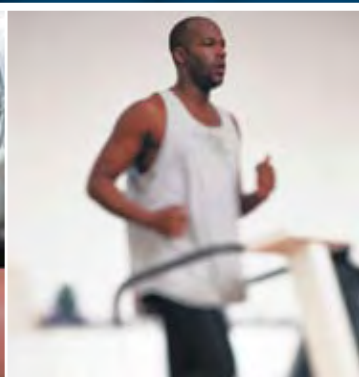


2006

Atualização Brasileira sobre Diabetes



SBD
SOCIEDADE
BRASILEIRA DE
DIABETES

VERSÃO ATUALIZADA



2006



Atualização Brasileira sobre diabetes

VERSÃO ATUALIZADA

Rio de Janeiro
Diagraphic Editora



Copyright ©

Sociedade Brasileira de Diabetes

Editor Médico

Leão Zagury



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

A898

Atualização brasileira sobre diabetes / Sociedade Brasileira de Diabetes. -
Rio de Janeiro : Diagraphic, 2005
140p.

ISBN 85-89718-15-8

1. Diabetes. I. Sociedade Brasileira de Diabetes.

05-2493. CDD 616.462
CDU 616.379-008.64

08.08.05 10.08.05 011174

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta edição pode ser utilizada ou reproduzida – em qualquer meio ou forma, seja mecânico ou eletrônico, fotocópia, gravação, etc. –, nem apropriada ou estocada em sistema de banco de dados, sem a expressa autorização da Editora.

A GlaxoSmithKline Brasil, patrocinadora deste consenso, tem o orgulho de atuar em parceria ética com a classe médica e com a SBD. Esperamos que este consenso, atualizado à luz das mais recentes evidências científicas e artigos publicados, possa lhe ser útil na prática clínica diária.

A GSK é uma das empresas que mais investe em pesquisa clínica em todo o mundo, e tem hoje a Endocrinologia como área de prioridade para o desenvolvimento de novos medicamentos, mais seguros, mais eficazes e de uso mais cômodo pelo paciente.

Boa leitura!

Editado e produzido por**Comercialização e Contatos Médicos**

Editor Newton Marins, **Revisores Médicos** Mário Henrique Aguiar/Érika Paniago, **Coordenadora Editorial** Jane Castelo, **Revisora-Chefe** Claudia Gouvêa, **Revisores** Leila Dias e Jeová Pereira, **Diretor de Arte** Hélio Malka Y Negri, **Programação Visual** João Luis Guedes P. Pereira

2006.

Proibida a reprodução total ou parcial. Os infratores serão processados na forma da lei.

Diagraphic Editora Ltda. • Newton Marins

Av. Paulo de Frontin, 707 • CEP 20261-241 – Rio de Janeiro-RJ – Brasil

Telefax: (21) 2502.7405 • e-mail: editora@diagraphic.com.br

www.diagraphic.com.br

PREFÁCIO

Na última década o tratamento do diabetes foi inteiramente modificado. O que parecia verdade absoluta não é mais entendido como tal. Muito do que era considerado errado hoje é visto como a maneira adequada de tratar os diabéticos.

A atualização se tornou uma necessidade *premente* e *permanente* diante de desafios cada dia maiores, como múltiplas doses de insulina, análogos da insulina, novas e potentes drogas, associações de drogas, busca pelo controle estrito, intervenção preventiva com reais possibilidades de evitar que o diabetes se instale, diferentes vias de administração, novos equipamentos e tecnologia, tratamento e prevenção das complicações micro e macroangiopáticas, responsabilidade sobre outras doenças associadas, como a hipertensão e a dislipidemia, e diagnóstico e encaminhamento do tratamento de problemas que no passado diziam respeito à cardiologia e que estão gradualmente passando para a responsabilidade do endocrinologista.

Acrescentem-se as dificuldades regionais que constituem, no nosso país continental, sério problema a ser enfrentado.

Entendendo que, além da fria apresentação de consensos e diretrizes estabelecendo qual a conduta a ser seguida, a troca de opiniões e a conversa entre especialistas são fundamentais para incluir experiências, decidimos ampliar a discussão e, na impossibilidade de atender a todas as regiões do país e a todos os temas de uma só vez, selecionamos alguns dos mais importantes e organizamos simpósios em diferentes capitais.

Nesses simpósios apresentou-se o *state-of-the-art* e foram integrados, em conversa franca, direta e informal, os especialistas convidados e a platéia, constituída pelos associados da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD).

Essa se tornou a nossa maneira de atualizar e integrar especialistas, dando voz aos nossos associados através do diálogo.

Os simpósios foram gravados e uma comissão analisou os textos de conferencistas e organizadores, incluindo as opiniões da platéia, e elaborou um texto final.

Acreditamos que desse modo os associados da SBD foram também artífices do texto final, que aborda alguns dos aspectos mais importantes do diagnóstico, da classificação e do tratamento do diabetes *mellitus*.

Agradeço a todos o empenho voluntário em contribuir para melhorar e atualizar o conhecimento sobre diabetes *mellitus* e suas formas de tratamento.

Saúde para todos.

Dr. Leão Zagury

Presidente da Sociedade Brasileira de Diabetes

DIRETORIA**Presidente**

Dr. Leão Zagury

Vice-Presidentes

Dra. Marília de Brito Gomes

Dr. Balduino Tschiedel

Dra. Adriana Costa e Forti

Dr. Antonio Rodrigues Ferreira

Dr. Marcos Antônio Tambascia

Primeiro-Secretário

Dr. Sergio Atala Dib

Segundo-Secretário

Dr. Ruy Lyra da Silva Filho

Primeiro-Tesoureiro

Dr. Antonio Carlos Lerário

Segundo-Tesoureiro

Dr. Ivan Ferraz

Conselho Fiscal

Dr. Domingos Malerbi

Dr. Bernardo Leo Wajchenberg

Dr. Adolpho Milech

Suplente

Dr. Edgar D'Ávila Niclewicz

Relações Internacionais

Dr. Antonio Roberto Chacra

Coordenador de Departamentos

Dr. Walter Minicucci

Departamentos**Educação**

Dra. Silmara Leite (PR)

Epidemiologia

Dr. Laércio Joel Franco (SP)

Nutrição e Metabolismo

Dra. Josefina Bressan Monteiro (MG)

Diabetes Gestacional

Dra. Maria Inês Schmidt (RS)

Doenças Cardiovasculares

Dr. Jorge Luiz Gross (RS)

Pé Diabético

Dra. Hermelinda Pedrosa (DF)

Atividade Física

Dra. Ana Cláudia Ramalho (BA)

Diabetes no Jovem

Dr. Durval Damiani (SP)

Metodologia Científica

Dr. Daniel Giannella (SP)

Enfermagem

Paula Pascali (SP)

Complicações Crônicas

Dr. Saulo Cavalcanti (MG)

Transplantes

Dr. Marcelo Perosa (SP)

Transtornos Alimentares

Dra. Claudia Pieper (RJ)

REGIONAIS

Sergipe

Presidente:

Dra. Zulmira Freire Rezende

Minas Gerais

Presidente:

Dr. Saulo Purisch

Bahia

Presidente:

Dra. Reine Marie Chaves Fonseca

Goiânia

Presidente:

Dr. Elias Hanna

Ceará

Presidente:

Dr. Renan Magalhães Montenegro

RELAÇÃO DE DELEGADOS – 2004/2005

Região Norte

Amazonas:

Dra. Margareth Mauro Teixeira

Amapá:

Dra. Ana Lucia Valente Oliveira

Pará:

Dr. João Soares Felício

Região Nordeste

Pernambuco:

Dr. Ney Cavalcanti

Maranhão:

Dra. Rossana Azulay

Piauí:

Dr. José Maria Correia Lima e Silva

Paraíba:

Dr. Marcos Thadeu de Freitas
Pereira

Rio Grande do Norte:

Dra. Cristiana Maria Ferreira Costa

Alagoas:

Dr. Francisco Rodrigues Freire

Região Centro-Oeste

Mato Grosso do Sul:

Dra. Maria Isabel Carneiro Travi

Mato Grosso:

Dra. Dalva Alves das Neves

Brasília:

Dra. Hermelinda Cordeiro Pedrosa

Região Sudeste

Rio de Janeiro:

Dra. Neuza Braga Campos de
Araujo

São Paulo:

Dr. Milton César Foss

Espírito Santo:

Dr. Laerte F. Damaceno

Região Sul

Rio Grande do Sul:

Dr. Sérgio Lérias de Almeida

Santa Catarina:

Dr. Sérgio de Carvalho

Paraná:

Dra. Rosa Maria de Abreu Vargas

GRUPOS DE TRABALHO

PREVENÇÃO DO DIABETES MELLITUS

TIPO 2

Coordenadora:

Dra. Reine Marie Chaves Fonseca

Conferencista:

Dr. Laércio Joel Franco

Debatedores:

Dra. Adriana Costa e Forti

Dr. Gustavo Caldas

Dra. Inês Lessa

Dra. Maria Inês Schmidt

SÍNDROME METABÓLICA

Coordenadores:

Dr. Leão Zagury

Dra. Adriana Costa e Forti

Conferencista:

Dr. Jorge Luiz Gross

Debatedores:

Dr. Francisco Fonseca

Dr. Ayrton Brandão

Dra. Sandra Roberta Ferreira

Dra. Cristina Maria Ferreira Costa

Dr. Renan Magalhães Montenegro

DIABETES PRÉ-GESTACIONAL

Coordenadora:

Dra. Maria Inês Schmidt

Vice-Coordenadora:

Dra. Angela Jason Reichelt

Conferencistas:

Dra. Maria Inês Schmidt

Dra. Amanda Athayde

Dra. Poli Mara Spritzer

Dr. Ingeborg Laun

Dr. Bruce B. Duncan

Dr. Laércio Joel Franco

Debatedores:

Dr. Airton Golbert

Dra. Glória Paccola

Dr. Fernando M. Giuffrida

Dra. Maria Cristina Matos

Dr. Leandro Branchtein

Dr. Luiz Carlos Seligman

DIABETES GESTACIONAL

Coordenadora:

Dra. Maria Inês Schmidt

Vice-Coordenadora:

Dra. Angela Jason Reichelt

Conferencistas:

Dra. Maria Inês Schmidt

Dra. Amanda Athayde

Dra. Poli Mara Spritzer

Dr. Ingeborg Laun

Dr. Bruce B. Duncan

Dr. Laércio Joel Franco

Debatedores:

Dr. Airton Golbert

Dra. Glória Paccola

Dr. Fernando M. Giuffrida

Dra. Maria Cristina Matos

Dr. Leandro Branchtein

Dr. Luiz Carlos Seligman

**DIABETES NA
INFÂNCIA**

Coordenador:

Dr. Antonio Rodrigues Ferreira

Conferencista:

Dr. Balduino Tschiedel

Debatedores:

Dra. Ângela Spinola e Castro

Dr. João Modesto

Dr. Jorge Luís Luescher

Dr. Walter Caixeta B. dos Reis

**HIPOGLICEMIAS NO JOVEM
COM DIABETES**

Coordenador:

Dr. Sérgio Lérias de Almeida

Conferencista:

Dra. Rosângela Rea

Debatedores:

Dra. Silmara Leite

Dra. Maureen Papadopol

Dr. Airton Golbert

Dra. Renata Szundy Berardo

CETOACIDOSE DIABÉTICA

Coordenador:

Dr. Balduino Tschiedel

Conferencista:

Dr. Durval Damiani

Debatedores:

Dra. Marisa Coral

Dr. Hugo Lisboa

Dr. Edgar D'Ávila Niclewicz

Dra. Márcia Puñales

INSULINOTERAPIA

INTENSIVA E

TERAPÊUTICA COM

BOMBAS DE INSULINA

Coordenador:

Dr. Domingos Augusto Malerbi

Conferencistas:

Dr. Durval Damiani

Dr. Nelson Rassi

Debatedores:

Dr. Antonio Roberto Chacra

Dr. Sergio Atala Dib

Dr. Ruy Lyra da Silva Filho

Dr. Edgar D'Ávila Niclewicz

TRATAMENTO DA OBESIDADE NO PACIENTE DIABÉTICO

Coordenador:

Dr. Laerte Damasceno

Conferencista:

Dr. Walmir Coutinho

Debatedores:

Dr. Saulo Cavalcanti

Dr. Lucio Villar

Dra. Érika Paniago

Dra. Zuleika Halpern

TRATAMENTO CIRÚRGICO DA OBESIDADE NO PACIENTE DIABÉTICO

Coordenador:

Dr. Perseu Seixas de Carvalho

Conferencistas:

Dr. Gustavo Peixoto

Dr. Bruno Geloneze

Debatedores:

Dr. Gustavo Peixoto

Dr. Márcio Mancini

Dr. Sergio Atala Dib

Dr. Daniel Costa Lins

NEUROPATIA DIABÉTICA

Coordenador:

Dr. Ivan Ferraz

Conferencista:

Dr. Osvaldo J. M. Nascimento

Debatedores:

Dra. Rosane Kupfer

Dra. Hermelinda Cordeiro Pedrosa

Dr. Domingos Malerbi

Dr. José Maurício Godoy

DISFUNÇÃO ERÉTIL NO DIABÉTICO

Coordenador:

Dr. Adolpho Milechi

Conferencista:

Dr. Francisco Freire

Debatedores:

Dr. Paulo Martins Rodrigues

Dr. Sidney Glina

Dr. Antonio Carvalho

Dr. Carlos Scherr

ÍNDICE

■ Prevenção do diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	13
■ Síndrome metabólica	23
■ Diabetes pré-gestacional	43
■ Diabetes gestacional	47
■ Diabetes na infância	61
■ Hipoglicemias no jovem com diabetes	71
■ Cetoacidose diabética	81
■ Insulinoterapia intensiva e terapêutica com bombas de insulina	93
■ Tratamento da obesidade no paciente diabético	107
■ Tratamento cirúrgico da obesidade no paciente diabético	117
■ Neuropatia diabética	127
■ Disfunção erétil no diabético	135

Os graus de recomendação e os níveis de evidência citados nesta atualização estão de acordo com as orientações da Associação Médica Brasileira e da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

PREVENÇÃO DO DIABETES *MELLITUS* TIPO 2

■ INTRODUÇÃO

A incidência de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) na atualidade atinge proporções epidêmicas, demandando um alto custo tanto econômico quanto social. Nesse sentido, atenção tem sido dispensada aos diferentes níveis preventivos da doença. A prevenção terciária, em que complicações já ocorreram, é, ainda hoje, a que consome a maior parte dos investimentos. A prevenção secundária tem merecido discussões desde os resultados dos grandes ensaios, mostrando a importância do tratamento adequado do diabético sem complicações. A prevenção primária, de interesse mais recente e enfoque dessas diretrizes, tem como finalidade impedir o aparecimento da doença. A Organização Mundial da Saúde (OMS) cita ainda um último nível de prevenção, o primordial, o qual objetiva evitar o surgimento de fatores de risco para DM2.

■ OBJETIVOS DE PREVENÇÃO

Observando-se a evolução do diabetes, percebe-se que complicações macrovasculares se iniciam prematuramente, enquanto as microvasculares aparecem quando já existem elevações nas glicemias. Existe a necessidade de intervenção precoce para a prevenção da doença macrovascular antes das alterações glicêmicas. Nesse sentido, ênfase deve ser dada às modificações da qualidade ou do estilo de vida nos programas de atenção primária. No que tange à prevenção secundária, a redução do peso nos indivíduos recém-diagnosticados é de grande

relevância clínica. Existem dados que mostram controle glicêmico ou mesmo remissão do diabetes em pacientes obesos mórbidos submetidos à cirurgia bariátrica. A perda de 5% a 10% de peso, além de possibilitar o alcance das metas glicêmicas, retarda a progressão, reduz as necessidades insulínicas e permite a retirada do tratamento farmacológico.

Os resultados do Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe (DECODE)⁽¹⁾ demonstram a importância da glicemia pós-prandial (GPP) como marcador para doença cardiovascular. O Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)⁽²⁾ e o UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)⁽³⁾ mostraram que o tratamento intensivo, mesmo em fase de doença instalada, consegue prevenir ou postergar as complicações.

■ FATORES DE RISCO

Fator de risco significa maior chance de desenvolver a doença. Em relação aos fatores de risco modificáveis no diabetes tipo 2, particularmente sobrepeso e sedentarismo, o Estudo das Enfermeiras demonstrou que o incremento do índice de massa corporal (IMC) aumenta a incidência ou o risco de se desenvolver diabetes⁽⁴⁾. Outro dado obtido desse ensaio evidencia que quanto maior o ganho de peso na vida adulta, maior o risco de se adquirir DM, inclusive indivíduos que iniciaram o estudo com peso adequado⁽⁵⁾.

A distribuição central de gordura também assume um papel importante na gênese do diabetes. Hartz *et al.* mostram que aqueles com IMC normal e relação cintura/quadril > 0,8 apresentam risco aumentado de apresentar a doença⁽⁶⁾.

O estudo de Helmrich *et al.* chama a atenção para outro fator de risco modificável, o gasto energético através de exercícios físicos, demonstrando que quanto menor o nível de atividade física, maior o risco de se desenvolver DM⁽⁷⁾.

Gimero *et al.* fizeram um estudo observacional numa comunidade de origem japonesa residente no Brasil. Em um período de sete anos, a prevalência de diabetes nessa população aumentou de 21% para 36%, valores atribuídos à mudança no padrão dietético, particularmente a maior ingestão de gordura⁽⁸⁾.

Todos esses são pontos passíveis de intervenção para reverter o processo epidêmico no surgimento do diabetes tipo 2⁽⁹⁾.

■ ESTUDOS DE INTERVENÇÃO NA PREVENÇÃO DO DM2 COM ENFOQUE NA MODIFICAÇÃO DO ESTILO DE VIDA

Malmö Study⁽¹⁰⁾

Seis mil, novecentos e cinquenta e seis homens (47 e 49 anos) foram classificados (OMS) em saudáveis, com tolerância à glicose diminuída (TGD) e diabéticos, e alocados em um grupo tratado com dieta e exercício físico e outro não-tratado. Em cinco anos de acompanhamento observou-se:

- diabéticos recém-diagnosticados – 54% de remissão ou melhora da tolerância à glicose (TG);
- tratados com TGD – 76% de melhora da TG, sendo que em 53% houve normalização da alteração na TG;
- não-tratados com TGD – piora de 67% da TG;
- saudáveis tratados – nenhum evoluiu para diabetes, com redução de 5% na TGD.

Estudo Da Quing

Rastreamento populacional com 577 indivíduos apresentando alterações de TG e glicemia de jejum (530 completaram os seis anos de estudo). Trata-se de estudo randomizado e controlado, tendo como grupos de intervenção: dieta, exercício ou dieta associada ao exercício. Foram realizados testes de TG a cada dois anos. Orientação alimentar: 55%-65% de carboidrato, 10%-15% de proteína e 25%-30% de gordura.

Os três grupos apresentaram redução importante na frequência do diabetes, com incidência no grupo controle de 66% versus 47% no grupo com dieta; 42% no grupo com exercício e 45% no grupo dieta mais exercício. Os resultados foram associados a benefícios iguais tanto em magros quanto em obesos⁽¹¹⁾.

Estudo de Pittsburgh

Indivíduos entre 40 e 55 anos com excesso de peso e história familiar de diabetes (79% de mulheres) foram randomizados em grupos controle, exercício, dieta e dieta mais exercício, avaliados em seis me-

ses, um e dois anos. Não foram encontradas modificações no grupo exercício, porém nos grupos dieta e dieta mais exercício observaram-se reduções importantes na perda de peso e, conseqüentemente, na incidência do diabetes⁽¹²⁾.

Finnish Diabetes Study

Foram randomizados 172 homens e 350 mulheres com idade média de 55 anos, TGD e IMC de 31 kg/m² em dois grupos: controle e intervenção (dieta hipocalórica, pobre em gordura e rica em fibras). Realizou-se teste oral de tolerância à glicose (TOTG) anualmente, e o seguimento médio foi de 2,3 anos. Quando comparado ao grupo controle, o grupo intervenção apresentou diminuição de 58% no risco de desenvolver diabetes, além de uma chance maior de permanecer sem a doença⁽¹³⁾.

■ ESTUDOS DE INTERVENÇÃO FARMACOLÓGICA NA PREVENÇÃO DO DIABETES

Diabetes Prevention Program (DPP)

Com duração de 2,8 anos, o DPP avaliou três grupos: controle com placebo, metformina e intervenção no estilo de vida (dieta e exercício). O estudo demonstrou, em comparação ao grupo controle, redução de 58% na incidência de diabetes no grupo intervenção e de 31% no grupo com metformina⁽¹⁴⁾.

Troglitazone in the Prevention of Diabetes (TRIPOD)

Estudo realizado em mulheres com diabetes gestacional avaliou a troglitazona (retirada do mercado por toxicidade hepática), mostrando cerca de 56% de diminuição na incidência de diabetes⁽¹⁵⁾.

Study to Prevent No Insulin Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM)

Estudo desenvolvido para avaliar o efeito da acarbose em retardar ou prevenir o aparecimento de DM em indivíduos com TGD. Dois gru-

pos foram randomizados para receber acarbose ($n = 714$) ou placebo ($n = 715$). O primeiro apresentou redução de 25% na incidência de DM⁽¹⁶⁾.

Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS)

Estudo prospectivo, duplo-cego, multicêntrico e controlado por placebo, com duração de quatro anos, foi desenhado para avaliar se o orlistate, em combinação com modificações no estilo de vida, era capaz de prevenir o aparecimento de diabetes. Foram arrolados 3.305 pacientes, com idade média entre 30 e 60 anos e IMC em torno de 37 kg/m². Nenhum deles era diabético, embora 21% apresentassem TGD. Quando comparado ao controle, o grupo orlistate apresentou maior perda de peso ao longo do tempo, além de redução de 37% no risco de progressão para DM⁽¹⁷⁾.

■ REVISÕES DE CONSENSOS DE JANEIRO DE 1994 A JULHO DE 2002, LIMITADOS À LÍNGUA INGLESA E AO DIABETES NA ESPÉCIE HUMANA

Existem métodos seguros, eficazes e confiáveis para prevenir ou postergar a doença. Os esforços para identificar indivíduos de maior risco e os custos de prevenção são aceitáveis, porém ainda não há estudos de desfechos controlados avaliando se intervenções na glicemia de jejum alterada ou na TGD diminuem a mortalidade total no paciente diabético.

Indivíduos com hipertensão ou dislipidemia serão beneficiados se iniciarem o tratamento antes de surgirem os sintomas específicos do diabetes, particularmente quando do tratamento intensivo para hipertensão e dislipidemia. Até que surjam novas evidências, não existe recomendação a favor ou contra o rastreamento para diabetes naqueles com valores normais de pressão arterial e de lípidos.

Recomenda-se rastreamento de diabetes em hipertensos e dislipidêmicos. Os pacientes assintomáticos, normotensos e com valores normais de lípidos devem ser informados de que não existem evidências de que o rastreamento para diabetes irá beneficiá-los.

Indivíduos com hipertensão e dislipidemia devem solicitar rastreamento para diabetes.

Pacientes com sintomas de diabetes (poliúria e polidipsia) devem relatá-los a seus médicos.

Não existem estudos que comprovem a eficácia do tratamento da glicemia antes que apareçam os sintomas (poliúria e polidipsia). É importante ressaltar que ausência de evidência não é uma diretriz.

■ RECOMENDAÇÕES DA ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES (ADA) (2003) PARA PREVENIR OU RETARDAR O DIABETES

- Indivíduos com alto risco para desenvolver diabetes precisam se tornar conscientes dos benefícios da perda de peso e da realização regular de atividades físicas (grau de evidência A);
- rastreamento para diabetes: homens e mulheres ≥ 45 anos de idade, particularmente aqueles com $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$, são candidatos à detecção de pré-diabetes (glicemia de jejum alterada [GJA] e TGD). O rastreamento pode ser considerado em pessoas mais jovens com $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ que tenham fatores de risco adicionais (grau de evidência B);
- para indivíduos normoglicêmicos indica-se rastreamento a cada três anos (grau de evidência C);
- rastreamento deve ser realizado apenas como parte de uma consulta médica. Tanto a glicemia de jejum como o teste de duas horas pós-sobrecarga com 75 g de glicose são apropriados, sendo que os resultados positivos em jejum devem ser confirmados em outro dia (grau de evidência B);
- intervenção: pacientes com pré-diabetes (GJA ou TGD) necessitam receber orientações sobre redução de peso e aumento da atividade física (grau de recomendação A);
- o acompanhamento da maneira como o paciente segue as recomendações anteriores é importante para o sucesso (grau de evidência B);
- a monitoração para o desenvolvimento de diabetes deve ser realizada a cada um ou dois anos (grau de evidência E);
- atenção especial e tratamento adequado devem ser dados aos fatores de risco para doenças cardiovasculares, como tabagismo, hipertensão e dislipidemia (grau de evidência A);

- tratamento farmacológico para a prevenção do diabetes não deve ser feito rotineiramente até que surjam novas informações sobre seu custo-efetividade (grau de evidência E).

■ PREVENÇÃO DO DM2

O conhecimento sobre os estágios precoces da intolerância à glicose, associado aos recentes sucessos dos estudos de intervenção, mostra claramente que o DM2 pode ser postergado ou até mesmo prevenido. Nesse sentido, estudos têm demonstrado que a modificação do estilo de vida é praticamente duas vezes mais efetiva que o tratamento farmacológico. Além disso, as políticas de prevenção do diabetes que focalizam modificações no estilo de vida, especialmente perda de peso e atividade física regular, apresentam benefícios adicionais para a saúde, particularmente no que tange à diminuição do risco cardiovascular. Tais modificações devem levar em conta metas realistas que possam ser incorporadas na rotina diária dos pacientes da maneira mais agradável possível.

Como alvo de políticas públicas, é particularmente interessante o incentivo a modificações do estilo de vida desde a infância, em que cresce em incidência a resistência insulínica e a TGD.

A diminuição da obesidade de caráter central, com modificação no perfil de gordura corporal, deve ser perseguida como alvo terapêutico, com intuito de reduzir a resistência insulínica e melhorar o perfil metabólico.

A escolha do método de rastreamento do diabetes, entre glicemia de jejum ou teste de tolerância à glicose, deve ser baseada no julgamento das diferentes situações, tendo o custo do exame um papel relevante.

Com limites de corte para o diagnóstico de diabetes *mellitus* cada vez menores, é importante reconhecer que existe disglícemia em níveis menores que 126 mg/dl, e que esses pacientes podem apresentar risco aumentado para complicações cardiovasculares.

Importante ainda esclarecer que a política de prevenção primária, como o rastreamento do estado pré-diabético, aumenta o diagnóstico do diabetes já estabelecido. Tal fenômeno é de relevância para os serviços de saúde, não apenas para atender a demanda referente à prevenção primária, mas preparar atendimento para os novos casos da doença diagnosticados pelo sistema.

A política pública em diabetes necessita de educação e conscientização da população geral, reforçando o papel político da sociedade junto aos gestores de saúde, no intuito de cobrar uma postura mais adequada diante do conceito de prevenção.

■ REFERÊNCIAS

1. The DECODE Study Group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes epidemiology: Collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet*. 1999; 354(9179): 617-21.
2. White NH, Cleary PA, Dahms W, Goldstein D, Malone J, Tamborlane WV. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. *J Pediatr* 2001; 139: 804-12.
3. 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: 837-53.
4. Colditz et al. Weight Gain as a Risk Factor for Clinical Diabetes Mellitus in Women *Ann Intern Med*. 1995; 122: 481.
5. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet*. 1999 Aug 21; 354(9179): 617-21.
6. Hartz AJ, Rupley, DC, Rimm AA. The association of girth measurements with disease in 32,856 women. *Am J Epidemiol*. 1984 Jan; 119(1): 71 - 80.
7. Helmrigh SP, Ragland DR, Paffenbarger RS. Prevention of non-insulin-dependent diabetes mellitus with physical activity. *Med Sci Sports Exerc*. 1994; 26(7): p. 824-30.
8. Gimeno SG, Ferreira SR, Franco LJ, Hirai AT, Matsumura L, Moises RS. Prevalence and 7-year incidence of Type II diabetes mellitus in a Japanese-Brazilian population: an alarming public health problem. *Diabetologia*. 2002 Dec; 45(12): 1635-8.
9. Costa MB, Ferreira SR, Franco LJ, Gimeno SG, Nunes M. Dietary

- patterns in a high-risk population for glucose intolerance. *J Epidemiol.* 2000; 10: 111-7.
10. Eriksson KF, Lindgärde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia.* 1991; 34(12): 891-8.
 11. Pan XR, Li GW, Hu YH et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1997; 20(4): 537-44.
 12. Wing RR, Venditti E, Jakicic JM, Polley BA, Lang W. Lifestyle intervention in overweight individuals with a family history of diabetes. *Diabetes Care.* 1998 Mar; 21(3): 334-5.
 13. Tuomilehto J, Lindström 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(18): 1343-50.
 14. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346(6): 393-403.
 15. Buchanan T, Xiang A, Peters R, et al. Preservation of pancreatic β -cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes.* 2002; 51: 2796-803.
 16. Chiasson J, Josse R, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM (study to prevent non-insulin-dependent diabetes mellitus) randomised trial. *Lancet.* 2002; 359: 2072-7.
 17. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care.* 2004; 27: 155-61.

