com quitosana⁽⁶³⁾. Isso comprova o efeito inibitório do orlistate sobre a absorção de gorduras e demonstra a ineficácia da quitosana sobre a redução da absorção de gorduras.

Vários estudos de curto e médio prazos demonstraram os efeitos benéficos do orlistate sobre a redução de peso e melhora de co-morbidades. O estudo de longo prazo (dois anos) foi conduzido inicialmente com 1.187 pacientes submetidos a uma dieta hipocalórica inicial por quatro semanas⁽⁶⁴⁾. Desse grupo inicial foram randomizados 892 pacientes para receber orlistate (três vezes ao dia na dose de 120mg) ou placebo durante 52 semanas. Ao final desse período, o grupo placebo foi realocado para receber orlistate nas doses 60 ou 120mg/três vezes junto às três principais refeições, ou placebo por mais 52 semanas. No primeiro ano, os pacientes tratados com orlistate tiveram uma perda de 8,76 kg contra 5,81kg do placebo ($p < 0,001$). No ano seguinte, o grupo tratado com orlistate 120mg/3x/dia recuperou 35,2% do peso perdido; o grupo com 60mg/3x/dia recuperou 51,3%; e o grupo placebo recuperou 63,4% do peso inicialmente perdido.

Outros estudos com duração inferior a dois anos demonstraram perdas médias de 5,9% a 10% em comparação com 4,6% a 6,4% no placebo⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾. O orlistate mostrou-se eficaz na prevenção da recuperação do peso perdido em pacientes submetidos à dieta hipocalórica⁽⁶⁸⁾ e reduziu a conversão da intolerância a carboidratos para diabetes⁽⁶⁹⁾. No estudo latino-americano houve uma redução de 4,7% vs. 3% num período de 24 semanas, com melhoras significativas no controle glicêmico de pacientes com DM2⁽⁷⁰⁾. Outro efeito observado nos estudos com orlistate é a melhora da pressão arterial e do perfil lipídico.

7.2.4. Combinação orlistate e sibutramina

Estas duas drogas apresentam mecanismos de ação diferentes, sendo a combinação de ambas uma possibilidade terapêutica segura. Em um estudo com 34 indivíduos obesos, os pacientes receberam sibutramina

por um ano, com redução de 11,6% do peso, e foram randomizados para sibutramina mais placebo ou sibutramina mais orlistate para mais 16 semanas de tratamento⁽⁷¹⁾. O estudo demonstrou que o grupo com sibutramina mais orlistate obteve perda de peso adicional, reforçando o conceito de sua potencial combinação na prática clínica.

7.3. Outras drogas com potencial utilização no tratamento da obesidade no diabetes

7.3.1. Fluoxetina e bupropiona

Vários antidepressivos estão associados com ganho de peso corporal, como tricíclicos e inibidores da monoamina oxidase (IMAO)^(72, 73). A fluoxetina, um inibidor da recaptação de serotonina, está associada a perdas de peso modestas em certos estudos, o mesmo ocorrendo com a bupropiona, um IMAO^(74, 75). Essas drogas podem ser úteis em pacientes deprimidos que necessitem de tratamento farmacológico e que tenham obesidade associada, ou na prevenção do ganho de peso em pacientes de risco.

7.3.2. Topiramato

Várias drogas antiepilépticas causam ganho de peso, com suas eventuais consequências metabólicas negativas, reduzindo, por isso, a adesão ao tratamento. O topiramato é o único entre os antiepilépticos com tendência à perda de peso. Em um estudo de seis meses com pacientes sem epilepsia, aqueles em uso de topiramato tiveram uma redução entre 5% e 6,3% do peso corporal em comparação com 2,7% no placebo⁽⁷⁶⁾.

7.3.3. Rimonabanto

Estudos com rimonabanto demonstram que, além da perda de peso, ocorrem significativas modificações nos parâmetros da SM, com melhora no perfil lipídico, redução dos níveis glicêmicos e aumento da sensibilidade à insulina, embora em níveis quantitativamente menores em comparação com tratamentos específicos para cada um desses parâmetros⁽⁷⁷⁻⁸⁰⁾. Em um estudo que avaliou 1.507 pacientes com obesidade ou com excesso de peso associado a dislipidemia ou hipertensão, mais de 67% da população que o completou atingiu uma perda de 5% ou mais do peso inicial e 39% perderam 10% ou mais, em comparação com 30,5% e 12,4%, respectivamente, no grupo placebo⁽⁷⁷⁾. O grupo que recebeu rimonabanto apresentou ainda redução na circunferência abdominal de $-8,5 \pm 7,4$ cm contra $1,5 \pm 7,3$ cm para o placebo. Em outro estudo, comparando rimonabanto 20mg e placebo em 1.036 pacientes com excesso de peso, hipertrigliceridemia e aumento da relação colesterol total (CT)/colesterol da lipoproteína de alta densidade(HDL-C)⁽⁷⁹⁾, houve mais perda de peso e redução da circunferência da cintura no grupo com rimonabanto, que também teve melhores resultados no perfil lipídico, com aumento do HDL-C e redução dos triglicérides. O rimonabanto conduziu ainda a um aumento nos níveis de adiponectina de 57,7%, estimando-se que cerca de 57% desse aumento foi independente da perda de peso. Isso parece confirmar, em humanos, os estudos que demonstram uma ação direta indutora da adiponectina no tecido adiposo. Uma vantagem adicional do rimonabanto é o seu potencial no tratamento da dependência de nicotina^(81, 82). O emprego de antagonistas do receptor endocanabinóide exibe a vanta-

gem de auxiliar na interrupção do tabagismo, permitindo a perda de peso e a melhora metabólica. Por outro lado, essa ação central pode levar a alterações de humor e depressão⁽⁸³⁾, sendo esses os efeitos colaterais mais frequentes nos estudos clínicos. Estudos de longo prazo poderão documentar a magnitude desses efeitos na prática clínica⁽⁸⁴⁾.

8. TRATAMENTO DA OBESIDADE: CONSIDERAÇÕES FINAIS

- A obesidade é uma epidemia reconhecida em vários países do mundo, incluindo o Brasil
- O reconhecimento de pacientes de risco e das co-morbidades, em especial do diabetes, é essencial para a definição dos objetivos do tratamento.
- O conceito de peso ideal deve ser substituído pelo de peso saudável.
- Reduções sustentadas entre 5% e 10% do peso corporal têm grande impacto positivo sobre a saúde dos pacientes obesos diabéticos.
- A perda de peso induzida pelo tratamento clínico deve ser acompanhada de ajustes na terapia antidiabética visando evitar hipoglicemias.
- A melhor forma de tratamento é a combinação de orientação dietética, mudança comportamental (incluindo atividades físicas) e farmacoterapia em casos selecionados.
- Nenhum tratamento farmacológico deve ser utilizado isoladamente.
- O sucesso dos tratamentos depende da motivação dos pacientes.
- Sendo uma doença crônica, o tratamento deve incluir uma abordagem de longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aronne LJ. Obesity as a disease: etiology, treatment and management considerations for the obese patient. *Obes Res.* 2002; 10(suppl. 2): 95S-6S.
2. Pi-Sunyer FX. A review of long-term studies evaluating efficacy of weight loss in ameliorating disorders associated with obesity. *Clin Ther.* 1996; 18: 1006-35.
3. Masheb RM, Grilo CM. Weight loss expectations in patients with binge-eating disorder. *Obes Res.* 2002; 10: 309-14.
4. Willianson DF. Pharmacotherapy for obesity. *JAMA.* 1999; 281: 278-80.

5. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T et al. Randomized placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European multicentre orlistat study group. *Lancet*. 1998; 352: 167-72.
6. Vague J. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Med*. 1947; 30: 339-40.
7. Kissebah AH, Freedman DS, Peiris AN. Health risks of obesity. *Med Clin North Am*. 1989; 73: 111-38.
8. Terry RB, Stefainck ML, Haskell WL, Wood PD. Contributions of regional adipose tissue depots to plasma lipoprotein concentrations in overweight men and women: possible protective effects of thigh fat. *Metabolism*. 1991; 40: 733-40.
9. Poulliot MC, Després JP, Nadeau A et al. Associations between regional body fat distribution, fasting plasma free fat acid levels and glucose tolerance in premenopausal women. *Int J Obes*. 1990; 14: 293-302.
10. Després J-P, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high-risk abdominally obese patients. *BMJ*. 2001; 322: 716-20.
11. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Picolo M, Cruzes G, Tambascia MA. Hypertriglyceridemic waist: a useful tool to assess insulin resistance in clinical practice. *Diabetes*. 2002; 51(suppl. 2): A531.
12. Cowburn G, Hillsdon M, Hankey CR. Obesity management by life-style strategies. *Br Med Bull*. 1997; 53: 389-408.
13. Glenny AM, O'Meara S, Melville A, Sheldon TA, Wilson C. The treatment and prevention of obesity: a systematic review of literature. *Int J Obes*. 1997; 21: 715-37.
14. Poston WS, Foreyt JP. Successful management of the obese patient. *Am Fam Physician*. 2000; 61: 3615-22.
15. Wadden TA, Foster GD. Behavioral treatment of obesity. *Med Clin North Am*. 2000; 84: 441-61.
16. Garrow JS, Summerbell CD. Meta-analysis: effect of exercise, with or without dieting, on the body composition of overweight subjects. *Eur J Clin Nutr*. 1995; 49: 1-10.
17. Miller WC, Koceja DM, Hamilton EJ. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise, or diet plus exercise intervention. *Int J Obes*. 1997; 21: 941-7.
18. Fujioka K. Management of obesity as a chronic disease: nonpharmacologic, pharmacologic and surgical options. *Obes Res*. 2002; 10(suppl 2): 116S-23S.
19. Poston WSC, Haddock CK, Dill PL, Thayer B, Foreyt JP. Lifestyle treatments in randomized clinical trials of pharmacotherapies for obesity. *Obes Res*. 2001; 9: 552-63.
20. Freedman MR, King J, Kennedy E. Popular diets: a scientific review. *Obes Res*. 2001; 9(suppl1): 1S-40S.
21. Evans S, Stock AL, Yudkin J. The absence of undesirable changes during consumption of low carbohydrate diet. *Nutr Metab*. 1974; 17: 360-7.
22. Yudkin J, Carey M. The treatment of obesity by the "high-fat" diet: the inevitability of calories. *Lancet*. 1960; 2: 939.
23. Ornish D. Eat more, weigh less. New York: Harper Paperbacks; 1993.
24. Pritkin R. The Pritkin principle. Alexandria, VA: Time Life Books; 2000.
25. National Institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Obesity Education Initiative. Clinical Guidelines and the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. *Obes Res*. 1998; 6(suppl 2): 51S-210S.
26. Kinsell LW, Cunnino B, Michaels CD, Barthartall S, Cox SE, Lemon C. Calories do count. *Metabolism*. 1964; 13: 195-204.
27. Powell JJ, Tucker L, Fisher AG, Wilcox K. The effects of different percentages of dietary fat intake, exercise, and calories on body composition and body weight in obese females. *Am J Health Promot*. 1994; 8: 442-8.
28. Golay A, Allaz A-F, Morel Y, de Tonnay N, Tankova S, Reaven G. Similar weight loss with low- or high-carbohydrate diets. *Am J Clin Nutr*. 1996; 63: 174-8.
29. Yang M-U, Van Itallie TB. Composition of weight loss during short-term weight reduction. Metabolic responses of obese subjects to starvation and low-calorie ketogenic and nonketogenic diets. *J Clin Invest*. 1976; 58: 722-30.
30. Kekwick A, Pawan GLS. Metabolic study in human obesity with isocaloric diets high in fat, protein or carbohydrate. *Metabolism*. 1957; 6: 447-60.
31. Datillo Am, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1992; 56: 320-8.
32. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1999; 69: 632-46.
33. Noakes M, Clifton PM. Changes in plasma lipids and other cardiovascular risk factors during 3 energy-restricted diets differing in total fat and fatty acid composition. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71: 706-12.
34. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E et al. A clinical trial on the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med*. 1997; 336: 1117-24.
35. Schaefer EJ, Lichtstein AH, Lamon-Fava S et al. Body weight and low-density lipoprotein cholesterol changes after consumption of a low-fat ad libitum diet. *JAMA*. 1995; 274: 1450-5.
36. Ogden J. The correlates of long-term weight loss: a group comparison study of obesity. *Int J Obes*. 2000; 24: 1018-24.
37. Bray GA, Popkin BM. Dietary fat intake does affect obesity. *Am J Clin Nutr*. 1998; 68: 1157-73.
38. Alford BB, Blankenship AC, Hagen RD. The effects of variations in carbohydrate, protein, and fat content of the diet upon weight loss, blood values, and nutrient intake of adult obese women. *J Am Diet Assoc*. 1990; 90: 534-40.
39. Ayyad C, Andersen T. Long-term efficacy of dietary treatment of obesity: a systematic review of studies published between 1931 and 1999. *Obes Rev*. 2000; 1(2): 113-9.
40. Lacey JM, Tershakovec AM, Foster GD. Acupuncture for the treatment of obesity: a review of the evidence. *Int J Obes*. 2003; 27: 419-27.
41. Rivlin RS. Therapy of obesity with hormones. *N Engl J Med*. 1975; 292: 26-9.
42. Bashin S, Wallace W, Lawrence JB, Lesch M. Sudden death associated with thyroid hormone abuse. *Am J Med*. 1981; 71: 887-90.
43. Tainter ML, Stockton AB, Cutting WC. Use of dinitrophenol in obesity and related conditions. *JAMA*. 1933; 101: 1472-5.
44. Council on Pharmacy and Chemistry. Dinitrophenol not acceptable for N.N.R. *JAMA*. 1935; 105: 31-3.
45. Smith HJ, Roche AHG, Jagusch MF, Herdson PB. Cardiomyopathy associated with amphetamine administration. *Am Heart J*. 1976; 91: 792-7.
46. Gurtner HP. Aminorex and pulmonary hypertension. A review. *Cor Vasa*. 1985; 27: 160-71.
47. Weintraub M. Long-term weight control study: conclusions. *Clin Pharmacol Ther*. 1992; 51: 642-6.
48. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Eng J Med*. 1996; 335: 609-16.
49. Mark EJ, Patalas ED, Chang HT, Evans RJ, Kessler SC. Fatal pulmonary hypertension associated with short-term use of fenfluramine and phentermine. *N Eng J Med*. 1997; 337: 602-6.
50. Connolly HM, Xrany JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Eng J Med*. 1997; 337: 581-8.
51. Weissman NJ, Tighe Jr JF, Gottdiener JS, Gwynne JT. An assessment of heart-valve abnormalities in obese in obese patients taking dexfenfluramine, sustained-release dexfenfluramine, or placebo. *N Eng J Med*. 1997; 337: 713-8.
52. Weissman NJ, Panza JA, Tighe Jr JF, Gwynne JT. Natural history of valvular regurgitation 1 year after discontinuation of dexfenfluramine

- therapy. A randomized, double blind, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2001; 134: 267-73.
53. Kerman WN, Viscidly CM, Brass LM et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Eng J Med.* 2000; 343: 1826-32.
 54. Weigle DS. Pharmacological therapy of obesity: past, present, and the future. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 2462-9.
 55. Schuh LM, Schuster CR, Hopper JA, Mendel CM. Abuse liability assessment of sibutramine, a novel weight control agent. *Psychopharmacology.* 2000; 147: 339-46.
 56. James WPT, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rossner S, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. *Lancet.* 2000; 356: 2119-25.
 57. Hazenberg BP. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of sibutramine in obese hypertensive patients. *Cardiology.* 2000; 94: 152-8.
 58. Tambascia MA, Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Picolo M, Magro DO. Sibutramine enhances insulin sensitivity ameliorating metabolic parameters in a double blind placebo controlled trial. *Diab Obes Metab.* 2003; (in press).
 59. Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, et al. Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2000; 2: 175-87.
 60. Gokcel A, Karakose H, Ertorer EM, Tanaci N, Tutuncu NB, Guvener N. Effects of sibutramine in obese female subjects with type 2 diabetes and poor blood glucose control. *Diabetes Care.* 2001; 24: 1957-60.
 61. Serrano-Rios M, Meichionda N, Moreno-Carretero E. Role of sibutramine in the treatment of obese type 2 diabetic patients receiving sulphonylurea therapy. *Diabet Med.* 2002; 19: 119-24.
 62. Sircar AR, Kumar A, Lal M. Clinical evaluation of sibutramine in obese type 2 diabetic patients refractory to dietary management. *J Assoc Physicians India.* 2001; 49: 885-8.
 63. Gueriolini R, Radu-Rdulescu L, Boldrin M, Dallas J, Moore R. Comparative evaluation of fecal fat excretion induced by orlistat and chitosan. *Obes Res.* 2001; 9:364-7.
 64. Rossner S, Sjostrom L, Noack R, Meinders E, Nosedá G. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. *Obes Res.* 2000; 8: 49-61.
 65. Finer N, James WPT, Kopelman PG, Lean MEJ, Williams G. One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Int J Obes.* 2000; 24: 306-13.
 66. Lindgarde F. The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: the Swedish Multimorbidity Study. *J Intern Med.* 2000; 248: 245-54.
 67. Karhunen L, Franssila-Kallunki A, Rissanen P, Valve R, Klehmainen M, Rissanen A, et al. Effect of orlistat treatment on body composition and resting energy expenditure during a two-year weight-reduction program in obese Finns. *Int J Obes.* 2000; 24: 1567-72.
 68. Hill JO, Hauptman J, Anderson JW et al. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-year study. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69: 1108-16.
 69. Heymesfield SG, Segal KR, Hauptman J et al. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 1321-6.
 70. Halpern A, Mancini MC, Suplicy H, Zanella MT, Repetto G, Gross J, et al. Latin-american trial of orlistat for weight loss and improvement in glycaemic profile in obese diabetic patients. *Diab Obes Metab.* 2003; 5: 180-8.
 71. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, Sarwer DB, Arnold ME, Steinberg CM. Effects of sibutramine plus orlistat in obese women following 1 year of treatment by sibutramine alone: a placebo-controlled trial. *Obes Res.* 2000; 8: 431-7.
 72. Allison DB, Mentore JL, Heo M et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry.* 1999; 156: 1686-96.
 73. Masand PS. Weight gain associated with psychotropic drugs. *Exp Opin Pharmacother.* 2000; 1: 377-89.
 74. Michelson D, Amsterdam JD, Quitkin FM, Reimherr FW, Rosenbaum JF, Zajecka J, et al. Changes in weight during a 1-year trial of fluoxetine. *Am J Psychiatry.* 1999; 156: 1170-6.
 75. Gadde KM, Parker CB, Maner LG, Wagner II HR, Logue EJ, Drezner MK, et al. Bupropion for weight loss: an investigation of efficacy and tolerability in overweight and obese women. *Obes Res.* 2001; 9: 544-51.
 76. Bray GA, Hollander P, Klein S, Kushner R, Levy B, Fitchet M, et al. A 6-month randomized, placebo-controlled, dose ranging trial of topiramate for weight loss in obesity. *Obes Res.* 2003; 11: 722-33.
 77. Van Gaal LF, Rissanen A, Scheen AJ, Ziegler O, Rössner S, for the Rio-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet.* 2005; 365: 1389-97.
 78. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients. *RIO-North America: A Randomized Controlled Trial.* *JAMA.* 2006; 295: 761-75.
 79. Després JP, Golay A, Sjöström L, for the Rimonabant in Obesity-Lipids Study group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2121-34.
 80. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF; RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet.* 2006 11; 368: 1660-72. Erratum in: *Lancet.* 2006; 11: 368:1650.
 81. Dale L, Anthenelli R, Despres J-P, Golay A, Sjostrom L. Effects of rimonabant in the reduction of major cardiovascular risk factors. Results from the STRATUS-US Trial (Smoking Cessation in Smokers Motivated to Quit) and the RIO-Lipids Trial (Weight Reducing and Metabolic Effects in Overweight/Obese Patients with Dyslipidemia). Late-Breaking Clinical Trials II. American College of Cardiology Scientific Session 2004, March 7-10, 2004, New Orleans, Louisiana.
 82. De Vries TJ, De Vries W, Janssen MCW, Schoffemeer ANM. Suppression of conditioned nicotine and sucrose seeking by the cannabinoid-1 receptor antagonist SR141716A. *Behav Brain Res.* 2005; 161: 164-8.
 83. Rimonabant: new drug. Obesity: loss of a few kilos, many questions. *Prescrire Int.* 2006 Aug; 15(84): 123-6.
 84. Aronne LJ. Is rimonabant a safe and effective treatment for obesity? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007; 3(5): 388-9.

DIABETES *MELLITUS*

tipo 2 no jovem

1. INTRODUÇÃO

O aumento da incidência do diabetes *mellitus* (DM) entre crianças e adolescentes é observado em diversas comunidades. Esforços são empreendidos, em vários níveis, com o objetivo de se detectarem 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 aparecimento 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 os americanos de origem hispânica, os afro-americanos e, paralelamente, descrição do aumento em vinte vezes na incidência do DM2 na população de adolescentes japoneses. Mais recentemente tem havido vários relatos da doença em jovens europeus⁽¹⁾. Atualmente acredita-se que o DM2, até então considerado uma entidade rara nessa faixa etária, nos Estados Unidos já representa 8% a 45% dos novos casos de diabetes⁽²⁾.

No Brasil, entretanto, os estudos ainda são raros. Recentemente avaliamos um grupo de aproximadamente cem adolescentes com antecedentes familiares para DM2 e outros fatores de risco para o desenvolvimento da doença e não encontramos nenhum caso de diabetes⁽³⁾.

O aumento na prevalência da obesidade na adolescência registrado nos últimos anos explicaria, em grande parte, o avanço do DM2 em populações jovens, assim como o desenvolvimento da síndrome metabólica, associada a doenças cardiovasculares na maturidade⁽⁴⁻⁶⁾. Estudos recentes em adolescentes DM2 evidenciam o profundo efeito do diabetes e da obesidade sobre complacência vascular,

aumentando a rigidez dos vasos, demonstrando que o DM2 de início precoce pode ser mais agressivo do ponto de vista cardiovascular do que em adultos^(7, 8). As elevadas taxas de obesidade na infância e na adolescência estão relacionadas ao sedentarismo crescente e à mudança nos hábitos alimentares, freqüentemente com dietas hipercalóricas e hipergordurosas⁽⁹⁾.

2. FISIOPATOLOGIA

O DM 2 clássico se caracteriza pela combinação de resistência à ação da insulina (RI) e à incapacidade da célula beta em manter uma adequada secreção desse hormônio⁽¹⁰⁾. Demonstra-se em pacientes jovens com DM2 comprometimento tanto da sensibilidade insulínica como da função da célula beta, além de aumento da produção da glicose hepática. Em comparação com o grupo de adolescentes obesos não-diabéticos, o prejuízo na função da célula beta parece ser de maior magnitude relativamente à sensibilidade insulínica⁽¹¹⁾. A relação de alguns fatores (genéticos, raciais, puberdade, obesidade e peso ao nascimento) na expressão da RI é demonstrada pela presença de hiperinsulinemia em parentes de primeiro grau, não-diabéticos, de pacientes com DM2 (fatores genéticos)⁽¹²⁾; pela sensibilidade à insulina 30% menor em afro-americanos do que em caucasianos (fatores raciais)⁽¹³⁾; pela idade média dos jovens ao diagnóstico do DM2, de aproximadamente 13 anos, que coincide com o período de RI relativa, em que há diminuição de aproximadamente 30% da ação da insulina (puberdade)⁽¹⁴⁾; pela presença de níveis aumentados de insulina de jejum e resposta exagerada da insulina à glicose endovenosa (obesidade)⁽¹⁵⁾; e pela presença de

baixo peso ao nascer, o que aumenta em sete vezes o risco de RI na vida adulta. 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 diabetes do tipo 2, sugerindo que já nessa faixa etária, como observado no adulto, a ação da insulina pode ser dificultada pela obesidade⁽¹⁶⁾, condição de risco para o desenvolvimento do diabetes. O antecedente familiar tem papel fundamental na ocorrência do DM2 nessa faixa etária. Os indivíduos afetados têm pelo menos um dos parentes de primeiro ou segundo grau afetados, e 65% apresentam ao menos um familiar de primeiro grau com DM2⁽¹⁷⁾.

3. QUADRO CLÍNICO

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

Aproximadamente 33% dos pacientes apresentam cetonúria no diagnóstico, e 5% a 25% podem evoluir para cetoacidose. Nesses casos, o diagnóstico diferencial com DM1 pode ser realizado durante a história clínica ou a evolução da doença, à medida que a necessidade diária de insulina diminui além do esperado no período de lua-de-mel habitual⁽¹⁸⁾.

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

A *acanthosis nigricans* (AN), presente em quase 90% dessas crianças, é uma manifesta-

ção cutânea de resistência à insulina que consiste em hiperpigmentação de aspecto aveludado com espessamento das regiões flexurais do pescoço, axilas e região inguinal⁽¹⁹⁾.

Desordens lipídicas, caracterizadas por aumento do colesterol total e do LDL-C, assim como dos triglicérides e da hipertensão arterial sistêmica, também ocorrem nas crianças com DM2 numa frequência de 6% a 15%⁽²⁰⁾.

4. DIAGNÓSTICO

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

Os indivíduos com *maturity onset diabetes of the young* (MODY) devem ser diferenciados do DM2 no jovem. No MODY, observa-se história familiar proeminente de DM, envolvendo três ou mais gerações consecutivas, o que é compatível com um padrão autossômico dominante de transmissão hereditária. 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 por 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⁽²¹⁾.

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 ele for obeso, outros testes podem ser necessários, como a determinação do peptídeo C de jejum e, ocasionalmente, a dosagem de auto-anticorpos contra as células beta. Nos jovens com DM2, geralmente os auto-anticorpos não estão presentes, e os níveis de peptídeo C estão comumente normais ou elevados, apesar de não tão elevados como esperado para o grau de hiperglicemia. A dosagem do peptídeo C deve ser efetuada após a compensação clínica, com glicemia de jejum próxima

de 120mg/dl, para se afastar um possível efeito glicotóxico sobre a célula beta.

Assim, valores do peptídeo C no jejum maiores que 0,6ng/ml (0,2nmol/l) ou após sobrecarga com Sustacal® oral maior que 1,5ng/ml (0,6nmol/l) demonstram reservas de insulina significativas⁽²²⁾. Os auto-anticorpos positivos contra insulina, descarboxilase do ácido glutâmico (GAD) ou tirosina-fosfatase (IA2) estão presentes em 85% a 98% pacientes com DM1 de origem auto-imune. Já em obesos com história sugestiva de DM2 que desenvolveram cetoacidose ao diagnóstico, a prevalência de auto-anticorpos (antiilhotas-ICA, anti-IA2 e anti-GAD 65) é no máximo de 15%⁽²³⁾.

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

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

Após esses critérios, os casos duvidosos, principalmente aqueles com cetoacidose inicial, devem ser submetidos à pesquisa para avaliação da função da célula beta através da dosagem do peptídeo C e da detecção de marcadores do processo auto-imune a partir da pesquisa de auto-anticorpos antiilhotas (anti-GAD, anti-IA2, ICA e antiinsulina).

Segundo o Consenso da Associação Americana de Diabetes (ADA), deverá submeter-se à triagem para DM2 na infância toda criança obesa (índice de massa corporal [IMC] maior que o percentil 85 para idade e sexo, ou peso maior que 120% do ideal para estatura) que apresente dois ou mais dos fatores de risco a seguir: 1) história familiar positiva para DM2 em parentes de primeiro ou segundo grau; 2) grupo étnico de risco (índios americanos, afro-americanos, hispânicos, asiáticos/habitantes de ilhas do pacífico); 3) sinais de RI ou condições associadas à RI (*acanthosis nigricans*, hipertensão arterial, dislipidemia, síndrome dos ovários policísticos). A triagem deverá ser realizada, preferentemente, com a glicemia de jejum, a cada dois anos, com início após os dez anos de idade⁽¹⁸⁾.

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

Entretanto é interessante comunicar que a classificação, em percentis, das glicemias de jejum obtidas em um grupo de 305 crianças e adolescentes normais da grande São Paulo apenas 5% estão entre 106 e 108mg/dl⁽¹⁶⁾.

5. TRATAMENTO

As metas para o tratamento do DM2 no jovem não diferem das propostas para o DM1, como manter o jovem assintomático, prevenir complicações agudas e crônicas da hiperglicemia, tentando alcançar normoglicemia, sem hipoglicemias freqüentes, e manter um ritmo normal de crescimento e desenvolvimento, além do controle do peso. Entretanto vários são os desafios enfrentados no tratamento do jovem com DM2. A natureza insidiosa da síndrome, o atraso na procura pela assistência médica e o reconhecimento tardio da doença pelo pediatra, ainda pouco familiarizado com a doença, estão entre os fatores considerados nesse sentido. O adolescente, quando da eclosão da doença, já possui um padrão de comportamento estabelecido em relação à alimentação e à atividade física. A 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 a modificação do estilo de vida, incluindo modificações dietéticas e aumento da atividade física. A dieta com restrição calórica adequada

à idade melhora a tolerância à glicose e a sensibilidade insulínica, por diminuir a produção hepática de glicose. O exercício aumenta a sensibilidade periférica à insulina através da diminuição da massa gorda.

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

O tratamento medicamentoso do DM2 em crianças e adolescentes é ainda alvo de discussões. As condutas são baseadas, de maneira geral, 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^(24, 25). A metformina age através da diminuição da produção hepática de glicose, aumentando a sensibilidade do fígado à insulina e a captação de glicose no músculo, sem efeito direto nas células beta pancreáticas. Esse medicamento tem a vantagem, sobre as sulfoniluréias, de reduzir igualmente a hemoglobina glicada, sem os riscos de hipoglicemia, e de contribuir para a diminuição do peso ou, pelo menos, para a sua manutenção. Além disso, favorece a redução dos níveis de LDL-C e triglicérides e contribui para a normalização das alterações ovulatórias em meninas com síndrome dos ovários policísticos. Em um estudo multicêntrico, confirmaram-se a segurança e a efetividade da metformina no tratamento do DM2

pediátrico⁽²⁶⁾. Os efeitos colaterais encontrados em até 25% dos jovens foram diarreia e/ou dor abdominal no início do tratamento, sendo reduzidos significativamente com o tempo e a diminuição das doses de metformina. A acidose láctica é uma complicação rara, porém grave, por isso a metformina é contra-indicada a pacientes com diminuição da função renal ou hepática e na presença de hipoxia ou infecção intensa.

As tiazolidinedionas, especialmente as rosiglitazonas, foram utilizadas recentemente com sucesso em adolescentes obesos com DM1, diminuindo a RI e melhorando o controle metabólico⁽²⁷⁾. O medicamento atua melhorando a sensibilidade insulínica periférica nos músculos e no tecido adiposo, agindo através da ativação do receptor do receptor ativado pelo proliferador de peroxissomos (PPAR-gama), e demonstra ser uma forte opção medicamentosa nos pacientes com DM2 jovens, assim como já o é nos adultos diabéticos. A insulina deverá ser utilizada em todos os casos com quadro clínico muito sintomático nos quais houver, inicialmente, cetoacidose e glicemias superiores a 300mg/dl. Após a caracterização do DM2 no jovem, a dose de insulina deve ser descontinuada progressivamente à medida que o paciente permaneça euglicêmico, até a retirada completa, quando então o paciente se manterá com a dieta e exercícios associados a metformina, se necessário. É importante lembrar que recentemente foi demonstrado, numa população adulta americana, que a intervenção na mudança do estilo de vida (dieta associada aos exercícios físicos) foi mais efetiva que o tratamento medicamentoso para reduzir a incidência de diabetes⁽²⁸⁾.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pinhas-Hamel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr*. 2005; 146: 693-700.
2. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Eugeugau 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.
3. 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.

4. Gortmaker SL, Dietz WH, Sobol AM, Weber CA. Increasing pediatric obesity in the United States. *Am J Dis Child*. 1987; 141: 535-40.
5. 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.
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.
7. Gungor N, Thompson T, Sutton-Tyrrell K, Janosky J, Arslanian Silva. Early signs of cardiovascular disease in youth with obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1219-21.
8. Hillier T, Pedula LK. Complications in young adults with early-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26: 2999-3005.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Arslanian SA, Suprasongsin C. Differences in the vivo insulin secretion and sensitivity of healthy black versus white adolescents. *J Pediatr*. 1996; 129: 440-3.
13. Eriksson J, Franssila K, Ekrstrand A. Early metabolic defects in people at increased risk for non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1989; 321: 337-43.
14. Pinhas-Hamiel O, Standiford D, Hamiel D, Dolan LM. The type 2 family: a setting for development and treatment of adolescent type 2 diabetes mellitus. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999; 153: 1063-7.
15. 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.
16. Cesarini PR. Influência do antecedente familiar de diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2 sobre o índice de massa corpórea, função de célula beta, sensibilidade à insulina e a presença de autoanticorpos anti-GAD e IA2 em crianças e adolescentes. 2001. Tese de doutorado. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo.
17. Rosebloom A, Joe J, Young R, Winter W. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care*. 1999; 22: 345-54.
18. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care*. 2000; 23: 381-9.
19. Stuart CA, Gilkison 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.
20. Ehtisham S, Barrett TG, Shaw NJ. Type 2 diabetes mellitus in UK children: an emerging problem. *Diabet Med*. 2000; 17: 867-71.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Castells S. Management of hyperglycemia in minority children with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metabol*. 2002; 15 Suppl 1: 531-50.
25. 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.
26. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MS. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2002; 25: 89-94.
27. Trowig SM, Raskin P. The effect of rosiglitazone on overweight subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1562-7.
28. Knowler W, Narayan K, Hanson R, Nelson R, Bennett P, Tuomilehto J, et al. Preventing non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 1995; 44: 483-8.

Caracterização da SÍNDROME METABÓLICA associada ao diabetes *mellitus*

1. CONCEITO E DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME METABÓLICA

O conceito de síndrome metabólica (SM) existe há mais de 80 anos, desde que, nos anos de 1920, Kylin⁽¹⁾ descreveu a associação dos fatores de risco cardiovasculares: hipertensão, hiperglicemia e gota. Já a associação da obesidade do tipo andróide com as anormalidades metabólicas data de 1947⁽²⁾. No entanto, foi em 1988 que Reaven⁽³⁾ descreveu a síndrome X, quando associou a resistência insulínica a hiperglicemia, hipertensão, colesterol na lipoproteína de alta densidade (HDL), colesterol baixo e triglicérides (TG) elevados. Entretanto, somente em 1998 houve uma definição da SM, de reconhecimento internacional, proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS)⁽⁴⁾.

Seguiram-se as definições do European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR), em 1999⁽⁵⁾, do National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III), de 2001⁽⁶⁾, da American Association of Clinical Endocrinology (AACE), de 2002⁽⁷⁾, e a da Federação Internacional de Diabetes (IDF), de 2004⁽⁸⁾.

Todas as definições incluem alterações de tolerância à glicose e/ou resistência à insulina, obesidade (não incluída na definição da AACE), hipertensão arterial (HA) e dislipidemia, diferindo em relação aos componentes essenciais, à combinação dos critérios e aos pontos de corte para cada componente,

o que dificulta a comparação da prevalência entre as diferentes populações (**Tabela**).

Na análise de qual definição melhor prediz o desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e doença cardiovascular (DCV), tem-se observado que a definição do NCEP-ATP III foi superior à da OMS no San Antonio Study⁽⁹⁾, enquanto a definição da OMS teve melhor valor preditivo de DCV numa população masculina da Finlândia⁽¹⁰⁾.

No Hoorn Study⁽¹¹⁾ a definição do NCEP-ATP III foi associada a risco de DCV fatal duas vezes maior, ajustado para a idade, no homem e não-fatal na mulher. Um risco menor foi encontrado para as definições da OMS, do EGIR e da AACE.

A definição do NCEP-ATP III é a recomendada pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica⁽¹²⁾.

2. IMPORTÂNCIA DA SM: PREVENÇÃO DE DIABETES *MELLITUS* E DCV

A grande importância da SM no contexto de saúde pública é a de identificar indivíduos em alto risco de desenvolver DM2⁽¹³⁾ e DCV^(14, 15), principalmente na criança^(16, 17). O aumento do número de pessoas com SM e o elevado risco de DM e DCV nos portadores de SM mostra a grande necessidade da identificação da síndrome e da implementação de estratégias de prevenção.

TABELA – Diferentes propostas para caracterização da síndrome metabólica

Característica	OMS	NCEP-ATP III	AACE	EGIR	IDF
Hipertensão	PA > 140/90 mmHg	Uso de anti-hipertensivos ou > 130/85 mmHg	PA > 130/85 mmHg	PA > 140/90 mmHg	PA > 130/85 mmHg
Dislipidemia	TG > 150mg/dl ou HDL-C (mg/dl) M < 35 F < 39	TG > 150 mg/dl HDL-C (mg/dl) M < 40 F < 50	TG > 150 mg/dl	TG > 150mg/dl HDL-C < 40	TG > 150mg/dl HDL-C (mg/dl) M < 40 F < 50
Obesidade	IMC 30kg/m ² e/ou RCQ > 0,9 (M) e > 0,85 (M)	Cintura > 102 cm (M) e > 88 cm (F)		Cintura > 80 (F) 94 (M)	A circunferência depende da etnia
Hiperglicemia	DM2 ou intolerância à glicose no TOTG	Glicemia de jejum > 110 mg/dl	Glicemia de jejum 110-125 mg/dl ou TOTG > 140 mg/dl	Glicemia de jejum > 110mg/dl	Glicemia de jejum > 100mg/dl ou DM2
Outros	Microalbuminúria (excreção de albumina em amostra noturna) > 20mcg/min			Hiperinsulinemia	
Condições necessárias ao diagnóstico	DM2 ou intolerância à glicose ou RI + 2 fatores	3 fatores	Não estabelece	1 + 2	Obesidade abdominal + 2 fatores

OMS: Organização Mundial da Saúde; NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; AACE: American College of Clinical Endocrinology; EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance; IDF: Federação Internacional de Diabetes; PA: Pressão arterial; TG: triglicérides; HDL-C: colesterol na lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corporal; RCQ: relação cintura/quadril; DM2: diabetes mellitus tipo 2; TOTG: teste oral de tolerância a 75 g de glicose anidra e glicemia 2h após; (M): sexo masculino; (F): sexo feminino.

Adaptado de Passarelli Jr. O. et al., 2004⁽¹²⁾.

As alterações metabólicas da SM ocorrem em um indivíduo mais frequentemente do que as probabilidades que se supõem de sua ocorrência^(18, 19); portanto, a presença de qualquer uma das condições deve implicar a pesquisa diagnóstica das outras enfermidades. Além disso, a redução do risco cardiovascular pressupõe necessariamente a atuação global sobre todas essas condições patológicas.

Em muitos estudos a presença de SM foi preditora de DCV. Em uma população sem DM do estudo Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe (DECODE)⁽²⁰⁾ houve aumento de mortalidade (cardiovascular e por todas as causas) em pessoas com SM. No Verona Diabetes Complications Study⁽²¹⁾ o risco relativo de eventos cardiovasculares variou de dois a cinco em pessoas com SM.

Em 10.537 participantes do National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III), aplicando os critérios do NCEP-ATP III⁽²²⁾, foi demonstrada uma associação entre a SM com infarto agudo do miocárdio (IAM) e com acidente vascular cerebral (AVC). O risco de doença coronariana, IAM, AVC e morte por qualquer causa cardiovascu-

lar foi, respectivamente, 2,96, 2,63, 2,27 e 1,8 vezes maior na presença da SM na população escandinava num seguimento de 6,9 anos⁽²³⁾.

Em uma população jovem (< 45 anos) de mulheres americanas com IAM não-fatal⁽²⁴⁾, após ajuste pelo peso, a chance de apresentar SM foi 4,7 vezes maior do que a do grupo-controle. A prevalência de SM (critérios do NCEP-ATP III) foi de 58% em pacientes com doença vascular periférica (DVP), 41% nos com doença coronariana, 43% nos com doença cerebrovascular e 47% nos pacientes com aneurisma da aorta abdominal, em amostra populacional da Holanda⁽²⁵⁾.

Vários estudos demonstram que a presença de SM prediz o desenvolvimento de DM^(26, 27). No San Antonio Heart Study⁽²⁸⁾, entre 1.709 participantes não-diabéticos, 195 desenvolveram DM em 7,5 anos. Nesse mesmo período, 156 de 2.570 participantes apresentaram um evento cardiovascular. A sensibilidade de predizer DM de acordo com a presença de SM, segundo a definição do NCEP-ATP III, foi de 66%, e para predizer um evento cardiovascular, de 67%.

A prevalência de SM aumenta de acordo com o grau de tolerância à glicose. Em

populações da Finlândia e Suécia⁽²⁰⁾, na faixa etária de 35 a 70 anos, de acordo com os critérios da OMS, a prevalência de SM foi de 10% em mulheres e 15% em homens com tolerância à glicose normal; 42% das mulheres e 67% dos homens com intolerância à glicose (de jejum ou pós-prandial); e de 78% das mulheres e 84% dos homens com DM2.

Na população com DM a presença de SM aumenta consideravelmente a prevalência de DCV. Quando se utilizaram os dados do NHANES III nos indivíduos com 50 anos ou mais, a prevalência de DCV foi de 7,5% nos pacientes com DM sem SM; 8,7% na população sem critérios para SM ou DM; 13,9% nos com SM, mas sem DM; e 19,2% naqueles com as duas condições associadas⁽²⁹⁾.

3. RESISTÊNCIA À INSULINA, SM E DM

A resistência à insulina é a hipótese fisiopatológica mais aceita como causa da SM⁽³⁰⁾, à semelhança do DM2. O excesso de ácidos gra-

xos circulantes derivados do tecido adiposo visceral, no fígado, levará ao aumento na produção de glicose, TG e lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), associando-se a redução no HDL-C e elevação na lipoproteína de baixa densidade (LDL), principalmente a partícula pequena e densa. A sensibilidade à insulina no tecido muscular também é reduzida pelo excesso de ácidos graxos, inibindo a captação de glicose e a via não-oxidativa do metabolismo da glicose. A hiperglicemia e o excesso de ácidos graxos resultam em hiperinsulinemia, o que aumenta a reabsorção de sódio e a atividade do sistema simpático. Há também produção de interleucinas (IL), fatores de crescimento e outras citocinas pelo tecido adiposo. Todo esse processo está relacionado ao desenvolvimento de alterações da tolerância à glicose, HA, dislipidemia, estados pró-inflamatório e pró-trombótico e disfunção endotelial. Outro mecanismo de resistência à insulina também tem sido identificado.

Estudos em pessoas obesas, com DM2 e idosos com resistência insulínica^(31, 32) têm demonstrado um defeito na fosforilação oxidativa mitocondrial relacionado ao acúmulo de TG e outras moléculas lipídicas no músculo.

Num estudo prospectivo em índios americanos, a hiperinsulinemia e o índice de massa corporal (IMC) foram as variáveis com maior capacidade de prever o desenvolvimento da SM em 4,1 anos⁽³³⁾. A obesidade visceral e, conseqüentemente, o aumento da circunferência abdominal têm sido relacionados com elevado risco metabólico.

No seguimento da coorte do Insulin Resistance and Atherosclerosis Study (IRAS)⁽³⁴⁾ observou-se que o aumento do perímetro abdominal foi a variável com maior poder de prever o desenvolvimento futuro da SM. O DM2, a SM e a DCV apresentam fatores de risco em comum, como obesidade e resistência à insulina.

4. ASPECTOS TERAPÊUTICOS

A possibilidade de se prevenir o desenvolvimento de um dos componentes da SM através de mudanças de hábitos de vida é documentada no Diabetes Prevention Program (DPP)⁽³⁵⁾, onde a adoção de dietas hipocalóricas e hipolipídicas, associadas a um programa de caminhadas de pelo menos 150min/semana, durante um período de três anos, determinou uma redução de 58% no risco de progressão de intolerância à glicose para o DM. O efeito da mudança de hábitos de vida foi observado em ambos os sexos, em todos os grupos étnicos e faixas etárias, indicando a viabilidade de sua implantação em larga escala. O Finnish Diabetes Prevention Study (FDPS) também sugere que indivíduos com SM têm menor chance de desenvolver DM modificando o estilo de vida⁽³⁶⁾.

Estudos também demonstraram que a metformina e as tiazolidinedionas (TZD) também reduzem o risco de DM2 em pessoas com glicemia de jejum alterada ou tolerância à glicose diminuída^(35, 37). Tem sido demonstrado que inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e os antagonistas do receptor da angiotensina II podem diminuir a incidência de DM2⁽³⁸⁾.

A estratégia de tratamento para pessoas com DM2 já considera o controle intensivo de glicemia, pressão arterial (PA), lipídeos e peso para reduzir o risco de complicações micro e macrovasculares. Além das modificações de estilo de vida, e considerando-se a presença de RI e obesidade, as estratégias terapêuticas podem incluir o uso de medicamentos sensibilizadores de insulina e, quando necessário, antiobesidade.

As modificações de estilo de vida (perda de peso e atividade física) são efetivas no tratamento da RI e do DM2^(39, 40) e constituem a primeira linha terapêutica para prevenir a DCV⁽⁴¹⁾.

Os sensibilizadores de insulina metformina e TZD estão indicados para tratamento da

hiperglicemia e são efetivos no tratamento do DM2 e da RI⁽⁴²⁾. A metformina aumenta a sensibilidade à insulina nos tecidos hepáticos e periféricos, tendo efeito predominante na diminuição da neoglicogênese hepática, responsável pela glicemia de jejum. As TZD⁽⁴³⁾ (rosiglitazona e pioglitazona) atuam em receptores nucleares do fator ativado de proliferação para peroxissomos gama (PPAR-gama), melhorando a sensibilidade à insulina, aumentando a diferenciação das células precursoras em adipócitos no tecido adiposo subcutâneo e reduzindo a liberação de ácidos graxos e citocinas do tecido adiposo, o que é de grande importância na RI.

A terapêutica com sensibilizadores de insulina diminui a glicemia de jejum, a glicohemoglobina, a pressão arterial, os ácidos graxos livres circulantes, os TG e o LDL-C (metformina) e/ou a oxidação de LDL (TZD), com pequeno aumento no HDL-C. Tem sido demonstrada diminuição da excreção urinária de albumina com as TZD, independente do seu efeito hipoglicemiante. Os sensibilizadores de insulina têm efeitos favoráveis sobre o inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) e a função endotelial, contribuindo para a redução do risco cardiovascular. A metformina contribui também para a redução do peso corporal, o que se deve a uma perda maior de tecido adiposo visceral.

Em indivíduos com DM2 obesos, o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) demonstrou que o uso da metformina diminuiu a mortalidade por todas as causas em 36% e o risco de infarto em 39%⁽⁴⁴⁾.

Quando se considera a importância da prevenção cardiovascular em um paciente com DM2 (considerado de alto risco) e SM, vários ensaios clínicos têm demonstrado o benefício de outros fármacos como estatinas, anti-hipertensivos e antiplaquetários, mesmo em pacientes sem elevação de colesterol ou sem hipertensão e/ou sem manifestações clínicas de aterosclerose⁽⁴⁵⁾.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kylin ES. Hypertonie-Hyperglykamie-Hyperurikamiesyndrome. *Zentralblatt für Innere Medizin*. 1923; 44.
- Vague J. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Med*. 1947; 30: 339-40.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 21:296-309.
- Alberti K, Zimmet P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998; 15: 539-53.
- Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation: European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999; 16: 442-3.
- 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.
- Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH. American College of Endocrinology: position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*. 2002; 9: 236-52.
- Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366: 1059-62.
- Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*. 2004; 27: 2676-81.
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002; 288: 2709-16.
- Jacqueline M., Dekker JM, Girmán, C Rhodes, T, Nijpels, G et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation*. 2005; 112: 666-73.
- Oswaldo P Jr, Flavio F, Adriana B. Pocket book: syndrome metabólico. Rio de Janeiro: Diagraphic; Sociedade Brasileira de Cardiologia; Departamento de Hipertensão Arterial; 2004.
- Eckel GSM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, 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.
- Meigs JB, D'Agostino RB, Wilson PWF et al. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome: the Framingham Offspring Study. *Diabetes*. 1997; 46: 1594-600.
- Wilson PNF, D'Agostino RB, Parise H, et al. The metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus [abstract]. *Diabetes*. 2002; 51(suppl.): 980.
- 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.
- 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.
- Wilson PNF, Kanne BWB, Silbershalz IT et al. Clustering of metabolic risk factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 1999; 159: 1104-9.
- Schmidt MI, Watson RL, Duncan BB, et al. Clustering of dyslipidaemia and hypertension and its association with fasting insulin and central and overall obesity in a general population. *Metabolism*. 1996; 45: 699-706.
- Gang H, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyörälä K for the DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 1066-76.
- Bonora E, Targher G, Formentini G et al. The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabet Med*. 2004; 21: 528.
- Ninomiya JK, L'italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the third national health and nutrition examination survey. *Circulation*. 2004; 109: 42-6.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001; 24: 683-9.
- Amowitz LL, Ridker et al. High prevalence of metabolic syndrome among young women with nonfatal myocardial infarction. *J Womens Health*. 2004; 13: 165-75.
- Gorter PM, Olijhoek JK et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease of abdominal aneurysm. *Atherosclerosis*. 2003; 173: 361-7.
- Eckel GSM, Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the metabolic syndrome and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002; 51: 3120-27.
- Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. 2002; 156: 1070-7.
- Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP et al. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of diabetes? *JAMA*. 1990; 263: 2893-8.
- Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined. metabolic syndrome and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years or older. *Diabetes*. 2003; 52: 1210-4.
- Haffner SM, Mykkanen L, Festa A et al. Insulin resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulinsensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation*. 2000; 101: 975-80.
- Kelley DE, He J, Menshikova EV, Ritov VB. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002; 51: 2944-50.
- Petersen KF, Befroy D, Dufour S, et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science*. 2003; 300: 1140-2.
- Hamson RL et al. Components of the metabolic syndrome and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002; 51: 3120-7.
- IRA – Wagen Knecht LE, et al. *Ann Epidemiol*. 1995; 6: 464-72.
- Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle modification or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346: 393-403.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Erikson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by

- changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001; 144: 1341-50.
37. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes.* 2002; 51: 2796-803.
 38. Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the renin-angiotensin system. *Drugs.* 2004; 64: 2537-65.
 39. Weinstock RS, Dai H, Wadden TA. Diet and exercise in the treatment of obesity: effects of three interventions on insulin resistance. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 2477.
 40. Zinman B et al. Physical activity/exercise and diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003; 26: S73.
 41. Grundy SM et al. 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: S51.
 42. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1998; 338: 867.
 43. Parulkar A, Pendergrass M, Granda-Ayala R et al. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med.* 2001; 134: 61-71.
 44. 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) [no authors listed]. *Lancet.* 1998; 352: 854-65.
 45. Duncan BB, Silva OB, Polanczyk CA. Prevenção clínica das doenças cardiovasculares. In: Schmidt MI, Duncan BB, Giugliani ERJ et al. *Medicina Ambulatorial.* 3 ed. Porto Alegre: Art Med; 2004.

Tratamento da hiperglicemia pós-prandial no DIABETES *MELLITUS* tipo 2

1. INTRODUÇÃO

A identificação da associação entre hiperglicemia pós-prandial e doenças cardiovasculares despertou interesse no estudo da fisiopatologia da glicemia pós-prandial, nos mecanismos de aterogênese e no desenvolvimento de novas opções terapêuticas⁽¹⁾.

Os níveis de glicemia pós-prandial normalmente variam de 70 a 100 mg/dl, raramente excedendo 140 mg/dl, e usualmente retornam a níveis pré-prandiais após 2 a 3 horas^(2,3). Níveis acima de 200 mg/dl pós-refeição na presença de sintomas característicos permitem o diagnóstico de diabetes, mesmo na ausência de glicemia de jejum alterada. O método mais utilizado para avaliação da glicemia pós-prandial é o teste de avaliação da glicemia após 2 h de ingestão de uma sobrecarga de glicose (teste oral de tolerância à glicose [TOTG])^(4,5).

