

CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DIABETES
2002

**Diagnóstico e
classificação do
diabetes melito
e tratamento do
diabetes melito
do tipo 2**



Sociedade Brasileira de Diabetes

2a CAPA



Sociedade Brasileira de Diabetes

**CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DIABETES
2002**

**Diagnóstico
e classificação do
diabetes melito
e tratamento do
diabetes melito
do tipo 2**

Rio de Janeiro
Diagraphic Editora
Maio • 2003

COPYRIGHT ©

Sociedade Brasileira de Diabetes

EDITOR MÉDICO

José Egídio Paulo de Oliveira

REVISORES MÉDICOS

Mário Henrique Aguiar

Érika Paniago

EDITOR

Newton Marins

COORDENADORA EDITORIAL

Beatriz Couto

REVISOR-CHEFE

Helio Cantimiro

REVISORAS

Claudia Gouvêa

Leila Dias

DIRETOR DE ARTE

Hélio Malka Y Negri

PROJ. GRÁFICO E EDITORAÇÃO ELETRÔNICA

João Luís Guedes P. Pereira

ILUSTRAÇÃO DE CAPA

João Luís Guedes P. Pereira

IMPRESSÃO E ACABAMENTO

Gráfica Trena



Sociedade Brasileira de Diabetes

EDITADO E PRODUZIDO POR



COMERCIALIZAÇÃO E CONTATOS MÉDICOS



Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

S678 Sociedade Brasileira de Diabetes.
Consenso brasileiro sobre diabetes 2002: diagnóstico e
classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes
melito do tipo 2. – Rio de Janeiro: Diagraphic, 2003.
72p.; 21cm.

ISBN 85-87266-08-X

1. Diabetes. 2. Diabetes – Brasil. I. Título

CDD 616.46

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

2003.

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

ÍNDICE

■ Introdução	1
■ Conceito	5
■ Síndrome metabólica	6
■ Diabetes como problema de saúde pública	7
■ Prevenção	9
■ Classificação	10
■ Estágios da tolerância à glicose e diagnóstico	13
■ Tratamento do diabetes melito do tipo 2	20
■ Referências	57
■ Anexos	64

■ INTRODUÇÃO

Nos últimos anos houve avanços importantes no estabelecimento de critérios diagnósticos do diabetes melito (DM) e no conhecimento de novas estratégias de tratamento. Entretanto muitas destas informações não estão ainda suficientemente consolidadas, dificultando ao médico clínico, que atende pacientes diabéticos, tomar decisões fundamentadas nos preceitos modernos da terapêutica. Atualmente é desejável que cada tratamento seja fundamentado em estudos do tipo randomizado, controlado com desfechos bem definidos e com número suficiente de pacientes para responder às perguntas formuladas. A doença cardiovascular é a principal responsável pela redução da sobrevida de pacientes diabéticos, sendo a causa mais freqüente de mortalidade^{(1)D}. Idealmente, a eficácia de um tratamento deve ser medida em termos de redução de mortalidade. Estudos que avaliam este desfecho envolvem um grande número de pacientes, são longos e dispendiosos. Em relação ao tratamento do DM do

tipo 2, o estudo mais importante nesta linha é o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), que analisou se o controle rigoroso da hiperglicemia^{(2,3)A} e da hipertensão arterial^{(4)A} era capaz de reduzir as complicações do DM e a mortalidade. No entanto este estudo não respondeu a uma série de perguntas, sendo necessária uma análise complementar cuidadosa dos dados apresentados. Novos medicamentos foram introduzidos no mercado, porém o tempo e a ausência de estudos randomizados controlados ainda não permitiram que sua eficácia fosse suficientemente examinada. Estes atuam por diferentes mecanismos de ação no controle da hiperglicemia ou apresentam algum aspecto vantajoso sobre os demais em termos de menos efeitos colaterais ou efeitos benéficos adicionais à ação redutora da glicemia.

O aumento da mortalidade cardiovascular dos pacientes diabéticos está relacionado ao estado diabético *per se* e à agregação de vários fatores de risco cardiovasculares, como obesidade, hipertensão arterial (HA) e dislipidemia, entre outros. O esquema terapêutico do DM

deve também levar em consideração a presença destes fatores de risco. Estudo recente demonstrou que a adoção de diversas medidas de tratamento, dirigidas a vários fatores de risco cardiovascular, reduziu significativamente a evolução de complicações microangiopáticas^{(5)B}.

A HA é cerca de duas vezes mais frequente entre os indivíduos diabéticos quando em comparação com a população geral^{(6)A}. Estão amplamente comprovados os benefícios do tratamento anti-hipertensivo, reduzindo a incidência e a mortalidade por doença cardiovascular, tanto na população geral como na diabética^{(4, 7-10)AB}. O tratamento da HA sistólica isolada em pacientes com DM do tipo 2 também diminui significativamente o risco de eventos cerebrovasculares^{(11)B}.

A HA tem particularidades quando presente em um ou outro tipo de DM. No tipo 2, a HA faz parte do espectro da síndrome metabólica, estando presente em cerca de 50% dos pacientes no momento do diagnóstico do DM. Já no DM do tipo 1, a HA manifesta-se tardiamente, associando-se ao aparecimento da microalbu-

minúria e torna-se mais intensa e freqüente à medida que progride para as fases de macroproteinúria e diminuição da função renal.

A dislipidemia é um dos principais fatores de risco para doença cardiovascular em pacientes diabéticos, cuja influência é maior que os demais^{(12)C}. As alterações lipídicas mais freqüentes na população diabética são hipertrigliceridemia, HDL-colesterol (HDL-c) baixo e alterações qualitativas nas lipoproteínas, tais como a formação de partículas de LDL-colesterol (LDL-c) pequenas e densas. O LDL-c denso é mais freqüente na circulação quanto mais elevados forem os níveis de triglicérides, sendo mais aterogênico do que as demais partículas lipídicas que são maiores e menos densas.

O objetivo do presente trabalho é oferecer aos médicos clínicos e endocrinologistas que se dedicam ao atendimento dos pacientes diabéticos um guia sucinto dos novos aspectos diagnósticos e terapêuticos do DM, fundamentados nas melhores evidências disponíveis. Além disso, espera-se que as recomendações propostas possam servir de base para a definição dos me-

dicamentos essenciais a serem adquiridos pelo poder público.

■ CONCEITO

O DM é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade da insulina de exercer adequadamente seus efeitos. Caracteriza-se por hiperglicemia crônica, freqüentemente acompanhada de dislipidemia, hipertensão arterial e disfunção endotelial.