SÍNDROME METABÓLICA

■ INTRODUÇÃO

Importância da síndrome metabólica

Em 1988, com a constatação da freqüente associação entre resistência à insulina, intolerância à glicose, hipertensão arterial, dislipidemia e doença aterosclerótica, Gerald Reaven⁽¹⁾ descreveu uma síndrome a que denominou inicialmente de *síndrome X*. Posteriormente, uma série de anormalidades metabólicas foi sendo acrescentada ao espectro da síndrome, contribuindo para a compreensão de sua etiopatogenia e de seu impacto no risco cardiovascular. Hoje, a terminologia mais empregada pelas sociedades científicas internacionais é a de síndrome metabólica (SM), embora não haja consenso sobre quais componentes deveriam integrar sua definição.

A expectativa é de que a SM aumente sua freqüência nas populações, uma vez que muitas das anormalidades que a compõem estão relacionadas ao estilo de vida moderno. A prevalência de SM na população americana foi estimada em 22% a 24%⁽²⁾, sendo variável com a etnia⁽³⁾. O uso de diferentes critérios diagnósticos também contribui para a variabilidade na sua prevalência. Um estudo recente numa mesma população⁽³⁾ utilizando duas definições da SM, propostas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pelo National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)⁽¹⁾, mostrou prevalências de SM semelhantes em indivíduos brancos, enquanto que nos negros e latinos a definição da OMS identificou maior percentual de portadores da síndrome. Na população nipo-brasileira encontrou-se também que o critério da OMS classifica maior número de indivíduos com SM quando em comparação com o do NCEP-ATP III⁽⁴⁾.

Existe discussão em torno do fato de o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) manifesto integrar ou não a definição da SM. Quando a prevalência de SM é avaliada em população portadora de DM, empregando os critérios da OMS, as cifras chegam a atingir de 75% a 80%⁽⁷⁾. O aspecto de maior relevância no diagnóstico de SM são os riscos de desenvolvimento do DM2 e de doença cardiovascular aterosclerótica, condições patológicas que mais comprometem a sobrevida dos indivíduos com SM. Um estudo com 3.510 indivíduos com mais de 50 anos de idade que comparou a prevalência de doença coronariana na população geral com a da população com SM sem DM, DM sem SM e com DM e SM concluiu que a presença de SM relacionou-se às maiores prevalências de doença coronariana, especialmente quando associada ao DM⁽⁶⁾. No que se refere à mortalidade, um acompanhamento de 12 anos, arrolando 1.209 homens na faixa etária entre 42 a 60 anos, encontrou que portadores da SM apresentaram maiores taxas de mortalidade total, por doença cardiovascular (DCV) e doença coronariana quando comparados àqueles sem a síndrome⁽⁷⁾.

Estudos envolvendo indivíduos com DM indicam que a presença de SM se associa a maior frequência de complicações crônicas diabéticas como a doença coronariana, doença vascular periférica, retinopatia e neuropatia⁽⁸⁾.

■ DEFINIÇÃO DE SÍNDROME METABÓLICA

As propostas da literatura internacional

Em 1998, a OMS atribuiu a denominação de SM a indivíduos que apresentassem algum grau de distúrbio da homeostase da glicose e/ou resistência à insulina (medida por *clamp* euglicêmico ou equivalente), associada a pelo menos dois outros dos componentes expostos na **Tabela I**⁽⁹⁾.

No ano seguinte, o European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)⁽¹⁰⁾ definiu SM pela presença de hiperinsulinemia de jejum e pelo menos dois dos componentes da Tabela I.

Em 2001, *experts* do NCEP⁽¹¹⁾ sugeriram uma definição mais prática para a SM com base em aspectos clínicos e bioquímicos. Seriam portadores de SM os indivíduos com três dos componentes apresentados na Tabela I.

A Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (AACE) e o American College of Endocrinology (ACE)⁽¹²⁾ definiram SM de uma forma mais ampla (Tabela 1), considerando dois grupos de fatores que vão desde os dados de anamnese e exame clínico até as dosagens laboratoriais complexas. Enfatizam que a expressão clínica da síndrome é variável, devendo o clínico estar atento aos fatores de risco da mesma (**Tabela 2**).

Considerações críticas sobre as propostas

Na proposta da AACE/ACE, índice de massa corporal (IMC) a partir de 25 kg/m² é pontuado como um critério de SM, não necessitando atingir níveis diagnósticos de obesidade. Esses critérios reforçam, ainda, a necessidade de modificação dos valores de corte para IMC, circunferência abdominal e razão cintura/quadril (RCQ) de acordo com a etnia. No que se refere às alterações da tolerância à glicose, a AACE/ACE exclui o diagnóstico de SM nos indivíduos que já sejam diabéticos e reconhece a importância da dosagem da glicemia de 2 horas pós-sobrecarga. Idade superior a 40 anos e outros aspectos descritos na Tabela 2 acrescentam elementos que reforçam o diagnóstico de resistência à insulina, embora seja importante salientar que considerar o critério da faixa etária na definição da SM significa diagnosticá-la em mais de 90% da população adulta dos EUA.

Os critérios do EGIR focam sua proposta de definição sobre a resistência à insulina, requerendo, para diagnóstico de SM, mensuração da insulinemia, determinação essa que não está disponível na maioria dos serviços de saúde do nosso meio.

Os critérios do NCEP-ATP III e da OMS são os mais utilizados; ambos incluem hiperglicemia, obesidade, dislipidemia e hipertensão arterial, embora difiram em alguns pontos. Em 2004, durante reunião de consenso reunindo especialistas da International Diabetes Federation (IDF), foram desenvolvidos critérios diagnósticos da síndrome com o intuito de atualizar os critérios sugeridos pela OMS. Tais critérios foram recentemente divulgados em evento científico da área⁽¹³⁾ e estão disponíveis na **Tabela 3**.

Diagnóstico da alteração de tolerância à glicose

O NCEP-ATP III considera apenas a glicemia de jejum, deixando de diagnosticar indivíduos portadores de hiperglicemia pós-estímulo, que muito se associa ao risco cardiovascular⁽¹⁴⁾.

A OMS levava em consideração tanto a glicemia de jejum como a pós-estímulo, além da resistência à insulina, a qual não faz parte de nossa rotina laboratorial. Hoje esse critério diagnóstico foi bastante simplificado e a OMS pontua glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl para SM. Segundo a OMS, a mensuração da sensibilidade à insulina deveria empregar a metodologia do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico ou método equivalente. Na reunião de consenso da IDF propôs-se que essa

Tabela I

Diferentes propostas para caracterização da síndrome metabólica

Características	OMS, 1999
Hipertensão arterial	Uso de anti-hipertensivos ou PA $\geq 140/90$ mmHg
Dislipidemia	TG ≥ 150 mg/dl HDL < 35 mg/dl (H) e < 39 mg/dl (M)
Obesidade	IMC ≥ 30 kg/m ² e/ou C/Q $> 0,9$ (H) e $> 0,85$ (M)
Tolerância à glicose	DM2 ou tolerância à glicose diminuída no TOTG ou resistência à insulina
Outras	Microalbuminúria (excreção de albumina em amostra noturna > 20 mcg/min) ou razão albumina/creatinina ≥ 30 mg/g
Condições necessárias ao diagnóstico	DM2 ou tolerância à glicose diminuída ou resistência à insulina e mais duas alterações
OMS: Organização Mundial da Saúde; NCEP-ATPIII: National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III; AACE: Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos; PA: pressão arterial; TG: triglicérides; IMC: índice de massa corporal; ACE: American College of Endocrinology.	

mensuração fosse dispensada, e a obesidade central passou a ser o parâmetro-chave da nova definição de SM.

Tipo de obesidade

O NCEP-ATP III inclui entre seus critérios apenas a obesidade central (avaliada pela circunferência da cintura), enquanto a OMS considera

NCEP-ATP III	AACE/ACE	EGIR
Uso de anti-hipertensivos ou PA $\geq$ 130/85 mmHg	PA $\geq$ 130/85 mmHg	PA $\geq$ 140/90 mmHg ou uso de tratamento anti-hipertensivo
TG $\geq$ 150 mg/dl HDL $<$ 40 mg/dl (H) e $<$ 50 mg/dl (M)	TG $\geq$ 150 mg/dl HDL $<$ 40 mg/dl (H) e $<$ 50 mg/dl (M)	TG $\geq$ 150 mg/dl, ou HDL $<$ 40 mg/dl, ou tratamento para dislipidemia
Cintura $>$ 102 cm (H) e $>$ 88 cm (M)		Cintura $\geq$ 94 cm (H) e $\geq$ 80 cm (M)
Glicemia de jejum $\geq$ 110 mg/dl	Jejum 110-125 mg/dl 2 horas no TOTG $>$ 140 mg/dl	Glicemia de jejum $\geq$ 110 mg/dl e $<$ 126 mg/dl
Três alterações	Não estabelece	

C/Q: razão cintura/quadril; DM2: diabetes mellitus tipo 2; TOTG: teste oral de tolerância à glicose realizado com a ingestão de 75g de glicose anidra e coleta de glicemia 2 h após; H: homens; M: mulheres.

Tabela 2

Fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome metabólica

- Sobrepeso: IMC ≥ 25 kg/m² ou cintura > 102 cm em homens e > 88 cm em mulheres
- Hábitos de vida sedentários
- Idade acima de 40 anos
- Etnia não-caucasóide
- História pessoal de intolerância à glicose, enfatizando-se que a glicemia 2 h após 75 g de glicose anidra oral ≥ 140 mg/dl seria uma medida mais sensível do risco da síndrome metabólica do que a dosagem da glicemia em jejum
- História pessoal de diabetes gestacional
- Diagnóstico de hipertensão arterial, dislipidemia ou doença cardiovascular
- Presença de acantose *nigricans* ou síndrome dos ovários policísticos
- História familiar de diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão arterial ou doença cardiovascular. Este último item é de grande relevância, dada a forte agregação familiar dos componentes da síndrome metabólica

tanto a obesidade central (baseada na RCQ) como a generalizada (baseada no IMC).

Pontuação para alterações lipídicas

O NCEP-ATP III leva em consideração ambas as alterações lipídicas, triglicérides e HDL-colesterol como critérios independentes para diagnóstico.

A OMS atribuía apenas um ponto para a dislipidemia em geral, qualquer que fosse o parâmetro lipídico alterado. Na nova proposta a ser publicada, os triglicérides e o HDL-C são considerados individualmente, acatando os valores para cada sexo, como sugerido pelo NCEP-ATP III.

Tabela 3

Síndrome metabólica: critérios diagnósticos (IDF)		
Obesidade central (circunferência abdominal), de acordo com os seguintes parâmetros étnicos:		
Europa	≥ 94 (H)	≥ 80 (M)
América do Sul e Central	≥ 90 (H)	≥ 80 (M)
China	≥ 90 (H)	≥ 80 (M)
Japão	≥ 85 (H)	≥ 90 (M)
África subsaariana e Oriente Médio usam parâmetros europeus; Américas do Sul e Central seguem parâmetros do Sudoeste Asiático		
Associado a dois ou mais dos seguintes fatores de risco:		
Triglicérides ≥ 150 mg/dl ou tratamento específico		
HDL-colesterol < 40 mg/dl (H) ou tratamento específico		
HDL-colesterol < 50 mg/dl (M) ou tratamento específico		
Pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 85 mmHg ou tratamento específico		
Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl ou DM2, previamente diagnosticado. Se acima de 100 mg/dl, TOTG é fortemente recomendado, embora não seja necessário para definir a presença de SM		
Fonte: Albem G. 2004: Disponível em: www.cmeondiabetes.com/conference		

Pontos de corte para a hipertensão arterial

O NCEP-ATP III considera níveis pressóricos mais baixos. A OMS, em 1998, por empregar limites de pressão arterial (PA) mais elevados, concorria para menores prevalências de hipertensão e de SM. Atualmente os valores de corte sugeridos são também os de 130/85 mmHg.

Presença de alteração na albuminúria

Apenas a OMS empregava esse parâmetro na definição da SM. A quantificação da albuminúria por nefelometria ou imunoturbidimetria limitava o diagnóstico da SM por estar disponível apenas em alguns centros do país.

Analisando a SM em função de qual componente seria o mais importante, um estudo prospectivo⁽¹⁰⁾ de 714 indivíduos sem SM acompanhados por cinco anos avaliou o estado de tolerância à glicose (glicemia de jejum e de 2 horas), sensibilidade à insulina (insulinemia de jejum e de 2 horas após, dosagem de pró-insulina), perfil lipídico (triglicérides e HDL-colesterol), PA, obesidade central e atividade física. Os autores verificaram que circunferências abdominais acima de 102 cm para homens e 88 cm para mulheres, assim como a dosagem de pró-insulina – usada como marcador de resistência à insulina –, correspondiam a risco relativo de 1,7, ou seja, a aumento de 70% na chance de os indivíduos apresentarem SM. O risco relativo de HDL alto foi de 0,6, indicativo de fator de proteção. Tais achados sugeriram que a obesidade central precederia as demais alterações da SM, reforçando a importância da medida da cintura para o diagnóstico precoce, dispensando, talvez, a comprovação laboratorial da resistência à insulina através de dosagens hormonais.

Definição de SM da Sociedade Brasileira de Diabetes

Todas as propostas de definições de SM apresentam aspectos vulneráveis. Não há definição ideal, mas é importante levar-se em consideração os critérios mais diretamente relacionados aos desfechos de morbimortalidade e a viabilidade de aplicação clínica no nosso meio. A definição do NCEP-ATP III, por considerar critérios como a obesidade central, a valorização de cada uma das alterações lipídicas, por diagnosticar um maior número de indivíduos hipertensos e por dispensar exames laboratoriais mais complexos, parece ser a mais adequada.

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) recomenda investigação para diagnóstico precoce da tolerância à glicose diminuída e do DM com glicemia de jejum normal, dada a ampla evidência a respeito do papel da glicemia pós-estímulo no risco cardiovascular⁽¹⁵⁾.

Considerando que a sensibilidade à insulina piora com a idade, para fins de diagnóstico de SM, nos indivíduos com idade ≥ 45 anos, a SBD recomenda que, durante a investigação da SM, submetam-se ao teste oral de tolerância à glicose (TOTG) todos os que atingiram essa faixa etária. Sendo o diagnóstico de SM estabelecido pelos critérios do NCEP-ATP III na ausência de alteração da glicemia de jejum, seguem-se as clássicas indicações para TOTG pela SBD (quais sejam: devem

ser submetidos ao TOTG indivíduos com diabetes gestacional prévio, aqueles com glicemia de jejum alterada, entre 100 mg/dl e 125 mg/dl, bem como indivíduos normais com presença de dois fatores de risco para DM)^(16, 17).

■ PATOGENIA DA SÍNDROME METABÓLICA

Fatores etiológicos de natureza genética e ambiental estão envolvidos na gênese da SM, sendo vários mecanismos fisiopatológicos descritos (**Tabela 4**).

Alterações na fosforilação mitocondrial decorrentes de uma mutação gênica em indivíduos com resistência à insulina têm sido documentadas⁽¹⁸⁾. Esses indivíduos apresentam diminuição da capacidade de produção de trifosfato de adenosina (ATP) na mitocôndria com menor captação de glicose e aumento de triglicérides no meio intramiocelular.

Tabela 4

Fatores etiológicos da SM	
• Genéticos	
• Ambientais	
– desnutrição fetal	
– estresse psicossocial	
– ↑ consumo calórico e ganho de peso	
– sedentarismo	
Mecanismos fisiopatológicos da SM	
• Resistência à insulina	
• Alterações anatômicas e funcionais do tecido adiposo	
• Fatores hepáticos	
• Fatores vasculares	
• Fatores imunológicos	

Outros fatores que concorrem para o desenvolvimento da SM (critérios do NCEP-ATPIII) foram apontados pelo Framingham Offspring Study⁽¹⁹⁾, no qual 2.834 indivíduos se submeteram a inquérito alimentar e avaliação da sensibilidade à insulina pelo *homeostasis model assessment-insulin resistance* (HOMA-IR). Os autores observaram que o índice glicêmico dos alimentos e a quantidade de açúcar ingerida apresentaram relação direta com a resistência à insulina. No que se refere às fibras – vegetais, grãos e cereais – verificou-se que, à medida que se aumentava o consumo de fibras, havia menor resistência à insulina. Esses achados sugeriram que os alimentos pobres em carboidratos de absorção rápida e com maior teor de fibras melhoravam a sensibilidade à insulina.

O mecanismo mais comumente implicado na gênese da resistência à insulina decorre do acúmulo de gordura visceral. A simples medida da cintura correlaciona-se bem com a área visceral de gordura medida por tomografia computadorizada (TC), podendo ser utilizada como um marcador de adiposidade central⁽²⁰⁾. Vários estudos mostram que, independente do IMC, a circunferência da cintura se associa diretamente à incidência de doença coronariana^(21, 22).

Em trabalho realizado em nossos meio, 76 pacientes obesos (IMC > 30 kg/m²) foram submetidos à TC de abdome e estratificados por IMC e gordura visceral⁽²³⁾. Os resultados mostraram que os grupos com e sem adiposidade visceral diferiam quanto às respostas glicêmica e insulinêmica, o que não foi evidente entre os subgrupos estratificados pelo IMC.

O tecido adiposo visceral produz uma série de substâncias que contribuem para agravar a resistência à insulina e predispor à aterosclerose. Adiponectina, citocinas pró-inflamatórias, fatores de crescimento celular (TNF-alfa), resistina, inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1), entre outros, interferem na ação da insulina. Citocinas pró-inflamatórias podem promover aumento dos níveis de triglicérides, diminuição dos níveis de HDL-colesterol e disfunção endotelial. A endotelina, marcador de doença endotelial, foi medida em um estudo de Gross *et al.*⁽²⁴⁾, tendo se mostrado mais elevada nos portadores de DM2 com dislipidemia quando em comparação com os dislipidêmicos sem DM.

Alguns pesquisadores propõem ligação entre nível de androgênios e SM.

■ AVALIAÇÃO CLINICOLABORATORIAL DO RISCO CARDIOVASCULAR NA SÍNDROME METABÓLICA

Para fins diagnósticos e prognósticos, história clínica deve ser valorizada. Devem ser investigados hábitos de vida, antecedentes mórbitos e familiares e uso de medicações.

O exame físico deve obter dados antropométricos e medidas de pressão arterial.

Exames laboratoriais indispensáveis estão listados na **Tabela 5**.

Solicitados segundo a experiência individual do profissional médico, outros exames podem ampliar a avaliação do risco cardiovascular. Habitualmente, o diagnóstico da SM requer também a análise de outras frações do colesterol (colesterol total e LDL), uricemia, albuminúria, avaliação cardiológica (funcional e/ou estrutural), entre outros.

Dosagens não-rotineiras incluem insulinemia, proteína C-reativa (PCR), homocisteinemia, inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-I), fibrinogênio, etc., os quais poderão ser úteis, embora pouco disponíveis na maioria dos centros brasileiros.

A **Tabela 6** apresenta uma proposta de avaliação clínica inicial da SM com DM.

É importante salientar que o estabelecimento do diagnóstico de SM requer não apenas a quantificação do risco cardiovascular global do paciente (escore de Framingham), mas implica ainda uma abordagem completa e agressiva sobre os múltiplos fatores de risco (**Tabela 7**).

Tabela 5

1. Glicemia de jejum/TOTG*
2. HDL-colesterol
3. Triglicérides
*TOTG está indicado para indivíduos com glicemia de jejum entre 110 e 125 mg/dl; indivíduos com glicemia de jejum normal, apresentando pelo menos dois fatores de risco para DM (idade > 45 anos, IMC > 25 kg/m ² , história familiar de DM ou doença cardiovascular, sedentarismo, glicemia de jejum alterada e tolerância à glicose diminuída, história de diabetes mellitus gestacional ou de macrossomia, hipertensão arterial, HDL-colesterol < 35 mg/dl e/ou triglicérides > 150 mg/dl e síndrome dos ovários policísticos); ou indivíduos com história de diabetes gestacional prévio.

Tabela 6

Avaliação clínica inicial de síndrome metabólica e diabetes		
Anamnese	Exame físico	Exames complementares
• Idade • Tabagismo • Sintomas de DM • Padrão alimentar • Grau de atividade física • Uso de corticóides, antidepressivos, antipsicóticos, anti-histamínicos • Antecedentes pessoais de infarto, acidente vascular cerebral, doença arterial obstrutiva periférica, insuficiência cardíaca congestiva, angina, claudicação intermitente, diabetes <i>mellitus</i> gestacional • História familiar de DM2, hipertensão arterial sistêmica, DCV	• Peso, altura • Circunferência da cintura • Relação cintura/quadril • Pressão arterial • Pele (acantose <i>nigricans</i>) • Sopro carotídeo • Coração • Pulsos periféricos • Exame dos pés (monofilamento, diapasão)	• Glicemia de jejum • Indicação de TOTG: glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dl e risco alto de DM ou DCV $\geq 1\%$ ao ano; DCV clínica; paciente com valor limítrofe para alto risco cardiovascular: $> 2\%$ ao ano em mulheres e $> 2,5\%$ ao ano em homens • Colesterol total, HDL e LDL • Triglicérides • Ácido úrico • Transaminases • Creatinina sérica • Sumário de urina • Microalbuminúria • Eletrocardiograma (hipertrofia ventricular esquerda) • Fundo de olho

Obs.: Reaven sugere que a associação de hipertrigliceridemia (> 130 mg/dl) + relação TG/HDL > 3 + insulina jejum > 15 μ U/ml é altamente sensível para o diagnóstico da insulinoresistência e com maior valor preditivo que os critérios do NCEP⁽²⁵⁾.

Além desses fatores, é importante pesquisar história familiar de DM2, diabetes *mellitus* gestacional, hiperuricemia, colesterol total elevado, microalbuminúria e hipertrofia ventricular esquerda (HVE).

■ PREVENÇÃO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2

Entre as principais implicações do diagnóstico de SM está a possibilidade de prevenir o desenvolvimento do DM e da DCV aterosclerótica, por isso a importância de intervir agressivamente em cada um dos fatores de risco. A prevenção do diabetes está abordada em outro capítulo desta atualização.

Tabela 7

Fatores de risco cardiovascular ⁽²⁾ (NCEP-ATP III)		
Fatores maiores	Fatores menores	Fatores emergentes
Idade avançada	Obesidade	Hipertrigliceridemia
Fumo	Sedentarismo	LDL pequena e densa
Hipertensão arterial	Dieta aterogênica	Resistência à insulina (acantose <i>nigricans</i> /ovários policísticos)
LDL-colesterol alto		
HDL-colesterol baixo		
História familiar de intolerância à glicose		
Coronariopatia prematura		

■ CONSIDERAÇÕES TERAPÊUTICAS DA SÍNDROME METABÓLICA

As principais orientações terapêuticas para a SM destinam-se a:

- remoção e tratamento dos fatores de risco (fumo, obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia, intolerância à glicose, estados pró-trombótico e pró-inflamatório);
- tratamento da resistência à insulina.

A grande maioria das anormalidades da SM responde positivamente às modificações no estilo de vida, como redução do peso, dieta saudável, exercício regular e cessação do fumo. É desejável a perda de 7% a 10% do peso em seis a 12 meses, acompanhada da prática de atividade física (150 min/semana, caminhadas de 10-12 km/semana). Há algumas evidências de que indivíduos com SM emagreceriam mais com a dieta mediterrânea (pobre em ácidos graxos monossaturados e rica em poliinsaturados, fibras, frutas e cereais)⁽²⁶⁾.

Na escolha do esquema anti-hipertensivo, deve-se considerar o potencial papel deletério de certos agentes sobre o metabolismo da glicose e dos lípides, embora se deva ressaltar que o mais importante é a diminuição efetiva dos níveis pressóricos, independente do medicamento disponível. Diuréticos tiazídicos podem causar hipopotassemia, elevar a glicemia, as lipoproteínas e o ácido úrico; betabloqueadores podem aumentar o peso corporal, desencadear DM e levar à hipertrigliceridemia. Por outro lado, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e bloqueadores do receptor da angiotensina II reduziram a incidência de DM em alguns estudos^(27, 28).

Na busca do controle glicêmico, em pacientes com diagnóstico de diabetes é racional a opção por medicamentos sensibilizadores da insulina (metformina e tiazolidinedionas), embora todos os outros possam ser opções terapêuticas para o DM2 inserido na SM.

Outras medidas terapêuticas incluem estatinas e/ou fibratos, antiagregantes plaquetários (ácido acetilsalicílico) e medicamentos antiobesidade. Acredita-se que os benefícios da estatina em pacientes com SM não decorram apenas da otimização das lipoproteínas séricas, mas também de atividades pleiotrópicas, especialmente efeitos antiinflamatórios⁽²⁹⁾.

O orlistate e a sibutramina, embora ainda não comprovados como de grande impacto na redução de eventos cardiovasculares, têm sido utilizados na terapêutica da perda de peso.

O tratamento medicamentoso específico para resistência à insulina inclui agentes (metformina, tiazolidinedionas, inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona) que apresentam um perfil para a prevenção de DM2 e DCV, uma vez que provocam:

- melhora da sensibilidade à insulina em diferentes tecidos-alvo;
- modificações na função renal (reduzindo a microalbuminúria);
- melhora da função endotelial;
- reversão de respostas arteriais anormais.

As metas de tratamento para hipertensão arterial e dislipidemia da SBD seguem as recomendações internacionais (**Tabela 8**).

Em suma, não existe uma única definição de SM internacionalmente aceita por todas as sociedades científicas, aplicável a todas as populações, já que suas manifestações clínicas são diversas. En-

Tabela 8

Objetivos do tratamento do DM2	
Glicose plasmática (md/dl)*	
• Jejum	110 ou 100 (ADA, 2004)
• Pós-prandial (2 horas)	140-180
Glicoemoglobina (%)*	1% acima do limite superior do método
Colesterol (mg/dl)	
• Total	< 200
• HDL	> 45
• LDL	< 100
Triglicérides (mg/dl)	< 150
Pressão arterial (mmHg)	
• Sistólica	< 130 [†]
• Diastólica	< 80 [†]
Índice de massa corporal (kg/m ²)	20-25

Tabela 8 (cont.)

*Quanto ao controle glicêmico, deve-se procurar atingir valores os mais próximos do normal. Como muitas vezes não é possível, aceitam-se, nesses casos, valores de glicose plasmática em jejum até 126 mg/dl e pós-prandial (duas horas) até 160 mg/dl, e níveis de glicohemoglobina até um ponto percentual acima do limite superior do método utilizado. Acima desses valores, é sempre necessário realizar intervenção para melhorar o controle metabólico;

†The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7). JAMA 2003; 289: 2560-72.

Tabela 9

Antidiabéticos orais		
Denominação genérica	Denominação comercial	Laboratório
Grupo das biguanidas		
Metformina	Dimefor	Farmoquímica
	Glifage	Merck
	Glucoformim	Biobrás
	Similar	Neo-Química
Grupo dos inibidores da alfa-glucosidase		
Acarbose	Glucobay	Bayer
Grupo das glitazonas		
Rosiglitazona	Avandia	GSK
Pioglitazona	Actos	Abbott
Grupo das combinações		
Metformina + glibenclâmida	Glucovance	Merck
Rosiglitazona + metformina	Avandamet	GSK

tretanto, estabelecer o diagnóstico da SM é de grande importância pelo elevado risco cardiovascular associado. Comprovou-se a eficácia de medidas de prevenção do DM2 por mudanças no estilo de vida e certos medicamentos em indivíduos de alto risco. Múltiplos agentes terapêuticos dirigidos aos diversos fatores de risco, incluindo a resistência à insulina, devem ser empregados para que se reduza a morbimortalidade cardiovascular.