A relação entre as complicações microvasculares crônicas, como retinopatia, nefropatia e neuropatia, e o grau de controle metabólico já está bem estabelecida em inúmeros estudos clínicos e dados epidemiológicos⁽⁶⁾. Efeitos agudos da hiperglicemia que podem potencialmente contribuir para o desenvolvimento de complicações diabéticas incluem: aumento da taxa de filtração glomerular e do fluxo sanguíneo renal, aumento do fluxo sanguíneo na retina e redução da condução nervosa sensitivo-motora⁽⁷⁻⁹⁾. Já as complicações macrovasculares do diabetes *mellitus* (DM) têm mostrado relação mais forte com o es-

tado hiperglicêmico pós-prandial^(10,11). O tratamento da hiperglicemia pós-prandial pode prevenir o desenvolvimento precoce de micro e macrocomplicações do diabetes e retardar a progressão para o diabetes sintomático, que ocorre através da glicotoxicidade periférica e na célula beta⁽¹²⁾.

2. HOMEOSTASE DA GLICOSE

A hiperglicemia pós-prandial resulta de excesso na produção e na ingestão de glicose associado a redução na captação periférica⁽¹³⁾. Em indivíduos com intolerância à glicose e diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) ocorre menor captação de glicose pelos tecidos, portanto, maior incursão glicêmica no período pós-prandial, o que é uma alteração bem precoce do DM2. É importante salientar que nessa fase precoce da doença podemos ter níveis normais de glicemia de jejum⁽¹⁴⁾.

Existe aumento fisiológico da glicemia após a refeição com um incremento que normalmente não ultrapassa valores de 140mg/dl⁽¹⁵⁾. Esse aumento depende da quantidade de glicose consumida e da produção endógena de glicose. Normalmente no período pós-prandial ocorre maior produção da insulina pelo pâncreas, a qual suprime a produção de glucagon e conseqüentemente reduz a produção de glicose pelo fígado. Já foi evidenciado que durante a infusão de glicose ou pós-sobrecarga de glicose ocorre secreção bifásica de insulina caracterizada por um pico

inicial entre 5 e 7 minutos. Essa primeira secreção tem duração de cerca de 10-15 minutos e é seguida por uma secreção prolongada em menores níveis durante 4 horas, até serem atingidos níveis normais de glicemia. Em níveis absolutos, aproximadamente 1% do conteúdo da célula beta é secretado na primeira fase e 10% o são na segunda fase⁽¹⁶⁾. A perda da primeira fase da insulina pode levar a hiperglicemia e hiperinsulinemia tardia, sendo fator determinante para os níveis de glicemia pós-prandial⁽¹⁷⁾.

Após uma refeição existe também aumento da captação de glicose pelos tecidos muscular e adiposo⁽¹⁵⁾. Essa resposta metabólica depende de uma ação efetiva da insulina nos seus receptores e também contribui para a homeostase de lipídios e aminoácidos. Outros hormônios gastrointestinais, ditos incretinas, como o *inhibitory gastric peptide* (GIP), o *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) e o PYY 3-36, participam modulando o apetite, o esvaziamento gástrico, a produção de insulina e glucagon e, eventualmente, influenciando a captação de glicose pelos tecidos. O efeito incretínico, que é o aumento da insulina em resposta à ingestão de alimentos, contribui com cerca de 30%-60% da secreção insulínica pós-prandial. No DM2 existe discreta redução nos níveis pós-prandiais de GIP e importante redução do GLP-1, contribuindo para deficiência da secreção de insulina^(16, 18).

A resistência à insulina também é componente importante na alteração da homeostase da glicose. A obesidade e o aumento da gordura visceral contribuem para o estado de resistência insulínica que, aliado ao defeito produção pelas células beta pancreáticas (principalmente na primeira fase de secreção), deflagra o quadro de hiperglicemia⁽¹⁹⁾. Dessa forma, a correção de todos os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelo DM2, sempre que possível, permitirá tratamento mais eficaz⁽¹⁶⁾.

A hiperglicemia pós-prandial crônica pode levar ao estado de glicotoxicidade caracterizado pela redução progressiva da função da célula beta provocada por redução da expressão gênica da insulina, diminuição da pró-insulina e depósito de material amilóide com aumento do processo de apoptose⁽²⁰⁾. Esse processo ainda é exacerbado pela lipemia (triglicérides e ácidos graxos livres) pós-prandial que pro-

move um estado de lipotoxicidade. Inicia-se, assim, um ciclo vicioso com piora progressiva do estado hiperglicêmico⁽²⁰⁾. O processo de glicação de proteínas que ocorre no diabetes, mais representado pela hemoglobina glicada (HbA1c), ocorre também no interior da célula beta (nos grânulos de insulina), provocando a secreção de insulina glicada que tem atividade biológica reduzida. Assim a glicotoxicidade na célula beta também contribui para a resistência insulínica⁽²¹⁾.

Existe significativa relação entre os níveis de glicemia pós-prandial e a HbA1c^(12, 22, 23). No Third National Health and Examination Survey (NHANES III) houve aumento da prevalência de hiperglicemia pós-prandial baseado no TOTG entre indivíduos com diabetes, variando de 39% naqueles com controle ótimo (HbA1c < 7%) para mais de 99% naqueles com controle regular (HbA1c 7%-7,9%) ou pobre (HbA1c > 8%)⁽²⁴⁾. Em indivíduos com diabetes relativamente bem controlado, os níveis de glicemia pós-prandial contribuem mais para elevação da HbA1c do que os níveis de jejum⁽²²⁾.

3. HIPERGLICEMIA PÓS-PRANDIAL E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Estudos epidemiológicos observacionais têm mostrado que a hiperglicemia pós-prandial é um fator de risco independente para doença cardiovascular (DCV). Entretanto, na publicação inicial do United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 33) o tratamento da hiperglicemia não mostrou redução significativa no risco de eventos cardiovasculares⁽²⁵⁾. Quando todos os pacientes em tratamento foram agrupados (UKPDS 35) foi observado benefício significativo com a queda da HbA1c tanto na área microvascular quanto na macrovascular⁽²⁶⁾. Diversas linhas de evidência sugerem que a hiperglicemia no estado pós-prandial pode estar envolvida na fisiopatologia das complicações macrovasculares. Estudos como o Hoorn, o Honolulu Heart Study e o Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic criteria in Europe (DECODE) mostraram que a hiperglicemia de 2 horas após sobrecarga oral de glicose foi importante preditor de risco

cardiovascular⁽²⁷⁻³⁰⁾. Está demonstrado que várias proteínas biologicamente ativas estão afetadas pela glicação. As funções que podem estar afetadas vão desde a acuidade visual e a integridade da membrana basal até a ativação plaquetária, a formação de coágulos e a degradação de proteínas. Estudos *in vitro* demonstraram que ações de fibroblastos e células endoteliais dependem da exposição a ambientes com elevados níveis de glicose. Essas ações incluem a diminuição da captação de glicose e o aumento da taxa de apoptose. Estudos *in vivo* demonstraram que a hiperglicemia aguda resulta em síntese aumentada de ânions superóxido e diminuição de óxido nítrico (ON)^(31, 32). A falta de ON afeta os processos de vasodilatação, com efeito deletério nos vasos. Esses achados podem explicar como a hiperglicemia aguda afeta a célula endotelial e as células da camada muscular lisa, que estão espessadas em relação direta com os níveis de HbA1c^(31, 32).

Observa-se ainda aumento dos fatores de coagulação e dos marcadores séricos de hipercoagulação e hipofibrinólise. Promovendo aumento do estado pró-trombótico manifestado principalmente no período pós-prandial, a hiperglicemia e a hiperlipidemia pós-prandial estão relacionadas com aumento das moléculas de adesão, que regulam a adesão dos leucócitos ao endotélio^(33, 34).

A progressão da aterosclerose também está associada a hiperlipidemia pós-prandial. Nesse processo ocorre deposição de resíduos de lipoproteínas na parede arterial ou, indiretamente, formação de partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL) pequenas e densas e colesterol da subfração de lipoproteína de alta densidade (HDL₃-C)^(35, 36). Em pacientes com DM2 a presença de resistência insulínica está associada a redução da lipoproteína lipase (LPL) e aumento subsequente de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL). Níveis elevados de VLDL competem com os quilomícrons pela ação da LPL, resultando em hiperlipidemia pós-prandial. Os níveis basais de triglicérides podem sugerir a intensidade do aumento pós-prandial lipídico. Vários estudos já mostraram a associação de níveis elevados de lipoproteínas ricas em triglicérides no estado pós-prandial e aterogênese⁽³⁷⁾. Por fim, oscilações anormais da glicemia podem contribuir para estresse oxidativo, disfunção endotelial, aumento do intervalo QT no ele-

trocardiograma, formação da placa de aterosclerose e sua instabilidade, promovendo aterogênese acelerada associada a doença coronariana e ocorrência de morte prematura em pacientes com DM2^(16, 38).

A prevenção da hiperglicemia tem demonstrado ser efetiva nos quadros de doença coronariana aguda⁽³⁹⁾. No estudo Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) o controle rigoroso da glicemia nos pacientes no período imediatamente pós-infarto agudo do miocárdio mostrou impacto significativo para o desfecho cardiovascular. Nos três anos e meio após o curto período de intervenção, houve 33% de morte no grupo tratado em comparação com 44% das mortes ocorridas no grupo controle. O efeito pareceu mais aparente nos pacientes que previamente não receberam tratamento com insulina ou tinham baixo risco cardiovascular⁽³⁹⁾.

O tratamento do DM2 tem mudado muito ultimamente⁽⁷⁾. As metas para controle glicêmico foram estabelecidas, a história natural da doença está mais bem compreendida e novas opções medicamentosas foram introduzidas no mercado farmacêutico. A Associação Americana de Diabetes (ADA) recomenda que os níveis de HbA1c estejam inferiores a 7%, e outras entidades têm sugerido manter essas taxas dentro dos limites normais para pessoas não-portadoras de diabetes⁽⁴⁰⁾. Os valores da glicemia também estão bem estabelecidos, e as taxas de glicemia pré-refeição devem estar entre 80 e 120mg/dl, assim como os valores no estado pós-prandial devem ser inferiores a 140mg/dl⁽⁴⁰⁾.

4. TRATAMENTO DA HIPERGLICEMIA PÓS-PRANDIAL

A mudança no estilo de vida com introdução de dieta caloricamente adequada e com baixo teor de carboidratos simples associada a exercício físico já mostrou impacto importante na prevenção do DM2 em pacientes com intolerância à glicose, como mostraram os estudos Finnish e o Diabetes Prevention Program (DPP)^(41, 42). A ingestão de alimentos de baixo índice glicêmico e adição de fibras, como pectina e goma guar, nas refeições re-

duziram os níveis glicêmicos pós-prandiais em alguns estudos⁽⁴³⁾. Se necessária, a perda de peso deve ser objetivada, buscando-se o peso ideal ou pelo menos uma redução de 10% no peso corporal⁽⁴⁴⁾. A recomendação de uma dieta adequada inclui a ingestão de 45%-65% do total de calorias ingeridas na forma de carboidratos, com um mínimo de 130 g/dia para os adultos. A monitorização da ingestão com a contagem de carboidratos pode ser uma boa forma de controle da dieta⁽⁴⁵⁾.

No UKPDS a eficácia dessas medidas dietéticas foi questionada, uma vez que menos de 15% dos pacientes recém-diagnosticados tiveram as metas de controle glicêmico atingidas pela aplicação de tais medidas⁽⁴⁶⁾. Nesse caso, quando as providências não-farmacológicas forem insuficientes a farmacoterapia deve ser iniciada. Os medicamentos para controle do diabetes podem ser divididos entre os secretagogos, os sensibilizadores à ação da insulina, os que retardam a absorção dos monossacarídeos, os incretinomiméticos, além da insulino-terapia. Tendo como foco a hiperglicemia pós-prandial, as seguintes opções terapêuticas podem ser utilizadas:

- sulfonilurêias;
- meglitinidas;
- inibidores da alfa-glicosidase;
- sensibilizadores de insulina;
- incretinomiméticos;
- insulinas de ação rápida ou ultra-rápida.

4.1. Secretagogos de insulina

4.1.1. Sulfonilurêias

As sulfonilurêias têm sido utilizadas no tratamento da hiperglicemia em pacientes com DM2 há mais de 50 anos. Seu mecanismo de ação é complexo, e esses medicamentos aumentam tanto a secreção de insulina no estado basal quanto no pós-estímulo alimentar⁽⁴⁷⁾. O mecanismo bioquímico de ação das sulfonilurêias envolve a regulação dos canais de potássio dependentes do trifosfato de adenosina (ATP), localizados na membrana plasmática das células beta. Os canais de potássio ATP-dependentes são constituídos por duas subunidades: uma, chamada SUR, contém o sítio ligante à sulfonilurêia (receptor) e regula a abertura ou o fechamento do canal; a segunda, chamada KIR, é o canal propriamente

dito. Os canais de potássio ATP-dependentes somente são funcionantes quando as duas subunidades estão unidas. O receptor de sulfonilurêia está no espaço extracelular, e a potência das sulfonilurêias depende de sua afinidade pelos receptores SUR. Elas, então, agem aumentando a secreção de insulina dependente da glicose, assim como a secreção basal de insulina⁽⁴⁷⁾.

Apesar de aumentarem a secreção de insulina, as sulfonilurêias não corrigem a eventual deficiência da primeira fase de secreção, já que sua ligação ao receptor é lenta e prolongada. Associam-se à melhora da hiperglicemia pós-prandial tardia. Porém as sulfonilurêias de nova geração, como a gliclazida e a glimepirida, mostraram alguns benefícios em relação à glibenclâmida e à clorpropamida, principalmente em relação à menor meia-vida plasmática e ao menor risco de hipoglicemia. Em especial, a gliclazida mostrou indução da secreção de insulina de forma bifásica, com duração de cerca de 8 minutos após infusão com retorno dos níveis basais quando interrompida a infusão⁽⁴⁸⁾. A maioria dos estudos mostrou eficácia dessas duas novas drogas na ação anti-hiperglicemiante semelhante à da glibenclâmida, porém não houve melhora da glicemia pós-prandial comparativamente^(49,50).

4.1.2. Meglitinidas

As meglitinidas são uma família de medicamentos secretagogos de insulina. Essas medicações se ligam a um sítio diferente daquele da sulfonilurêia, na subunidade SUR1 dos canais de potássio ATP-dependentes nas células beta⁽⁵¹⁾. Dois medicamentos dessa classe estão disponíveis para uso em clínica: a repaglinida, derivada do ácido benzóico, e a nateglinida, derivada da fenilalanina. As características básicas dessa classe de medicamentos na capacidade de ligação aos receptores SUR1 são o seu início rápido de ação e a alta capacidade de desligamento, fazendo com que essas drogas tenham também uma ação mais curta do que as sulfonilurêias.

Comparando as meglitinidas com as sulfonilurêias podemos dizer que como as meglitinidas possuem ação mais curta devem ser administradas às refeições, pois aumentam a secreção de insulina dependente da elevação da glicemia, permitindo melhor controle

da hiperglicemia no estado pós-prandial⁽⁵¹⁾. Como menos insulina é secretada após algumas horas das refeições, haverá menor taxa de eventos hipoglicêmicos e, conseqüentemente, menor ganho de peso. O efeito na redução da HbA1c é semelhante entre a repaglinida e as sulfoniluréias. A nateglinida tem efeito mais discreto e, comparando-se as duas glinidas, a repaglinida tem ação mais prolongada, portanto apresenta melhor efeito na redução da glicemia de jejum e da HbA1c⁽⁵²⁾.

O esquema posológico preconizado para a repaglinida é de 0,5 a 4mg em cada refeição, embora a dose média seja de 1 a 2mg por refeição. A meia-vida do medicamento é de 1 hora. Metabolizado pelo fígado, não apresenta metabólito ativo e é excretado principalmente por via fecal. A nateglinida deve ser administrada na dose de 60 a 120mg por refeição e seus metabólitos, também de origem hepática, são fracos e eliminados principalmente por via renal. A desvantagem desses medicamentos, que é baseada exatamente no seu mecanismo de ação, é a necessidade de várias administrações diárias, o que dificulta a adesão ao tratamento crônico.

Os candidatos ideais para a terapêutica com secretagogos de insulina são pacientes com DM2 deficientes da secreção de insulina, mas que ainda apresentam função de célula beta suficiente para que, quando estimulada por um secretagogo, responda aumentando a secreção de insulina para o controle metabólico adequado. A escolha de qual secretagogo utilizar é determinada por suas características e pelo mecanismo fisiopatológico da doença no paciente em particular. As atividades antidiabéticas intrínsecas dos medicamentos devem decidir sua escolha. Assim, a potência de secreção de insulina, a rapidez e a duração da ação, o modo de metabolização e os eventuais eventos adversos são as características mais observadas na prescrição de um secretagogo para pacientes com DM2⁽⁵³⁾.

Essa classe de medicamentos está contraindicada a pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), gestação, pré, intra e pós-operatório de uma cirurgia grande, presença de infecção ou trauma, história de eventos adversos às sulfoniluréias (não excluem as meglitinidas) e predisposição à ocorrência de hipoglicemias graves, como na insuficiência renal ou hepática.

4.2. Inibidores da alfa-glicosidase

Os inibidores da alfa-glicosidase agem sobre as enzimas alfa-glicosidase presentes na borda em escova, as quais são responsáveis pela digestão dos carboidratos complexos e convertem os dissacarídeos na forma absorvível de monossacarídeo⁽⁵⁴⁾. Também promovem efeito inibitório na alfa-amilase pancreática. O resultado final é a digestão e a absorção por todo o intestino delgado, ao invés de apenas no jejuno, com absorção mais lenta da glicose provocando menor excursão glicêmica da resposta insulínica e reduzindo a hiperinsulinemia. No Brasil a droga representante desse grupo é a acarbose⁽⁵⁴⁾.

O principal estudo feito com a acarbose, o Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM [estudo de prevenção do diabetes não insulino-dependente]), foi realizado com pacientes intolerantes à glicose. Os resultados demonstraram redução de 36% no risco de progressão para o diabetes, além de 34% de diminuição do desenvolvimento dos casos de hipertensão e 49% dos eventos cardiovasculares^(55, 56).

A acarbose tem baixa potência como monoterapia comparada com as sulfoniluréias e as biguanidas, reduz a HbA1c em cerca de 0,5% a 1%, entretanto pode ser útil quando a hiperglicemia pós-prandial é o problema principal. Também é indicada como terapia adicional para aqueles pacientes que utilizam outros hipoglicemiantes orais e mantêm a glicemia pós-prandial fora da meta^(57, 58).

Os efeitos adversos mais encontrados resumem-se naqueles do trato gastrointestinal, como flatulência, dor abdominal, diarreia. Esses sintomas costumam melhorar com o uso da medicação, principalmente se a titulação da droga ocorrer de forma gradual. Caso o paciente apresente hipoglicemia e esteja em uso da acarbose, não corrigir com a sacarose (açúcar), pois ela tem absorção alterada pela acarbose; nesse caso está indicado o uso da glicose⁽⁵⁹⁾. Pode existir aumento da incidência de anemia por alteração na absorção de ferro. A acarbose está contraindicada a pacientes com doenças intestinais como as inflamatórias, as obstrutivas e a hérnia.

A droga deve ser tomada junto com a primeira porção ingerida de alimento na refeição. Iniciar com 25mg em cada refeição, titular a

dose em intervalos de quatro a oito semanas até o máximo de 100 mg três vezes ao dia⁽⁵⁴⁾.

4.3. Sensibilizadores de insulina

4.3.1. Biguanidas

A metformina é uma biguanida e representa o antidiabético oral mais prescrito no mundo. Age reduzindo a produção de glicose pelo fígado e também melhora a sensibilidade periférica à insulina. Apesar de o efeito descrito mostrar melhora no controle da glicemia geral e de jejum, sua ação no fígado contribui indiretamente para a melhora da glicemia pós-prandial^(60, 61). Outra ação que diminuiria a excursão glicêmica pós-prandial seria a maior oferta de glicose aos tecidos.

A metformina tem demonstrado efeitos cardiovasculares benéficos. Atua sobre os marcadores cardiovasculares não-clássicos com redução do PAI-1 e aumento da fibrinólise. No estudo UKPDS o tratamento com a metformina mostrou redução de 39% no risco de infarto do miocárdio nos paciente com sobrepeso, e ainda houve redução de 42% no risco de morte relacionada com o diabetes⁽⁶²⁾.

Os efeitos adversos da metformina estão associados aos sintomas gastrointestinais, como náusea, anorexia, desconforto e diarreia, que geralmente são transitórios e melhoram quando a droga é ingerida após a refeição e iniciada em doses baixas. A complicação mais grave é a acidose láctica⁽⁶³⁾. A nova apresentação de liberação mais lenta mostrou melhora dos sintomas gastrointestinais⁽⁶⁴⁾. A posologia é de um a quatro comprimidos ao dia, administrados à noite. Demais apresentações da metformina consistem na variação de dose: 500mg, 850mg ou 1.000mg, em até três vezes ao dia, com dose máxima de 2.550mg/dia. A metformina promove redução de HbA1c em 1,5% a 2%.

4.3.2. Tiazolidinedionas

Agem reduzindo a resistência insulínica em músculo esquelético, fígado e tecido adiposo através da ação sobre receptores do *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR- γ). Assim ocorre modulação

da transcrição de alguns genes relacionados com a sensibilidade à insulina^(65, 66). Esse grupo também mostrou efeito importante sobre o aumento da fibrinólise, além de melhora da função endotelial. Diversos estudos mostraram a eficácia dessa medicação em promover bom controle glicêmico no DM2 como monoterapia ou combinada a outros agentes, com redução significativa das glicemias pós-prandial e de jejum⁽⁶⁶⁾.

As drogas pertencentes a esse grupo disponíveis no mercado são a rosiglitazona (comprimidos de 4 e 8mg até duas vezes ao dia) e pioglitazona (15, 30 e 45mg, uma vez ao dia). Elas têm capacidade de reduzir a HbA1c em 0,7% a 1,8%.

4.4. Incretinomiméticos

4.4.1. Agonistas do GLP-1

O agonista do receptor do GLP-1, exenatide, aumenta a secreção do GLP-1 pós-prandial e promove ações como aumento da secreção insulínica, supressão pós-prandial do glucagon, retardo do esvaziamento gástrico, redução da ingesta calórica, dessa forma reduzindo a oferta de glicose à circulação sanguínea e aumentando a supressão da produção endógena de glicose⁽⁶⁷⁾. Mostrou eficácia em reduzir as glicemias de jejum e pós-prandial. Pode ser utilizado em combinação com sulfonilurêias e/ou metformina⁽⁶⁸⁾. Está apresentado na forma de injeção subcutânea (caneta de aplicação), sendo orientado o uso em duas administrações diárias. Os eventos gastrointestinais, sobretudo náuseas, estão entre os efeitos colaterais mais frequentes, porém podem responder à titulação progressiva, iniciada com metade da dose plena. Uma importante vantagem desse tratamento é a demonstração de significativa perda de peso, mantida em observações a longo prazo.

4.4.2. Análogos do GLP-1

O liraglutide é um análogo do GLP-1 que tem a propriedade de ser mais resistente à ação da enzima dipeptidil peptidase IV (DPP-IV, que degrada o GLP-1) e, em ensaios clínicos, também mostrou melhorar o contro-

le glicêmico do DM2 e reduzir tanto a glicemia de jejum quanto a pós-prandial⁽⁶⁹⁾. A vantagem em relação ao exenatide é a necessidade de menor número de administrações (dose única diária) para a obtenção de sua eficácia terapêutica. No momento encontra-se em fase III de estudo e ainda não é comercializado.

4.4.3. Inibidores da enzima DPP-IV

As gliptinas são substâncias que previnem a degradação do GLP-1 nativo, consistindo numa estratégia terapêutica para exacerbar a ação do GLP-1 *in vivo*, através da inibição da enzima DPP-IV, que o inativa⁽⁷⁰⁾. Em relação ao exenatide e ao liraglutide, exibem a vantagem de poder ser utilizadas por via oral, uma vez ao dia. A sitagliptina e a vildagliptina, ambas em comprimidos de 100 mg, já estão sendo comercializadas no Brasil.

Por aumentarem pouco a concentração endógena de GLP-1, promovem menor plenitude gástrica, com redução dos efeitos de náusea e vômitos provocados pelos agonistas do GLP-1. Por outro lado, o efeito sobre a perda de peso é mais modesto. Têm demonstrado eficácia clínica em reduzir a excursão da glicemia pós-prandial através da melhora da função na célula beta com aumento da secreção de insulina pós-prandial e pela supressão da secreção de glucagon⁽⁷¹⁾.

4.5. Insulinoterapia no controle da glicemia pós-prandial

4.5.1. Análogos de insulina de ação curta

Os análogos de insulina de curta duração, as insulinas asparte e lispro, têm-se mostrado uma alternativa no controle da glicemia pós-prandial por possuírem a propriedade de mimetizar a primeira fase de secreção insulínica quando esta encontra-se prejudicada. O rápido e curto pico de ação, cerca de 15 a 60 minutos pós-injeção, quando comparado com o da insulina regular humana promove supressão mais adequada da produção hepática de glicose e melhor captação de glicose pelos tecidos periféricos. Devido ao rápido início de ação, 10 a 15 minutos, essas insulinas permitem a administração exatamente após

a refeição e uma correção da dose de acordo com a ingesta alimentar^(72, 73). Dessa forma, ocorre melhor controle da glicemia pós-prandial com menor risco de hipoglicemia entre as refeições. Já foi descrito benefício no estresse oxidativo e nos parâmetros da função endotelial associado ao uso dos análogos de ação curta⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾.

Para pacientes em insulinoterapia plena que não desejam ou têm dificuldades na administração de múltiplas aplicações de insulina, existem as formulações de pré-mistura dos análogos de insulina, com 30% ou 25% de insulina ultra-rápida misturada à de ação lenta. O controle da glicemia pós-prandial também se mostrou eficaz com essas preparações⁽⁷⁷⁾.

4.5.2. Insulina inalável

Recentemente lançada, essa nova apresentação de insulina é absorvida pelos alvéolos pulmonares de forma rápida, porém tem tempo de ação mais longo que os análogos de insulina ultra-rápida^(78, 79). A maior vantagem é não necessitar da injeção subcutânea. Em estudos, promoveu melhor controle da glicemia pós-prandial que a insulina regular⁽⁷⁸⁾. Sua inalação pré-refeição melhora a glicemia pós-prandial em portadores de DM2 que não alcançaram bom controle com os hipoglicemiantes orais⁽⁷⁹⁾.

5. CONCLUSÃO

O tratamento da hiperglicemia pós-prandial como discutido neste capítulo tornou-se meta importante para a terapêutica do DM2 e a prevenção das complicações, principalmente as macrovasculares. Dispomos atualmente de diversas drogas que previnem diretamente a hiperglicemia pós-prandial, como os inibidores da alfa-glucosidase, as glinidas, os análogos de insulina de ação ultra-rápida e a insulina inalável, assim como aqueles que indiretamente melhoram o controle glicêmico de forma global, com repercussões na glicemia pós-prandial, como as sulfonilurêias (sobretudo as mais modernas), os sensibilizadores de insulina, os agonistas do GLP-1 e os inibidores da enzima DPP-IV.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The DECODE Study Group; the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 397.
2. American Diabetes Association. Consensus statement: post-prandial hyperglycemia. *Diabetes Care.* 2001; 24: 775-81.
3. American College of Clinical Endocrinologists. *Endocrin Pract.* 2002; 8(suppl 1): 40.
4. Abrahamson MJ. Optimal glycemic control in type 2 diabetes mellitus: fasting and postprandial glucose in context. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 486-91.
5. Rendell MS, Jovanovic L. Targeting postprandial hyperglycemia. *Metabolism.* 2006; 55(9): 1263-81.
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.
7. Patel V, Rassam SM, Chen HC, et al. Oxygen reactivity in diabetes mellitus: effect of hypertension and hyperglycemia. *Clin Sci (Lond).* 1994; 86: 689-95.
8. Sullivan PM, Davies GE, Caldwell G, et al. Retinal blood flow during hyperglycemia: a laser Doppler velocimetry study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990; 31: 2041-5.
9. Yeap BB, Russo A, Fraser RJ, et al. Hyperglycemia affects cardiovascular autonomic nerve function in normal subjects. *Diabetes Care.* 1996; 19: 880-2.
10. Turner RC, Millns H, Neil HAW, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 23). *BMJ.* 1998; 316: 823.
11. Abbott RD, Donahue RP, MacMahon SW, Reed DM, Yano K. Diabetes and the risk of stroke. Honolulu Heart Program. *JAMA.* 1987; 257: 2134-40.
12. Woerle HJ, Pimenta WP, Meyer C, et al. Diagnostic and therapeutic implications of relationships between fasting, 2-hour postchallenge plasma glucose and hemoglobin A1c values. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 1627-32.
13. Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ, et al. Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1988; 318: 1231-39.
14. Service FJ, Hall LD, Westland RE, et al. Effects of size, time of day and sequence of meal ingestion on carbohydrate tolerance in normal subjects. *Diabetologia.* 1983; 25: 316-21.
15. Meyer U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clinical Chemistry.* 2004; 50(9): 1511-25.
16. Geloneze B, Lamounier RN, Coelho OR. Postprandial hyperglycemia: treating its atherogenic potential. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 87: 604-613.
17. Luzi L, De Fronzo RA. Effect of loss of first-phase insulin secretion on hepatic glucose production and tissue glucose disposal in humans. *Am J Physiol.* 1989; 257: E241-E246.
18. Shaw J, Zimmet P, de Courten M, Dowse G, Chitson P, Gareeboo H, et al. Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. What best predicts future diabetes in Mauritius? *Diabetes Care.* 1999; 22: 399-402.
19. Yaney GC, Corkey BE. Fatty acid metabolism and insulin secretion in pancreatic β cells. *Diabetologia.* 2003; 46(10): 1297-12.
20. Poirout V, Robertson RP. Minireview: secondary beta-cell failure in type 2 diabetes – a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology.* 2002; 143: 339-42.
21. McKillop AM, Abdel-Wahab YH, Mooney MH, et al. Secretion of glycated insulin from pancreatic beta cells in diabetes represents a novel aspect of beta-cell dysfunction and glucose toxicity. *Diabetes Metab.* 2002; 28: 3561-69.
22. Avignon A, Radauceanu A, Monnier L. Nonfasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1997; 20: 1822-6.
23. El-Kebbi JM, Ziemer DC, Cook CB, et al. Utility of casual postprandial glucose levels in type 2 diabetes management. *Diabetes Care.* 2004; 27: 335-9.
24. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care.* 2002; 25: 275-8.
25. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998; 352: 837-53.
26. UKPDS Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes: prospective observational study. *Brit Med J.* 2000; 321: 405-12.
27. De Vegt F, Dekker JM, Ruhè HG, et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia.* 1999; 42: 926-31.
28. Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry: Honolulu Heart Program. *Diabetes.* 1987; 36: 689-92.
29. The DECODE Study Group; the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet.* 1999; 354: 617-21.
30. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care.* 1999; 22: 233-40.
31. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, et al. Diabetes Intervention Study: multi-intervention trial in newly diagnosed NIDDM. *Diabetes Care.* 1991; 14: 308.
32. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26: 57.
33. Sakamoto T, Ogawa H, Kawano H, et al. Rapid change of platelet aggregability in acute hyperglycemia: detection by a novel laser-light scattering method. *Thromb Haemost.* 2000; 83: 475-9.
34. Ceriello A, Falletti E, Motz E, et al. Hyperglycemia-induced circulating ICAM-1 increase in diabetes mellitus: the possible role of oxidative stress. *Horm Metab Res.* 1998; 30: 146-9.
35. Miesenböck G, Patsch JR. Postprandial hyperlipidemia: the search for the atherogenic lipoprotein. *Curr Opin Lipidol.* 1992; 3: 196-201.
36. Pastch J. Influence of lipolysis on chylomicron clearance and HDL cholesterol levels. *Eur Heart J.* 1998; 19(suppl H): H2-H6.
37. Rapp JH, Lespine A, Hamilton RL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins isolated by selected-affinity anti-apolipoprotein B immunosorption from human atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb.* 1994; 14: 1767-74.

38. Heine RJ, Dekker JM. Beyond postprandial hyperglycaemia: metabolic factors associated with cardiovascular disease. *Diabetologia*. 2002; 45: 461-75.
39. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ*. 1997; 314: 1512-5.
40. Gabir MM, Hanson RI, Dabelea D, Imperatore G, Romain J, Bennet PH, et al. Plasma glucose and prediction of microvascular disease and mortality: evaluation of 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 23: 1113-8.
41. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1343-50.
42. The Diabetes Prevention Program. Design and methods for a clinical trial in the prevention in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999; 22: 623-34.
43. Crapo PA, Kolterman OG, Waldeck N, Reaven GM, Olefsky JM. Postprandial hormonal responses to different types of complex carbohydrate in individuals with impaired glucose tolerance. *Am J Clin Nutr*. 1980; 33: 1723-8.
44. Larsen JJ, Dela F, Kjaer M, Galvo H. The effect of intense exercise on postprandial glucose homeostasis in type 2 diabetes patients. *Diabetologia*. 1999; 42: 1282-92.
45. Brenelli SL, Campos SDS, Saad MJA. Viscosity of gums in vitro and their ability to reduce postprandial hyperglycemia in normal subjects. *Braz J Med Biol Res*. 1997; 30: 1437-40.
46. UKPDS Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA*. 1999; 281(21): 2005-12.
47. Ashcroft FM. Mechanisms of the glycaemic effects of sulfonylureas. *Horm Metab Res*. 1996; 28: 456-63.
48. Gregorio F, Ambrosi F, Cristallini S, et al. Therapeutic concentrations of tolbutamide, glibenclamide, gliclazide and gliquidone at different glucose levels: in vitro effects on pancreatic A and B cell function. *Diabetes Res Clin Pract*. 1992; 18: 197-206.
49. Noury J, Nandeuil A. Comparative three-month study of the efficacies of metformin and gliclazide in the treatment of NIDDM. *Diabetes Metab*. 1991; 17: 209-12.
50. Dills DG, Schneider J. Glimepiride/Glyburide Research Group. Clinical evaluation of glimepiride versus glyburide in NIDDM in double-blind comparative study. *Horm Metab Res*. 1996; 28: 426-9.
51. Dornhorst A. Insulinotropic meglitinide analogues. *Lancet*. 2001; 358: 1709-16.
52. Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S, Guitard C. Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. *Diabetes Care*. 2000; 23: 202-7.
53. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. Scientific review. *JAMA*. 2002; 287: 360-72.
54. Sudhir R, Mohan V. Postprandial hyperglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol*. 2002; 1(2): 105-16.
55. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002; 359: 2072-7.
56. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003; 290: 486-94.
57. Hanefeld M, Fischer S, Schulze J, et al. Therapeutic potentials of acarbose as first-line drug in NIDDM insufficiently treated with diet alone. *Diabetes Care*. 1991; 14: 732-7.
58. Nestel PJ, Bazelmans J, Reardon MF, et al. Lower triglyceride production during carbohydrate-rich diet through acarbose, α -glucosidase inhibitor. *Diabetes Metab*. 1985; 11: 316-7.
59. Balfour JA, McTavish D. Acarbose: an update of its pharmacology and therapeutic use in diabetes mellitus. *Drugs*. 1993; 46: 1025-54.
60. Bailey C. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care*. 1992; 15(2): 755-72.
61. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med*. 1996; 334: 574-79.
62. UKPDS Group. Effect of intensive glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998; 352: 854-65.
63. Dunn CJ, Peters DH. Metformin: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs*. 1995; 49: 721-49.
64. Schwartz S, Fonseca V, Berner B, Cramer M, Chiang YK, Lewin A. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(4): 759-64.
65. Rosen ED, Spiegelman BM. PPAR- γ : a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth. *J Biol Chem*. 2001; 276: 37731-4.
66. Raskin P, Rappaport EB, Cole ST, et al. Rosiglitazone short-term monotherapy lowers fasting and post-prandial glucose in patients with type II diabetes. *Diabetologia*. 2000; 43: 278-84.
67. Baggio LL, Drucker DJ. Incretin hormones in the treatment of type 2 diabetes: therapeutic applications of DPP-IV inhibitors. *Medscape Diabetes Endocrinol*. 2006; 8: 1-5.
68. Mari A, Halseth A, Nanayakkara N, Nielsen L, DeFronzo R, Ferrannini E. Mathematical modeling shows exenatide improved postprandial β -cell function in patients with type 2 diabetes treated with metformin or metformin and sulfonylurea. *Diabetes*. 2005; 54(suppl 1): A119.
69. Juhl CB, Hollingdal M, Sturis J, et al. Bedtime administration of NN2211, a long-acting GLP-1 derivative, substantially reduces fasting and postprandial glycemia in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002; 51: 424-9.
70. Wajchenberg BL. Postprandial glycemia and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007; 51(2): 212-21.
71. Drucker DJ. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Mechanisms in Medicine Inc.*, 2006, p. 59.
72. Koivisto VA. The human insulin analogue insulin lispro. *Ann Med*. 1998; 30: 260-6.
73. Jovanovic L, Giammattei J, Acquistapace M et al. Efficacy comparison between preprandial and postprandial insulin aspart administration with dose adjustment for unpredictable meal size. *Clin Ther*. 2004; 26: 1492-7.
74. Raskin P, Allen E, Hollander P, et al. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care*. 2005; 28(2): 260-5.
75. Ceriello A, Cavarape A, Martinelli L, et al. The post-prandial state in type 2 diabetes and endothelial dysfunction: effects of insulin aspart. *Diabet Med*. 2004; 21: 171-5.
76. Osterberg O, Erichsen L, Ingwersen SH, Plum A, Poulsen HE, Vicini P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of insulin aspart and human insulin. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*. 2003; 30: 221-35.
77. Raskin P, Allen E, Hollander P, et al. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care*. 2005; 28(2): 260-5.
78. DeFronzo RA, Bergenstal RM, Cefalu WT, Pullman J, Lerman S, Bode BW, et al. Efficacy of inhaled insulin in patients with type 2 diabetes not controlled with diet and exercise: a 12-week, randomized, comparative trial. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1922-8.
79. Weiss SR, Cheng SL, Kourides IA, et al. Inhaled insulin phase II study group. Inhaled insulin provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with oral agents: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 2277-82.

Uso da insulina no tratamento do DIABETES *MELLITUS* tipo 1

1. INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença crônica caracterizada pela destruição parcial ou total das células beta das ilhotas de Langerhans pancreáticas, que resulta na incapacidade progressiva de produzir insulina. Esse processo pode levar meses ou anos, mas só aparece clinicamente quando 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 (HLA) – HLA-DRw 3 e DRw 4 – 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. São eles poliúria, polidipsia, polifagia, astenia e perda de peso. O período de tempo para a determinação da 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 confirmado através de glicemia plasmática acima de 200 mg%, em qualquer hora do dia, ou glicemia de jejum igual ou superior a 126 mg%.

2. TRATAMENTO INSULÍNICO

A insulina é sempre necessária no tratamento do DM1 (atenção para casos de lua-de-

mel) e deve ser instituída assim que for feito o diagnóstico.

O clássico estudo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) mostrou que o tratamento intensivo do DM1, com três ou mais doses de insulina de ações diferentes, é eficaz em diminuir 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 naqueles pacientes tratados intensivamente em relação aos tratados convencionalmente⁽¹⁾. Acredita-se que essa diferença no aparecimento das complicações crônicas microangiopáticas do DM foi tenha sido causada por melhor controle metabólico, já que a hemoglobina glicada daqueles pacientes foi estatisticamente menor no grupo tratado intensivamente (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 foi oferecido 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% vs. 8,45%). O grupo já tratado intensivamente há 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⁽²⁾. Esses dois estudos sugerem um nível de evidência 1, com grau de

recomendação A, para o tratamento intensivo com insulina no DM1.

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, sendo sua prevalência de até 70% em crianças e 50% em^(3, 4) hipoglicemias silenciosas mais duradoura a noite X dia (MAIA E ARAUJO ABEM JPED E DIABETES Research). No DCCT, no qual foram usadas tanto insulina regular como de ação rápida, os pacientes em tratamento intensivo mostraram frequência de hipoglicemia intensa três vezes superior à daqueles em tratamento convencional. No grupo dos adolescentes, mesmo com níveis maiores de hemoglobina glicada, o risco de hipoglicemia intensa foi substancialmente maior que nos adultos (86 vs. 56 eventos/cem pacientes/ano).

Em um estudo recente, com uso do sensor de glicose por três dias (sistema de monitoração contínua de glicose [CGMS]), cujo desfecho era hipoglicemia (< 60 mg% por mais de 15 minutos), foi encontrada frequência de hipoglicemia de 10,1%, mais prevalente à noite (18,8% vs. 4,4%) e com duração prolongada dos episódios noturnos (média de 3,3 horas) em geral assintomáticos (91%)⁽⁵⁾. 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 foi demonstrado que crianças que haviam iniciado o DM antes dos 5 anos de idade tinham 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 intensas, com convulsão, sugerindo que episódios hipoglicêmicos de menor intensidade não teriam repercussão nas funções cognitivas, mas também alertando para o risco das hipoglicemias intensas em faixa etária precoce⁽⁶⁾.

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, inclu-

sive com possibilidade de usar doses de 0,5 unidade de insulina. Isso torna-se útil para as insulinas ultra-rápidas existentes atualmente, já que permite dosagens bem individualizadas, específicas para cada momento do dia.

O tratamento intensivo clássico é o que utiliza duas doses de *neutral protamine Hagedorn* (NPH) (antes do café da manhã e antes de dormir), com três doses de insulina regular (antes do café da manhã, do almoço e do jantar). Entretanto, com o surgimento das insulinas ultra-rápidas (lispro e asparte) pode-se, com vantagens, substituir a insulina regular por esses análogos. Além disso, com um instrumento chamado contagem de carboidratos, pode-se permitir que o paciente com DM tenha uma vida um pouco mais liberada 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 ultra-rápida, as hipoglicemias 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. Os análogos de insulina de ação ultra-rápida foram obtidos através de técnicas de DNA recombinante, com o objetivo de tornar o perfil dessas novas insulinas mais fisiológico na melhora do controle glicêmico⁽⁷⁾. Atualmente estão comercialmente disponíveis dois análogos de insulina de ação ultra-rápida: a lispro e a asparte. 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^(8, 9). Uma metanálise que avaliou oito estudos randomizados, com 2.576 pacientes diabéticos tipo 1 adultos, comparando insulina regular com insulina lispro, e cujo desfecho principal era a frequência de hipoglicemias intensas (coma ou necessidade de glucagon endovenoso [EV]), mostrou frequência significativamente menor desse problema nos indivíduos diabéticos que usaram lispro⁽¹⁰⁾. Na insulina asparte, um aminoácido prolina é substituído pelo ácido aspártico carregado negativamente na posição 28 da cadeia beta, produzindo repulsão elétrica entre as moléculas de insulina e reduzindo sua tendência à auto-associação; em frascos ou cartuchos está na forma de hexâmeros, mas com rápida dissociação em dímeros e monômeros

no tecido subcutâneo, garantindo a rápida absorção⁽¹¹⁾. Recente revisão baseada em evidências avaliou o uso da insulina asparte em pacientes diabéticos e demonstrou o melhor controle glicêmico, sem aumento do risco de hipoglicemia e com maior flexibilidade na administração, quando comparando-a com a insulina regular humana⁽¹²⁾. Diversos outros estudos têm favorecido as insulinas de ação ultra-rápida 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⁽¹³⁾. A insulina glusilina, ainda não comercializada no Brasil, é outro análogo de insulina de ação ultra-rápida 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^(7, 14). Até o momento existem poucos estudos com a glusilina, que, entretanto, parece ser semelhante à lispro e à asparte em eficácia e eventos hipoglicêmicos^(15, 16). Uma indicação para a utilização de análogos da insulina de ação curta são os pacientes que apresentam tendência a ter hipoglicemia nos períodos pós-prandiais tardios e noturnos⁽¹⁴⁾.

Um aspecto a ser considerado quando se utiliza insulina regular é que ela 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 demonstrou que quando a insulina regular é utilizada cinco minutos antes das refeições, a hemoglobina glicada é superior à encontrada quando esta mesma insulina é aplicada 10 a 40 minutos antes das refeições⁽¹⁷⁾. O mesmo autor foi responsável 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 apresentem dificuldade em conseguir bom controle, sugere-se que a insulina NPH seja aplicada antes do café da manhã, do almoço, do jantar e antes de dormir (B). Além disso, se utilizarmos insulina lispro ou asparte em vez de regular, o nível de hemoglobina glicada atingido será mais baixo^(12, 18).

Os análogos de insulina de ação prolongada, glargina e detemir, também foram obtidos 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)⁽¹⁹⁻²⁸⁾. A insulina glargina é obtida a partir da substituição de uma asparagina pela glicina na posição 21 da cadeia A, enquanto dois resíduos de arginina são adicionados à posição 30 da cadeia B. O fabricante recomenda que a insulina glargina seja utilizada após os 6 anos de idade, em dose única (antes do café da manhã ou antes de dormir), em casos que apresentam hipoglicemia freqüente, 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^(29, 30). A insulina detemir tem duração de ação de aproximadamente 20 horas, com declínio do seu efeito após 10-12 horas; estudos têm demonstrado que a administração de insulina detemir em duas doses ao dia, como parte de uma terapia basal/bolo mantém o controle glicêmico na maioria dos adultos com DM1⁽³¹⁻³³⁾. Um estudo recentemente publicado comparou o uso de insulina detemir em duas doses diárias com o da insulina glargina em dose única ao dia em pacientes com diabetes tipo 1, 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⁽³⁴⁾. Ao se avaliar a farmacodinâmica, a insulina detemir têm mostrado ação mais previsível na diminuição da glicemia que outras preparações de insulinas basais⁽²⁵⁾.

A bomba de insulina parece ser hoje o padrão-ouro no tratamento intensivo do DM1, mas necessita de acompanhamento por equipe habilitada⁽³⁵⁻³⁷⁾. 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⁽³⁸⁾. A insulina regular e os análogos de ação ultra-rápida de insulina (lispro e asparte) podem ser utilizados para infusão pela bomba, sem necessidade de diluição⁽³⁸⁾. Mais recentemente tem sido demonstrado que o tratamento com bomba de infusão de insulina mostra 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^(38, 39). 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⁽³⁹⁾.

Mais recente, o sistema de inalação de insulina já está disponível no Brasil. Consiste num inalador que libera uma formulação de insulina modificada por técnica de DNA recombinante, na forma de pó seco. Após a inalação

de uma única dose de insulina através desse sistema, cerca de 40% da dose alcança os pulmões e 10% dela estará biodisponível. O intervalo entre a administração da insulina e o início da atividade redutora da glicose é de 10 a 20 minutos, tempo menor quando comparado aos análogos de ação ultra-rápida, porém sua duração de ação está entre a da insulina regular humana e a dos análogos de ação ultra-rápida⁽⁴⁰⁾. Os estudos demonstram que a administração de insulina inalável é eficiente, bem tolerada a bem aceita pelos pacientes com DM1, permitindo controle metabólico comparável ao obtido com a insulina administrada pela via subcutânea, sendo que os pacientes que receberam insulina inalável obtiveram melhor resposta na glicemia de jejum^(41, 42). Dessa forma, concluímos que indivíduos adultos portadores de diabetes tipo 1 com dificuldade em atingir o controle glicêmico por supressão de uma ou mais aplicações de insulina rápida antes das refeições, devido ao pânico de agulhas, podem se beneficiar da insulina inalável para atingir a meta de hemoglobina glicada⁽¹⁴⁾.

Tratamento intensivo é igual a monitorização intensiva. É necessário fazer no mínimo três testes de verificação da glicemia capilar ao dia⁽¹⁶⁾. Para que isso seja de fato realizado pelos pacientes, é imprescindível que o insulino lher seja distribuído gratuitamente pelo poder público. O preconizado pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) é que o estado (ou o município) forneça cem tiras reagentes por mês a todo paciente com DM1 para que ele possa implementar realmente o tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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, Derobert 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.
- Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: 950-5.
24. Hordern SV. Insulin detemir: a review. *Drugs Today (Barc)*. 2006; 42(8): 505-17.
- Hermansen K, Davies M, Derezinski 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 double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care*. 2005; 28(5): 1107-12.
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. Glycaemic 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, Zinman B. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c. *Diabetes Care*. 2004; 27(11): 2590-6.
40. McMahon, Arky RA. Inhaled insulin for diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2007; 356: 497-502.
41. Quattrin T, Belanger A, Bohannon NJ, Schwartz SL. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2622-7.
42. Skyler JS, Weinstock RS, Raskin P, Yale JF, Barrett E, Gerich JE, et al. Use of inhaled insulin in a basal/bolus insulin regimen in type 1 diabetic subjects: a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1630-5.

Tratamento de crianças e adolescentes com DIABETES *MELLITUS* tipo 1

1. INTRODUÇÃO

Por muito tempo achou-se que as complicações do diabetes *mellitus* (DM) fossem determinadas geneticamente, sem relação com o tipo e a qualidade do controle metabólico instituído. Apenas há pouco mais de uma década, quando os resultados do Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) vieram a público, entendeu-se que grande parte das complicações do paciente diabético devia-se a um mau controle metabólico (A)^(1, 2). Além disso, 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)⁽³⁾.

O manuseio do paciente diabético pediátrico é diferente do que usualmente se faz 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)⁽⁴⁾.

Como o DM 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 para serem atingidos.

Ao lado disso, planejamento alimentar e programas de atividade física regular e educacional completam o elenco do tratamento, sendo, para tal, imprescindível uma cooperação muito estreita do trio equipe médica/famíliares/paciente (D)⁽⁵⁾.

Cerca de 30% a 50% dos pacientes com DM1 fazem a apresentação do quadro em cetoacidose diabética (CAD) (D)⁽⁴⁾, uma condição clínica de grave desarranjo metabólico que deve ser tratada em ambiente hospitalar. Neste trabalho não entraremos no tratamento da CAD (abordada em outro Consenso da Sociedade Brasileira de Diabetes [SBD]), mas no tratamento do paciente já estabilizado.

Um primeiro aspecto a ser discutido é se o paciente que é diagnosticado como diabético tipo 1 deve ser tratado em casa ou no hospital. A resposta a essa pergunta depende da gravidade do quadro inicial (excluindo-se, como já foi mencionado acima, a CAD, cuja gravidade recomenda sempre um tratamento hospitalar), das possibilidades materiais de um tratamento domiciliar, do grau de compreensão por parte dos familiares e da facilidade de contato com a equipe médica. Uma vez que se tenha condição de tratar o paciente em casa, várias são as vantagens: redução de reinternações, melhor controle glicêmico, mais bem-estar e conforto para o paciente (D)⁽⁶⁾. É evidente que, para implementar-se um tratamento domiciliar, um estreito e fácil contato com a equipe de saúde é essencial. Os que advogam a internação (e em alguns serviços ela se prolonga por até três semanas) defendem que um período de treinamento intensivo do paciente e de seus familiares ajuda muito no controle posterior da doença. No Reino Unido, 96% das crianças diagnosticadas em 1988 foram internadas (B)⁽⁷⁾, contrastando com a experiência de Cardiff, 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 quadra-

das, com uma população de 128 mil crianças e adolescentes (menores de 18 anos de idade). Os pacientes que não estavam em CAD começavam um esquema de duas aplicações diárias de insulina, com o suporte da enfermeira especializada em diabetes. Um programa de educação era ministrado, com visitas diárias da enfermagem. A orientação alimentar era dada pelo nutricionista e havia facilidade de comunicação entre o paciente e/ou familiares e os membros da equipe (D)⁽⁶⁾.

2. ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS

Quando nos vemos diante de uma doença crônica como o DM e nos propomos a tratar o paciente por longo período de tempo, devemos ter em mente uma estratégia, um plano de ação que deverá ser posto em prática e modificado sempre que evidências clínicas e/ou laboratoriais o impuserem. Em primeiro lugar, o tratamento deverá impedir que ocorram descompensações agudas do tipo cetoacidose diabética (característica, mas não exclusiva, do DM1). Ao lado disso, deveremos permitir que nossos pacientes levem uma vida a mais próxima possível à de uma pessoa não-diabética, sem correr riscos de descompensações.