As conseqüências do DM a longo prazo decorrem de alterações micro e macrovasculares que levam a disfunção, dano ou falência de vários órgãos. As complicações crônicas incluem a nefropatia, com possível evolução para insuficiência renal, a retinopatia, com a possibilidade de cegueira e/ou neuropatia, com risco de úlceras nos pés, amputações, artropatia de Charcot e manifestações de disfunção autonômica, incluindo disfunção sexual. Pessoas com diabetes apresentam risco maior de doença vascular aterosclerótica, como doença corona-

riana, doença arterial periférica e doença vascular cerebral.

Os sintomas decorrentes de hiperglicemia acentuada incluem perda inexplicada de peso, poliúria, polidipsia e infecções. Mesmo em indivíduos assintomáticos poderá haver hiperglicemia discreta, porém em grau suficiente para causar alterações funcionais ou morfológicas por um longo período antes que o diagnóstico seja estabelecido^{(13)D}.

■ SÍNDROME METABÓLICA

Está bem documentado que a síndrome metabólica pode estar presente até dez anos antes da detecção de alterações glicêmicas, e que caracteriza risco aumentado para diabetes e doença cardiovascular.

A Terceira Publicação do Painel de Especialistas para a Detecção e Tratamento do Colesterol Elevado em Adultos nos Estados Unidos da América do Norte (Adult Treatment Panel III, ou ATP III)^{(14)D} define como portador da síndrome metabólica o adulto com três

ou mais dos fatores de risco relacionados na **Tabela 1**.

■ DIABETES COMO PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA

O DM é um importante problema de importância crescente em saúde pública. Sua incidência e prevalência estão aumentando, alcançando proporções epidêmicas. Está associado a complicações que comprometem a produti-

Tabela 1

Identificação clínica da síndrome metabólica^{(14)D}

FATORES DE RISCO	NÍVEL DE DEFINIÇÃO
Obesidade abdominal	
Homem	> 102cm
Mulher	> 88cm
Triglicérides	≥ 150mg/dl
HDL-colesterol	
Homem	< 40mg/dl
Mulher	< 50mg/dl
Pressão arterial	≥ 130 x 85mmHg

vidade, a qualidade de vida e a sobrevida dos indivíduos. Além disso, acarreta altos custos para seu controle metabólico e tratamento de suas complicações.

Os dados abaixo refletem a grande importância médico-econômico-social do diabetes no contexto da saúde pública:

- ◆ diabetes melito como o diagnóstico primário de internação hospitalar aparece como a sexta causa mais freqüente e contribui de forma significativa (30% a 50%) para outras causas como cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca, colecistopatias, acidente vascular cerebral e hipertensão arterial^{(15)D};
- ◆ pacientes diabéticos representam cerca de 30% dos pacientes que se internam em unidades coronarianas intensivas com dor precordial;
- ◆ diabetes é a principal causa de amputações de membros inferiores^{(16)C};
- ◆ é, também, a principal causa de cegueira adquirida;
- ◆ cerca de 26% dos pacientes que ingressam em programas de diálise são diabéticos^{(17)C}.

■ PREVENÇÃO

Medidas de prevenção do DM são eficazes em reduzir o impacto desfavorável sobre a morbimortalidade destes pacientes, principalmente em razão de se poder evitar as complicações cardiovasculares. Enfatiza-se em especial a adoção de estilo de vida saudável, com dieta balanceada e exercícios físicos regulares. A restrição energética moderada, baseada no controle de gorduras saturadas, acompanhada de atividade física leve, como caminhar trinta minutos cinco vezes por semana, pode reduzir a incidência de diabetes do tipo 2 em 58% das pessoas com risco elevado para o desenvolvimento desta afecção^{(18, 19)A}. Por outro lado, alguns medicamentos utilizados no tratamento do diabetes, como a metformina, a acarbose, a troglitazona, e da obesidade, como o orlistat, comprovaram eficácia na prevenção do diabetes do tipo 2 em, respectivamente, 31%, 25%, 56% e 37% dos pacientes com intolerância à glicose ou com diabetes gestacional testados^{(19-22)A}. Portanto poderiam ser utilizados quando houvesse impedimento ou falência das

medidas modificadoras do estilo de vida.

■ CLASSIFICAÇÃO

A classificação atualmente recomendada^{(13, 23, 24)D}, apresentada no **Quadro 1**, incorpora o conceito de estágios clínicos do DM, desde a normalidade, passando para a tolerância à glicose diminuída e/ou glicemia de jejum alterada, até o DM propriamente dito. A nova classificação (Quadro 1) baseia-se na etiologia do DM, eliminando os termos diabetes melito insulino-dependente (IDDM) e não-insulino-dependente (NIDDM) e esclarece que:

◆ o DM do tipo 1 resulta primariamente da destruição das células beta pancreáticas e tem tendência à cetoacidose. Inclui casos decorrentes de doença auto-imune e aqueles nos quais a causa da destruição das células beta não é conhecida. Corresponde a 5% a 10% do total de casos. A forma rapidamente progressiva é comumente observada em crianças e adolescentes, porém pode ocorrer também em adultos. A forma lentamente progressiva ocorre geralmen-

te em adultos e é referida como diabetes latente auto-imune do adulto (LADA)^{(13)D};

◆ o DM do tipo 2 resulta, em geral, de graus variáveis de resistência à insulina e deficiência relativa de secreção de insulina. A maioria dos pacientes tem excesso de peso e a cetoacidose ocorre apenas em situações especiais, como durante infecções graves. O diagnóstico, na maioria dos casos, é feito a partir dos 40 anos de idade, embora possa ocorrer mais cedo, mais raramente em adolescentes. Abrange 85% a 90% do total de casos. É importante ressaltar que, nos últimos anos, a incidência de diabetes do tipo 2 vem crescendo entre crianças e jovens nos Estados Unidos, em associação ao aumento da obesidade^{(25)D}.

A categoria outros tipos de DM contém várias formas de DM decorrentes de defeitos genéticos associados com outras doenças ou com uso de fármacos diabetogênicos.

O DM gestacional é a diminuição da tolerância à glicose, de magnitude variável, diagnosticada pela primeira vez na gestação, podendo ou não persistir após o parto. Abrange os casos de DM e de tolerância à glicose diminuída detecta-

dos na gravidez.

Os estágios do DM ocorrem em todos os tipos, sendo que no tipo 1 o período de tempo entre os estágios é mais curto.