Mudanças no estilo de vida

(Redução do peso/dieta saudável/exercício regular/cessar o fumo)

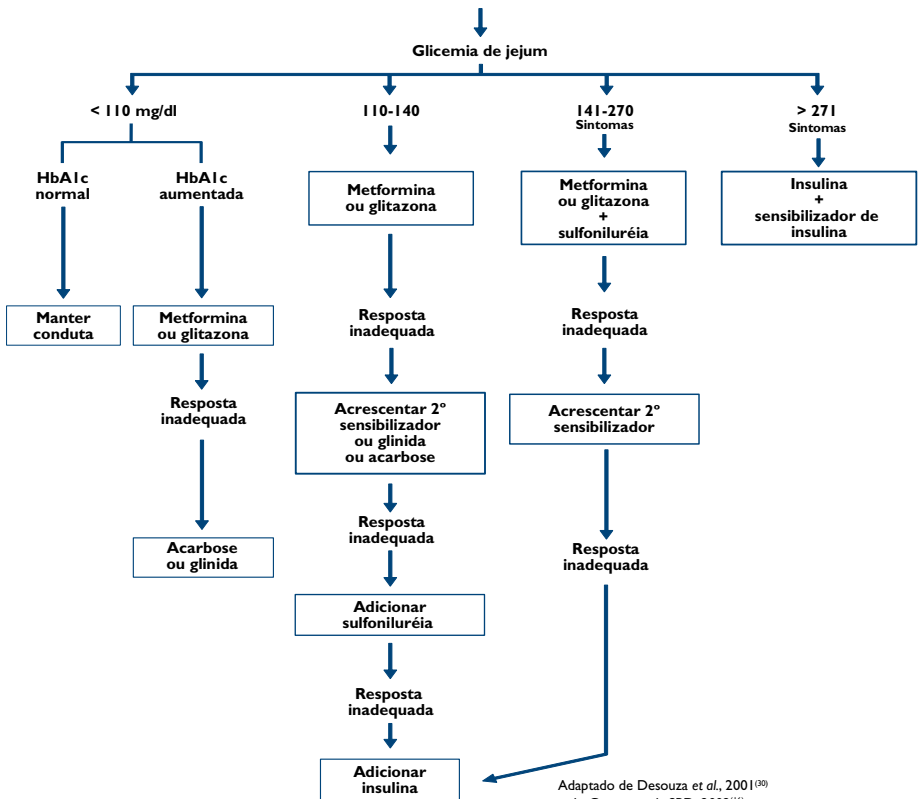


Tabela 10

Antidiabéticos disponíveis no Brasil			
Medicamentos	Posologia (mg)	Posologia (mg)	Número de tomadas/dia
	Mínima	Máxima	
Biguanidas			
Metformina	1.000	2.550	2
Inibidores da alfa-glucosidase			
Acarbose	150	300	3
Tiazolidinedionas			
Rosiglitazona	2	8	1
Pioglitazona	15	45	1

■ REFERÊNCIAS

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1998; 37: 1595-1607.
2. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002; 287(3): 356-9.
3. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care*. 2003; 26(3): 575-81.
4. Rosenbaum P, et al. Analysis of criteria for metabolic syndrome in a population-based study of Japanese-Brazilians. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2005; 7(4): 352-9.
5. Groop L, et al. The dysmetabolic syndrome. *J Intern Med*. 2001 Aug; 250(2): 105-20.

6. Alexander M, et al. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants aged 50 years and older. *Diabetes*. 2003; 52: 1210-4.
7. Lakka HM, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002; 288(21): 2709-16.
8. Costa LA, et al. Aggregation of features of metabolic syndrome increases the proportion of diabetic complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2004; 21(3): 252-5.
9. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of WHO a consultation. Part I: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneve. 1999.
10. Balkau B, Charles MA. For the European Group for Study of Insulin Resistance (EGIR): Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diabetes Med*. 199; 16: 442-3.
11. NCEP. Executive summary of the third report of 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.
12. American College of Endocrinology. Insulin resistance syndrome (Position Statement). *Endocr Pract*. 2003; 9: 9-21.
13. Alberti KGMM. Definition of metabolic syndrome. First International Congress on Prediabetes and Metabolic Syndrome; Berlin, Germany, April 2005. Disponível em: www.kenes.com/prediabetes/summary_prediabetes_april14.asp.
14. The DECODE Study Group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes epidemiology: Collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet*. 1999; 354(9179): 617-21.
15. Palaniappan L, et al. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*. 2004; 27: 788-93.
16. Sociedade Brasileira de Diabetes. Consenso Brasileiro sobre diabetes 2002. Diagraphic Editora. Rio de Janeiro, 2003.
17. Sociedade Brasileira de Diabetes. Reunião de atualização em Diabetes. Diagnóstico do Diabetes, 2005. In press.
18. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman G. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2004; 350(7): 664-71.

19. McKeown NM, Meigs JB, Liu S, Saltzman E, Wilson PW, Jacques PF. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care*. 2004; 27(2): 538-46.
20. Ito H, Nakasuga K, Ohshima A. Detection of cardiovascular risk factors by indices of obesity obtained from anthropometry and dual-energy x-ray absorptiometry in Japanese. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003; 27: 232-7.
21. Poulriot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol*. 1994; 73: 460-8.
22. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA*. 1998; 280: 1843-8.
23. Ribeiro-Filho FF, Faria AN, Kohlmann NEB, Zanella MT, Ferreira SRG. Two-hour insulin improves the ability of abdominal fat in the identification of obese subjects at high risk for metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2003; 26(6): 1725-30.
24. Seligman BG, Biolo A, Polanczyk CA, Gross JL, Clausell N. Increased plasma levels of endothelin 1 and von Willebrand factor in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*. 2000; 23: 1395-400.
25. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med*. 1993; 44: 121-31.
26. Biesalski HK. Diabetes preventive components in the Mediterranean diet. Review. *Eur J Nutr*. 2004; 43(suppl 1): 126-30.
27. Kjeldsen SE, Julius S, Brunner H, et al. Characteristics of 15,314 hypertensive patients at high coronary risk. The VALUE trial. The valsartan antihypertensive long-term use evaluation. *Blood Press*. 2001; 10: 83-91.
28. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000; 355: 253-9.
29. Guclu F, Ozmen B, Hekimsoy Z, Kirmaz C. Effects of a statin group drug, pravastatin, on the insulin resistance in patients with metabolic syndrome. *Biomed Pharmacother*. 2004; 58(10): 614-8.
30. Desouza C, Gilling L, Fonseca V. Tratamento da síndrome de resistência à insulina. *Curr Diab Rep Latin América*. 2002; 1: 157-64.

DIABETES PRÉ-GESTACIONAL

■ CONCEITO

É o diabetes diagnosticado previamente – tipo 1, tipo 2 ou outros – complicado pela gravidez.

■ PLANEJAMENTO

O atendimento à mulher com diabetes que deseja engravidar deve ser multiprofissional. Programas de educação que permitam a integração da paciente com a equipe de saúde devem ser implementados, incluindo o controle do peso e da pressão arterial, a prescrição de ácido fólico e a substituição de drogas contra-indicadas na gestação.

A anticoncepção deve ser orientada cuidadosamente, sendo permitidos os métodos anticoncepcionais usuais – contraceptivos orais, métodos de barreira ou dispositivo intra-uterino –, desde que supervisionados pela equipe de saúde. Atenção especial deve ser dada ao emprego dos contraceptivos orais em mulheres com outros fatores de risco para doença cardiovascular.

A gravidez deve ser planejada para quando o diabetes estiver bem compensado – hemoglobina glicada normal (ou até 1% acima do valor máximo de referência). O bom controle metabólico tem por objetivo a prevenção de malformações fetais, especialmente cardíacas, renais e do tubo neural, que ocorrem nas primeiras semanas da gestação.

A avaliação e a estabilização das complicações crônicas do diabetes deve ser feita antes da concepção. Algumas complicações crônicas, como a retinopatia, a nefropatia clínica e a insuficiência renal, podem piorar com a gestação e trazer desfechos adversos, especialmente para o feto. 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.

Os antidiabéticos orais não devem ser utilizados na gravidez, sendo recomendada a substituição dessas medicações por insulina no período de planejamento da gravidez ou assim que essa seja diagnosticada. Deve-se optar por preparações purificadas e, sempre que possível, por insulinas humanas. Em gestantes que utilizavam insulinas suínas não há necessidade de troca do tipo de insulina. A experiência clínica com os análogos da insulina – glargina, aspart e lispro – ainda é pequena, havendo pouca informação sobre potenciais efeitos adversos para o feto, especialmente no início da gravidez.

■ TRATAMENTO

O tratamento é feito com prescrição de dieta alimentar, segundo orientações descritas para o manejo do diabetes gestacional. O uso de adoçantes artificiais não-calóricos é permitido.

Atividades físicas poderão ser mantidas durante a gravidez, porém com intensidade moderada, evitando exercícios de alto impacto ou que predisponham à perda de equilíbrio. As contra-indicações à atividade física estão descritas no capítulo sobre o diabetes gestacional. Hiperglicemia acentuada (glicemias em jejum acima de 250 mg/dl com cetose ou acima de 300 mg/dl sem cetose) representa contra-indicação à prática de atividade física do ponto de vista metabólico. Em situações em que a glicemia está mais baixa, um reforço no lanche pode ser orientado antes da prática do exercício. A presença de algumas complicações crônicas do diabetes, especialmente retinopatia e nefropatia em graus mais avançados, neuropatia autonômica com doença cardíaca ou hipoglicemias graves frequentes ou assintomáticas e neuropatia periférica com prejuízo da sensação tátil do pé podem ser contra-indicações à prática de atividade física ou de algumas de suas modalidades.

Os esquemas de aplicação da insulina são intensificados, e ao menos duas doses de insulina de ação intermediária (NPH ou lenta) devem ser recomendadas (manhã e noite). Nas gestantes que não usavam insulina, a dose inicial pode ser calculada em 0,5 U/kg/dia. O emprego de insulinas de ação rápida (regular) antes das refeições principais é recomendado sempre que houver a possibilidade de monitorização domiciliar.

A monitorização do controle glicêmico não deve ser feita por meio da glicosúria. Perfis glicêmicos domiciliares com ao menos três medidas devem ser realizados empregando-se tiras reagentes com ou sem leitura em glicosímetro. Não sendo possível, sugere-se a realização de perfil glicêmico semanal em serviço de saúde – por exemplo, em regime de hospital-dia.

Na gestante hipertensa, drogas como a metildopa ou os bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipina) podem ser utilizadas. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) estão contraindicados.

A avaliação do bem-estar fetal deve ser feita de acordo com protocolos locais. Durante a realização da ecografia obstétrica, deve-se incluir o exame das cavidades cardíacas fetais sempre que possível.

■ PARTO E PÓS-PARTO

A conduta no planejamento e no dia do parto é semelhante à adotada para as mulheres com diabetes gestacional.

Atenção individualizada deve ser dada às gestantes que apresentam complicações crônicas do diabetes: a via do parto será discutida caso a caso pela equipe multiprofissional.

Nos primeiros dias após o parto, a necessidade de insulina diminui, devendo ser administrado um terço da dose usual pré-gravídica ou fazer suplementação conforme testes 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.

■ SITES PARA CONSULTA

American Diabetes Association – Clinical Practice Recommendations
www.diabetes.org

Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)
www.diabetes.org.br

Center for Diseases Control (CDC)
www.cdc.gov

■ REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association. Medical Management of Pregnancy Complicated by Diabetes. Clinical Education Series. 2nd ed. American Diabetes Association, Inc, 1995.
2. American Diabetes Association. Preconception care of women with diabetes. Clinical Practice Recommendations 2004. Diabetes Care 2004; 27(suppl 1): S76-8.
3. Healy K, Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Pancreatic disorders of pregnancy: pregestacional diabetes. Endocrine disorders of pregnancy. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 1995; 24: 103-38.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diabetes and Pregnancy. Technical Bulletin n. 200, 1994.
5. Brown FM, Hare JW, editors. Diabetes Complicating Pregnancy. The Joslin Clinic Method. 2nd ed. New York: Wiley-Liss; 1995.
6. 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.
7. American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes: clinical practice recommendations 2004. Diabetes Care 2004; 27(suppl 1): S58-62.
8. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol 2002; 100: 369-77.

DIABETES GESTACIONAL

■ CONCEITO

É a intolerância aos carboidratos, em variados graus de intensidade, diagnosticada pela primeira vez durante a gestação, e que pode ou não persistir após o parto^(1,2).

■ FATORES DE RISCO

- 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 1º grau;
- baixa estatura ($\leq 1,51\text{cm}$)⁽³⁾;
- crescimento fetal excessivo, poliidrâmnio, hipertensão ou pré-eclâmpsia na gravidez atual;
- antecedentes obstétricos de morte fetal ou neonatal, de macrosomia ou de diabetes gestacional.

■ RASTREAMENTO

Recomenda-se o rastreamento do diabetes gestacional para todas as gestantes, independente da presença ou não de fatores de risco⁽¹⁾. Por questões de simplicidade, baixo custo e validade⁽⁴⁾ sugere-se a glicemia de jejum como o teste de rastreamento.

A **Figura 1A** apresenta os passos sugeridos para o rastreamento do diabetes gestacional com a glicemia de jejum. Embora o rastreamento do diabetes gestacional comece a partir da 20ª semana da gravidez, recomenda-se solicitar uma glicemia de jejum na primeira consulta

pré-natal. Se essa consulta acontecer antes de 20 semanas de gravidez, a medida da glicemia de jejum visará a detectar os casos de diabetes pré-gestacional⁽¹⁾; aquelas com diagnóstico confirmado deverão ser imediatamente encaminhadas ao especialista; as mulheres com teste de rastreamento negativo (a grande maioria) devem repetir a glicemia de jejum após a 20ª semana de gestação.

Rastreamento do diabetes gestacional

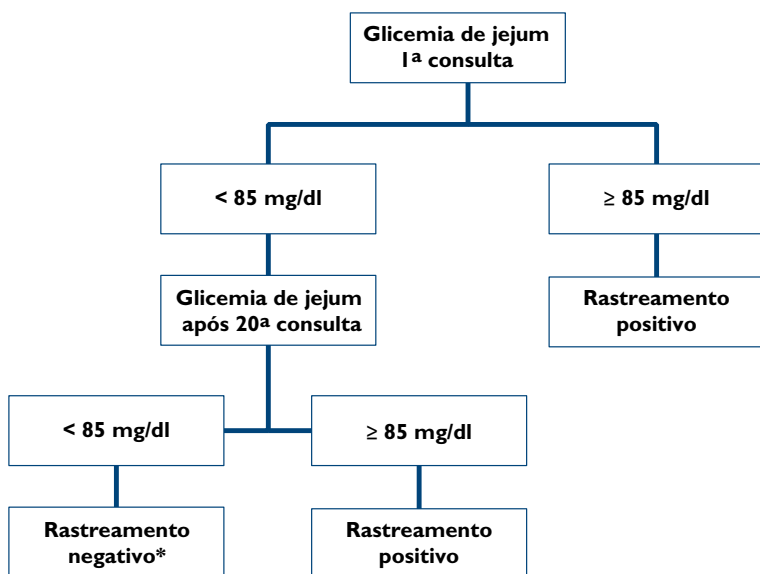


Figura 1A – Procedimento para o rastreamento do diabetes gestacional

*Na presença de fatores de risco pode-se repetir o rastreamento no terceiro trimestre.

O ponto de corte da glicemia de jejum para o rastreamento positivo, independente do momento da gravidez, pode ser estabelecido em 85 mg/dl⁽⁴⁾. Um resultado inferior a 85 mg/dl é considerado rastreamento negativo. No entanto, na presença dos vários fatores de risco listados acima, sugere-se repetir o teste de rastreamento no terceiro trimestre.

Um resultado maior ou igual a 85 mg/dl é considerado rastreamento positivo e indica a necessidade de um teste diagnóstico. A escolha do teste diagnóstico depende do grau da hiperglicemia de jejum. Quando as glicemias forem iguais ou maiores do que 110 mg/dl, é importante garantir confirmação diagnóstica imediata, o que pode ser feito repetindo-se a glicemia de jejum ou realizando-se um teste de tolerância com 75 g de glicose. No primeiro caso, outro valor da glicemia de jejum superior a 110 mg/dl, assegurado o jejum mínimo de oito horas, define o diagnóstico de diabetes gestacional.

Nos demais casos de rastreamento positivo, o procedimento diagnóstico sugerido é o teste de tolerância à glicose com 75 g de glicose em 2 h (TTG – 75 g em 2 h). Os critérios diagnósticos para o TTG são apresentados na seção *Diagnóstico*, a seguir.

O rastreamento com glicose plasmática uma hora após sobrecarga com 50 g de glicose (rastreamento com TTG – 50 g em 1 h) no momento da consulta é adotado em vários serviços. Àqueles que optarem por manter esse procedimento recomenda-se empregar o ponto de corte de 140 mg/dl⁽²⁾ para considerar o rastreamento positivo.

■ DIAGNÓSTICO

O procedimento diagnóstico preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS)⁽¹⁾ e agora também pela Associação Americana de Diabetes (ADA)^(5, 6) é o teste de tolerância com sobrecarga oral de 75 g de glicose. Para minimizar a variabilidade desse teste, ele deve ser aplicado de forma padronizada (**Tabela 1**), de acordo com as normas da OMS, em geral entre 24 e 28 semanas de gestação. Se o rastreamento for positivo no primeiro trimestre, ou se a gestante apresentar vários fatores de risco, o teste diagnóstico pode ser realizado mais precocemente.

Para o diagnóstico do diabetes gestacional, a OMS preconiza o uso das glicemias de jejum e de 2 h, empregando-se os mesmos pontos de corte utilizados fora da gravidez. O ponto de corte para o diagnóstico do diabetes gestacional com a glicemia de jejum é de 126 mg/dl; para a glicemia de duas horas é de 140 mg/dl, igual ao que classifica a tolerância à glicose diminuída fora da gestação⁽¹⁾.

O Grupo de Estudo em Diabetes e Gravidez mantém a adoção, para o diagnóstico do diabetes gestacional, dos pontos de corte de

Tabela I

Padronização do teste oral de tolerância com 75 g de glicose⁽¹⁾

1. Alimentação com ao menos 150 g de carboidratos por dia, nos três dias que antecedem o teste. Atividade física habitual
2. No dia do teste, observar jejum de oito horas (a ingestão de água é permitida; enfatizar que cafezinho com açúcar prejudica o teste)
3. Não fumar ou caminhar durante o teste
4. Medicações e intercorrências que podem alterar o teste devem ser cuidadosamente anotadas
5. Ingerir 75 g de glicose anidra (ou 82,5 g de glicose monoidratada) dissolvidos em 250-300 ml de água, em, no máximo, cinco minutos
6. O sangue coletado deve ser centrifugado imediatamente, para separação do plasma e medida da glicemia. Caso não seja possível, coletar o sangue em tubos fluoretados e mantê-los resfriados (4°C) até a centrifugação, que deve ser feita rapidamente

110 mg/dl para a glicemia de jejum e 140 mg/dl para o valor de duas horas após sobrecarga com 75 g de glicose*. Um teste diagnóstico que apresente os valores de glicemia abaixo dos pontos de corte acima citados descarta o diagnóstico de diabetes gestacional. O fluxograma diagnóstico proposto pelo Grupo de Estudo em Diabetes e Gravidez está apresentado na **Figura 1B**. Se houver uma forte suspeita de diabetes na gestação atual – crescimento fetal exagerado, presença de

*Uma categoria intermediária entre normalidade e diabetes, utilizando somente a glicemia de jejum como teste diagnóstico, foi adotada fora da gravidez: a glicemia de jejum alterada (glicemia entre 110 mg/dl e 126 mg/dl)⁽²⁾. Essa categoria diagnóstica foi incorporada pelo Grupo de Estudo em Diabetes e Gravidez⁽⁷⁾, em 1999, por analogia à inclusão da categoria tolerância à glicose diminuída no diagnóstico do diabetes gestacional. Recentemente, a ADA definiu o ponto de corte da glicemia de jejum normal como menor do que 100 mg/dl⁽⁸⁾. Entretanto esse ponto de corte não foi validado para aplicação na gestação.

Diagnóstico do diabetes gestacional

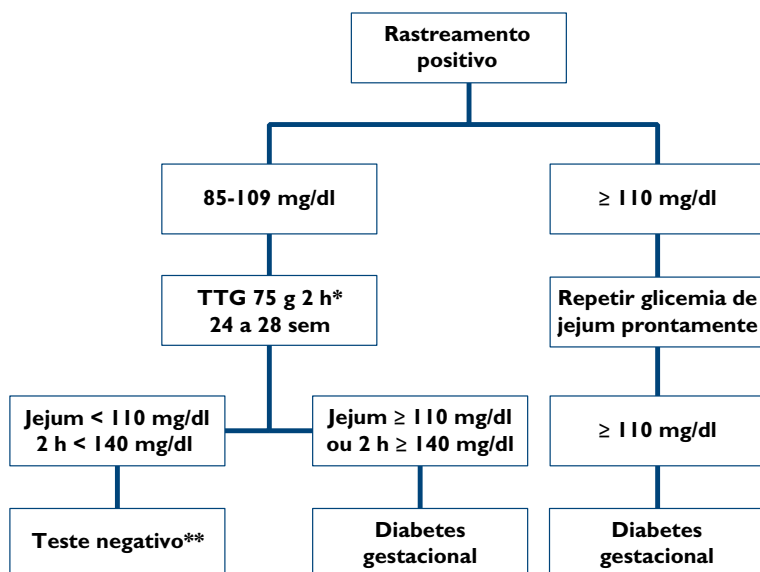


Figura 1B – Procedimento para o diagnóstico do diabetes gestacional

*Alternativamente, pode-se empregar o TTG 100 g com os seguintes pontos de corte: jejum – 95 mg/dl; 1 h – 180 mg/dl; 2 h – 155 mg/dl; 3 h – 140 mg/dl; dois ou mais valores alterados indicam diabetes gestacional; **em caso de forte suspeita clínica, continuar a investigação clínica.

polidrâmnio ou de vários fatores de risco –, pode-se repetir algum dos testes para a detecção do diabetes gestacional.

O IV Workshop de Diabetes Gestacional⁽⁵⁾ recomendou a adoção, na gravidez, da sobrecarga com 75 g de glicose com três medidas de glicose plasmática. Os pontos de corte diagnósticos são os de Carpenter e Coustan: jejum – 95 mg/dl; 1 h – 180mg/dl; 2 h – 155 mg/dl, os quais estão endossados pela ADA em suas últimas recomendações^(6, 8).

O emprego da sobrecarga com 100 g de glicose como teste diagnóstico preferencial após o rastreamento com 50 g é recomendado, também, como opção ao procedimento com 75 g pelas entidades ofi-

ciais americanas (ADA e Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia). Por ser esse teste largamente empregado em nosso meio, cabe lembrar que os pontos de corte são aqueles propostos por Carpenter e Coustan (jejum – 95 mg/dl; 1 h – 180 mg/dl; 2 h – 155 mg/dl; 3 h – 140mg/dl); dois ou mais valores devem estar acima dos pontos de corte para o teste ser considerado alterado⁽⁶⁾.

■ TRATAMENTO

O tratamento inicial consiste numa orientação alimentar para diabetes que permita ganho adequado de peso de acordo com o estado nutricional da gestante, avaliado pela informação do peso pré-gravídico (**Figura 2**). Gestantes com ganho de peso abaixo do percentil 25 ou acima do percentil 90 requerem acompanhamento dietético

Aumento do peso materno em função da idade da gestação

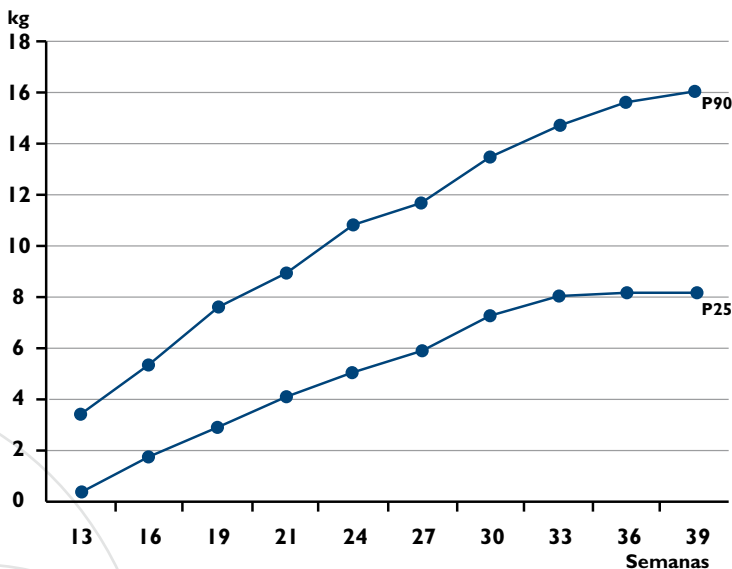


Figura 2 – Aumento do peso materno de acordo com a idade gestacional⁽⁹⁾

especializado⁽⁹⁾. Quando a gestante não souber informar o seu peso pré-gravídico, aceita-se como ganho médio adequado de peso um aumento semanal de 400 g no segundo trimestre e de 300 g no terceiro trimestre⁽⁹⁾.

O cálculo do valor calórico total da dieta pode ser feito de acordo com a adequação de peso da gestante, como apresentado na **Tabela 2**⁽¹⁰⁾.

Os adoçantes artificiais não-calóricos podem ser utilizados com moderação^(11, 12). O aspartame, a sacarina, o acesulfame-K, a sucralose e o neotame (esse ainda não-disponível no Brasil) podem ser empregados na gravidez respeitando-se as recomendações diárias oficiais⁽¹²⁾.

A atividade física deve fazer parte da estratégia de tratamento do diabetes gestacional. Pacientes sedentárias podem ser orientadas a iniciar um programa de caminhadas regulares e/ou de outros exercícios de baixo impacto. Aquelas gestantes que já praticavam exercícios regularmente podem manter atividades físicas habituais, evitando exercícios de alto impacto ou que predisponham à perda de equilíbrio^(13, 14). Podem ser recomendados às gestantes: natação, corrida moderada, dança aeróbica e uso de bicicleta ergométrica. Modalidades contra-indicadas incluem atividades com bola, levantamento de peso, mergulho, artes marciais, atividades anaeróbicas, exercícios em altitudes acima de 2.500 m⁽¹⁵⁾. Evitar exercícios em temperaturas elevadas, garantir a hidratação oral adequada e manter a frequência cardíaca dentro de padrões recomendados na gestação⁽¹⁵⁾.

Obs: Em gestantes que usam insulina, ver os cuidados específicos para a prática de atividade física no capítulo sobre diabetes pré-gestacional.

Tabela 2

Cálculo do valor calórico total da dieta a partir da adequação de peso⁽¹⁰⁾

Estado nutricional na gravidez	kcal/kg/dia
Adequado	30
120%-150% adequação	24
> 150% adequação	12-18
< 90% adequação	36-40

São contra-indicações absolutas⁽¹⁵⁾ para a prática de atividade física:

- pré-eclâmpsia ou hipertensão induzida na gravidez;
- ruptura prematura de membranas ou ameaça de trabalho de parto prematuro;
- incompetência ístmocervical ou cerclagem na gravidez atual;
- sangramento no segundo ou no terceiro trimestre;
- retardo de crescimento intra-uterino;
- gestação múltipla (trigêmeos ou mais);
- placenta prévia após as 28 semanas de idade gestacional.

São contra-indicações relativas⁽¹⁵⁾:

- abortamento prévio ou parto pré-termo em gravidez anterior;
- doenças cardíacas ou respiratórias;
- anemia ($Hb < 10 \text{ g/ml}$);
- desnutrição;
- gestação gemelar com mais de 28 semanas;
- outras.

Nas gestantes que apresentam diabetes, o uso de medicamentos que interfiram no controle glicêmico, quando indicado, deve ser feito sob supervisão de especialista.

O controle glicêmico é avaliado com uma glicemia de jejum e duas pós-prandiais semanais medidas em laboratório. A monitorização domiciliar das glicemias capilares pode ser realizada de três a quatro vezes por dia nas gestantes em uso de insulina, de acordo com as características e a disponibilidade de cada serviço. A possibilidade de fornecer glicosímetros e tiras reagentes deve ser avaliada. A medida da glicosúria não é indicada para o controle metabólico na gravidez.

Se após duas semanas de dieta os níveis glicêmicos permanecerem elevados – de jejum, maior ou igual a 105 mg/dl e de duas horas pós-prandiais, maior ou igual a 130 mg/dl –, recomenda-se iniciar tratamento com insulina^(5,6).

Crescimento fetal pode ser empregado como critério para indicar a insulino terapia. O tratamento insulínico estará recomendado se, em ecografia realizada entre 29 e 33 semanas de gestação, a medida da circunferência abdominal fetal for maior ou igual ao percentil 75⁽¹⁶⁾.

A dose inicial de insulina de ação intermediária deve ser em torno de $0,5 \text{ U/kg}$, com ajustes individualizados para cada paciente⁽¹⁷⁾. Se necessário, associar insulinas de ação intermediária e rápida, dando preferência ao emprego de insulina humana. A absoluta segurança dos análogos da

insulina (glargina, aspart e lispro) ainda não está comprovada e, por essa razão, o seu uso na gravidez não é ainda recomendado⁽⁶⁾. No entanto, alguns estudos com a lispro evidenciaram sua possível segurança⁽¹⁸⁾ e seu uso na gravidez foi recentemente considerado categoria B pela Food and Drug Administration (FDA).