Se esses objetivos forem atingidos, estaremos apenas iniciando a nossa estratégia de controle do DM, porque passamos a visar 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 poderemos não tê-las e supor, erroneamente, que nosso tratamento esteja correto. Aqui 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 pelos 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 que possamos fazer correções de rumo no tratamento, ajustando doses de insulina e esquemas alimentares, com o objetivo maior de prevenir e mesmo reverter complicações.

As bases do tratamento do DM repousam na tentativa de normalização do perfil metabólico (através do uso de insulina no DM1), no estímulo à atividade física regular e numa orientação alimentar que faça frente aos artificialismos da administração de insulina exógena. Refiro-me a artificialismos porque, por melhores que sejam as insulinas disponíveis (e hoje dispomos de preparações de insulina de altíssima qualidade), incorremos em vários equívocos ao tratar pacientes diabéticos com reposição insulínica: o primeiro deles é o local de administração, periférico em relação ao fígado, que faz com que a insulinemia sérica seja atingida antes da insulinização hepática (não nos esqueçamos de que a insulina liberada pelo pâncreas atinge o fígado em altas concentrações, insulinizando-o efetivamente e bloqueando sua produção glicêmica). Além disso, ao invés de, como no indivíduo não-diabético, a insulina ser liberada após a ingesta alimentar, no paciente diabético programamos sua insulinização na suposição de que ele fará todas as suas refeições. Isso se complica especialmente na criança, que freqüentemente recusa o alimento e corre o risco de hipoglicemias sérias. Os adolescentes, que tipicamente apresentam esquemas alimentares que fogem da rotina, também ficam sob risco de hipoglicemias graves se não fizerem suas refeições em horários adequados e se não tiverem grande motivação e conhecimento para cientificar-se dos riscos que tal comportamento pode acarretar. Os locais de absorção de insulina oferecem diferentes curvas absorptivas, na dependência da vascularização local, do grau de atividade muscular da região em que a insulina foi aplicada, de modo que cada paciente e cada local de aplicação pode apresentar um pico insulinêmico em hora diversa da que supomos teoricamente.

De modo geral, pretende-se que o paciente diabético esteja insulinizado todo o tempo, o que bloqueia a lipólise e 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 180mg/dl, a glicemia de jejum deveria estar em faixa de normalidade (80-120mg/dl) e as demais glicemias pré-prandiais não deveriam exceder 140mg/dl. O trabalho envolveu pacientes maiores de 13 anos de idade e, como poderia se esperar, houve uma triplicação no número de eventos hipoglicêmicos (A)^(1, 2). No entanto não se podem negar os efeitos benéficos nas complicações do DM, particularmente as oculares, mostrando claramente que são dependentes do nível de controle glicêmico que se obtém no tratamento.

Em relação aos pacientes pediátricos diabéticos tipo 1 devemos ter em mente o bom controle glicêmico vs. 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, e podemos dizer que cada paciente terá um esquema próprio de dose e de intervalo de administração de insulina, mas não devemos perder de vista a importância de perseguirmos um bom controle, sob pena de termos um paciente de pouca idade já sofrendo os temíveis efeitos colaterais, particularmente microangiopáticos, do DM. A família e o próprio paciente, dependendo de sua idade, devem estar cientes do que é uma 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⁽⁸⁾ (D). Nenhum médico, familiar ou, principalmente, paciente diabético gostam de hipoglicemia, mas ela acaba sendo uma eventualidade potencialmente presente durante um tratamento que objetiva, tanto quanto possível, aproximar os níveis glicêmicos do paciente da normalidade.

2.1. Início do tratamento

Quando se inicia o tratamento do paciente diabético que já saiu de seu quadro inicial de CAD (25% dos pacientes a apresentam como primeira manifestação de seu DM), ou quando foi detectado por suspeita clínica, sem ter entrado em CAD, focamos 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: freqüentemente, ao se dizer que a criança tem DM, vem à mente a imagem de alguém cego, em diálise e com um membro amputado. Evidentemente essa carga negativa deve ser atenuada, pois, com um tratamento adequado, sabemos que se reduzem bastante 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 podemos monitorizar os resultados obtidos. Essa primeira orientação deve permitir que o paciente e/ou seus familiares sejam capazes de administrar insulina adequadamente, monitorizar os níveis glicêmicos e/ou monitorar glicosúrias e cetônúrias, reconhecer sinais e sintomas de hipoglicemia e agir para normalizar a situação. Preencher esses requisitos é a condição para o tratamento domiciliar do DM;

▪ orientação alimentar – não há requisição nutricional específica para a criança diabética, a não ser aquela requerida para crescimento e desenvolvimento adequados. 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 por nossas crianças não-diabéticas. A ingestão calórica segue a regra de Holiday:

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

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

A contagem de carboidratos oferece um resultado bastante objetivo e facilita o cálculo da dose de insulina a ser administrada ante-

cedendo cada refeição. Em geral, para cada 10g a 20g de carboidratos, administramos 1U de insulina. Se utilizarmos as insulinas ultra-rápidas (lispro ou asparte), a dose total pode ser administrada imediatamente antes da refeição (como veremos a seguir, em alguns casos podemos administrá-la após a refeição), ou, se dispusermos de insulina R, 30 minutos antes da refeição;

▪ programa regular de atividade física, que tanto auxilia no aspecto emocional como propicia 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 devemos esquecer que exercício físico não substitui insulina, ou seja, se um paciente diabético está com seu nível glicêmico elevado, não adianta colocá-lo a praticar atividade física porque, como ele não está adequadamente insulinizado, sua glicemia subirá ainda mais. A paciente mal controlado desaconselha-se atividade física até que se obtenha controle glicêmico mais adequado. A Associação Americana de Diabetes (ADA) contra-indica atividade física a paciente diabético de qualquer idade com glicemia superior a 250mg/dl (D)⁽⁹⁾.

O exercício físico pode aumentar a incidência de hipoglicemia sem sintomas clínicos (*hypoglycemia unawareness*). Parece que a liberação de cortisol durante o exercício físico bloqueia a resposta neuroendócrina à hipoglicemia (A)⁽¹⁰⁾. 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;

▪ insulino terapia – vários têm sido os esquemas de administração de insulina, e cada um deles tem a sua lógica particular, de modo que faremos uma exposição do que consideramos básico para o controle, mas deixamos claro que os esquemas devem ser adaptados à vida do paciente, e não o oposto: adaptar o paciente ao nosso esquema preferido de administração de insulina. Otimizar o controle glicêmico através de um esquema aceitável para a criança e para a família, sem elevar em demasia os riscos de hipoglicemia e de ganho de peso, constitui-se num notável desafio para todos que lidam com crianças e adolescentes diabéticos.

Numa fase inicial do DM, em que ainda há reserva pancreática para produção de insulina, os esquemas de uma única administração desse hormônio ao dia podem funcionar, mas acreditamos que tal procedimento acelere a exaustão das ilhotas e que, desde o início, pelo menos duas administrações de insulina ao dia são recomendáveis. Na verdade, esse tem sido o tratamento padrão do DM há muito tempo. Se a opção inicial for duas doses ao dia, poderemos administrar a primeira dose de insulina N pela manhã, antes do desjejum, associada ou não a insulina R ou lispro/asparte, e a segunda dose antes de dormir, um esquema conhecido e aplicado há bastante tempo (D)^(11, 12). Nesse aspecto, por muito tempo acreditou-se que a administração de insulina N deveria ser feita antes do jantar, supondo-se que o pico de insulinemia ocorreria no café da manhã. O que ocorre, no entanto, é que doses de insulina N dadas antes do jantar freqüentemente fazem seu pico no meio da noite, com risco de hipoglicemia, e, de certa forma, estamos contrariando a fisiologia normal de produção de insulina, em que na primeira metade da noite os níveis de insulinemia são mais baixos, elevando-se na segunda metade (fenômeno do alvorecer).

Com relação às necessidades diárias de insulina, há variabilidade entre os pacientes, mas podemos tomar alguns dados como base de início da terapêutica e ajustá-la baseando-nos na monitorização glicêmica. No início do quadro de DM, a necessidade diária de insulina está em torno de 0,8U/kg. Após a estabilização inicial, devido a uma produção residual de insulina pela célula beta pancreática, essa necessidade pode reduzir-se a 0,4-0,6U/kg/dia. Ao final do primeiro ano de DM, em geral estamos precisando de 1U/kg/dia e, na puberdade, um novo aumento da necessidade, graças à ação de hormônios sexuais (contra-reguladores e antagonistas da ação da insulina), pode levar a dose diária a 1,5U/kg. Passada a puberdade, novo declínio tende a ocorrer (D)⁽¹³⁾.

2.2. Esquema de múltiplas injeções diárias de insulina

Nesse esquema, pode-se utilizar insulina R (regular) 30 minutos antes de cada refeição ou lispro/asparte imediatamente antes e insu-

lina N à noite, antes de dormir, o que implica quatro a cinco administrações 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 por parte do paciente.

Uma outra opção é o uso de duas doses de N (manhã e ao dormir) e doses de R ou lispro/asparte antes do almoço e do jantar. Eventualmente, pode-se misturar R ou lispro/asparte 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. Deve-se ter sempre presente, no entanto, que não é o número de aplicações de insulina que determina um melhor ou pior controle metabólico, mas a maneira como os dados são interpretados e as correções são feitas nos esquemas instituídos. Nosso 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 e a hemoglobina glicada (B)⁽¹⁴⁾.

Com a disponibilidade de insulinas sem pico (glargina/detemir), uma dose diária (eventualmente duas) constitui o basal de insulina, com lispro/asparte 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 detemir há uma cadeia lateral de ácido graxo que promove a formação de hexâmeros no sítio de injeção, retardando a absorção. A ligação à albumina fica aumentada, prolongando ainda mais a sua ação, mas resulta numa menor disponibilidade molar, indicando que as doses devem ser cerca de 20% superiores às de N usadas previamente (A)^(15, 16). Por outro lado, parece haver menor variação intra-individual com o uso de detemir em comparação com a insulina glargina e a insulina N (A)⁽¹⁷⁾.

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/asparte, a duração de ação é menor (3h), de modo que há maior probabilidade de períodos de subinsulinização no caso de não se fornecerem pelo menos duas doses de in-

sulina 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 do tipo de insulina utilizado. Se teoricamente achamos que uma determinada preparação insulínica dura 5 horas (insulina R), dependendo do local de aplicação e da atividade muscular na região de aplicação, pode ocorrer que esse tempo seja muito modificado: o local de absorção mais rápida é o abdome, seguido por braço, coxa e nádegas. Uma injeção realizada 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 e o pico ocorra em tempo anterior ao teórico, e a duração total de ação daquela dose de insulina se encurta. Um programa de rotação do local de aplicação pode manter as curvas de absorção mais constantes e 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, manter uma distância de pelo menos dois dedos (2,5cm) entre um sítio de injeção e outro são detalhes que podem influenciar os resultados glicêmicos do paciente (D)⁽¹⁸⁾.

2.3. Tratamento intensivo do DM1

O tratamento intensivo do DM1 consiste em múltiplas doses de insulina (MDI), com monitorização freqüente dos níveis glicêmicos e mudanças no esquema de acordo com os resultados da monitorização. Podemos instituir o tratamento intensivo com o uso de MDI, em geral associando uma insulina de ação intermediária (N ou L) a outra de ação ultra-rápida (lispro ou asparte) às refeições. Com as insulinas sem pico (glargina e detemir), o basal pode ser obtido com uma ou duas injeções diárias, sempre associadas ao uso de insulina ultra-rápida às refeições. Parece haver vantagem em se fazer o basal de insulina com uma preparação sem pico (tipo glargina) em relação à N (A)⁽¹⁹⁾. Alternativamente, podemos 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 ultra-rápida (lispro ou asparte).

Apesar de grandes variações individuais e da necessidade de ajustes, podemos supor que 50% da dose diária total de insulina sejam necessários para o basal e os outros 50% são divididos antes de cada refeição, constituindo-se nos bolos 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 + asparte antes de café da manhã, almoço e jantar foi comparada à CSII. Houve redução de 8,1% para 7,2% na hemoglobina glicada após 16 semanas de tratamento no grupo CSII, enquanto não houve mudança estatisticamente significativa no grupo glargina (B)⁽²⁰⁾.

Quando comparamos o esquema de MDI com CSII utilizando monitorização glicêmica com sensor de glicose (*continuous glucose monitoring system* [CGMS]), verificamos uma leve vantagem do CSII em atingir os alvos glicêmicos, principalmente antes das refeições, combinado a uma redução de hipoglicemias. Esse fato é altamente relevante, levando-se em conta que, em crianças, a hipoglicemia pode ser um fator limitante para o tratamento intensivo (A)^(13, 21, 22).

O uso de bombas de infusão de insulina (CSII) tem se mostrado eficiente em crianças pré-escolares, escolares e em adolescentes. Num estudo de crianças de 1 a 6 anos de idade procurou-se avaliar, em 15 crianças, quanto era factível e o quanto havia de melhora nos controles glicêmicos com a CSII. Em todos os pacientes, o uso de bomba melhorou a qualidade de vida e mostrou-se factível e seguro, levando os autores a considerarem essa modalidade terapêutica opcional para esse grupo de pacientes (B)⁽²³⁾. 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)⁽²⁴⁾. Já em pacientes de mais idade, incluindo adolescentes, o uso de CSII melhorou os controles glicêmicos, reduziu a freqüência de hipoglicemias e melhorou a qualidade de vida (B)⁽²⁵⁾.

Os alvos glicêmicos podem ser assim estabelecidos: 80-150mg/dl antes das refeições

e antes de dormir, e 2 horas após as refeições, de 120 a 180mg/dl (A)⁽²²⁾. Quanto à hemoglobina glicada, a Sociedade Internacional para Diabetes Pediátrico e do Adolescente (ISPAD) recomenda que seja inferior a 7,6% (D)⁽²¹⁾.

2.4. Insulina ultra-rápida antes ou após a refeição?

Especialmente em crianças pequenas, há grande imprevisibilidade na quantidade de alimento ingerido em cada refeição, o que torna o uso de insulinas de ação rápida no pré-prandial motivo de preocupação sempre que a criança não consumir o que foi calculado para aquela dose de insulina. Dessa forma, em algumas situações é mais seguro administrar-se insulina ultra-rápida após a refeição, quando já sabemos efetivamente o quanto a criança ingeriu. Jovanovic estudou o perfil glicêmico quando a insulina aspartate era dada antes ou logo após a refeição e concluiu que era melhor quando a administração era feita antes da refeição (B)⁽²⁶⁾. No entanto cada caso deve

ser avaliado individualmente e, muitas vezes, crianças muito imprevisíveis na sua alimentação beneficiam-se do uso pós-prandial.

2.5. Pré-misturas: quando usar?

Quando temos um paciente diabético estabilizado nas suas necessidades de insulina, em que não há necessidade de grandes variações nas proporções de insulinas de ação intermediária (N ou L) e ultra-rápidas (lispro ou aspartate), 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 ultra-rápidas (Novomix 30® – 30 unidades de aspartate para 70 unidades de N; Humalog Mix 25® – 25 unidades de lispro para 75 unidades de N).

No entanto não é incomum necessitarmos de combinações diversas das disponíveis no mercado e, às vezes, usamos mais insulina ultra-rápida do que N, o que nem é dispo-

nível na forma de pré-mistura. Também há variações nas proporções utilizadas em cada refeição, de modo que, em nosso serviço, damos preferência às misturas feitas na própria seringa, utilizando a proporção desejada para aquele momento da administração.

2.6. Insulina inalada: quando?

Já são disponíveis dados sobre o uso de insulina inalada em adultos diabéticos, e não há diferença na hemoglobina glicada e nas excursões glicêmicas pós-prandiais quando em comparação com a insulina subcutânea (B)⁽²⁷⁾. No entanto a cinética pulmonar da insulina inalada em seres humanos precisa ser mais bem conhecida (A)⁽²⁸⁾. O uso em crianças não está ainda autorizado, de modo que devemos aguardar mais resultados com a administração em adultos para se ter a eventual perspectiva de se poder reduzir o número de injeções nas nossas crianças diabéticas, o que seria extremamente importante e muito facilitaria a adesão aos esquemas terapêuticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329: 977-86.
2. DCCT Research Group. The effects of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr*. 1994; 124: 177-88.
3. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr*. 2001; 139: 804-12.
4. Franzese A, Valerio G, Spagnuolo MI. Management of diabetes in childhood: are children small adults? *Clinical Nutrition*. 2004; 23: 293-305.
5. Della Manna T, Damiani D, Ditchekenian 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. 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. Marrero DG, Guare JC, Vandagriff JL, Fineberg NS. Fear of hypoglycemia in the parents of children and adolescents with diabetes: maladaptive or healthy response? *Diabetes Educ*. 1997; 23: 281-6.
9. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 2003. *Diabetes Care*. 2003; 26 Suppl 1: 121.
10. Galassetti P, Mann S, Tate D, Neill RA, Costa F, Wasserman DH, et al. Effects of antecedent prolonged exercise on subsequent counterregulatory responses to hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001; 280: E908-17.
11. Pupo AA, Ursich MJM, Rocha DM. Estratégia do tratamento do diabetes. *Rev Ass Med Brasil*. 1986; 32: 208-12.
12. Sperling MA. Outpatient management of diabetes mellitus. *Pediatric Clin N Am*. 1987; 34: 919-34.
13. Williams RM, Dunger DB. Insulin treatment in children and adolescents. *Acta Paediatr*. 2004; 93: 440-6.
14. 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.

15. Kurtzhals P, Havelund S, Jonassen I, Markussen J. Effect of fatty acids and selected drugs on the albumin binding of a long-acting, acylated insulin analogue. *J Pharm Sci.* 1997; 86: 1365-8.
16. Hermansen K, Madsbad S, Perrild H, Kristensen A, Axelsen M. Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin: a randomized open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy. *Diabetes Care.* 2001; 24: 296-301.
17. Heise T, Nosek L, Ronn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2004; 53: 1614-20.
18. Lumber T. Tips for site rotation. *Diabetes Forecast.* 2004; 57: 68.
19. Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli CG, Torlone E, Scionti L, et al. Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin. *Diabetic Medicine.* 2004; 21: 1213-20.
20. Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JAH, Vincent M, Tamborlane WV. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care.* 2004; 27: 1554-8.
21. Danne T, Mortensen HB, Hougaard P, Lynggaard H, Aanstoot HJ, Chiarelli F, et al., for the Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes. Persistent differences among centers over 3 years in glycemic control and hypoglycemia in a study of 3,805 children and adolescents with type 1 diabetes from the Hvidovre Study Group. *Diabetes Care.* 2001; 24: 1342-7.
22. 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.
23. Shehadeh N, Battelino T, Galatzer A, Naveh T, Hadash A, Vries L, Phillip M. Insulin pump therapy for 1-6 year old children with type 1 diabetes. *IMAJ.* 2004; 6: 284-6.
24. 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.
25. 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.
26. Jovanovic L, Giammattei J, Acquistapace M, Bornstein K, Sommermann E, Pettitt DJ. Efficacy comparison between preprandial and postprandial insulin aspart administration with dose adjustment for unpredictable meal size. *Clin Ther.* 2004; 26: 1492-7.
27. 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.
28. Sakagami M. Insulin disposition in the lung following oral inhalation in humans. A meta-analysis of its pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 2004; 43: 539-52.

Alvos no controle clínico e metabólico de crianças e adolescentes com **DIABETES MELLITUS** tipo 1

1. INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é a segunda doença crônica mais freqüente da infância, menos prevalente apenas que a asma⁽¹⁾. O desarranjo metabólico causado pela doença e a complexidade do tratamento, incluindo insulinização, plano alimentar, plano de exercícios, automonitorização e educação sobre a doença, tornam-se desafios nessa faixa etária. O impacto da doença sobre um organismo em formação deve ser levado em consideração em todos os aspectos do tratamento. Os objetivos não devem incluir apenas o bom controle da doença, mas um plano que permita crescimento e desenvolvimento adequados, evitando seqüelas neurológicas e proporcionando um ambiente emocional saudável para o amadurecimento das crianças⁽²⁾.

Crianças são habitualmente excluídas de ensaios clínicos randomizados, e até agora várias questões relacionadas ao tratamento do DM1 nessa faixa etária carecem de evidências claras para definição de diretrizes. A maioria das recomendações para tratamento em crianças deriva de ensaios clínicos realizados em adultos ou de consensos de especialistas^(3, 4).

2. CONTROLE GLICÊMICO

Por muito tempo os objetivos do tratamento do DM1 em crianças e adolescentes

basearam-se na crença de que o período pré-puberal seria uma época na qual os efeitos danosos do DM não se fariam sentir na micro ou na macrovasculatura. A grande preocupação consistia em evitar hipoglicemias, com excessiva liberalidade no controle, o que levava a prejuízo no crescimento e no desenvolvimento. No entanto, mais recentemente, diversos trabalhos vêm mostrando a importância do controle nesse período, para evitar o surgimento de complicações precoces (B, 2)^(5, 6).

O Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)⁽⁶⁾ demonstrou inequivocamente a relação entre controle glicêmico e desenvolvimento de complicações microvasculares, tornando-se um marco que definiu mudanças nos objetivos de controle em adultos (A, 1). No entanto, o DCCT não envolveu crianças, sendo o grupo mais jovem o de adolescentes entre 13 e 17 anos. Esse grupo apresentou menor redução de hemoglobina glicada no grupo de tratamento intensivo, quando comparado ao convencional, porém demonstrou uma redução no desenvolvimento de complicações similar à dos adultos. Esse benefício foi acompanhado por uma maior taxa de hipoglicemia nos adolescentes. A extrapolação dos dados do DCCT para crianças em idade pré-puberal esbarra em alguns problemas, sendo o principal entrave para o controle o grande risco de hipoglicemia em crianças e suas possíveis conseqüências nas funções neurocognitivas⁽⁷⁾.

Portanto as recomendações atuais de controle glicêmico devem ser adequadas por

faixa etária, visando o melhor controle possível balanceado com o menor risco de hipoglicemia, conforme a **Tabela**⁽⁸⁾. Os objetivos devem ser ajustados individualmente, podendo ser aumentados em crianças com hipoglicemias recorrentes ou assintomáticas. As medidas pós-prandiais são indicadas quando há uma disparidade entre hemoglobina glicada e controle pré-prandial (B, 3).

3. HIPOGLICEMIA

O limiar para definição de hipoglicemia varia bastante na literatura, mas em geral é utilizado o nível de 50mg/dl como número consensual, visto que glicemias abaixo desse valor estão associadas a sintomas de hipoglicemia e prejuízo da função cerebral⁽⁹⁾. Em crianças a deterioração da função cerebral já pode ser observada em valores menores que 60mg/dl⁽¹⁰⁾.

Não há estudos bem controlados demonstrando quais valores de glicemia ou qual frequência de episódios estariam associados a seqüelas, mas todas essas alterações parecem estar relacionadas a episódios graves com convulsão, ou repetidos, incidindo numa idade mais precoce. Pacientes de maior risco para comprometimento cognitivo são aqueles diagnosticados antes dos 6 anos de vida, que apresentam deficiências principalmente em testes de memória verbal e visuoespacial. A *performance* acadêmica parece estar comprometida em pacientes pouco tempo depois do diagnóstico, com piora progressiva do desempenho, parecendo atingir um platô na adolescência⁽¹¹⁻¹⁵⁾. 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, 3)⁽¹⁰⁾.

Diante de um paciente hipoglicêmico, a conduta vai depender da gravidade do episódio. Hipoglicemias leves (caracterizadas por fome, tremor, nervosismo, ansiedade, sudorese, palidez, taquicardia, déficit de atenção e comprometimento cognitivo leve) ou assintomáticas devem ser tratadas com 15g de carboidrato, preferencialmente glicose. Se não houver disponibilidade dos tabletes de glicose, pode-se utilizar uma colher de sopa de açúcar ou mel, ou 150ml de suco de laranja

TABELA – Objetivos glicêmicos e de hemoglobina glicada por idade

Idade	Pré-prandial (mg/dl)	Pós-prandial (mg/dl)	Hemoglobina glicada (%)
< 6 anos	100-180	110-200	< 8,5 (> 7,5)
6-12 anos	90-180	100-180	< 8
13-19 anos	90-130	90-150	< 7-7,5

ou 150ml de refrigerante comum. Nos casos moderados a graves com cefaléia, dor abdominal, agressividade, visão turva, confusão, tonteira, dificuldade para falar ou midríase deve-se oferecer imediatamente 30g 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 0,5mg subcutâneo em menores de 5 anos, e 1mg em maiores de 5 anos, podendo ser repetido em dez minutos se não houver resposta. O tratamento hospitalar consiste em infusão venosa de glicose 0,3-0,5mg/kg, seguido por glicose IV de manutenção⁽¹⁶⁾.

4. NUTRIÇÃO

As recomendações nutricionais para crianças e adolescentes diabéticos seguem as necessidades de crianças e adolescentes em geral⁽¹⁷⁾. Não há estudos específicos para pacientes diabéticos, mas o foco da alimentação deve ser atingir os objetivos glicêmicos, evitando hipoglicemia. Há diversas recomendações da Associação Americana de Diabetes (ADA) em relação à nutrição de pacientes diabéticos em geral (B, 4)^(18, 19).

Existem evidências em adultos de que a quantidade de carboidrato ingerida numa refeição é mais importante do que a fonte ou o tipo de carboidrato na determinação da glicemia pós-prandial e, conseqüentemente, na dose de insulina necessária, e que há maior satisfação e melhor controle glicêmico com o uso de dieta por contagem de carboidratos e ajuste da dose de insulina por refeição⁽¹⁹⁾. Para crianças ainda não há estudos semelhantes, mas a possibilidade de adequar o apetite a ingestão de carboidratos e dose de insulina flexibiliza o tratamento, diminuindo os problemas habituais da irregularidade alimentar comumente observada nessa faixa etária.

A adequação do plano alimentar deve ser feita em função do crescimento e do desenvolvimento acompanhados de peso e altura. De forma semelhante, ajustes devem ser feitos em função do índice de massa corporal (IMC), com restrição calórica se houver evolução para sobrepeso⁽⁸⁾.

5. CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO

Peso e altura devem ser avaliados em toda consulta, e seus valores, plotados nos gráficos apropriados⁽²¹⁾, bem como calculado o IMC. Diminuição do crescimento, apesar de controle metabólico satisfatório, deve indicar avaliação da função tireoidiana e rastreio de doença celíaca.

6. IMUNIZAÇÕES

Não há contra-indicação a nenhum tipo de vacina presente no calendário vacinal oficial. Entre as vacinas especiais, a vacinação antiinfluenza é recomendada para crianças diabéticas (B, 4)^(22, 23).

7. PERFIL LIPÍDICO

Existem poucos trabalhos estudando a relação entre níveis de colesterol em crianças e desenvolvimento de doença cardiovascular no futuro, mas há evidências epidemiológicas e experimentais de que existe um risco alto⁽²⁴⁾. Diabetes é um fator de risco isolado para desenvolvimento de doença coronariana em adultos^(25, 26) e contribui também para aterosclerose precoce em crianças⁽²⁷⁾. Portanto recomendações da Academia Americana de Pediatria (AAP) para crianças em geral e da Associação Americana de Diabetes (ADA)

indicam avaliação do lipidograma em crianças pré-puberais com mais de dois anos de DM, se a história familiar para doença cardiovascular for positiva ou desconhecida, e em todas as crianças púberes após controle glicêmico. Níveis limítrofes (LDL = 100-129mg/dl) ou anormais (LDL > 130mg/dl) devem ser repetidos. Se os níveis forem normais, pode ser feita reavaliação a cada cinco anos^(27, 28). O tratamento recomendado é basicamente nutricional, reduzindo gorduras saturadas para < 7% das calorias diárias e limitando a ingestão de colesterol a < 200mg/d. O tratamento medicamentoso está indicado para níveis de LDL maiores que 160mg/dl. Os medicamentos empregados usualmente são a colestiramina e o colestipol (B, 4). As estatinas estão liberadas para uso em crianças maiores de 10 anos de idade e mostraram segurança e eficácia (A, 2)⁽²⁹⁾.

8. PRESSÃO ARTERIAL

A hipertensão arterial é uma co-morbidade comum do DM, podendo contribuir tanto para lesões micro quanto macrovasculares. A definição de hipertensão em crianças e ado-

lescentes 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⁽³⁰⁾. O tratamento deve incluir intervenção alimentar, exercício, controle de peso. Se não houver eficácia em três a seis meses, o tratamento farmacológico está indicado, sendo a classe de medicamentos de escolha a dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA). O uso dos IECA é eficaz e seguro em crianças, mas não existem estudos específicos em DM (B, 3)⁽⁷⁾.

9. RASTREAMENTO DE COMPLICAÇÕES

9.1. Nefropatia

A detecção precoce de microalbuminúria visa reduzir a morbimortalidade associada a doença renal terminal em pacientes com DM. Um consenso de especialistas definiu microalbuminúria persistente em crianças e adolescentes (em pelo menos duas de três amostras colhidas em dias diferentes) segundo os critérios a seguir⁽⁴⁾:

- excreção de albumina de 20-200µg/minuto em 12h noturnas;
- excreção de albumina de 30-300mg/24 horas em urina de 24 horas;
- relação albumina/creatinina de 2,5-25mg/mmol (*spot* de urina);
- relação albumina/creatinina de 30-300mg/g (*spot* de urina);
- concentração de albumina de 30-300mg/l (coleta matinal).

A avaliação da microalbuminúria deve ser feita anualmente a partir dos 10 anos de idade ou cinco anos de DM.

Se confirmada a albuminúria e afastadas outras causas de doença renal, deve ser iniciado tratamento com IECA, mesmo com níveis normais de pressão arterial (B, 4)^(5, 8).

9.2. Retinopatia

O *screening* oftalmológico deve ser realizado anualmente (B, 3-4), porém a idade de início preconizada varia em diferentes recomendações. A recomendação da ADA propõe rastreio a partir dos 10 anos de idade ou três a cinco anos de DM^(7, 8, 31).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sperling MA. Aspects of the etiology, prediction, and prevention of insulin-dependent diabetes mellitus in childhood. *Pediatr Clin North Am.* 1997 April; 44(2): 269-84.
2. Rennert OM, Francis GL. Update on the genetics and pathophysiology of type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Ann.* 1999 Sept; 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. 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 December; 28(4): 865-81.
6. 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.
7. 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.
8. American Diabetes Association. Care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2005 January; 28(1): 186-212.
9. Ryan CM, Becker DJ. Hypoglycemia in children with type 1 diabetes mellitus. Risk factors, cognitive function and management. *Endocrinol Metabol Clin North Am.* 1999; 28(4): 1-18.
10. 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.
11. Nordefeldt S, Johansson C, Carlsson E, Hammersjo JA. Prevention of severe hypoglycaemia in type 1 diabetes: a randomized controlled population study. *Arch Dis Child.* 2003; 88: 240-5.
12. 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.
13. Kaufman FR. Diabetes in children and adolescents. Areas of controversy. *Med Clin North Am*. 1998 July; 82(4): 721-38.
 14. Bloomgarden ZT. Treatment issues in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002 January; 25(1): 230-6.
 15. Cryer PE, Davis SN, Shamooh H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26(6): 1902-12.
 16. Chase HP. Understanding insulin-dependent diabetes. 9th ed. Denver: Print Management; 1999.
 17. Chase HP, Lockspeiser T, Perry B, Shepherd M, Mackenzie T, Anderson J, Garg SK. The impact of the Diabetes Control and Complications Trial and humalog insulin on glycohemoglobin levels and severe hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24: 430-4.
 18. Institute of Medicine. Dietary reference intakes: energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington, DC: National Academy Press; 2000.
 19. American Diabetes Association. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications (Position Statement). *Diabetes Care*. 26 Suppl 1: S51-61, 2003.
 20. 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.
 21. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grunner-Strawn LM, et al. CDC growth charts: United States. Advance data from vital and health statistics; nº 314. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics; 2000.
 22. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) and the American Academy of Family Physicians. General Recommendation on Immunization 2002.
 23. Shepherd JE, Grabenstein JD. Immunizations for high-risk populations. *J Am Pharm Assoc*. 2001; 41(6): 839-49.
 24. 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.
 25. The National Cholesterol Education Program (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.
 26. Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, Ebeling P, Muggeo M, Stephenson J, Idzior-Walus B. 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. *Pediatrics*. 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. 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.
 30. 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.
 31. American Academy of Pediatrics. Screening for retinopathy in pediatric patient with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics*. 1998; 101: 313-4.

Métodos para monitorar o tratamento da HIPERGLICEMIA

1. AUTOMONITORIZAÇÃO DOMICILIAR DAS GLICEMIAS

A automonitorização (AM) domiciliar das glicemias hoje se constitui num procedimento altamente eficaz no controle metabólico dos pacientes diabéticos. Tanto no diabetes tipo 1 quanto no tipo 2, a AM é importante quando se visa ao bom controle metabólico. Vários glicosímetros estão disponíveis no mercado, todos altamente confiáveis.

Quando usamos o esquema basal/bolo no tratamento do indivíduo diabético tipo 1, com insulinas de ação lenta + insulinas ultra-rápidas (UR) pré-prandiais, idealmente seria conveniente que a AM fosse realizada no mínimo antes de cada refeição, para que o paciente corrigisse sua glicemia calculando a dose da insulina ultra-rápida. Do ponto de vista prático, cada unidade da insulina ultra-rápida baixa a glicemia em torno de 40 a 50mg/dl. Nesse esquema basal/bolo, como regra geral o paciente toma sua insulina pré-prandial com base em sua ingestão de carboidratos (contagem de carboidratos) + x unidades para baixar sua insulina para 150mg/dl.

Por exemplo, num almoço o paciente vai ingerir quatro contagens de carboidrato (seriam quatro unidades da UR), e nesse momento sua glicemia se encontra em 250mg/dl (então ele vai adicionar mais 2Um de UR com o objetivo de baixar sua glicemia de 250 para 150mg/dl: $4Um + 2Um = 6Um$).

Infelizmente uma minoria das pessoas diabéticas se automonitoriza dessa maneira, que logicamente seria a ideal. Por motivos

variados, desde a inconveniência do método até por 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 uma forma alternativa, principalmente quando o controle do diabetes está estável, podemos utilizar AM apenas uma a duas vezes ao dia, sempre variando os horários (oito horários alternativos) e, dessa forma, corrigir as doses de insulina UR e lenta até obter o controle metabólico desejado. Lembrar que as dosagens das glicemias pré e duas horas pós-prandiais são importantes para que o controle glicêmico seja feito durante todo o período das 24 horas.

Nos pacientes que estão sendo tratados com bomba de infusão contínua, a AM é imprescindível para que haja um bom controle metabólico. Na grávida diabética, bem como no diabetes gestacional, a AM se faz extremamente importante para se obter o bom controle e, conseqüentemente, evitar as complicações para a mãe e o feto.

Os horários mais importantes para a AM são jejum, 2 horas após o desjejum, antes do almoço, 2 horas após o almoço, antes do jantar e duas horas após o jantar, ao deitar e ocasionalmente às 3 horas da madrugada para checar se o paciente não está fazendo hipo ou hiperglicemia nesse horário.

A automonitorização no paciente diabético tipo 2 é tão importante quanto no tipo 1, pois ela nos mostra o grau de controle das glicemias pré e pós-prandiais e, ao mesmo tempo, funciona como um fator educativo para o paciente, pois qualquer transgressão alimen-

tar 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 automonitorização.

1.1. Qual o objetivo a ser alcançado?

Existem algumas divergências entre a Associação Americana de Diabetes (ADA) e outras associações, mas, do ponto de vista prático, o ideal é:

- glicemias de jejum entre 90 e 120mg/dl;
- glicemias pré-prandiais até 140mg/dl;
- glicemias pós-prandiais até 180mg/dl.

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

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

Existem glicosímetros lançados no mercado cujo sangue pode ser coletado em qualquer local do corpo (para poupar a ponta do dedo). Eles são úteis, mas trabalhos mostram que pode haver uma diferença de até 20% entre a glicemia da polpa digital e a tirada de outro local do corpo como braço, perna, etc.

2. HEMOGLOBINA GLICADA

Ao realizarmos a hemoglobina glicada, estamos medindo a média das glicemias do paciente nos últimos dois a três meses, ou seja, o método testa a eficácia do tratamento. A hemoglobina glicada deve ser realizada de rotina em todos os pacientes portadores de diabetes *mellitus* desde o início da doença e no mínimo a cada três a quatro meses para saber se o tratamento está dentro dos objetivos propostos.

A hemoglobina glicada deve ser usada não só para avaliar o controle dos últimos dois a três meses, mas também para checar a acurácia da automonitorização das glicemias (correlação entre hemoglobina glicada e glicemias plasmáticas).

TABELA	
Hemoglobina glicada	Glicemia (mg/dl)
6	135
7	170
8	205
9	240
10	275
11	310
12	345

3. SISTEMA DE MONITORAMENTO CONTÍNUO DA GLICOSE (CGMS)

O CGMS é um sistema desenvolvido como ferramenta diagnóstica de auxílio à monitorização glicêmica. Foi aprovado para uso em 1999 pela empresa Medtronic, sendo capaz de realizar até 288 medições da glicemia em 24 horas (**Figura 1**).

Ele funciona medindo a glicemia através da comparação de estímulos elétricos do tecido subcutâneo e sua correlação com a glicemia capilar da ponta de dedo, fazendo isso a cada 10 segundos e registrando uma média glicêmica a cada 5 minutos, perfazendo, portanto, 288 médias glicêmicas ao dia.

O sistema funciona através da implantação de um sensor oxidativo no tecido subcu-

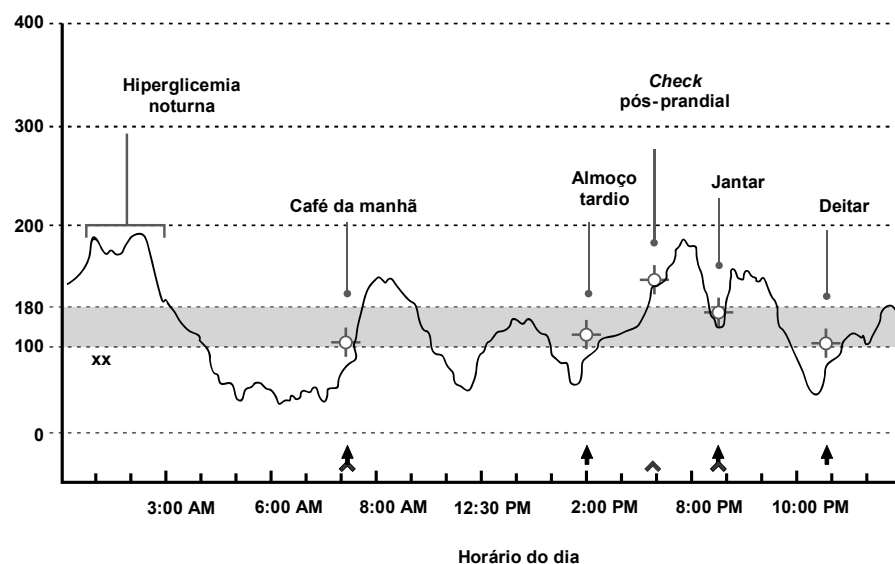


Figura 1

tâneo, de forma semelhante a uma bomba de insulina, que é conectado por um cabo a um aparelho monitor, semelhante a um Holter. Esse monitor tem a capacidade 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 do paciente, dados esses anotados num diário pelo próprio paciente. É importante ressaltar que o aparelho não confere a medição da glicemia em tempo real.

Esse método pode ser utilizado toda vez que o médico sente a necessidade de um controle intensivo da glicemia com a finalidade de promover ajustes no tratamento e pro-

Figura 2



mover adequação do controle glicêmico. Tem se mostrado útil principalmente em pessoas diabéticas com tipo 1, pacientes com hipoglicemias freqüentes, gestantes e pacientes de difícil controle. Pode ser uma ferramenta útil também ao indivíduo diabético tipo 2 e àqueles com quadros hipoglicêmicos de outras etiologias que não o diabetes (**Figura 2**).

O exemplo citado mostra um paciente com hemoglobina glicada elevada e apresentando flutuações glicêmicas significativas durante todo o dia. Ao observar o gráfico do CGMS, notamos uma nítida relação das hiperglicemias com os períodos pós-prandiais.

Notamos também, no gráfico, que durante a madrugada esse paciente apresentava hiperglicemias seguidas de intensas hipoglicemias após as 5 horas da manhã. As setas na base do gráfico representam as refeições do paciente e o símbolo ▲, as aplicações de insulina. Notamos também que ao não aplicar insulina no almoço, ele acabava por fazer hiperglicemias à tarde e à noite. A aplicação da insulina do jantar gerava uma hipoglicemia antes de deitar, que obrigava o paciente a se alimentar e, com isso, induzir uma hiperglicemia durante a madrugada.

Após essas observações detalhadas, pu-

demos realizar os ajustes de insulina a fim de melhorar o controle do paciente e prevenir episódios graves de hipoglicemia.

Essa ferramenta está disponível no Brasil e pode ser considerada útil para o ajuste da terapia, desde que interpretada corretamente por um médico com experiência. Um novo modelo, denominado Guardian CGMS, traz a novidade de sinalizar sonoramente ao paciente episódios de hipoglicemia e hiperglicemia em tempo real, permitindo a tomada imediata de medidas. Esse novo sistema estará em breve disponível para utilização no Brasil.

Tratamento da HIPERTENSÃO ARTERIAL no diabetes *mellitus*

1. INTRODUÇÃO

Hipertensão arterial e diabetes *mellitus* são condições clínicas que freqüentemente se associam^(1,2). No diabetes tipo 1, existe evidente relação entre hipertensão e desenvolvimento de nefropatia diabética, sendo que a primeira raramente ocorre na ausência do comprometimento renal. A pressão arterial tipicamente começa a se elevar, mesmo dentro da faixa normal, cerca de três anos após o início da microalbuminúria⁽³⁾. Os achados diferem em pacientes com diabetes tipo 2, sendo que cerca de 40% já se encontram hipertensos por ocasião do diagnóstico de diabetes⁽⁴⁾.

2. TRATAMENTO

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

3. DIURÉTICOS

A redução da pressão arterial com a utilização de pequenas doses de um diurético tiazídico tem se mostrado eficaz no que diz

respeito à proteção cardiovascular. Isso foi demonstrado no Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)⁽⁷⁾, que comparou a ocorrência de eventos cardiovasculares em três grupos de pacientes tratados com três agentes anti-hipertensivos diferentes. O objetivo do tratamento consistia em reduzir a pressão arterial a níveis inferiores a 140/90mmHg. Os resultados mostraram que, de forma semelhante, tanto o uso da clortalidona como o da anlodipina e do lisinopril resultaram em redução da mortalidade por doença arterial coronariana (DAC) e da ocorrência de infarto do miocárdio não-fatal em pacientes diabéticos e não-diabéticos que apresentavam hipertensão arterial associada a outros fatores de risco para DCV. A clortalidona, entretanto, administrada em doses que variaram de 12,5 até um máximo de 25mg, provocou pequenas alterações nos níveis circulantes de glicose. Entre os pacientes não-diabéticos houve uma elevação mais freqüente da glicemia a níveis iguais ou superiores a 126mg 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 freqüência de eventos cardiovasculares no longo prazo permanece desconhecido.

4. INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA

Embora não sejam suficientes como monoterapia para controle da pressão arterial, os inibidores da enzima conversora da angio-

tensina (IECA) oferecem um certo número de vantagens como anti-hipertensivos. Não apresentam efeitos adversos no que diz respeito ao metabolismo de lipídeos, podem reduzir os níveis séricos de glicose por aumentar a sensibilidade à insulina⁽⁸⁾ e, assim, reduzir a incidência de desenvolvimento do tipo 2⁽⁹⁾. Além disso, reduzem a progressão da nefropatia diabética em indivíduos diabéticos tipo 1⁽¹⁰⁾, sendo possível que exerçam o mesmo efeito renoprotetor em pacientes com diabetes tipo 2. Como demonstrado com o ramipril no estudo Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE), os IECA ainda reduzem a incidência de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos com alto risco cardiovascular⁽¹¹⁾. Alto risco nesse estudo foi definido como diabetes associado a pelo menos mais um fator de risco cardiovascular (colesterol sérico total acima de 200mg/dl, HDL-C baixo, hipertensão arterial, microalbuminúria ou tabagismo). Embora cause tosse e elevação nos níveis séricos de potássio em pacientes com hipercalemia de base ou insuficiência renal, os IECA não apresentam outros efeitos adversos.

5. ANTAGONISTAS DA ANGIOTENSINA II

É possível que o uso dos antagonistas da angiotensina (AII) resulte em benefícios semelhantes àqueles obtidos com os IECA. Dois grandes ensaios clínicos, o Ibersartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) e o Reduction of Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL), demonstraram evidente benefício em termos de renoproteção com AII em pacientes diabéticos tipo 2 com nefropatia^(12, 13). Embora os dois estudos tenham demonstrado redução no número de hospitalizações por insuficiência cardíaca, nenhum deles mostrou redução significativa na mortalidade cardiovascular com o uso desses agentes. Por outro lado, no Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE), no qual a eficácia de um AII, o losartan, foi comparada à de um betabloqueador, o atenolol, foi demonstrada maior redução na morbidade e na mortalidade cardiovascular com o losartan em um grupo de 9.193 pacientes de alto risco

cardiovascular, dos quais 1.105 eram também diabéticos^(14, 15). O critério de admissão no estudo incluía ocorrência de hipertensão arterial e evidência eletrocardiográfica de hipertrofia ventricular esquerda. Nesse estudo, em relação ao atenolol, o emprego do losartan se associou à menor incidência de diabetes tipo 2 (6% vs. 8%)⁽¹⁴⁾.

No subgrupo de pacientes diabéticos do estudo LIFE, após um período médio de 4,7 anos, o uso de losartan, quando comparado ao de atenolol, se associou a maior redução do desfecho composto, que se constituía na ocorrência de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral (AVC) e a redução das mortalidades cardiovascular e total⁽¹⁵⁾. Entretanto não existem evidências de que os benefícios obtidos com o emprego dos IECA ou dos AII, 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 das complicações micro e macrovasculares do diabetes⁽¹⁶⁾, embora se saiba que o protocolo utilizado não confere ao estudo poder suficiente, do ponto de vista estatístico, para estabelecer diferenças entre os dois agentes.

6. BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO (BCC)

Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) são bastante eficazes no que diz respeito à redução da pressão arterial e não provocam alterações no metabolismo de lipídeos ou carboidratos. Isso se aplica tanto aos diidropiridínicos quanto aos não-diidropiridínicos (diltiazem e verapamil), embora seus efeitos no longo prazo, quanto à progressão da nefropatia diabética, tenham ainda que ser determinados⁽¹⁷⁾.

Uma 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 vs. Anlodipine Cardiovascular Events Trial (FACET), que sugeriram aumento

de complicações cardiovasculares com o uso de nisoldipina e anlodipina quando em comparação com um IECA^(18, 19). Entretanto acredita-se que as diferenças observadas entre essas duas classes de agentes anti-hipertensivos tenham ocorrido em virtude de maiores benefícios decorrentes do uso dos IECA, e não de malefícios causados pela utilização de BCC. De fato, dois outros ensaios clínicos de maior importância, o Hypertension Optimal Treatment Study (HOT)⁽²⁰⁾ e o Systolic Hypertension in Europe Trial (SYST-EUR)⁽²¹⁾, 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 àquelas observadas nos grupos em uso de clortalidona ou lisinopril⁽⁷⁾. Entretanto, quando foi feita a comparação com clortalidona, o uso da anlodipina se associou a maior taxa de insuficiência cardíaca em pacientes diabéticos e em não-diabéticos.

7. BETABLOQUEADORES

Embora haja certa preocupação relativa à possibilidade de mascarar episódios de hipoglicemia ou de exacerbar a doença vascular periférica, os betabloqueadores constituem agentes eficazes para tratamento da hipertensão em pacientes diabéticos. No UKPDS, que incluía pacientes com diabetes tipo 2, o atenolol se mostrou tão eficiente quanto o captopril no que diz respeito à redução da pressão arterial e à proteção contra o desenvolvimento de doença microvascular⁽⁴⁾. No estudo LIFE, entretanto, no subgrupo de pacientes diabéticos, o uso do losartan resultou em maior proteção cardiovascular quando em comparação com o do atenolol⁽¹⁵⁾.

8. OBJETIVOS DO TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO

As evidências indicam que níveis pressóricos mais baixos que os usuais precisam ser atingidos para que se obtenha máxima pro-

teção contra o desenvolvimento da doença cardiovascular e da progressão da nefropatia diabética⁽²²⁻²⁴⁾. Os resultados do estudo HOT sugerem que níveis da pressão arterial diastólica (PAD) abaixo de 80mmHg se associam a maior proteção cardiovascular em pacientes diabéticos e deve ser o objetivo a ser atingido nesses pacientes⁽²⁰⁾. Assim, níveis da pressão arterial inferiores a 130/80mmHg devem ser atingidos em todos os indivíduos com diabetes^(4, 20, 25-28), enquanto o objetivo pressórico

em pacientes com insuficiência renal e proteinúria acima de 1 a 2g/dia deve se aproximar de 120/75mmHg⁽²⁹⁾.

9. RECOMENDAÇÕES

A combinação de vários agentes anti-hipertensivos, na maioria das vezes um diurético e um IECA ou um AAIL, é necessária

em praticamente todos os pacientes com hipertensão e diabetes para que se possam atingir os objetivos relativos aos níveis pressóricos. Medicamentos anti-hipertensivos usualmente utilizados em combinação normalizam os níveis da pressão arterial em mais de 80% dos pacientes^(4, 20). Pessoas diabéticas com pressão arterial de 130 a 139/80 a 89mmHg em geral requerem também medicação anti-hipertensiva para atingir os objetivos pressóricos recomendados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prisant LM, Louard RJ. Controversies surrounding the treatment of the hypertensive patient with diabetes. *Curr Hypertens Rep.* 1999; 1: 512.
2. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension and cardiovascular disease: an update. *Hypertension.* 2001; 37: 1053.
3. Mogensen CE, Hansen KW, Pedersen MM, Christensen CK. Renal factors influencing blood pressure threshold and choice of treatment for hypertension in IDDM. *Diabetes Care.* 1991; 14 suppl. 4: 13.
4. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998; 317: 703.
5. Gaede P, Vedel P, Parving H-H, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: The Steno type 2 randomised study. *Lancet.* 1999; 353: 617.
6. The Sixth Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med.* 1997; 157: 2413.
7. 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 angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001; 345: 851.
11. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. *Lancet.* 2000; 355: 253.
12. Lewis EJ, Hunsicker LJ, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001; 345: 851.
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. Dahlöf 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, Dahlöf B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002; 359: 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. Birkenhager WH, Staessen JA. Treatment of diabetic patients with hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 1999; 1:225.
18. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med.* 1998; 338: 645.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
 24. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998; 317: 720.
 25. 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.
 26. 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.
 27. Mogensen CE. New treatment guidelines for a patient with diabetes and hypertension. *J Hypertens.* 2003; 21(suppl. 1): S25.
 28. 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.
 29. 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

1. PREVALÊNCIA DA DISLIPIDEMIA EM DIABETES TIPO 2

Pacientes com diabetes tipo 2 (DM2) estão sujeitos a duas a quatro vezes mais risco para doenças cardiovasculares (DCV) quando comparados a pacientes não-diabéticos. A doença aterosclerótica, compreendendo 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, com pelo menos 50% por DAC.