■ ESTÁGIOS DA TOLERÂNCIA À

Quadro 1

Classificação do diabetes melito

Tipo 1: Destruição da célula beta, geralmente ocasionando deficiência absoluta de insulina, de natureza auto-imune ou idiopática

Tipo 2: Varia de uma predominância de resistência insulínica com relativa deficiência de insulina a um defeito predominantemente secretório, com ou sem resistência insulínica

Outros tipos específicos:

- Defeitos genéticos funcionais da célula beta
- Defeitos genéticos na ação da insulina
- Doenças do pâncreas exócrino
- Endocrinopatias
- Induzidos por fármacos e agentes químicos
- Infecções
- Formas incomuns de diabetes imunomediado
- Outras síndromes genéticas geralmente associadas ao diabetes

Diabetes gestacional

GLICOSE E DIAGNÓSTICO

A evolução para o diabetes melito ocorre ao longo de um período de tempo variável, passando por estágios intermediários que recebem as denominações de glicemia de jejum alterada e tolerância à glicose diminuída. Os primeiros representariam evidências precoces de disfunção de célula beta; os segundos, na presença de glicemia de jejum normal, representariam quadro de resistência insulínica. Na presença de ambos os estágios, haveria um quadro misto, com maior risco para progressão para diabetes e doença cardiovascular^{(26)D}. Os critérios diagnósticos desses estágios estão na **Tabela 2**. Qualquer dos estágios, pré-clínicos ou clínicos, podem caminhar em ambas as direções, progredindo para o estado diabético ou revertendo para a normalidade da tolerância à glicose.

Os procedimentos diagnósticos empregados são a medida da glicose no soro ou plasma após jejum de oito a 12 horas e o teste padronizado de tolerância à glicose (TTG) após

Tabela 2

Valores de glicose plasmática (em mg/dl) para diagnóstico de diabetes melito e seus estágios pré-clínicos

CATEGORIA	JEJUM*	2h APÓS 75g DE GLICOSE	CASUAL**
Glicemia normal	< 110	< 140	
Tolerância à glicose diminuída	> 110 a < 126	≥ 140 a < 200	
Diabetes melito	≥ 126	≥ 200	≥ 200 (com sintomas clássicos)***

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

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

administração de 75 gramas de glicose anidra (ou dose equivalente, como, por exemplo, 82,5g de dextrosol) por via oral, com medidas de glicose no soro ou no plasma nos tempos 0 e 120 minutos após a ingestão.

A determinação da glicose é feita preferencialmente no plasma, sendo o sangue coletado em tubo com fluoreto de sódio. Isto não sendo possível, a glicose deverá ser determinada logo após a coleta ou o tubo deverá ser mantido a 4°C por, no máximo, duas horas. A hemoglobina glicada e o uso de tiras reagentes de glicemia não são adequados para o diagnóstico do DM.

Os critérios diagnósticos contidos na Tabela 2 estão baseados nas novas recomendações e incluem valores de glicemia de jejum medidos no soro ou plasma^{(23)D}. Pela sua praticidade, a medida da glicose plasmática em jejum é o procedimento básico empregado para fazer o diagnóstico de DM. No entanto estudos recentes^{(27)A} têm demonstrado a importância de se realizar ainda o teste de tolerância à glicose. Valores de glicose plas-

mática 2h após 75g de glicose oral acima dos limites normais de 140mg/dl e particularmente acima de 200mg/dl constituem um fator de risco importante para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares mesmo em indivíduos com glicose plasmática em jejum dentro dos limites normais ($< 110\text{mg/dl}$). Esta situação é relativamente freqüente em indivíduos com mais de 60 anos. A realização do teste de sobrecarga de 75 gramas está indicada quando:

- ◆ glicose plasmática de jejum $\geq 110\text{mg/dl}$ e $< 126\text{mg/dl}$;
- ◆ glicose plasmática $< 110\text{mg/dl}$ e na presença de dois ou mais fatores de risco para DM nos indivíduos com idade ≥ 45 anos.

■ DIAGNÓSTICO PRECOCE E RASTREAMENTO

Não é recomendado rastreamento em massa, ou seja, na população em geral^{(13, 23, 24, 28)D, A}. Rastreamento seletivo é recomendado para:

- ◆ indivíduos com 45 anos de idade ou mais

a cada três a cinco anos, utilizando a glicose plasmática de jejum;

- ◆ sugere-se rastreamento mais freqüente (um a três anos) ou mais precoce (antes dos 45 anos), ou então realizar o rastreamento com TTG com 75g de glicose quando:

a) houver evidência de dois ou mais componentes da síndrome plurimetabólica (excesso de peso, HDL-c baixo, triglicérides elevados, HA e doença cardiovascular);

b) além da idade ≥ 45 anos, há presença adicional de dois ou mais fatores de risco (**Quadro 2**);

c) DM gestacional prévio;

- ◆ sugere-se rastreamento anual ou mais freqüente nas seguintes condições:

a) glicemia de jejum alterada ou tolerância à glicose diminuída (anual na suspeita de DM do tipo 2 e mais freqüentemente na suspeita de DM do tipo 1);

b) presença de complicações compatíveis com DM;

c) hipertensão arterial;

d) doença coronariana.

■ RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO DO

Quadro 2

Fatores de risco para o diabetes melito

- Idade ≥ 45 anos
- História familiar de DM (pais, filhos e irmãos)
- Excesso de peso (IMC $\geq 25\text{kg/m}^2$)
- Sedentarismo
- HDL-c baixo ou triglicérides elevados
- Hipertensão arterial
- DM gestacional prévio
- Macrossomia ou história de abortos de repetição ou mortalidade perinatal
- Uso de medicação hiperglicemiante (por exemplo, corticosteróides, tiazídicos, betabloqueadores)

DIABETES GESTACIONAL

O rastreamento do DM na gravidez é realizado na primeira consulta, aplicando-se os mesmos procedimentos e critérios diagnósti-

cos empregados fora da gravidez. O rastreamento do DM gestacional é realizado entre a 24^a e 28^a semanas da gravidez, podendo ser realizado em uma ou duas etapas:

- ◆ em duas etapas – inicialmente é aplicado um teste de rastreamento incluindo glicemia de jejum ou glicemia de uma hora após ingestão de 50 gramas de glicose (jejum dispensado). Testes positivos: glicemia de jejum $\geq 85\text{mg/dl}$ ^{(29)C} ou glicemia uma hora após 50g $\geq 140\text{mg/dl}$. Somente nos casos considerados positivos é aplicado o TTG com 75g de glicose^{(24)D};
- ◆ em uma etapa – é aplicado diretamente o TTG com 75g.