Poucos estudos, com número pequeno de mulheres, comprovam a segurança dos antidiabéticos orais. Esses estudos, um com a glibenclamida⁽¹⁹⁾ e poucos com a metformina^(20, 21), apesar de não mostrarem efeitos adversos para o feto, não possibilitam o seu uso na gravidez.

Para avaliação de bem-estar fetal a própria gestante pode realizar a contagem dos movimentos fetais, diariamente, a partir de 32 semanas de gestação; essa rotina pode ser complementada com teste simplificado de aceleração da frequência cardíaca fetal⁽²²⁾. Se a instituição dispuser de equipamento para avaliação de bem-estar fetal (cardiotacógrafo, para monitorização anteparto, ou ecógrafo, para perfil biofísico fetal), pode-se realizá-la semanalmente após as 32 semanas em todas as pacientes em uso de insulina e naquelas consideradas de maior risco.

■ PARTO

As gestantes com ótimo controle metabólico e que não apresentem antecedentes obstétricos de morte perinatal ou macrossomia, ou complicações associadas, como hipertensão, podem aguardar a evolução espontânea para o parto até o termo^(14, 23, 24).

O diabetes gestacional não é indicação para cesariana, e a via do parto é uma decisão obstétrica. Em partos com evolução prolongada, cuidadosa reavaliação das proporções fetopélvicas deve ser feita⁽²⁵⁾; se forem observados sinais de desproporção, o parto cesáreo deve ser indicado.

No caso de interrupção da gestação antes de 39 semanas, é recomendada a realização de avaliação da maturidade pulmonar fetal com dosagem de fosfatidilglicerol e da relação entre lecitina e esfingomielina⁽²⁶⁾.

No parto programado, agendado preferencialmente para o período matinal, a gestante deve permanecer em jejum, a dose diária de insulina de ação intermediária deve ser suspensa, e uma solução de glicose a 5% ou 10% deve ser administrada, com controle horário da glicemia capilar; se necessário, administrar insulina de ação rápida (regular).

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 intervalos horários. Recomendações mais detalhadas sobre o manejo intraparto e pós-parto imediato podem ser encontradas em livros-texto⁽¹⁰⁾.

Durante o trabalho de parto, a glicemia deve ser mantida em níveis próximos do normal^(10, 27), e recomenda-se a monitorização fetal intraparto. É fundamental a presença de um neonatologista na sala de parto.

■ PÓS-PARTO

Observar os níveis de glicemia nos primeiros dias após o parto. 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^(28, 29) e, caso ocorra hiperglicemia durante esse período, o uso de insulina está 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, de acordo com as categorias diagnósticas indicadas na **Tabela 3**; pode-se empregar a glicemia de jejum^(2, 8) ou o teste oral com 75 g de glicose⁽¹⁾, dependendo da gravidade do quadro metabólico apresentado na gravidez ou se o diagnóstico foi realizado antes de 20 semanas de idade gestacional.

Tabela 3

Pontos de corte para a classificação da tolerância à glicose no pós-parto^(1, 2)

Teste diagnóstico* (mg/dl)	Regulação da glicose		
	Normal	Alterada	Diabetes
Glicemia de jejum	< 110	110-125	≥ 126
Glicemia 2 h TTG-75 g	< 140	140-199	≥ 200

*Deve ser realizado duas vezes.

Nas mulheres hipertensas, deve-se reavaliar a prescrição de medicamentos anti-hipertensivos.

Nas revisões ginecológicas anuais é fundamental recomendar a manutenção do peso adequado, revisando as orientações sobre dieta e atividade física. Incluir a medida da glicemia de jejum nos acompanhamentos.

As recomendações para o planejamento familiar devem ser discutidas amplamente com a paciente para a definição do intervalo entre as gestações e para a escolha do melhor método anticoncepcional. Podem ser utilizados métodos de barreira (inclusive o dispositivo intra-uterino [DIU], o de melhor eficácia), contraceptivos orais ou esterilização, quando indicada. O uso de progestágeno isolado, frequentemente recomendado às mulheres que estão amamentando, mostrou aumento do risco de aparecimento do diabetes tipo 2⁽³⁰⁾. Terminado o período de amamentação, podem ser usados os contraceptivos orais combinados de baixa dose. Recomenda-se avaliar a presença de outros fatores de risco para complicações vasculares, como tabagismo e hipertensão, evitando-se o uso dos contraceptivos orais nesses casos.

Em mulheres com alterações de tolerância à glicose nas avaliações subseqüentes, manter um estrito controle da glicemia de jejum antes da concepção, monitorizada pela medida da hemoglobina glicada, visando à prevenção de malformações fetais. Mulheres que estão no período reprodutivo e que planejam engravidar novamente devem ser orientadas a usar o ácido fólico desde o período pré-concepcional até o fechamento do tubo neural (de três a quatro semanas após a concepção)⁽³¹⁾, visando à prevenção de malformações neurológicas.

■ REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Geneva:World Health Organization; 1999.
2. 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.
3. 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.

4. 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.
5. Metzger BE, Coustan DR and the Organizing Committee. Summary and Recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21 (suppl. 2): B161-7.
6. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations. Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (suppl. 1): S88-90.
7. Schmidt MI, Reichelt AJ, pelo Grupo de Estudo em Diabetes e Gravidez. Consenso sobre Diabetes Gestacional e Diabetes Pré-gestacional. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1999; 43: 14-8.
8. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2004; 27 (suppl. 1): S5-10.
9. Schirmer J et al. Assistência Pré-Natal: Manual Técnico. Brasília: Secretaria de Políticas de Saúde – SP/Ministério da Saúde; 2000.
10. American Diabetes Association. Medical management of pregnancy complicated by diabetes. American Diabetes Association, Clinical Education Series. 3rd edition, 2000.
11. Franz MJ, Horton ES, Bantle JP et al: Nutrition principles for the management of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 1994; 17: 490-518.
12. ADA Reports. Position of the American Dietetic Association: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Am Diet Assoc* 2004; 255-75.
13. ADA Reports. Position of the American Dietetic Association: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *J Am Diet Assoc* 2002; 102: 1479-90.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diabetes and Pregnancy. Technical Bulletin n. 200, 1994.
15. 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.
16. Buchanan T, Kjos SL, Montoro MN et al: Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes Care* 1994; 17: 275-83.
17. Hadden DR. When and how to start insulin treatment in gestational diabetes. Seção Meet the Professor do XI Congresso Brasileiro de Diabetes; 1997.

18. Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, Hugo K, Gutierrez M, Bowsher RR, Bastyr EJ 3rd. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1422-7.
19. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 343: 1134-8.
20. Hage WM, Davoren PM, Oliver J, Rowan J. Metformin may be useful in gestational diabetes. *BMJ* 2003; 326: 762a.
21. 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.
22. Ministério da Saúde. Avaliação da vitalidade. In: *Gestação de alto risco/ Secretaria de Políticas, Área Técnica da Saúde da Mulher*. Brasília: Ministério da Saúde; 2000. p. 131.
23. Landon MB, Gabbe SG. Antepartum fetal surveillance in gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34 (suppl. 2): 50-4.
24. Coustan DR. Gestational diabetes. *Diabetes Care* 1993; 15 (suppl. 3): 8-15.
25. Keller JD, Lopez-Zeno JA, Dooley SL, Socol ML. Shoulder dystocia and birth trauma in gestational diabetes: a five-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 928-30.
26. 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.
27. Blatman RN, Barss VA. Obstetrical management. In: Brown FM, Hare JW. *Diabetes complicating pregnancy. The Joslin Clinic Method*, 1995. 2nd ed. Wiley-Liss, New York, 135-49.
28. 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.
29. 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.
30. Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Thomas D, Schaefer U, Buchanan TA. Contraception and the risk of type 2 diabetes mellitus in Latina women with prior gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1998; 280: 533-8.
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.

DIABETES NA INFÂNCIA

■ PREVALÊNCIA

Apesar do aumento do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) na infância e na adolescência, nesta faixa etária o tipo 1 (DM1) ainda é o predominante, com o pico de incidência dos 10 aos 14 anos. Dados sobre esta doença no Brasil são escassos, com prevalência estimada de 0,2% e incidência variável:

- baixa – Campina Grande (PB): 3,5/100.000;
- intermediária – Londrina (PR): 5,8/100.000;
- elevada – São Paulo: 7,6/100.000; Bauru (SP): 9,8/100.000; e Passo Fundo (RS): 12,4/100.000.

■ DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Apesar de alguns estudos demonstrarem que os valores de glicemias em crianças aparentemente saudáveis são bem inferiores àqueles atualmente padronizados, até o momento os mesmos critérios diagnósticos e valores de corte adotados em adultos são utilizados em crianças e adolescentes^{*(1)}.

■ ETIOPATOGENIA

Esta forma da doença resulta da destruição das células beta mediadas pela resposta auto-imune celular⁽²⁾. O mecanismo básico da

* Em DM1 também existe uma fase inicial com hiperglicemia apenas após sobrecarga que precede a hiperglicemia sintomática, e por isso o teste de tolerância oral à glicose (TTOG), em casos considerados de alto risco para a doença, pode ser indicado (1,75 g de glicose anidra/kg de peso, máximo de 75 g).

hiperglicemia é o déficit absoluto de insulina. Embora a obesidade e a conseqüente resistência insulínica possam coexistir com o DM1, esta associação é incomum⁽¹⁾. Na doença clínica, o nível plasmático basal do peptídeo C é baixo ou mesmo indetectável e não se incrementa após o estímulo com glucagon ou sustacal, indicando a necessidade da insulinoterapia^(1, 3, 4). Os marcadores da destruição auto-imune das células beta são os auto-anticorpos para células de ilhotas (ICA), para insulina (IAA), para descarboxilase do ácido glutâmico (GAD 65) e para tirosina fosfatase (IA2 e IA2b)^(1, 4). Comumente mais de um destes anticorpos estão presente em 90% dos indivíduos quando a hiperglicemia pós-prandial é inicialmente detectada⁽¹⁾. Os ICAs estão presentes em 70% a 80% dos pacientes com a doença recém-diagnosticada; anti-IA2 em 60% e anti-GAD em 80%. Anti-GAD é o que persiste por mais tempo, com 50% de positividade após dez anos de diagnóstico, e sua maior facilidade de dosagem em relação aos ICAs o torna a escolha para diagnóstico de DM auto-imune, exceto em crianças com menos de 10 anos, quando os IAA podem ser os únicos presentes e também devem ser solicitados*.

■ MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas na infância e na adolescência variam desde a cetoacidose, como evento inicial, até uma hiperglicemia pós-prandial, com manifestações exuberantes ocorrendo apenas na presença de infecção ou outra condição de estresse. Apesar de rara na apresentação inicial, a obesidade não exclui o diagnóstico de DM1. É possível observar lesões decorrentes de micose oral e/ou genital, como vulvovaginite e balanopostite. A desidratação e a desnutrição costumam ser encontradas em pacientes em que a doença se apresenta com hiperglicemias acentuadas.

* O DM1 associa-se com relativa freqüência a outras doenças auto-imunes como tireoidite de Hashimoto, doença celíaca, doença de Graves, doença de Addison, vitiligo, anemia perniciosa⁽¹⁾. Por sua maior prevalência, recomenda-se investigar rotineiramente a doença auto-imune da tireóide e, se disponível, também a doença celíaca. Raramente encontra-se a forma idiopática do DM1 caracterizada pela ausência de insulite, de auto-anticorpos e não-associada com o antígeno leucocitário humano (HLA)⁽¹⁾.

■ RASTREAMENTO DE FAMILIARES

Em parentes de primeiro grau de diabéticos tipo I, os títulos e o número de auto-anticorpos positivos são preditores do aparecimento da doença. Naqueles com anticorpos positivos, a perda da secreção insulínica (1 e 3 min) após estímulo com glicose endovenosa é indicador do surgimento precoce de diabetes^{*(4,5)}.

Tabela

Risco de desenvolvimento de DMI em parentes de primeiro grau de pacientes portadores de DMI de acordo com a presença de auto-anticorpos antiinsulina, anti-GAD e/ou antiilhota ICA 512			
Número de auto-anticorpos	Risco de DM após 3 anos	Risco de DM após 5 anos	Risco de DM após 10 anos
0	< 1%	< 1%	< 1%
1	8%	15%	23%
2	30%	43%	72%
3	49%	> 95%	
Adaptado de Verge CF, et al. Diabetes. 1996; 45: 926.			

■ NECESSIDADE DE CONTROLE ESTRITO E TRATAMENTO INTENSIVO

Com a redução dramática da mortalidade pelas manifestações agudas do diabetes tipo I (cetoacidose), a prevenção das compli-

* Esta avaliação (anticorpos e secreção insulínica) não é recomendada como rotina a familiares de diabéticos tipo I⁽¹⁾, pois nenhuma terapia se mostrou efetiva em impedir a progressão para a doença clínica.

cações crônicas passou a ser o principal desfecho a ser atingido. Nesse sentido, o controle glicêmico estrito é necessário, pois atualmente não há dúvidas de que um tratamento intensivo reduz o aparecimento e a progressão de complicações microvasculares com efeito protetor prolongado*.

No Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), a terapia intensiva resultou em níveis significativamente mais baixos de hemoglobina glicosilada (HbA1c) (8,06% vs. 9,76% ao final dos 7,4 anos) e associou-se a um risco significativamente menor de complicações microvasculares (76% para retinopatia e 39% para aumento da excreção urinária de albumina) e de neuropatia (60%)⁽⁶⁾.

O estudo Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC), que avaliou um grupo de pacientes que haviam recebido terapia intensiva ou convencional no DCCT anos antes, mostrou que, apesar de não haver mais diferença nos níveis de HbA1c (8,38% vs. 8,45%), a retinopatia e sua progressão permaneciam menores naqueles que receberam tratamento intensivo previamente, indicando o benefício prolongado de um controle estrito⁽⁷⁾.

As complicações macrovasculares, que exigem um controle mais estrito e dependem de muitos outros fatores, não sofreram impacto significativo com o melhor controle glicêmico no DCCT⁽⁹⁾.

■ CONSIDERAÇÕES SOBRE O TRATAMENTO INTENSIVO

Ganho de peso

Uma limitação da terapia intensiva é o ganho de peso, indiscutivelmente maior em pacientes submetidos a esta modalidade de tratamento (DCCT). O ganho de massa magra e o fato de a relação cintura/quadril não ter sido diferente entre os dois grupos podem minimizar o impacto na sensibilidade à insulina⁽¹⁰⁾. Mesmo assim as orientações quanto ao plano alimentar e de exercícios devem ser reforçadas.

* Os anos pré-puberais de doença devem ser considerados para o aparecimento das complicações crônicas em crianças, mesmo menores de cinco anos⁽⁸⁾, que apresentam metas de controle mais permissivas pelo maior risco de hipoglicemia.

Custo

O tratamento intensivo apresenta custo inicial mais elevado do que a terapia convencional. Apesar disso, quando se considera o impacto do melhor controle glicêmico nas complicações crônicas, além da melhora na qualidade de vida e produtividade dos pacientes, o custo/benefício final é favorável à primeira.

Necessidade indiscutível e indispensável de monitorização, educação e suporte

Pacientes em tratamento intensivo devem estar aptos a realizar automonitorização (ou os familiares, no caso de crianças menores), que idealmente deve ser contínua, tanto no pré quanto no pós-prandial e, ocasionalmente, na madrugada.

Uma alternativa viável seria a realização dos testes com esta frequência por alguns dias consecutivos, intercalando-se com períodos de medidas menos frequentes (três por dia).

Além da glicemia capilar, recomenda-se que a cetonemia (teste preferencial à cetonúria) deva ser realizada em situações de doença aguda ou estresse, glicemia persistentemente superior a 300 mg% e na presença de sintomas de cetoacidose (dor abdominal, náuseas e vômitos)⁽¹⁾.

A exequibilidade da automonitorização depende da educação do paciente e de seus familiares, do acesso freqüente e fácil ao médico e da disponibilização de recursos materiais (glicosímetros e fitas). Além disso, um tratamento intensivo ainda exige ajustes nas doses de insulina de acordo com os resultados das glicemias, correções glicêmicas pré-prandiais e cobertura prandial idealmente baseada na contagem de carboidratos, sendo necessários, mais uma vez, a educação do paciente e de seus parentes e o suporte de uma equipe multiprofissional.

A monitorização se completa com a dosagem da HbA1c a cada dois ou três meses. Apesar de reconhecermos que as metas em crianças devam ser mais flexíveis pelo risco e pelas consequências mais graves da hipoglicemia, não há consenso sobre o valor ideal da HbA1c nesta faixa etária.

Hipoglicemia

Além das questões abordadas, a hipoglicemia severa é, seguramen-

te, o maior limitante do tratamento intensivo. Um estudo com crianças menores de 12 anos monitoradas com sensor de glicemia demonstrou hipoglicemia em média 2,6 horas/paciente/dia, sendo bem mais comum à noite e durante a madrugada e maior quanto menor a idade e maiores as doses de insulina^(11, 12).

No DCCT, os episódios de hipoglicemia severa foram maiores no tratamento intensivo e mais freqüentes em crianças e adolescentes, mesmo com esses apresentando valores mais elevados de HbA1c⁽¹³⁾. Apesar de um estudo recente não associar hipoglicemia severa a redução das funções cognitivas em diabéticos tipo I com idade média de 11,6 anos num seguimento de 18 meses⁽¹⁴⁾, uma publicação anterior, com crianças menores e acompanhadas por sete anos, demonstrou claramente esta associação⁽¹⁵⁾.

Portanto hipoglicemia ocorre com freqüência em diabéticos tipo I, sobretudo em terapia insulínica intensiva, principalmente noturna, sendo comumente assintomática. Ocorre mais em crianças menores e com riscos imediatos sérios e, por esse motivo, em pré-púberes existe a necessidade de metas mais permissivas.

Enfoque psicossocial e doença depressiva

Poucas publicações abordam as repercussões psicológicas e psíquicas da doença nas crianças e nos adolescentes. Um estudo chamou a atenção para um risco significativamente maior de depressão em adolescentes do sexo feminino e para o subtratamento dos episódios de depressão em diabéticos tipo I⁽¹⁶⁾. A auto-estima, possível preditor de depressão ou dificuldade de adaptação futura, também é menor nestes casos⁽¹⁷⁾. O acompanhamento psicológico precoce, especialmente no primeiro ano após o diagnóstico, é recomendado.

Cuidados na escola

Recomendações para a atenção à criança e ao adolescente diabético na escola⁽¹⁾:

1. educar os profissionais para reconhecer os sintomas de hipoglicemia, hiperglicemia e cetoacidose e valorizarem as queixas dos pacientes;
2. ter um glicosímetro na escola e saber usá-lo;

3. permitir às crianças ida livre ao banheiro, alimentar-se ou tomar líquidos mesmo fora do horário específico e realizar a monitorização glicêmica nos horários recomendados. Para as crianças pequenas, lembrar os horários de lanche e realizar as glicemias capilares;
4. ter os telefones do serviço de emergência, do médico e de familiares facilmente disponíveis;
5. ter disponíveis insulina e glucagon e pessoas treinadas para aplicá-los em situações de emergência;
6. possuir local adequado para guardar a insulina.

Cabe aos endocrinologistas interessados na atenção ao diabético, em sua respectiva regional, a confecção de cartilhas e folhetos informativos para distribuição nas escolas sobre cuidados e medidas necessárias para a atenção adequada aos pacientes diabéticos tipo I, alertando sobre as graves consequências da inadequação.

Terapia com bomba

Uma metanálise comparando múltiplas aplicações de insulina e terapia com bomba de infusão mostrou menores glicemias (em média 18 mg%) e glicohemoglobina (0,51%) com o uso da bomba, além de menor flutuação das concentrações de glicose e necessidade de dose menor de insulina (em média 7,58 U/dia a menos com a bomba)⁽¹⁸⁾.

Consideramos a terapia com múltiplas doses tão eficaz quanto a bomba, com custo mais acessível, ficando a última reservada a situações especiais.

A bomba de insulina é a forma de terapia intensiva indicada para:

- pacientes altamente motivados a flexibilizar o estilo de vida;
- pacientes com hipoglicemias freqüentes e imprevisíveis com o esquema de múltiplas doses;
- pacientes com fenômeno do alvorecer marcante;
- durante a gravidez;
- pacientes com atividades imprevisíveis e flutuações erráticas da glicemia⁽¹⁾.

A terapia fica restrita a pacientes que já estão em regime de múltiplas aplicações, familiarizados com a monitorização intensiva e com a contagem de carboidratos e que, seguindo as orientações de profissionais habilitados, não alcançam controle estável.

Em princípio não há limite de idade para o uso da bomba.

São ainda recomendados alguns cuidados gerais de saúde no plano de acompanhamento das crianças diabéticas:

1. obrigatoriedade das vacinas antiinfluenza (anualmente) e antipneumocócica, além do esquema habitual de vacinação⁽¹⁾;
2. em adolescentes do sexo feminino, orientações sobre contracepção;
3. avaliação rotineira de crescimento (função tireoidiana e doença celíaca) e mobilidade articular para detecção precoce de complicações.

■ REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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* 2003; 26 (suppl. 1).
2. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin dependent diabetes. *N Engl J Med* 1994; 331: 1428-36.
3. Hother-Nielsen O, Faber O, Sorensen NS, Beck-Nielsen H. Classification of newly diagnosed diabetic patients as insulin-requiring or non-insulin-requiring based on clinical and biochemical variables. *Diabetes Care* 1988; 11: 531-7.
4. Gross JL, Silveiro SP, Camargo JL, Reichelt AJ, Azevedo MJ. Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002; 46: 16-26.
5. Bingley PJ, Colman P, Eisenbarth GS, Jackson RA, McCulloch DK, Riley WJ et al. Standardization of the IVGTT to predict IDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 1313-6.
6. Retinopathy and nephropathy in patients with type I diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 381-9.
7. White NH, Cleary PA, Dahms W, Goldstein D, Malone J, Tamborlane WV. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. *J Pediatr* 2001; 139: 804-12.
8. Donaghue KC, Fairchild JM, Craig ME, Chan AK, Hing S, Cutler LR et al. Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equal to diabetes

- complications? *Diabetes Care* 2003; 26: 1224-9.
9. Grimaldi A, Heurtier A. Epidemiology of cardiovascular complications of diabetes. *Diabetes Metab* 1999; 25: 12-20.
 10. Influence of intensive diabetes treatment on body weight and composition of adults with type I diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2001; 24: 1711-21.
 11. Amin R, Ross K, Acerini CL, Edge JA, Warner J, Dunger DB. Hypoglycemia prevalence in prepubertal children with type I diabetes on standard insulin regimen: use of continuous glucose monitoring system. *Diabetes Care* 2003; 26: 662-7.
 12. Egger M, Davey Smith G, Stettler C, Diem P. Risk of adverse effects of intensified treatment in insulin-dependent diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med* 1997; 14: 919-28.
 13. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes* 1997; 46: 271-86.
 14. Wysocki T, Harris MA, Mauras N, Fox L, Taylor A, Jackson SC et al. Absence of adverse effects of severe hypoglycemia on cognitive function in school-aged children with diabetes over 18 months. *Diabetes Care* 2003; 26: 1100-5.
 15. 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: 503-6.
 16. Kovaes M, Obrosky DS, Goldston D, Drash A. Major depressive disorder in youths with IDDM. A controlled prospective study of course and outcome. *Diabetes Care* 1997; 20: 45-51.
 17. Jacobson AM, Hauser ST, Willett JB, Wolfsdorf JL, Dvorak R, Herman L et al. Psychological adjustment to IDDM: 10-year follow-up of an onset cohort of child and adolescent patients. *Diabetes Care* 1997; 20: 811-8.
 18. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with type I diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 324: 705.

HIPOGLICEMIAS NO JOVEM COM DIABETES

■ INTRODUÇÃO

A hipoglicemia é a complicação aguda mais freqüente no tratamento do diabetes. Sua ocorrência é de extrema importância tanto pelos efeitos clínicos agudos e sua potencial gravidade quanto pelas possíveis seqüelas neurológicas decorrentes de casos graves e repetidos. Além das conseqüências objetivamente mensuráveis, os efeitos de episódios de hipoglicemia, principalmente se ocorridos no início do tratamento, podem ter conseqüências devastadoras na adesão futura, comprometendo para sempre o controle glicêmico de um determinado paciente. A hipoglicemia é a principal barreira para obtenção de um bom controle e níveis permanentemente baixos de hemoglobina glicada. Atualmente os objetivos de níveis glicêmicos do tratamento intensivo aproximam-se muito do limiar de hipoglicemia, tornando esse ajuste extremamente difícil^(1,2).

Epidemiologia

A hipoglicemia é um evento comum no tratamento do paciente diabético. Em pacientes que objetivam níveis menores de hemoglobina glicada, glicemias abaixo de 50-60 mg/dl podem ocorrer em 10% do tempo. Cerca de 10%-25% dos diabéticos experimentam pelo menos um episódio de hipoglicemia grave por ano e apresentam em média dois episódios de hipoglicemia sintomática por semana. Foi estimada entre 2% e 4% a porcentagem de mortes atribuídas a hipoglicemia em pacientes com diabetes *mellitus* tipo I (DMI)⁽³⁾.

No Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) foi observado um aumento de duas a três vezes no número de episódios hipo-

glicêmicos graves em pacientes em tratamento intensivo quando em comparação como tratamento convencional⁽⁴⁾.

■ FISIOLOGIA DO CONTROLE GLICÊMICO

O controle glicêmico do organismo é normalmente mantido em níveis estreitos graças a uma série de mecanismos regulatórios que atuam evitando flutuações. A diminuição dos níveis glicêmicos é percebida por neurônios responsivos à glicose no hipotálamo que promovem a resposta autonômica envolvendo o tronco cerebral. A hipoglicemia dispara respostas simpaticoneural, simpatoadrenal e parassimpática, além de aumentar a secreção hipofisária de hormônio do crescimento (GH) e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Na célula beta, a queda dos níveis de glicose bloqueia a secreção de insulina, fenômeno associado a bloqueio alfa-drenérgico. Paralelamente ocorre aumento na secreção de glucagon.

Todos esses mecanismos levam a interrupção da produção de insulina, aumento na produção endógena de glicose com diminuição de sua utilização periférica, promoção de lipólise e proteólise, além de sudorese, vasoconstrição cutânea, incrementos na pressão arterial sistólica (PAS) e na frequência cardíaca.

Entre os fatores contra-regulatórios da glicemia o glucagon é o mais importante, sendo a secreção de adrenalina um fator secundário. Entretanto, quando há deficiência na secreção de glucagon, o papel da adrenalina torna-se crítico na reversão rápida da hipoglicemia. Os demais mecanismos hormonais envolvidos, como GH e cortisol, atuam de forma mais lenta na defesa contra episódios mais prolongados.

■ FISIOPATOLOGIA DO CONTROLE GLICÊMICO NO DIABETES

Insulina, glucagon e adrenalina são essenciais no controle glicêmico. O limiar glicêmico para liberação de insulina é cerca de 81 mg/dl. Níveis mais baixos de glicemia levam à liberação de glucagon e adrenalina, cujo limiar é em torno de 65-70 mg/dl. Se os níveis glicêmicos caem ainda mais (entre 50 e 55 mg/dl), podem surgir sintomas neuroglicopênicos.

As funções descritas anteriormente são bastante reprodutíveis em indivíduos saudáveis, mas em diabéticos o controle dos três hormônios está alterado, levando a uma suscetibilidade aumentada à hipoglicemia^(3,5).

No diabético o organismo está exposto a uma quantidade fixa de insulina exógena. À medida que ocorre queda na glicemia, os níveis de insulina não são regulados, pois dependem apenas das características de absorção e farmacocinética da insulina utilizada. Do mesmo modo, no DMI o glucagon não se eleva devido a um defeito desconhecido na sinalização de hipoglicemia, provavelmente relacionado à deficiência de insulina. Ocorre ainda que a resposta secretória de adrenalina é tipicamente atenuada no DMI, com o limiar tendendo a níveis mais baixos de glicemia do que em indivíduos não-diabéticos.

As etapas da falha na contra-regulação da glicemia no diabetes podem ser divididas em defeitos na contra-regulação, hipoglicemia despercebida (*hypoglycemia unawareness*) e falência autonômica relacionada à hipoglicemia.

A deficiência combinada de glucagon e adrenalina constitui o chamado defeito na contra-regulação de glicose, que parece estar associada à produção deficiente de glicose.

A resposta adrenérgica atenuada é um marcador da resposta autonômica, simpaticoneural e adrenomedular que causa a síndrome clínica de hipoglicemia não-percebida, na qual são perdidos os sintomas neuroglicopênicos de hipoglicemia.