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

2. ESTUDOS CLÍNICOS DE REDUÇÃO LIPÍDICA EM PACIENTES DIABÉTICOS

Dois estudos recentes têm sugerido que a terapia com estatina pode ser apropriada para

indivíduos diabéticos, o Heart Protection Study (HPS)⁽¹⁾ e o Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)⁽²⁾. O HPS envolveu pouco mais de 5.960 indivíduos acima de 40 anos apresentando níveis de colesterol total > 135mg/dl. Nos pacientes em uso de sinvastatina na dose de 40mg/dia, houve redução de 22% na taxa de eventos vasculares maiores quando em comparação com o 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 < 116mg/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 < 160mg/dl e triglicérides (TG) < 600mg/dl, além de pelo menos um dos seguintes quadros: retinopatia, albuminúria, tabagismo ou hipertensão. Esse estudo comparou a redução nos eventos macrovasculares em pessoas diabéticas utilizando atorvastatina 10mg/dia *versus* placebo. O término desse estudo foi antecipado em dois anos, uma vez que os pacientes em uso da atorvastatina com seguimento médio de 3,9 anos já apresentavam uma redução de 37% nos eventos cardiovasculares maiores em relação ao grupo placebo, diferença estatisticamente significativa. Vários outros estudos clínicos utilizando 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)⁽³⁾. Nele, o uso de genfibrosil foi associado à redução significativa de 24% nos eventos macrovasculares em pacientes diabéticos sem DCV prévia, baixo HDL-C (< 40mg/dl) e discreta hipertrigliceridemia.

3. MODIFICAÇÃO DAS LIPOPROTEÍNAS ATRAVÉS DE TRATAMENTO NÃO-FARMACOLÓGICO

Embora existam poucas pesquisas clínicas, estudos observacionais sugerem que pacientes utilizando dietas saudáveis e atividade física sistemática apresentam menor perspectiva para eventos cardiovasculares^(4,5). Perda de peso e incremento de exercícios físicos levarão a redução de triglicérides (TG) e elevação do HDL-C.

No plano alimentar, deve-se reduzir a ingestão 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 15-25mg/dl⁽⁶⁾.

4. OBJETIVOS DE TRATAMENTO PARA CONTROLE DAS LIPOPROTEÍNAS E FÁRMACOS A SEREM UTILIZADOS

Após a introdução das medidas terapêuticas, o perfil lipídico deve ser avaliado a intervalos mensais em pacientes com DCV até se obter os níveis desejados de lipídios. Em pacientes sem doença cardíaca, essa avaliação pode ser realizada 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)⁽⁷⁾, o perfil lipídico alvo para a população diabética adulta é composto por colesterol total < 200mg/dl, LDL-C < 100mg/dl, HDL-C > 45mg/dl e TG < 150mg/dl.

Segundo recomendações da American Diabetes Association (ADA)⁽⁸⁾, 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 de eleição. De acordo com a ADA⁽⁸⁾ e o III National Cholesterol Education Program (NCEP)⁽⁹⁾, a terapia farmacológica deve ser iniciada após a modificação comportamental ter sido implementada. Entretanto, em pacientes diabéticos com DCV clínica e LDL-C > 100mg/dl, a terapia farmacológica deve ser iniciada concomitantemente à comportamental. Para pacientes diabéticos sem DCV prévia, a abordagem farmacológica deve ser instituída se o LDL-C no basal estiver acima de 130mg/dl ou se o objetivo do tratamento (LDL-C < 100mg/dl) não for atingido com o tratamento não-farmacológico. Após o estudo CARDS⁽²⁾ houve uma modificação no algoritmo estabelecido pela ADA⁽¹⁰⁾, sendo postuladas as seguintes recomendações:

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

No tocante à hipertrigliceridemia, a perda de peso, a atividade física regular, a redução da ingestão de carboidratos e o consumo de álcool, além da diminuição de consumo de gorduras saturadas e maior uso de gorduras monoinsaturadas, devem compor a terapia inicial. Em caso de hipertrigliceridemia intensa (TG > 100mg/dl), a redução da gordura em associação com terapia farmacológica é essencial para que se reduza o risco de pancreatite. O controle glicêmico rigoroso pode reduzir os níveis de TGs. Depois de atingido 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 400mg/dl, a decisão de se iniciar farmacoterapia dependerá do julgamento do clínico. Altas doses de estatinas têm apenas moderada capacidade de redução de TGs. Para aqueles com TGs > 400mg/dl, recomenda-se o seu controle em vista do risco de pancreatite. Os medicamentos mais potentes e, portanto, recomendados, são os fibratos e o ácido nicotínico.

No caso de HDL-C, é tarefa difícil sua elevação sem intervenção farmacológica. Modificações comportamentais, como perda de peso, suspensão do cigarro e incremento da atividade física podem elevar o HDL-C. O

ácido nicotínico e os fibratos podem ser utilizados, uma vez que aumentam significativamente os níveis de HDL-C.

Em alguns casos a terapia lipídica pode ser combinada. Várias opções são disponibilizadas, como estatina + fibratos, estatinas + ácido nicotínico, etc., as quais podem desencadear miosite, embora o risco seja pequeno.

5. AGENTES REDUTORES DE LIPÍDIOS

A escolha da estatina deve depender do julgamento do clínico, bem como de sua capacidade de levar o paciente diabético aos níveis adequados de LDL-C. Deve ser destacado que altas doses de estatinas têm uma capacidade moderada de reduzir os TGs, com isso diminuindo a necessidade de se instituir a terapia combinada.

Mudanças na terapia devem ser baseadas em seguimento laboratorial entre quatro e 12 semanas após iniciada a terapia.

6. TRATAMENTO DE PACIENTE ADULTO COM DIABETES 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 passando a ter perfil lipídico similar aos pacientes com diabetes tipo 2. O perfil lipídico pode ser anormal, entretanto não se sabe os efeitos em relação à DCV. Esses pacientes devem manter como meta o LDL-C < 100mg/dl. O controle glicêmico adequado é de maior importância no adulto diabético tipo 1 do que no de tipo 2 no tocante à redução de risco para DCV.

7. RECOMENDAÇÕES

7.1. Screening

Pacientes diabéticos adultos devem avaliar alterações lipídicas ao diagnóstico e a partir daí anualmente. Caso necessário, pode-se

avaliar com maior frequência até se atingirem os alvos lipídicos⁽⁴⁾.

7.2. Recomendações de tratamento e alvos lipídicos

- Estabelecer modificações comportamentais, tais como redução de ingestão de gordura saturada e de colesterol, implemento de atividade física sistemática, cessar o cigarro, perda de peso (se indicado). Essas medidas se acompanham de melhora do perfil lipídico (A, 1).
- Pacientes que não atingirem o perfil lipídico

adequado com as mudanças comportamentais devem utilizar o tratamento farmacológico (A, 1).

- Para pacientes diabéticos com mais de 40 anos e sem DCV, com LDL-C > 130mg/dl, a terapia com estatina é recomendada. O objetivo primário é LDL-C < 100mg/dl (A, 1).
- 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 < 100mg/dl (B, 2).
- Pacientes diabéticos com DCV prévia devem ser tratados com estatina (A, 1).
- Alvos menores para o LDL-C (< 70mg/dl)

usando altas doses de estatina são uma opção nos pacientes diabéticos com DCV prévia, portanto de alto risco (B, 2).

- TGs < 150mg/dl e HDL > 40mg/dl devem ser os alvos terapêuticos recomendados (B, 2)⁽²⁾.
- Redução de TGs e elevação de HDL-C com fibratos estão associadas com diminuição de eventos cardiovasculares em pacientes com DCV, baixo HDL-C e LDL-C quase normal (A, 1).
- Terapia combinada de estatinas + fibratos ou estatinas + ácido nicotínico pode ser necessária para se atingir alvo lipídico, embora não existam estudos clínicos que comprovem sua eficácia na redução de DCV⁽⁴⁾.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003; 361: 2005-16.
2. 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.
3. 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.
4. American Diabetes Association. Nutrition principles and recommendations in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care*. 2004; 27(suppl. 1): S36-S46.
5. American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes (Position Statement). *Diabetes Care*. 2004; 27: S58-S62.
6. 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.
7. 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.
8. American Diabetes Association. Detection and management of lipid disorders in diabetes (Consensus Statement). *Diabetes Care*. 1993; 16: 828-34.
9. 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.
10. 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

1. INTRODUÇÃO

Embora o diabetes seja um distúrbio metabólico, atualmente também é considerado uma doença vascular. Trata-se, portanto, de uma síndrome dismetabólica cardiovascular⁽¹⁾. A doença arterial coronariana (DAC) é uma causa importante de óbito nos EUA, e o diabetes ocupa lugar de destaque, visto que, em cerca de 25% dos pacientes diabéticos, a primeira manifestação de DAC é o infarto de miocárdio (IM) ou a morte súbita⁽²⁾. Quando ocorre o primeiro infarto, a sobrevida nos indivíduos diabéticos é bem menor. O diabetes é, pois, um equivalente da DAC, pois confere um alto risco para novo evento coronariano, dentro de dez anos, em razão da freqüente 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 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)⁽³⁾. A presença de DAP sintomática é um marcador para doença aterosclerótica sistêmica e para eventos coronarianos e cerebrovasculares. A prevalência de DAP nos pacientes diabéticos em comparação com os não-diabéticos é muito alta, e no idoso é ainda maior. O risco aumentado de complicações cardiovasculares no indivíduo diabético não só é independente de outros fatores de

risco, como hipertensão, obesidade, dislipidemia, tabagismo, etc., como até somatório⁽⁴⁾. Os vários sistemas que mantêm a homeostase, decorrente de um equilíbrio normal, assegurando uma delicada estabilidade entre fatores pró-trombóticos e mecanismos fibrinolíticos, rompem-se no diabetes, atingindo a integridade e a funcionalidade dos vasos, favorecendo um acentuado estado pró-trombótico e levando à trombose vascular⁽⁵⁾. 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 das plaquetas⁽⁶⁾.

2. 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 a mortalidade de pacientes diabéticos.

Além de um tratamento intensivo, visando à melhoria do estado glicêmico, da pressão arterial e dos lipídeos, recomenda-se o uso de medicamentos que bloqueiam a agregação plaquetária. Vários agentes antiplaquetários avaliados são capazes de atuar no estado pró-trombótico, tanto na prevenção primária

como na secundária. Entretanto menos da metade dos pacientes diabéticos vem tirando proveito do emprego dos antiagregantes plaquetários, como tem sido recomendado.

É geralmente aceito, segundo vários pesquisadores, que as plaquetas, nos indivíduos diabéticos, desempenham importante papel, pois são hipersensíveis *in vitro* aos agentes agregantes. O mecanismo mais importante é o aumento da produção de tromboxano A2 (TXA2), que atua como poderoso agregante plaquetário e vasoconstritor. Alguns desses antiagregantes têm sido usados para bloquear a síntese de TXA2, e entre eles se destacam a aspirina, a ticlopidina e o clopidogrel⁽⁷⁾.

2.1. 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 uma redução de 44% no risco de IM com o emprego de baixas doses de aspirina (325mg em dias alternados) em comparação com o grupo placebo. No subgrupo dos médicos diabéticos houve redução de 4% nos tratados com aspirina contra 10,1% no subgrupo placebo⁽⁸⁾.

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 uma queda de 9,1% de eventos cardiovasculares nos usuários de aspirina e de 12,3% nos de placebo. Neste estudo randomizado, controlado com placebo e de duração de cinco anos, empregou-se aspirina na dose de 650mg diariamente. Desses pacientes, 30% eram diabéticos tipo 1; 84% estavam em uso de insulina e 83% tinham diabetes com duração de mais de dez anos. Os exames laboratoriais revelaram hemoglobina glicada acima de 10% em 42% dos pacientes e 36% com níveis de colesterol maior que 240mg/dl⁽⁹⁾.

Outro estudo importante em que se empregou a aspirina foi o Antiplatelet Trialist Collaboration (APT). Este estudo com metanálise foi realizado em homens e mulheres que

tiveram IM, AVC, ataque isquêmico transitório ou história de DCV (cirurgia vascular, angioplastia, angina, etc.).

A redução de eventos vasculares foi de 25% em homens e mulheres, e não menos importante foi a diminuição do risco em pessoas diabéticas em comparação com as não-diabéticas. Neste estudo a dose de aspirina empregada variou entre 75 a 325mg diariamente, cuja eficácia foi igual à de altas doses⁽¹⁰⁾. 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%⁽¹⁰⁾.

Em um longo estudo, o Bezafibrate Infarction Prevention (BIP), compararam-se os efeitos do tratamento com aspirina em 2.368 pacientes diabéticos tipo 2 com doença coronariana com 8.586 não-diabéticos. Cerca de 52% daqueles 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% contra 15,9%. Levando-se em conta todas as causas de morte, o percentual foi de 18,4% e 26,2%, respectivamente. Os autores concluíram que a significativa redução de morte verificada nos cardíacos e nos pacientes diabéticos tipo 2 com DAC está relacionada com o 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 contra-indicações, 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⁽¹¹⁾.

A Associação Americana de Diabetes (ADA), em seu 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, baixas doses de aspirina devem ser prescritas na prevenção secundária caso não haja contra-indicações, e também na prevenção primária em indivíduos que têm alto risco de eventos cardiovasculares (acima de 40 anos ou com fatores de risco para doenças cardiovasculares)⁽¹²⁾. A posição da ADA está resumida nos seguintes tópicos:

- apesar das provas da eficácia da aspirina, ela ainda é subutilizada em pacientes com diabetes;
- riscos da terapia: os maiores riscos com o uso da aspirina são a agressão à mucosa gástrica e a 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 estão aumentados. Os riscos não dependem da dosagem;
- as contra-indicações incluem alergia, tendência a hemorragias, terapia anticoagulante, sangramento gastrointestinal recente e doença hepática em atividade;
- o ETDRS estabelece que a aspirina não foi associada com aumento de risco para hemorragia de vítreo ou retina;
- a aspirina em baixas doses não exerce efeito significativo sobre a função renal ou sobre a pressão arterial;
- visto que as plaquetas são altamente sensíveis à ação da aspirina, baixas doses, como 75mg, são tão efetivas quanto as altas na inibição da 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 162mg/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 com diabetes). Estudos com controle mostraram que o uso de uma a seis aspirinas por semana está associado a redução de risco de IM em mulheres;
- o uso de aspirina como prevenção primária é recomendado a homens ou mulheres com diabetes tipo 1, com risco cardiovascular au-

mentado, inclusive aqueles acima de 40 anos de idade ou com fatores de riscos adicionais, como história familiar de DCV, hipertensão, tabagismo, dislipidemia e albuminúria.

▪ a terapia com aspirina não deve ser recomendada a pacientes com menos de 21 anos (aumento de risco de síndrome de Reye).

Em casos de contra-indicação do uso da aspirina, outros antiplaquetários podem se experimentados, como os a seguir descritos.

2.2. Ticlopidina (Plaquetar, Ticlid, Ticlopidina)

Bloqueia o difosfato de adenosina (ADP), que induz à agregação plaquetária. Na metanálise do estudo APT verificou-se que com

a ticlopidina houve redução significativa em eventos vasculares. Em comparação com a aspirina, não ficou claro que ela seja superior ou inferior nos seus efeitos. Como eventos colaterais gastrointestinais contam-se dispepsia, flatulência, náuseas e vômitos, que são leves e controláveis. O maior inconveniente da ticlopidina é o risco de neutropenia, o que obriga a um controle periódico pelo hemograma. A dose mais usada é de 250mg duas vezes ao dia.

2.3. Clopidogrel (Plavix, Iscovert)

É considerado o substituto da aspirina em caso de alergia. Ele bloqueia a ativação das plaquetas pelo ADP (através da inibição da ligação

dos agonistas pelos receptores das plaquetas), que induz à agregação plaquetária. No estudo Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE) (clopidogrel 75mg/dia vs. Aspirina 325mg/dia), o clopidogrel mostrou-se ligeiramente mais efetivo na redução de eventos cardíacos. Quanto ao emprego dos inibidores das glicoproteínas (GP IIb-IIIa) plaquetárias após a síndrome coronariana aguda (SCA) e a intervenção coronariana percutânea (ICP), observou-se grande redução na incidência de eventos cardíacos adversos. Uma possível explicação é que os antagonistas da GP IIb-IIIa abciximab, tirofiban e eptifibatide inibam a ligação do fibrinogênio nas plaquetas dos pacientes diabéticos⁽¹²⁾. O emprego dos inibidores (GPs), assim como de outras substâncias, ainda está sendo discutido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fagan TC, Deedwania PC. The cardiovascular dysmetabolic syndrome. *Am J Med.* 1998; 105(1A): 775-825.
2. Mazzone T. O papel da tomografia computadorizada por feixe de elétrons para mensuração da aterosclerose da artéria coronária. *Current Diabetes Reports – Latim America.* 2004; 3: 230-6.
3. Colwell JA, Nesto RW. The platelet in diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26: 2181-8.
4. Pahor M, et al. New evidence on the prevention of cardiovascular events in hypertensive patients with type 2 diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998; 32(suppl. 2): 518-23.
5. Mudaliar S. Intense management of diabetes mellitus: role of glucose control and antiplatelet agents. *Journal of Clinical Pharmacology.* 44: 414-22, 2004.
6. Gabbianelli, R et al. A new method to evaluate spontaneous platelet aggregation in type 2 diabetes by cellfacts. *Clinica Chimica Acta.* 2003; 329: 95-102.
7. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care.* 2004; 27(suppl. 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 Bezafibrate 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.

Prevenção primária e secundária da doença macrovascular no paciente com DIABETES MELLITUS

A macroangiopatia diabética, ou doença macrovascular do diabetes, nada mais é do que a própria doença aterosclerótica que incide numa população não-diabética. No paciente com diabetes, contudo, a aterosclerose é mais precoce, mais freqüente e mais grave. A doença cardiovascular é a causa mais freqüente de morbidade e mortalidade nesses pacientes. Nos últimos anos o termo diabetes vascular tem sido introduzido, principalmente, com o objetivo de chamar a atenção do clínico para a necessidade de, paralelamente ao tratamento da hiperglicemia, desenvolver estratégias de prevenção da doença cardiovascular. Na verdade o melhor tratamento da hiperglicemia é aquele que pode também propiciar benefícios na prevenção da doença macrovascular. O tratamento do diabetes corre, portanto, paralelo à prevenção da doença cardiovascular.

A prevenção primária da doença macrovascular do diabetes implica a prevenção do diabetes associada à dos outros fatores de risco de doença cardiovascular freqüentemente associados à doença, como hipertensão, dislipidemia, obesidade e sedentarismo. Pacientes com risco de desenvolver diabetes, ou a chamada síndrome metabólica, devem agressivamente ser orientados e disciplinados no sentido de mudança do estilo de vida. Consideram-se pacientes de risco indivíduos acima de 40 anos, com excesso de peso, sedentários e com antecedente de diabetes na

família. Também mulheres que tenham dado à luz recém-nascidos com peso igual ou maior que 4kg e pessoas com glicemia de jejum alterada ou tolerância diminuída à glicose são considerados de alto risco para desenvolver diabetes e doença cardiovascular.

A prevenção secundária significa o tratamento e o controle adequado da hiperglicemia, seja com o uso de agentes orais, seja com insulina. Nessa etapa continua sendo também fundamental a mudança do estilo de vida: perda de peso através de dieta adequada e implementação da atividade física.

Tanto na prevenção primária como na secundária é altamente necessária a cessação do fumo. Esse fato tem que ser altamente enfatizado pelo clínico e incorporado em qualquer plano de prevenção de doença cardiovascular. Recomenda-se o desenvolvimento e a implementação de estratégias, tanto dirigidas para o paciente durante a consulta médica (aconselhamento, orientação e apoio psicológico), como também dirigidas à população através de campanhas de esclarecimento da relação do fumo com doença cardiovascular e outros malefícios relacionados.

Além da intervenção na mudança do estilo de vida, que seguramente é a principal medida de prevenção da doença cardiovascular, tem também sido preconizada a intervenção farmacológica. Entre os fármacos recomendados a aspirina tem sido universalmente aceita.

Diversos estudos encontram-se em andamento 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 (Diabetes Reduction Approaches with Ramipril and Rosiglitazone Medications [DREAM] com a rosiglitazona; Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research [NAVIGATOR] com a nateglinida; redução das consequências mediante

intervenção precoce com glargina [ORIGIN] com a insulina glargina). 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, e o Study to Prevent No Insulin Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM), que mostrou também benefício da acarbose.

Finalmente, convém salientar que o paciente com diabetes possui risco maior em desenvolver doença cardiovascular, sendo, por

exemplo, esse risco o mesmo de uma pessoa não-diabética que já tenha tido um evento cardíaco.

Com o objetivo de prevenção de doença macrovascular, o paciente com diabetes tem que ter rigorosamente controlado os seus níveis de pressão arterial e de lipídeos, sendo que os alvos a serem atingidos são mais exigentes que os do indivíduo não-diabético. Além disso, a perda de peso acoplada à implementação da atividade física após avaliação cardiopulmonar tem que ser sistematicamente enfatizada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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 Med*. 2001; 344: 1343-50.
2. 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.
3. 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.
4. 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.

Diagnóstico de isquemia miocárdica silenciosa no paciente DIABÉTICO

1. DIABETES E DOENÇA CARDIOVASCULAR

Está muito bem estabelecida a forte associação entre diabetes e doença cardiovascular (DCV). Particularmente a doença arterial coronariana (DAC) tem sido considerada a principal causa de morte entre adultos diabéticos (65% a 80%)^(1,2).

O diabetes é considerado um importante fator de risco para o desenvolvimento de doença aterosclerótica, incluindo coronariopatia e doenças cerebrovascular e vascular periférica⁽³⁾. O paciente diabético possui risco duas a quatro vezes maior de desenvolver eventos cardiovasculares do que os não-diabéticos⁽⁴⁾.

O diabetes tipo 2 está associado à chamada síndrome metabólica (SM), que inclui, além de resistência à insulina com hiperglicemia, obesidade centrípeta, hipertensão arterial (HA), dislipidemia, hiperuricemia, estado de hipercoagulabilidade, hiper-homocisteinemia e outros distúrbios metabólicos que levam a disfunção endotelial e progressão da aterosclerose. Alguns fatores prognósticos no paciente diabético têm sido apontados como preditores de coronariopatia, como a microalbuminúria e a disautonomia⁽⁵⁾.

A doença aterosclerótica no indivíduo diabético apresenta-se de forma mais difusa e mais agressiva, levando a pior prognóstico dos eventos isquêmicos nesses pacientes. O infarto agudo do miocárdio (IAM) no paciente diabético freqüentemente é mais extenso, ocasionando taxas de sobrevivência a médio prazo muito mais baixas do que nos não-diabéticos^(6,7).

2. ISQUEMIA SILENCIOSA

A dor torácica é o sintoma mais importante para o diagnóstico de isquemia miocárdica, no entanto vários estudos têm demonstrado que muitos indivíduos portadores de doença aterosclerótica, mesmo quando muito extensa, comprometendo múltiplas coronárias, não apresentam quadros anginosos⁽⁸⁾. A importância prognóstica e a real necessidade de tratamento específico desses episódios isquêmicos assintomáticos têm sido objeto de muito debate na literatura há muitos anos^(9,10). Foi demonstrado que a isquemia silenciosa detectada no teste ergométrico ou através do Holter é fator de mau prognóstico, com aumento de três vezes na mortalidade cardíaca, em comparação com aqueles que não a apresentam⁽¹¹⁾. Outros autores mostraram incidência de 10% a 15% de infartos que se apresentam sem sintomas e, ainda, entre muitos sobreviventes de parada cardíaca foi detectada isquemia silenciosa no eletrocardiograma (ECG) de esforço^(12,13).

A isquemia miocárdica assintomática tem sido atribuída a alguns mecanismos: neuropatia autonômica, variações no limiar de dor, níveis elevados de endorfinas e alteração no processamento neural tanto no sistema nervoso central quanto no periférico⁽¹⁴⁾.

Particularmente no paciente diabético, a explicação mais aceita para a ausência de dor anginosa tem sido a neuropatia autonômica com prejuízo da percepção da dor em decorrência da denervação simpática. A neuropatia autonômica relacionada ao coração

parece ter grande importância prognóstica nos indivíduos diabéticos, associada a maior ocorrência de IAM, óbitos e necessidade de revascularização miocárdica, participando isoladamente e, principalmente, quando associada a isquemia silenciosa diagnosticada por métodos não-invasivos⁽⁵⁾.

3. ISQUEMIA SILENCIOSA NO PACIENTE DIABÉTICO

Estudos realizados nas últimas quatro décadas têm demonstrado que a ocorrência de isquemia miocárdica assintomática ou mesmo de IAM sem dor é maior entre os pacientes diabéticos do que entre os não-diabéticos^(12, 15).

A prevalência de isquemia silenciosa em pacientes diabéticos observada em diferentes estudos é alta. As mais altas taxas ocorrem em idosos, portadores de doença arterial periférica, retinopatia, microalbuminúria e neuropatia autonômica⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Em virtude das diversas metodologias utilizadas e de diferentes populações nos vários estudos realizados, os que usaram o teste ergométrico ou mesmo os que acrescentaram o estudo da perfusão miocárdica, como a cintilografia, apresentaram taxas muito variáveis de isquemia nos indivíduos diabéticos assintomáticos, variando de 4% a 57%⁽¹⁹⁾. Uma das mais importantes diferenças nas populações incluídas nos estudos que podem influir na incidência de isquemia silenciosa é o ECG de repouso. No estudo de Miller *et al.*⁽¹⁹⁾ foram incluídos pacientes com ECG mostrando ondas Q e alterações de segmento ST, enquanto no de Wackers *et al.* os pacientes eram assintomáticos e com ECG totalmente normal. A incidência de isquemia silenciosa encontrada por Miller foi de 58,6%, e por Wackers, 20% a 27%⁽²⁰⁾.

4. ASPECTOS PROGNÓSTICOS

Tem sido demonstrado que, na presença de isquemia miocárdica, os indivíduos com diabetes apresentam muito menos sintomas de angina do que os sem a doença. Por outro lado, sintomas como desconforto respiratório ou respiração curta podem ser manifesta-

ção atípica de coronariopatia. No estudo de Zellweger *et al.*⁽¹⁶⁾, entre os pacientes com cintilografia miocárdica positiva para isquemia, 45% deles apresentavam angina e 11% respiração curta como único sintoma.

A evolução clínica ao longo do tempo está muito mais relacionada à presença de isquemia ou seqüela de infarto na cintilografia do que propriamente aos sintomas. A taxa anual de eventos coronarianos é semelhante entre os pacientes com ou sem angina, mas é mais alta entre aqueles que manifestam desconforto respiratório (respiração curta), significando que os mesmos podem ter tido infartos silenciosos prévios⁽¹⁶⁾.

5. DIAGNÓSTICO

Pela grande incidência de doença arterial coronariana (DAC) nos pacientes diabéticos e a baixa frequência de manifestações clínicas típicas de isquemia miocárdica, justifica-se a busca dessa enfermidade principalmente nos pacientes diabéticos tipo 1 de longa duração (além de 15 anos) ou que tenham acima de 35 anos e, principalmente, nos com diabetes tipo 2 não-insulinodependentes, que constituem uma população crescente nos dias atuais.

Embora não esteja muito claro se a presença de episódios isquêmicos assintomáticos possa ser preditora independente de eventos cardíacos maiores, está muito bem demonstrado que a isquemia silenciosa em coronariopatas está associada a maiores morbidade e mortalidade, como citado anteriormente⁽¹¹⁾. Sabe-se também que o prognóstico está muito mais relacionado à quantidade de miocárdio sob risco do que propriamente à quantidade de sintomas. Assim, mesmo na ausência de sintomas, o diagnóstico de miocárdio isquêmico constitui objetivo de grande importância diagnóstica e terapêutica⁽¹⁴⁾.

Apesar de não estarmos certos de que a isquemia silenciosa no dia-a-dia do paciente diabético se constitui em fator de risco independente para mortalidade, a pesquisa desse fenômeno nessa população se justifica para estabelecer uma estratégia terapêutica de revascularização com o objetivo de reduzir a mortalidade e a morbidade⁽¹⁴⁾. Em algumas situações clínicas a pesquisa de isquemia miocárdica nas pessoas com diabetes parece ser indiscutível: a) no pré-operatório de cirur-

gia não-cardíaca de maior porte ou cirurgia vascular; b) pré-transplante renal; c) avaliação cardiológica em indivíduos que vão realizar exercícios vigorosos. A investigação de isquemia silenciosa parece ser plenamente justificável nos pacientes diabéticos que apresentavam outros fatores de risco para DAC, como hipertensão arterial, tabagismo, dislipidemia e antecedentes de coronariopatia na família, nos indivíduos com doença arterial periférica (DAP) e, particularmente, naqueles com indicadores de doença aterosclerótica, como microalbuminúria, neuropatia autonômica e retinopatia⁽²¹⁾.

6. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Como não é possível a realização de cinecoronariografia em todos os indivíduos diabéticos, os métodos não-invasivos de detecção de isquemia miocárdica constituem a forma mais adequada de diagnóstico de isquemia silenciosa nesse grupo de pacientes.

Como em todo portador de fatores de risco para DAC, também no paciente diabético, o ECG de repouso pode fornecer as primeiras informações quanto ao diagnóstico de coronariopatia. Alterações de onda T ou no segmento ST podem revelar isquemia miocárdica aguda ou crônica, assim como a presença de onda QS ou Qr com onda T negativa revela seqüela de infarto do miocárdio prévio. Assim, um traçado eletrocardiográfico com as alterações citadas e que não eram encontradas em traçados anteriores permite que se faça o diagnóstico clínico de DAC no paciente diabético, que pode ser confirmado pela realização de outros métodos não-invasivos ou mesmo da cinecoronariografia para melhor avaliação da extensão da doença aterosclerótica e melhor planejamento terapêutico.

O ECG, no entanto, tem utilidade limitada na DAC crônica, diferentemente do que ocorre nas manifestações agudas de isquemia miocárdica. No paciente diabético assintomático essas limitações têm importância ainda maior. Alterações de repolarização não implicam obrigatoriamente isquemia miocárdica, podendo estar presentes na sobrecarga ventricular esquerda, nos distúrbios eletrolíticos e metabólicos, por ação de medicamentos, além de outras situações clínicas. Por outro lado, um traçado eletrocardiográfico normal

não exclui a presença de lesões obstrutivas coronarianas⁽²²⁾.

Na ausência de alterações definitivas de coronariopatia no eletrocardiograma de repouso, os testes provocativos de isquemia miocárdica, através do esforço físico ou sob a ação de agentes farmacológicos, trazem importante contribuição para o diagnóstico de isquemia silenciosa.

Podemos, portanto, com razoável segurança, estabelecer o diagnóstico de coronariopatia com isquemia silenciosa no paciente diabético realizando métodos não-invasivos que, além de fazerem o diagnóstico, podem estabelecer o prognóstico em longo prazo desses pacientes.

7. TESTE ERGOMÉTRICO

O ECG de esforço com esteira, por ser um método de fácil execução, baixo custo, alta reprodutibilidade e de interpretação relativamente fácil, é considerado de escolha para investigação inicial de doença coronariana, não só para o diagnóstico como também para avaliação prognóstica e definição terapêutica^(22, 23). Na ausência de alterações de onda T e segmento ST no ECG de repouso, o teste ergométrico (TE) apresenta sensibilidade e especificidade suficientemente satisfatórias para uma avaliação inicial no paciente com risco pelo menos intermediário de eventos isquêmicos miocárdicos, como é o diabético. Algumas informações quanto ao diagnóstico e prognóstico desses pacientes incluem o tempo total de exercício, o comportamento da pressão arterial, a frequência cardíaca em resposta ao exercício, além das anormalidades do segmento ST⁽²³⁾.

Em algumas situações, a aplicação do TE é bastante limitada: pacientes submetidos a revascularização miocárdica, alterações prévias no ECG de repouso e/ou presença de bloqueios de ramo. Particularmente em mulheres, o TE apresenta sensibilidade e especificidade mais baixas, em torno de 60%^(24, 25). As mulheres têm maior dificuldade para realizar o esforço suficiente para a detecção de isquemia, não atingindo a frequência cardíaca adequada para o teste. A DAP, muito frequente no paciente diabético, também é um fator limitante da capacidade funcional para um exercício mais efetivo. Há

um expressivo número de testes *falso-positivos* realizados em mulheres⁽²⁶⁾.

A aplicabilidade do teste ergométrico para uma investigação inicial de isquemia silenciosa nos indivíduos diabéticos assintomáticos com outros fatores de risco para DAC foi demonstrada por Bacci *et al.*⁽²⁷⁾. De um total de 206 pacientes, 141 (68%) realizaram um teste ergométrico diagnóstico, sendo positivo em 27 deles (19%) e negativo em 114 (81%). Foi realizada cinecoronariografia em 71 pacientes (27 com teste positivo e outros 44 selecionados com teste negativo). O valor preditivo positivo (79%) foi maior do que o encontrado em outros estudos. Um importante aspecto desse estudo é que aproximadamente 30% dos pacientes não foram capazes de realizar o teste de esforço, indicando a necessidade de um método de imagem com estresse farmacológico; e, ainda, a maioria daqueles com teste falso-negativo apresentava DAP, portanto com alta probabilidade de DAC, o que mostra a importância dos testes de esforço associados à cintilografia de perfusão miocárdica ou ao ecocardiograma.

8. MÉTODOS DE IMAGEM

Não sendo possível a realização de um teste ergométrico convencional por alteração no ECG de repouso, a mulheres ou pacientes com revascularização miocárdica prévia, está indicado o teste de esforço associado à cintilografia miocárdica com metoxiisobutyl isonitrila (MIBI) ou ao ecocardiograma⁽²³⁾. Na impossibilidade de o paciente realizar esforço físico, pode-se optar pelos testes de imagem sob estresse farmacológico: cintilografia de perfusão miocárdica com MIBI e dipiridamol ou o ecocardiograma com estresse pela dobutamina, associada ou não à atropina.

9. CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA

A cintilografia de perfusão miocárdica multiplanar por emissão de fóton único (SPECT) tem sido utilizada em diferentes estudos para a detecção de isquemia em pacientes diabéticos com ou sem sintomas. A prevalência de testes positivos entre os sintomáticos

tem variado de 48% a 59%^(16, 17, 19). Zellweger *et al.*⁽¹⁶⁾ encontraram evidência de coronariopatia utilizando a cintilografia de perfusão miocárdica em 39% dos pacientes diabéticos assintomáticos, em 51% dos que apresentavam sintomas atípicos (respiração curta) e em 44% dos que apresentavam angina. No estudo de Miller *et al.*, tanto entre os pacientes sintomáticos como entre os assintomáticos, a cintilografia foi positiva em torno de 59%. Essa taxa foi maior do que entre os pacientes não-diabéticos com sintomas (46,2%) ou sem sintomas (44,4%), com $p < 0,001$ ⁽¹⁹⁾.

A cintilografia de perfusão miocárdica tem se mostrado útil não só para o diagnóstico de isquemia em pessoas diabéticas assintomáticas como também para a avaliação do risco de eventos coronarianos. De Lorenzo *et al.*⁽²⁸⁾ demonstraram o valor da cintilografia de estresse com MIBI para detecção da isquemia e avaliação do risco de eventos cardíacos em 180 pacientes assintomáticos. A cintilografia foi positiva em 26% deles, com maior ou menor extensão dos defeitos de perfusão miocárdica. Diferentemente do que ocorreu com os dados clínicos e com os parâmetros do TE, defeitos de perfusão miocárdica na cintilografia elevaram o risco de IAM e óbito em cinco vezes, sendo que defeitos de maior extensão determinaram aumento de quase 19 vezes o risco de eventos no seguimento médio de três anos.

Na impossibilidade de realização de esforço físico, a cintilografia de perfusão com estresse farmacológico é uma excelente alternativa. Em estudo realizado recentemente em nosso meio, ficou bastante claro o valor da cintilografia com MIBI-dipiridamol no diagnóstico de DAC significativa em mulheres diabéticas assintomáticas, que constituem um grande contingente da população que não consegue realizar um teste de esforço adequado⁽²⁹⁾.

No estudo de Zellweger *et al.*, mais recente, que incluiu 1.737 indivíduos diabéticos, 1.430 foram acompanhados entre um e 8,5 anos (em média dois anos), com o objetivo de se verificar a incidência de IAM ou morte cardíaca. Ocorreram nesse período 98 desses eventos críticos. A taxa anual de eventos nos assintomáticos foi de 2,2%; naqueles que apresentavam angina, 3,2%; e entre os que apresentavam sintomas atípicos foi de 7,7% ($p < 0,001$). Entre os que apresentavam cin-

tilografia positiva, a taxa de eventos críticos foi de 3,4% nos assintomáticos, 5,6% nos anginosos e 13,2% entre os que apresentavam sintomas atípicos ($p \leq 0,009$)⁽¹⁶⁾. A cintilografia de perfusão miocárdica adicionou informações à avaliação pré-teste quanto à evolução dos pacientes. Ficou claro nesse estudo que a incidência de coronariopatia, evidenciada pela presença de isquemia diagnosticada pela cintilografia de perfusão miocárdica, é igual nos pacientes diabéticos assintomáticos e naqueles com angina. O prognóstico desses pacientes com ou sem angina também é o mesmo. No entanto, entre os que apresentam sintomas atípicos como desconforto respiratório ou respiração curta, é significativamente pior, com incidência de IAM ou morte até três vezes maior. Nesse grupo a cintilografia detecta áreas de infartos silenciosos prévios cicatrizados.

Em estudo também recente, Cosson *et al.*⁽³⁰⁾ comparam o teste ergométrico isoladamente e associado à cintilografia em 262 indivíduos diabéticos assintomáticos. Naqueles em que um dos testes foi positivo, foi realizada cinecoronariografia. O valor preditivo para presença de lesão coronariana obstrutiva crítica foi de 41,9% para o teste ergométrico, muito semelhante ao da cintilografia (44,7%), subindo para 63,6% quando ambos os testes foram positivos. Os autores ressaltam a importância prognóstica da associação do TE com a cintilografia. Destaque-se ainda o alto valor preditivo negativo (97%) do TE nesse estudo para a ocorrência de eventos cardíacos, o que leva os autores a recomendar esse método como escolha inicial na investigação e avaliação de isquemia silenciosa no paciente diabético.

10. ECOCARDIOGRAMA

O ecocardiograma de repouso pode contribuir para o diagnóstico de isquemia miocárdica ou seqüela de infartos cicatrizados pela visualização de alterações contráteis regionais no ventrículo esquerdo. Contribui ainda para a avaliação da função ventricular, importante fator prognóstico na doença coronariana. A análise da espessura do mio-

cárdio permite a avaliação da viabilidade miocárdica e a extensão de um infarto do miocárdio prévio com implicações terapêuticas e prognósticas⁽³¹⁾.

A ecocardiografia bidimensional sob estresse é um método não-invasivo já muito bem estabelecido para diagnóstico e prognóstico de DAC em casos de pacientes assintomáticos com probabilidade intermediária ou alta de serem portadores, sendo mais sensível e específico que o teste ergométrico^(32,33). O estresse cardiovascular leva à isquemia miocárdica em regiões supridas por uma coronária com estenose significativa, causando alteração transitória da contração segmentar. O ecocardiograma (ECO) com estresse físico (esteira ou bicicleta ergométrica), ou através de medicamentos (dobutamina, dipiridamol ou adenosina), permite a avaliação de todos os segmentos miocárdicos do ventrículo esquerdo com grande resolução temporal e espacial, tornando-se ferramenta valiosa para a investigação de isquemia silenciosa no paciente diabético.

O ECO com estresse pela dobutamina tem sido uma ótima opção para o diagnóstico de DAC em pacientes que não apresentam condições para realizar um TE ou quando este não define adequadamente o diagnóstico. É um método seguro, factível e com boa acurácia diagnóstica tanto na população em geral como nos pacientes diabéticos⁽³⁴⁾.

Comparado à cintilografia de perfusão miocárdica com MIBI (SPECT), o ECO com estresse pela dobutamina apresentou desempenho semelhante para o diagnóstico de isquemia em indivíduos diabéticos, com valor preditivo positivo de 70%, enquanto que no TE convencional foi de 60%⁽³⁵⁾. É importante lembrar no entanto que, mesmo com um ECO de estresse negativo, entre os pacientes diabéticos a incidência de eventos coronarianos é maior do que entre os não-diabéticos. No estudo de Kamalesh *et al.*, em 89 pacientes diabéticos e 144 não-diabéticos com ECO de estresse negativo, no seguimento de 25 meses, o risco de eventos cardíacos foi duas vezes maior, e de infarto não-fatal, quatro vezes maior entre os diabéticos do que entre os não-diabéticos. A pior evolução clínica entre os indivíduos diabéticos provavelmente se

deveu à maior presença de fatores de risco ou mesmo coronariopatia já estabelecida nessa população⁽³⁶⁾.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Numa população em que a doença aterosclerótica é tão prevalente, parece bastante clara a necessidade de se investigar de modo seguro a possibilidade de coronariopatia entre as pessoas diabéticas, mesmo quando assintomáticos, além de estabelecer o potencial risco de eventos isquêmicos graves.

Entre os indivíduos diabéticos portadores de outros fatores de risco para DAC, mesmo com ECG normal, é recomendável a realização de um teste não-invasivo provocador de isquemia.

O teste ergométrico, pelo fácil acesso da população a esse tipo de exame, deve ser o método para investigação inicial de isquemia silenciosa, desde que o paciente tenha condições físicas para realizá-lo e o ECG de repouso não apresente alterações que limitem sua interpretação.

Nas situações em que não se pode definir com segurança a presença ou ausência de isquemia pelo TE, a associação com a cintilografia miocárdica de perfusão deve ser recomendada, lembrando que esse método tem grande poder para a definição prognóstica da doença coronariana nesta população.

Aos pacientes que não têm condições físicas de realizar um teste de esforço são indicados os métodos de imagem com estresse farmacológico (cintilografia de perfusão miocárdica com MIBI), dipiridamol ou o ECO com estresse pela dobutamina.

Confirmada a presença de isquemia silenciosa, a realização de uma cinecoronariografia se impõe com o objetivo de se avaliar a extensão da doença aterosclerótica e estabelecer o melhor planejamento terapêutico.

É importante lembrar a necessidade de uma reavaliação pelo menos anual desses pacientes, uma vez que é freqüente a ocorrência de eventos isquêmicos miocárdicos silenciosos entre eles.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grundy SM, Benjamim IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999; 100: 1134-46.
2. O'Keefe JM, Miller JM. Improving the adverse cardiovascular prognosis of type-2 diabetes. *Mayo Clin Proc*. 1999; 74: 171-80.
3. Laakso Me Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Reviews*. 1997; 5: 294-315.
4. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factor and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care*. 1993; 16: 434-4.
5. Valensi P, Sacks 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.
6. Weitzman S, Wagner GS, Heiss G, et al. Myocardial infarction site and mortality in diabetes. *Diabetes Care*. 1982; 5: 31-5.
7. Orlander PR, Goff DC, Morrissey M, et al. The relation of diabetes to the severity of acute myocardial infarction and post-myocardial infarction survival in Mexican-Americans and non-Hispanic white: the Corpus-Christi Heart Project. *Diabetes*. 1994; 43: 897-902.
8. Deanfield JE, Shea M, Ribeiro P, et al. Transient ST-segment depression as a marker of myocardial ischemic during daily life. *Am J Cardiol*. 1984; 54: 1195-200.
9. Stern S, Tzivni D. Early detection of silent ischaemic heart disease by 24-hour electrocardiographic monitoring of active subjects. *Br Heart J*. 1974; 36: 481-6.
10. Cohn P. Silent myocardial ischemia. *Ann Intern Med*. 1988; 109: 312-7.
11. Deedwania PC, Carbajal EV. Silent ischemia during daily life is an independent predictor of mortality in stable angina. *Circulation*. 1990; 81: 748-56.
12. Kannel WB, Abbot RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction: an update on the Framingham Study. *N Engl J Med*. 1984; 311: 1144-7.
13. Sharma B, Asinger R, Francis G, et al. Demonstration of exercise-induced painless myocardial ischemia in survivors of out-of-hospital ventricular fibrillation. *Am J Cardiol*. 1987; 59: 740-5.
14. Almeda FQ, Karon TT, Nathan S, Klavinsky CJ. Silent myocardial ischemia: concepts and controversies. *Am J Med*. 2004; 116: 112-8.
15. Chiarello M, Indolfi C, Cotecchia MR, et al. Asymptomatic transient changes during ambulatory ECG monitoring in diabetic patients. *Am Heart J*. 1985; 110: 529-34.
16. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, et al. Prognostic relevance of coronary artery disease in diabetic patients. *Eur Heart J*. 2004; 25: 543-50.
17. Nesto RW, Watson FS, Kowalchuk GJ, et al. Silent myocardial ischemia and infarction in diabetics with peripheral vascular disease: assessment by dipyridamole thallium-201 scintigraphy. *Am Heart J*. 1990; 120: 1073-7.
18. Rutter MK, Wahid ST, McComb JM, Marshall SM. Significance of silent ischemia and microalbuminuria in predicting coronary events in asymptomatic patients with type-2 diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 56-61.
19. Miller TD, Rajagopalan N, Hodge DO, et al. Yield of stress single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes. *Am Heart J*. 2004; 147: 890-6.
20. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2004; 27(8): 1954-61.
21. Consensus Development Conference on the Diagnosis of Coronary Heart Disease in People with Diabetes. *Diabetes Care*. 1998; 21(9): 1551-9.
22. César LAM, Mansur AP, Armaganian D, Amino JG. Diretrizes de doença coronariana crônica: angina estável da SBC. *Arq Bras Cardiol*. 2004; 83(supl. II).
23. Gibbons R, Balady G, Bearley J, et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing. A report of the ACC/AHA task force on practice guidelines (committee on exercise testing). *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30: 260-311.
24. Barolsky SM, Gilbert CA, Faruqi, et al. Differences in electrocardiographic response to exercise of women and men: a non-Bayesian factor. *Circulation*. 1979; 60: 1021-7.
25. Kwork Y, Kim C, Grady D, et al. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol*. 1999; 83: 660-6.
26. Hlatky MA, Pryor DB, Harrel Jr FE, et al. Factors affecting sensitivity and specificity of exercise electrocardiography. Multivariable analysis. *Am J Med*. 1984; 77: 64-71.
27. Bacci S, Villella M, Villella A, et al. Screening for silent myocardial ischaemia in type 2 diabetic patients with additional atherogenic risk factors: applicability and accuracy of the exercise stress test. *European Journal of Endocrinology*. 2002; 147: 649-54.
28. De Lorenzo A, Lima RSL, Siqueira-Filho AG, Pantoja MR. Prevalence and prognostic value of perfusion defects detected by stress technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes mellitus and no known coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2002; 90: 827-32.
29. Smanio PEP. Prevalência de doença arterial coronariana significativa à cinecoronariografia em mulheres diabéticas sem sintomas cardiovasculares. Análise comparativa do teste ergométrico, do teste cardiopulmonar e da cintilografia miocárdica na avaliação de isquemia. 2005. [Tese de Doutorado]. Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo.
30. Cosson E, Paycha F, Paries J, et al. Detecting silent coronary stenoses and stratifying cardiac risk in patients with diabetes: ECG stress test or exercise myocardial scintigraphy? *Diabet Med*. 2004; 21: 342-8.
31. Cwajg JM, Cwajg M, Nagueh SF, et al. End-diastolic thickness as a predictor of recovery of function in myocardial hibernation: relation to rest-redistribution TI-201 tomography and dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 1152-61.
32. Sawada SG, Segar DS, Ryan T, et al. Echocardiographic detection of coronary artery disease during dobutamine infusion. *Circulation*. 1991; 83: 1605-14.
33. Mathias Jr. W, Tsutsui JM, Andrade JL, et al. Value of rapid beta-blocker injection at peak dobutamine-atropine stress echocardiography for detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 1583-9.
34. Elhendy A, van Domburg RT, Poldermans D, et al. Safety and feasibility of dobutamine-atropine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease in diabetic patients unable to perform exercise stress test. *Diabetes Care*. 1998; 21: 1797-8.
35. Penforis A, Zimmermann C, Boumal D, et al. Use of dobutamine stress echocardiography in detecting silent myocardial ischaemia in asymptomatic diabetic patients: a comparison with thallium scintigraphy and exercise testing. *Diabet Med*. 2001; 18: 900-5.
36. Kamalesh M, Matorin R, Sawada S. Prognostic value of a negative stress echocardiographic study in diabetic patients. *Am Heart J*. 2002; 143: 163-8.

Retinopatia DIABÉTICA

1. INTRODUÇÃO

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.

Essa complicação tardia é comum nos indivíduos diabéticos, sendo encontrada após 20 anos de doença em mais de 90% das pessoas com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) e em 60% dos de tipo 2 (DM2), muitos com formas avançadas de retinopatia e ainda assintomáticos.

O risco de perda visual e cegueira é substancialmente reduzido com a detecção precoce, em que as alterações irreversíveis na retina

ainda não estão presentes, e desde que o paciente tenha rápido acesso a tratamento.

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. Por essa razão o exame sistemático preventivo e o rápido acesso ao tratamento são considerados prevenção secundária às complicações tardias do diabetes.

A classificação da retinopatia diabética (**Tabela 1**) foi feita com base na observação direta da retina e agrupando as alterações relacionadas a sua chance de evolução para cegueira. Essas classificações são complexas e altamente preditivas em relação à evolução da doença. Elas são usadas em estudos e por especialistas em seu tratamento, sendo uma nova classificação simplificada e relacionada

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 intensa	Alta chance de evolução para cegueira, e o tratamento com fotocoagulação deve ser considerado
Retinopatia diabética proliferativa	Alta chance de evolução para cegueira, e o paciente deve ser submetido a fotocoagulação
O estadiamento da maculopatia deve constar na classificação, sendo independente do grau de retinopatia	
Sem maculopatia	Não apresenta lesões próximas à mácula. Não necessita de cuidado adicional
Maculopatia aparentemente presente	Existem alterações próximas à mácula, mas que não aumentam a chance de perda visual. Não necessita de cuidado adicional
Maculopatia presente	As alterações estão próximas à mácula, e se não se realizar fotocoagulação, independente do estágio da retinopatia, a chance de perda visual é grande

à conduta oftalmológica que a equipe multidisciplinar deve tomar, criada por consenso durante o Congresso Mundial de Oftalmologia de 2002.

2. CUIDADOS GERAIS

O risco de retinopatia diabética aumenta com o mal controle glicêmico e o tempo da doença. Pessoas com DM1 têm maior risco de desenvolver retinopatia do que diabéticos tipo 2.

O controle glicêmico precoce é o maior fator de risco isolado de proteção à visão em pacientes com diabetes. Em pacientes com DM1, o Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) demonstrou que a instituição precoce de terapia insulínica intensiva, com obtenção de controle glicêmico adequado, resultou em redução de 76% no risco de surgimento da retinopatia nos pacientes com tratamento intensivo e sem sinais dessa complicação no início do estudo, e de 54% nos pacientes que já tinham sinais dessa complicação⁽¹⁾. De maneira geral, cada 10% de redução da hemoglobina glicada correspondeu a uma diminuição de risco de aparecimento da retinopatia de 35% e de progressão de 39%⁽²⁾. A continuação do DCCT através 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. Esse fato foi observado apesar de não haver mais diferença entre os grupos terapêuticos (intensivo e convencional) nos níveis de hemoglobina glicada⁽³⁾.

Em pacientes com diabetes tipo 2, o UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) também demonstrou a importância da obtenção de controle glicêmico adequado com a terapia intensiva na progressão da retinopatia, com uma diminuição do risco de 21% após 12 anos de seguimento⁽⁴⁾.

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⁽⁵⁾. A análise

epidemiológica do UKPDS demonstrou que, para cada decréscimo de 1% da hemoglobina glicada e de 10mmHg da pressão arterial sistólica, havia uma diminuição, respectivamente, de 37% e 13% do risco de evolução para qualquer complicação microvascular^(6, 7).

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 largamente compensado pelas benesses em longo prazo.

A pressão arterial sistêmica também influencia na gravidade da retinopatia diabética, em que o controle pressórico pode causar uma diminuição de 13% do risco de cegueira para cada 10mmHg de redução da pressão sistólica (UKPDS).

Outros fatores de risco para retinopatia em pessoas com diabetes são microalbuminúria, proteinúria, níveis de colesterol e triglicérides séricos, anemia e gravidez.

3. TESTES DE DETECÇÃO DE RETINOPATIA

A fotografia da retina com dilatação pupilar é o mais eficaz método para detecção de larga escala da retinopatia diabética, mas em 3% a 14% das fotografias não é possível graduar a retinopatia, obtendo-se melhores resultados com aparelhos digitais.