Os critérios diagnósticos para o DM gestacional baseados no TTG com 75g compreendem^{(13, 24)D}:

- ◆ glicemia de jejum $\geq 126\text{mg/dl}$;
- ◆ e/ou glicemia duas horas após 75g $\geq 140\text{mg/dl}$;
- ◆ no rastreamento com o teste de 50g de glicose, valores de glicose plasmática de uma hora muito elevados, como 185mg/dl ou maiores, podem ser considerados diagnósticos de DM

gestacional^{(29)D}.

■ TRATAMENTO DO DIABETES MELITO DO TIPO 2

■ PRINCÍPIOS GERAIS E OBJETIVOS

O tratamento do DM inclui as seguintes estratégias: educação; modificações do estilo de vida, que incluem suspensão do fumo, aumento da atividade física e reorganização dos hábitos alimentares; e, se necessário, uso de medicamentos.

O tratamento concomitante de outros fatores de risco cardiovascular é essencial para a redução da mortalidade cardiovascular. O paciente deve ser continuamente estimulado a adotar hábitos de vida saudáveis (manutenção de peso adequado, prática regular de exercício, suspensão do fumo e baixo consumo de bebidas alcoólicas). Mudança no estilo de vida é difícil de ser obtida, mas pode ocorrer se houver uma estimulação constante ao longo do acompanhamento, e não ape-

nas na primeira consulta. Isto é particularmente importante, porque o UKPDS demonstrou que após o aparecimento do DM há uma piora progressiva e inexorável do controle glicêmico, independente do emprego de agentes antidiabéticos^{(2)A}. É possível que esta piora possa ser atenuada ou evitada com modificações no estilo de vida (perda de peso e incremento na atividade física)^{(18)A} e/ou com o uso de medicamentos anti-hiperglicemiantes conforme os resultados dos estudos STOP NIDDM (acarbose)^{(20)A} e The Diabetes Prevention Program (metformina)^{(19)A}.

As metas a serem atingidas com o tratamento estão descritas na **Tabela 3**.

■ EDUCAÇÃO ALIMENTAR

• Princípios gerais

A educação alimentar é um dos pontos fundamentais no tratamento do DM. Não é possível um bom controle metabólico sem uma alimentação adequada. Nos últimos anos hou-

Tabela 3

Objetivos do tratamento do diabetes melito do tipo 2^D

GLICOSE PLASMÁTICA (mg/dl)*	
• Jejum	110
• 2 horas pós-prandiais	140
GLICO-HEMOGLOBINA (%)*	Limite superior do método
COLESTEROL (mg/dl)	
• Total	< 200
• HDL	> 45
• LDL	< 100
TRIGLICÉRIDES (mg/dl)	< 150
PRESSÃO ARTERIAL (mmHg)	
• Sistólica	< 120**
• Diastólica	< 80**
ÍNDICE DE MASSA CORPORAL (kg/m²)	20-25
*Quanto ao controle glicêmico, deve-se procurar atingir valores os mais próximos do normal. Como muitas vezes não é possível, aceitam-se, nestes casos, valores de glicose plasmática em jejum de até 126mg/dl e de duas horas pós-prandiais até 160mg/dl e níveis de glico-hemoglobina até um ponto percentual acima do limite superior do método utilizado. Acima destes 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. JAMA, 2003; 289: 2560-72.	

ve consideráveis modificações nas recomendações nutricionais para indivíduos com DM. Planos alimentares baseados na avaliação nutricional do indivíduo e no estabelecimento de objetivos terapêuticos específicos, levando em consideração aspectos nutricionais, médicos e psicossociais^{(30)D}, substituíram as dietas com distribuição calórica padronizada dos macronutrientes^{(31)D}. O objetivo geral da orientação nutricional é auxiliar o indivíduo a fazer mudanças em seus hábitos alimentares, favorecendo o melhor controle metabólico^{(32)D}. Os objetivos específicos da terapia nutricional são: contribuir para a normalização da glicemia, diminuir os fatores de risco cardiovascular, fornecer calorias suficientes para a obtenção e/ou manutenção do peso corpóreo saudável, prevenir complicações agudas e crônicas do DM e promover a saúde através da nutrição adequada^{(31, 32)D}.

O plano alimentar deverá:

- ◆ visar ao controle metabólico (glicose e lípidos plasmáticos) e pressórico e à prevenção de complicações;
- ◆ ser nutricionalmente adequado. Recomenda-

se ao indivíduo com DM a mesma alimentação saudável e equilibrada que todo indivíduo deveria seguir. Dietas restritivas, além de nutricionalmente inadequadas, são de difícil adesão;

- ◆ ser individualizado (atender às necessidades de acordo com idade, sexo, estado fisiológico, estado metabólico, atividade física, doenças intercorrentes, hábitos socioculturais, situação econômica, disponibilidade de alimentos etc.);

- ◆ fornecer valor calórico total (VCT) compatível com a obtenção e/ou manutenção do peso corpóreo desejável. Para obesos, a dieta deverá ser hipocalórica, com uma redução de 500kcal a 1.000kcal do gasto calórico diário previsto, com o objetivo de promover perdas ponderais de 0,5kg a 1kg por semana^{(33)D}. Devem ser evitadas dietas com menos de 1.200kcal/dia (mulheres) e 1.800kcal (homens), a não ser em situações especiais e por tempo limitado, quando até dietas com muito baixo valor calórico (menos de 800kcal/dia) podem ser utilizadas.

• Composição do plano alimentar

Os carboidratos deverão representar em torno de 50% a 60% do VCT da dieta da maioria dos pacientes com DM. Considerando que uma porção de carboidratos corresponde, por exemplo, a uma fatia de pão de forma ou meio pão francês, ou uma escumadeira rasa de arroz ou macarrão, ou uma batata média ou meia concha de feijão, o paciente deverá ingerir seis ou mais porções diárias de alimentos ricos em carboidratos. Procura-se dar preferência aos carboidratos complexos (fontes de amido) e ricos em fibras e com baixo índice glicêmico. O total de porções diárias desse grupo de alimentos variará de acordo com o VCT da dieta prescrita e, portanto, com o índice de massa corporal (IMC), a idade e o nível de atividade física do indivíduo. Assim, mulheres com IMC > 27kg/m² e sedentárias poderão receber apenas seis porções ao dia. Homens ativos com peso normal poderão ingerir até 11 porções ao dia.