A falência autonômica associada à hipoglicemia é decorrente do ciclo vicioso que se instala (defeito na contra-regulação e hipoglicemia não-percebida), levando a hipoglicemias recorrentes que esgotam as reservas adrenais. Esse quadro pode ser revertido modificando-se os objetivos terapêuticos por duas a três semanas, no intuito de prevenir qualquer episódio de hipoglicemia.

■ DIAGNÓSTICO

O limiar para definição de hipoglicemia varia na literatura, mas em geral é utilizado o nível de 50 mg/dl como um número consensual, já que glicemias abaixo desse valor já estão associadas a sintomas de hipoglicemia e prejuízo da função cerebral^{*(6)}.

*Apesar dessa definição clássica, esse valor pode variar em função da faixa etária, da sensibilidade à hipoglicemia e dos objetivos e estratégias de tratamento.

■ MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A hipoglicemia em geral é identificada pela tríade de Whipple, descrita em 1938, que consiste em sinais e sintomas de hipoglicemia, glicemia abaixo de 40 mg/dl e melhora da sintomatologia após a administração de glicose.

Os sintomas podem ser decorrentes da resposta autonômica por aumento de catecolaminas, que inclui palidez, sudorese, apreensão, tremores, taquicardia; ou da neuroglicopenia, que se manifesta por fome, tonteira, confusão mental, convulsões e coma. Alterações de humor e da personalidade podem ser características de cada paciente, constituindo-se em sinal de advertência para episódio de hipoglicemia.

Valores de glicemia abaixo dos quais ocorrem sintomas de hipoglicemia pode variar entre pacientes diabéticos*. Indivíduos mal-controlados podem apresentar sintomas com níveis elevados de glicemia, enquanto pacientes diabéticos, com episódios repetidos de hipoglicemia, podem ter sintomas abolidos mesmo em níveis glicêmicos extremamente baixos^(1,2).

■ AS PRINCIPAIS CAUSAS DE HIPOGLICEMIA NO PACIENTE DIABÉTICO

Irregularidade dietética

Crianças pequenas, especialmente pré-escolares, têm um padrão irregular de alimentação, demonstrando durante seu desenvolvimento períodos típicos de anorexia. Nesse grupo etário, hipoglicemias podem ocorrer com frequência se uma dose fixa de insulina regular for administrada antes da refeição**.

No outro extremo estão os adolescentes e jovens nos quais a falta de previsibilidade e a alta frequência de lanches durante o dia comprometem o planejamento alimentar. Outro agravante nesse grupo é

*Para o mesmo grau de hipoglicemia, crianças secretam mais catecolaminas que adultos, e iniciam sua secreção em valores mais elevados de glicemia.

**Foi de grande importância o surgimento dos análogos de insulina de ação ultra-rápida, que permitem a aplicação no momento da refeição ou imediatamente após. Associados à contagem de carboidratos, tais agentes tornaram o ajuste mais fácil e seguro.

a possibilidade de negação da doença, que faz com que muitos adolescentes escondam sua condição de diabéticos colocando a saúde frequentemente em risco.

Problemas graves e com aumento de incidência nos últimos anos, as desordens alimentares como anorexia e bulimia acometem particularmente meninas e são frequentes em diabéticas. Tais transtornos podem cursar com eventos graves de hipoglicemia e risco de vida por desnutrição e alterações metabólicas associadas.

Exercício físico não-programado

O exercício físico aumenta a captação de glicose pelo músculo, de maneira independente de insulina. Esse consumo pode levar à hipoglicemia mesmo horas após findo o exercício. Todo exercício físico realizado por um paciente diabético deve ser programado, com ingestão alimentar e aplicação de insulina adequada para tal*.

Erro acidental ou intencional nas dosagens de insulina

A ação da insulina sofre influência de diversas variáveis além da dose e do tipo usados. A biodisponibilidade altera-se com horário e local de aplicação, homogeneização e preparo da insulina, conservação e duração do frasco. Eventos inexplicáveis de hipoglicemia podem ser justificados por alterações nesses fatores.

Outra causa de hipoglicemia é o uso deliberado de doses maiores de insulina, associado a transgressão alimentar ou exagero no controle estrito**.

■ PREVENÇÃO

As estratégias de prevenção de hipoglicemia envolvem não somente a utilização de doses adequadas e preparações de insulina com perfil mais fisiológico, mas principalmente a educação dos pacientes, que deve ser encarada como ato contínuo⁽⁷⁾.

*É importante lembrar que crianças apresentam padrão de atividade física variável e imprevisível.

**A ingestão de álcool é uma causa importante de hipoglicemia, particularmente no grupo juvenil.

Princípios do tratamento intensivo que devem ser aplicados:

- educação;
- automonitorização freqüente;
- regimes de insulinização flexíveis;
- objetivos glicêmicos individualizados;
- orientação e acompanhamento profissionais.

Discussões sobre eventos hipoglicêmicos devem estar presentes na orientação inicial, em reuniões de grupos, devendo eles serem tratados em todas as consultas. Capacidade de detecção, tratamento adequado, identificação das causas e possibilidades de prevenção devem ser revistos junto aos pacientes e familiares*.

A monitorização é imprescindível, e o uso do sensor de glicose (holter) tem sido um importante aliado na detecção de episódios de hipoglicemia assintomática. Outras tecnologias, como o *glucowatch*, vêm se aperfeiçoando e terão grande utilidade nos próximos anos.

No que tange à prevenção, novas opções terapêuticas devem ser avaliadas individualmente, como insulina glargina, uso de infusão contínua subcutânea de insulina (bomba de insulina) e análogos de insulina ultra-rápida (lispro e aspart)⁽¹¹⁻¹⁵⁾.

■ TRATAMENTO

Todo paciente diabético com sintomas de hipoglicemia deve ter a medida da glicemia realizada para confirmação. Diante de um paciente hipoglicêmico, a conduta depende 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 15 g de carboidrato, preferencialmente glicose. Se não houver disponibilidade dos tabletes de glicose, pode-se utilizar uma colher de sopa de açúcar ou mel, ou 150 ml de suco de laranja ou 150 ml de refrigerante comum.

Nos casos moderados a graves com cefaléia, dor abdominal, agressividade, visão turva, confusão, tonteira, dificuldade para falar ou midríase,

*Recomendações especiais existem para escolas, como envolvimento no tratamento, necessidade da comunicação antecipada de eventos extraordinários, presença de adulto e/ou substituto capaz de diagnosticar e tratar hipoglicemia, disponibilidade de glucagon e de pessoal treinado para aplicação⁽⁹⁾.

devem-se oferecer imediatamente 30 g de carboidrato (açúcar ou glicose) por via oral. Se o paciente estiver inconsciente ou apresentando convulsões, o tratamento extra-hospitalar de escolha é o glucagon na dose de 0,5 mg 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 *flush* venoso de glicose 0,3-0,5 mg/kg, seguido por glicose IV de manutenção.

Todo evento de hipoglicemia deve ser seguido por monitoração frequente e um lanche ou refeição com alimentos ricos em carboidratos, visto que o efeito da glicose é rápido, durando em torno de duas horas^(3, 16).

Apesar da necessidade do tratamento imediato e eficaz, é importante evitar hiperglicemia de rebote. Alimentos ricos em gordura, como doces e chocolate, devem ser evitados como tratamento, pois têm um início de ação mais lento e provocam efeito hiperglicêmico prolongado.

■ CONSEQUÊNCIAS DA HIPOGLICEMIA

A atividade mental é perturbada em adultos diabéticos com glicemias menores que 43 a 49 mg/dl, e comprometimento cognitivo pode ocorrer com níveis abaixo de 55 mg/dl. Crianças podem manifestar sintomas em níveis ainda maiores.

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^(17, 18).

Pacientes de maior risco para comprometimento cognitivo são aqueles diagnosticados antes dos seis anos de vida, que apresentam deficiências principalmente em testes de memória verbal e visuoespacial. O desempenho acadêmico parece estar diminuído em pacientes pouco tempo depois do diagnóstico, apresentando piora progressiva, que parece atingir um platô na adolescência.

Já há evidências consideráveis de que os riscos associados à hipoglicemia são claramente superados pelos benefícios do controle intensivo na prevenção das complicações microvasculares. Por essa razão todo paciente deve ter oportunidade de tratamento intensivo, utilizando todas as estratégias possíveis para evitar hipoglicemias, objetivando os menores níveis de hemoglobina glicada sem hipoglicemia.

■ REFERÊNCIAS

1. Sartório RL. Hipoglicemias. In: Longui CA, Monte O. Endocrinologia para o Pediatra. Editora Atheneu; 1998. p. 291-301.
2. Lteif AN, Schwenk WF. Hypoglycemia in infants and children. Endocrinology and Metabolism Clinics 1999; 28: 619-43.
3. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in Diabetes. Diabetes Care 2003; 26(6): 1902-12.
4. 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: 977-986.
5. Cryer PE, Fisher JN, Shamon H. Hypoglycemia. Diabetes Care 1994; 17(7): 734-55.
6. Ryan CM, Becker DJ. Hypoglycemia in children with type I diabetes mellitus. Risk factors, cognitive function and management. Endocrinology and Metabolism Clinics 1999; 28(4): 1-18.
7. Nordefeldt S, Johansson C, Carlsson E, Hammersjö JA. Prevention of severe hypoglycaemia in type I diabetes: a randomized controlled population study. Arch Dis Child 2003; 88: 240-5.
8. Devendra D, Liu E, Eisenbarth GS. BMJ 2004; 328: 750-4.
9. American Diabetes Association. Care of children with diabetes in the school and day care setting. Diabetes Care 2002; 25: S122-S126.
10. Chase HP, Lockspeiser T, Perry B, Shepherd M, Mackenzie T, Anderson J et al. The impact of the diabetes control and complications trial and humalog insulin on glycohemoglobin levels and severe hypoglycemia in type I diabetes. Diabetes Care 2001; 24: 430-4.
11. Chase HP, Dfixon B, Pearson J, Fiallo-Scharer R, Walravens P, Klingensmith G et al. Reduced hypoglycemic episodes and improved glycemic control in children with type I diabetes using insulin glargine and neutrI protamine hagedorn insulin. Journal of Pediatrics 2003; 737-40.
12. Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Costa E, Torlone E et al. Intensive replacement of basal insulin in patients with type I diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime. Diabetes Care 2003; 26: 1490-6.
13. Lialli C, Ciofetta M, Sindaco P, Torlone E, Pampanelli S, Compagnucci P et al. Long-term intensive treatment of type I diabetes with the short-

acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. *Diabetes Care* 1999; 22: 468-76.

14. Heller SR, Amiel SA, Mansell P. Effect of the fast-acting insulin analog lispro on the risk of nocturnal hypoglycemia during intensified insulin therapy. *Diabetes Care* 1999; 22: 1607-11.
15. Murphy NP, Keane SM, Ong KK, Ford-Adams M, Edge JA et al. Randomized cross-over trial of insulin glargine plus lispro or NPH insulin plus regular human insulin in adolescents with type 1 diabetes on intensive insulin regimens. *Diabetes Care* 2003; 26: 799-804.
16. Chase HP. Understanding insulin-dependent diabetes. 9th ed. Denver: FGI Print Management; 1999.
17. Kaufman FR, Eppert K, Engelman R, Halvorson M. Neurocognitive functioning in children diagnosed with diabetes before age 10 years. *Journal of Diabetes and its Complications* 1999; 13: 31-38.
18. Bloomgarden ZT. Treatment issues in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 230-6.

CETOACIDOSE DIABÉTICA

■ INTRODUÇÃO

A cetoacidose diabética (CAD) é o resultado de um estado de grave deficiência de insulina, sendo a principal causa de hospitalização e de casos letais associados ao diabetes em crianças.

A CAD pode apresentar-se como manifestação inicial de diabetes em cerca de 25%-40% dos casos, ou como um evento no acompanhamento de um paciente sabidamente diabético. Apesar dos avanços no tratamento, a mortalidade permanece elevada, em torno de 5%-20%, predominantemente relacionada ao surgimento de edema cerebral, que ocorre em 0,3% a 1% dos casos⁽¹⁾.

O tratamento da CAD mudou em função de um maior entendimento da fisiopatologia da doença. Os diversos serviços de emergência e terapia intensiva e os endocrinologistas envolvidos têm protocolos próprios de tratamento. No entanto os especialistas reunidos no Simpósio de Atualização do Consenso sobre Diabetes propuseram princípios básicos que devem ser seguidos no tratamento, no intuito de restaurar o equilíbrio do paciente e evitar o surgimento de edema cerebral e outras complicações.

O primeiro objetivo diante de um paciente em cetoacidose é restabelecer as condições básicas de vida através de tratamento agressivo e rápido de choque e instabilidade hemodinâmica. Depois do suporte básico à vida, a hidratação e a correção da acidose devem ser feitas lentamente. É importante respeitar o tempo de recuperação do equilíbrio ácido-básico e hidroeletrólítico, pois a reversão do quadro muito rapidamente desconsidera a fisiopatologia da doença e aumenta o risco de complicações.

■ EPIDEMIOLOGIA

Existe uma variação mundial na frequência de cetoacidose ao diagnóstico, mas a incidência gira em torno de 15% a 67% dos casos novos, sendo mais prevalente em crianças menores e em países menos desenvolvidos. Em diabéticos o risco é de 1% a 10% por paciente por ano, sendo mais elevado naqueles com controle irregular ou episódios prévios, no período peripuberal e nos com doença psiquiátrica ou sem apoio familiar⁽²⁾.

■ FISIOPATOLOGIA

Na cetoacidose existe um decréscimo na quantidade de insulina circulante associado à elevação dos hormônios contra-regulatórios, incluindo glucagon, catecolaminas, cortisol e hormônio do crescimento (GH), o que acarreta aumento da produção hepática e renal de glicose, diminuição da utilização periférica da mesma, hiperglicemia e hiperosmolaridade. Paralelamente ocorre a lipólise, com liberação de corpos cetônicos, cetonemia e acidose metabólica. A associação entre hiperglicemia e acidose causa diurese osmótica, com conseqüente desidratação e desequilíbrio eletrolítico. O estágio mais avançado é de extrema desidratação celular, contração do volume plasmático, hipoperfusão cerebral e alteração progressiva do estado de consciência⁽³⁾.

■ DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clássico de cetoacidose é definido por:

- glicemia > 300 mg/dl*;
- pH < 7,3 e bicarbonato < 15 mEq/l;
- cetonemia e/ou cetonúria.

Obs: Níveis menores de glicemia podem ser encontrados em pacientes previamente diabéticos, já em uso de insulina, no entanto, se houver acidose, deve ser seguido o protocolo de tratamento de cetoacidose.

Manifestações clínicas

Os sintomas iniciais são poliúria, polidipsia e polifagia. O quadro evolui com náuseas, vômitos e dor abdominal. Conseqüentemente

desenvolvem-se desidratação, alteração do nível de consciência e coma. O agravamento da acidose leva à respiração característica de Kussmaul⁽⁴⁾.

Diagnóstico diferencial

A cetoacidose diabética deve estar sempre presente entre as possibilidades diagnósticas de qualquer paciente que se apresente desidratado e com alteração do estado de consciência. Diagnósticos diferenciais são, entre outros, intoxicação por salicilato, abdome agudo e sepse^(5,6).

Na intoxicação por salicilato há glicosúria e acidose, mas a hiperglicemia é mais discreta e não há cetonúria.

A dor abdominal é um sintoma comum inespecífico que acompanha a acidose. Se persistir mesmo com a melhora da acidose, devem-se considerar outras causas, inclusive como desencadeantes da descompensação.

Sepse é um diagnóstico diferencial difícil, especialmente em lactentes. Pode haver hiperglicemia, acidose e alteração de consciência. Cetonemia e cetonúria são os melhores dados para auxiliar no diagnóstico de cetoacidose^(5,6).

■ TRATAMENTO E CONDUTA

Ao diagnóstico é importante diferenciar o paciente diabético hiperglicêmico descompensado, mas sem cetoacidose, daquele em CAD. No primeiro caso pode haver hiperglicemia e até desidratação, mas sem acidose, e em geral uma insulinização mais intensiva é suficiente.

Por outro lado, o paciente já diabético pode mascarar um quadro de CAD, com glicemias mais baixas que 300, pelo uso de insulina. Se houver acidose, entretanto, é necessário o tratamento conforme protocolo para CAD, descrito a seguir. Nesse paciente é essencial a busca pelo fator predisponente da descompensação. As principais causas de CAD em pacientes diabéticos são omissão de doses de insulina, infecção, transgressões alimentares, fatores emocionais e estresse. Nos adolescentes o consumo de álcool também é causa importante⁽⁵⁾.

Objetivos de tratamento^(2, 5, 6)

1. Expansão intravascular;
2. correção dos déficits;
3. insulinização;
4. identificação e tratamento do edema cerebral.

Exames laboratoriais

- Glicemia capilar a cada 30-60 minutos;
- glicemia sérica: na internação e a cada duas horas;
- cetonemia: na internação;
- gasometria: na internação, após expansão e a cada duas horas;
- eletrólitos: de 2/2 horas nas primeiras seis horas; depois, de 4/4 horas;
- cálcio, fósforo, magnésio: a cada quatro horas;
- uréia e creatinina: na internação, repetir uréia a cada quatro horas;
- cetonúria a cada diurese.

Cálculo de osmolaridade: $OSM = 2 Na + (glicose/18) + (uréia/6)$.

Outros – rastrear infecção conforme indicado por história e exame⁽⁷⁾

- Hemograma;
- hemoculturas;
- exame de elementos anormais e sedimentoscopia (EAS);
- urinocultura;
- radiografia de tórax;
- punção lombar.

Obs.: Alguns exames podem ser falsamente alterados nesta condição, e é importante seu conhecimento para evitar interpretações equivocadas⁽⁶⁾.

Monitorização

- Sinais vitais (frequências cardíaca e respiratória, pressão arterial) – 1/1 hora;

- diurese horária e balanço hídrico;
- avaliação do estado neurológico – 1/1 hora.

Tabela

• A creatinina pode estar falsamente elevada, pois a presença de acetoacetato interfere na dosagem. Não deve ser usada como parâmetro para avaliação da função renal
• A amilase pode estar falsamente elevada, mas em geral é salivar e não reflete pancreatite
• O hemograma pode demonstrar leucocitose e desvio para a esquerda, mesmo sem infecção
• No EAS pode haver piúria ou proteinúria, que não devem ser valorizadas como sinais de infecção
• A avaliação da cetonemia e/ou da cetonúria é útil no diagnóstico da CAD, principalmente quando existem dúvidas, mas sua avaliação ao longo do tratamento não é essencial, podendo levar a erros de interpretação
Os testes usuais para avaliação da cetonemia medem acetoacetato e acetona, e o beta-hidroxibutirato é a principal cetona (80%) no quadro inicial de CAD. Com o tratamento o beta-hidroxibutirato é convertido em acetoacetato, causando um aumento paradoxal das cetonas.

Hidratação

Na admissão, as primeiras preocupações são a avaliação do estado geral do paciente e a atenção ao suporte básico de vida. Devem-se proteger e manter vias aéreas pervias e garantir as necessárias ventilação e oxigenação.

A segunda preocupação é o estado hemodinâmico do paciente, bem como a determinação do grau de desidratação, devendo-se estabelecer, imediatamente, dois acessos venosos calibrosos. A expansão volêmica deve ser vigorosa, e, depois de resolvido o choque, o estado de hidratação deve ser reavaliado e a reposição feita de forma mais parcimoniosa^(8,9).

- **Expansão**
- Soro fisiológico (SF) 0,9% – 10-20 ml/kg em 30 a 60 minutos. Pode ser repetido duas vezes, até estabelecimento de diurese.

- **Hidratação de manutenção e reposição das perdas**
- Manutenção: necessidades hídricas diárias (NHD) habituais.
- Repor em 24 horas: NHD + perdas:
 - 1/3 nas primeiras seis horas;
 - 1/3 de seis a 12 horas;
 - 1/3 nas 12 horas seguintes.
- Perdas: a reposição de perdas não é adotada por todos os autores, pois pode aumentar muito o volume infundido. Nessa atualização optamos por subestimar e repor em 24 horas:
 - leve: 50 ml/kg;
 - moderada: 70 ml/kg;
 - grave: 100 ml/kg (máximo).
- Volume máximo: 4 l/m²/dia.
- **Composição**
- SF a 0,9% até glicemia 250-300 mg/dl.
- Trocar para soro glicosado (1:1).
- Aumentar a TIG, se necessário, para manter a glicemia > 120 mg/dl até correção completa da acidose.

Eletrólitos⁽⁶⁾

- **Sódio**

Geralmente está diminuído. Podem ocorrer tanto hiponatremia dilucional, pela hiperglicemia, quanto pseudo-hiponatremia, pela hiperlipemia. Para cada 100 mg/dl de aumento da glicemia acima de 100 mg/dl há uma queda do sódio de 1,6 mEq/l e o sódio cai 2 mEq/l para cada 1g/dl de aumento de triglicerídeo.

- Repor com SF a 0,9% ou a 0,45%, nunca menos;
- cuidado com quedas rápidas de osmolaridade.

- **Cloro**

Está falsamente reduzido por hiperglicemia e hiperlipidemia. Os déficits correspondem a dois terços do Na, mas, como a reposição é feita conjuntamente como NaCl, pode haver leve hipercloremia.

- **Potássio**

Há sempre depleção do potássio total, mesmo que a medida inicial

seja normal ou até mesmo elevada. A acidose causa saída do potássio do intracelular para o extracelular, levando a perdas por diurese osmótica. O potássio é geralmente repostado após o início da diurese. Não há consenso quanto à administração de cloreto ou fosfato de potássio, sendo o primeiro mais utilizado. Se houver necessidade de reposição de fósforo conforme mencionado a seguir, pode-se usar um terço do total em fosfato monopotássico a 20% (1 ml = 1,48 mEq de K) e o restante em KCl a 10% (1 ml = 1,3 mEq).

- Se $< 4,5$ mEq/l $\rightarrow$ reposição com 40 mEq/l de solução;
- se $\geq 4,5$ mEq/l $\rightarrow$ reposição com 20 mEq/l de solução;
- se > 6 mEq/l $\rightarrow$ aguardar queda para iniciar reposição.

• Fósforo

Também apresenta um aumento falso pela acidose, mas as reservas estão diminuídas. Em geral sua deficiência não apresenta repercussões clínicas, mas as questões teóricas envolvidas são de que deficiência de fósforo (< 1) pode levar à queda nos níveis de 2,3 difosfoglicerato (2,3 DPG), diminuindo a oferta de oxigênio aos tecidos.

Sua reposição é controversa; em geral deve ser avaliada em níveis menores que 1 ou em pacientes com jejum prolongado ou patologia pulmonar concomitante. A reposição pode levar à queda de Ca e Mg.

• Magnésio

A redução dos níveis de magnésio causa um aumento da resistência à insulina. Pode ser repostado, se necessário, utilizando-se 0,5 mEq/100kcal (sulfato de Mg a 10%, 1 ml = 0,8 mEq).

• Bicarbonato

A acidose normalmente encontrada é em geral revertida com hidratação e insulinização. O uso de bicarbonato pode causar acidose paradoxal no sistema nervoso central, e a correção rápida da acidose resulta em hipocalcemia e aumento no sódio, causando hiperosmolaridade. O uso do bicarbonato causa mais malefícios do que benefícios e só é justificado quando a acidose é muito grave mesmo após a hidratação inicial ($\text{pH} < 6,9$). Se for usado, deve ser em doses pequenas, máximo de 1 mEq/kg, com reavaliação a seguir.

Insulinização

A seguir apresentaremos a forma mais usual de reposição de insulina, usando insulinização venosa com insulina regular e depois o protocolo utilizando insulina lispro subcutânea.

- **Insulina regular venosa**
- Infusão contínua: 0,1U/kg/hora.
- Preparo da solução: 15U insulina regular + 150ml SF a 0,9% (0,1U/kg/hora = 1ml/kg/hora).
 - Saturar equipo com 50ml da solução e desprezar. Repetir a operação a cada troca de equipo;
 - manter infusão 0,1U/kg/hora até glicemia 250-300mg/dl.
- Quando atingir 250mg/dl, reduzir infusão para 0,05U/kg/hora e iniciar a infusão de solução glicosada a 5%.
- A queda desejada de glicemia é de 75 a 100mg/dl por hora. A infusão de insulina pode ser ajustada para atingir esses objetivos, assim como pode ser necessário o aumento da concentração do soro glicosado quando a glicemia for menor que 250mg/dl.
- A insulina venosa só deve ser suspensa quando o pH for maior que 7,3 e o bicarbonato > 15mEq/l.

- **Fase de transição⁽²⁾**

Critérios para insulinização subcutânea:

- pH $\geq$ 7,3 e bicarbonato > 15mEq/l;
- glicemia < 250mg/dl.

O momento ideal de fazer a transição é junto a uma refeição. Deve-se aplicar insulina regular subcutânea 30 minutos antes de suspender a infusão venosa, na dose de 0,1 a 0,2U/kg, e oferecer alimentação.

A partir daí passa-se a monitorizar as glicemias antes das refeições (a cada três ou quatro horas).

- Esquema de insulinização

Glicemia capilar:

- $\geq$ 160-200mg/dl $\rightarrow$ 0,1U/kg (máximo 4U);
- $\geq$ 200-300mg/dl $\rightarrow$ valores intermediários;
- $\geq$ 300-500 mg/dl $\rightarrow$ valores intermediários;
- $\geq$ 500mg/dl $\rightarrow$ 0,4U/kg (máximo 14U).

Fazer doses menores antes de dormir e na madrugada.

Insulina lispro subcutânea⁽¹⁰⁾

- Iniciar na segunda hora do tratamento;
- insulina ultra-rápida (lispro 28) – 0,15 U/kg a cada duas horas por via subcutânea, até que níveis glicêmicos atinjam 250-300 mg/dl;
- quando glicemia $\leq$ 250 mg/dl, acrescentar soro glicosado a 5% e prosseguir a aplicação de lispro subcutânea 0,1-0,15 U/kg a cada três horas;
- monitorar a glicemia antes de cada aplicação;
- caso a glicemia caia, diminuir a dose em 50%. Manter o mesmo ritmo de insulino-terapia por 24 horas depois de restabelecida a ingesta hídrica e alimentar.

Alternativamente, quando a glicemia atingir 250-300 mg/dl e a criança quiser comer, pode-se oferecer suco, frutas, etc. Dependendo da aceitação, não será necessária a infusão de glicose endovenosa.

A administração de insulina deve prosseguir conforme monitorização glicêmica.

■ COMPLICAÇÕES

- Hipoglicemia;
- hipocalemia;
- acidose de difícil resolução;
- edema pulmonar;
- edema cerebral^(2, 11).

O edema cerebral é mais freqüente entre seis e 12 horas de tratamento, mas pode ocorrer em qualquer momento, inclusive antes do início do tratamento. A apresentação é aguda e requer diagnóstico e tratamento imediatos. O grupo de risco para desenvolvimento de edema cerebral consiste em:

- menores de 2 anos de idade;
- abertura do quadro;
- hipocapnia;
- aumento de uréia;
- uso de bicarbonato.

Sinais e sintomas do edema cerebral

- Cefaléia;
- vômitos;

- alteração de consciência, comportamento – delírio, desorientação, agitação;
- alterações pupilares – anisocoria, pupilas fixas, dilatadas;
- bradicardia;
- papiledema;
- incontinência;
- instabilidade hemodinâmica;
- convulsões.

Tratamento do edema cerebral

- Manitol – 0,5 a 1g/kg, IV;
- restrição hídrica;
- considerar hiperventilação.

Alguns cuidados devem ser tomados no intuito de prevenir o surgimento do edema cerebral. Devem-se evitar a administração excessiva e rápida de líquidos e o uso de bicarbonato.

■ MORTALIDADE

A cetoacidose diabética é a principal causa de mortalidade precoce por diabetes. A maior parte das mortes associadas a CAD resulta do desenvolvimento de edema cerebral, com mortalidade em cerca de 30% dos casos de edema^(12, 13). Apesar de todos os esforços nos últimos anos para a melhora do tratamento do edema cerebral, a incidência e a mortalidade permanecem elevadas, sendo o diagnóstico precoce e principalmente a prevenção da cetoacidose as estratégias mais eficazes na redução desse risco⁽¹¹⁾.

■ PREVENÇÃO

Um alto índice de suspeição, principalmente em lactentes e crianças pequenas, é necessário para a identificação precoce dos casos de diabetes, evitando, dessa forma, o desenvolvimento de CAD. Em pacientes com diagnóstico já estabelecido, a supervisão do uso adequado de insulina, particularmente em situações de estresse (doença febril, trauma físico ou emocional), também constitui medida profilática eficaz em crianças e adolescentes⁽¹⁴⁾.