Quanto ao número de campos necessários por exame, está indefinido. Mas, no caso de mais de um campo ser usado, é importante

a dilatação das pupilas, devido à miose causada após o uso do *flash*. Tropicamida (0,5%-1%) é usada para esse fim, sendo segura e tendo baixo nível de complicações nessa dosagem.

Estudos de preferências do paciente têm afirmado que a dilatação pupilar reduz a adesão ao exame preventivo da retinopatia, devido ao temporário incômodo visual, mas não há nenhum trabalho clínico demonstrando esse fato.

O exame de oftalmoscopia indireta associada a biomicroscopia com lâmpada de fenda realizado por profissional treinado pode ter sensibilidade igual ou superior ao exame fotográfico, mas com utilidade 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 202, apesar de ser promissor para esse fim.

Os testes para detecção de retinopatia, assim como suas recomendações, encontram-se na **Tabela 2**.

4. ENCAMINHAMENTOS

Por ser uma doença, em grande número de pacientes, assintomática até suas formas mais graves e pela necessidade de início de tratamento antes que alterações irreversíveis estejam presentes, o encaminhamento do indivíduo com diabetes para terapêutica especializada tem especial valor.

Retinopatia diabética não-proliferativa grave foi descrita em pacientes com 3,5 anos de DM1 pós-puberdade e dois meses após o início desta.

TABELA 2 – Testes de detecção de retinopatia

Gradação	Recomendação
B2	Fotografia do fundo de olho é um bom método para diagnóstico da retinopatia
B2	Oftalmoscopia indireta e biomicroscopia da retina, realizadas por pessoa treinada, são métodos aceitáveis
B2	Dilatar as pupilas com tropicamida, se não houver contra-indicação
B2	Não há evidências que apontem o melhor método diagnóstico para a retinopatia diabética

No caso do DM2, em locais com bom acesso a assistência à saúde, onde as pessoas diabéticas sobrevivam às complicações cardiovasculares, estima-se que 38% dos diabéticos apresentem retinopatia diabética ao diagnóstico.

Apesar desse consenso, os indivíduos com diabetes sem retinopatia ou em suas formas iniciais com bom controle glicêmico apresentam baixo índice de evolução da doença.

O retardo no tratamento com risco de cegueira pela retinopatia por mais de dois anos pode levar à perda irreversível da visão. Por essa razão o consenso é de que se realize o acompanhamento anualmente (**Tabela 3**).

Nas grávidas foi demonstrado que 77,5% delas apresentavam progressão da retinopatia, sendo que em 22,5% foi necessário realizar fotocoagulação.

A hemorragia vítrea e o descolamento de retina levam a baixa de visão súbita e evoluem para cegueira irreversível rapidamente.

TABELA 3 – Recomendações para o início do acompanhamento

Graduação	Recomendação
B2	Diabético tipo 1 deve iniciar o acompanhamento após a puberdade e 5 anos de doença
A	Diabético tipo 2 deve iniciar o exame dos olhos junto com o diagnóstico do diabetes
B1	O intervalo entre os exames é anual, podendo ser menor, dependendo do grau de retinopatia encontrado, ou maior, de acordo com orientação do oftalmologista
B1	Durante a gravidez os exames devem ser trimestrais
B2	Pacientes com queixa de queda de visão devem ser encaminhados para um oftalmologista com urgência

Tratamento com aspirina (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study [ETDRS]), 650mg/dia: não há evidências de que o uso de aspirina interfira na progressão da retinopatia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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 after 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.

Tratamento da nefropatia DIABÉTICA

1. INTRODUÇÃO

A nefropatia diabética (ND) é uma complicação crônica do diabetes *mellitus* (DM) que está associada a importante aumento de mortalidade, principalmente relacionado a doença cardiovascular⁽¹⁾. A ND é a principal causa de insuficiência renal crônica em pacientes ingressando em programas de diálise em países desenvolvidos⁽²⁾.

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 é denominado de macroalbuminúria, proteinúria ou nefropatia clínica. A prevalência de macroalbuminúria em pacientes com DM tipo 1 (DM1) pode chegar a 40%, e em pacientes com DM tipo 2 (DM2), varia de 5% a 20%⁽³⁾.

O diagnóstico de ND pode ser feito 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⁽⁴⁾. Todo teste de albuminúria anormal deve ser confirmado em duas de três amostras coletadas num intervalo de três a seis meses devido à variabi-

lidade diária de excreção urinária de albumina (EUA). A **Tabela 1** descreve os pontos de corte adotados para caracterizar os estágios da ND de acordo com o tipo de coleta de urina.

A estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG) deve ser realizada de rotina junto com a medida da albuminúria, pois alguns pacientes com albuminúria normal podem apresentar diminuição da TFG⁽⁵⁻⁷⁾. Na prática clínica, a concentração sérica da creatinina não deve ser usada como índice isolado de avaliação de função renal, e 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.

2. TRATAMENTO DA MICROALBUMINÚRIA E DA MACROALBUMINÚRIA

Os objetivos do tratamento da ND são promover remissão para normoalbuminúria, evitar a evolução de microalbuminúria para macroalbuminúria, desacelerar o declínio da TFG e prevenir a ocorrência de eventos car-

TABELA 1 – Estágios da nefropatia diabética: valores de albuminúria utilizados para o diagnóstico de acordo com o tipo de coleta de urina^(1,4, 26, 34, 40)

Estágio	Tipo de coleta de urina			
	Urina com tempo marcado (µg/min)	Urina de 24h (mg/24h)	Amostra	
			Albumina/creatinina (mg/l)	Concentração (mg/g)
Normoalbuminúria	< 20	< 30	< 30	< 17
Microalbuminúria	20 a 199	30 a 299	30 a 299	17 a 173
Macroalbuminúria	≥ 200	≥ 300*	≥ 300	≥ 174*

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

diovasculares. As estratégias e metas do tratamento estão descritas na **Tabela 2**.

2.1. Controle glicêmico intensificado

O efeito do controle glicêmico intensificado sobre a progressão da micro para a macroalbuminúria e sobre o declínio da função renal nos pacientes macroalbuminúricos é ainda controverso⁽⁸⁻¹⁰⁾. Entretanto, no presente momento recomenda-se que ele deva ser incluído na estratégia de tratamento desses pacientes, pois alguns estudos evidenciam benefícios (B, 2). De fato, o controle glicêmico intensificado associado ao domínio da pressão arterial em pacientes com DM1 é capaz de reduzir a progressão da ND⁽¹¹⁾. Também em pacientes com DM2 tem sido demonstrado que o controle glicêmico intensificado reduz a conversão de micro para a macroalbuminúria⁽¹²⁾.

Na escolha do agente oral anti-hiperglicêmico deve ser considerado o grau de função renal nos pacientes com proteinúria. A metformina não deve ser utilizada com valores de creatinina sérica > 1,2mg/dl devido ao risco de acidose láctica⁽¹³⁾. Sulfonilurêias e seus metabólitos, com exceção da glimepirida, têm excreção renal e não devem ser utilizados em pacientes com perda significativa de função renal⁽¹⁴⁾. A repaglinida⁽¹⁵⁾ e a nateglinida⁽¹⁶⁾ apresentam curta duração de ação, são excre-

tadas independente da TFG 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.

2.2. Controle intensivo da pressão arterial e bloqueio do sistema renina-angiotensina

O tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS), independente do agente utilizado, apresenta efeito benéfico sobre a progressão da microalbuminúria⁽¹⁷⁾ (A, 1). O bloqueio do sistema renina-angiotensina (SRA) com agentes inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou antagonistas do receptor da angiotensina II (ARA II) confere benefício adicional sobre a função renal, independente da redução da pressão arterial^(17, 18). Esses medicamentos diminuem a EUA e a progressão da microalbuminúria para estágios mais avançados da ND, podendo inclusive promover reversão para normoalbuminúria⁽¹⁹⁻²²⁾. O uso de IECA ou ARA II é recomendado, portanto, para todos os pacientes com DM1 e 2 com microalbuminúria, mesmo que normotensos (A, 1)⁽⁴⁾.

Em pacientes com DM1 proteinúricos, o tratamento agressivo da HAS apresenta efeito

benéfico na queda da TFG⁽²³⁻²⁵⁾. A adição de IECA em pacientes DM1 proteinúricos⁽²⁶⁾ ou ARA II nos DM2 macroalbuminúricos^(27, 28) leva à diminuição da proteinúria e à perda de função renal (A, 1).

Alguns aspectos devem ser observados no uso de bloqueadores do SRA. O efeito antiproteinúrico dos ARA II ocorre precocemente, já sete dias após o início do tratamento, persistindo estável depois disso⁽²⁹⁾. Esse efeito é independente da redução na pressão arterial e é dose-dependente. A administração de IECA a pacientes proteinúricos com creatinina sérica > 1,4mg/dl pode elevá-la em até 30%-35%, estabilizando-se após dois meses⁽³⁰⁾. Nessa situação, os IECA não devem ser suspensos, pois esse aumento é associado a uma preservação a longo prazo da função renal. Entretanto maiores elevações de creatinina devem levantar a suspeita de estenose de artéria renal. Finalmente, a inibição do SRA, especialmente com os IECA, pode aumentar os níveis de potássio sérico, principalmente na presença de insuficiência renal⁽³¹⁾. Por essa razão, creatinina e potássio séricos devem ser avaliados mensalmente nos primeiros dois a três meses do início do uso de IECA ou ARA II.

Existe ainda a possibilidade do uso combinado de IECA e ARA II (duplo bloqueio do SRA), com o objetivo de um efeito aditivo sobre a renoproteção. Essa associação parece ser mais efetiva do que o uso isolado de cada medicamento^(21, 32). Esse efeito adicional não foi confirmado em 12 meses durante um estudo com pequeno número de pacientes⁽³³⁾. Portanto mais estudos a longo prazo são necessários para avaliar os benefícios da combinação (B, 2).

2.3. 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 130/80mmHg⁽³⁴⁾ e 125/75mmHg nos pacientes com proteinúria > 1g e aumento da creatinina sérica⁽³⁵⁾, são usualmente necessários três a quatro agentes anti-hipertensivos. O tratamento deve ser iniciado com IECA ou ARA II devido ao conhe-

TABELA 2 – Estratégias e metas para obtenção de proteção renal e cardiovascular em pacientes com nefropatia diabética

Intervenção	Metas	
	Microalbuminúria	Macroalbuminúria
IECA e/ou ARA II e dieta hipoprotéica (0,6-0,8g/kg/dia)*	Redução da EUA ou reversão para normoalbuminúria Estabilização da TFG	Proteinúria o mais baixa possível ou < 0,5g/24h Declínio da TFG < 2ml/min/ano
Controle pressórico	PA < 130/80 ou < 125/75mm Hg**	
Controle glicêmico	Hemoglobina glicada < 7%	
Estatinas	LDL-C ≤ 100mg/dl [#]	
Ácido acetilsalicílico	Prevenção de trombose	
Suspensão do fumo	Prevenção da progressão da aterosclerose	

IECA = 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.

*Não comprovado benefício a longo prazo em pacientes microalbuminúricos; **PA < 125/75mmHg: na presença de creatinina sérica elevada e proteinúria > 1,0g/24 h; [#]LDL-C < 70mg/dl na presença de doença cardiovascular.

cido efeito nefroprotetor desses fármacos. Os pacientes com pressão arterial sistólica (PAS) 20mmHg e pressão arterial diastólica (PAD) 10mmHg acima do alvo devem iniciar o tratamento com dois agentes anti-hipertensivos. Nesses casos, um IECA ou um ARA II associado a diurético tiazídico em baixa dose (12,5 a 25mg/dia) pode ser utilizado. Àqueles pacientes com a TFG < 30ml/min (creatinina sérica de 2,5-3mg/dl) é indicado o uso de diurético de alça (furosemida)⁽³⁶⁾. Na presença de efeitos colaterais aos IECA, como tosse, os ARA II são uma excelente alternativa, sendo os agentes preferidos para os pacientes com DM2 com hipertrofia ventricular esquerda⁽³⁶⁾ e/ou micro ou macroalbuminúria^(20, 27, 37). No caso de não ocorrer redução da albuminúria ou de não se alcançarem os níveis alvo de pressão arterial, o IECA e o ARA II podem ser combinados. Outros agentes anti-hipertensivos adicionais devem ser utilizados conforme a necessidade. Os bloqueadores do canal de cálcio (BCC) têm um 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 reduzirem eventos cardiovasculares e mortalidade nos pacientes com frequência cardíaca > 84 batimentos por minuto⁽³⁰⁾. A combinação de betabloqueadores e BCC do tipo não-diidropiridínicos somente pode ser utilizada com especial cuidado, por ambos os agentes apresentarem efeito cronotrópico negativo.

2.4. Intervenção dietética

Em pacientes com DM1 a restrição de proteínas na dieta é capaz de retardar a progressão da ND⁽³⁸⁾. Em um estudo prospectivo de pacientes com DM1, uma dieta com moderada restrição protéica (0,9g/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⁽³⁹⁾. A curto prazo, a substituição da

carne vermelha pela de frango na dieta habitual mostrou-se capaz de reduzir a EUA⁽⁴⁰⁾, podendo vir a representar uma alternativa terapêutica no tratamento desses pacientes. No momento recomenda-se que todo paciente com ND seja submetido a uma restrição protéica moderada ($\leq 0,8\text{g/kg/dia}$) e, se a TFG já estiver reduzida, essa restrição deve ser de maior magnitude (0,6g/kg/dia) (B, 2)⁽⁴⁾.

2.5. Dislipidemia

Nos pacientes com ND, assim como para indivíduos diabéticos em geral, o objetivo desejado do LDL-C é < 100 mg/dl, e na presença de doença cardiovascular (DCV), < 70mg/dl⁽⁴¹⁾. O efeito da diminuição dos lípides séricos com medicamentos hipolipemiantes sobre a progressão da ND não é bem conhecido. Entretanto existe evidência de que estatinas possam reduzir em 25% o declínio da TFG e eventos cardiovasculares em pacientes com DM (B, 2)⁽⁴²⁾.

2.6. Anemia

A anemia tem sido considerada um fator de risco para a progressão da doença renal e pode estar presente nos pacientes com ND mesmo antes de apresentarem perda significativa de função renal (creatinina sérica < 1,8mg/dl)⁽⁴³⁾. Sugere-se iniciar a reposição de eritropoetina quando os níveis de hemoglobina estiverem < 11g/dl. Os níveis desejáveis de hemoglobina devem ser 12-13g/dl (B, 3)⁽⁴⁴⁾.

Durante o tratamento com eritropoetina, deve-se considerar o risco potencial de elevação dos níveis pressóricos.

2.7. Uso de aspirina

Aspirina em baixa dose é recomendada para a prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares em adultos com DM (A, 1)⁽⁴⁵⁾.

O seu uso não tem qualquer impacto negativo sobre a função renal em pacientes com DM com micro e macroalbuminúria^(46, 47).

As doses utilizadas na maioria dos ensaios clínicos variam de 75 a 325mg/dia⁽⁴⁵⁾. Entretanto doses baixas de aspirina (100mg/dia) não parecem ser eficazes na redução de eventos cardiovasculares em pacientes com DM⁽⁴⁸⁾, sugerindo uma possível resistência ao medicamento nesses pacientes. Portanto sugere-se doses de aspirina > 100-150mg/dia ou a utilização de outros agentes antiplaquetários, como o clopidogrel⁽³⁾.

2.8. Intervenção multifatorial

Os pacientes com microalbuminúria frequentemente apresentam outros fatores de risco cardiovasculares. Um estudo em pacientes com DM2 demonstrou uma redução de 66% no risco de desenvolver macroalbuminúria e de 55% no risco de eventos cardiovasculares com a adoção de intervenção multifatorial. Essa intervenção teve como objetivos valores de pressão arterial abaixo de 130/80mmHg, níveis de colesterol total sérico < 175mg/dl, valores de triglicérides séricos < 150mg/dl e valores de hemoglobina glicada < 6,5%, e adotou modificações de estilo de vida (dieta pobre 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⁽⁴⁹⁾.

3. CONCLUSÕES

A detecção precoce da ND deve ser realizada através da dosagem de albumina em amostra de urina, devendo o diagnóstico ser confirmado numa segunda medida. 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.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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.
- U.S. Renal Data System, USRDS 2003 Annual Data Report. Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD, 2003.
- Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care.* 2005; 28: 164-76.
- American Diabetes Association. Nephropathy in Diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27: S79-83.
- Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients is associated with more advanced diabetic lesions. *Diabetes.* 2003; 52: 1036-40.
- 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.
- 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.
- The Diabetes Control and Complication 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.
- 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.
- Microalbuminuria Collaborative Study Group. Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *BMJ.* 1995; 311: 973-7.
- Alaveras AE, Thomas SM, Sagriotis A, Viberti GC. Promoters of progression of diabetic nephropathy: the relative roles of blood glucose and blood pressure control. *Nephrol Dial Transplant.* 1997; 12 Suppl 2: 71-4.
- Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2000; 23 Suppl 2: B21-9.
- Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med.* 1996; 334: 574-9.
- Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA.* 2002; 287: 360-72.
- Hasslacher C. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care.* 2003; 26: 886-91.
- 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.
- Mogensen CE. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. *J Intern Med.* 2003; 254: 45-66.
- Viberti G, Wheelton NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation.* 2002; 106: 672-8.
- The 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.
- Parving HH, Lehnert H, Bröchner-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.
- 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.
- Lacourciere Y, Belanger A, Godin 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.
- Mogensen CE. Progression of nephropathy in long-term diabetics with proteinuria and effect of initial anti-hypertensive treatment. *Scand J Clin Lab Invest.* 1976; 36: 383-8.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Jacobsen P, Rossing K, Parving HH. Single versus dual blockade of the renin-angiotensin system (angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or angiotensin II receptor blockers) in diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004; 13: 319-24.
- Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST, Poulsen SH, Eiskjaer H, Hansen KW, et al. Long-term dual blockade with Candesartan and Lisinopril in Hypertensive Patients with Diabetes. The CALM II study. *Diabetes Care.* 2005; 28: 273-7.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo 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.

35. Bakris GL. A practical approach to achieving recommended blood pressure goals in diabetic patients. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 2661-7.
36. 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.
37. 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: 253-9.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program, Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44(3): 720-32.
42. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003; 361: 2005-16.
43. 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.
44. Sinclair SH, DelVecchio C, Levin A. Treatment of anemia in the diabetic patient with retinopathy and kidney disease. *Am J Ophthalmol.* 2003; 35: 740-3.
45. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28: S4-S36.
46. Gaede P, Hansen HP, Parving HH, Pedersen O. Impact of low-dose acetylsalicylic acid on kidney function in type 2 diabetic patients with elevated urinary albumin excretion rate. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18: 539-42.
47. Hansen HP, Gaede PH, Jensen BR, Parving HH. Lack of impact of low-dose acetylsalicylic acid on kidney function in type 1 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care.* 2000; 23: 1742-5.
48. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A. PPP Collaborative Group. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care.* 2003; 26: 3264-72.
49. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003; 348: 383-93.

Neuropatia DIABÉTICA

1. INTRODUÇÃO

Neuropatia diabética é o distúrbio neurológico demonstrável clinicamente ou por métodos laboratoriais em pacientes diabéticos, excluindo-se outras causas de neuropatia. O acometimento patológico do sistema nervoso no diabetes *mellitus* (DM) é geralmente muito amplo e, muitas vezes, bastante grave. 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 em nosso meio e no exterior. 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. O distúrbio neurológico pode ser detectado precocemente na evolução do DM do tipo 2 (DM2), muitas vezes desde o momento do diagnóstico, enquanto nos pacientes diabéticos do tipo 1 geralmente aparece cinco ou mais anos após o diagnóstico. É notório, então, que o acometimento neuropático de nossos pacientes é geralmente precoce e de alta prevalência, a maior da triopatia diabética – oftalmo, nefro e neuropatia – e se constitui em importante problema de saúde, trazendo morbidade e mortalidade e piorando significativamente a qualidade de vida por incapacitação e diminuição de sobrevida. Atualmente não temos dúvida de que o bom controle metabólico do diabetes diminui a frequência e a intensidade da lesão neurológica, conforme foi definitivamente demonstrado em importantes estudos prospectivos, ultimamente divulgados, envolvendo indivíduos diabéticos do tipo 1 (Diabetes Control and Complications Trial [DCCT]) e do tipo 2 (UK Prospective Diabetes Study [UKPDS]).

A lesão neurológica nessa situação patológica é extensa no organismo humano

diabético, envolvendo amplamente todo o sistema nervoso periférico nos 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 isso pode ser devido à metodologia empregada, já que os testes de função autonômica são de emprego 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 já mencionado anteriormente, o acometimento patológico na neuropatia diabética geralmente é amplo no organismo, apresentando-se de duas formas principais:

- polineuropatia sensório-motora simétrica;
- neuropatia autonômica (cardiovascular, respiratória, digestiva, geniturinária).

Menos frequentemente, a lesão neuropática é mais localizada, apresentando-se nas formas de:

- mononeuropatia focal (tibiais, medianos, 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:

- avaliação de sensibilidade dolorosa (palito ou agulha), tátil (algodão ou monofilamento de Semmes-Weinstein 5.07 – 10g), térmica (quente/frio) e vibratória (diapásio de 128Hz ou bioestesiômetro);
 - pesquisa de reflexos tendinosos (aquileu, patelar e tricipital);
 - medida de pressão arterial sistêmica em posição deitada e ortostática (hipotensão postural: queda da pressão arterial sistólica > 20mmHg um minuto após assumir posição ortostática);
 - frequência cardíaca de repouso: sugestiva de disautonomia cardiovascular quando valor acima de 100bpm.
- Outros testes neurológicos mais complexos e de difícil realização rotineira são confirmatórios de lesão neurológica:
- avaliação de neurocondução, especialmente em membros inferiores, ou testes sensoriais quantitativos;
 - testes da regulação autonômica cardiovascular: medidas do intervalo RR, manobra de Valsalva, teste postural passivo, arritmia sinusal respiratória e esforço isométrico;
 - cintilografia com metaiodobenzilguanidina e tomografia por emissão de pósitrons (PET) com 11-c-hidroxi-fedrina: medidas diretas da integridade simpática cardíaca.

2. TRATAMENTO DA NEUROPATIA DIABÉTICA

2.1. Controle metabólico

O bom controle metabólico do diabetes é, sem dúvida, o principal fator preventivo da

neuropatia, tanto prevenindo o aparecimento de lesão 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 (IECA), não tem efeitos benéficos bem confirmados.

2.1.2. Tratamento dos sintomas e sinais da neuropatia sensório-motora

Especialmente da dor neuropática, as principais opções terapêuticas para as parestesias e dores da neuropatia diabética são:

- acupuntura;
- medicamentos antidepressivos tricíclicos: amitriptilina (25-150mg), imipramina (25-150mg), nortriptilina (10-150mg) por via oral/dia;
- medicamentos anticonvulsivantes: carbamazepina (200-800mg), gabapentina (900-1.800mg) por via oral/dia;
- neuroléptico – flufenazina (1-6mg, por via oral/dia);
- capsaicina (0,075%) creme – uso tópico;
- mexiletina (300-400mg, por via oral/dia);
- clonidina (0,1-0,3mg/dia);
- duloxetine (60-120mg/dia).

Os medicamentos utilizados no tratamento da neuropatia sensório-motora encontram-se na **Tabela 1**.

2.1.3. Tratamento dos sintomas e sinais de neuropatia autonômica

2.1.3.1. Disautonomia cardiovascular

- Hipotensão postural: evitar mudanças posturais bruscas, uso de meias ou calças compressivas, elevação da cabeceira do leito (30cm) e, quando necessário, uso de fludrocortisona (Florinefe) 0,1-0,4mg/dia por via oral.

2.1.3.2. Disautonomia gastrointestinal

- Gastresofagiana: metoclopramida, cisaprida e domperidona;
 - intestinal (diarréia/constipação): antibiótico de amplo espectro e loperamida e difenoxilato; aumento da ingestão de fibra alimentar.
- Os medicamentos para o tratamento da disautonomia encontram-se na **Tabela 2**.

2.1.3.3. Disautonomia geniturinária

- Bexiga neurogênica: treinamento para esvaziamento vesical programado (completo com manobras de compressão abdominal e auto-sondagem); antibioticoterapia nas infecções urinárias e na sua prevenção, cloridrato de betanecol em caso de volume residual pós-miccional significativo (> 100ml).
- Disfunção erétil: atualmente, a primeira escolha inclui os medicamentos do grupo dos inibidores da fosfodiesterase (sildenafil, vardenafil e tadalafil). São também utilizadas

TABELA 1 – Drogas para tratamento da neuropatia sensório-motora

Drogas antidepressivas	Dose/dia	Nome comercial
Amitriptilina	25-150mg	Tryptanol
Imipramina	25-150mg	Toframil Imipra
Nortriptilina	10-150mg	Pamelor
Drogas anticonvulsivantes		
Carbamazepina	200-800mg	Carbamazepina Tegretol Tegretol CR
Gabapentina	900-1.800mg	Neurontin Gabapentina Progresse

drogas de uso intracavernoso ou intra-uretral (papaverina, fentolamina e prostaglandinas), prótese peniana e dispositivos a vácuo.

2.2. Pé diabético

Úlceras neuropáticas e outras anormalidades neurológicas (ver capítulo sobre pé diabético).

TABELA 2 – Drogas para tratamento da disautonomia gastrointestinal

	Dose	Nome comercial	Modo de utilização
Metoclopramida	5-20mg	Plasil Digeplus	30min antes das refeições e à noite, ao deitar
Cisaprida	10-20mg	Prepulsid	30min antes das refeições
Domperidona	10-20mg	Motilium Peridona Domperol	30min antes das refeições e à noite, ao deitar
Loperamida	2mg	Drasec Enterosec Imosec	2 vezes ao dia
Difenoxilato	2,5mg	Lomotil	2 vezes ao dia

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. Bannister, R, Mathias, CJ. Management of postural hypotension. In: *Autonomic Failure. A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System*, 2d ed, Bannister, R (Ed), Oxford University Press, Oxford, 1988. p. 569.
3. Boulton, AJ, Vinik, AJ, Arezzo, JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005; 28:956.
4. Brown, JS, Wessells, H, Chancellor, MB, et al. Urologic complications of diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28: 177.
5. Brownlee, M. Glycation and diabetic complications. *Diabetes.* 1994; 43:836.
6. Cameron, NE, Eaton, SE, Cotter, MA, Tesfaye, S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia.* 2001; 44:1973.
7. Cohen, JA, Estacio, RO, Lundgren, RA, et al. Diabetic autonomic neuropathy is associated with an increased incidence of strokes. *Auton Neurosci.* 2003; 108: 73.
8. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association American Academy of Neurology. *Diabetes Care.* 1988; 11: 592.
9. Crofford, OB. Diabetes control and complications. *Annu Rev Med.* 1995; 46: 267.
10. Deanfield, JE, Daggett, PR, Harrison, MJG. The role of autonomic neuropathy in diabetic foot ulceration. *J Neurol Sci.* 1980; 47: 203.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Eaton, SE, Harris, ND, Rajbhandari, SM, et al. Spinal-cord involvement in diabetic peripheral neuropathy. *Lancet.* 2001; 358: 35.
15. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Neurol.* 1995; 38: 869.
16. 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.
17. Feldman, EL, Stevens, MJ, Greene, DA. Treatment of diabetic neuropathy. In: *Advances in Endocrinology and Metabolism*, Mazzaferri, EL, Bar, RS, Kreisberg, RA (Eds), Mosby Year Book, Chicago. 1994, p. 393.
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. Feldman, M, Schiller, LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1983; 98: 378.
20. Forrest, KY-Z, Maser, RE, Pambianco, G, et al. Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy. A prospective study. *Diabetes.* 1997; 46: 665.
21. 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.
22. 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.
23. Greene, DA, Feldman, EL, Stevens, MJ, et al. Diabetic neuropathy. In: *Porte, D, Sherwin, R, Rifkin, H (Eds). Diabetes Mellitus.* Appleton & Lange, East Norwalk, CT, 1995.
24. 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.* Mosby Year Book, Chicago, 1993. p. 135.
25. Greene, DA, Sima, A, Pfeifer, MA, et al. Diabetic neuropathy. *Annu Rev Med.* 1990; 41: 303.
26. 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.
27. 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.
28. Johnson, PC, Doll, SC, Cromey, DW. Pathogenesis of diabetic neuropathy. *Ann Neurol*. 1986; 19: 450.
29. 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.
30. Kelkar, P, Masood, M, Parry, GJ. Distinctive pathologic findings in proximal diabetic neuropathy (diabetic amyotrophy). *Neurology*. 2000; 55: 83.
31. Kilo, S, Berghoff, M, Hilz, M, Freeman, R. Neural and endothelial control of the microcirculation in diabetic peripheral neuropathy. *Neurology*. 2000; 54: 1246.
32. King, RH. The role of glycation in the pathogenesis of diabetic polyneuropathy. *Mol Pathol*. 2001; 54: 400.
33. 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.
34. 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.
35. Malik, RA. The pathology of human diabetic neuropathy. *Diabetes*. 1997; 46 Suppl 2: S50.
36. 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.
37. Mason, L, Moore, A, Derry, S, et al. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ*. 2004; 328: 991.
38. 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.
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. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Sands, ML, Shetterly, SM, Franklin, GM, et al. Incidence of distal symmetric (sensory) neuropathy in NIDDM. *Diabetes Care*. 1997; 20: 322.
44. Stevens, MJ, Feldman, EL, Greene, DA. The aetiology of diabetic neuropathy: the combined roles of metabolic and vascular defects. *Diabet Med*. 1995; 12: 566.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Vincent, AM, Russell, JW, Low, P, Feldman, EL. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocr Rev*. 2004; 25: 612.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Ziegler, D. Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. *Diabetes Reviews*. 1999; 7: 342.

Diagnóstico precoce do PÉ DIABÉTICO

1. INTRODUÇÃO

O pé diabético representa uma das mais mutilantes complicações crônicas do diabetes *mellitus* (DM) diante do impacto social e econômico observado em todo o mundo, justificando o elevado interesse no incremento das publicações: 0,7% (1980-1988) para 2,7% nos últimos seis anos⁽¹⁾. Os dados epidemiológicos ressaltam-se da inexistência de estudos populacionais apropriados, dificultando prevalência e incidência acuradas referentes a essa complicação. Os mecanismos de afecção dos membros inferiores, quais sejam neuropatia diabética (ND), doença arterial periférica (DAP), ulceração ou amputação, afetam a população diabética duas vezes mais que a não-diabética, atingindo 30% naqueles com mais de 40 anos de idade⁽²⁾. Estima-se que 15% dos indivíduos com DM desenvolverão uma lesão no pé ao longo da vida⁽³⁾; no entanto, baseando-se na incidência anual populacional, que varia de 1% a 4,1%, e de prevalência, entre 4% e 10%, essa incidência atinge 25%⁽⁴⁾.

O fator mais importante, inquestionavelmente, para o surgimento de úlceras em membros inferiores é a ND, que afeta 50% das pessoas com DM com mais de 60 anos, pode estar presente antes da detecção da perda da sensibilidade protetora, resultando em maior vulnerabilidade a traumas e acarretando um risco de ulceração de sete vezes⁽⁵⁻⁷⁾. O aumen-

to da pressão plantar relaciona-se à limitação da mobilidade articular (articulações do tornozelo, subtalar e metatarsofalangianas) e às deformidades (proeminências, dedos em garra, dedos em martelo) (**Figura 1**). Segundo Boulton *et al.*, 28% dos pacientes seguidos prospectivamente desenvolveram lesões nos pés em um período de dois anos e meio⁽⁸⁾. Traumas constituem outro fator importante, muitas vezes associados ao uso de calçados inadequados, quedas, micoses e cortes de unhas errados. A DAP, que acomete duas vezes mais pacientes diabéticos do que não-diabéticos, é mais freqüente no segmento femoropoplíteo e pequenos vasos distais abaixo do joelho (tibiais e pediosos). Distúrbios intrínsecos para cicatrização (função do colágeno e metaloproteinases) e imunológicos (deficiente defesa pelos polimorfonucleares) estão envolvidos no processo de ulceração⁽⁹⁻¹²⁾.

As úlceras constituem a mais comum das complicações diabéticas: afetam 68/mil pessoas/ano nos EUA, precedem 85% das amputações e tornam-se infectadas em 50% dos casos. Grande parte das úlceras com infecção é tratada em nível ambulatorial, mas o binômio úlcera/infecção constitui a causa mais comum de internações prolongadas, concorrendo para 25% das admissões hospitalares nos EUA^(1, 13). Esse cenário implica em custos elevados: dados obtidos nos EUA (1999) foram de US\$28 mil, enquanto na Suécia (2000) fo-



Figura 1 – Deformidades e áreas de maior pressão plantar (Consenso Internacional, 2001)*

*International Consensus on the Diabetic Foot, versão brasileira, SES-DF, 2001, com permissão.

ram US\$18 mil sem amputação e US\$ 34 mil com amputação^(14, 15).

Um dos grandes desafios para o diagnóstico precoce de indivíduos diabéticos em risco de ulceração é a inadequada ou a não-realização de um simples exame dos pés. Relatos mostram que 14% dos pacientes admitidos em hospitais receberam cuidados prévios e 10%-19% com diagnóstico de DM têm seus pés examinados após a remoção de meias e sapatos^(16, 17). Por outro lado, está bem estabelecido que 85% dos problemas decorrentes do pé diabético são passíveis de prevenção a partir de cuidados especializados⁽¹⁾. Dessa forma, recomendações para prevenção e intervenção adequadas incluem o reconhecimento dos fatores de risco como ND, DAP, deformidades estruturais durante a anamnese, inspeção, uso de técnicas e instrumentos simples.

2. RASTREAMENTO: IDENTIFICAÇÃO DOS PACIENTES EM RISCO

1) História de úlcera prévia; 2) história de amputação prévia; 3) longa duração do DM; 4) pobre controle glicêmico; 5) visão deficiente; 6) deformidades (proeminências, dedos em martelo, limitação de mobilidade articular, valgismo, pés cavos); 7) anormalidades não-ulcerativas (calosidades, pele seca, micose e fissuras).

3. TESTES NEUROLÓGICOS E BIOMECÂNICOS

Os testes de condução nervosa são considerados padrão para o diagnóstico de ND. Na esfera clínica e para rastreamento, são pouco recomendados e não detectam perda de fi-

bras finas. Métodos simples, de baixo custo, passíveis de serem utilizados em qualquer cenário de complexidade são mais recomendados, atendendo a critérios de sensibilidade e especificidade.

3.1. Estesiômetro: monofilamento de nylon (Semmes-Weinstein) – 10g

Detecta a perda clínica de fibra grossa. Em três estudos prospectivos⁽¹⁸⁻²⁰⁾ observou-se sensibilidade de 66%-91%, especificidade de 34%-86% e valor preditivo negativo de 94%-95%. É importante ressaltar que tem havido uma ampla confecção de monofilamentos, nem todos calibrados para 8g. Além disso, o seu uso não deve ultrapassar dez pacientes sem um repouso de 24 horas, segundo relatos recentes de Booth e Young⁽²¹⁾. O número e a quantidade de vezes para aplicação têm sido motivo de debates. O Consenso Internacional⁽¹⁾ recomenda três locais: hálux, primeiro e quinto metatarsos. Testando-se além desses o terceiro metatarso, podem-se identificar 90% dos pacientes com risco de ulceração neuropática. Considerando-se os quatro locais insensíveis confere sensibilidade de 90% e especificidade de 80%⁽²²⁾. Solicitar que o paciente diga sim ou não durante o toque é igualmente eficaz e mais rápido do que inquirir sobre a identificação do local testado (Figuras 2 e 3)⁽²³⁾.

3.2. Bioestesiômetro

É um instrumento que quantifica o limiar da sensibilidade vibratória (LSV) através da aplicação de uma haste de borracha dura na face dorsal do hálux. O estímulo deve atingir 100 volts, obtendo-se a média de três leituras para determinação do LSV, cujo ponto de corte para indicar risco de ulceração é 25 volts (sensibilidade 83%,

especificidade 63%); relação de probabilidade positiva (*likelihood ratio*) 2,2 (IC 95%; 1,8-2,5) e negativa 0,27 (IC 95%; 0,14-0,48); negativa em um período de quatro anos⁽⁷⁾.

3.3. Diapasões

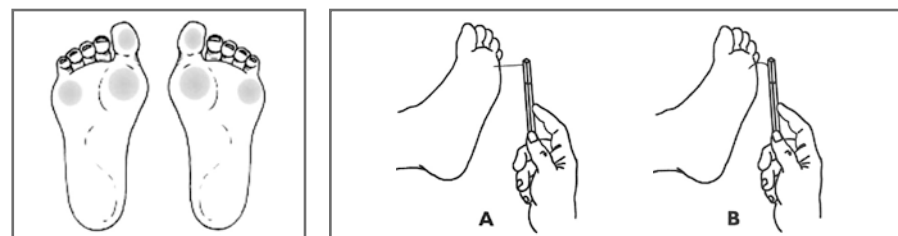
O mais utilizado é o de 128Hz, que identifica qualitativamente a alteração da sensibilidade vibratória, quando o paciente percebe o estímulo vibratório aplicado em uma superfície óssea (hálux e maléolo). O diapasão graduado (Rydel-Seiffel), ao ser movido em uma escala de 0 a 8, detecta a perda dessa sensibilidade na interseção de dois triângulos virtuais e tem boa correlação com o bioestesiômetro, mas ambos têm menos valor preditivo de ulceração do que o monofilamento⁽²⁴⁾.

3.4. Testes para fibras curtas/reflexos

Testes com pinos (sensibilidade dolorosa), cabo do diapasão 128Hz (sensibilidade ao frio), chumaço de algodão (sensibilidade tátil) e martelo (pesquisa de reflexos aquileus) não são recomendados para rastreamento de risco de ulceração, porém podem ser usados em sistemas de escores para diagnóstico de ND⁽²⁵⁾.

3.5. Pressão plantar

Há uma variação nos sistemas, desde simples plantígrafos sem escala de força (Harris mat) ou com escala de força (Pressure stat, Podotrack) a plataformas e palmilhas dotadas de vários sensores que captam, através da pisada, os pontos de pressão registrados em *software*. Os pontos de corte indicativos de pressão plantar elevada variam segundo os sistemas: 59-70-87,5N/cm²⁽²³⁾. Vale salientar que esse método tem validade na presença de ND, não sendo uma ferramenta indicativa de rastreamento de ulceração^(26, 27).



Figuras 2 e 3 – Locais de aplicação do monofilamento e como aplicar o instrumento: uma simples força suficiente para curvar o estesiômetro induz o estímulo desejado

4. DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA

A palpação dos pulsos é importante, mas incorre em significativa variação interobserva-

dor. Recomenda-se a tomada do índice tornozelo/braço (ITB) com um ecodoppler manual de transdutor 8-10MHz: afere-se a pressão sistólica do tornozelo, relacionando-a à da artéria braquial. Os pontos de corte indicativos de isquemia e de falsa elevação por calcificações ou *shunts* arteriovenosos são, respectivamente, $< 0,9$ e $> 1,1$ -1,4, segundo recomendações do Consenso Internacional e da Associação Americana de Diabetes (ADA). O ITB constitui um método fácil, objetivo e reproduzível para o rastreamento da DAP. Outros métodos incluem a medida da pressão transcutânea de oxigênio: 30mmHg é indicativo de bom prognóstico de cicatrização. No entanto, o impedimento maior são o elevado custo e a necessidade de pessoal técnico especializado para o seu manuseio^(1, 28).

5. OUTRAS INTERVENÇÕES

A educação de médicos tem se mostrado positiva e os registros de rastreamento e avaliação do risco passaram de 38% a 62% em nove meses, em um programa da ADA⁽²⁹⁾. Não há ainda recomendação consensual quanto ao formato de educação para pacientes; tem-se observado que a melhora do conhecimento acontece no curto prazo e reduz modestamente o risco de amputação e ulceração. Mesmo com essas limitações, a ênfase deve ser dada aos pacientes categorizados como risco 2 e 3, que devem ser agendados a cada três meses para visitas clínicas. As calosidades devem ser removidas, o que reduz a pressão em 26%⁽³⁰⁾; não há critérios estabelecidos para cirurgias corretoras em deformidades e vários estudos mostram dados conflitantes em relação ao uso de calçados terapêuticos⁽²³⁾.

6. ORGANIZAÇÃO DE SERVIÇOS

Análises da Suécia (utilizando-se o modelo Markov) mostram que a prevenção inten-

siva (educação do paciente, uso de calçados adequados e acesso a cuidados regulares pela equipe multiprofissional) destinada a pacientes com risco elevado de ulceração é efetiva se a incidência de úlcera e amputação for reduzida em 25%⁽³¹⁾.

O Consenso Internacional recomenda a implantação de serviços básicos na comunidade (centros de saúde, postos), ambulatorios ligados a hospitais ou centros especializados de modo a se estabelecer, gradualmente, uma rede integrada para atendimento aos indivíduos diabéticos com graus variados de problemas nos pés⁽³²⁾, preferencialmente conduzida por endocrinologistas ou diabetologistas (**Tabela 1**).

Por outro lado, recomenda-se um seguimento de pacientes segundo a estratificação do risco. A Classificação do Consenso Internacional (**Tabela 2**), validada em estudo prospectivo, tem sido referendada em vários documentos. Pacientes com ND têm 1,7

vezes mais chances de ulceração; com ND e deformidades têm 12,1 vezes mais chances; enquanto o histórico prévio de ulceração ou amputação eleva o risco para 36 vezes⁽³³⁾.

7. ÚLCERA ATIVA

A classificação básica da úlcera baseia-se no reconhecimento do fator causal: neuropática, isquêmica ou neuroisquêmica; além do diagnóstico de infecção que, se presente, pode ser aplicado em qualquer nível de complexidade. Há vários sistemas propostos de classificação de lesões e na atualidade a mais utilizada em serviços de pé diabético, por ter sido validada, é a da Universidade do Texas⁽³⁴⁾. O Grupo de Trabalho Internacional sobre Pé Diabético propôs um sistema para fins de pesquisa (P: perfusão; E: extensão; D: profundidade; I: infecção; S: sensibilidade), mas não há ainda dados validados.

TABELA 1 – Níveis de abordagem ao pé diabético

1. Clínico geral, enfermeiro, auxiliar de enfermagem*
2. Endocrinologista ou diabetologista ou clínico geral, cirurgião geral ou vascular ou ortopedista, enfermeiro**
3. Centro especializado em pé diabético – nível de maior complexidade

*Postos ou centros de saúde, equipes de ações básicas; **ambulatorios em hospitais.

TABELA 2 – Classificação do pé em risco (Grupo de Trabalho Internacional)

Grau 0	Neuropatia ausente	Orientação sobre cuidados gerais; avaliação anual
Grau 1	Neuropatia presente, sem deformidades	Calçados adequados (ex. tênis); avaliação semestral
Grau 2	Neuropatia presente com deformidades (dedos em garra, dedos em martelo, proeminências em antepé, Charcot) ou DAP	Calçados especiais que acomodem as deformidades, palmilhas ou outras órteses; reavaliação trimestral
Grau 3	História de úlcera, amputação	Calçados especiais que acomodem deformidades, palmilhas, órteses, próteses; avaliação mensal ou trimestral

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. International Consensus on the Diabetic Foot (1999). International Working Group on the Diabetic Foot. Amsterdam, The Netherlands.
2. Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, et al. Prevalence of lower extremity disease in the US adult population ≥ 40 years of age with and without Diabetes: 1999-2000 National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1591-7.
3. Reiber GE. The epidemiology of diabetic foot problems. *Diabet Med*. 1996; 13 Suppl 1: S6-S11.
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-Hispanic whites from a diabetes management cohort. *Diabetes Care*. 2003; 26(5): 1435-8.
5. Young MJ, Boulton AJM, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentric study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the UK hospital clinic population. *Diabetologia*. 1993; 36: 150-4.
6. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, Boulton AJM. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care*. 1999; 22: 157-62.
7. 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.
8. 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.
9. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Wound Care. *Diabetes Care*. 1999; 22: 1354.
10. 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.
11. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999; 26: 259-65.
12. International Working Group on the Diabetic Foot. Epidemiology of diabetic foot infections in a population-based cohort. Paper presented at the International Consensus on the Diabetic Foot; May 22-24, 2003; Noordwijkerhout, the Netherlands.
13. Armstrong DG, Lipsky BA. Advances in the treatment of diabetic foot infections. *Diabetes Technol Ther*. 2004; 6: 167-77.
14. 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.
15. Tennvall GR, Apelqvist J, Eneroth M. Costs of deep foot infections in patients with diabetes. *Pharmacoconomics*. 2000; 18: 225-38.
16. Siitonen OI, Niskanen LK, Laakso M, Siitonen JT, Pyorala K. Lower extremity amputations in diabetic and non-diabetic patients: a population-based study in Eastern Finland. *Diabetes Care*. 1993; 16: 16-20.
17. Trautner C, Haaster B, Gianti G, Berger M. Incidence of lower extremity limb amputations and diabetes. *Diabetes Care*. 1996; 19: 1006-9.
18. 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.
19. Rith-Najarian SJ, Stolusky T, Gohdes DM. Identifying diabetic patients at risk for lower extremity amputation in a primary health care setting. *Diabetes Care*. 1992; 15: 1386-9.
20. Pham H, Armstrong DG, Harvey C, Harkless LB, Giurini JM, Veves A. Screening techniques to identify the patients at risk for diabetic foot ulcers in a prospective multicenter trial. *Diabetes Care*. 2000; 23: 606-11.
21. Booth J, Young MJ. Differences in the performance of commercially available 10g-monofilaments. *Diabetes Care*. 2000; 23: 984-8.
22. 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.
23. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 2005; 293(2): 217-28.
24. Lininger C, Albeanu A, Bloise D, Assal JP. The tuning fork revisited. *Diabet Med*. 1990; 7: 859-64.
25. Abbot CA, Carrington AL, Ashe H, et al. The Northwest 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.
26. Masson EA, Hay EM, Stockley I, Betts RP, Boulton AJM. Abnormal foot pressures alone may not cause ulceration. *Diabet Med*. 1989; 6: 426-9.
27. Boulton AJM. The diabetic foot: from art to science. The 18th Camillo Golgi Lecture. *Diabetologia*. 2004; 47: 1343-53.
28. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26: 3333-41.
29. Ruckner M, Mangan M, Godin S, Pogach L. Project LEAP of New Jersey: lower extremity amputation prevention in persons with type 2 diabetes. *Am J Manag Care*. 1999; 5: 609-16.
30. Young MJ, Cavanagh P, Thomas G, Johnson MM, Murray H, Boulton AJM. The effect of callus removal on dynamic plantar foot pressures in diabetic patients. *Diabet Med*. 1992; 9: 55-7.
31. Ragnarson T, Apelqvist J. Health-economic consequences of diabetic foot lesions. *Clin Infect Dis*. 2004; 39 Suppl 2: S132-S9.
32. Pedrosa HC, Leme LAP, Novaes C, Saigg M, Sena F, Gomes EB, et al. The diabetic foot in South America: progress with the Brazilian Save, the diabetic foot project. *International Diabetes Monitor*. 2004; 16: 17-22.
33. 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.
34. Armstrong DG. The University of Texas Diabetic Foot Classifications System. *Ostomy Wound Manage*. 2001; 42(8): 60-1.

DIABETES MELLITUS

gestacional: diagnóstico, tratamento e acompanhamento pós-gestacional

1. INTRODUÇÃO

Diabetes *mellitus* gestacional (DMG) é a intolerância aos carboidratos diagnosticada pela primeira vez durante a gestação, e que pode ou não persistir após o parto⁽¹⁻³⁾. Na maior parte das vezes, representa o aparecimento do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) durante a gravidez e apresenta fatores de risco como:

- idade superior a 25 anos;
- 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 (< 1,5cm)⁽⁴⁾;
- crescimento fetal excessivo, poliidrâmnio, hipertensão ou pré-eclâmpsia na gravidez atual;
- antecedentes obstétricos de morte fetal ou neonatal, de macrosomia ou de diabetes gestacional.

1.1. Rastreamento

Existe controvérsia sobre a indicação do rastreamento do diabetes gestacional na literatura (B, 4). A maior parte das recomendações advém de consensos de especialistas. Até que recomendações baseadas em evidências possam substituir as condutas atuais, tem-se re-

comendado o rastreamento em todas as gestantes com a glicemia de jejum (**Figura 1**)⁽⁵⁾.

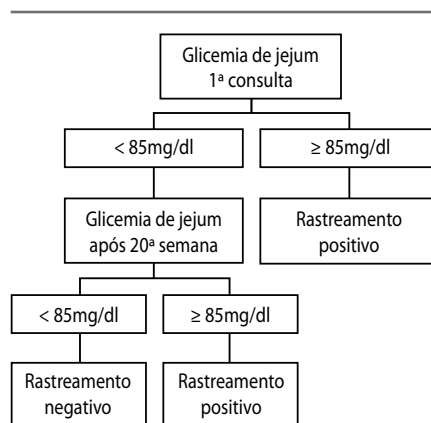


Figura 1 – Procedimento para o rastreamento do diabetes gestacional

1.2. Diagnóstico

Gestantes com glicemia de jejum alterada (rastreamento positivo) realizam o procedimento diagnóstico preconizado, ou seja, teste de tolerância com sobrecarga oral de 75g de glicose^(1,6,7) entre 24 e 28 semanas de gestação (**Figura 2**). A maioria dos casos de diabetes gestacional alcança apenas o critério de tolerância à glicose diminuída fora da gravidez⁽⁵⁾. Nos casos em que o rastreamento for positivo no primeiro trimestre ou a gestante apresentar vários fatores de risco, esse teste pode ser

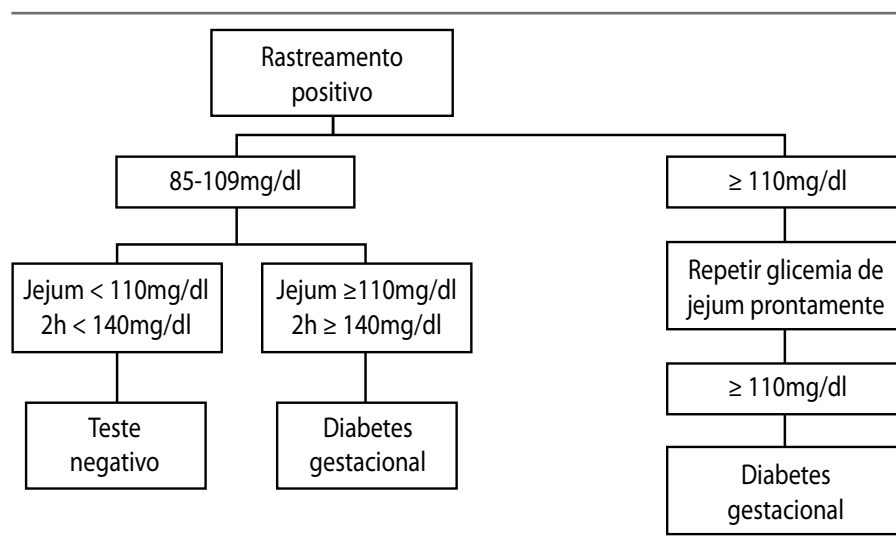


Figura 2 – Procedimento para o diagnóstico do diabetes gestacional

realizado mais precocemente⁽¹⁾. A glicemia de jejum de 100mg/dl, valor considerado superior em adultos normais, não está validada para aplicação na gestação.

1.3. Tratamento

Evidência recente sugere que a intervenção em gestantes com diabetes gestacional pode diminuir a ocorrência de eventos adversos da gravidez (B, 2)⁽¹⁰⁾.

O tratamento inicial do diabetes gestacional consiste em orientação alimentar que permita ganho adequado⁽¹¹⁾. O cálculo do valor calórico total da dieta pode ser feito de acordo com as tabelas⁽¹²⁾ e visa a permitir um ganho de peso em torno de 300-400g por semana a partir do segundo trimestre da gravidez. Os adoçantes artificiais (aspartame, sacarina, acessulfame-K e neotame) podem ser utilizados com moderação^(13, 14).