As gorduras deverão representar menos de 30% do VCT da dieta. As gorduras saturadas deverão corresponder, no máximo, a 10% do VCT. O NCEP-ATP III recomenda menos de 7% do VET

àqueles com LDL-c acima de 100mg/dl^{(14)D}. Em termos práticos, isso significa que os alimentos gordurosos em geral, como carnes gordas, embutidos, laticínios integrais, frituras, gordura de coco, molhos, cremes e doces ricos em gordura e alimentos refogados ou temperados com excesso de óleo ou gordura, deverão ser evitados. Em algumas situações, como na hipertrigliceridemia ou quando o HDL-c se apresenta abaixo do desejável, pode ser aconselhável aumentar a quantidade de gorduras monoinsaturadas ou poliinsaturadas (azeite, abacate, óleo de canola, de girassol, de milho ou de soja), reduzindo, neste caso, a oferta de carboidratos^{(30)D}.

O conteúdo protéico deve ser de 0,8g/kg a 1g/kg de peso desejado por dia. Em termos práticos, isso corresponde a duas porções pequenas de carne por dia, que podem ser substituídas com vantagem pelas leguminosas (feijão, lentilha, soja, ervilha ou grão de bico) e duas a três porções diárias de leite desnatado ou queijo magro. O consumo de peixes deve ser incentivado por sua riqueza em ômega-3. Os ovos também podem ser utilizados como substitutos da car-

ne, respeitando-se o limite de duas gemas por semana, em função do teor de colesterol. Excessos protéicos devem ser evitados.

A alimentação deve ser rica em fibras, vitaminas e minerais, para o que se recomenda o consumo diário de duas a quatro porções de frutas (sendo pelo menos uma rica em vitamina C) e de três a cinco porções de hortaliças (cruas e cozidas). Recomenda-se, ainda, dar preferência, sempre que possível, aos alimentos integrais.

• **Recomendações complementares**

O profissional deverá insistir nas vantagens do fracionamento dos alimentos, distribuídos em três refeições básicas e duas a três refeições intermediárias complementares, nelas incluída a refeição noturna (composta preferencialmente por alimentos como leite ou fontes de carboidratos complexos).

Deve-se procurar manter constante, a cada dia, a quantidade de carboidratos ingerida, bem como sua distribuição nas diferentes refeições.

Não é recomendável o uso habitual de bebi-

das alcoólicas. Contudo estas podem ser consumidas moderadamente (uma a duas vezes por semana, no limite de dois copos de vinho ou uma lata de cerveja ou uma dose de 40ml de uísque), desde que acompanhadas de algum alimento, já que o excesso de álcool pode produzir hipoglicemia. A bebida alcoólica deverá ser evitada em pacientes com hipertrigliceridemia, obesos (devido ao seu alto valor calórico) ou naqueles com mau controle metabólico.

Os alimentos dietéticos podem ser recomendados considerando-se o seu conteúdo calórico e de nutrientes. Os refrigerantes e gelatinas dietéticas têm valor calórico próximo de zero. Alguns produtos dietéticos industrializados, como chocolate, sorvetes, alimentos com glúten (pão, macarrão, biscoitos), não contribuem para o controle glicêmico, nem para a perda de peso. Seu uso não deve ser encorajado. Vale ressaltar a importância de se diferenciar alimentos *diet* (isentos de sacarose, quando destinados a indivíduos diabéticos, mas que podem ter valor calórico elevado, por seu teor de gorduras ou outros componentes) e *light* (de valor calórico reduzido em relação

aos alimentos convencionais). Em função dessas características, o uso de alimentos dietéticos, *diet* e *light*, deve ser orientado pelo profissional (nutricionista ou médico), que se baseará no conhecimento da composição do produto para incluí-lo no plano alimentar proposto.

Os adoçantes ou edulcorantes podem ser utilizados, considerando-se o seu valor calórico. O aspartame, o ciclamato, a sacarina, o acesulfame K e a sucralose são praticamente isentos de calorias. Já a frutose tem o mesmo valor calórico do açúcar. Os alegados efeitos danosos dos adoçantes artificiais não têm fundamentação científica. A Organização Mundial de Saúde recomenda seu uso dentro de limites seguros, em termos de quantidade e, do ponto de vista qualitativo, recomenda alternar os diferentes tipos.

■ Tratamento da obesidade

Considerando a freqüente associação do excesso de peso nos pacientes diabéticos, o tratamento agressivo da obesidade é parte essencial do manejo dos pacientes diabéticos. Pequenas

reduções de peso (5% a 10%) se associam a melhora significativa nos níveis pressóricos e nos índices de controle metabólico e reduzem a mortalidade relacionada ao DM^{(33, 34)D, B}.

O tratamento da obesidade deve-se iniciar com a prescrição de um plano alimentar hipocalórico e o aumento da atividade física. No entanto estas medidas usualmente não ocasionam perda de peso sustentada em muitos pacientes. Nestes casos podem-se empregar medicamentos antiobesidade. Na escolha do medicamento levam-se em conta os possíveis fatores causais da obesidade e os eventuais efeitos colaterais^{(35)D}.

Os medicamentos antiobesidade disponíveis são classificados como redutores da fome, indutores de saciedade e redutores da absorção intestinal de gorduras. Uma breve descrição de cada um dos grupos é feita a seguir.

• Noradrenérgicos

Os representantes deste grupo, no Brasil, são: femproporex, dietilpropiona (anfepramona) e mazindol. Reduzem a fome através de um aumento

da disponibilidade da noradrenalina nos receptores betadrenérgicos hipotalâmicos. Os efeitos adversos decorrem da estimulação do sistema nervoso central, tais como irritabilidade, insônia, ansiedade, euforia. O seu efeito adrenérgico pode provocar também boca seca, turvação visual, taquicardia e outras arritmias, hipertensão arterial, aumento da sudorese e constipação. Deve-se salientar que não existem estudos a longo prazo com essas substâncias em diabéticos, quer quanto à eficácia, quer quanto à segurança. Além disso, esses medicamentos não devem ser utilizados em diabéticos com arritmia ou com insuficiência cardíaca estabelecida.

• Serotoninérgicos

Os medicamentos fluoxetina e sertralina, embora não tenham um efeito específico em reduzir o peso, podem auxiliar no emagrecimento, particularmente em indivíduos deprimidos ou com compulsão alimentar. Atuam através da inibição da recaptação de serotonina nas terminações nervosas, favorecendo a saciedade. A

perda de peso, em geral, é modesta, da ordem de dois a três quilos, sendo máxima após 12 a 16 semanas de tratamento, tendendo a ser progressivamente menor e até negativa após este período^{(36)D}.

• **Serotoninérgicos e noradrenérgicos**

A sibutramina é o único representante deste grupo. Seu efeito de saciação é decorrente do bloqueio da recaptação de noradrenalina e serotonina pelas terminações nervosas. Determina uma perda de 5% do peso corporal em seis meses de tratamento em mais de 90% dos pacientes. Pode ocasionar pequenos aumentos da pressão arterial e da frequência cardíaca^{(36)D}. Os estudos em pacientes diabéticos são preliminares.