■ REFERÊNCIAS

1. Unger RH, Foster DW. Diabetes mellitus. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th ed. Saunders; 1998. p. 973-1059.
2. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TPA et al. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society Consensus Statement on Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 113: 133-40.
3. Axelrod I. Diabetic ketoacidosis. *The Endocrinologist*; 1992; 2: 375-83.
4. Rosenbloom AL, Hanas R. Diabetic ketoacidosis (DKA): treatment guidelines. *Clinical Pediatrics* 1996; 261-6.
5. Luescher JL. Cetoacidose diabética. In: Bevilacqua CC, Moraes SRS, Fernandes MF, Costa AM, Rodrigues MCF. *Emergências Pediátricas IPPMG/UFRJ*. 1. ed. Atheneu; 2000. p. 255-64.
6. Department of Pediatrics/San Antonio Uniformed Services HEC Pediatric Residency. Diabetic Ketoacidosis. *Emergency Manual* 2000. Ed Kirsch. p. 41-52.
7. Flood RG, Chiang VW. Rate and prediction of infection in children with diabetic ketoacidosis. *American Journal of Emergency Medicine* 2001; 19(4): 270-3.
8. Rutledge J, Couch R. Initial fluid management of diabetic ketoacidosis in children. *American Journal of Emergency Medicine* 2000; 18(6): 658-60.
9. Felner EI, White PC. Improving management of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatrics* 2001; 108: 3.
10. Della Manna T, Damiani D. Subcutaneous fast-acting insulin analog an alternative treatment for pediatric patients with diabetic ketoacidosis.
11. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 264-9.
12. Nishimura R, LaPorte RE, Dorman JS, Tajima N, Becker D, Orchard TJ. Mortality trends in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 823-7.
13. Daneman D. Diabetes-related mortality. A pediatrician's view. *Diabetes Care* 2001; 24: 801-2.

14. Kaufman FR, Halvorson M. The treatment and prevention of diabetes ketoacidosis in children and adolescents with type I diabetes mellitus. *Pediatric Annals* 1999; 28: 576-82.
15. Kaufman FR. Diabetes in children and adolescents. Areas of controversy. *Medical Clinics of North America* 1998; 82: 721-35.

INSULINOTERAPIA INTENSIVA E TERAPÊUTICA COM BOMBAS DE INSULINA

■ INTRODUÇÃO

A prioridade no tratamento do diabetes é devolver ao paciente seu equilíbrio metabólico, propiciando um estado o mais próximo possível da fisiologia normal do organismo.

O conceito de tratamento intensivo consiste em modificações no esquema terapêutico, de acordo com os resultados da automonitorização glicêmica, independente do número necessário de aplicações diárias de insulina.

■ TRATAMENTO INTENSIVO: FUNDAMENTOS TEÓRICOS

Fisiopatologia das complicações

Os grandes estudos prospectivos sobre a influência do controle metabólico na incidência das complicações do diabetes realizados na década de 1990, Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) e UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), estabeleceram que cada redução de 1% na hemoglobina glicada influi significativamente na proteção à microangiopatia e à neuropatia.

A macroangiopatia provavelmente depende de controle metabólico estrito para sua prevenção, envolvendo fatores não somente relacionados ao metabolismo glicídico, mas também aos lipídeos, à hipertensão arterial, à disfunção endotelial, ao sedentarismo, ao estresse, etc.

Esses fatores encontram-se no bojo das justificativas para o tratamento intensivo do diabetes.

Atualmente, os objetivos glicêmicos propostos para o tratamento do diabetes são:

- 70 a 110 mg/dl antes de uma refeição (tolerável até 145 mg/dl);
- 90 a 140 mg/dl entre uma e duas horas após a refeição (tolerável até 180mg/dl).

Obs. I: A importância da glicemia pós-prandial no desenvolvimento das complicações, particularmente as macrovasculares, vem recebendo crescentes subsídios clínicos, epidemiológicos e experimentais.

Exeqüibilidade do tratamento intensivo do diabetes

1. Desejo e motivação do paciente para engajar-se na terapia.
2. Capacitação e habilitação do médico e da equipe multiprofissional que cuida do paciente.
3. Automonitorização da glicemia realizada de forma intensiva – no mínimo quatro vezes por dia.
4. Canal de comunicação aberto entre o paciente e a equipe de saúde.

Obs. II: A administração de insulina num esquema de tratamento intensivo pode ser feita através de múltiplas doses ou da bomba de infusão contínua. É consenso que ambos os métodos são igualmente adequados e eficazes.

Limites do tratamento intensivo do diabetes

A incidência de hipoglicemia é considerada o mais importante limite do tratamento intensivo.

Obs. III: Crianças são particularmente sensíveis à hipoglicemia, podendo desenvolver anormalidades nas funções neurocognitivas, com repercussões no aprendizado e na vida adulta. Este fato deve ser levado em conta na indicação de tratamento intensivo a menores de 6 anos.

Outra limitação importante do tratamento intensivo é o aumento de peso, que contribui para a elevação da prevalência da obesidade recentemente verificada em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1). No diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), o ganho de peso representa preocupação particularmente quando da associação entre insulina e glitazonas.

■ TÉCNICAS DO TRATAMENTO INTENSIVO EM DMI E DM2

Monitorização glicêmica

A monitorização glicêmica intensiva é a mesma para os diferentes tipos de diabetes, podendo ser feita de forma contínua ou intermitente, através de métodos invasivos ou não-invasivos.

1. Glicemia capilar com fitas, através de punção digital: a mais utilizada, considerada invasiva e intermitente.

Obs. IV: Automonitorização com punção em locais alternativos (antebraço, braço, coxa) pode apresentar erro, particularmente em situações de mudança rápida da glicemia, como nas hipoglicemias ou no período pós-prandial.

2. Glucossensor (Meditronic): invasivo e contínuo. Mede a glicose no líquido intersticial através de um eletrodo implantado no subcutâneo.
3. Glucowatch: não-invasivo e contínuo, mede a glicose no líquido intersticial através de uma miniventosa aplicada à pele.

Obs. V: Trabalhos preliminares mostram precisão de cerca de 97% com esse método, inclusive em locais alternativos, aferindo mudanças glicêmicas antes que as mesmas ocorram no sangue.

Farmacoterapia

No tratamento intensivo do DMI, a farmacoterapia resume-se à insulina.

O tratamento intensivo do DM2 inicia-se com associações de drogas orais, passa pela combinação de agentes orais com insulina e, à medida que o déficit de secreção insulínica vai piorando, chega à insulino-terapia intensificada, como a utilizada no DMI.

Quando se introduz insulina no tratamento do DM2 – em geral *neutral protamine hagedorn* (NPH) ao deitar –, é melhor conservar os hipoglicemiantes orais ao invés de simplesmente trocá-los por insulina. Comparada à monoterapia com insulina, a associação desta com medicação oral melhora o perfil glicêmico, reduz a incidência de hipoglicemias e o ganho de peso, diminui as necessidades de insulina e serve de transição para a insulino-terapia intensificada.

O paradigma utilizado atualmente na administração de insulina em esquema intensivo é o chamado *basal-bolus*, onde não deve haver lapsos de ação insulínica nas 24 horas.

O basal pode ser obtido com insulinas N ou L, de ação intermediária, administradas duas a cinco vezes ao dia; com insulinas U, ultra-lentas; com uma ou duas doses diárias das insulinas *sem pico*, glargina e detemir; ou, ainda, através das bombas de infusão contínua, que operam com insulinas ultra-rápidas, lispro ou aspart.

Obs. VI: A literatura tem favorecido discretamente o uso de aspart nas bombas, em relação a lispro, aparentemente com menor incidência de hipoglicemias e de obstruções do cateter.

Bolos são realizados com insulinas R, injetadas 30 a 40 minutos antes das refeições, ou com lispro ou aspart, imediatamente antes das refeições, por injeção ou através da bomba.

Obs. VII: Canetas e dispositivos de aplicação subcutânea facilitam significativamente a realização dos bolos em relação às seringas, tanto quanto à precisão das doses como quanto ao conforto do paciente.

Obs. VIII: Insulina inalada será uma alternativa futura para os bolos.

■ DOSE TOTAL DIÁRIA DE INSULINA

Diabetes tipo 1

Crianças com DMI:

- fase inicial ao diagnóstico – da ordem de 0,6 a 0,8 U/kg/dia*;
- primeiro ou segundo ano de doença: 1 U/kg/dia;
- puberdade: 1,2 a 1,5 U/kg/dia.

***Obs. IX:** Redução dessas necessidades tende a ocorrer, para aproximadamente 0,4 U/kg/dia, seguida de elevação progressiva até o primeiro/segundo ano (fase da lua-de-mel).

Diabetes tipo 2

Inicialmente, insulina ao deitar (supressão da produção hepática noturna de glicose) na dose de 0,15 U/kg, aproximadamente, 10 a 20 unidades.

Obs. X: Por depender do grau de resistência insulínica do paciente, a dose pode variar de 0,5 a 0,6 U/kg/dia, em pacientes magros, com pre-

domínio de déficit secretório, até próximo de 2 U/kg/dia em pacientes com grande resistência.

Na maioria dos casos de DM2, a dose total se estabelece numa faixa próxima à utilizada no DM1, ou seja, 0,8 a 1 U/kg/dia. Nessa fase os pacientes com DM2 geralmente estão com duas ou três doses diárias de lenta, NPH ou pré-misturas (N + R, NPL + lispro; ou NPA + aspart).

Obs. XI: Pré-misturas fixas (70/30, 90/10, 75/25, etc.) só têm sucesso em pacientes relativamente estáveis. Podem ser alternativas em pacientes mais instáveis e com baixa aderência, embora com resultados inferiores aos obtidos com um tratamento intensivo de múltiplas doses. Não devem ser usadas em pacientes lábeis, e quase nunca em DM1.

Esquemas de insulinização

1. Esquema basal/bolos (tanto em DM1 quanto em DM2): o fracionamento da dose total diária de insulina é feito de acordo com o tipo de insulina utilizado e a proporção entre basal e bolo. Geralmente o basal compreende 50% a 60% da dose total diária (NPH, glargina ou detemir), sendo o restante dividido entre os bolos.

Obs. XII: Bombas de insulina: o basal (U/hora) ocorre automaticamente, variando entre os diversos períodos do dia, de acordo com programação preestabelecida – por exemplo, duas a quatro velocidades entre o despertar e a hora de dormir; outra (menor) no início da madrugada e outra, ainda (maior), no final da madrugada (fenômeno do alvorecer). Nas bombas, as taxas variam entre 0,5 e 1,2 U/hora, sendo reduzidas em 20% quando se inicia a bomba num paciente que vinha com múltiplas doses.

Os bolos, injetados ou comandados através da bomba, permitem flexibilidade de horário, tipo e quantidade das refeições, dependendo da contagem dos carboidratos ingeridos e do valor da glicemia pré-prandial (bolos antecipatório e compensatório).

1.1. Calculando o bolo antecipatório: uma unidade de insulina para cada 15 gramas de carboidrato, ajustando-se posteriormente esta razão conforme os resultados das glicemias pós-prandiais.

Obs. XIII: Outro método leva em conta a sensibilidade insulínica do paciente: dividem-se 500 pela dose total diária de insulina (número de gramas de carboidrato *queimados* por uma unidade de insulina).

1.2. Calculando os bolos compensatórios: são calculados pelo *fator de sensibilidade insulínica*, dividindo-se 1.800 (lispro ou aspart) ou 1.500 (insulina R) pela dose total diária de insulina, obtendo-se a magnitude da redução glicêmica (em mg/dl) por unidade de insulina.

Exemplo: se um paciente que toma 45 U/dia de insulina estiver com glicemia pré-prandial de 240 mg/dl, ingerir 35 gramas de carboidrato e pretender atingir 120 mg/dl no período pós-prandial, ele deverá receber seis unidades de lispro ou aspart como bolo ($35 \div 500/45 = 3$ U *antecipatórias* e $[240 - 120] \div 1.800/45 = 3$ U *compensatórias*).

2. Outro esquema bastante utilizado e eficaz é o *basal otimizado*, proposto por Bolli, no qual três ou quatro doses diárias de NPH são aplicadas às refeições, junto com insulina ultra-rápida, numa proporção variável entre ambas. Acrescenta-se a isso uma dose de NPH ao deitar.

Obs. XIV: Em crianças com DM1 utilizam-se duas unidades de NPH no café, quatro no almoço, duas no jantar e seis a oito ao deitar. Se houver um lanche à tarde, a dose do almoço pode ser de duas unidades, com mais duas no lanche. A proporção ultra-rápida: NPH em cada dose é determinada pelo tamanho da refeição. Por exemplo, 2:1 no café, 3 ou 4:1 no almoço, 2:1 no lanche da tarde (se houver) e 3 ou 4:1 no jantar. Importante lembrar que a insulina humana NPH pode ter um pico mais precoce em crianças pequenas, acarretando hipoglicemias pré-prandiais na refeição seguinte.

Obs. XV: Em pacientes com DM2, as doses utilizadas de NPH são maiores, e as proporções ultra-rápida: NPH, menores. Num paciente relativamente estável, podem-se eventualmente utilizar as pré-misturas fixas existentes no mercado.

Obs. XVI: Está estabelecido que, nos bolos, as insulinas ultra-rápidas dão melhores resultados que a R para obter menores excursões glicêmicas pós-prandiais, quando administradas imediatamente antes das refeições.

Algumas peculiaridades da bomba de infusão contínua de insulina

O limite de idade para se recomendar o uso das bombas tem diminuído cada vez mais: crianças de 8 a 10 anos já começam a dominar as habilidades técnicas necessárias, e podem ser consideradas candidatas potenciais.

No tratamento com bomba o paciente não recebe insulina de depósito, ficando relativamente desprotegido quanto à rápida instalação de uma cetoadicose em casos de falha do equipamento. Em condições em que a cetose seja particularmente danosa, como na gravidez, existem recomendações para a redução da taxa basal noturna e a aplicação de pequena dose de NPH ao deitar.

■ CUSTO/BENEFÍCIO DO TRATAMENTO INTENSIVO DO DIABETES

O custo financeiro dos tratamentos intensivos é obviamente maior que o do convencional, particularmente quando se emprega a bomba de insulina. Por outro lado, a literatura é unânime quanto às reduções significativas que se obtêm, tanto na hemoglobina glicada quanto na incidência de hipoglicemias, com as diversas formas de tratamento intensivo do diabetes. Devido aos altos custos envolvidos no tratamento das complicações do diabetes e à redução na incidência cumulativa das mesmas que ocorre com os tratamentos intensivos, o custo/benefício e o custo/efetividade favorecem grandemente estes últimos.

■ DISCUSSÃO E COMENTÁRIOS

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) reconhece a importância do tratamento intensivo e incentiva estratégias para sua implementação nos diferentes serviços de assistência à saúde. Nesse sentido, existe necessidade de mudanças na forma de atendimento ao paciente diabético, particularmente no que diz respeito à remuneração desse atendimento, bem como no tempo dispensado à consulta pelos profissionais de saúde, incluindo médicos, educadores em diabetes, nutricionista e enfermeira.

Todos os pacientes com DMI devem ser incentivados a fazer o tratamento intensificado, com exceção das crianças muito pequenas, das pessoas que têm hipoglicemias graves e dos casos em que há limitações financeiras sérias.

A contagem de carboidratos é essencial.

Pacientes com DMI que não possuam condição de realizar a insulino-terapia intensiva, por acesso limitado à glicemia capilar, à alimentação adequada e/ou à própria insulina, devem usar o esquema convencional

de duas aplicações de insulina por dia, adequando a alimentação à insulina, e não a insulina à alimentação.

O tratamento convencional bem conduzido, com ênfase na educação, na dieta e em modificações do estilo de vida, pode ser alternativa quando o tratamento ideal não for possível.

Em casos em que a monitorização intensiva seja impossível, deve-se seguir a utilização da contagem de carboidratos, reduzindo o número de testes glicêmicos para um ou dois por dia, alternando seus horários e decidindo, ao longo do tempo, o ajuste das doses de insulina.

Outra alternativa é fazer monitorização mais intensiva (ajuste das doses) por períodos curtos (uma semana) intercalados com períodos mais longos, com um ou dois testes/dia.

Tais opções devem variar de acordo com o perfil de cada paciente, sendo a monitorização mais rígida em crianças (risco maior de hipoglicemia).

As tiras de leitura visual para glicemia capilar podem ser uma alternativa razoável para implementar a automonitorização quando os recursos são limitados.

■ CONCLUSÕES

Indicações para terapia intensiva

As indicações são gestações com diabetes e pacientes com DM1. Em seguida, em processo sequencial de escalonamento, vêm os pacientes com DM2 que precisam de insulinização plena.

Modalidades de insulinoterapia intensiva

A definição consensual da literatura indica que três ou mais doses de insulina por dia, ou sua infusão contínua, representam esquema intensivo de tratamento.

Formas adequadas de administrar o basal e os bolos prandiais

O basal pode ser feito com duas ou três doses diárias de NPH ou com uma a duas doses de uma das insulinas *sem pico* (glargina

ou detemir); os bolos prandiais podem ser realizados com uma das insulinas ultra-rápidas (lispro ou aspart) imediatamente antes das refeições ou com insulina R 30-40 minutos antes.

Automonitorização glicêmica no tratamento intensivo

Idealmente, seis a oito vezes por dia, tanto no pré quanto no pós-prandial, ocasionalmente na madrugada. Alternativamente, esta frequência de testes pode ser feita por períodos de alguns dias, intercalando períodos com frequência menor (duas a três vezes ao dia, não excluindo o pós-prandial). Deve-se sempre complementar a automonitorização glicêmica com a realização da hemoglobina glicada a cada dois ou três meses.

Ajustes de dose de insulina e os profissionais de saúde

Doses prandiais podem ser ajustadas pelo paciente, segundo um algoritmo estabelecido na consulta pelo médico ou por outro profissional de saúde treinado para isto, como a enfermeira ou a nutricionista.

O esquema basal deve ser modificado somente pelo médico.

Ajuste das doses prandiais de insulina

É feito através do valor da glicemia pré-prandial e da contagem de carboidratos, utilizando-se as regras numéricas existentes na literatura. Em pacientes que se automonitorizam pouco, a ênfase deverá ser dada à contagem dos carboidratos. É também necessário que se considere sempre a influência da atividade física realizada antes ou depois da alimentação.

Acesso do paciente em tratamento intensivo aos profissionais da equipe de saúde

Em condições de estabilidade, através de consulta mensal mais contato telefônico ou por *e-mail* quando houver alguma intercorrência. Nas fases de ajuste, o acesso deve ser mais freqüente, e dependerá das características do serviço onde o paciente é acompanhado.

Anexo

INSULINAS DISPONÍVEIS NO MERCADO BRASILEIRO (2006)

Insulinas humanas	Aventis	
Ação rápida (R)	—	
Ação intermediária		
• NPH (N)	—	
Pré-misturas (N + R)		
• 90/10	—	
• 80/20	—	
• 70/30	—	

Análogos de insulina	Aventis	
Ação ultra-rápida (UR)	—	
Pré-misturas (N + UR)		
• 70/25	—	
• 70/30	—	
Ação prolongada	Lantus Lantus optiset (glargina)	

Insulinas animais	Aventis	
Ação rápida (R)	—	
Ação intermediária		
• NPH (N)	—	

* Os produtos Biobrás são comercializados pela Novonordisk.

	Lilly	Novo Nordisk
	Humulin R	Novolin R Biohulin R
	Humulin N	Novolin N Biohulin N
	–	Novolin 90/10 (Penfill)
	–	Novolin 80/20 (Penfill)
	Humulin 70/30	Novolin 70/30 (Frasco e Penfill)

	Lilly	Novo Nordisk
	Humalog (lispro)	NovoRapid Penfill NovoRapid Flexpen (asparte)
	Humalog Mix 25	–
	–	NovoMix 30 Penfill NovoMix 30 Flexpen (asparte)
	–	Levemir Penfill Levemir Flexpen (detemir)

	Lilly	Novo Nordisk
	–	Neosulin R (suína) Iolin R (mista)
	–	Neosulin N (suína) Iolin N (mista)

Misturas de insulinas diferentes no mesmo sistema aplicador

As misturas podem ser feitas livremente na seringa, imediatamente antes da injeção, respeitando-se os tipos de insulina que podem ser misturados e as regras de mistura.

As formas mais precisas são, obviamente, as pré-misturas padronizadas existentes no mercado e as injeções separadas.

É importante, na realização das misturas, o tipo de seringa utilizada. Seringas com espaço morto no gargalo não se prestam para misturas, necessitando de injeções separadas. As seringas sem espaço morto no gargalo podem ser utilizadas.

Complicações do uso de bombas

Cetoacidose por obstrução do cateter, desinserção da agulha, infecção do local de entrada e hipoglicemia noturna.

■ REFERÊNCIAS

1. The Diabetes Control and Complications trial (DCCT) Research Group: the effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993; 329: 977-86.
2. 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: 837-53.
3. Pontiroli AE, Folli F. Is it worth treating diabetes? Lessons from the UKPDS United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Acta Diabetol*, 1998; 35: 170-1.
4. Home PD. Therapeutic targets in the management of type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 2002; 18(suppl.): S7-13.
5. Della Manna T, Damiani D, Dichtchekian V, Setian N. Diabetes mellitus na infância e na adolescência. In: Setian N. *Endocrinologia pediátrica: aspectos físicos e metabólicos do recém-nascido ao adolescente*. 2. ed. Sarvier, 2002. p. 195.
6. Mohn A, Dunger DB, Chiarelli F. The potential role of insulin analogues in the treatment of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diab Nutr Metab*, 2001; 14: 349-57.

7. Winter LB. On the absorption of insulin from the stomach. *J Physiol*, 1923; 58: 18-21.
8. Lasch F, Brugel S. Zur Frage der peroralen resorption von insulin durch beigabe von saponin. *Wiener Klin Wochenschr*, 1926; 39: 817.
9. Cefalu WT. Novel routes of insulin delivery for patients with type 1 or type 2 diabetes. *Ann Med*, 2001; 33: 579-86.
10. Bolli GB. Physiological insulin replacement in type 1 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2001; 109(suppl. 2): S317-32.
11. 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: 593-8.
12. 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 randomized controlled trials. *BMJ*, 2002; 324: 705-10.
13. Tsui E, Barnie A, Ross S, Parkes R, Zinman B. Intensive insulin therapy with insulin lispro: a randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injection. *Diabetes Care*, 2001; 24: 1722-7.
14. Brunetti P. Insulin therapy. *Minerva Endocrinol*, 2001; 26: 65-86.
15. White NH, Cleary PA, Dahms W, Goldstein D, Malone J, Tamborlane WV. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr*, 2001; 139: 804-12.
16. DCCT – Influence of Intensive Diabetes treatment on body weight and composition of adults with type 1 diabetes in the Diabetes control and complications Trial. *Diabetes Care*, 2001; 24: 1711-21.
17. Kaufmann FR. Diabetes mellitus. *Pediatr Rev*, 1977; 18: 383-92.
18. Valle D, Santoro D, Bates P, Scarpa L; Italian Multicentre Lispro Study Group. Italian multicentre study of intensive therapy with insulin lispro in 1,184 patients with type 1 diabetes. *Diabetes Nutr Metab*, 2001; 14: 126-32.
19. Reynolds LR, Karounos DG. Emerging technology in diabetes mellitus: glucose monitoring and new insulins. *South Med J*, 2002; 95: 914-8.
20. Eastman RC, Chase HP, Buckingham B, Hathout EB, Fuller-Byk L, Leptien A et al. Use of the Gluco Watch® biographer in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*, 2002; 3: 127-34.

21. Pickup J. Technology advances in glucose monitoring. Editorial. *Pediatric Diabetes*, 2002; 3: 125-6.
22. Gilbertson HR, Brand-Miller JC, Thorburn AW, Evans S, Chondros P, Werther GA. The effect of flexible low index glycemic index dietary advice versus measured carbohydrate exchange diets on glycemic control in children with type I diabetes. *Diabetes Care*, 2001; 24(7): 1137-43.
23. Ludvigsson J, Bolli GB. Intensive insulin treatment in diabetic children. *Diabetes Nutr Metab*, 2001; 14: 292-304.
24. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type I diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomized controlled trial. *BMJ*, 2002; 325: 746.

TRATAMENTO DA OBESIDADE NO PACIENTE DIABÉTICO

■ INTRODUÇÃO

Existe atualmente consenso internacional sobre a necessidade de implementação de medidas mais eficazes para deter as epidemias de diabetes tipo 2 e obesidade⁽¹⁾.

A obesidade influencia o desenvolvimento de diabetes ou intolerância à glicose, e algumas drogas utilizadas para o tratamento do diabetes podem levar ao ganho de peso. A metformina, além de ser um sensibilizador de insulina, pode promover discreta redução na ingestão alimentar. As glitazonas têm importantes efeitos pleotrópicos que ainda não foram demonstrados com o uso de metformina. A mudança de estilo de vida é fundamental no manejo destes pacientes. Orientação nutricional, inclusive com observação de qualidade e quantidade de carboidratos, valorizando também o índice glicêmico dos alimentos, e exercício físico compõem a base do tratamento do paciente diabético obeso.

■ AVALIAÇÃO DO PACIENTE DIABÉTICO OBESO

Dados epidemiológicos demonstram cada vez mais a importância do parâmetro circunferência da cintura, mais até que índice de massa corporal (IMC) e relação cintura/quadril, na avaliação do paciente diabético obeso.

No Canadá vem sendo desenvolvido o estudo Quebec Family Study, no qual milhares de famílias estão sendo acompanhadas com o objetivo de se pesquisarem marcadores não-convencionais de risco

cardiovascular⁽²⁾. O aumento da tríade insulina de jejum, LDL-C pequeno e denso e apolipoproteína b tem sido proposto como melhor marcador de prognóstico de risco por este grupo de pesquisadores. Existe elevação exponencial do risco de coronariopatia à medida que os padrões de apolipoproteína b aumentam para diferentes níveis de insulina; e quando se adiciona a estes dois componentes a elevação de LDL-C pequeno e denso, essa tríade torna-se o melhor preditor⁽³⁾. Porém as partículas de LDL-C pequenas e densas são de difícil dosagem. Para simplificar a detecção da presença desta tríade, este estudo demonstrou que pacientes com cintura > 100 cm associada a triglicérides > 178 mg% (2 mmol/l) têm 82% de probabilidade de apresentarem a tríade⁽⁴⁾. Se a cintura é superior a 90 cm e os triglicérides encontram-se acima da média, a probabilidade da existência da tríade é praticamente a mesma (81%) (**Tabela I**).

Tabela I

Cintura (cm)	Triglicérides (mmol/l)	Presença da tríade (%)
< 90	< 2	5
90-100	< 2	15
90-100	> 2	81
> 100	< 2	47
> 100	> 2	82

Do ponto de vista prático, combinando IMC com medida da circunferência da cintura, pode-se estimar o grau de risco do paciente, bem como avaliar longitudinalmente a diminuição de risco em função da redução destas medidas.

A circunferência da cintura é melhor preditor de risco que o IMC, embora o ponto de corte pareça ser específico para as diferentes populações. Na América Latina a tendência é considerar o ponto de corte para ambos os sexos no limite de 90 cm de cintura.

■ AGENTES ANTI OBESIDADE

Classificação dos agentes antiobesidade:

- 1) sacietógenos – sibutramina;
- 2) anorexígenos – femproporex, dietilpropiona, mazindol;
- 3) inibidores da absorção de gordura – orlistat.

O início do tratamento medicamentoso da obesidade no paciente diabético atualmente é indicado de acordo com o IMC. O consenso latino-americano indica tratamento para indivíduos com IMC acima de 25.

De acordo com todos os consensos disponíveis sobre o assunto, orlistat e sibutramina são considerados drogas de primeira escolha no tratamento da obesidade. O consenso latino-americano é o único que, além destas duas drogas, ainda recomenda outras em indicação secundária, inclusive anorexígenos⁽⁶⁾. Fluoxetina e sertralina ganham espaço na condução de pacientes com compulsão ou depressão. O topiramato no *binge eating* está em pesquisa com as doses que já estão no mercado.

A intensidade e a velocidade de perda de peso podem variar de acordo com o tratamento empregado.

■ SIBUTRAMINA

A dificuldade do paciente diabético em perder peso está demonstrada num estudo que utilizou sibutramina (20 mg)⁽⁷⁾. Dos pacientes avaliados, apenas 27% conseguiram discreta perda de peso (5%) ao final de seis meses; no grupo placebo, apenas 1,2%. Neste estudo, 30% dos pacientes do grupo placebo evoluíram com ganho de peso, enquanto no grupo sibutramina este ganho foi evitado. Com a sibutramina o controle glicêmico foi melhor nos pacientes que perderam pelo menos 5% do peso⁽⁷⁾.

O Sibutramine Cardiovascular Morbidity and Mortality Outcome Study (SCOUT), ensaio multicêntrico, está avaliando desfechos concretos em 9 mil pacientes, a maioria diabéticos com alto risco cardiovascular. O objetivo é avaliar o efeito de um programa de controle de peso em desfechos cardiovasculares e a mortalidade.