A prática de atividade física pode fazer parte do tratamento do diabetes gestacional, respeitando-se as contra-indicações obstétricas (B, 3)^(15, 16). O controle glicêmico deve ser feito com uma glicemia de jejum e duas pós-prandiais semanais, medidas em laboratório. A monitorização domiciliar pode ser realizada de três a sete vezes por dia, especialmente nas gestantes que usam insulina. Se após duas semanas de dieta os níveis glicêmicos permanecerem elevados (jejum ≥ 105 mg/dl e 2 horas pós-prandiais ≥ 130 mg/dl), recomenda-se iniciar tratamento com insulina (B, 3)^(6, 7). O critério de crescimento fetal, através da medida da cir-

conferência abdominal fetal maior ou igual ao percentil 75 na ecografia entre 29 e 33 semanas também pode ser utilizado para indicar insulino-terapia (B, 2)⁽¹⁸⁾.

A dose inicial de insulina de ação intermediária deve ser em torno de 0,5U/kg, com ajustes individualizados para cada paciente⁽¹⁹⁾. Pode-se associar insulinas de ação intermediária e rápida, dando-se preferência ao emprego de insulina humana. O uso dos análogos da insulina (glargina, detemir, asparte e lispro) não está oficialmente recomendado, apesar de alguns estudos evidenciarem a possível segurança das insulinas lispro^(7, 20), glargina⁽³³⁾ e asparte⁽³⁴⁾ (grau de recomendação B para lispro e C para asparte e glargina (B, 2)⁽³⁵⁾).

Um número pequeno de estudos, com poucos pacientes, comprova a segurança do uso, na gestação, de antidiabéticos orais, glibenclamida (B, 2) e metformina (B, 3), porém no momento não possibilitam a sua recomendação^(16, 22, 23).

1.4. Parto

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^(16, 25, 26). O diabetes gestacional não é indicação para cesariana, e a via do parto é uma decisão obstétrica. Se for programada a interrupção da gestação antes de 39 semanas, é necessário realizar amnio-

centese e avaliação da maturidade pulmonar fetal com dosagem de fosfatidilglicerol e da relação entre lecitina e esfingomielina⁽²⁷⁾.

No parto programado, a gestante deve permanecer em jejum, a insulina neutral protamine Hagedorn (NPH) deve ser suspensa e uma solução de glicose a 5% ou 10% deve ser infundida endovenosamente, com controle horário da glicemia capilar; se necessário, administrar infusão contínua de insulina endovenosa com baixas doses (1 a 2 unidades/hora) ou com insulina regular subcutânea, conforme as glicemias. Quando o parto for de início espontâneo e a insulina diária já tiver sido administrada, recomenda-se a 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, a glicemia deve ser mantida em níveis próximos do normal^(12, 28). É fundamental a presença de neonatologista na sala de parto.

1.5. Pós-parto

Deve-se observar os níveis de glicemia nos primeiros dias após o parto e orientar a manutenção de uma dieta saudável. A maior parte das mulheres não mais requer o uso de insulina. O aleitamento natural deve ser estimulado^(29, 30), e, caso ocorra hiperglicemia durante esse período, a insulina é o tratamento indicado. Evitar a prescrição de dietas hipocalóricas durante o período de amamentação.

A tolerância à glicose deverá ser reavaliada a partir de seis semanas após o parto com glicemia de jejum^(2, 9) ou o teste oral com 75g de glicose⁽¹⁾, dependendo da gravidade do quadro metabólico apresentado na gravidez (B, 4). 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.

2. DIABETES PRÉ-GESTACIONAL

Inclui os casos de gestação que ocorrem em mulheres portadoras de diabetes tipo 1, tipo 2 ou outros.

A gravidez deve ser programada para quando o diabetes estiver bem compensado, com

hemoglobina glicada normal ou até 1% acima do valor máximo recomendado pelo laboratório (B, 2), para a prevenção de malformações fetais, para as quais há maior risco nas primeiras semanas de gestação, quando o diabetes não estiver idealmente compensado. A avaliação e a estabilização das complicações crônicas do diabetes devem ser feitas antes da concepção. Algumas complicações, como retinopatia, nefropatia clínica e insuficiência renal, podem piorar com a gestação. A cardiopatia isquêmica, se não tratada, está associada a alta mortalidade. O uso do ácido fólico está recomendado desde o período pré-concepcional até o fechamento do tubo neural (A, 1)⁽³¹⁾.

2.1. Tratamento

O tratamento é feito com prescrição de dieta alimentar, segundo orientações descritas para o manejo do diabetes gestacional. Atividades físicas poderão ser mantidas durante a gravidez, embora a presença de algumas complicações crônicas possa representar contra-indicação⁽³²⁾.

Os esquemas de aplicação da insulina são intensificados. Nas gestantes que não a usavam, a dose inicial pode ser calculada como 0,5U/kg/dia. Perfis glicêmicos domiciliares com ao menos três medidas devem ser realizados. Não sendo possível, sugere-se a realização de perfil glicêmico semanal em serviço de saúde.

2.2. Parto e pós-parto

A conduta no planejamento e no dia do parto é semelhante à adotada para as mulheres com diabetes gestacional.

Nos primeiros dias após o parto, a necessidade de insulina diminui, devendo ser administrado um terço da dose usual pré-gravídica ou fazer-se suplementação conforme monitorização de glicemia capilar até a estabilização do quadro metabólico. A partir daí deve-se readaptar a dose de acordo com os controles glicêmicos, adequando dieta e insulina às demandas da lactação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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, editors. *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.
- 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.
- American Diabetes Association. Clinical practice recommendations. *Gestational diabetes. Diabetes Care*. 2001; 24 Suppl 1: S77-9.
- 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.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Clinical practice recommendations. Diabetes Care*. 2004; 27 Suppl 1: S5-S10.
- 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.
- Schirmer J, et al. Assistência pré-natal: manual técnico. Brasília: Secretaria de Políticas de Saúde-SP/Ministério da Saúde, 2000. 66p.
- American Diabetes Association. Medical management of pregnancy complicated by diabetes. *American Diabetes Association, Clinical Education Series*. 3 edition. 2000.
- 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.
- ADA Reports. Position of the American Dietetic Association: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Am Diet Assoc*. 2004; 255-275.
- ADA Reports. Position of the American Dietetic Association: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *J Am Diet Assoc*. 2002; 1022: 1479-90.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Diabetes and pregnancy. *Technical Bulletin*. 1994; 200.
- Davies GAL, Wolfe LA, Mottola MF, MacKinnon C. Joint SOGC/CSEP clinical practice guideline: exercise in pregnancy and the postpartum period. *Can J Appl Physiol*. 2003; 28: 329-41.
- 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.
- Hadden DR. When and how to start insulin treatment in gestational diabetes: a UK perspective. *Diabetic Med*. 2001; 18: 960-4.
- 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.
- 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.
- Hage WM, Davoren PM, Oliver J, Rowan J. Metformin may be useful in gestational diabetes. *BMJ*. 2003; 343: 1134-8.
- Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Human Reproduction*. 2002; 17: 2858-64.

24. Avaliação da vitalidade. In: *Gestação de alto risco*. Secretaria de Políticas, Área Técnica da Saúde da Mulher. Brasília: Ministério da Saúde, 2000. p.131.
25. Landon MB, Gabbe SG. Antepartum fetal surveillance in gestational diabetes mellitus. *Diabetes*. 1985; 34 Suppl 2: 50-4.
26. Coustan DR. Gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1993; 15 Suppl 3: 8-15.
27. 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.
28. Blatman RN, Barss VA. Obstetrical management. In: Brown FM, Hare JW. *Diabetes complicating pregnancy*. The Joslin Clinic Method. 2 ed. New York: Wiley-Liss, 1995. p. 135-49.
29. 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.
30. Pettitt DJ, Knowler WC. Long-term effects of the intrauterine environment, birth weight, and breast-feeding in Pima Indians. *Diabetes Care*. 1998; 21 Suppl 2: B138-41.
31. 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.
32. American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes. Clinical practice recommendations. *Diabetes Care*. 2004; 27 Suppl 1: S58-S62.
33. 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.
34. Pettitt DJ, Kolaczynski JW, Ospina P, Jovanovic L. Comparison of an insulin analog, insulin aspart, and regular human insulin with no insulin in gestacional diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26: 183-6.
35. Setji TL, Brown AJ, Feinglos MN. Gestacional diabetes mellitus. *Clinical Diabetes*. 2005; 23: 17-24.

Tratamento do paciente idoso DIABÉTICO

1. INTRODUÇÃO

Os princípios básicos no tratamento do paciente idoso (acima dos 65 anos de idade) não diferem daqueles estabelecidos aos indivíduos diabéticos mais jovens, incluindo os critérios no diagnóstico, na classificação e nas metas de controle metabólico (glicêmico e lipídico) e outros (pressão arterial e massa corpórea). Ressalta-se, entretanto, que essa população possui particularidades que fazem com que cuidados e considerações especiais devam ser enfatizados em capítulo próprio do nosso consenso brasileiro.

1.1. Problemas associados ao envelhecimento que podem afetar o tratamento

1.1.1. Envelhecimento cerebral

Alterações nas funções cognitivas ou mesmo demência em qualquer grau poderão influenciar os cuidados relacionados a dieta, tratamento farmacológico e mesmo higiene pessoal.

1.1.2. Redução dos hormônios contra-regulatórios

Principalmente catecolaminas e cortisol, levando à instabilidade do controle glicêmico com maior risco de hipoglicemias sem aviso.

1.1.3. Redução do glicogênio hepático

Em função de má nutrição e diminuição do apetite, a reserva de glicogênio hepático poderá ficar comprometida, ocorrendo glicogenólise

se insuficiente, o que, em associação ao déficit de catecolaminas e cortisol, pode predispor à hipoglicemia, com potencial lesão de órgãos vitais, principalmente cérebro e coração.

1.1.4. Catarata

Maior frequência na população diabética, e, quando associada a retinopatia diabética, poderá comprometer seriamente a acuidade visual, dificultando o uso de insulina ou mesmo de medicamentos orais.

1.1.5. Enfermidades cardiovasculares

Doença arterial coronariana (DAC) e doença cerebrovascular, frequentemente associadas ao diabetes, nas quais episódios hipoglicêmicos podem precipitar eventos agudos. Nessas situações, as metas de controle glicêmico devem ser menos rígidas.

1.1.6. Redução do potencial de sobrevida

Indivíduos muito idosos, principalmente aqueles com co-morbididades importantes que certamente comprometem a quantidade e a qualidade de vida do paciente, devem ser tratados menos agressivamente, incluindo dietas mais liberais, permitindo metas glicêmicas flexíveis, como glicemia em qualquer momento abaixo de 180mg/dl.

2. TRATAMENTO

O tratamento do diabetes no idoso 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.

2.1. Diabetes do idoso: tipo 1 ou tipo 2

Uma das dificuldades enfrentadas pelo endocrinologista é a determinação precisa do 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 tal. Pacientes magros com início súbito de hiperglicemia importante ($> 300\text{mg/dl}$), perda de peso e anticorpos positivos (principalmente anti-GAD) deverão ser diagnosticados como diabéticos do tipo 1 e tratados com insulina.

2.2. Metas do tratamento

As principais sociedades científicas internacionais (Associação Americana de Diabetes [ADA], Associação Européia 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, seqüelas importantes de acidente vascular cerebral [AVC], etc.), idade muito avançada, na qual o tempo de hiperglicemia não seria suficiente para o desenvolvimento de complicações crônicas do diabetes, limitações econômicas, sociais ou familiares que inviabilizariam esquemas terapêuticos complexos necessários para um controle glicêmico ideal, etc. Nessas situações seriam aceitáveis valores glicêmicos de jejum de até 150mg/dl e pós-prandiais inferiores a 180mg/dl .

2.3. Esquema terapêutico

Recomenda-se que mudanças no estilo de vida (dieta, atividade física e redução de peso) sejam utilizadas antes da introdução da

farmacoterapia. Se tal conduta não lograr um controle glicêmico adequado, 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.

2.4. Tratamento dietético

A orientação alimentar do idoso diabético segue os princípios básicos estabelecidos para o paciente diabético sem complicações: normocalórica ou hipocalórica nos pacientes obesos (evitar perda substancial e rápida de peso); 55% a 60% de carboidratos (10% a 15% simples), 30% de gordura (igualmente distribuídos entre gorduras saturadas, monoinsaturadas e poliinsaturadas) 10% a 15% de proteínas (0,8 a 1g/kg /peso, dependendo da função renal); 300mg/dia de colesterol; 10 a 15 gramas de fibras; suplementação de cálcio, vitamina D, ferro, complexo B, etc., quando indicado. Nos idosos com hipertensão arterial deve-se limitar a ingestão de sal em 6 gramas; naqueles com hipercolesterolemia a distribuição de ácidos graxos passa a ser: ácidos graxos saturados, $< 7\%$; poliinsaturados, $> 10\%$; monoinsaturados, $> 10\%$. Esse esquema deve ser feito preferencialmente por nutricionistas com experiência em diabetes. O esquema de contagem de carboidratos pode ser recomendado nos ocasionais casos de insulinoterapia intensificada.

2.5. Atividade física

Inúmeros estudos epidemiológicos e de intervenção têm demonstrado o benefício da atividade física aeróbica no tratamento e na prevenção do diabetes tipo 2. Pesquisas sobre os efeitos do exercício resistido no controle glicêmico são escassas e geralmente possuem importante componente aeróbico, o que torna a atividade física de difícil tolerância para os idosos com vida sedentária. Entretanto atividades de alta intensidade e baixa resistência podem ser mais toleráveis, com capacidade de aumentar a massa muscular e a captação de glicose.

A prescrição da atividade física deverá ser guiada pelas condições gerais do pacien-

te, por condicionamento físico, preferências, habilidades, limitações, como osteoartroses, artrites, tremores, seqüelas de AVC, DAC, etc. A avaliação cardiovascular deve incluir teste ergométrico, quando tolerado pelo paciente, para melhor programação da atividade física. Para os pacientes fisicamente impossibilitados de usar a esteira ou para aqueles com mais de um fator de risco, além do diabetes, pode-se optar por ecodoppler ou cintilografia miocárdica sob estresse farmacológico, realizada por especialistas da área.

2.6. Medicamentos

Alguns princípios básicos na terapia medicamentosa devem ser ressaltados antes do seu início:

- a) a hipoglicemia no idoso é mais freqüente e de maior gravidade do que nos indivíduos mais novos, portanto controle glicêmico rígido que envolva esse risco deve ser evitado;
- b) o idoso freqüentemente é portador de outras enfermidades como insuficiências 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.

2.7. Metformina

A metformina possui diferentes mecanismos de ação, sendo o principal deles a redução da produção hepática de glicose. A principal contra-indicação 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, constituem contra-indicação ao uso da metformina. Deve ser ressaltado que em idosos a dosagem de creatinina sérica é pouco sensível para o diagnóstico de insuficiência renal. Preconiza-se que pacientes com creatininas séricas superiores a $0,8\text{mg/dl}$ devem ter o teste de depuração da creatinina realizado, e valores inferiores a 60cc/minuto constituem contra-indicação ao uso de metformina.

É geralmente o primeiro medicamento de escolha em idosos diabéticos obesos ou com outras evidências de resistência insulínica au-

mentada (aumento da relação cintura abdominal/quadril, hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, lipoproteína de alta densidade [HDL] baixa). Metformina deve ser iniciada na dose de 500 a 850mg, uma vez ao dia, após o jantar, aumentando, se necessário, a cada duas semanas, na dose máxima de 2.550mg/dia (divididos em três doses), minimizando efeitos colaterais como diarreia e desconforto abdominal.

2.8. Sulfoniluréias

Seu principal mecanismo de ação é aumentar os níveis de insulina circulante através 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.

As sulfoniluréias de primeira geração, hoje representadas apenas pela clorpropamida, devem ser evitadas nos 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 devem, entretanto, ser utilizadas em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática. Podem ser usadas 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 < 300mg/dl).

Naqueles tratados com metformina na dose máxima e controle glicêmico ainda inadequado, a adição da sulfoniluréia constitui uma ótima opção terapêutica. Inicia-se glimepirida na dose de 1mg ao dia, aumentando-a até a dose máxima de 6mg, uma vez ao dia, antes da principal refeição do dia. A gliclazida pode também ser usada em dose única na sua forma de liberação lenta, inicialmente 30mg, podendo alcançar 120mg ao dia em idosos hígidos. Também existe disponível a associação metformina/glibenclamida em comprimidos únicos, com proporções variáveis dos dois componentes.

2.9. Glitazonas

A pioglitazona e a rosiglitazona possuem perfis de ação semelhantes, denominados sen-

sibilizadores insulínicos por aumentar a sensibilidade insulínica no músculo e no tecido adiposo através do efeito sinérgico nos receptores ativados pelo proliferador de peroxissomos (PPAR-gama). A exemplo da metformina, podem ser usadas como primeiro medicamento nos pacientes com resistência insulínica aumentada, como monoterapia ou associados a metformina. Persistindo a hiperglicemia, pode ser acrescentado um terceiro medicamento, sulfoniluréia, glinidas ou acarbose. A principal contra-indicação 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). Também não devem ser usadas em pacientes com insuficiência cardíaca estágio III ou IV. Sugere-se cautela quando usadas em associação com insulina pelo maior risco de descompensação miocárdica por sobrecarga de volume circulante. A rosiglitazona é usada em dose única que varia entre 15 e 45mg/dia (comprimidos de 15, 30 e 45mg), enquanto a dose de pioglitazona está entre 2 e 8mg (comprimidos de 4 e 8mg), recomendando-se que doses maiores sejam divididas em duas tomadas. Transaminases séricas devem ser monitoradas e o medicamento, suspenso se seus valores alcançarem níveis acima de três vezes o limite superior da normalidade.

Existe também a associação fixa de rosiglitazona com metformina.

2.10. Acarbose

A acarbose é um inibidor da enzima alfa-glicosidase, cujo mecanismo de ação é o de atrasar a absorção pós-prandial da glicose, atenuando assim a hiperglicemia pós-prandial. Deve ser evitada em pacientes portadores de doenças intestinais ou predispostos a obstrução intestinal, duas situações frequentes na população idosa. A sua tolerância também é reduzida devido aos frequentes efeitos colaterais, como flatulências, cólicas abdominais, diarreia ou constipação, mais comum e menos tolerada pelos pacientes mais velhos.

Sua principal indicação é o tratamento da hiperglicemia pós-prandial, usada com as refeições nas doses de 50 a 100mg (uma, duas ou três vezes ao dia). Raramente usada como monoterapia, na maioria das vezes é associada a metformina, que também possui efeitos

colaterais gastrintestinais, diminuindo ainda mais a sua aceitabilidade pelo paciente. Tem sido descrito aumento das transaminases hepáticas em raras ocasiões, sendo, portanto, prudente o monitoramento dessas enzimas nos primeiros meses do tratamento.

2.11. Glinidas

Repaglinida e nateglinida são as duas principais glinidas a exercerem seus efeitos biológicos de maneira semelhante à das sulfoniluréias, estimulando a produção e a secreção de insulina pelas células beta. Entretanto a ligação das glinidas aos receptores das subunidades regulatórias (SUR) 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 120mg por refeição, enquanto que a da repaglinida varia entre 0,5 e 4mg por refeição. As grandes vantagens do seu uso nos idosos diabéticos são a baixa prevalência de hipoglicemia e a boa tolerabilidade, além de poderem ser usadas em insuficiências renal ou hepática leves a moderadas.

2.12. Insulina

As dificuldades no seu manuseio, o receio de hipoglicemias e inúmeros falsos conceitos fazem com que o seu uso seja frequentemente adiado. Pacientes com hiperglicemia acima de 280mg/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, podendo então a insulina ser suspensa e a euglicemia ser mantida com antidiabéticos orais. Se nos pacientes tratados com associação de dois ou três antidiabéticos orais houver, mesmo assim, persistência de glicemias elevadas, deve-se iniciar a insulino terapia. 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 trata-

mento e ao monitoramento glicêmico capilar. Inicia-se quase sempre com insulina de ação intermediária (*neutral protamine Hagedorn* [NPH]) ao deitar, ou com os análogos de ação prolongada (glargina ou detemir) pela manhã, na dose de 10 a 20 unidades. O reajuste das doses deve ser feito em intervalos de três

a quatro dias, com base principalmente nos resultados das glicemias capilares e na presença de hipoglicemias. Na persistência de hiperglicemia, uma segunda dose de NPH antes do café da manhã ou de detemir à noite deve ser utilizada, e, no caso da glargina, a dose matinal deve ser titulada. Nos pacientes com

bom controle da glicemia de jejum, mas com elevação das pós-prandiais, deve-se adicionar insulina de ação rápida (regular) ou ultra-rápida (lispro ou asparte) antes das refeições. Raramente haverá necessidade de esquemas mais complexos envolvendo três ou mais injeções (esquema intensificado).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2005, Position Statement, Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: S4-S36.
2. 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.
3. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvani 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: 2335-441.
4. Castaneda C. Type 2 diabetes mellitus and exercise. *Rev Nutr Clin Care*. 2001; 3: 349-58.
5. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med*. 1995; 333: 541-9.
6. 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.
7. Fonesca V, Wall J. Diet and diabetes in the elderly. *Clin in Geriatr Med*. 1995; 11: 613-24.
8. Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine Hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003; 138(12): 952-9.
9. 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.
10. Graal MB, Wolfenbuttel BHR. The use of sulfonylureas in the elderly. *Drugs Aging*. 1999; 15: 471-81.
11. Honkola A, Forsen T, Eriksson J. Resistance training improves the metabolic profile in individuals with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 1997; 34: 245-8.
12. Jennings PE. Oral hypoglycaemics: considerations in older patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs Aging*. 1997; 10: 323-31.
13. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*. 1999; 53: 1937-42.
14. Rajagopalan R, Perez A, Ye Z, Khan M, Murray FT. Pioglitazone is effective therapy for elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs Aging*. 2004; 21(4): 259-71.
15. Rosenstock J. Management of type 2 diabetes mellitus in the elderly: special considerations. *Drugs Aging*. 2001; 18: 31-44.
16. Rubin C, Egan J, Schneider R. Pioglitazone 014 Study Group: combination therapy with pioglitazone and insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999; 48(suppl. 1): A110.
17. 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.
18. Wolfenbuttel BH, Sels JP, Rondas-Colbers GJ, Menheere PP, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Comparison of different insulin regimens in elderly patients with NIDDM. *Diabetes Care*. 1996; 19: 1326-32.
19. Yki-Jarvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;

Crises hiperglicêmicas agudas no DIABETES MELLITUS

1. INTRODUÇÃO

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 (DM) tipos 1 e 2. É importante salientar que durante muitos anos a CAD foi considerada uma complicação específica do DM tipo 1. Recentemente a literatura tem demonstrado vários relatos de CAD em indivíduos com DM tipo 2. Apesar de haver algumas diferenças significantes entre essas duas complicações, como, por exemplo, desidratação mais acentuada, sódio com tendência a elevação durante o tratamento, glicemia mais elevada e leve cetonúria no EHH, a fisiopatologia, as manifestações clínicas e o tratamento são similares. Em centros de excelência a taxa de mortalidade para CAD é < 5%, enquanto para o EHH ainda continua elevada, sendo ao redor de 15%. O prognóstico de ambas depende das condições de base do paciente, com piora sensível em idosos, gestantes e portadores de doenças crônicas⁽¹⁻⁹⁾.

2. 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 temos que valorizar outros fatores importantes, tais como acidente vascular cerebral (AVC), ingestão excessiva de álcool, pancreatites, infarto

agudo do miocárdio (IAM), traumas e uso de drogas lícitas e ilícitas. Em jovens, distúrbios psiquiátricos acompanhados de irregularidades na condução da dieta ou no uso diário de insulina podem contribuir para episódios recorrentes de CAD. O uso crescente de compostos denominados antipsicóticos atípicos, entre os quais a clozapina, a olanzapina e a risperidona, podem desencadear quadros de DM, inclusive com CAD. Atualmente, com o uso mais freqüente de bombas de infusão contínua subcutânea de insulina ultra-rápida tem-se observado incidência significativa de CAD. Isso pode ocorrer devido à obstrução parcial ou total do cateter provocando redução aguda de infusão de insulina. Vale lembrar que em pacientes diabéticos do tipo 1 recém-diagnosticados a descompensação costuma ser mais prolongada e mais grave. Idosos diabéticos ou que desconhecem o diagnóstico de DM, com processos infecciosos subclínicos ou limitações do autocontrole podem evoluir mais facilmente com EHH^(1, 10-20).

3. PATOGÊNESE

O processo de descompensação metabólica na CAD é mais bem compreendido do que no EHH, embora os mecanismos básicos de ambas as situações sejam similares. Fundamentalmente, o que ocorre é a redução na concentração efetiva de insulina circulante associada à liberação excessiva de hormônios contra-reguladores, entre os quais o glucagon, as catecolaminas, o cortisol e o hormônio de crescimento (GH). Em resumo, essas alterações hormonais na CAD e no EHH de-

sencadeiam aumento da produção hepática e renal de glicose e redução de sua captação nos tecidos periféricos insulinosensíveis, resultando assim em hiperglicemia e consequente hiperosmolalidade no espaço extracelular. Portanto, a hiperglicemia é resultante de três mecanismos, ou seja: ativação da gliconeogênese, ativação da glicogenólise e redução da utilização periférica de glicose. Ainda, a combinação de deficiência de insulina com o aumento de hormônios contra-reguladores provoca a liberação excessiva de ácidos graxos livres do tecido adiposo (lipólise), que no fígado serão oxidados em corpos cetônicos (B-hidroxibutírico e acetoacético) resultando em cetonemia e acidose metabólica. Por outro lado, no EHH a concentração de insulina que é inadequada para facilitar a utilização de glicose nos tecidos periféricos insulinosensíveis é suficiente para prevenir a lipólise acentuada e a cetogênese que normalmente acontece na CAD. Finalmente, em ambas as situações, na CAD e no EHH, observamos glicosúria de grau variável, diurese osmótica, perda de fluidos e eletrólitos, principalmente sódio e potássio^(1, 21, 22).

4. DIAGNÓSTICO

4.1. História e exame físico

Os quadros clínicos da CAD e do EHH apresentam evolução lenta e progressiva dos sinais e sintomas de diabetes descompensado. Entre eles poliúria, polidipsia, perda de peso, náuseas, vômitos, sonolência, torpor e finalmente coma, ocorrência mais comum no EHH. Ao exame físico, na presença de acidose, podemos observar a hiperpnéia, e em situações mais graves, a respiração de Kussmaul. Também ocorrem desidratação com pele seca e fria, língua seca, hipotonia dos globos oculares, extremidades frias, agitação, fácies hiperemiada, hipotonia muscular, pulso rápido e pressão arterial variando do normal até o choque. 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 ocorre dilatação, atonia e estase gástrica agravando o quadro de vômitos. O atraso no início do tra-

tamento da acidose e da desidratação pode evoluir com choque e morte^(1, 23).

4.2. Achados laboratoriais

A avaliação laboratorial inicial de pacientes com CAD e com EHH deve incluir a determinação de glicose plasmática, uréia/creatinina, cetonemia, eletrólitos com ânion *gap*, osmolalidade, análise urinária, cetonúria, gasometria, hemograma e eletrocardiograma (ECG). Quando necessário, solicitar RX de tórax e culturas de sangue e urina. Os critérios diagnósticos para CAD são: glicemia > 250mg/dl; pH arterial < 7,3; bicarbonato sérico < 15mEq/l e graus variáveis de cetonemia e cetonúria. Para o EHH são glicemia geralmente > 600mg/dl; osmolalidade sérica > 330mOsm/kg e ausência de cetoacidose grave. Além disso, pH sérico ≥ 7,3, bicarbonato > 18mEq/l e discretas cetonemia e cetonúria. A maioria dos pacientes com crises hiperglicêmicas agudas se apresenta com leucocitose (20 e 30 mil células/mm³) devido à intensa atividade adrenocortical. O sódio sérico geralmente é baixo na CAD pela transferência osmótica de líquidos do intra para o extracelular, vômitos e perda renal associada aos corpos cetônicos. No diagnóstico da CAD o potássio sérico pode estar elevado (acidose), normal ou baixo, dependendo das reservas prévias intra e extracelulares e exige muito cuidado durante o tratamento pelo risco de arritmias ou até parada cardíaca. Os valores de fosfato podem estar normais ou elevados apesar da deficiência corporal total. Os níveis elevados de uréia e creatinina refletem a depleção de volume intravascular. Outros achados comuns são a hipertrigliceridemia e a hiperamilasemia, que quando acompanhadas de dor abdominal podem sugerir o diagnóstico de pancreatite aguda^(1, 5, 7).

Cálculos bioquímicos:

- para ânion *gap*: $[Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)] = 7-9mEq/l$;
- osmolalidade total: $2 \times [Na^+ (mEq/l)] + glicose (mg/dl)/18 + uréia (mg/dl)/6 = 285mOsm/kgH_2O$.

4.3. Diagnóstico diferencial

Cetose de jejum, cetoacidose alcoólica, acidose pelo uso de medicamentos como

salicilatos e metformina e outras causas de acidose com ânion *gap* elevado, tais como na acidose láctica e na insuficiência renal crônica. Essas situações são facilmente confirmadas pela história clínica e pela glicose sérica^(1, 24).

5. TRATAMENTO

As metas do tratamento das crises hiperglicêmicas agudas são: a) cuidados com as vias aéreas superiores e, em casos de vômitos, indicação de sonda nasogástrica; b) correção da desidratação; c) correção dos distúrbios eletrolíticos e ácido-básicos; d) redução da hiperglicemia e da osmolalidade; e) identificação e tratamento do fator precipitante.

Para a correção da desidratação, na ausência de comprometimento das funções cardíaca e renal deve ser indicada solução salina isotônica (NaCl a 0,9%), em média 15 a 20ml/kg/hora, buscando-se rapidamente expansões intra e extracelular. A escolha subsequente de fluidos depende dos eletrólitos séricos e da diurese. Quando o sódio está normal ou elevado (> 150mEq/l) deve-se indicar solução salina hipotônica (NaCl 0,45% em média 4 a 14ml/kg/hora). Com a função renal normal deve-se iniciar infusão de 10 a 15mEq de KCl/hora com o objetivo de manter o potássio sérico entre 4 e 5mEq/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. Para corrigir a hiperglicemia e a acidose inicia-se a reposição insulínica.

Os pontos de discussão em relação à insulino terapia (insulina regular ou análogos ultra-rápidos) são as doses (altas *versus* baixas) e as vias de administração: subcutânea (SC), intramuscular (IM) ou infusão intravenosa contínua. Atualmente o uso de baixas doses é consenso em todos os casos de CAD e EHH, e a via de escolha é a infusão intravenosa contínua de insulina regular ou análogos ultra-rápidos com dose média de 0,1U/kg/hora (5 a 7U/hora), embora vários estudos desde a década de 1970 demonstrem a mesma eficácia e segurança pelas vias SC ou IM/hora. A expectativa de queda da concentração de glicose com baixas doses

de insulina é em média de 50 a 75mg/dl/hora. Quando a concentração de glicose na CAD atingir 250mg/dl e no EHH, 300mg/dl, pode ser iniciado o esquema de insulinização SC com insulina regular ou análogos

ultra-rápidos a cada quatro horas. Os critérios de controle da CAD incluem glicemias < 200mg/dl, bicarbonato sérico > 18mEq/l e pH > 7,3. Assim que o paciente conseguir se alimentar iniciar o uso de insulina basal

associado a múltiplas injeções de insulina regular ou análogos ultra-rápidos. A utilização de bicarbonato na CAD é controversa, mas a literatura considera prudente o uso em baixas doses quando o pH estiver < 7,1 (cálculo sugerido: bicarbonato = peso corporal x 0,3 x excesso de base/2). Em relação ao uso de fosfato na CAD, vários trabalhos prospectivos e randomizados não conseguiram provar efeito benéfico^(1, 8, 25-31).

6. COMPLICAÇÕES

As complicações mais comuns da CAD e do EHH são hipoglicemia, hipopotassemia e edema cerebral, complicação rara no adulto mas que pode evoluir com herniação de tronco cerebral e parada respiratória^(1, 23, 32, 33).

TABELA – Principais recomendações (graus) e níveis de evidências

Recomendações	Grau	Nível de evidência
CAD/EHH grave (insulina intravenosa contínua é o tratamento de escolha)	A	1
CAD/EHH leve ou moderada (insulina IM ou SC h/h é o tratamento de escolha)	A	1
Uso de bicarbonato de sódio na CAD com pH > 7,1	C	2
Uso de fosfato é recomendado na CAD/EHH	B	2
Correção gradual de glicemia e osmolalidade pode evitar edema cerebral	B	3
Tratamento da desidratação da CAD com solução salina isotônica	A	1

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JJ, et al. Hyperglycemic crises in diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27 Suppl 1: S94-102.
- Umpierrez GE, Casais MMC, Gebhart SSP, Mixon PS, Clark WS, Phillips LS. Diabetic ketoacidosis in obese African-Americans. *Diabetes*. 1995; 44: 790-5.
- 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.
- Balasubramanyam A, Zern JW, Hyman DJ, Pavlik V. New profiles of diabetic ketoacidosis: type 1 and type 2 diabetes and the effect of ethnicity. *Arch Intern Med*. 1999; 159: 2317-22.
- Malone ML, Gennis V, Goodwin JS. Characteristics of diabetic ketoacidosis in older versus younger adults. *J Am Geriatr Soc*. 1992; 40: 1100-4.
- White NH. Diabetic ketoacidosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000; 29: 657-82.
- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JJ, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24: 131-53.
- 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.
- Kamalakkannan D, Baskar V, Barton DM, Abdu TAM. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Postgraduate Medical Journal*. 2003; 79: 454-7.
- Newton CA, Raskin P. Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 1925-31.
- Meyer JM, Dilip JV. Atypical antipsychotics and glucose deregulation: a systematic review. *Schizophrenia Research*. 2004; 71(2-3): 195-212.
- Leslie DL, Rosenheck RA. Incidence of newly diagnosed diabetes attributable to atypical antipsychotics medications. *Am J Psychiatry*. 2004; 161(9): 1709-11.
- Koller EA, Weber J, Doraiswamy PM, Schneider BS. A survey of reports of quetiapine-associated hyperglycemia and diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(6): 857-63.
- Nasrallah HA. Factors in antipsychotic drug selection: tolerability considerations. *CNS Spectr*. 2003; 8 Suppl 2: 23-5.
- Bui TP, Werther GA, Cameron FJ. Trends in diabetic ketoacidosis in childhood and adolescence: a 15-year experience. *Pediatr Diabetes*. 2002; 3(2): 82-8.
- Gin H, Renard E, Melki V, Boivin S, Schaepelynck-Belcar 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.
- Yared Z, Chiasson JL. Ketoacidosis and the hyperosmolar hyperglycemic state in adult diabetic patients. *Diagnosis and treatment*. *Minerva Med*. 2003; 94(6): 409-18.
- Lewis R. Diabetic emergencies: Part 2. Hyperglycaemia. *Accid Emerg Nurs*. 2001; 8(1): 24-30.
- Vanelli M, Chiarelli F. Treatment of diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Acta Biomed Ateneo Parmense*. 2003; 74(2): 59-68.
- Neu A, Willach A, Eehalt S, Hub R, Ranke MB. Diary Group Baden-Wuerttemberg. *Pediatr Diabetes*. 2003; 4(2): 77-81.
- Delaney MF, Zisman A, Kettyle WM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000; 29: 683-705.

22. Freire AX, Umpierrez GE, Afessa B, Latif KA, Bridges L, Kitabchi AE. Predictors of intensive care unit and hospital length of stay in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care.* 2002; 17: 207-11.
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. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JJ, et al. Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 Suppl 1: S109-17.
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, Ayyagari 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. Drop SL, Duval-Arnould JM, Gober AE, et al. Low-dose intravenous insulin infusion versus subcutaneous insulin injection: a controlled comparative study of DKA. *Pediatrics.* 1977; 59: 733-8.
29. Gonzalez-Villalpando C, Blachley JD, Vaughan GM, et al. Low- and high-dose intravenous insulin therapy for diabetic ketoacidosis. *JAMA.* 1979; 241: 925-7.
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. Haas RM, Hoffman AR. Treatment of diabetic ketoacidosis: should mode of insulin administration dictate use of intensive care facilities? *Am J Med.* 2004; 117: 357-8.
32. Edge J, Hawkins M, Winter D, Dunger D. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child.* 2001; 85: 16-22.
33. Glaser N, Banett P, McCaslin I, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med.* 2001; 344: 264-9.

Diagnóstico, classificação e tratamento das HIPOGLICEMIAS

1. DIAGNÓSTICO

1.1. Clínico

- Suspeita diagnóstica em pacientes com:
 - sintomas ou sinais sugestivos de hipoglicemia reversíveis após a alimentação ou administração de glicose. A tríade de Whipple evidencia que a origem dos sintomas é devida à hipoglicemia, sendo caracterizada pela reversão dos sintomas (confusão mental, alterações de personalidade, taquicardia, convulsão, estupor, coma, alterações visuais e sinais neurológicos locais) após administração de glicose;
 - glicemia de jejum < 50mg/dl;
 - pacientes com suspeita de neoplasia endócrina múltipla (NEM) do tipo 1;
 - recém-nascido de gestante diabética ou com sinais de hipoglicemia.

2. INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL

2.1. Hipoglicemia pós-absortiva (até 5h após as refeições)

- Determinar a glicemia na vigência dos sintomas ou, se não for possível, após refeição mista semelhante àquela que provoca os sintomas:
 - se a glicemia plasmática for > 50mg/dl na vigência de sintomas, considerar esses sintomas independentes da glicemia;
 - se a glicemia plasmática for < 50mg/dl, prosseguir a investigação com o teste de jejum prolongado.

- O teste oral de tolerância à glicose (TOTG) de 2h ou 3h não é útil na investigação de hipoglicemia pós-absortiva.

2.2. Hipoglicemia não-relacionada à alimentação

- Determinação de glicemia na vigência de sinais e sintomas de hipoglicemia: tem o objetivo de confirmar hipoglicemia, que pode ser definida como níveis < 45mg/dl no soro ou no plasma. Uma vez confirmada a existência de hipoglicemia, procede-se à investigação descrita a seguir, que, além de confirmar a hipoglicemia, tem o objetivo de esclarecer a etiologia.
- Determinação de glicose no soro ou no plasma e de insulina e peptídeo C no soro: colher sangue em jejum de 12h ou na vigência de sintomas e sinais sugestivos de hipoglicemia. Se glicemia < 40mg/dl e insulinemia < 6μUI/ml (radioimunoensaio [RIE]) ou < 3μUI/ml (imunofluorimetria [IFMA]), está confirmada a situação de hipoglicemia por hiperinsulinemia. Nessa situação temos as seguintes possibilidades:
 - hiperinsulinemia endógena: tumor de pâncreas produtor de insulina (insulinoma); nesidioblastose; hiperplasia de células beta; administração de sulfoniluréia (hipoglicemia factícia).
 - hipersulinemia exógena:
 - a) administração de insulina (hipoglicemia factícia). Nessa circunstância, analisar o valor do peptídeo C: se > 0,7ng/ml, há hiperinsulinemia endógena (pancreatopatia ou administração de sulfoniluréia). A administração

de sulfoniluréia só pode ser afastada pela determinação desses compostos no soro ou em seus metabólitos na urina. Quando isso não for possível, o diagnóstico é de exclusão;

b) presença de anticorpos antiinsulina ou seu receptor: se glicemia < 40mg/dl e insulinemia > 100µUI/ml com peptídeo C não-suprimido, investigar anticorpos antiinsulina; se glicemia < 40mg/dl e insulinemia > 6µUI/ml com peptídeo C suprimido, investigar hipoglicemia induzida por administração de insulina exógena ou pela presença de anticorpos anti-receptor de insulina (em geral o paciente apresenta acantose nigricante ou outra doença imunológica associada);

c) hipoglicemia não-dependente de insulina: se glicemia < 40mg/dl e insulina < 6µUI/ml (RIE) ou < 3µUI/ml (IFMA), hipoglicemia com hipoinsulinemia. Nessa situação consideram-se as seguintes possibilidades:

- insuficiência renal ou hepática grave;
- deficiência de hormônio do crescimento (GH), hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) ou cortisol, isolados ou em associação (determinar a concentração plasmática de cortisol, GH e fator de crescimento semelhante à insulina [IGF-I]);
- tumores extrapancreáticos produtores de IGF-II (em geral são tumores grandes, mesenquimais, mais frequentemente retroperitoneais, mas também podem estar presentes em fígado, pleura, pericárdio, etc.). Determinar a concentração plasmática de GH, IGF-I, IGF-II e suas proteínas transportadoras (IGFBPs).

Se após jejum de 12h a glicemia > 40mg/dl, deve-se realizar o teste de jejum prolongado.

2.3. Teste de jejum prolongado

É indicado quando o paciente não apresenta hipoglicemia espontânea. O teste do jejum prolongado, com duração de até 72h, pode desencadear resposta hipoglicêmica.

2.3.1. Procedimento

- Anotar o momento da última refeição;
- permitir a ingestão de líquidos não-calóricos, sem cafeína;
- no início do teste, coleta de sangue para determinação de glicemia, insulina e peptídeo C. Determinar a cetonúria;

- fazer a determinação de glicemia capilar a cada 6h, até que os níveis glicêmicos sejam < 60mg/dl. A partir de então se inicia a determinação de glicemia capilar com coleta de sangue para determinação de glicemia sérica a cada hora:

- quando a glicemia capilar for < 40mg/dl ou, também, o paciente estiver com sintomas de hipoglicemia, interromper o teste após colheita de duas amostras, ainda que em intervalo de minutos;

- administrar glucagon (1mg por via endovenosa [EV]) e colher amostras para dosagem de glicemia nos tempos 10, 20 e 30min.

- Ao interromper o teste, alimentar o paciente.

2.3.2. Interpretação

Mesmos valores de insulinemia (RIE: < 6µUI/ml ou IFMA < 3µU/ml). Se a dosagem de insulina não for elevada, dosar também a pró-insulina.

A maior parte dos pacientes com insulino-ma tem hipoglicemia nas primeiras 24h com cetonúria negativa. É necessária a dosagem de peptídeo C simultaneamente com a insulinemia em suspeita de hipoglicemia induzida

por insulina exógena. Durante a hipoglicemia, o peptídeo C deve ser < 0,7ng/dl.

No teste do glucagon, pacientes com insulino-ma têm elevação glicêmica > 25mg/dl. Tratando-se de pacientes com hipoglicemia após refeição mista e teste de jejum prolongado normal (72h), considerar o diagnóstico de síndrome de hipoglicemia pancreatogênica não-insulinoma (nesidioblastose) e proceder ao teste de estímulo de insulina através da injeção arterial de cálcio (Ca).

3. INVESTIGAÇÃO RADIOLÓGICA

- Tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) de abdome para avaliação de imagem pancreática.
- Ultra-sonografia endoscópica transesofágica.

Observação: em pacientes com diagnóstico de hipoglicemia dependente de insulina, investigar MEN 1 pela determinação de Ca, fósforo (P), paratormônio (PTH), prolactina (PRL), GH e IGF-I com avaliação radiológica da hipófise.

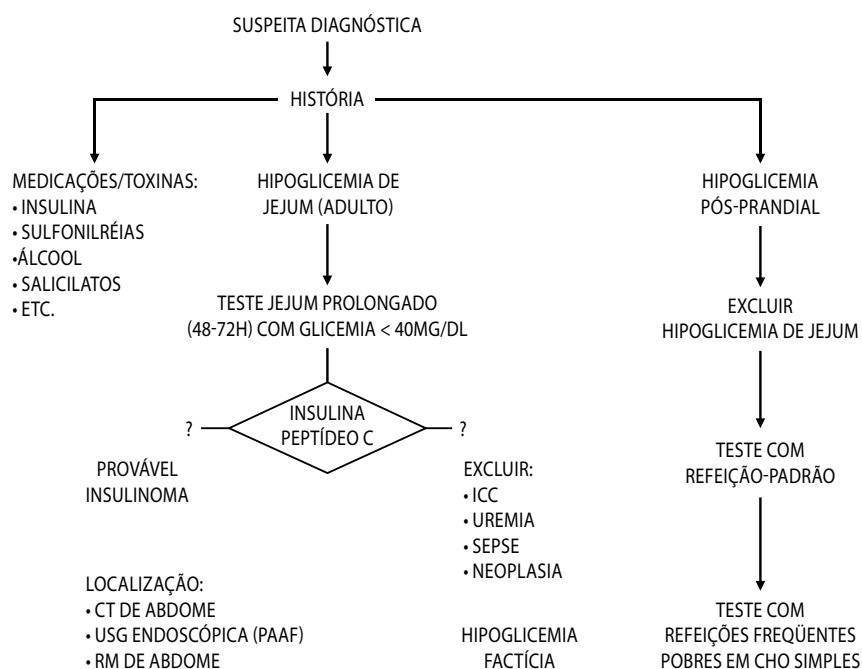


Figura – Fluxograma para avaliação de hipoglicemia

4. TRATAMENTO

O único tratamento efetivo para os insulinosomas é sua extirpação cirúrgica. Os insulinosomas são, geralmente, nódulos únicos (< 2cm de diâmetro), bem isolados e, algumas vezes, distribuídos pelo pâncreas. A cirurgia pancreática é associada a alta morbidade, principalmente se o ducto pancreático for comprometido. Por isso é essencial a localização pré-operatória da afecção.

A remoção cirúrgica do insulinooma é curativa em mais de 80% dos casos. Os tumores na cauda do pâncreas podem necessitar de esplenectomia concomitante e imunização antipneumocócica pré-operatória. A explo-

ração dos linfonodos locais é importante na avaliação da agressividade tumoral. O exame histopatológico não se correlaciona com a natureza biológica do tumor. Dez por cento dos insulinosomas são malignos e sua caracterização depende somente da comprovação de metástases hepáticas. Algumas vezes é possível evidenciar linfonodos acometidos localmente. Na ausência de metástases hepáticas, a ressecção dos linfonodos envolvidos é geralmente curativa. As metástases dos tumores de células beta comumente são pouco secretoras ou secretam hormônios diferentes dos encontrados na lesão primária.

O tratamento clínico dos insulinosomas limita-se ao uso de diazóxido, que pode inibir a

secreção insulínica em 50% dos casos com resposta inversamente proporcional à elevação de pró-insulina. O uso de diazóxido na dose de 400-600mg/d pode ser extremamente útil pré-operatoriamente ou em pacientes com risco cirúrgico. Os efeitos colaterais incluem retenção hidroeletrólítica e intolerância gastrointestinal, que podem ser minimizadas com a introdução gradual da medicação. Os análogos da somatostatina, com efetividade variável, são, ainda, considerados medicamentos de segunda escolha. Os análogos de somatostatina (SOM-230) com maior especificidade para a isoforma 5 do receptor de somatostatina (SSTR5) poderiam ser úteis, uma vez que estes tumores parecem expressar o SSTR5 em maior grau.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Whipple AO. The surgical therapy of hyperinsulinism. *J Int Chir.* 1938; 3: 237.
- Service FJ. Hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999; 28: 467.
- Marks V. Recognition and differential diagnosis of spontaneous hypoglycaemia. *Clin Endocrinol.* 1992; 37: 309.
- Merimee T, Tyson JE. Hypoglycemia in man. *Diabetes.* 1977; 26: 161.
- Katz LD, Glickman MG, Rapoport S, et al. Splanchnic and peripheral disposal of oral glucose in man. *Diabetes.* 1983; 32: 675.
- Cahill GF Jr. Starvation in man. *N Engl J Med.* 1970; 282: 668.
- Felig P, Marliss E, Owen E, Cahill GF Jr. Role of substrate in the regulation of hepatic gluconeogenesis in man. *Adv Enzyme Regul.* 1969; 7: 41.
- Felig P, Wahrin J, Sherwin R, Hendler R. Insulin and glucose in normal physiology and diabetes. *Diabetes.* 1976; 25: 1091.
- Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, et al. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms and cerebral dysfunction. *Am J Physiol.* 1991; 260: E67.
- Rizza RA, Cryer PE, Gerich JE. Role of glucagon, catecholamines, and growth hormone in human glucose counterregulation: effects of somatostatin and combined α - and β -adrenergic blockade on plasma glucose recovery and glucose flux rates following insulin-induced hypoglycemia. *J Clin Invest.* 1978; 64: 62.
- Field JB. Hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1989; 18: 27.
- Blackman JD, Towle VL, Lewis GF, et al. Hypoglycemic threshold for cognitive dysfunction in humans. *Diabetes.* 1990; 39: 828.
- Diabetes Complications and Control Trial Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Complications and Control Trial. *Diabetes.* 1997; 46: 271.
- Cryer P, Gerich J. Glucose counterregulation, hypoglycemia and intensive insulin therapy in diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1985; 313: 232.
- Gerich JE, Mokaw M, Veneman T, et al. Hypoglycemia unawareness. *Endocr Rev.* 1991; 12: 356.
- Comi RJ. Approach to adult hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1993; 22: 247.
- Malouf R, Brust JCM. Hypoglycemia: causes, neurological manifestations and outcome. *Ann Neurol.* 1985; 17: 421.
- Comi RJ, Gorden P, Doppman JL. Insulinoma. In: Go VL, Di Magno E, Gardner J, et al., editors. *The pancreas: biology, pathobiology and diseases.* New York: Raven Press, 1993. p. 979.
- Gorden P, Skarulis MC, Roach P, et al. Plasma proinsulin-like component in insulinoma: a 25-year experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80: 2884.
- Hirschberg B, Livi A, Bartlett DL, et al. 48h fast: the diagnostic test for insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85. In press.
- Rao PC, Taylor RL, Service FJ. Proinsulin by immunochemoluminometric assay for the diagnosis of insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 76: 1048.
- Doherty GM, Doppman JL, Shawker TH, et al. Results of a prospective strategy to diagnose, localize and resect insulinoma. *Surgery.* 1991; 110: 989.
- McMahon MM, O'Brien PC, Service FJ. Diagnostic interpretation of the intravenous tolbutamide test for insulinoma. *Mayo Clin Proc.* 1989; 64: 1481.
- Service FJ, O'Brien PC, Yao OP, Young WF. C peptide stimulation test: effects of gender, age, and body mass index; implications for the diagnosis of insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 74: 204.
- Krausz Y, Bar Ziu J, de Jong RB, et al. Somatostatin receptor scintigraphy in the management of gastroenteropancreatic tumors. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93: 66.
- Fuller PF, Erlich AR, Susil B, Zeimer H. Insulin gene expression in adult onset nesidioblastosis. *Clin Endocrinol.* 1997; 47: 245.
- Burnam W, McDermott MT, Borneman M. Familial hyperinsulinism presenting in adults. *Arch Intern Med.* 1992; 152: 2125.