• **Inibidores da absorção intestinal de gorduras**

O orlistat inibe a lipase intestinal, diminuindo em 30% a absorção das gorduras ingeridas. Estudos efetuados em não-diabéticos demons-

traram que seu uso pode ocasionar uma perda de peso da ordem de 3,5% a 9% do peso inicial em 12 a 24 meses de tratamento. Os efeitos adversos se relacionam ao trato gastrointestinal e dependem da quantidade de gordura ingerida. Pode haver aumento no número de evacuações, evacuações oleosas, flatulência com eliminação de gotas de óleo ou fezes, urgência fecal e incontinência fecal. Não apresenta efeitos sistêmicos, uma vez que não é absorvido.

Existem poucos estudos que analisaram o efeito destes medicamentos em pacientes diabéticos. Os estudos clínicos com os medicamentos noradrenérgicos foram realizados na década de 1970, eram de curta duração e não incluíam pacientes diabéticos. Em um único estudo clínico randomizado controlado utilizando orlistat em pacientes com DM do tipo 2, observou-se que o orlistat determinou uma diminuição de 6,2% do peso em comparação com a perda de 4,3% do grupo placebo, em 12 meses de tratamento, com queda associada de 0,5% na glico-hemoglobina e nos níveis de colesterol^{(37)B}.

• **Cirurgia bariátrica**

Aos pacientes diabéticos com IMC > 35kg/m² e que não conseguem um bom controle metabólico com tratamento clínico, pode ser indicada a cirurgia bariátrica que, comprovadamente, leva a uma melhora acentuada nos níveis glicêmicos^{(38)D}.

As indicações da cirurgia bariátrica, segundo o Ministério da Saúde do Brasil, são as estabelecidas pelo consenso da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica (SBCB) e estão relacionadas na Portaria nº 196/GM, de 29 de fevereiro de 2000 (**Quadro 3**).

■ TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA HIPERGLICEMIA

Os medicamentos antidiabéticos devem ser empregados quando não se tiver atingido os níveis glicêmicos desejáveis após o uso das medidas dietéticas e do exercício. A natureza progressiva do DM, caracterizada pela piora gradual da glicemia de jejum ao longo do tempo, faz com que haja necessidade de aumentar a

Quadro 3

Portaria nº 196/GM, de 29 de fevereiro de 2000

Critérios clínicos para indicação de cirurgia bariátrica^D

As indicações clínicas para a realização de gastroplastia, de acordo com consenso estabelecido pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica/SBCB, são as seguintes:

- a) paciente portador de obesidade de grandes proporções, de duração superior a 02 (dois) anos, com Índice de Massa Corpórea/IMC superior a 40kg/m² e resistente aos tratamentos conservadores (dietoterapêuticos, psicoterápicos, medicamentosos, por exercícios físicos) realizados, continuamente, há pelo menos 02 (dois) anos;
- b) pacientes obesos com IMC superior a 35kg/m², portadores de doença crônica associada (diabetes, hipertensão, artropatias, hérnias de disco, apnéia do sono) cuja situação clínica é agravada pelo quadro de obesidade.

Os pacientes que se enquadrarem nos critérios estabelecidos acima, para ter confirmada a indicação da gastroplastia, deverão ainda apresentar:

- a) ausência de patologias endócrinas específicas;
- b) ausência de transtorno mental (alcoolismo, droga adicção e outros);
- c) ausência de condições físicas/clínicas que contra-indiquem cirurgias de grande porte (cirrose, cardiopatias, pneumopatias, insuficiência renal crônica e outras).

dose dos medicamentos e acrescentar outros no curso da doença. A combinação de agentes com diferentes mecanismos de ação é comprovadamente útil.

• **Uso de insulina**

Alguns pacientes diabéticos do tipo 2 irão necessitar de terapia insulínica logo após o diagnóstico e muitos ao longo do tratamento. Quando houver indicação para insulino-terapia no diabetes gestacional e em situações de uso transitório de insulina (como nas intercorrências médicas), a humana deve ser sempre utilizada. Nas demais situações, sempre que possível, deve ser dada preferência à insulina humana. O emprego da insulina pode se associar a aumento de peso e presença de reações hipoglicêmicas. As principais indicações do uso de insulina estão descritas a seguir:

- ◆ no diagnóstico, quando os níveis de glicose plasmática estiverem muito elevados, especialmente se acompanhados de perda de

peso, cetonúria e cetonemia. Alguns destes pacientes provavelmente não são do tipo 2, mas do tipo 1 de início tardio e, portanto, são dependentes de insulina. Pacientes obesos, com glicemia elevada na fase inicial do tratamento, podem não requerer insulina;

- ◆ durante a gravidez quando não houver normalização dos níveis glicêmicos com dieta;

- ◆ quando os medicamentos orais não conseguem manter os níveis glicêmicos dentro dos limites desejáveis;

- ◆ durante o tratamento com outros medicamentos quando surgirem intercorrências tais como cirurgias, infecções e acidente vascular cerebral, nas quais os níveis glicêmicos elevados podem piorar o prognóstico.

Em pacientes com infarto agudo do miocárdio e com níveis de glicose plasmática superiores a 200mg/dl devem-se utilizar insulina por via endovenosa contínua e solução de glicose a 5% com cloreto de potássio. O emprego destas medidas pode reduzir a mortalidade cardiovascular em 30%^{(39)B}.

• **Medicamentos antidiabéticos orais**

Os medicamentos antidiabéticos orais estão descritos na **Tabela 4**.

A seguir será feito um breve relato do mecanismo de ação, eficácia e efeitos adversos dos

medicamentos antidiabéticos para melhor fundamentar sua escolha. As informações foram coletadas de revisões recentes publicadas em periódicos conceituados^{(40, 41)C}.

– Sulfoniluréias

Tabela 4

Medicamentos antidiabéticos:		mecanismo de ação e efeitos clínicos ^D		
MEDICAMENTO	MECANISMO DE AÇÃO	REDUÇÃO DA GLICEMIA DE JEJUM (mg/dl)	REDUÇÃO DA GLICO-HEMOGLOBINA (%)	EFEITO SOBRE O PESO CORPORAL
Sulfoniluréias	Aumento da secreção de insulina	60-70	1,5-2	Aumento
Repaglinida*	Aumento da secreção de insulina	60-70	1,5-2	Aumento
Nateglinida*	Aumento da secreção de insulina	20-30	0,7-1	Aumento
Metformina	Aumento da sensibilidade à insulina predominantemente no fígado	60-70	1,5-2	Diminuição
Glitazonas	Aumento da sensibilidade à insulina no músculo	35-40	1-1,5	Aumento
Acarbose*	Retardo da absorção de carboidratos	20-30	0,7-1	Sem efeito
*Atua predominantemente na redução da glicemia pós-prandial.		Pode reduzir a glicemia de jejum a médio e longo prazos.		