As doses de sibutramina atualmente disponíveis no mercado são de 10 e 15 mg. Existem estudos que titularam doses de sibutramina entre

10 e 20 mg, incluindo o Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance (STORM), demonstrando boa segurança e tolerabilidade ao final de um ano de tratamento.

Atualmente questiona-se a manutenção do tratamento após três a quatro meses sem efetiva perda de peso, embora a ausência de ganho também seja importante.

Estudos existentes ainda não são suficientes para gerar um nível de evidência satisfatório sobre a utilização da sibutramina em adolescentes.

A postura clínica em relação à sibutramina demanda atenção em relação a frequência cardíaca e pressão arterial.

■ ORLISTAT

O orlistat também tem sido recomendado como medicamento de primeira linha no tratamento da obesidade.

O Diabetes Prevention Program (DPP) demonstrou a eficácia de mudanças intensivas no estilo de vida na prevenção de diabetes tipo 2⁽⁹⁾.

O estudo Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) traz evidência importante de que a adição de orlistat a essas mudanças no estilo de vida é eficaz na prevenção do diabetes, proporcionando redução adicional na evolução de intolerância à glicose para diabetes tipo 2⁽⁸⁾.

Um estudo avaliou o efeito do orlistat sobre a sensibilidade insulínica e a composição corporal⁽¹⁰⁾, concluindo que a composição corporal, independente da perda de peso, se distribuiu de forma mais subcutânea que visceral no grupo com orlistat em relação ao grupo placebo e à dieta hipocalórica.

Um estudo multicêntrico, randomizado e controlado com placebo avaliou o uso de orlistat em pacientes diabéticos recém-diagnosticados e virgens de tratamento, com IMC de sobrepeso a obesidade e hemoglobina glicosilada (HbA1c) de 6,5% a 8,5%. No grupo com orlistat, 60% dos pacientes conseguiram uma redução de 5% do peso inicial⁽¹¹⁾, enquanto no grupo placebo apenas 26,8% conseguiram atingir esta meta. Neste estudo, 44% dos pacientes em uso de orlistat evoluíram para normalização do controle glicêmico, contra 32% do grupo placebo.

A Food and Drug Administration (FDA) liberou o uso do orlistat para adolescentes entre 13 e 16 anos.

■ ANOREXÍGENOS

O Brasil é um dos maiores consumidores mundiais de anorexígenos. Apesar da escassez de evidências clínicas e estudos adequados sobre o uso dessa classe de substâncias, dados da Organização das Nações Unidas (ONU) colocam o Brasil em quarto lugar no *ranking* de consumo⁽¹²⁾.

Entre os anorexígenos, chamados também de catecolaminérgicos, destacam-se o femporex, a dietilpropiona e o mazindol.

Um dos riscos dos anorexígenos é a dependência, embora não existam dados adequados de farmacovigilância que quantifiquem o risco real. Outro risco parece ser a hipertensão pulmonar.

Um estudo realizou a indução de hiperfagia através da injeção de 0,5 mg de anfetamina nos ventrículos laterais de ratas⁽¹³⁾. Após um período de diminuição de ingesta seguiu-se um rebote comportamental e fisiológico. O mesmo resultado foi obtido injetando-se 50 mcg de anfetamina no hipotálamo lateral, sugerindo-se que esta possa ter (em doses altas e repetidas) um efeito neurotóxico, causando elevação do peso corporal, mantido através de hiperfagia.

Na realidade, essa é uma classe de medicamentos que, na prática, traz resultados efetivos, mas necessita de estudos que possam respaldar seu uso.

■ COMBINAÇÕES DE AGENTES ANTI-OBESIDADE

Existe expectativa futura para o aumento das possibilidades de combinações de agentes anti-obesidade, já que a monoterapia não tem se mostrado tão efetiva.

A ocorrência de efeitos cardíacos desfavoráveis com o uso, no passado, da associação de fentermina e fenfluramina contribuiu para a cautela até mesmo nas pesquisas com combinações de medicamentos anti-obesidade^(14, 15).

Na prática clínica tem sido utilizada a combinação de orlistat e sibutramina, embora dois estudos publicados, com amostras pequenas, não tenham conseguido demonstrar ganho adicional de eficácia com a associação.

Recomendação baseada em evidências para uso dos medicamentos antiobesidade:

- sibutramina e orlistat (grau de recomendação A, nível de evidência 1A);
- fluoxetina (grau de recomendação A, nível de evidência 1B, associados a alguns casos de obesidade ou compulsão alimentar);
- mazindol (grau de recomendação B, nível de evidência 2B);
- dietilpropiona (grau de recomendação B, nível de evidência 2B);
- femproporex (grau de recomendação C ou D, nível de evidência 4 ou 5).

Tabela 2

Correspondência entre o grau de recomendação e a força de evidência científica
A: Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência
B: Estudos experimentais e observacionais de menor consistência
C: Relatos ou séries de casos
D: Publicações baseadas em opiniões de especialistas ou consensos

Tabela 3

Graus de recomendação e níveis de evidência	
Grau de recomendação	Nível de evidência
A	1A, 1B, 1C
B	2A, 2B, 2C, 3A, 3B
C	4
D	5

■ PERSPECTIVAS FUTURAS NO TRATAMENTO DA OBESIDADE

Entre as perspectivas futuras podemos citar:

- rimonabant (antagonista do receptor 1 canabinóide);
- topiramato (nova apresentação em fase 2 de estudo);
- zonizamida (antiepiléptico com ação serotoninérgica e dopaminérgica e bloqueio dos canais de cálcio e sódio);
- fator neurotrófico ciliar humano (proteína neuroprotetora endógena presente em célula de Schwann e astrócitos);
- peptídeo YY3-36 (apresentação inalante).

Estudos prévios com topiramato demonstraram um efeito hipoglicemiante independente da perda de peso.

A bupropiona, droga que age por via dopaminérgica, precisa ser mais estudada para indicação em obesidade.

■ MANIPULAÇÃO DE MEDICAMENTOS ANTI-OBESIDADE

Um dos grandes problemas atuais, a formulação de medicamentos em farmácias de manipulação não garante a dose ou a qualidade da substância utilizada, além de proporcionar combinações de medicamentos, incluindo hormônios tireoidianos, não apenas desnecessárias ao tratamento da obesidade, como perigosas para a saúde dos pacientes.

■ CONCLUSÕES

Entendendo a dificuldade de adesão à dieta e à atividade física, a maioria dos pacientes diabéticos obesos necessitará de um medicamento antiobesidade para auxiliar na perda de peso.

Nesse sentido, sibutramina e orlistat são as drogas mais seguras, enquanto femproporex, quando bem indicado, pode ser eficaz, apresentando relativa segurança.

Em relação ao tempo de uso dos agentes sacietógenos, hoje existe consenso de que estes devam ser usados pelo tempo que for necessário.

Anorexígenos apresentam indicação de bula para uso por até três meses, o que vai de encontro aos princípios de tratamento da obesidade.

Para melhorar o perfil metabólico do paciente diabético, o tratamento da obesidade objetiva a perda de 5% a 10 % do peso inicial, enfatizando-se a necessidade de prevenção das complicações micro e macrovasculares e respeitando-se a terapêutica específica do diabetes, bem como suas metas de controle metabólico.

Anexo - Denominações genéricas e comerciais de alguns fármacos utilizados no tratamento do diabetes e da obesidade

Agentes antiobesidade		
A) Grupo dos noradrenérgicos		
Anfepramona	Hipofagin S	Sigma Pharma
	Inibex S	Medley
	Dualid S	Asta Medica
Mazindol	Fagolipo	Libbs
	Absten S	Medley
Femproporex	Desobesi M	Asta Medica
B) Grupo dos serotoninérgicos		
Fluoxetina	Prozac	Eli Lilly
	Eufor 20	Farmasa
	Psiquial comprimidos	Merck
	Similares	Vários
Sertralina	Zoloft	Pfizer
	Tolrest	Biosintética
	Sercerin	Farmasa
C) Grupo dos noradrenérgicos + serotoninérgicos		
Sibutramina	Plenty	Medley
	Reductil	Abbott
D) Grupo dos inibidores da absorção de gorduras		
Orlistat	Xenical	Roche

■ REFERÊNCIAS

1. Diabetes and obesity: urgent action needed. Disponível em: <http://diabetes.about.com/od/newsire/a/IDF_obesity_rep.htm>.
2. Després JP et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Eng J Med* 1996; 334: 952-7.
3. Lamarche B et al. Fasting insulin and apolipoprotein B level and low-density lipoprotein particle size as risk factor for ischemic heart disease. *JAMA* 1998; 279(24): 1955-61.
4. Gaudet D et al. Relationship of abdominal obesity and hyperinsulinemia to angiographically assessed coronary artery disease in men with known mutations in the LDL receptor. *Circulation* 1998; 97(9): 871-7.
5. Susan L et al. Efficacy of pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1389-94.
6. Documento do Consenso Latino-Americano sobre Obesidade. Disponível em: <<http://www.abeso.org.br/downloads.htm>>.
7. Fujioaka F et al. Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, obesity and metabolism* 2000; 2: 175-87.
8. Torgerson JS et al. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS): a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 155-61.
9. Rubin RR et al. The Diabetes Prevention Program: recruitment methods and results. *Control Clin Trials* 2002; 23(12): 157-71.
10. Tiikkainen M et al. Effects of equal weight loss with orlistat and placebo on body fat and serum fatty acid composition and insulin resistance in obese. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(1): 22-30.
11. Halpern A et al. Latin-american trial of orlistat for weight loss and improvement in glycaemia profile in obese diabetic patients. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2003; 5(3): 180-8.
12. Dados das Nações Unidas, 1996.
13. Hoebel BG et al. Self injection of amphetamine directly into the brain. *Psychopharmacology* 1983; 81: 158-63.
14. Abehaim L et al. Appetite suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Eng J Med* 1996; 335(9): 609-16.
15. Connolly HM et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Eng J Med* 1997; 337: 581-8, 1997.

TRATAMENTO CIRÚRGICO DA OBESIDADE NO PACIENTE DIABÉTICO

■ INTRODUÇÃO

No Brasil, que apresenta prevalência de obesidade mórbida correspondente a cerca de 1 milhão de adultos, ocorrem cerca de 4 mil cirurgias bariátricas/ano^{*(1)}. Estudos mostram que esta é uma opção de tratamento que promove bons resultados em perda de peso⁽²⁾ e qualidade de vida⁽³⁾.

A obesidade grau 3 apresenta risco superior ao da cirurgia bariátrica, enquanto o tratamento clínico tem índice de falência superior a 95%. A obesidade mórbida está associada a grande número de co-morbidades, entre elas o diabetes tipo 2, que está presente em 10% a 20% dos pacientes. O principal objetivo da cirurgia nestes pacientes é a redução da morbimortalidade, além de sua reintegração à sociedade.

■ INDICAÇÃO DA CIRURGIA BARIÁTRICA

De acordo com um consenso de 1998^(4,5), a cirurgia bariátrica está classicamente indicada a pacientes com índice de massa corporal (IMC) superior a 40 kg/m², ou acima de 35 kg/m², com co-morbidades, quando bem informados e motivados (nível de evidência B)¹.

Critérios clínicos, sociais e econômicos devem ser avaliados na relação risco/benefício para indicação cirúrgica, podendo-se incluir

* Em 2000, um novo consenso propôs a possibilidade de realização de cirurgia bariátrica em pacientes com obesidade grau 1, dependendo de co-morbidades e risco cardiovascular.

nesta avaliação pacientes adolescentes (pós-pubarca) e idosos com condições clínicas favoráveis.

■ TIPOS DE CIRURGIA

As cirurgias podem ser restritivas, disabsortivas ou mistas.

Restritivas

- **Colocação de balão intragástrico por endoscopia digestiva alta:** a principal desvantagem é a pequena perda de peso com ganho após a retirada.
- **Cirurgia de Mason:** construção de pequena bolsa gástrica, em torno de 25 a 50 ml, com colocação de anel ou tela de contenção. Sua vantagem é a facilidade da realização e, além disso, permite uma perda sustentável do excesso de peso, em torno de 40% a 50%. As desvantagens são o risco de ruptura do septo e o reganho de peso, principalmente em doentes que ingerem alimentos líquidos e calóricos.
- **Bandas gástricas ajustáveis:** obtêm remissão do diabetes em 66% dos casos, além de ausência de surgimento de novos casos em 3 mil pacientes acompanhados por um ano. Pode ter cerca de 15% de complicações, como extrusão, deslizamento e perda ponderal insuficiente, com elevado índice de reoperações.

Disabsortivas

- **By-pass jejunoileal:** praticamente em desuso devido a complicações tardias.

Mistas

- **Gastroplastia com by-pass:** é a mais utilizada no Brasil. Pequena bolsa gástrica é confeccionada para restrição do volume ingerido. Na tentativa de disabsorção, isola-se 1,5 m de alça jejunal em Y de Roux sem a passagem de conteúdo biliopancreático. Pode ou não ser colocado anel, dependendo do IMC do paciente. Atualmente essa técnica apresenta mortalidade cirúrgica entre 1% e 1,5%, com perda de 60% a 70% do excesso de peso.

- **Cirurgia de Scopinaro:** gastrectomia distal com reconstrução em Y de Roux, mantendo-se 50 cm de canal comum ileal (predominantemente disabsortiva). Perda de 70% a 80% do excesso de peso à custa de maior quantidade de efeitos colaterais relacionados à disabsorção (diarréia, anemia, hipoalbuminemia, hipovitaminoses, etc.).
- **Cirurgia de *duodenal switch*:** gastrectomia vertical com preservação pilórica e reconstrução em Y de Roux com 100 cm de canal comum, minimizando as complicações da cirurgia de Scopinaro.

■ COMPLICAÇÕES DA CIRURGIA BARIÁTRICA

A laparoscopia, mais rápida e menos invasiva, reduziu a ocorrência de infecções de ferida operatória, o que é de extrema importância para o paciente diabético.

A cirurgia bariátrica apresenta morbidade de 10% a 20%, incluindo reoperações, estenoses, sangramentos e eviscerações, e mortalidade de 0,5% a 2%, dependendo do grupo de pacientes que está sendo submetido a cirurgia, podendo ser maior no superobeso.

■ RESULTADOS CLÍNICOS DA CIRURGIA BARIÁTRICA

Quanto aos resultados clínicos, critérios ótimos de tratamento para o paciente obeso diabético são controle glicêmico, diminuição dos níveis pressóricos e melhora do perfil lipídico.

O impacto metabólico da cirurgia é intenso, reduz a morbidade e, provavelmente, a mortalidade, embora, neste caso, não existam estudos de longo prazo.

Estudo realizado pelo grupo de pesquisa da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) demonstrou:

- queda da insulinemia nos dois meses seguintes à cirurgia, com manutenção adequada em 36 e 48 meses⁽⁶⁾;
- queda do ácido úrico, outro componente da síndrome metabólica⁽⁷⁾;
- melhora da esteatose hepática e diminuição da gama-glutamil transpeptidase (GGT);
- diminuição do fibrinogênio, um marcador do estado pró-coagulante na obesidade mórbida;
- redução do *homeostasis model assessment insulin resistance* (HOMA-IR), indicando melhora da sensibilidade insulínica⁽⁷⁾;

- redução do número de leucócitos paralelamente à diminuição do HOMA-IR^{*(8)}.

Em 2002, outro estudo dos pesquisadores da UNICAMP observou que, no grupo estudado, o IMC caiu de 65 para 34, e ainda sofreram redução a glicemia, os triglicérides, o ácido úrico e o GGT, enquanto houve aumento do HDL-C. O estudo conclui que a melhora dos componentes metabólicos foi determinada pela melhora da sensibilidade insulínica, avaliada pelo Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI).

Segundo outro trabalho da UNICAMP, pacientes diabéticos, os quais, no pré-operatório, tinham glicemia em torno de 200 mg/dl, após cirurgia bariátrica diminuíram seus níveis para 82 mg/dl, com normalização da hemoglobina glicada⁽¹⁰⁾.

O grupo de pesquisa em diabetes da UNICAMP está avaliando os níveis de peptídeo C para determinar quem tem possibilidade de reversão do diabetes com suspensão de insulina. Até o momento parece que indivíduos com peptídeo C menor que 0,5 ng/ml têm menos chance de suspensão da insulina ou de medicamentos orais.

Não existem dados em relação ao tempo durante o qual o diabetes permanecerá em remissão, embora pareça claro que quanto maior o tempo de doença, mais elevada a chance de falência na remissão completa. Existem dados publicados que mostram pacientes com até oito anos pós-cirurgia bariátrica sem retorno do diabetes. Apesar de existirem questões a serem respondidas, a cirurgia deve ser considerada mesmo que não reverta a necessidade de insulina, pois, além de diminuir a glicemia, promove efeitos benéficos em uma série de fatores de risco cardiovascular.

Quanto ao perfil de lípidos, contribui para a melhoria, a redução do conteúdo calórico derivado de gorduras, a queda na produção de ácidos graxos livres, a melhora da sensibilidade insulínica e a diminuição da absorção de lípidos pela derivação gastrojejunal⁽¹²⁾.

■ CIRURGIA BARIÁTRICA E FISIOPATOLOGIA DA DIABESIDADE

Ao se analisar a função da célula beta, observa-se que, no paciente normotolerante à glicose, a queda da resistência à insulina é acom-

*Somam-se esses dados com a melhora da hipertensão arterial, do controle glicêmico e do perfil lipídico.

panhada pela diminuição da produção da mesma. No paciente diabético, a manutenção da capacidade funcional da célula beta permite que uma deficiência insulínica relativa seja suficiente para o controle metabólico. Por isso a grande chave da melhora do diabetes significa a manutenção da função da célula beta com aumento da sensibilidade insulínica.

Um estudo com teste tolerância glicose (TTG) pós-cirurgia demonstrou que existe recuperação da primeira fase de secreção de insulina, o que pode ocorrer por melhora da glicose e da lipotoxicidade⁽¹⁵⁾.

A cirurgia antiobesidade é um modelo para o entendimento da fisiologia do adipócito. Em grandes emagrecimentos há vasta redução de tecido adiposo, o qual produz adiponectina, que apresenta correlação negativa com adiposidade: quanto mais obeso, menos adiponectina, e quanto mais magro, maior a sua produção. Para um mesmo peso, diabéticos terão menos adiponectina que os intolerantes à glicose, que terão menos que os normotolerantes⁽¹⁶⁾. Um estudo⁽²⁰⁾ avaliou um grupo de pacientes obesos após cirurgia bariátrica e demonstrou que, à medida que diminuiu o IMC, aumentaram os níveis de adiponectina. Neste grupo foi estudada a sensibilidade insulínica pelo *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico (padrão-ouro), mostrando elevação do consumo de glicose diante de hiperinsulinemia. A análise multivariada revelou que o aumento da sensibilidade insulínica esteve mais relacionado ao aumento da adiponectina do que à perda de peso em si⁽²⁰⁾.

A leptina é um anorexígeno natural. Um estudo indicou que todos os pacientes obesos normotolerantes, intolerantes ou diabéticos tinham hiperleptinemia, a qual diminuiu após a cirurgia bariátrica⁽⁶⁾.

A grelina, também chamada hormônio *gut-brain*, faz a conexão do trato digestivo com o sistema nervoso central (SNC). Tem como efeitos biológicos os estímulos da secreção de longo prazo do hormônio do crescimento (GH), da alimentação (orexígeno extremamente potente) e da secreção ácida gástrica via SNC⁽²⁰⁻²²⁾. Estes efeitos biológicos representam o preparo para o ganho de peso e o acúmulo de energia que a ação do GH requisita para o crescimento e o reparo tecidual⁽²³⁾. A grelina aumenta no período pré-prandial e diminui após a ingestão alimentar⁽²⁴⁾. Pacientes obesos têm grelina baixa, enquanto os submetidos a tratamento clínico de emagrecimento a apresentam elevada. Pacientes no pós-operatório de cirurgia bariátrica têm menos fome e mais saciedade, o que pode ser explicado pela diminuição pós-

operatória de grelina. A redução de peso com o *by-pass* não aumenta a grelinemia como no emagrecimento clínico, provavelmente por exclusão de parte do estômago no trânsito alimentar. A hipogrelinemia pode estar relacionada à hipofagia e ao sucesso nos resultados com cirurgia com *by-pass*⁽²³⁾.

A cirurgia bariátrica reverte o diabetes porque:

- a) a restrição calórica, provocada pela diminuição do tamanho do estômago, melhora o controle glicêmico independente da perda de peso;
- b) há disabsorção de glicose, que ocorre apenas nas primeiras semanas após a cirurgia;
- c) há disabsorção lipídica;
- d) há redução da gordura visceral;
- e) ao se excluir parte do trânsito digestivo, forma-se um mecanismo de *ampulheta* pelo anel, levando ao aumento de *glucagon-like peptide I* (GLP-I), importante secretagogo de insulina, que pode explicar a recuperação da primeira fase de secreção de insulina;
- f) reduz a grelinemia, o que é importante para evitar a recuperação de peso;
- g) recupera a secreção de insulina;
- h) melhora a sensibilidade insulínica, o ponto mais importante.

■ ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES DIABÉTICOS APÓS CIRURGIA BARIÁTRICA

São necessários controle intensivo (monitorização) e redução da dose de insulina:

- diminuição imediata da dose em 50% ou mais;
- alta hospitalar com a menor dose possível para evitar hipoglicemia;
- ajustes freqüentes até a retirada completa (em até 80% a 90% dos casos);
- quando for possível a retirada completa da insulina, avaliar introdução ou aumento da dose de hipoglicemiante oral, dando prioridade aos sensibilizadores de insulina*.

*Pacientes em uso de secretagogos de insulina de ação prolongada devem reduzir a dose ou mesmo considerar sua retirada.

■ CONCLUSÕES

A melhor técnica cirúrgica para cirurgia bariátrica é a gastroplicatura vertical com *by-pass* gástricojejunal (cirurgia de Fobi-Capella) e suas variantes, pois possuem baixo índice de complicações. Além disso, promovem cerca de 60% de perda do excesso de peso e permitem remissão metabólica de 90% a 95% no diabetes tipo 2. O melhor acesso é por videolaparoscopia, principalmente no diabético.

A educação do paciente é fundamental para a boa evolução do procedimento, já que os índices de insucesso são elevados em reoperação de cirurgia bariátrica.

O custo do tratamento cirúrgico nos primeiros dois anos (relacionado ao custo da cirurgia em si) é maior que o do tratamento convencional, e ao final de sete anos ocorre convergência entre os dois valores⁽²⁵⁾.

É válido considerar a cirurgia para pacientes com obesidade grau I (IMC acima de 32) e diabetes, por reverter a doença, reduzir os custos e melhorar a expectativa de vida (**Tabela**).

O foco para indicação cirúrgica não deve ser apenas o IMC, mas também o perfil metabólico.

Tabela

Guia para seleção de tratamento					
	Categoria BMI				
Tratamento	25-26,9	27-29,9	30-34,9	35-39,9	≥ 40
Dieta, atividade física e terapia comportamental	Com co-morbididades	Com co-morbididades	+	+	+
Farmacoterapia		Com co-morbididades	+	+	+
Cirurgia			Com co-morbididades		
Fonte: National Institutes of Health ⁽⁵⁾ .					

O diabetes tipo 2 apresenta relação estreita com obesidade visceral. Uma possibilidade de tratamento é enfocar a adiposidade visceral com omentectomia.

Em serviços de cirurgia de obesidade é fundamental equipe multidisciplinar, incluindo a presença de profissionais de assistência social. Erro de indicação por má avaliação da condição social pode ser importante causa de insucesso cirúrgico e óbito.

Cirurgia bariátrica indicada de maneira correta, realizada com técnica adequada e acompanhamento minucioso poderá salvar muitas vidas nos próximos anos.

■ REFERÊNCIAS

1. Monteiro CA, 2001. Dados não publicados.
2. Bray GA. Obesity and surgery for a chronic disease. *Obes Res* 1996; 4(3): 301-3.
3. Karlsson J et al. Two years follow-up of health: related quality of life (HRQL) and eating behavior after gastric surgery for severe obesity. *Intern J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 113-26.
4. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults – The evidence report. *Obes Res* 1998; 6(suppl. 2): S1S-209S.
5. National Institutes of Health. The Practical Guide: identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. NIH Publication Number 00-4084, October 2000.
6. Geloneze B et al. Serum leptin levels after bariatric surgery across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Obes Surg* 2001; 11(6): 693-8.
7. Geloneze B et al. *Int J Obes* 2001; 11: 42-5.
8. Geloneze B et al. *Int J Obes* 2001; 25: 5124.
9. Katz A et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 65: 2402-10.
10. Geloneze B et al. American Diabetes Associations. Scientific Session 2000.
11. Bonora E et al. Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 374-8.

12. Geloneze B et al. The insulin tolerance test in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Res* 2001; 9(12): 763-9.
13. Mathews DR et al. Homeostatic model assessment (HOMA): measurement of insulin resistance and beta cell deficit in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
14. Lebovitz et al. *Diabetes Review* 1999; 7.
15. Polyzogopoulou EV et al. 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.
16. Weyer C et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(5): 1930-5.
17. Hotta K et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Artheroscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595.
18. Molina A et al. Insulin resistance, leptin and TNF- α system in morbidly obese after gastric bypass. *Obes Surg* 2003; 13(4): 615-21.
19. Mingrone G et al. Reversibility of insulin resistance in obese diabetic patients: role of plasma lipids. *Diabetologia* 1997; 40: 599.
20. Kamegai J et al. Regulation of the ghrelin gene: growth hormone-releasing hormone up-regulates ghrelin mRNA in the pituitary. *Endocrinology* 2001; 142: 4154-7.
21. Wren AM et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5592-5.
22. Date Y et al. Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion. *Biochem Biophys Res Com* 2001; 280: 904-7.
23. Geloneze B et al. Ghrelin: a gut-brain hormone: effect of gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2003; 13: 17-22.
24. Cummings DE et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Eng J Med* 2002; 346: 1623-30.
25. Narbro K et al. Pharmaceutical costs in obese individuals: comparison with a randomly selected population sample and long term changes after conventional and surgical treatment: the SOS Interventional Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2061.

NEUROPATIA DIABÉTICA

Diabetes *mellitus* é condição causal para neuropatia periférica, a qual tende a desenvolver-se com mais frequência ao longo dos anos de doença. Em estudo avaliando polineuropatias em 1.034 pacientes estudados entre 1995 e 2003, a polineuropatia diabética foi a mais frequente, sendo a sensitiva distal o tipo mais comum. Segundo um estudo brasileiro (Nascimento O. Dados apresentados no Congresso Brasileiro de Dor. Florianópolis, SC, 2004), a incidência de dor em população diabética foi de 20% (população com viés por ser a de um hospital de referência).

A fisiopatologia da neuropatia diabética vem sendo explicada através das teorias metabólica, vascular e auto-imune.

1) Teoria metabólica: a hiperglicemia leva a aumento de sorbitol e redução de mioinositol, com alteração da dinâmica do fluxo axoplasmático, onde a despolarização seria comprometida por alteração da bomba de sódio e potássio. O acúmulo de sódio pode levar a tumefação paranodal, diminuindo a velocidade de condução pela disjunção axonomielínica.

2) Teoria vascular: refere-se ao comprometimento da microcirculação relacionado à ativação, pela hiperglicemia, da proteinoquinase C e da endotelina 1, causando lesão das fibras nervosas, com proliferação da membrana basal do capilar endoneural.

3) Teoria auto-imune: vários estudos têm proposto a participação do sistema imune no desenvolvimento da neuropatia diabética.

■ CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA

1. Polineuropatia simétrica

- Condições relativamente estáveis:
 - polineuropatia distal simétrica;

- polineuropatia autonômica.
- Sintomas episódicos:
 - neuropatia da caquexia diabética;
 - neuropatia hiperglicêmica;
 - neuropatia induzida por tratamento.
- Polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (?).

2. Polineuropatias focal e multifocal

- Radiculoplexopatia lombossacra diabética (ou amiotrofia diabética, ou neuropatia proximal diabética).
- Neuropatias truncais.
- Neuropatias cranianas.
- Mononeuropatias.

No grupo das polineuropatias simétricas existem aquelas que são relativamente estáveis e outras com sintomas episódicos. A mais freqüente é a polineuropatia sensitiva distal, envolvendo as fibras finas; excepcionalmente e tardiamente no curso da doença, a fibra grossa é envolvida.

A neuropatia autonômica pode apresentar-se isolada ou, mais freqüentemente, associada à polineuropatia sensitiva. A neuropatia autonômica diabética cursa com disautonomias cardiovasculares, anormalidades pupilares, geniturinárias, gastrintestinais e alterações da sudorese.