28. Sanguenza O, Wei J, Isaacs CM. Pancreatic fibrosis with islet cell paraneoplastic hyperplastic proliferation as a cause of hypoglycemia. *Ann Intern Med.* 1997; 127: 1042.
29. Norton JA, Doherty GM, Fraker DL. Surgery for endocrine tumors of the pancreas. In: Go VL, Di Magno E, Gardner J, et al., editors. *The pancreas: biology, pathobiology and diseases.* New York: Raven Press, 1993. p. 997.
30. Berger M, Bordi C, Cuppers HJ, et al. Functional and morphological characterization of human insulinomas. *Diabetes.* 1983; 32: 921.
31. Kvols LK, Buck M, Moertel CG, et al. Treatment of metastatic islet cell carcinoma with a somatostatin analogue SMS20195. *Ann Intern Med.* 1987; 107: 162.
32. Moore TJ, Peterson LM, Harrington DP, Smith RJ. Successful arterial embolization of an insulinoma. *JAMA.* 1982; 248: 1353.
33. Daughaday WH, Emanuele MA, Brooks MH, et al. Synthesis and secretion of insulin-like growth factor II by a leiomyosarcoma with associated hypoglycemia. *N Engl J Med.* 1988; 319: 1434.
34. Seckl MJ, Mulholland PJ, Bishop AE, et al. Hypoglycemia due to an insulin-secreting small-cell carcinoma of the cervix. *N Engl J Med.* 1999; 341: 733.
35. Zapf J, Futo E, Froesch ER. Can "big" insulinlike growth factor II in serum of tumor patients account for the development of extrapancreatic tumor hypoglycemia? *J Clin Invest.* 1992; 90: 2574.
36. Chung J, Henry RR. Mechanisms of tumor induced hypoglycemia with intraabdominal hemangiopericytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 919.
37. Grunberger G, Weiner JL, Silverman R, et al. Factitious hypoglycemia due to surreptitious administration of insulin: diagnosis, treatment, and long-term follow-up. *Ann Intern Med.* 1988; 108: 252.
38. Taylor SI, Barbetti F, Accili D, et al. Syndromes of autoimmunity and hypoglycemia. Autoantibodies directed against insulin and its receptor. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1989; 18: 123.
39. Ichihara K, Shima K, Sarto Y, et al. Mechanism of hypoglycemia observed in a patient with insulin autoimmune syndrome. *Diabetes.* 1977; 26: 500.
40. Benson EA, Ho P, Wang C, et al. Insulin autoimmunity as a source of hypoglycemia. *Arch Intern Med.* 1984; 144: 2351.
41. Redmon B, Pyzdrowski KL, Elson MK, et al. Hypoglycemia due to an insulin binding monoclonal antibody in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 1992; 326: 994.
42. Greene HL, Ghishan FK, Brown B, et al. Hypoglycemia in type IV glycogenesis: hepatic improvement in two patients with nutritional management. *J Pediatr.* 1988; 112: 55.
43. Felig P, Brown WV, Levine RA, Klatskin G. Glucose homeostasis in viral hepatitis. *N Engl J Med.* 1970; 283: 1436.
44. Hoff AO, Vassilopoulou-Sellin R. The role of glucagon administration in the diagnosis and treatment of patients with tumor hypoglycemia. *Cancer.* 1998; 82: 1585.
45. Seltzer H. Drug-induced hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1989; 18: 163.
46. Kreisberg RA, Siegel AM, Owen CW. Glucose-lactate interrelationship: effect of ethanol. *J Clin Invest.* 1971; 50: 175.
47. Wajchenberg BL, Pereira VG, Pupo AA, et al. On the mechanism of insulin hypersensitivity in adrenocortical deficiency. *Diabetes.* 1964; 13: 169.
48. Hochberg Z, Hardoff D, Atias D, Spindel A. Isolated ACTH deficiency with transitory GH deficiency. *J Endocrinol Invest.* 1985; 8: 67.
49. McAulay V, Frier BM. Addison's disease in type 1 diabetes presenting with recurrent hypoglycaemia. *Postgrad Med. J.* 2000; 76: 230.
50. Féry F, Plat L, van de Borne, et al. Impaired counterregulation of glucose in a patient with hypothalamic sarcoidosis. *New Engl J Med.* 1999; 340: 852.
51. Lev-Ran A, Anderson RW. The diagnosis of postprandial hypoglycemia. *Diabetes.* 1981; 30: 996.
52. Palardy J, Havrankova J, Lepage R, et al. Blood glucose measurements during symptomatic episodes in patients with suspected postprandial hypoglycemia. *N Engl J Med.* 1989; 321: 1421.
53. Lefebvre PJ, Scheen AJ. The use of acarbose in the prevention and treatment of hypoglycemia. *Eur J Clin Invest.* 1994; 24 Suppl 3: 40.
54. Andreasen JJ, Orskov C, Holet JJ. Secretion of glucagonlike peptide-1 and reactive hypoglycemia after partial gastrectomy. *Digestion.* 1994; 55: 221.
55. Astles JR, Petros WP, Peters WP, Sedor FA. Artfactual hypoglycemia associated with hematopoietic cytokines. *Arch Pathol Lab Med.* 1995; 119: 713.
56. Sweeney BJ, Edgecombe J, Churchill DR, et al. Choreoathetosis/bullismus associated with pentamidine-induced hypoglycemia in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Neurol.* 1994; 51: 723.
57. McTague JA, Forney R Jr. Jamaican vomiting sickness in Toledo, Ohio. *Ann Emerg Med.* 1994; 23: 116.
58. Felig P, Cherif A, Minagawa A, et al. Hypoglycemia during prolonged exercise in normal men. *N Engl J Med.* 1982; 306: 895.
59. Garber AJ, Bier DM, Cryer PE, Pagliara AS. Hypoglycemia in compensated chronic renal insufficiency: substrate limitation of gluconeogenesis. *Diabetes.* 1974; 23: 982.

Aplicação de INSULINA

1. INTRODUÇÃO

A utilização da 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.

2. CONCENTRAÇÃO

A concentração das insulinas no mercado brasileiro é U-100, ou seja, 1ml = 100 unidades de insulina. Comercialmente elas se apresentam em frascos de 10ml (contendo 1.000 unidades) para utilização em seringas e em refis de 3ml (contendo 300 unidades) para utilização em canetas.

3. ARMAZENAMENTO

De acordo com a recomendação do fabricante os frascos fechados de insulina devem ser armazenados em geladeira (2° a 8°C), fora da embalagem térmica, na gaveta dos legumes ou na primeira prateleira mais próxima desta. A porta do refrigerador não é uma opção adequada, uma vez que existe 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. Observa-se ainda que na primeira opção o frasco deverá ser retirado 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 guardado em refrigeração, pois danificaria o instrumento. Também tem a validade de 30 dias.

3.1. Armazenamento de seringas preparadas

Quando a prescrição é de insulina NPH e/ou pré-mistura de NPH + R existe a possibilidade de preparo antecipado na seringa. Nessa situação devemos observar a recomendação de mantê-la refrigerada na posição horizontal, ou com a agulha voltada para cima, e utilizá-la no prazo máximo de 30 dias. Dessa forma não ocorrerá obstrução causada pelas partículas em suspensão. Antes da aplicação deve-se homogeneizar levemente a solução (passo importante).

Em qualquer outra preparação não se pode utilizar tal procedimento.

4. TRANSPORTE

O transporte de insulina obedece às recomendações do fabricante.

4.1. Transporte de curta duração (diário ou até 24h)

Deverá ser realizado em embalagem comum, respeitando-se os cuidados com luz solar direta, e sempre como bagagem de mão. Nunca deixar em porta-luvas, painel, bagageiro de carro ou ônibus; no avião deverá ser colocado embaixo do banco.

4.2. Transporte comercial

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 a sua inutilização.

5. INSTRUMENTOS DISPONÍVEIS PARA APLICAÇÃO

Os aparelhos disponíveis para aplicação de insulina são seringas, canetas injetoras e bombas de infusão.

5.1. Seringas

Devem ter escalas adequadas à concentração U-100.

- Com agulha removível: possuem em sua ponta um *espaço morto* contendo até 5UI de insulina que não é computada na escala numérica nem administrada ao paciente, mas a cada aplicação ocorre desperdício do produto. Essa seringa não pode ser utilizada caso a prescrição seja de mistura de insulina na mesma seringa, pois ocorreria erro na dosagem⁽¹⁾. De acordo com a técnica de mistura ocorreria uma superdosagem de insulina R ou UR (aproximadamente 5UI) e conseqüentemente, 5UI a menos de insulina NPH. Nesse caso a opção é realizar duas aplicações, e a agulha é de 12,7 x 0,33.

- Com agulha acoplada (fixa): tem apresentação em volume diferenciado, isto é, 30 unidades, 50 unidades e 100 unidades para prescrição de até 30, 50 e 100 unidades por aplicação, respectivamente⁽²⁾. Nas duas primeiras cada graduação representa uma unidade; na última, duas unidades. Nessas apresentações há mais opções em tamanho de agulhas: 12,7 x 0,33mm e 8 x 0,3mm⁽²⁾.

Devemos observar o índice de massa corpórea (IMC = peso/altura²) ao definir o tamanho da agulha a ser utilizada. Assim, crianças e adolescentes com qualquer IMC podem se beneficiar com as agulhas curtas (8 x 0,3mm), assim como os adultos com IMC < 25kg/m². Adultos com IMC > 25kg/m² deverão utilizar agulhas de 12,7 x 0,33mm⁽²⁾.

5.2. Canetas injetoras

São mais um instrumento que auxilia o paciente em suas aplicações de insulina, principalmente com o uso de múltiplas doses diárias (MDI). 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 dispomos de refis em quase todas as formulações e em volume de 3ml equivalentes a 300UI de insulina. Todas as canetas possuem um visor onde a dose de insulina prescrita é selecionada através 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 conveniência na aplicação, praticidade, precisão na dose, além da redução da hemoglobina glicada.

As misturas de insulinas não podem ser feitas pelo próprio paciente nas canetas injetoras, de modo que a utilização somente de caneta pode não diminuir o número de aplicação⁽³⁾.

- Agulha para caneta: as agulhas utilizadas em canetas possuem formato próprio e a sua escolha segue as orientações já citadas.

5.3. Bomba de infusão de insulina

Essa opção para aplicação de insulina está sendo apresentada em outro capítulo.

6. LOCAL DE APLICAÇÃO

As regiões mais recomendadas para aplicação de insulina subcutânea são⁽²⁾:

- abdome – regiões lateral direita e esquerda distantes 4-6cm da cicatriz umbilical;
- coxa – face anterior e lateral externa. Em adultos compreende a região entre 12 e 15cm abaixo do grande trocânter e de 9-12cm acima do joelho, numa faixa de 7 a 10cm 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 na prevenção de lipodistrofia, além de garantir melhor absorção.

Segundo as recomendações da Associação Americana de Diabetes (ADA) de 2005, devemos esgotar as possibilidades de aplicação em uma mesma região, distanciando as aplicações aproximadamente 2cm uma da outra. O rodízio de forma indiscriminada causa variabilidade importante na absorção, dificultando o controle glicêmico^(4,5).

A cada região atribui-se uma velocidade de absorção, sendo esta maior no abdome, seguido de braços, coxas e nádegas.

A prática esportiva aumenta o fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, a absorção torna-se mais rápida, portanto é desaconselhável a aplicação de insulina, naquele período, na região do corpo que será mais utilizada durante o exercício^(4,5).

A escolha do local de aplicação, assim como a devida orientação do rodízio, contribui positivamente para a absorção da insulina e deverá ser discutida e acordada junto ao paciente.

7. TÉCNICA DE APLICAÇÃO DE INSULINA COM SERINGA

Introdução de ar no frasco – deve-se introduzir no frasco a mesma quantidade de ar que a prescrita de insulina, antes da aspirá-la. Isso impede a formação de vácuo, facilita a aspiração e promove a retirada correta da dose^(1,4-6);

- prega cutânea – deve-se fazê-la antes de introduzir a agulha e soltá-la antes de injetar a insulina. Na prática clínica não se observa diferença de absorção mantendo-se a prega, desde que ela seja solta antes da retirada da agulha. Não deverá ser feita prega cutânea quando utilizadas agulhas de 5 e 6mm;

- tamanho da agulha – deverá ser avaliado pelo profissional segundo o IMC do paciente, conforme descrito anteriormente;

- ângulo de aplicação – deverá ser de 90 graus quando utilizado o tamanho adequado de agulha. Em alguns casos, após avaliação criteriosa do profissional, faz-se necessária a utilização do ângulo de 45 graus (adultos e crianças muito magros)⁽⁷⁾;

- aspiração após a introdução da agulha – é desnecessária quando se utiliza equipamento adequado⁽⁷⁾;

- reutilização de seringas e agulhas – a Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Medicamentos (DIMED) no Brasil, através da portaria nº 3 de 7/2/86, proíbe qualquer prática de reutilização descartável em serviço hospitalar público ou privado, porém nenhuma legislação vigente cita essa prática em nível doméstico. Alguns estudos isolados mostram que, considerando-se alguns critérios, nem todos os pacientes apresentam problemas relacionados ao reúso. A ADA descreve essa prática com base nos aditivos bacteriostáticos (fenol e metacresol) con-

tidos no frasco de insulina que inibem o crescimento bacteriano no frasco, porém não existe normatização legal a respeito⁽¹⁾. Em situações de extrema necessidade, a técnica asséptica deverá ser rigorosamente observada: higiene correta das mãos, uso do álcool a 70% para desinfecção da borracha do frasco e da pele e acondicionamento da seringa reencapada, sem lavá-la em água corrente ou passar álcool, em local limpo e seco ao abrigo do sol; aspirar pequena quantidade de ar para evitar a obstrução da agulha. Esses pacientes deverão ser rigorosamente observados quanto à presença de rubor, calor e edema no local da aplicação⁽¹⁾. O profissional de saúde deverá enfatizar junto ao paciente que o risco de infecção ao reutilizar a seringa é real e que tal situação instalada colaborará para episódios de hiperglicemias;

- descarte do material utilizado – o descarte de material perfurocortante 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 existe a inconveniência no momento da colocação 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, ficando a critério do profissional de saúde e do usuário encontrar soluções para minimizar os riscos de contaminação e acidentes.

8. TÉCNICA DE APLICAÇÃO: ASPECTOS PRÁTICOS^(4, 6-7)

- Lavar cuidadosamente as mãos;
- reunir todo o material necessário, ou seja, insulina prescrita, seringa com agulha e algodão embebido em álcool 70%;
- homogeneizar a suspensão de insulina NPH rolando o frasco com movimentos interpalmares suaves, tomando o cuidado de não agitar o frasco vigorosamente;
- proceder à desinfecção da borracha do frasco de insulina com algodão embebido em álcool 70%;
- retirar o protetor do êmbolo, mantendo o protetor da agulha;
- puxar 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;

- retirar o protetor da agulha e injetar o ar dentro do frasco de insulina, previamente desinfetado, pressionando o êmbolo até o seu final;
- sem retirar a agulha, posicionar o frasco de cabeça para baixo e puxar o êmbolo até a dose prescrita; tomando o cuidado de não tocar a parte interna do êmbolo;
- se houver presença de bolhas de ar é possível eliminá-las golpeando-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 que falta. 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.

9. TÉCNICA DE APLICAÇÃO: MISTURA DE INSULINA^(4, 6)

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 as insulinas pré-misturadas, porém muitas vezes em concentrações que não são adequadas para a necessidade.

Não são todas as formulações que podem ser associadas em uma mesma seringa, e quando isso é possível devemos obedecer aos seguintes critérios:

- mistura de NPH + regular – pode ser utilizada imediatamente ou armazenada em refrigerador para uso em 30 dias;
- mistura de NPH + ultra-rápida – deverá ser utilizada imediatamente após o preparo;
- mistura de regular + lenta – não tem indicação;
- glargina ou detemir + qualquer outra insulina – não tem indicação.

Descreveremos a seguir a técnica correspondente ao procedimento:

- injetar o ar correspondente à dose prescrita de insulina NPH no frasco de insulina NPH;
- retirar a agulha do frasco sem aspirar a insulina NPH;
- injetar o ar correspondente à dose prescrita de insulina R no frasco de insulina R e retirar a dose;
- introduzir novamente a agulha no frasco de insulina NPH, no qual o ar foi previamente injetado, e puxar o êmbolo até a marca correspondente à soma das doses das duas insulinas.

Se a retirada foi maior que a necessária, em hipótese alguma o excesso deve ser devolvido ao frasco. Descartar as insulinas e reiniciar o procedimento.

10. TÉCNICA DE APLICAÇÃO COM CANETAS INJETORAS⁽³⁾

- Retirar a tampa da caneta;
- desrosquear a caneta, separando-a em duas partes (corpo e parte mecânica);
- girar o parafuso interno até ficar completamente dentro da parte mecânica;
- acomodar o refil de insulina no corpo da caneta;
- rosquear de forma estanque a parte mecânica ao corpo da caneta;
- rosquear a agulha para a caneta na ponta do refil;
- selecionar duas unidades e pressionar completamente o botão injetor, repetir a operação até o aparecimento de uma gota de insulina na ponta da agulha;
- selecionar o número de unidades de insulina necessárias;
- introduzir a agulha no subcutâneo;
- pressionar o botão injetor;
- após a administração, aguardar cinco segundos antes de retirar a agulha;
- retirar a agulha, pressionar o local por mais cinco segundos;
- retirar e descartar a agulha utilizada;
- recolocar a tampa da caneta;
- guardar a caneta em uso em temperatura ambiente (nunca poderá ser guardada no refrigerador).

Observação: se a insulina for de aparência leitosa deve-se homogeneizar a solução antes da aplicação, fazendo movimentos de pêndulo suavemente.

11. CONCLUSÃO

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.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grossi SAA. Aspectos práticos da administração de insulina com seringas. *Terapêutica em Diabetes*. 2004; 9(31): 1-3.
2. Diabetes sem mistério: conforto e segurança na aplicação de insulina. Centro BD de Educação em diabetes, s./d.
3. Ferreira SRG. Análise crítica do uso de canetas injetoras de insulina. Aventis Pharma, 2001.
4. 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.
5. American Diabetes Association. Insulin administration. *Diabetes Care*. 2004; 27 Suppl 1: s106-7.
6. Grossi SAA. Tratamento insulino terapêutico da pessoa com diabetes mellitus. In: Duarte YAO, Diogo MJD. Atendimento domiciliar: um enfoque gerontológico. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 336-47.
7. American Diabetes Association. Insulin Administration. *Diabetes Care*. 2004; 27 Suppl 1: S106-S9.
8. 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. Chicago, Illinois: Port City Press; 1998. p. 297-362.
9. Dills DG. Novos aspectos da terapêutica com insulina no diabetes tipo 1 e tipo 2. *Current Diabetes Reports Latin America*. 2002; 1(2): 125-32.
10. Waldhäusl W. New insulins and insulin therapy: needs and reality. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999; 107 Suppl 2: S44-S51.
11. Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and the progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329: 977-8.
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 351: 837-53.

Tratamento com INSULINA em pacientes internados

1. INTRODUÇÃO

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. É estimado que o gasto na internação de pacientes com diabetes é 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 sabiam de seu diagnóstico anteriormente a essa internação.

Os principais fatores que influenciam o controle da glicemia em pacientes hospitalizados são o aumento dos hormônios contra-reguladores, 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 o eventual uso de medicação com ação hiperglicemiante, como o uso de corticosteróides 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 for maior que 220mg/dl.

A manutenção da hiperglicemia está associada com piora na evolução e diversos estudos mostram que a infusão de insulina melhora a função fagocitária neutrofílica em 75%, quando em comparação com 47% num grupo controle. A manutenção dos valores de glicemia inferiores a 200mg/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, o evento cardiovascular.

2. PROTOCOLO DE INSULINIZAÇÃO PARA O PACIENTE SEM ALIMENTAÇÃO POR VIA ORAL

O método preferencial de tratamento da hiperglicemia do paciente diabético que não está com alimentação por via oral (VO) é a infusão de insulina constante ou, alternativamente, o uso de insulina glargina por via subcutânea. A técnica de insulinização contínua pode utilizar bomba de infusão ou via endovenosa usando 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 uma infusão de glicose endovenosa para reduzir a probabilidade de hipoglicemia e, ainda, usar um algoritmo individualizado da velocidade de infusão. Um protocolo bastante utilizado é o de Watts, resumido na **Tabela⁽¹⁾**.

Para casos mais simples e alimentação parenteral poderá ser utilizado o esquema de insulinização com insulina glargina e eventual acréscimo de regular ou ultra-rápida, conforme o perfil glicêmico realizado a cada 2 ou 4 horas.

3. PROTOCOLO DE INSULINIZAÇÃO PARA PACIENTE EM ALIMENTAÇÃO POR VIA ORAL

Para pacientes que já estavam em esquema de insulinização e estiverem bem controlados pode ser mantido 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 1U/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

TABELA – Protocolo de Watts resumido

- Glicose a 5% com 20mEq de KCl por litro infundido na velocidade de 100ml/hora
- Insulina regular ou ultra-rápida 1,5U/hora endovenosa
- Avaliar glicemia a cada 2 horas e controlar conforme o esquema: se < 80mg/dl, diminuir a insulina para 0,5U/hora e administrar 25ml de glicose a 50%; se entre 80 e 119, apenas diminuir a insulina para 0,5U/hora; se entre 120 e 180, não alterar; se entre 180 e 240, aumentar a insulina em 0,5U/hora; e se > 240, aumentar em 0,5/hora e infundir 8U em bolo

À medida que o processo infeccioso se resolver as necessidades de insulina diminuirão, havendo então necessidade de reavaliar o esquema terapêutico a todo momento

muito utilizado é o de insulina intermediária (*neutral protamine Hagedorn* [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 ultra-rápida. Usualmente usam-se 5U de insulina regular pré-refeição. Se a glicemia se mantiver em 80-100mg/dl, diminuir em 1U. Se entre 101 e 150, não alterar a dose; se entre 151 e 200, aumentar em 1U; se entre 201 e 250, aumentar em 2U, se entre 251-300, aumentar em 3U; e se superior a 300, acrescentar 4U e avaliar o nível de cetonemia. As glicemias de jejum e pré-jantar devem ser aumentadas ou diminuídas em 2-4U, 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⁽¹⁾.

4. 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 pode ocorrer períodos longos de jejum, alimentação parenteral ou concomitância com fatores hiperglicemiantes. A metformina também deve ser suspensa pela possibilidade de concomitância com infecções, falência cardíaca, uso de contrastes radiológicos, situações essas associadas com o risco de acidose láctica. O uso de tiazolidinedionas também deve ser evitado pela possibilidade de associação com falência cardíaca e risco de retenção hídrica. Deve ser lembrado que os efeitos metabólicos desses medicamentos podem levar semanas para aparecer e também continuam agindo por semanas após sua descontinuação^(2,3).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lebovitz HE. Rationale for management of hyperglycemia. In: Lebovitz HE, editor. Therapy for diabetes mellitus and related disorders. ADA, 1998. p. 118.
2. Milech A, Oliveira JEP. In: Coronho, Petroianu, Matos Santana, Pimenta, editors. Diabetes mellitus tipo 2: tratamento, medicação hipoglicemiante: tratado de endocrinologia e cirurgia endócrina. 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. P. Diabetes Metab Res Rev. 2002; 18: 273-85.

Preparo pré e pós-operatório do paciente com DIABETES MELLITUS

1. INTRODUÇÃO

Mais de 50% dos pacientes diabéticos têm chance de serem submetidos a alguma cirurgia pelo menos uma vez na vida^(1, 2).

Um grupo observou o risco de mortalidade 1,5 vez maior em pacientes diabéticos⁽³⁾. Por outro lado, outros grupos mostraram não haver diferença na mortalidade em pacientes diabéticos submetidos a cirurgia de revascularização coronariana^(4, 5).

Avaliações mais recentes mostraram redução da mortalidade em pacientes diabéticos submetidos a cirurgia cardíaca quando em tratamento insulínico intensivo^(6, 7, 8).

Tal observação também foi evidenciada em outras séries: pacientes infartados, diabéticos ou não, submetidos a angioplastia primária, em tratamento insulínico intensivo, mostraram uma redução de cerca de 30% na mortalidade⁽⁹⁾. Resultados semelhantes foram encontrados por Van den Berghe, que avaliou mais de 1.500 pacientes, diabéticos ou não, internados em UTI, em sua grande maioria em pós-operatório imediato e também submetidos a esquema insulínico intensivo, com redução significativa de morbimortalidade⁽¹⁰⁾.

2. COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS

O estresse cirúrgico pode desencadear cetose e cetoacidose, que por sua vez pode

ocasionar outras condições, tais como desequilíbrio hidroeletrólítico e distensão abdominal, podendo inclusive sugerir a necessidade de nova intervenção.

Por outro lado o risco de hipoglicemia, em consequência do jejum prolongado ou mesmo como complicação da insulinização intensiva, também é outra complicação possível.

O diabetes mal controlado predispõe a uma pior resposta à infecção. A hiperglicemia altera a função leucocitária, especialmente a quimiotaxia e a fagocitose, aumenta o risco de sangramento e prejudica os processos inflamatório e de cicatrização. Também induz estresse oxidativo e trombose^(11, 12).

As complicações anestésicas (arritmias, hipotensão e depressão respiratória) e as cardíacas (infarto agudo do miocárdio [IAM] e edema agudo do pulmão [EAP]) merecem toda a atenção durante o procedimento cirúrgico, bem como no pós-operatório (**Tabela 1**).

3. ALTERAÇÕES METABÓLICAS

O trauma cirúrgico que se inicia na indução anestésica acarreta efeitos metabólicos, como aumento dos hormônios da contra-regulação, catecolaminas, cortisol, glucagon e hormônio do crescimento (GH) (**Tabela 2**).

TABELA 1 – Complicações cirúrgicas em diabéticos

1. Metabólicas
▪ Hiperglicemia
▪ Cetoacidose
▪ Coma hiperosmolar
▪ Hipoglicemia
▪ Distúrbio eletrolítico
2. Anestésicas
▪ Arritmia
▪ Hipotensão (choque)
▪ Depressão respiratória
3. Cardíacas
▪ Infarto agudo do miocárdio
▪ Edema agudo de pulmão (hipervolemia)
4. Renais
▪ Insuficiência renal aguda
- Choque
- Sepses
5. Infeciosas

TABELA 2 – Rotina de exames cardiovasculares

▪ Exame físico	— [Avaliação de hipotensão postural Pulsos periféricos
▪ Eletrocardiograma (ECG)	
▪ Ecocardiograma	
▪ 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.

4. CUIDADOS PRÉ-OPERATÓRIOS

Avaliação das funções renal, cardiovascular e neurológica deve ser realizada no período pré-operatório. Adicionalmente as funções respiratória e hepática também necessitam ser avaliadas.

4.1. Avaliação da função renal

Como a nefropatia diabética está presente em grande número de pacientes dia-

béticos, quer sejam tipo 1 ou 2, avaliação da função renal se impõe nesse período pré-operatório. Dosagem de uréia, creatinina e eletrólitos (Na, K, Mg), além da urinálise, são em geral suficientes.

Em pessoas com diabetes de longa evolução oportuna seria a realização do *clearance* de creatinina com a urina de 24h.

4.2. Avaliação da função cardiovascular

A doença cardiovascular (DCV) é comumente encontrada em pacientes diabéticos:

mais de 50% desses pacientes 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).

4.3. Avaliação neurológica

Tem como objetivo principal detectar a presença de neuropatia autonômica, complicação comumente encontrada sobretudo em pacientes com longa duração de diabetes.

A presença de hipotensão postural e a frequência cardíaca fixa, tal como em transplantados, são alguns sinais que podem advertir quanto à presença do comprometimento nervoso do coração.

Atenção quanto à possibilidade da presença de gastroparesia e bexiga neurogênica, evitando complicações durante eventos cirúrgicos.

5. CUIDADOS PEROPERATÓRIOS

Quando for instituída a insulinização venosa atenção especial deve ser dada ao potássio. Avaliação da calemia a cada 2-4h é recomendável. Quando necessário repor, fazê-lo com até 20mEq/l de cloreto de potássio (KCl), à razão de 100ml/h, desde que a função renal seja normal (Tabela 3).

Tão logo se restabeleça a alimentação por via oral a infusão de insulina deve ser interrompida. A interrupção deve ser precedida pela aplicação de pequena dose de insulina regular e seguida do restabelecimento do tratamento prévio.

6. CIRURGIAS ELETIVAS

6.1. Em pacientes diabéticos insulínodpendentes

Para procedimentos de pequena duração ou que não necessitem de anestesia geral, usar 1/3 ou 1/2 da dose habitual da insulina de depósito utilizada (Tabela 4).

Monitorar glicemia capilar a cada 2-4h com reposição de insulina regular subcutânea (SC) ou análogo ultra-rápido segundo o esquema:

Glicemia	Insulina
< 120	Não aplicar
120 a 160	1 unidade
161 a 200	2 unidades
201 a 250	4 unidades
251 a 300	6 unidades
> 301	Rever necessidade de insulinização venosa

6.2. Em pacientes diabéticos tipo 2

Suspender hipoglicemiante oral, qualquer que seja, 1 a 2 dias antes da cirurgia. Manter dieta com rigor e monitorar a glicemia capilar. Se necessário, fazer insulina de depósito e/ou insulina regular.

No dia da cirurgia poderá ser feito 1/3 ou 1/2 da dose da insulina de depósito, caso tenha sido utilizada previamente.

No pós-operatório se recomenda a monitorização da glicemia a cada 3-4h com reposição de insulina regular ou análogo ultra-rápido segundo o esquema:

Glicemia	Insulina
< 120	Não aplicar
120 a 160	2 unidades
161 a 200	4 unidades
201 a 250	6 unidades
251 a 300	8 unidades
> 300	Rever necessidade de insulinização venosa

7. CIRURGIAS DE EMERGÊNCIA

A qualquer momento pacientes diabéticos podem necessitar de cirurgia de emergência. Nessa circunstância, algumas medidas práticas e rápidas, resumidas na **Tabela 5**, devem ser tomadas.

Algumas situações especiais, como obesidade, infecção intensa com sepse, uso de corticosteróides, transplantes e *by-pass* cardiopulmonar, necessitam de altas doses de insulina. Alguns autores sugerem que a glicemia capilar seja realizada a cada 15 a 30 minutos nas cirurgias de *by-pass* cardiopulmonar⁽²⁾.

TABELA 3 – Protocolo de insulinização venosa

▪ Solução: 25 unidades de insulina regular	
Adicionadas a 250ml de soro fisiológico (0,9%)	
Em cada 10ml – 1U de insulina	
▪ Monitorização horária da glicemia (períodos per e pós-operatório)	
▪ Dose inicial: 1U/h	
▪ Algoritmo:	
Glicemia	Insulina (U/h)
< 70	0 (fazer 20ml de glicose a 50%)
70 a 100	0
101 a 150	1
151 a 200	2
201 a 250	4
251 a 300	6
301 a 350	8
> 401	Fazer bolo de 0,1U/kg

TABELA 4 – Recomendações para diabéticos durante cirurgia

Metas gerais
Prevenir hipoglicemia, cetoacidose e distúrbio hidroeletrólito
Controlar hiperglicemia – ideal: 100 a 140mg/dl
Agendar cirurgias eletivas pela manhã
Reintroduzir alimentação por via oral tão logo quanto possível
Controle glicêmico
Usar insulina venosa durante a cirurgia
1. Para todos os diabéticos insulino-dependentes
2. Para todos os procedimentos maiores
3. Para todos os procedimentos que necessitem anestesia geral
4. Em cirurgias pequenas na presença de hiperglicemia ou cetose
Para diabéticos tipo 2
1. Suspender hipoglicemiantes orais: 48-72h antes
2. Monitorar glicemia capilar
3. Se necessário usar insulina de depósito
4. Insulina durante a cirurgia: IV ou SC dependendo da glicemia

8. CONCLUSÕES

O número de procedimentos cirúrgicos em pacientes diabéticos vem aumentando, provavelmente pelo aumento da sobrevida. Conseqüentemente, tais pacientes são passíveis de sofrer mais intervenções (cardiovascu-

lares, oftalmológicas e vasculares periféricas).

Por outro lado a morbimortalidade vem reduzindo, 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.

TABELA 5 – Diabetes e cirurgia de emergência

- Colher sangue para:
Hemograma, glicose, uréia, 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.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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 Kiewicj RM, et al. Diabetes and anesthesia the past decade. *Br J Anaesth*. 1992; 68: 198.
4. Barzilay JI, et al. Coronary artery disease and coronary artery bypass grafting in diabetic patients aged ≥ 65 years (report from the Coronary Artery Surgery Study-CASS-registry). *Am J Cardiol*. 1994; 74: 334.
5. Laurie GM, et al. Influence of diabetes mellitus on the results of bypass surgery. *JAMA*. 1986; 256: 2967.
6. Lazaar HI, et al. Glucose-insulin-potassium solutions improve outcomes in diabetics who have coronary artery operations. *Ann Thorac Surg*. 2000; 70: 145-50.
7. Lazaar HI, et al. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation*. 2004; 109: 1497-502.
8. Torsten D, et al. Therapy with insulin in cardiac surgery: controversies and possible solutions. *Ann Thorac Surg*. 2003; 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 AI. Inpatient management of hospitalized patients with type 2 diabetes. *Cur Diabetes Reports*. 2004; 4: 346-51.
12. Clement S, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*. 2004; 27(2): 553-91.

Cirurgia bariátrica no PACIENTE DIABÉTICO

1. INTRODUÇÃO

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. Desse total, entre 1% e 2% da população adulta apresentam obesidade grau III ou mórbida (índice de massa corporal [IMC] $> 30\text{kg/m}^2$). Isso implica que pelo menos 1,5 milhão de pessoas no Brasil são obesos mórbidos. Nos pacientes obesos mórbidos, a prevalência de diabetes tipo 2 é de 20% a 30%, ou seja, devemos ter, no Brasil, algo como 400 mil obesos mórbidos diabéticos 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 ela; 2) existe um grupo duas vezes maior de obesos grau II (IMC $> 35\text{kg/m}^2$) com DM cuja morbidade pode indicar a discussão da conduta cirúrgica bariátrica.

O tratamento da obesidade com terapias comportamentais (dieta e exercícios) e com medicamentos apresenta resultados relativamente ineficazes na manutenção do peso perdido. Na obesidade mórbida esses resultados são ainda mais desapontadores. A partir de 1991, várias sociedades médicas internacionais estabeleceram como critério de recomendação da cirurgia bariátrica o insucesso do tratamento clínico em pacientes com IMC > 40 , ou $> 35\text{kg/m}^2$ nos casos de co-morbidades graves associadas a possível reversão, com o emagrecimento induzido pela cirurgia.

Alguns pontos devem ser acrescentados 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 clínicas (endocrinologia), nutricional e psiquiátrica⁽¹⁾.

2. IMPACTO METABÓLICO DA CIRURGIA BARIÁTRICA NO DM2

A prevenção melhora, e mesmo a reversão do DM é observada nas diversas modalidades cirúrgicas bariátricas.

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*⁽²⁾. Outro importante estudo é o Swedish Obesity Study (SOS), que compara um grupo de pacientes operados com outro de não-operados⁽³⁾. Os dados do SOS indicam prevalência de DM, após dois anos de seguimento, 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 as taxas menores nos pacientes usuários de insulina, nos quais a capacidade funcional da célula beta pode estar muito comprometida.

da. Por outro lado, a totalidade dos pacientes que utilizam hipoglicemiantes orais reverte o DM com a cirurgia. O problema desses estudos observacionais é que nenhum deles foi planejado para verificar especificamente o efeito em indivíduos diabéticos⁽⁴⁾.

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 para essas questões.

A cirurgia bariátrica apresenta resultados favoráveis nos fatores de risco cardiovasculares. Há nítida melhora do perfil lipídico, da hipertensão arterial, da apnéia de sono, além de redução da hipertrofia ventricular esquerda e espessamento da camada íntima média das carótidas após a cirurgia.

3. MECANISMOS DE AÇÃO DAS TÉCNICAS CIRÚRGICAS SOBRE A FISIOPATOLOGIA DO DIABETES

3.1. Cirurgias restritivas

As cirurgias puramente restritivas são representadas pela antiga gastroplastia ver-

tical de Mason, uma técnica praticamente abandonada no Brasil devido ao reganho de peso e por sua inferioridade de resultados ponderais e metabólicos quando comparadas 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 a redução da resistência à insulina decorrente da perda de peso em si (**Figura 1**). Embora existam trabalhos publicados mostrando resultados positivos sobre a remissão do diabetes, isso não corresponde à prática encontrada no Brasil. Além disso, existe uma tendência natural à não-divulgação/publicação dos resultados insatisfatórios sobre a perda de peso e inferiores na melhora das co-morbidades. O estudo SOS demonstra perdas ponderais de 25% do peso corporal após dez anos do *by-pass* gástrico contra 13% na banda gástrica. A redução da insulinemia é de 54% e 25%, respectivamente, mais uma vez indicando a inferioridade das técnicas puramente restritivas⁽¹⁾.

3.2. Cirurgias disabsortivas

Os procedimentos disabsortivos são eficazes na redução do peso e na melhora da sensibilidade à insulina. O primeiro procedimento bariátrico utilizado foi a derivação jejunoileal, iniciada em 1954 e caracterizada por perdas maciças de peso, mas associada

a altas taxas de complicações como desnutrição, litíase renal e insuficiência hepática. Essa técnica foi abandonada. A versão atual e eficaz do método disabsortivo é representada pela 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 lípidos (provável redução da lipotoxicidade) 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 foi demonstrado que a cirurgia de Scopinaro leva à melhora da sensibilidade à insulina de forma mais intensa que a cirurgia de Capella⁽⁵⁾. 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.

3.3. Cirurgias hormonoinscretínicas

A cirurgia de gastroplastia vertical com derivação jejunoileal é vista como uma evolução da gastroplastia vertical de Mason. Os resultados superiores foram inicialmente atribuídos 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 podendo ser atribuído ao emagrecimento tampouco à melhora da resistência à insulina⁽⁶⁾. Na verdade, a intensa redução da ingesta alimentar, acompanhada da paradoxal redução do apetite, é atribuída à diminuição da produção do hormônio grelina (um orexígeno endógeno) pela exclusão do fundo gástrico do trânsito alimentar⁽⁷⁾. A redução da grelina no seguimento de pacientes diabéticos foi demonstrada pela primeira vez no Brasil pelo nosso grupo⁽⁸⁾. Essa redução deve ser importante na prevenção do reganho de peso no longo prazo. A reversão do diabetes deve-se a um aumento da sensibilidade à insulina associado à melhora da função da



Figura 1

célula beta, incluindo a recuperação da primeira fase de secreção de insulina⁽⁹⁾. Essa recuperação deve-se ao aumento do hormônio gastrointestinal com ação incretínica, o *glucagon like peptide 1* (GLP-1), secundário a derivação jejunoileal. Assim, a cirurgia de Capella pode ser considerada um procedimento com resultados positivos decorrentes da modulação de hormônios e incretinas, e é a cirurgia padrão-ouro para o paciente obeso mórbido diabético (Figura 2).

4. SELEÇÃO DE PACIENTES

O primeiro consenso de indicação da cirurgia bariátrica foi desenvolvido em 1986. O critério de IMC > 40kg/m² foi acrescentado à necessidade de um consentimento livre e informado detalhando as complicações possíveis e à exigência de atendimento e seguimento multidisciplinar de longo prazo. Em pacientes com IMC > 35kg/m², na presença de co-morbidades significativas com possibilidade de melhora ou reversão, existe indicação de cirurgia bariátrica. Esse critério se aplica aos pacientes diabéticos tipo 2. Uma discussão em aberto refere-se a pacientes diabéticos tipo 2 com IMC > 32kg/m². Alguns autores advogam a indicação cirúrgica em casos selecionados. Um argumento favorável a essa discussão é que alguns pacientes mal controlados metabolicamente com IMC < 35kg/m² irão atingir esses valores ao serem mais bem controlados, por exemplo, com insulina, passando a preencher o critério vigente. A decisão deve ser tomada por pacientes e médicos esclarecidos sobre os riscos e benefícios potenciais. Na dúvida, o critério de seleção recomendado deve ser seguido (Tabela).

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. Atenção especial deve ser concentrada na avaliação do risco cardiovascular nesses pacientes.

5. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

A obesidade deve ser considerada uma doença neuroquímica, crônica e recidivante.

Mecanismos para reversão do diabetes

- Restrição calórica
- Disabsorção lipídica
- Redução da gordura visceral
 - ↓ AGL, ↓ resistina, ↑ adiponectina
- Modulação de incretinas (↑ GLP1)
- Recuperação da primeira fase de secreção de insulina
- Redução da grelina
- Melhora da sensibilidade à insulina

Cirurgia de Capella



Geloneze B, 2005

Figura 2

TABELA – Indicações e contra-indicações da cirurgia bariátrica ao paciente obeso diabético

Indicação sugerida para pacientes diabéticos tipo 2

IMC > 35kg/m²

Pacientes mais jovens (< 60 anos)

Diagnóstico recente

Falência de tratamentos clínicos para perda de peso

Motivação elevada

Outros componentes da síndrome metabólica

Risco anestésico/cirúrgico aceitável

Pacientes com cuidados especiais ou contra-indicações

Doença arterial coronariana

Nefropatia avançada

Compulsões alimentares

Alcoolismo e drogas

Baixa motivação

Suporte social inadequado

Indicações a serem definidas

Obesidade grau I (IMC = 30-35kg/m²)

Obesidade do idoso (idade > 60 anos)

Diabetes tipo 2 no adolescente

IMC: índice de massa corporal.

Assim, o seu tratamento deve incluir abordagens de longo prazo. A aceitação do tratamento cirúrgico do paciente diabético depende da percepção de médicos e pacientes, 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.

A redução de 5% a 10% do peso corporal tem sido apontada como eficaz em melhorar o controle do diabetes ou promover uma reversão da doença nas suas fases iniciais. No entanto esses dados referem-se aos pacientes com sobrepeso ou obesidade grau I. Nos casos de obesidade grau III e na superobesidade ($\text{IMC} > 50\text{kg/m}^2$) essa redução, embora útil, é muito modesta para atingir os objetivos de tratamento do diabetes. Além disso, se considerarmos o diabetes doença relacionada a

uma disfunção do eixo enteroinsular, a redução de peso deixa de ser o foco único, sendo acrescida da modulação da produção prandial de insulina. Essa modulação pode ser alcançada ao menos pela técnica de Capella.

Da parte dos pacientes existem o medo e a ansiedade gerados pela idéia de cirurgias chamadas de *radicais*. Da parte dos diabetologistas, não há dúvidas de que o diabetes é uma doença crônica que deve ser *radicalmente* tratada a fim de evitar suas 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.

Em resumo, a potencial reversão do diabetes nesses pacientes faz com a que a cirurgia bariátrica deva ser considerada uma opção terapêutica em todos os pacientes obesos mórbidos diabéticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Eisenberg D, Bell RL. The impact of bariatric surgery on severely obese patients with diabetes. Diabetes Spectrum. 2003; 16: 240-5.
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.
6. 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.
7. Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89: 2608-15.
8. 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.
9. 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.

Transplante de PÂNCREAS

O sucesso do transplante de pâncreas está relacionado à melhora da qualidade de vida dos pacientes, não só pela dieta mais flexível, como pela parada da utilização de insulina exógena e das medidas diárias da glicemia capilar. O paciente passa a apresentar uma 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 existem dados baseados em evidências, em medicina, que comprovem a capacidade do transplante em revertê-las. Entretanto vários trabalhos sugerem que a estabilização ou mesmo a reversão destas complicações possa ocorrer, principalmente as relacionadas a neuropatia e microangiopatia. Não existem dados na literatura para determinar se o transplante realizado precocemente poderia prevenir essas complicações.

Os pacientes transplantados necessitam de imunossupressão contínua, o que pode acarretar inúmeros efeitos colaterais. Portanto deve-se avaliar seu benefício comparado à piora das complicações crônicas do diabetes ou 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 ainda é alta e principalmente relacionada a processos infecciosos e complicações cardiovasculares.

O transplante de pâncreas deve ser preferencialmente realizado em centros terciários que já apresentem experiência em transplante renal.

As indicações para o transplante de pâncreas são:

- de pâncreas e rim simultaneamente está indicado no DM tipo 1 (DM1) ou ao paciente dia-

bético insulínico dependente com insuficiência renal em nível dialítico ou na sua iminência. Essa modalidade é que apresenta os melhores resultados tanto em termos de sobrevida do enxerto como do paciente. A melhora na qualidade de vida é marcante;

- o transplante de pâncreas após rim está indicado para os pacientes com DM1 submetidos a transplante renal, com sucesso, há pelo menos seis meses, com *clearance* de creatinina superior a 55 a 60ml/minuto e que apresentem dificuldade na obtenção do 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 da função renal após o transplante de pâncreas é variável, mas é em geral ao redor de 25% ou mais. A indicação do transplante devido à piora de complicações crônicas existentes é utilizada em vários centros e tem como base a possibilidade de parada dessa progressão ou mesmo de reversão, 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;

- o transplante isolado de pâncreas está indicado aos DM1, ou insulínico dependentes, com história de crises frequentes de descompensações em hipoglicemias e/ou hiperglicemias, apesar de orientação e tratamento intensivo individualizado por profissionais de reconhecida experiência nessa modalidade de terapia. A presença de hipoglicemias assintomáticas é a principal indicação para o transplante isolado de pâncreas. Outra potencial indicação é para pacientes que apresentem problemas clínicos e emocionais com a terapia exógena de insulina que o tornem incapacitados para uma vida normal. Esses indivíduos devem apresentar *clearance* de creatinina superior

a 70ml/min, devido ao 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 e devem ser pesadas em relação ao risco não-desprezível de mortalidade e do alto risco de morbidade;

▪ transplante de ilhotas: apesar da melhora dos resultados, principalmente os obtidos pelo grupo de Alberta, Canadá, essa modalidade é ainda uma terapia experimental. Está indicada a pessoas com DM1, hiperlábeis, ou com quadros de hipoglicemia assintomática. Devido a problemas técnicos, em geral esses pacientes apresentam peso normal ou baixo peso e não utilizam altas doses de insulina (< 0,7 unidades/kg). Apesar de ser um método pouco invasivo em comparação ao transplante de órgão total, de-

manda alta tecnologia para a purificação das ilhotas e geralmente há necessidade de duas ou mais infusões de ilhotas para a obtenção da insulino-independência. Após cinco anos do transplante a taxa de pacientes livres da utilização de insulina exógena é pouco inferior a 11%. Estudos internacionais apontam que essa modalidade é mais cara que o transplante de órgão total e que deverá ser mais uma opção terapêutica, com indicação específica numa subpopulação de pacientes com DM1.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Robertson RP, Davis C, Larsen J, Stratta R, Sutherland DER. Pâncreas 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*. 26: S120, 2003.
3. Larsen JL. Pancreas transplantation: indications and consequences. *Endocrine Reviews*. 2004; 25: 919-46.
4. Frank A, Deng S, Huang X, Velidedeohlu 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.

Indicações e uso da bomba de infusão de INSULINA

1. INTRODUÇÃO

As bombas de infusão de insulina (BI) começaram a ser usadas amplamente a partir do final dos anos 1970⁽¹⁾ como recurso para obter e manter um controle rígido dos níveis glicêmicos de pessoas com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1)⁽²⁾. Ela permite simular o que acontece na fisiologia normal, com liberação contínua de insulina (basal) e por meio de pulsos (bolo) no horário das refeições ou para correções da hiperglicemia, sendo capaz de proporcionar grande flexibilidade no estilo de vida, particularmente em relação a horários das refeições e a viagens⁽¹⁹⁾.

Atualmente, dispomos de dois fabricantes de bombas de insulina no Brasil (Roche e Medtronic). A Roche comercializa as bombas H-Tronplus® V 100 e Accu-Chek Spirit®, enquanto a Medtronic disponibiliza os modelos MiniMed 508® e Paradigm® 715 e 515. Todas apresentam similaridade quanto a tamanho, operação e comprimento, diferenciando no tipo de cateter, funções de alarme e controle dos botões⁽³⁾.

Recentes avanços nas bombas BI incluem software programado para correção do bolo, com base na taxa de carboidratos, a partir da transmissão do registro da glicose sanguínea para a bomba⁽⁴⁾. Existem BI que fazem a conexão (sem fio) com glicosímetros ou por sistema de monitorização contínua de glicose⁽⁵⁾.

2. COMO FUNCIONAM AS BOMBAS DE INFUSÃO DE INSULINA

A BI é um dispositivo mecânico com comando eletrônico, do tamanho de um *pager*,

que tem, aproximadamente, 3cm de espessura e pesa 100g. Ela injeta 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)⁽³⁾.

Os análogos ultra-rápidos (lispro ou asparte) ou a insulina regular (IR)⁽⁶⁾ são as insulinas usadas. A preferência é dada para a insulina ultra-rápida^(7,8), por apresentar ação mais rápida, pico precoce, absorção mais previsível, além de causar menos hipoglicemias e quase não apresentar obstrução do cateter pelos cristais, quando em comparação com a IR⁽³⁾. Ela deve ser usada ao longo das 24 horas, não é à prova de água (embora exista um modelo que pode ser utilizado em banhos de piscinas ou de mar, mas observando-se as recomendações do fabricante), devendo ser desconectada durante o banho.

As BI possuem reservatório de insulina, cateter, cânula, conjunto de infusão (cateter + cânula) e baterias. O cateter de infusão é feito de material plástico flexível, com diferentes comprimentos. Há duas formas de implantação (90° ou angulada) e o comprimento da agulha varia de 6 a 17mm, dependendo do tipo de inserção⁽³⁾.

O cateter deve ser trocado a cada três a cinco dias para evitar reações alérgicas, infecções no sítio de inserção ou obstruções; o conjunto de infusão, a cada seis dias; e o reservatório de insulina deve ser substituído tão logo ela termine. A permanência do sistema de infusão por um período prolongado diminui a eficácia terapêutica por obstrução gradual da infusão, com piora do controle metabólico⁽³⁾.

As BI apresentam dois tipos de liberação de insulina: infusão basal e bolo (de refeição

e corretivo). O basal é pré-programado pela equipe de profissionais de saúde e, geralmente, representa 40% a 60% da dose total de insulina/dia, podendo ser constante ou variável, a cada hora (geralmente de três a oito basais diferentes no dia), adaptando-se às diferentes necessidades nos diferentes períodos do dia⁽⁹⁾.

A taxa basal inicial é determinada da seguinte maneira: soma-se o total de insulina usado no dia; descontam-se 20% a 30%; divide-se por dois, e o total obtido é distribuído pelas 24 horas.

O bolo de refeição é liberado pelo paciente, conforme a quantidade de carboidratos que será ingerida naquela refeição e, em média, usa-se uma unidade de insulina para cada 10 a 20g de carboidratos ingeridos. O bolo corretivo é usado para corrigir a hiperglicemia e leva em conta a sensibilidade à insulina, que é individual. A sensibilidade à insulina determina o quanto a glicemia de um indivíduo deve diminuir com uma unidade de insulina.

3. VANTAGENS DA TERAPIA COM BOMBA DE INFUSÃO DE INSULINA

Entre as vantagens do uso da BII, comparada à terapia com múltiplas doses de insulina (MDI), destaca-se a absorção mais previsível com uso de análogos de insulina de ação ultra-rápida, em relação às insulinas NPH⁽¹⁰⁾ e glargina⁽¹¹⁾, com menores níveis de hemoglobina glicada (HbA1c), em comparação com a IR em adultos.

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 BII são muito precisas, pois liberam a quantidade exata programada, com doses muito pequenas, como 0,1 U/hora, ou nenhuma insulina, por algumas horas. Dessa forma, é possível alcançar melhor controle glicêmico com menos hipoglicemias graves e/ou assintomáticas⁽¹²⁻¹⁵⁾, e com melhora da qualidade de vida^(14, 16).

Os pacientes em uso de BII exibem menores variações glicêmicas ao longo do dia e, portanto, apresentam redução na dose diária

total de insulina de até 20%⁽¹⁶⁻²⁰⁾. Administrações frequentes na forma de “bolo” estão associadas ao melhor controle glicêmico⁽¹⁶⁾. No entanto, existem poucas evidências com relação aos benefícios na redução das complicações micro e macrovasculares com a BII⁽¹⁴⁾.

Um dos problemas do uso da BII por longo tempo é que, principalmente em adolescentes, pode começar a ocorrer o esquecimento do bolo de refeição, o que resulta em piora do controle glicêmico⁽²¹⁾.

4. INDICAÇÕES PARA O USO DA BOMBA DE INFUSÃO DE INSULINA

Tanto a BII quanto a terapêutica de MDI são meios efetivos e seguros no manejo intensivo do diabetes, com o objetivo de chegar a níveis glicêmicos quase normais e obter melhora na qualidade de vida^(20, 22-24).

Pickup e Keen julgam que geralmente essa terapêutica deve ser reservada para aquelas pessoas com problemas específicos, como crises imprevisíveis de hipoglicemia e fenômeno do alvorecer⁽¹⁸⁾. A Associação Americana de Diabetes (ADA) sugere que todas as pessoas motivadas e com desejo de assumir responsabilidade pelo seu autocontrole devem ser consideradas candidatas ao uso de bomba de insulina.

Outros estudos têm mostrado que essa terapêutica deve ser considerada uma alternativa viável em crianças de qualquer idade⁽²⁵⁻²⁷⁾. Estudos que avaliam o controle metabólico com BII – comparado com MDI – em gestantes diabéticas apresentam resultados inconclusivos.