Estimulam a secreção de insulina ligando-se a um receptor específico na célula beta que determina fechamento dos canais de potássio dependentes de ATP, resultando em despolarização da célula. Diminuem a glicose plasmática na ordem de 60mg/dl a 70mg/dl e da glicco-hemoglobina de 1,5 a 2 pontos percentuais em pacientes com níveis de glicose plasmática acima de 200mg/dl. Em cerca de 25% destes casos, especialmente aqueles com DM de início recente e valores de glicose entre 220 e 240mg/dl, as sulfoniluréias poderão reduzir os níveis de glicose plasmática aos desejáveis. Mesmo atingindo o bom controle, anualmente cerca de 5% a 7% destes pacientes passarão a apresentar um controle glicêmico insatisfatório. Cerca de 60% a 75% dos pacientes apresentarão uma boa resposta às sulfoniluréias, mas não atingirão os níveis glicêmicos desejáveis, necessitando logo da adição de outro agente antidiabético. Embora a falta de aderência ao esquema terapêutico e o ganho contínuo de peso possam ter um papel na falha secun-

dária às sulfoniluréias, esta pode simplesmente ser decorrente da progressão da doença.

Esta categoria compreende diversos compostos: clorpropamida, glibenclamida, glipizida, gliclazida e glimepirida. O efeito clínico das sulfoniluréias é semelhante. O UKPDS mostrou que a clorpropamida está associada a níveis pressóricos mais elevados e não determinou diminuição da incidência de retinopatia^{(2)A}. Além disso, não demonstrou haver redução significativa de mortalidade cardiovascular do tratamento intensivo com sulfoniluréias (glibenclamida e clorpropamida) e insulina quando em comparação com o tratamento convencional. Por outro lado, houve uma redução significativa da mortalidade cardiovascular nos pacientes obesos intensivamente tratados com metformina^{(3)A}. Este assunto tem chamado a atenção de especialistas que sugerem que as sulfoniluréias utilizadas no UKPDS possam apresentar algum efeito adverso cardiovascular, que diminuiria a vantagem da redução da glicose plasmática^{(42)C}. Existem evidências de que as sulfoniluréias mais modernas apresen-

tariam potenciais vantagens decorrentes de um efeito antioxidante – gliclazida^{(43)C} – e menor interação cardiovascular – glimepirida^{(44)C} –, que poderiam resultar em efeito cardiovascular benéfico. No entanto não há estudos clínicos randomizados que demonstrem redução de mortalidade cardiovascular.

– Metformina

É um composto do grupo das biguanidas que aumenta a sensibilidade da insulina nos tecidos periféricos, principalmente no fígado. A redução da glicemia provocada pela metformina se deve especialmente à diminuição da produção hepática de glicose. A magnitude de queda da glicose plasmática em jejum e da glicohemoglobina é semelhante à das sulfoniluréias. A metformina, quando associada a sulfoniluréias, determina um efeito hipoglicemiante aditivo. Não está associada a aumento de peso, podendo, inclusive, determinar uma diminuição de dois a três quilos durante os primeiros seis meses de tratamento. Reduz os níveis de triglicé-

des de 10% a 15% e do inibidor-1 do ativador do plasminogênio. No UKPDS^{(3)A}, a metformina foi a única medicação que determinou uma diminuição significativa da incidência de complicações cardiovasculares em pacientes obesos, inclusive infarto do miocárdio e morte. Por outro lado, no estudo DPP, a metformina mostrou ser capaz de evitar a progressão para DM do tipo 2 em 31% dos pacientes com intolerância à glicose participantes do estudo^{(19)A}.

Os efeitos adversos mais freqüentes são desconforto abdominal e diarreia, que são usualmente leves e transitórios. Menos de 5% dos pacientes não toleram a metformina. Acidose láctica é rara (cerca de três casos por 100 mil pacientes/ano), particularmente se respeitadas suas contra-indicações. A metformina é contra-indicada a pacientes com insuficiência renal (creatinina > 1,5mg/dl em homens e > 1,4mg/dl em mulheres), insuficiência cardíaca congestiva, doença hepática crônica (transaminases > três vezes o limite superior da normalidade) e uso abusivo de álcool. O medicamento deve ser interrompido durante procedimentos cirúr-

gicos, radiográficos com uso de contraste e intercorrências médicas graves.

– Acarbose

É um inibidor de α -glicosidases intestinais (maltase, isomaltase, sacarase, glicoamilase), retardando a absorção de carboidratos e, conseqüentemente, a entrada da glicose na circulação. Isto permite que a célula beta com menor capacidade de produzir insulina tenha mais tempo para secretar insulina e metabolizar a glicose absorvida. A acarbose não causa má absorção. Seu principal efeito ocorre sobre a glicemia pós-prandial (40mg/dl a 50mg/dl), sem provocar hiperinsulinemia e, portanto, sem causar hipoglicemia. O efeito de redução da glicemia de jejum é da ordem de 25mg/dl a 30mg/dl^{(45)A}. Além disso, diminui de modo consistente a trigliceridemia pós-prandial em cerca de 20%. Este medicamento é particularmente útil em pacientes diabéticos que permanecem com hiperglicemia moderada (125mg/dl a 150mg/dl) apesar da dieta e do exercício, logo

após o diagnóstico, como monoterapia, ou naqueles com glicemia de jejum próxima dos valores aceitáveis, porém com glico-hemoglobina aumentada, ou ainda durante o tratamento com sulfoniluréias e/ou metformina. A acarbose não provoca aumento de peso, podendo diminuí-lo em doses elevadas. No tratamento conjunto com sulfoniluréia e/ou insulina, a acarbose atenua o ganho de peso que comumente ocorre. No estudo STOP, a acarbose demonstrou ser eficaz na redução da incidência de DCV em diabéticos do tipo 2, bem como prevenir o aparecimento clínico desta afecção em 25% dos pacientes de alto risco^{(20)A}.