As neuropatias de sintomas episódicos apresentam fisiopatologia diferente daquelas relativamente estáveis. Nas últimas existe lesão da fibra, enquanto nas episódicas ocorre alteração metabólica transitória manifesta por edema, alteração de condução e dor intensa, que inclui alodinia (dor ao contato superficial, até com roupas e mudança de temperatura). Embora de natureza aguda, têm curso benigno, melhorando, mesmo sem tratamento específico, em oito a 12 meses. Alguns casos evoluirão com lesão definitiva do nervo periférico, caso não seja obtido um controle metabólico adequado.

■ ESTADIAMENTO CLÍNICO SEGUNDO CLASSIFICAÇÃO DE PETER THOMAS

- Neuropatia rapidamente reversível (relacionada à hiperglicemia);
- neuropatias simétricas (sensitivo-motora crônica, sensitiva aguda, autonômica);

- neuropatias focais e multifocais (pares cranianos e toracolombar; focal de membros superior ou inferior; proximal motora/amiotrófica);
- neuropatia inflamatória desmielinizante crônica.

■ MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A distribuição clássica das lesões é comprimento-dependente, e ao exame físico observa-se hipoestesia, que se inicia com mais intensidade nas porções distais e com *dégradé* para a posição proximal. Também existe hipoestesia em avental (região abdominal distal) e no vértex (cabeça). A hipoestesia é sempre termoalésgica e, quando tátil (proprioceptiva), é muito tardia. Pé diabético com úlcera tem 85% de risco de amputação. A dor é consequência da degeneração da fibra nervosa, onde surgem brotamentos mal mielinizados responsáveis por disparos causadores da sensação dolorosa.

Nas apresentações assimétricas focais e multifocais, chamam a atenção a radiculoplexopatia lombossacra diabética (ou amiotrofia diabética ou neuropatia proximal diabética), neuropatias truncais, neuropatias cranianas e as mononeuropatias, sendo as duas primeiras aquelas que realmente cursam com dor. A radiculoplexopatia braquial é menos frequente e determina hipoestesia e atrofia, que podem ser confundidas pelo ortopedista com a síndrome do ombro doloroso. As neuropatias truncais causam ainda mais confusão: dor abdominal, principalmente em T9 e T10 (diagnóstico diferencial com porfíria). As neuropatias cranianas e as mononeuropatias são discutíveis, exceto o envolvimento do terceiro nervo. Alguns consideram que o comprometimento do nervo facial ocorre com a mesma incidência tanto nos diabéticos quanto na população geral.

O exame clínico é a maior ferramenta diagnóstica da qual dispomos.

1) Tempo máximo de percepção vibratória: o diapasão é colocado no hálux do paciente, que avisa quando a sensação vibratória cessa. No indivíduo adulto normal, a vibração é percebida por 14-15 segundos, e perde-se em torno de 1 segundo a cada década após os 30 anos. O exame tem valor prognóstico.

2) Testes quantitativos de sensibilidade: avaliações eletrofisiológica e autonômica com manobra de Valsalva. A eletromiografia define os potenciais, e na polineuropatia desmielinizante idiopática ocorre

dispersão destes, enquanto no diabetes o potencial distal se mantém preservado, diminuindo apenas em amplitude.

3) Testes semiquantitativos: utiliza-se o monofilamento como instrumento útil para fazer a pesquisa do risco neuropático. Tem sido preconizada a utilização de menos sítios de pesquisa, enfatizando o antepé. O biotensiómetro é outro teste semiquantitativo que pode avaliar risco de ulceração. A aplicação de escore de disfunção neuropática tem demonstrado facilitar o diagnóstico.

Do ponto de vista clínico-prático, o aspecto de maior importância reside na identificação do pé em risco de ulcerar. Nesse sentido os instrumentos de teste sensorial quantitativo ou semiquantitativo seriam os mais adequados, podendo fazer parte da consulta. O filamento de 10g fornece uma medida do risco de ulceração. Quanto ao diapasão, quanto mais próximo de 8 na escala, maior a sensibilidade do paciente. A sensibilidade térmica também pode ser fácil e rapidamente avaliada. A tela de Harris permite avaliar alteração de pressão plantar (impresão de hiperpressão da cabeça metatarsiana); no indivíduo normal a distribuição de pressão é homogênea. Testes sensoriais semiquantitativos e avaliações biomecânicas devem fazer parte da rotina de avaliação de pacientes diabéticos. A avaliação da região plantar do diabético é fundamental; o aparecimento de pequenas bolhas pode ser o início de uma disautonomia.

Testes laboratoriais devem ser feitos para excluir diagnósticos diferenciais que também determinam neuropatias de fibras finas e sensitivas. Os estudos por biópsias algumas vezes se fazem necessários, principalmente quando todos os exames são normais.

São diagnósticos diferenciais da neuropatia diabética a polineuropatia axonal idiopática crônica (pé queimante), que é monofásica (sensação constante), enquanto no diabetes é progressiva, as neuropatias alcoólicas, toxomedicamentosas, amiloidose, condições auto-imunes, vírus da imunodeficiência humana (HIV) e o herpes vírus (HPLV-I), hanseníase e neuropatias hereditárias.

A presença de co-morbidades deve ser avaliada: doença cardiovascular, nefropatia, arritmias, medicamentos. A amiodarona pode causar miopatia, neuropatia e hipotireoidismo; as estatinas, neuropatia de fibras finas; os tricíclicos utilizados para o tratamento da dor podem causar, embora raramente, neuropatia periférica; e o infarto muscular no diabético pode simular neuropatia aguda.

■ TRATAMENTO

1. Controle da glicemia.
2. Tentativa de controle metabólico.
3. Tratamento sintomático da dor:
 - a) antidepressivos tricíclicos;
 - b) anticonvulsivantes;
 - c) opióides;
 - d) drogas de uso tópico.
4. Tratamento da neuropatia autonômica.

O UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) e o Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) mostraram que a queda da hemoglobina glicada com o tratamento intensivo se relaciona com a redução do aparecimento da neuropatia diabética, bem como com o atraso na sua progressão. É preciso enfatizar que a relação entre intolerância à glicose e neuropatia pode ser identificada em 8% dos pacientes. Desde o diagnóstico do diabetes tipo 2, alterações relacionadas à neuropatia periférica podem estar presentes. A fase de intolerância é a melhor para o diagnóstico de neuropatia diabética, pois existem apenas alterações metabólicas, e não estruturais, no disparo do potencial.

A neuropatia autonômica é um segmento importante a ser avaliado e que muitas vezes é negligenciado. É fundamental avaliar se há ou não hipotensão ortostática, podendo ser utilizados para o tratamento fludrocortisona, amilodrina, meias elásticas, aumento do aporte de sódio (de acordo com a necessidade do paciente). Sintomas gastrintestinais e impotência também devem ser adequadamente abordados. A neuropatia autonômica é de difícil tratamento, sobretudo em suas fases mais adiantadas. Metoclopramida ou eritromicina podem ser usadas para os distúrbios gastrintestinais, seja gastroparesia ou diarreia. Para impotência sexual, sildenafil é uma opção.

Estudo publicado pela Sociedade Americana de Anestesiologia em 1999 demonstrou que a neuropatia diabética e a polineuropatia idiopática crônica eram importantes causas de dor. Os antidepressivos tricíclicos são bastante adequados para o tratamento da dor, embora diabéticos possam apresentar efeitos colaterais importantes, a amitriptilina apresenta maior incidência de efeitos colaterais:

sendo a nortriptilina uma opção. Anticonvulsivantes são atualmente as drogas de eleição para o tratamento da dor neuropática, sobretudo os de última geração. A gabapentina, que atua na atividade do ácido gama-aminobutírico (GABA), tem se mostrado eficaz, embora o custo do medicamento e o amplo espectro de doses sejam alguns obstáculos para sua utilização. Um estudo com 339 pacientes de 33 centros latino-americanos demonstrou que a dose média ideal de gabapentina é de 1.800 mg/dia; doses menores podem ser efetivas para parestesias, mas não para dor. Oxcarbazepina apresenta boa atividade analgésica quando o canal de sódio é o mais envolvido, como, por exemplo, diabético com nevralgia pós-herpética.

Tramadol e oxicodeona são exemplos de opióides que podem ser utilizados em condições mais graves, como na caquexia diabética, onde existe muita dor e alodinia. Capsaicina e lidocaína são medicamentos para uso tópico que, na prática, não se mostram eficazes.

De forma geral os medicamentos indicados para tratamento sintomático para dor são amitriptilina ou nortriptilina; gabapentina, oxcarbazepina ou lamotrigina. Eventualmente, outros antidepressivos como venlafaxina e paroxetina. Em casos mais graves pode-se associar tramadol. Imunossupressão ou imunomodulação podem se apresentar como opção em patologias específicas.

Recentemente foram divulgados resultados de estudo em fase 3 com a ruboxistaurina, uma perspectiva futura para a neuropatia diabética, ainda sem comprovada eficácia. Outra perspectiva ainda em fase de estudo clínico são os inibidores da proteinoquinase (PKC) beta. Alguma vantagem no uso desse tipo de droga poderá ser obtida antes que ocorra lesão irreversível das fibras nervosas. Há uma série de estudos demonstrando eficácia com antioxidantes como o ácido alfalipóico, sobretudo em parâmetros de estabilidade do quadro de condução nervosa.

■ REFERÊNCIAS

1. Asbury AK, Aldredge H, Herschberg R, Fisher CM. Oculomotor palsy in diabetes mellitus: a clinicopathological study. *Brain*. 1970; 93: 555-66.
2. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998; 280: 1831-6.

3. Barohn RJ, Sahenk Z, Warmolts JR, Mendell JR. The Bruns-Garland syndrome (diabetic amyotrophy): revisited 100 years later. *Arch Neurol*. 1991; 48: 1130-5.
4. Bastron JA, Thomas JE. Diabetic polyradiculopathy. *Mayo Clin Proc*. 1981; 56: 725-32.
5. Dyck PH, 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: 817-24.
6. Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien P, et al. The spatial distribution of fiber loss in diabetic polyneuropathy suggests ischemia. *Ann Neurol*. 1986; 19: 440-9.
7. Dyck PJ, Zimmerman BR, Vilen TH, et al. Nerve glucose, fructose, sorbitol, myo-inositol, and fiber degeneration and regeneration in diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 1988; 319: 542-8.
8. Ellenberg M. Diabetic neuropathic cachexia. *Diabetes*. 1974; 23: 418.
9. Ellenberg M. Diabetic truncal mononeuropathy: a new clinical syndrome. *Diabetes Care*. 1978; 1(1): 10-3.
10. Fogelberg SE. Diabetic neuropathy: a clinical and histologic study or the significance of vascular affections. *Acta Med Scand*. 1959; 164(suppl. 345): 1-99.
11. Freitas MRG, Nascimento OJM, Chimelli L, et al. Neuropatia diabética. I – Conceito, epidemiologia, classificação, quadro clínico e eletromiográfico. Estudo de 210 casos. *Rev Bras Neurol*. 1992; 28: 69-73.
12. Goulon-Goeau C, Fontbonne A, Said G. Polyneuropathie sensitive et dysautonomie cardio-vasculaire diabétique. *Rev Neurol*. 1993; 149: 50-4.
13. Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology*. 1998; 50: 1842-6.
14. Harris M, Eastman R, Cowie C. Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population. *Diabetes Care*. 1993; 16: 1446-52.
15. Jackson CE, Barohn RJ. Diabetic neuropathic cachexia: report of a recurrent case. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 64: 785-7.
16. Keen H, Payan J, Allawi J, et al. Treatment of diabetic neuropathy with gamma-linolenic acid. *Diabetes Care*. 1993; 16: 8-15.
17. Low PA, Gilden JL, Freeman R, et al. Efficacy of midodrine vs. placebo in neurogenic orthostatic hypotension: a randomized, double-blind multicenter study. *JAMA*. 1997; 277: 1046-51.
18. 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: 1250-6.

19. Nascimento OJM. Neuropatia diabética: diagnóstico e tratamento. In: Oliveira JEP, Milech A. Diabetes mellitus: clínica, diagnóstico, tratamento multidisciplinar. São Paulo: Ed.Atheneu; 2004. p. 183-97.
20. Nascimento OJM, De Freitas MRG, Escada TM, et al. Prospective study of nerve conduction in insulin-dependent diabetes mellitus patients under intensive insulintherapy. *J Neurol*. 1997; 244(suppl. 3): S27.
21. Nascimento OJM, et al. Frequency of polyneuropathies in an out-patient reference center. *Neurology*. 2004; Suppl.
22. Parry GJ, Floberg J. Diabetic truncal neuropathy presenting as abdominal hernia. *Neurology*. 1989; 39: 1488-90.
23. Pfeifer MA, Schumer MP, Gelber DA. Aldose reductase inhibitors: the end of an era or the need for different trial designs? *Diabetes*. 1997; 46(suppl. 2): S82-9.
24. Robertson D, Davis TL. Recent advances in the treatment of orthostatic hypotension. *Neurology*. 1995; 45(suppl. 5): S26-S32.
25. Ross DR, Varipara RJ. Treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin. *N Engl J Med*. 1989; 321: 474-5.
26. Said G, Elgrably F, Lacroix C, et al. Painful proximal diabetic neuropathy: inflammatory nerve lesions and spontaneous favorable outcome. *Ann Neurol*. 1997; 41: 762-70.
27. Said G, Goulon-Goeau C, Lacroix C, Moulonguet A. Nerve biopsy findings in different patterns of proximal diabetic neuropathy. *Ann Neurol*. 1994; 35: 559-69.
28. Stewart JD, McKelvey R, Durcan L, Carpenter S, Karpati G. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) in diabetics. *J Neurol Sci*. 1996; 142: 59-64.
29. Stewart JD. Diabetic truncal neuropathy: topography of the sensory deficit. *Ann Neurol*. 1989; 25: 233-8.
30. 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.
31. Thomas PK. Metabolic neuropathy. *JR Coll Physicians Lond*. 1973; 7: 154.

DISFUNÇÃO ERÉTIL NO DIABÉTICO

■ EPIDEMIOLOGIA

A disfunção erétil (DE) é definida como uma incapacidade persistente de atingir e manter uma ereção suficiente para atividade sexual satisfatória.

A população de risco para DE no mundo está crescendo à medida que aumenta o número de diabéticos. Apesar dos avanços tecnológicos no tratamento do problema, ainda são poucos os estudos epidemiológicos sobre o assunto. O estudo sobre o envelhecimento masculino de Massachusetts, realizado com mais de 1,7 mil homens na faixa etária de 40 a 70 anos, demonstrou a ocorrência de DE completa em 10%, moderada em 25% e mínima em 17%⁽¹⁾. No Brasil, um estudo mostrou prevalência de 49%, representando cerca de 25 milhões de homens, sendo 11,3 milhões com grau moderado a grave e com 1 milhão de casos novos por ano⁽²⁾. Atualmente, a prevalência mundial é da ordem de 172 milhões de indivíduos, com previsão, para 2025, de 322 milhões. O grau de DE aumenta com a idade e, a partir dos 70 anos, cerca de dois terços dos homens apresentam o distúrbio⁽³⁾.

■ FISIOPATOLOGIA E FATORES DE RISCO

A explosão mundial de casos que apresentam o problema se deve aos fatores de risco, modificáveis ou não, que favorecem a instalação de doença vascular, em associação com o aumento da expectativa de vida da população (**Tabela 1**). Entre os diabéticos podemos encontrar DE em 30% a 75% deles, constituindo-se na principal causa en-

Tabela I

Fatores de risco potenciais para DE, de acordo com estudos epidemiológicos disponíveis			
Características sociodemográficas e hábitos de vida		(I, II, III, IV)	
Diabetes <i>mellitus</i>	I	Idade	I
Dislipidemia	I	Etnia	IV
Hipertensão	I	Obesidade	II
Doença cardiovascular	I	Sedentarismo	III
Baixa escolaridade	I	Tabagismo	I
Baixa renda	I	Consumo de álcool	III
Ausência de crença religiosa	IV	Consumo de cafeína	IV
Hiperplasia prostática	III	Doença péptica	IV
Depressão	II		

Grau I	Associação encontrada consistentemente em inquéritos epidemiológicos, inclusive prospectivos
Grau II	Associação presente em inquéritos epidemiológicos, sem evidências de estudos prospectivos
Grau III	Associação presente em alguns estudos epidemiológicos, mas não confirmada em outros
Grau IV	Sem evidências consistentes

II Consenso Brasileiro de Disfunção Erétil – Campinas, abril 2002

dócrina. É importante considerar que metade desses não sabe que tem a doença, e apenas 10% se tratam. O risco relativo de um diabético ter DE é quase três vezes maior que na população geral⁽²⁾.

A sinalização do estímulo erétil, proveniente de estímulos cognitivos centrais (imaginação, fantasia), segue pela medula espinhal por vias simpáticas ou parassimpáticas e é conduzida por vias nitrégicas ao pênis. Dentro desse processo a liberação de óxido nítrico (ON) por células endoteliais apresenta o papel mais relevante, pois estimula a produção de monofosfato de guanosina (GMP), induzindo a dissociação do complexo actina-miosina, com diminuição do cálcio intracelular, relaxamento do músculo liso e subsequente ereção⁽⁶⁾. O diabetes pode comprometer essa cadeia de eventos em qualquer nível.

A etiopatogenia da DE no diabético é multifatorial, com comprometimento vascular, neurológico, hormonal e psicológico. No que tange ao perfil androgênico, a testosterona biodisponível é inversamente proporcional ao índice de massa corporal (IMC) e à relação cintura-quadril. No diabético essa relação poderia levar a redução dos níveis de testosterona com conseqüente diminuição da expressão de óxido nítrico sintetase (NOS) e da enzima fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), culminando com disfunção erétil⁽⁷⁾. Os níveis de androgênio são fundamentais para o papel da PDE5. A privação androgênica pode causar alterações de corpos cavernosos e disfunção venoclusiva⁽⁸⁾.

Nos pacientes diabéticos, a gênese da DE apresenta estreita relação com a disfunção endotelial⁽¹⁰⁾, a diminuição de fluxo arterial, a neuropatia diabética e o aumento dos produtos finais da glicação nas fibras elásticas do músculo liso, que levam a fibrose da musculatura e perda do mecanismo de relaxamento dos corpos cavernosos.

A DE é uma condição comum em diabéticos, com aumento da prevalência com a idade e aparecimento precoce em relação à população geral. Ela pode, ainda, apresentar-se como sintoma inicial de diabetes, além de constituir evento sentinela para desfecho cardiovascular sistêmico (grau de recomendação A e nível de evidência 2).

O diagnóstico da DE no diabético não é diferente do das pessoas em geral. A anamnese, o exame físico e alguns exames laboratoriais permitem o estabelecimento do diagnóstico e devem ser feitos em todos os pacientes.

Etapas diagnósticas

- 1) Anamnese clínica e psicossocial adequada e exame físico.
- 2) Exames laboratoriais de acordo com a avaliação clínica.
- 3) O teste de ereção via oral é feito em nível domiciliar, usando-se sildenafil 50 mg, quando o indivíduo tem disfunção erétil psicogênica; uma nova dose de 100 mg pode ser utilizada caso não ocorra resposta com a dose inicial.
- 4) Em situações especiais: teste de ereção fármaco-induzida (avaliação vascular, utilizando prostaglandina), tumescência peniana noturna, análises vascular (ECO doppler) e neurológica. Propedêutica invasiva geralmente não é necessária^(11,12).

A utilização do roteiro de recomendações com base em evidências (**Tabela 2**) torna a decisão clínica embasada em uma prática médica objetiva, adequada e cientificamente correta.

■ TRATAMENTO

O manejo terapêutico no paciente diabético segue as mesmas diretrizes da população em geral. Em caso de disfunção de longa duração (em indivíduo em que o distúrbio não traz preocupação) e/ou na presença de sérias complicações físicas que impeçam a atividade sexual, o tratamento pode ser postergado.

O tratamento clínico de primeira escolha inclui medicamentos orais e terapia sexual; de segunda escolha, farmacoterapia intracavernosa e vacuoterapia; de terceira escolha, colocação de prótese peniana. A psicoterapia sexual, individual ou em grupo, apresenta bons resultados (grau de recomendação B, nível de evidência C), apesar do alto índice de abandono.

No momento, dispomos de medicamentos com ação periférica e central:

1) apomorfina: age exclusivamente no sistema nervoso central, aumentando a sinalização no núcleo paraventricular; por via parassimpática produz ereção. Uso sublingual. Início de ação em 20 minutos. Os efeitos colaterais dificultam a adesão. Reservada aos casos de disfunção erétil leve ou psicogênica⁽¹⁴⁾;

2) inibidores da PDE5: entre eles estão incluídos o sildenafil e o vardenafil, com conformação parecida com o monofosfato de ade-

nosina cíclico (AMPc), e o tadalafil apresentando algumas diferenças farmacocinéticas.

Modo de ação: Em nível molecular, o estímulo sexual chega aos corpos cavernosos, promovendo a produção de **ON** pela célula endotelial. Na musculatura lisa ocorre ativação da guanil ciclase hidrossolúvel, reduzindo GPP em GMP cíclico (GMPc). A conseqüente fosforilação protéica promove abertura dos canais de potássio, levando a diminuição do cálcio citosólico, relaxamento da musculatura lisa e ereção. Durante a detumescência, a fosfodiesterase hidrolisa o AMPc. Esse é o sítio de ação dos inibidores da PDE5⁽¹⁵⁾.

Tempo de ação: A seletividade e a potência dessas substâncias diferem entre si. Existem diferenças em relação ao tempo de ação e à meia-vida média.

Tabela 2

Racional do diagnóstico da DE em diabetes

Obtenção de informação que levem, se exeqüível, ao diagnóstico etiológico e, conseqüentemente, ao tratamento, sem a necessidade de propedêutica exaustiva, invasiva, dispendiosa e, principalmente desnecessária na maioria dos casos

Procedimento	Grau de recomendação	Nível de evidência
Anamnese	A	4
Exame físico	A	4
Exames laboratoriais	A	4
T.E.F.I.	A	4
Ecodoppler	A	4
Rigiscan	A	4
Avaliação neurológica	A	4

II Consenso Brasileiro de Disfunção Erétil – Campinas, abril 2002

Orientações quanto ao modo de uso: É recomendado iniciar com doses menores (25 mg de sildenafil, 10 mg de vardenafil e 20 mg do tadalafil) e fazer titulação de acordo com a resposta. Alimentos gordurosos retardam o começo de ação. Não é aconselhável o uso diário, podendo-se estabelecer a utilização em três a quatro vezes por semana.

Eficácia: As três drogas apresentam eficácia estabelecida mesmo em pacientes diabéticos (grau de recomendação A, nível de evidência I)⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Uso crônico: O uso crônico dos inibidores da fosfodiesterase foi avaliado num estudo em que os pacientes foram submetidos a avaliação com doppler de artérias cavernosas, mostrando melhora do padrão após utilização prolongada⁽¹⁹⁾.

Efeitos colaterais: Um em cada cinco pacientes pode apresentar efeitos colaterais (semelhantes entre as três substâncias), como cefaléia e rubor facial. O tadalafil está associado a lombalgia (por efeito em musculatura estriada).

Contra-indicação: Uso de nitritos ou nitratos (até 24 horas para sildenafil e vardenafil e 48 horas para tadalafil). Essas substâncias são doadoras de ON e, quando utilizadas em conjunto, podem promover hipotensão grave e diminuição do débito cardíaco. Com tadalafil e vardenafil, o uso concomitante com alguns betabloqueadores também está contra-indicado.

Disfunção erétil e doença cardiovascular: Medicamentos alfaadrenérgicos não devem ser utilizados em conjunto com o vardenafil, pelo discreto aumento da frequência cardíaca. Pacientes coronariopatas ou com insuficiência cardíaca, apresentando hipotensão, hipovolemia ou instabilidade clínica, não devem usar nenhuma dessas drogas. O vardenafil pode aumentar o espaço QT no eletrocardiograma (ECG), não devendo ser utilizado naqueles que fazem uso de antiarrítmico classe IA, como a quinidina e a propafenona, ou classe 2, como a amiodarona e o sotalol.

Tratamento de segunda escolha pode ser uma opção para pacientes com DE severa. As substâncias utilizadas em auto-injeção são prostaglandina isolada ou associada à fentolamina e papaverina em conjunto com a clorpromazina. Os resultados são satisfatórios, embora com índice elevado de abandono⁽²⁰⁾ (grau de recomendação A; nível de evidência 2). A vacuoterapia permite a obtenção de ereção utilizando pressão negativa (recomendação C com nível de evidência 6)⁽²¹⁾.

A prótese peniana pode ser indicada a pacientes com disfunção erétil grave que não respondem aos outros métodos, ou ainda em casos de DE psicogênica grave. Continua sendo o único procedimento efetivo no tratamento cirúrgico da DE⁽²²⁾ (grau de recomendação B; nível de evidência 6).

Existem perspectivas futuras sobre a disponibilidade de novas drogas para o tratamento da DE, como os antagonistas da endotelina e inibidores da PKC, melanocortina e novos inibidores da PDE5; e ainda uma prostaglandina tópica, a terapia genômica na *doença do músculo liso*⁽²³⁾ e tratamentos direcionados para prevenir a degeneração do corpo cavernoso e/ou restaurar sua função⁽²⁴⁾.

■ REFERÊNCIAS:

1. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*, 1994; 15(1): 54-61.
2. Moreira Jr ED, Abdo CHN, Torres EB, Lobo CFL, Fittipaldi JAS. Prevalence and correlates of erectile dysfunction: results of the Brazilian study of sexual behavior. *Urology*, 2001; 58: 583-8.
3. Moreira Jr ED, Bestane WJ, Bartolo EB, Fittipaldi JAS. Prevalence and determinants of erectile dysfunction in Santos, southeastern Brazil. *São Paulo Med J*, 2002; 120(2): 49-54.
4. Mannino DM, Kleven RM, Flanders WD. Cigarette smoking: and independent risk factor for impotence? *Am J Epidemiol*, 1994; 140(11): 1003-8.
5. Rimm EB, Bacon CG, Giovannucci EL, Kawachi I. Body weight, physical activity, and alcohol consumption in relation to erectile dysfunction among US male health professionals free of major chronic diseases. *Journal of Urology*, 2000; 163(4) suppl. 15.
6. Anderson RF, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev*, 1995; 75: 195-236.
7. Betancourt-Albrecht M, Cunningham GR. Hypogonadism and diabetes. *Int J Impot Res*, 2003; 15: S15-S20.
8. Shabsigh R. Hypogonadism and erectile dysfunction: the role of testosterone therapy. *Int J Impot Res*, 2003; 15: S9-S13.
9. Richardson D, Vinik A. Etiology and treatment of erectile failure in diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*, 2002; 2(6): 501-9.

10. Billups KL, Bank AJ, Padma-Nathan H, Katz S, Williams R. Erectile dysfunction is a marker for cardiovascular disease: results of the Minority Health Institute Expert Advisory Panel. *J Sex Med*, 2005; 2(1): 40-52.
11. Raifer J. Impotence: quick workup. *Urol*, 1996; 156.
12. Lue T. Patient's goal directed approach to impotence. Male Erectile Dysfunction. 89th Annual Meeting. AUA, 1994. p. 74.
13. Rosen RC. Psychogenic erectile dysfunction: classification and management. *Urol Clin North Am*, 2001; 28(2): 269-78.
14. Heaton JPW. Apomorphine: an update of clinical trials results. *Int J Impot Res*, 2000; 12(suppl. 4): S67-S73.
15. Raifer J et al. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic noncholinergic neurotransmitter. *New Engl J Med*, 1992; 326: 90-4.
16. Carson CC. Sildenafil: a 4-year update in treatment of 20 million erectile dysfunction patients, *Curr Urol Res*, 2003; 4 (6): 488-96.
17. Porst H et al. The efficacy and tolerability of vardenafil, a new oral selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction: the first at-home clinical trial. *Int J Impot Res*, 2001; 13: 192-9.
18. Padma-Nathan H et al. On demand IC351 (Cialis) enhances erectile function in patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res*, 2001; 13: 2-9.
19. Sommer F, Engelmann U. What are the long term effects on erectile function of taking sildenafil on a daily basis? *J Urol*, 2004; 171: 1192A.
20. Montorsi F, Salonia A, Zanon M. Current status of local penile therapy. *Int J Impot Res*, 2002; 14(suppl. 1): S43-S52.
21. Chen J, Majeed NJ, Greenstein A. Sildenafil versus the vacuum device: patient preference. *J Urol*, 2001; 166: 1779-81.
22. Lewis R. Long term results of penile prosthetic implants. *Urol Clin North Am*, 1995; 22: 847-56.
23. Andersson K. Future treatments trends in erectile dysfunction. 11th World Congress of the International Society for Sexual and Impotence Research. 2004, Buenos Aires.
24. Saenz de Tejada I. Can we reverse penile fibrosis? 11th World Congress of the International Society for Sexual and Impotent Research, 2004. Buenos Aires.