Giménez *et al.*⁽²⁸⁾ avaliaram 29 gestantes em uso de BII, comparando com as usuárias de MDI, não sendo observadas diferenças no controle metabólico, valores de HbA1c, dose de insulina e índice de massa corporal (IMC).

A seguir são listadas as indicações para BII:

- Dificuldade para normalizar a glicemia, apesar da monitorização intensiva⁽²⁹⁾;
- controle inadequado da glicemia, com grandes oscilações glicêmicas;
- ocorrência do fenômeno do alvorecer (*dawn phenomenon*);

- pacientes com hipoglicemias noturnas frequentes e intensas⁽³⁰⁾;
- indivíduos propensos à cetose⁽¹⁶⁾;
- hipoglicemias assintomáticas⁽³¹⁾;
- gravidez e/ou mulheres com diabetes que planejam engravidar, sobretudo aquelas que não alcançaram controle metabólico adequado⁽¹⁸⁾;
- grandes variações da rotina diária;
- adolescentes com transtornos alimentares⁽¹⁶⁾;
- pacientes com dificuldade para manter esquemas de múltiplas aplicações ao dia;
- desejo de um estilo de vida mais flexível;
- atletas competidores⁽¹⁶⁾;
- complicações microvasculares e/ou fatores de risco para complicações macrovasculares⁽¹⁶⁾.

As indicações do uso de BII nos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) permanecem em discussão. 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 ocorrem principalmente com o controle da glicotoxicidade causada pela falha terapêutica com uso de antidiabéticos orais ou esquema de duas ou mais aplicações de insulina^(14, 32).

Pacientes que apresentam pouca reserva de células beta devido à longa evolução da doença (comportamento semelhante ao DM1), ou mulheres com DM2 que engravidaram, podem se beneficiar com essa terapia.

5. CUIDADOS COM O USO DA BOMBA DE INFUSÃO DE INSULINA

A medida da glicemia capilar deve ser feita de preferência quando o paciente faz a refeição, para fazer a correção com o bolo. O ajuste da insulina basal é feito pela glicemia capilar no jejum e antes das refeições. O bolo é ajustado por meio das glicemias capilares pós-prandiais^(3, 4).

Em situações de mau funcionamento da BII, a insulina ultra-rápida, na seringa ou na caneta de insulina, deve ser prontamente utilizada antes do início dos sinais de cetoacidose diabética⁽³³⁾. Quando se observam os pri-

meios sinais de falha do dispositivo (em geral obstrução do cateter), está indicado o uso de insulina de ação prolongada, mimetizando o efeito da insulina basal, além da aplicação do bolo antes das refeições⁽³⁾.

Os usuários de BII, sobretudo crianças e adolescentes, podem diminuir ou suspender a infusão basal de insulina durante os exercícios e programar outra taxa de infusão basal na madrugada para reduzir o risco de hipoglicemia^(4, 5, 16). Em crianças que apresentam a fase de “lua-de-mel” deve-se utilizar diluentes

compatíveis, para diluição da insulina durante a infusão (disponível para insulina asparte)⁽¹⁶⁾.

Lipodistrofia associada com análogos de ação ultra-rápida tem sido relatada nos usuários de BII⁽³⁴⁾. Foi observado ganho de peso tanto nos pacientes em uso de BII quanto naqueles que utilizam MDI⁽³⁾.

O percentual de desistência relacionado ao uso da BII é menor que 5% ao ano. Há várias razões que levam os pacientes a descontinuar o tratamento com BII. As causas mais comuns são:

- cetoacidose diabética;
- frequência aumentada na automonitorização com glicemia capilar;
- vigilância da dieta;
- troca freqüente do sítio de infusão da insulina;
- associação com ganho ponderal⁽³⁵⁾.

Na literatura, há poucos estudos que avaliaram as conseqüências em longo prazo do uso de BII em crianças, com relação ao controle metabólico⁽¹⁵⁾, complicações, funções psicossocial e neurocognitiva, status nutricional e estresse familiar⁽²⁷⁾.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saudek CD. Novel forms of insulin delivery. *Endocrinol Metabol Clin North Am.* 1997; 26: 599-610.
2. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2002; 324(7339): 705.
3. Liberatore Rdel R, Damiani D. Insulin pump therapy in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr (Rio J).* 2006; 82(4): 249-54.
4. 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.
5. Battelino T. *Pediatr Diabetes.* Risk and benefits of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) treatment in school children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2006; 7(suppl. 4): 20-4.
6. 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.
7. 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.
8. Schmauss S, König A, Landgraf R. Human insulin analogue [LYS(B28), PRO(B29)]: the ideal pump insulin? *Diabet Med.* 1998; 15(3): 247-9.
9. 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.
10. Lauritzen T, Pramming S, Deckert T, Binder C. Pharmacokinetics of continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetologia.* 1983; 24(5): 326-9.
11. Bode B. Insulin Pump Therapy. Pg224-231. In: Lebovitz HE, editor. *Therapy for diabetes mellitus and related disorders.* 4th ed. American Diabetes Association. 2004.
12. 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.
13. Kanc K, Janssen MM, Keulen ET, Jacobs MA, Popp-Snijders C, Snoek FJ, Heine RJ. 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.
14. Attali JR. CSII in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006; 74(suppl. 2): S116-8.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. American Diabetes Association. Position Statement: continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care.* 2004; 27(suppl. 1): S110.
20. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Horvath K, Sawicki PT, Beck P, Pieber TR. 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, Klingensmith GJ. 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 Williams G, editors. *Difficult diabetes*. Blackwell Science. 2001; 205-21.
24. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a metaanalysis. *Diabetes Care*. 2003; 26(4): 1079-87.
25. Lindholm Olinder A, 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. Giménez M, Conget I, Nicolau J, Pericot A, Levy I. Outcome of pregnancy in women with type 1 diabetes intensively treated with continuous subcutaneous insulin infusion or conventional therapy: a case-control study. *Acta Diabetol*. 2007; 44(1): 34-7.
29. Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH, Hanaire-Broutin H, Heine RJ, Melki V, Zinman B. 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, Laursen T, Jorgensen C, Smedegaard JS, Lauritzen T, Christiansen JS. Overnight CSII as supplement to oral antidiabetic drugs in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2007 26. Epub ahead of print.
33. Hanas R, Ludvigsson J. Hypoglycemia and ketoacidosis with insulin pump therapy in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2006; 7(suppl. 4): 32-8.
34. Radermecker RP, Piérard GE, Scheen AJ. Lipodystrophy reactions to insulin: effects of continuous insulin infusion and new insulin analogs. *Am J Clin Dermatol*. 2007; 8(1): 21-8.
35. Wood JR, Moreland EC, Volkening LK, Svoren BM, Butler DA, Laffel LM. Durability of insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(11): 2355-60.

Educação do paciente com DIABETES MELLITUS

1. INTRODUÇÃO

Os recentes avanços no conhecimento, na terapia e na tecnologia aumentaram a nossa habilidade nos cuidados com o paciente diabético. Apesar desses avanços, pessoas com diabetes ainda apresentam controle glicêmico subótimo, com complicações agudas e crônicas⁽¹⁾.

Os profissionais da saúde frequentemente estão frustrados com a incapacidade dessas pessoas em realizar a modificação comportamental necessária para o controle efetivo e global da doença. Os pacientes, por sua vez, queixam-se da falta de tempo com o profissional para discutir suas dificuldades. A chave para resolver esse impasse é a educação do paciente com diabetes como uma forma essencial de intervenção terapêutica.

2. EVIDÊNCIAS DA EFETIVIDADE DA EDUCAÇÃO DO PACIENTE COM DIABETES

Existe vasta literatura sobre a efetividade da educação em diabetes, porém os estudos são heterogêneos quanto aos tipos de intervenção para populações específicas⁽²⁾. As técnicas de educação são diversas, desde distribuição de material ilustrativo, apresentações de aulas didáticas, até intervenções envolvendo a participação ativa do paciente.

Rickheim *et al.* demonstraram que a educação realizada de forma individual (através de consultas com nutricionistas e/ou enfermeiras) comparada com o grupo de pacientes utilizando a mesma metodologia sistematiza-

da de educação foi equivalente na melhora do controle metabólico, porém o grupo foi considerado o com melhor relação custo/benefício⁽³⁾.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o diabetes tipo 1 é uma das mais importantes doenças crônicas da infância na esfera mundial. No Brasil, temos procurado, sem sucesso, por diabetes tipo 2 em crianças, pois a pesquisa tem se limitado à busca de crianças hiperglicêmicas, porém ela tem que ser voltada para crianças obesas, dislipidêmicas e hipertensas, com componentes da síndrome metabólica, que futuramente serão hiperglicêmicas. Estima-se que, dentro dos próximos dez anos, o número de crianças diabéticas tipo 2 aumentará dramaticamente.

Pensar num programa de educação em diabetes para crianças passa obrigatoriamente pela organização dos serviços, priorizando a capacitação dos profissionais, a fim de qualificar o atendimento a essa clientela, minimizar o impacto da doença na família e minorar o sofrimento das crianças e dos adolescentes e dos próprios pais em relação ao diabetes⁽⁴⁾.

O principal processo de aprendizado é aquele que treina o paciente diabético a fazer decisões efetivas no seu autocuidado e utilizar o sistema de saúde como recurso quando for necessário⁽⁵⁾.

A Associação Americana de Educadores em Diabetes (AADE) sugere a aplicação de oito medidas de avaliação comportamental para identificar a qualidade dos resultados obtidos com um programa de educação efetivo⁽⁶⁾:

- prática de exercício regular;
- mudança de hábito alimentar;
- boa adaptação psicossocial;
- adesão à posologia da medicação;

- automonitorização da glicemia capilar;
- redução dos riscos das complicações crônicas;
- capacidade de corrigir hipo e hiperglicemias;
- automanejo nos dias de doenças rápidas, viagens e situações especiais.

3. DIRETRIZES

As diretrizes da SBD têm como objetivo sistematizar a implementação dos programas de educação em diabetes, de acordo com a padronização das organizações internacionais⁽⁷⁾ (Federação Internacional de Diabetes [IDF], Associação Americana de Diabetes [ADA], AADE).

- O aprendizado ativo é preferido em todas as situações, portanto o educador deve estabelecer as maiores necessidades do indivíduo antes de iniciar o processo de educação^(8,9).
- 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 um enfermeiro e um nutricionista, podendo também dela participar especialistas de exercício, psicólogas, farmacêuticos 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 a mudança de comportamento;
- pós-intermediários: melhora clínica e metabólica;
- longo prazo: melhora do estado de saúde e da qualidade de vida, reduzindo ou prevenindo as complicações crônicas.
- O processo deve ser contínuo para atingir todas as categorias de resultados.

A educação em diabetes na criança deve estar voltada para três áreas específicas: auto-educação; educação para pais e provedores; educação para a comunidade.

3.1. Auto-educação

Esse programa é dependente da idade da criança. Indicativos demonstram que a transferência da responsabilidade é ideal a partir dos 12 anos⁽¹⁰⁾, porém a auto-aplicação supervisionada e a automonitorização devem ser incentivadas a partir da idade escolar. Reuniões em grupo, curso individual e material educativo lúdico têm sido as ferramentas indicadas para o autocuidado.

3.2. Educação para pais e provedores

A diversidade de problemas enfrentados pelos pais está frequentemente relacionada a aplicação de insulina e mudanças de doses, plano alimentar, automonitorização e dinâmica familiar⁽¹¹⁾. Pais inseguros tendem

a apresentar filhos estressados e com grande labilidade do controle glicêmico.

A inclusão dos pais nos programas de educação é fundamental para a melhora do controle da criança, visto que mais de 70% das crianças aprendem o autocuidado com os pais e podem receber informações inadequadas por vícios de erros.

3.3. Educação para a comunidade

A participação de escola, professores e clubes de esporte é fundamental para o suporte adequado à criança diabética. O desenvolvimento de programas educacionais que envolvam material e cursos voltados à comunidade escolar deve ser um objetivo constante do médico assistente e das sociedades organizadas.

4. CONCLUSÃO

Um programa de educação em diabetes deve passar inicialmente pela organização dos serviços de atendimento, onde a capacitação dos profissionais deve ser o primeiro objetivo. O enfoque principal na escola é o de que a comunidade saiba reconhecer os sintomas e tratar rapidamente uma hipoglicemia em pessoas com diabetes tipo 1 e, por outro lado, a melhora no fornecimento de lanches saudáveis para prevenir o diabetes tipo 2 nos adolescentes na próxima década.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Funnell MM, Anderson RM. Role of diabetes education in patient management. Therapy for diabetes mellitus and related disorders. 4 ed. American Diabetes Association, 2004.
2. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KMV. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes. Diabetes Care. 24: 561-87, 2001.
3. Rickheim PR, Weaver TW, Flader JL, Kendall DM. Assessment of group versus individual diabetes education. Diabetes Care. 25: 269-74, 2002.
4. Dall'Antonia C, Zanetti ML. Auto-aplicação de insulina em crianças portadoras de diabetes mellitus tipo 1. Rev Latino-Am Enfermagem. 2000; 8(3): 51-8.
5. International Standards for Diabetes Education. International Diabetes Federation (IDF). Disponível em: info@idf.org, www.idf.org.
6. Mulcahy K, Maryniuk M, Peeples M, Peyrot M, Tomky D, Weaver T, et al. Diabetes self-management education core outcomes measures. In: Diabetes Education and Program Management. 6 ed. Chicago: American Diabetes Educator, 2003.
7. Mensing C, et al. National standards for diabetes self-management education. Diabetes Care. 2005; 28 Suppl 1.
8. Strock E, Robinson R, Cooper N, Lima J. Staged

- diabetes management: diabetes educator curriculum. Minneapolis, MN: International Diabetes Center, 2004.
9. Type 2 Diabetes BASICS. 2 ed. Minneapolis, MN: International Diabetes Center, 2004.
10. Follansbee DS. Assuming responsibility for diabetes management: What age? What price? Diabetes Educ. 1989; 15(4): 347-53.
11. Warzak WJ, Majors CT, Ayllon T, Milan MA, Delcher HK. Parenteral versus professional perceptions of obstacles to pediatric diabetes care. Diabetes Educ. 1993; 19(2): 121-4.

Transtornos alimentares no paciente diabético: DIAGNÓSTICO E CONDUTA

1. INTRODUÇÃO

Transtornos alimentares caracterizam-se por graves distúrbios no comportamento alimentar. São classificados, nas doenças psiquiátricas, segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV) e a Classificação Internacional de Doenças (CID), como bulimia, anorexia e transtorno compulsivo alimentar periódico (TCAP)⁽¹⁾ (**Tabela**).

A prevalência de adolescentes com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) e de jovens adultas que possuem transtornos é de cerca de 7% a 11%^(2,3), e naqueles com tipo 2 (DM2), varia de 6,5% a 9%. A bulimia e os transtornos alimentares não especificados (EDNOS), variedade compulsiva purgativa, são mais prevalentes nos indivíduos diabéticos tipo 1, e o TCAP, nos tipo 2 (cerca de 59,4%)^(4,5).

Co-morbidades psiquiátricas podem estar presentes, agravando o quadro clínico dos transtornos alimentares, como depressão, ansiedade e distúrbios de personalidade⁽⁶⁾.

As conseqüências dos transtornos alimentares são graves, podendo levar inclusive ao óbito, e, no caso das pessoas de diabéticas, podem ser a causa do mau controle e do surgimento mais precoce de complicações crônicas⁽⁷⁾.

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⁽⁸⁾. Na

presença de transtornos alimentares, ocorre o mau controle metabólico (níveis mais altos de hemoglobina glicada, atrasos de crescimento e puberal, cetoacidoses recorrentes e instalação de complicações crônicas mais precoces, especialmente retinopatia diabética⁽⁹⁾).

2. ANOREXIA

É representada por uma distorção da imagem corporal, onde ocorre um medo mórbido de engordar e, muitas vezes, diminuição e/ou seleção de alimentos. Há importante perda de peso, geralmente maior que 15%, caracterizando-se por um índice de massa corporal (IMC) menor ou igual a 17,5kg/m². No sexo feminino, um sinal importante para o diagnóstico é a presença de amenorréia durante um período maior ou igual a três meses e, no masculino, a diminuição da libido⁽¹⁾.

No paciente com DM1 com anorexia, a alimentação irregular ou períodos de jejum podem levar a quadros freqüentes e graves de hipoglicemia. A prática exagerada de exercícios físicos também pode levar a episódios hipoglicêmicos, nos quais deve ser observada a duração da atividade, já que a hipoglicemia pode ser tardia (4 a 5 horas após). Quando a anorexia é do tipo purgativo, são realizadas formas de compensação como vômitos, uso de laxantes e diuréticos e, mais freqüentemente, manipulação da insulina, como diminuição ou omissão da dose, o que pode causar cetoacidose diabética (CAD)^(10,11).

Quando os níveis de glicemia estão elevados de forma crônica, também podem ocorrer períodos de amenorréia ou de alteração da menstruação.

3. BULIMIA

A bulimia nervosa é o transtorno alimentar mais freqüente em pacientes diabéticos com DM1, podendo ocorrer em cerca de 30% das jovens diabéticas (1% em meninas diabéticas na faixa etária de 9 a 13 anos, 14% entre 12 e 18 anos e 34% nas jovens de 16 a 22 anos)^(1, 2, 8, 9). Na bulimia ocorre uma tentativa de compensação após a ingestão alimentar, sendo dividida em: purgativa e não-purgativa. A purgativa caracteriza-se nos indivíduos com DM1 pela alteração deliberada da dose de insulina, diminuindo-a ou deixando de usá-la visando à perda de peso. Pode ocorrer também a prática de vômitos, uso de laxantes, enemas e/ou diuréticos^(9, 10).

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 EDNOS⁽¹⁾. A forma não-purgativa caracteriza-se pela prática de atividade física excessiva, objetivando também conseguir perder peso.

Geralmente o paciente bulímico apresenta um IMC normal ou até mesmo compatível com sobrepeso.

Indivíduos diabéticos com bulimia apresentam freqüência maior de internações devido a complicações agudas, como episódios recorrentes de cetoacidose e hipoglicemias graves e também de complicações crônicas, especialmente retinopatia^(8, 9).

4. TRANSTORNO COMPULSIVO ALIMENTAR PERIÓDICO

O TCAP é mais comum em pacientes com DM2, sendo que pode estar associado a quadro de sobrepeso ou obesidade, ou mesmo precedê-lo⁽⁵⁾. O TCAP tem sido relatado em um terço daqueles que estão em tratamento para o controle de peso, e a prevalência nos indivíduos diabéticos estudada em vários grupos é variável, de 30% a 59,4%⁽⁴⁾. Os pacientes com TCAP comem compulsivamente, mas não fazem nenhuma prática compensa-

tória, apresentando grande sentimento de culpa posteriormente⁽¹⁾.

Isso 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 de indivíduos com DM2.

5. ALGUNS FATORES PROPOSTOS PARA O DESENVOLVIMENTO DE TRANSTORNOS ALIMENTARES NO DM1

- Ganho de peso e conseqüente insatisfação com o corpo, o que pode estar associado com insulino terapia efetiva e intensiva no momento do diagnóstico. Durante períodos de mau controle metabólico, geralmente existe perda de peso; para algumas meninas no período pré-puberal ou puberal essa perda de peso pode ser plenamente desejável. A introdução de insulina ou a melhora do controle metabólico (glicêmico) leva ao ganho de peso, afetando negativamente a adolescente^(7, 8).

- Manejo nutricional do diabetes: dietas mais tradicionais para o controle do diabetes baseadas em porções e quantidades restritas de alimentos, como também dietas mais flexíveis para o plano alimentar, como a contagem de carboidratos, podem ser percebidas por muitas jovens como uma forma de restrição⁽¹²⁾.

- Omissão deliberada de insulina ou manipulação da dose como fator para o controle de peso são fatores freqüentes como método de purgação entre as jovens diabéticas. De 15% a 39% omitem ou reduzem a dose de insulina como forma de perder peso⁽¹³⁾.

6. CONDUTA TERAPÊUTICA

Quanto mais precocemente o transtorno alimentar for diagnosticado e tratado, melhor o prognóstico de cura. Deve-se determinar, no momento do diagnóstico, se existe risco de vida e necessidade de hospitalização.

O tratamento deve ser feito com equipe multiprofissional, sendo a presença da nutricionista fundamental no acompanhamento do paciente e na reeducação sobre o alimento. Além disso, há a necessidade de psicoterapia individual visando trabalhar a auto-estima e a imagem corporal e estabelecer um apoio psicológico à família^(14, 15).

Na anorexia, a terapia envolve fases principais como restituição do peso perdido, utilizando-se, quando necessário, suplementos alimentares e reposição vitamínica, e também tratamento de distúrbios psicológicos como distorção da imagem corporal, baixa auto-estima e conflitos interpessoais. Orientação deve ser dada ao paciente e à família quanto à necessidade de reduzir ou parar a atividade física⁽¹⁴⁾.

Medicações antidepressivas devem ser evitadas 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⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Na bulimia, o primeiro objetivo do tratamento consiste na redução dos comportamentos de compulsão alimentar e purgativos. Psicoterapia individual, principalmente a cognitivo-comportamental ou interpessoal, além da terapia familiar, estão indicadas como mais efetivas no tratamento do quadro de bulimia. Deve-se associar o tratamento psicoterápico ao medicamentoso para melhora do comportamento de compulsão/purgação. Os inibidores da recaptção da serotonina, como a fluoxetina, são úteis para o tratamento de depressão, ansiedade, obsessões e, em doses mais elevadas (60 a 80mg), são considerados seguros e ajudam na redução da compulsão não só na bulimia, mas também nos quadros de TCAP^(14, 15).

O topiramato, fármaco estabilizador do humor, também tem sido utilizado como co-adjuvante no tratamento do quadro de compulsão alimentar⁽¹⁵⁾.

Indivíduos com transtornos alimentares freqüentemente não reconhecem ou admitem que estão doentes. Isso é mais difícil ainda de ser percebido pelo paciente e pela própria família quando o diabetes também está presente. Como resultado podem ocorrer hipoglicemias e/ou quadros de CAD, dificuldades para um controle metabólico adequado (hemoglobinas glicadas elevadas)

e instalação de complicações crônicas mais precoces. É fundamental que a equipe multidisciplinar que atende o paciente diabético (médico, nutricionista, enfermeira, psicóloga e dentista) esteja atenta e apta para a suspeita da presença de um transtorno alimentar.

Tabela – Critérios diagnósticos do DSM-IV

Para de 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
- Perturbação no modo de vivenciar o peso ou a forma do corpo, influência indevida do peso ou da forma do corpo, sobre a auto-avaliação, ou negação do baixo peso corporal atual
- Nas mulheres pós-menarca, amenorréia, isto é, ausência de pelo menos três ciclos menstruais consecutivos (considera-se que uma mulher tem amenorréia se seus períodos ocorrem apenas após a administração de hormônio como 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 auto-indução 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 auto-indução de vômito ou uso indevido de laxantes diuréticos ou enemas)

Para F50.2 - 307.51 – Bulimia nervosa

- Episódios recorrentes de compulsão periódica. Um episódio de compulsão periódica é caracterizado pelos seguintes aspectos:
 - ingestão, em um período limitado de tempo (por ex. dentro de 2 horas), de uma quantidade de alimentos definitivamente maior do que a maioria das pessoas consumiria durante um tempo similar e sob circunstâncias similares
 - um sentimento de falta de controle sobre o comportamento alimentar durante o episódio (por ex. um sentimento de incapacidade de parar de comer ou de controlar o que ou quanto está comendo)
- Comportamento compensatório inadequado e recorrente com o fim de prevenir o aumento de peso, como auto-indução de vômito, uso indevido de laxantes, diuréticos, enemas ou outros medicamentos, jejuns ou exercícios excessivos
- A compulsão periódica e os comportamentos compensatórios inadequados ocorrem, em média, pelo menos duas vezes por semana por três meses
- A auto-avaliação é indevidamente influenciada pela forma e pelo peso do corpo
- 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 auto-indução 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, como jejuns ou exercícios excessivos, mas não se envolveu regularmente na auto-indução de vômitos ou no uso indevido de laxantes, diuréticos ou enemas

Para F50.9 - 307.50 – Transtorno alimentar sem outra especificação

A categoria transtorno alimentar sem outra especificação serve para transtornos da alimentação que não satisfazem os critérios para qualquer transtorno alimentar específico

Exemplos:

- mulheres nas quais se apresentam todos os critérios para anorexia nervosa, exceto irregularidade menstrual
- são satisfeitos todos os critérios para anorexia nervosa exceto que, apesar de uma perda de peso significativa, o peso atual do indivíduo está na faixa normal
- são satisfeitos todos os critérios para bulimia nervosa, mas a compulsão periódica e os mecanismos compensatórios inadequados ocorrem menos de duas vezes por semana ou por menos de três meses
- uso regular de comportamento compensatório inadequado por indivíduo de peso corporal normal após consumir pequenas quantidades de alimento (por ex. vômito auto-induzido após o consumo de dois biscoitos)
- mastigar e cuspir repetidamente sem engolir grandes quantidades de alimentos
- transtorno de compulsão periódica: episódios recorrentes de compulsão periódica na ausência do uso regular de comportamentos compensatórios inadequados, característicos de bulimia nervosa

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Psychiatric Association (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, Wagener 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. *Psiquiatr Med*. 2001; 34(3): 82-85.
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. Daneman D. Eating disorders in adolescent girls and young adult women with type 1 diabetes. *Diabetes Spectrum*. 2002; 15(2): 83-5.
11. 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.
12. 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.
13. Polonsky WP, Anderson, BJ, Aponte JA, Lohrer PA, Jacobson AM, Cole CF. Insulin omission in females with IDDM. *Diabetes Care*. 1994; 17: 1178-85.
14. American Psychiatric Association (APA). Work Group on Eating Disorders. Practice Guidelines for treatment of patients with eating disorders, 2002.
15. Marcus, M. Adapting treatment for patients with binge-eating disorder. In: Garner, Garfinkel, editors. *Handbook of treatment for eating disorders*. New York: The Guilford Press. p. 484-93.
16. Agras WS. Pharmacotherapy of bulimia nervosa and binge eating disorder: longer-term outcomes. *Psychopharmacology Bulletin*. 1992; 33(3): 433-6.

COLÔNIA DE FÉRIAS educativa para jovens diabéticos

1. INTRODUÇÃO

Quanto mais se sabe a respeito da complexidade do diabetes mellitus (DM) mais se reconhece a necessidade do envolvimento do indivíduo diabético da sua família e de toda uma equipe de saúde para assegurar a estabilidade metabólica, indispensável para o seu bem-estar a curto e longo prazos. O arsenal terapêutico para os tipos principais de DM não é de fácil manejo nem completamente eficaz. A terapêutica é ainda mais complicada na ausência de reserva endógena de insulina – como é o caso do DM tipo 1 –, quando se procura simular a complexa liberação hormonal fisiológica por meio de simples injeções de um hormônio de obtenção dispendiosa, através de uma via inconveniente: a subcutânea. O DM tipo 1 tem distribuição universal e incidência crescente. Estudo de incidência de DM tipo 1 no Brasil, integrante do DIAMOND Study, revelou que oito a cada 100 mil crianças até 15 anos se tornam diabéticas por ano⁽¹⁾.

Apesar de expectativas promissoras no campo da prevenção e do tratamento do DM, em termos individuais é inconcebível uma atitude contemplativa. É fundamental que se atue na atenção ao indivíduo diabético, visando qualidade de vida e longevidade. O sucesso dessa meta depende da educação em diabetes. Está estabelecido o papel do tratamento intensivo para a obtenção de controle metabólico, capaz de prevenir as complicações crônicas da doença⁽²⁾. Sem integrar a educação na abordagem do paciente com diabetes,

os resultados das intervenções terapêuticas estão prejudicados. O reconhecimento dessa situação fez com que se constituíssem equipes multiprofissionais de saúde na atenção ao indivíduo com DM. Diferentes tipos de abordagens educacionais vêm sendo propostas; características regionais e disponibilidade de recursos materiais, humanos e econômicos fizeram com que diferentes centros de atenção ao indivíduo diabético criassem programas específicos.

Colônias de férias (CF) para jovens diabéticos acontecem nos EUA desde 1925, com progressiva aceitação no país e difusão também na Europa e na Ásia⁽³⁻⁶⁾. Na atualidade, ocorre intercâmbio de jovens para participação em acampamentos internacionais para jovens diabéticos. No Brasil, as CF datam da década de 1970 e, além do aspecto recreativo em ambiente seguro, apresentam caráter fundamentalmente educacional, sem fins lucrativos⁽⁷⁾.

Diante dos resultados favoráveis encontrados a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) propõe que essa modalidade educativa seja desenvolvida. Ao mesmo tempo em que apresenta uma experiência em educação em DM tipo 1 através de CF, aponta pré-requisitos que devem ser respeitados de modo a garantir a segurança dos acampantes nessa atividade. As CF promovidas pela Associação de Diabetes Juvenil de São Paulo (ADJ/SP) e pelo Centro de Diabetes da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) acontecem anualmente desde 1981⁽⁸⁾. Seu objetivo é promover a educação de jovens diabéticos em ambiente de lazer, mediante o convívio com equipe

multiprofissional de saúde. Paralelamente, oferece-se também aos profissionais de saúde a oportunidade de adquirir conhecimento e experiência no manejo do DM tipo 1, através da vivência em tempo integral com os jovens diabéticos. A obtenção de dados clínicos e laboratoriais durante as CF tem contribuído para a produção científica na área da saúde que reverte em benefícios diretos e indiretos para indivíduos com DM1⁽⁹⁾. O relato dessa experiência não deve ser encarado como diretrizes ou condições obrigatórias para realização de uma CF educativa para jovens diabéticos, mas como uma possível receita de sucesso de educação em DM. Em linhas gerais, as CF da ADJ/UNIFESP seguem as recomendações da Associação Americana de Diabetes (ADA)⁽¹⁰⁾.

2. PARTICIPANTES

2.1. Jovens com DM1

É notável a demanda de jovens para participar de CF, decorrente da valorização da educação em DM por parte da classe médica e do interesse dos próprios jovens diabéticos e familiares. A faixa etária na qual se obtêm os maiores benefícios é a de 9 a 16 anos, de ambos os sexos; após a idade-limite os jovens que se destacam pela liderança e por outras qualidades poderão continuar a participar dos eventos como monitores, assumindo responsabilidades perante o grupo. À semelhança do que ocorre nas CF da ADJ/UNIFESP, jovens de qualquer classe socioeconômica, provenientes de diferentes serviços, públicos ou privados, devem ser elegíveis. Integrantes de associações de leigos como a ADJ concentram qualidades para coordenar as inscrições e o processo de seleção dos interessados. A participação dos jovens deve ser, na maior parte, patrocinada por fundos levantados pela associação junto a empresas privadas do ramo farmacêutico e contribuintes particulares.

2.2. Equipe multiprofissional

Idealmente, essa equipe deve incluir médicos, enfermeiros, nutricionistas, psicólogos, dentistas, assistentes sociais, professores de

educação física e recreacionistas, não-remunerados. Também são considerados parte da equipe funcionários da ADJ que participam de todas as etapas da organização da CF. É obrigatória a presença de especialistas no manejo do DM tipo 1 que sejam referência para orientação dos demais profissionais envolvidos. A proporção de médico ou enfermeiro para acampante que tem resultado em assistência-padrão e aprendizado adequado é de até 1:8. Nas CF da ADJ/UNIFESP, os profissionais convivem com esse grupo de jovens em tempo integral, sendo o alojamento e o refeitório conjuntos. Cada membro da equipe tem seu papel bem definido.

2.2.1. Papel da ADJ

A inscrições são feitas na sede da ADJ. A seleção baseia-se na análise de formulários, levando em conta uma série de características. Jovens sem participações anteriores têm prioridade. Objetiva-se uma certa homogeneidade do grupo quanto a faixa etária e sexo. Um total de 60 vagas (excluindo-se os monitores com DM) tem se mostrado satisfatório, considerando ao mesmo tempo a demanda e a carga para as instituições doadoras de medicamentos e insumos. Um cronograma de entrevistas dos candidatos e de reuniões é organizado pela ADJ. Um vídeo mostra as dependências do local; apresenta-se a composição da equipe multiprofissional, esclarecendo os objetivos da CF (educação como meta, respeitando regras de convivência). Mantido o interesse em participar, outros formulários envolvendo aspectos de saúde, psicológicos e hábitos são preenchidos. Procede-se à informatização dos dados, enviados aos médicos e nutricionistas responsáveis pela organização da CF, a fim de programarem adequadamente as necessidades desses jovens no período. Definidas as necessidades de insulina, de insumos e o cardápio, são feitos contatos com empresas do ramo para doações.

Uma reunião geral pré-acampamento com a presença dos jovens, seus familiares, coordenadores e a equipe multiprofissional é recomendável para detalhar a participação dos jovens na CF. No período da mesma recomenda-se a realização de outra reunião com os pais dos jovens participantes envolvendo profissionais da saúde com a finalidade de prepará-los

para dar continuidade, no lar, ao trabalho educativo iniciado com os jovens na CF.

Essa estratégia tem assegurado que as expectativas, especialmente por parte dos responsáveis pelos jovens, sejam atendidas. Desse modo, justifica-se a sugestão de que na organização de uma CF para jovens diabéticos haja o envolvimento de uma associação de profissionais e pais que tenham ampla visão da problemática por trás da condição desses pacientes.

2.2.2. Papel da equipe médica

É desejável que a equipe disponha de dois coordenadores compartilhando as responsabilidades inerentes à atividade em CF com jovens diabéticos. Cabe-lhes a função de compor uma equipe médica interessada em promover educação e adquirir experiência no manuseio diário do DM. O trabalho junto às indústrias farmacêuticas para doações de insulina, tiras reagentes, glicosímetros, seringas e demais materiais a serem consumidos na CF também é função dos coordenadores. No caso da CF ADJ/UNIFESP, os médicos são, em geral, residentes e pós-graduandos em endocrinologia ou endocrinologistas e pediatras. Esses profissionais já devem ter sido capacitados para atendimento de urgências em geral, bem como para manuseio do DM. Os coordenadores devem promover encontros dos médicos e dos outros componentes da equipe de saúde no período pré-CF, a fim de instruí-los sobre suas atribuições e padronização de condutas. A ADA recomenda a existência de um manual de políticas e procedimentos médicos que seja periodicamente revisado. Durante a CF, a equipe médica encarrega-se da prescrição de insulina e outras medicações. Diante dos resultados da monitorização glicêmica realiza a orientação dos jovens quanto às suplementações e aos ajustes de doses de insulina. As metas de controle que devem ser seguidas são as contidas no Consenso da SBD.

2.2.3. Papel da equipe de enfermagem

Essa equipe deve contar com um mínimo de duas enfermeiras experientes no manejo do DM tipo 1. A CF da ADJ/UNIFESP conta com uma docente do Departamento de Enfermagem da UNIFESP e pelo menos uma enfermeira do Centro de Diabetes. Elas fazem

a seleção de graduandos que, após passarem por treinamento no período pré-CF, exercerão atividades de enfermagem sob supervisão. No acampamento essa equipe deve desenvolver não apenas atividades assistenciais, mas também educativas, administrativas e, eventualmente, de pesquisa. Na área assistencial deve garantir a adequada administração de insulina e outras prescrições médicas, atentando à técnica de aplicação de insulina; também deve responder pela execução e/ou supervisão dos procedimentos de monitorização dos jovens diabéticos. É esperada sua participação no atendimento das intercorrências, nas reuniões clínicas e na elaboração de relatórios. Na área administrativa, as atividades são de previsão, organização e armazenamento dos medicamentos e materiais de primeiros socorros e de urgência, sob a supervisão da equipe médica. Além disso, a equipe tem a oportunidade de sistematicamente colher dados para divulgações científicas, respeitando os princípios éticos.

2.2.4. Papel da equipe de nutrição

Seu papel deve ser o de ensinar a importância da alimentação para a estabilidade glicêmica, garantir o crescimento e o desenvolvimento normais e a prevenção de complicações. Recomenda-se que as atividades iniciem-se antes do acampamento, na elaboração do cardápio e na aquisição de alimentos. Essa equipe deve assegurar que os jovens com DM recebam uma alimentação balanceada, variada, contemplando os principais alimentos que são ofertados no seu dia-a-dia e atendendo às recomendações nutricionais internacionais. Uma equipe de cinco profissionais, incluindo um coordenador, atende ao propósito de personalizar as orientações aos acampantes. O estabelecimento inicial de uma boa relação nutricionista/paciente é fundamental para o alcance dos objetivos durante a CF.

Nas CF da ADJ/UNIFESP os jovens recebem orientações coletivas e individualizadas durante o acompanhamento diário. Nos eventos mais recentes tem ocorrido a orientação quanto à contagem dos carboidratos para adequar as doses de insulina ao consumo alimentar. Nutricionistas e acampantes realizam seminário sobre noções de nutrição e dieta. Essa equipe participa das reuniões multiprofissionais diárias de discussão dos casos, onde

se avalia o impacto da alimentação associada ao exercício sobre os controles glicêmicos.

2.2.5. Papel da equipe de psicologia

A presença de equipe multiprofissional em CF educativa para DM deve trazer segurança e bem-estar físico e psíquico aos participantes; nesse sentido, a presença do psicólogo no acampamento é altamente desejável. Este pode atuar também junto à equipe profissional, propiciando um clima de reflexão sobre sua própria atuação. Dificuldades na forma de trabalho e no aspecto afetivo-emocional, presentes nas relações profissional/paciente e às vezes imperceptíveis dado o seu caráter subjetivo, poderão ser abordadas. O psicólogo deve auxiliar a equipe quando existirem dúvidas sobre o comportamento dos jovens. O atendimento da criança, do adolescente e do adulto não deve seguir um padrão único, e o conhecimento dessas fases pode facilitar o vínculo profissional com o jovem, facilitando a adesão ao tratamento. O fato de serem indivíduos diabéticos altera consideravelmente a dinâmica psicológica desses indivíduos. A partir do diagnóstico, eles encontram-se em situação de irreversível perda de uma função orgânica que intensifica os impulsos destrutivos, situação contestada principalmente na adolescência. O jovem sofre ameaças constantes de novas perdas, reais ou fantasiosas, decorrentes das complicações do DM. A presença do psicólogo deve garantir a compreensão desses processos, que serve para dar sentido e nome a essas emoções, o que proporciona melhor adequação do jovem e aproveitamento das atividades oferecidas, além de levar os profissionais a mudar suas estratégias de atendimento e sua visão desses pacientes. A atuação primordial do psicólogo é ajudar os jovens a viverem uma experiência emocional positiva. Os fenômenos de grupo são bastante ricos, principalmente na adolescência. Alguns jovens apresentam dificuldades decorrentes da desestruturação psíquica e da situação nova da CF, mesmo diante de ambiente francamente favorável. O vínculo criado com o psicólogo, permeado pela capacidade de continência (acolhimento e contenção das necessidades e angústias), é muito positivo. Também cabe ao

psicólogo atuar junto aos familiares, inicialmente na reunião com os pais durante a estada dos jovens na CF. Geralmente a família experimenta sentimentos ruins com os quais não consegue lidar. Se bem encaminhados, o jovem diabético e seus familiares podem viver de forma mais saudável e integrada.

3. METODOLOGIA

A proposta de educação em DM da CF da ADJ/UNIFESP é desenvolvida nas instalações de um acampamento de férias para crianças cedidas durante o período. Além da infraestrutura básica, o trabalho com jovens diabéticos exige que o local esteja preparado para atendimento de urgência. Um período de sete dias atinge nível de aprendizado bastante elevado. Oferece-se lazer programado com dieta adequada. As necessidades calóricas individuais são calculadas pela equipe de nutrição, distribuídas em seis refeições. Atividades físicas – na forma de esportes, gincanas, passeios, atividades culturais – são realizadas nos três períodos do dia, sendo predominantemente aeróbicas. Os ajustes de doses de insulina baseiam-se nas monitorizações com glicemia capilar, realizadas no mínimo quatro vezes ao dia. As metas de controle baseiam-se nas recomendações da SBD. Cetonúria é testada conforme a necessidade. Todo o material de controle, seringas e insulinas devem chegar previamente ao local e ser conferidos pela equipe de enfermagem. Produtos de marcas variadas são oferecidos, permitindo ao jovens conhecer as opções do mercado. Os ajustes da glicemia ocorrem sobre o esquema insulínico empregado previamente à CF. As equipes médica e de enfermagem atuam conjuntamente nesse momento, orientando o cálculo de doses, misturas de insulina e cuidados na aplicação. É fundamental que na fase pré-CF tenha havido uma padronização sobre ajustes de doses, treinamento na contagem de carboidratos das refeições, manipulação de bombas de infusão e condutas nas hipoglicemias. No início e no final do acampamento são obtidas medidas antropométricas e sinais vitais. Poderá haver coleta de material biológico conforme a necessidade; se for de interesse científico, exige-se prévia aprovação

por comissão de ética e autorização dos responsáveis. Desse modo, ao lado do objetivo fundamental de educação, as CF podem constituir fontes de dados para pesquisa na área.

Um questionário de avaliação de conhecimentos, aplicado no primeiro e no último dia de CF, fornece subsídios aos profissionais para atuarem junto aos jovens. Diariamente eles participam de seminários coordenados pela equipe multiprofissional, sendo que um material didático fora previamente distribuído.

Reuniões da equipe multiprofissional são necessárias não apenas para discutir casos e condutas, mas para a troca das experiências entre as equipes profissionais que se complementam na atenção ao jovem diabético. A confraternização da equipe com acampantes ao final do período reforça os vínculos cultivados durante a CF. Relatórios são preenchidos pela equipe médica e destinados aos familiares e ao profissional médico que continuará o seguimento do jovem diabético ao término da CF.

4. RESULTADOS ESPERADOS

4.1. Em relação aos jovens diabéticos

As CF representam para esses jovens uma oportunidade de lazer e vida em comunidade, conscientizando-os da possibilidade de uma vida normal e melhorando sua autoestima⁽¹¹⁾. Espera-se que haja ampliação dos conhecimentos, desenvolvimento de habilidades no manejo diário do DM e que os jovens assimilem a importância do bom controle em longo prazo, visando a prevenção das complicações⁽¹²⁾. Os participantes das CF observam os benefícios alcançados com a associação de alimentação adequada e prática regular de atividade física no que diz respeito ao nível glicêmico: redução na necessidade de insulina e melhora na sensação de bem-estar. É evidente a menor oscilação glicêmica durante o período. Por outro lado, vivenciam maior número de hipoglicemias, mas aprendem a programar suas doses de acordo com o exercício a ser realizado, identificar os sintomas e tratar adequadamente os episódios. A hipoglicemia tem sido a principal intercorrência das CF.

No caso das CF da ADJ/UNIFESP, a maioria dos jovens as finaliza dominando as técnicas de monitorização e aplicação de insulina, conhecendo os tipos de insulina, suas indicações e procedimentos de misturas. A correta interpretação dos testes e a capacidade de manipular as doses são limitadas a uma parcela. Considerando a situação socioeconômica das famílias desses jovens, ainda é a minoria capaz de manter a frequência de monitorização glicêmica e o número de aplicações diárias de insulina no retorno ao lar. Embora não constitua objetivo das CF, os jovens, como grupo, melhoram os níveis glicêmicos e pressóricos ao final do período, com queda na excreção urinária de albumina⁽¹³⁻¹⁵⁾. Verifica-se que curto período de atividades físicas regulares é capaz de melhorar o perfil lipídico do plasma, elevando a fração HDL do colesterol⁽¹⁶⁾.

4.2. Em relação à equipe multiprofissional

A oportunidade de conviver em tempo integral com os jovens diabéticos permite aos profissionais melhor avaliarem as dificuldades no manejo diário da doença. São fornecidos subsídios para atuar com mais eficácia na educação do jovem e para melhorar o relacionamento médico/paciente em nível ambulatorial. Essa convivência tem permitido aos membros recém-formados da equipe adquirir experiência, aperfeiçoando conhecimentos teóricos e práticos na abordagem de seus pacientes. Reconhece-se a complexidade do tratamento do DM, a necessidade de um trabalho integrado em que o envolvimento do próprio paciente e da família é indispensável para a obtenção de um bom controle metabólico.

A experiência adquirida nas CF da ADJ/UNIFESP por profissionais oriundos de outros estados do Brasil deve servir de estímulo à criação de atividades semelhantes em outros locais do país⁽¹⁷⁾.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Programa de Ação da Declaração de St. Vincent ressalta a recomendação de que

educação em DM deve ser amplamente fornecida, assim como a própria insulina, por meio de programas educacionais estruturados, praticando-se, assim, a educação terapêutica⁽¹⁸⁾. A experiência mundial dos centros de atendimento em DM tem mostrado que a atenção ao indivíduo diabético é de fato incrementada quando a equipe multiprofissional e o paciente conscientizam-se da importância dos diversos aspectos envolvidos no controle da doença. A atuação de múltiplos profissionais não é suficiente para se obterem bons resultados em termos educacionais. A real educação em DM envolve mais do que a multiprofissionalidade, sendo fundamental a interdisciplinaridade, definida como o trabalho integrado da equipe de saúde, à semelhança do que ocorre durante as CF para esses jovens. Esse último conceito é de suma importância para o sucesso do programa de educação em DM. A oportunidade de conviver em tempo integral com o jovem diabético, sentindo suas necessidades no manejo diário da doença, fornece subsídios aos membros da equipe para atuar com maior eficácia na educação desses jovens. O estreitamento da relação médico/paciente adquirido durante as CF tem permitido que *a posteriori*, no consultório, o diálogo seja mais fácil, com resultados mais favoráveis em termos de adesão às recomendações.

De imediato, os benefícios dessa modalidade de educação são sentidos pelo jovem e pelos familiares, que derrubam preconceitos sobre a vida do indivíduo com DM. A melhora da qualidade de vida, que passa a ser mais dinâmica, com mais autonomia e autoconfiança, é relatada por ex-acampantes. Entretanto os efeitos dos programas educativos em longo prazo são questionáveis, denotando a necessidade de um processo educativo continuado, com reciclagem de conhecimentos e criação de novas motivações para manter uma conduta positiva em relação à doença^(19, 20). Assumindo-se que o controle metabólico é importante para a prevenção das complicações crônicas, pressupõe-se que em longo prazo benefícios da educação nas CF possam ser detectados.

Estudos na área da educação em DM não são uniformes quanto à metodologia, dificultando a comparação dos resultados

de programas educacionais⁽²¹⁾. De qualquer modo, os autores referem melhoria dos conhecimentos sobre DM e mostram redução no número de hospitalizações decorrentes de complicações agudas e nos gastos individuais desses pacientes com o seu controle. Entretanto, os benefícios diretos da educação sobre controle metabólico e prevenção de complicações crônicas não são sempre passíveis de demonstração. Menor incidência de retinopatia e proteinúria foi observada por Laron *et al.* utilizando um programa educativo ambulatorial⁽²²⁾; o Diabetes Control

and Complications Trial (DCCT) confirmou o potencial da educação juntamente com o controle intensivo em prevenir complicações neuro e microangiopáticas⁽²⁾.

As estratégias que vêm sendo empregadas em educação em DM devem ser constantemente revistas, e educadores devem ser treinados para executar suas funções, estando atentos ao nível intelectual e à capacidade de compreensão dos participantes do programa educacional^(23, 24). Devem ser consideradas as condições econômicas do indivíduo, que não raramente constituem

fator limitante na manutenção de resultados favoráveis. O treinamento de profissionais capacitados, estimulando a formação de especialistas na área, como ocorre durante as CF, contribui para a melhoria da atenção a esse indivíduo.

Concluindo, o modelo proposto de educação em DM através de CF é viável e eficaz, oferecendo cuidados-padrão ao jovem paciente em ambiente agradável e seguro. Tem contribuído para a melhoria da qualidade de vida desse jovem, bem como para a formação de profissionais na área do DM.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferreira SRG, Franco LJ, Vivolo MA, et al. Population-based incidence of IDDM in the state of São Paulo, Brazil. *Diabetes Care*. 1993; 16: 701-4.
2. 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.
3. Sweeny S. The South's first full summer camp for diabetic children and observations on use of NPH insulin. *Southern Med J*. 1951; 44: 1157-60.
4. Handelsman MB, Loughlin WC, Friedman GJ. Management of juvenile diabetes at camp NYDA: a summary of methods and results based on the experience in 1957 and 1958. *Am J Clin Nutr*. 1961; 9: 583-95.
5. Houck PW. A summer camp in Virginia for diabetic children. *Virginia Med Monthly*. 1972; 99: 867-9.
6. Rosebloom AL, Grossman MS, Malone JL. Florida's camp for children and youth with diabetes. *J Florida Med Assoc*. 1974; 61: 228-32.
7. Faria Jr R, Arduino F, Zagury L, et al. Colônia de férias para crianças diabéticas. *J Bras Med*. 1975; 28: 13-21.
8. Vivolo MA, Ferreira SRG, Sustovich C. Experiência com colônia de férias para jovens diabéticos: proposta de educação e aperfeiçoamento profissional. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 1993; 37: 64-8.
9. Vivolo MA, Oliveira O, Ferreira SRG. Educação em diabetes: papel e resultados das colônias de férias. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 1998; 42: 444-50.
10. American Diabetes Association. Camp implementation guide. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 1999.
11. McCraw RK, Travis LB. Psychological effects of a special summer camp on juvenile diabetes. *Diabetes*. 1973; 22: 275-8.
12. Oliveira O, Ychibassi SM, Viggiano CE, Vivolo MA, Ferreira SRG. Avaliação da aquisição de conhecimentos como etapa educacional do diabético em colônia de férias. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 1993; 37 Supl 1: 65.
13. Ferreira SRG, Freire MB, Vivolo MA, Zanella MT. Reductions in blood pressure and urinary excretion following metabolic control in type I diabetes. *Hypertension*. 1991; Suppl 1: 65.
14. Ferreira SRG, Freire MBS, Vivolo MA, Zanella MT. Effect of improved glycemic control on blood pressure and albuminuria of insulin-dependent diabetes without nephropathy. *Braz J Med Biol Res*. 1996; 29: 459-67.
15. Ferreira SRG, Cesarini PR, Vivolo MA, Zanella MT. Abnormal nocturnal blood pressure fall in normotensive adolescents with insulin-dependent diabetes is ameliorated following glycemic improvement. *Braz J Med Biol Res*. 1998; 31: 523-8.
16. Khawali C, Vivolo MA, Ferreira SRG. Resposta do perfil lipídico do plasma à intervenção não-farmacológica a curto prazo em diabéticos tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 1997; 3 Supl 2: 80.
17. Martins DM, Coral MHC, Canalli MHBS, et al. I Colônia de Férias para crianças e adolescentes diabéticos de Santa Catarina. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 1997; 41 Supl 2: 27.
18. Fourth Meeting for the Implementation of the St. Vincent Declaration. Improving health of people with diabetes: the "end of the beginning". *Diab Nutr Metab*. 1997; 10: 15-6.
19. Graber AL, Christman BG, Alogna MT, Davidson JK. Evaluation of diabetes patient-education programs. *Diabetes Care*. 1980; 3: 594-8.
20. Karlander S-G, Kindsted K. Effects of a formalized diabetes education. *Acta Med Scand*. 1983; 213: 41-3.
21. Mazza SA, Vinicor F, Cohen SJ, et al. The diabetes education study: a controlled trial of the effects of intensive instruction of internal medicine residents on the management of diabetes mellitus. *J Gen Intern Med*. 1988; 3: 1-8.
22. Laron Z, Galatzer A, Amir S, et al. A multidisciplinary, comprehensive, ambulatory

- treatment scheme for diabetes mellitus in children. *Diabetes Care*. 1979; 2: 342-8.
23. McNeal B, Salisbury Z, Baumgardner P, Wheeler FC. Comprehension assessment of diabetes education program participants. *Diabetes Care*. 1984; 7: 232-5.
24. American Diabetes Association. Position Statement: diabetes care at diabetes camp. *Diabetes Care*. 2004; 28 Suppl 1: S50-2.