Os efeitos adversos mais freqüentes são gastrointestinais – meteorismo, desconforto abdominal, flatulência e diarreia em cerca de 30% dos pacientes –, que diminuem com o uso continuado, não existindo efeitos sistêmicos indesejáveis. Iniciar o tratamento com doses baixas de 25mg nas refeições ajuda a tornar tais efeitos menos intensos. Constitui-se em opção terapêutica segura para idosos, já que não são descritas interações medicamentosas com ou-

tros fármacos freqüentemente empregados por esta população.

– Repaglinida

É um derivado do ácido benzóico que estimula a secreção de insulina na presença de glicose. Liga-se a receptores na célula beta, diferente dos receptores das sulfoniluréias. Sua ação é mais rápida e mais curta quando em comparação a este grupo de agentes antidiabéticos; não se sabe se o seu efeito hipoglicemiante é aditivo ao da sulfoniluréia. A redução da glicose plasmática, particularmente da excursão pós-prandial, e da glico-hemoglobina é semelhante à das sulfoniluréias de ação intermediária (glibenclama e gliclazida). Tem efeito aditivo à metformina. A repaglinida é absorvida e eliminada rapidamente por metabolismo hepático. Por esta razão, deve ser administrada antes das refeições e parece determinar menos reações hipoglicêmicas do que as sulfoniluréias.

– Nateglinida

É um derivado da D-fenilalanina, que atua através do aumento da sensibilidade da célula beta à glicose plasmática. Liga-se a receptores na célula beta, diferentes dos receptores das sulfoniluréias, produzindo despolarização da membrana, entrada de cálcio e exocitose de grânulos de insulina (efeito insulínico). Sua absorção gastrointestinal se faz rapidamente, devendo, portanto, ser administrada minutos antes das refeições. Sua ação é mais rápida e de duração mais curta que a das sulfoniluréias. Reduz a excursão pós-prandial da glicemia sem provocar hipoglicemias ou aumentar a exposição diária dos tecidos à insulina plasmática. A nateglinida sofre metabolização, mas o composto íntegro também é eliminado na urina. Pequenos ensaios clínicos duplo-cegos, placebo-controlados (fase II) têm revelado redução da glicemia e da glico-hemoglobina em pacientes diabéticos do tipo 2 com a nateglinida. Dados preliminares não apontam benefícios da sua associação com a glibenclama, mas a associação com a metformina tem um efeito sinérgico. A literatura ainda carece

de experiência consistente com este novo grupo de agentes antidiabéticos.

– Glitazonas

Esta classe de agentes engloba atualmente dois compostos: rosiglitazona e pioglitazona. Atuam aumentando a sensibilidade à ação da insulina nos tecidos muscular, hepático e adiposo. Desta forma, favorecem o consumo de glicose pelos tecidos periféricos (muscular e adiposo) e diminuem a produção hepática de glicose. As tiazolidinedionas ligam-se a um receptor nuclear proliferador ativado dos peroxissomas γ , levando a um aumento da expressão dos transportadores de membrana de glicose (GLUT4). Ainda favorecem a transformação de pré-adipócitos em adipócitos pequenos, mais sensíveis à insulina, com apoptose dos grandes menos sensíveis, reduzindo os níveis de ácidos graxos livres e triglicérides, mas, contudo, promovendo ganho ponderal. Quando usadas isoladamente, diminuem a glicose plasmática de jejum em cerca de 50mg/dl e a glico-hemoglobina de 0,8

a 1,5 ponto percentual. Aumentam os valores de HDL-c em 5% a 10% e de LDL-c em 10% a 15%. Um efeito adverso freqüente é um aumento de peso de dois a três quilos, especialmente se o medicamento for utilizado em associação a insulina ou a sulfoniluréias. Pode haver também leve edema em 5% dos casos. Até o momento não há casos comprovados de hepatotoxicidade fatal com o uso de rosiglitazona e pioglitazona, ao contrário do ocorrido com a troglitazona.

Por fim, no estudo Tripod, a troglitazona mostrou redução relativa de incidência de diabetes do tipo 2 em 56% das mulheres com diabetes gestacional. Estas pacientes continuaram desfrutando do benefício oito meses após a suspensão do medicamento, por retirada do mercado^{(21)C}.

• Diretrizes para o tratamento farmacológico do DM2 (ver Figura na pág. 53)

O diabetes do tipo 2 é uma doença evolutiva. Resulta de dois defeitos básicos: resistência à insulina e deficiente produção da mesma. Sendo assim, seu tratamento deve ser dinâmico

e adaptado à fase da doença.

Quando predomina a resistência à insulina, evidenciada por obesidade andróide, hipertensão arterial e dislipidemia, o tratamento inicial deve ser com medicamentos sensibilizadores da ação da insulina (metformina e/ou glitazonas). Para os pacientes com peso normal ou com perda involuntária de peso, com níveis glicêmicos mais elevados, as opções terapêuticas são os secretagogos de insulina (sulfonilurêias e glinidas) ou a própria insulina. Em ambas as situações, é freqüentemente necessária a combinação de dois ou três medicamentos orais, com mecanismos de ação diferentes. Naqueles casos onde ainda persista a hiperglicemia pós-prandial e entre aqueles outros nos quais ela se manifesta isoladamente, pode ser indicada a acarbose. No tratamento do diabetes do tipo 2 devem-se levar em consideração a potência hipoglicemiante do medicamento, a capacidade secretória da célula beta e o nível de insulinoresistência do paciente.

No caso de o tratamento com dois medicamentos não ter atingido os níveis desejados

de controle glicêmico, podem-se utilizar três opções:

1. adicionar um terceiro agente oral da lista inicial. A única combinação de três agentes orais estudada é a de sulfoniluréia + metformina + acarbose;
2. adição de insulina de ação intermediária ao deitar, ou pré-mistura 70/30 no jantar, mantendo-se dois agentes orais. A combinação que parece ser mais eficaz é a de insulina com metformina, pois não levou a aumento de peso⁽⁴⁶⁾. Comportamento semelhante é observado com a associação de acarbose com insulino terapia;
3. suspender os medicamentos orais e utilizar apenas insulina. Este esquema freqüentemente exige combinação de insulina de efeito intermediário ou lento com insulinas de efeito rápido ou ultra-rápido, em doses múltiplas, e algumas vezes muito elevadas. Usualmente, este tratamento se acompanha de aumento de peso.

Embora os medicamentos repaglinida, nateglinida e tiazolidinedionas apresentem efeitos significativos em reduzir os níveis elevados de glicose plasmática, ainda não foram suficientemente

analisados em estudos randomizados controlados, de longa duração. O emprego destes medicamentos poderá ser feito ao longo do tratamento de acordo com a orientação do médico.

• Acompanhamento

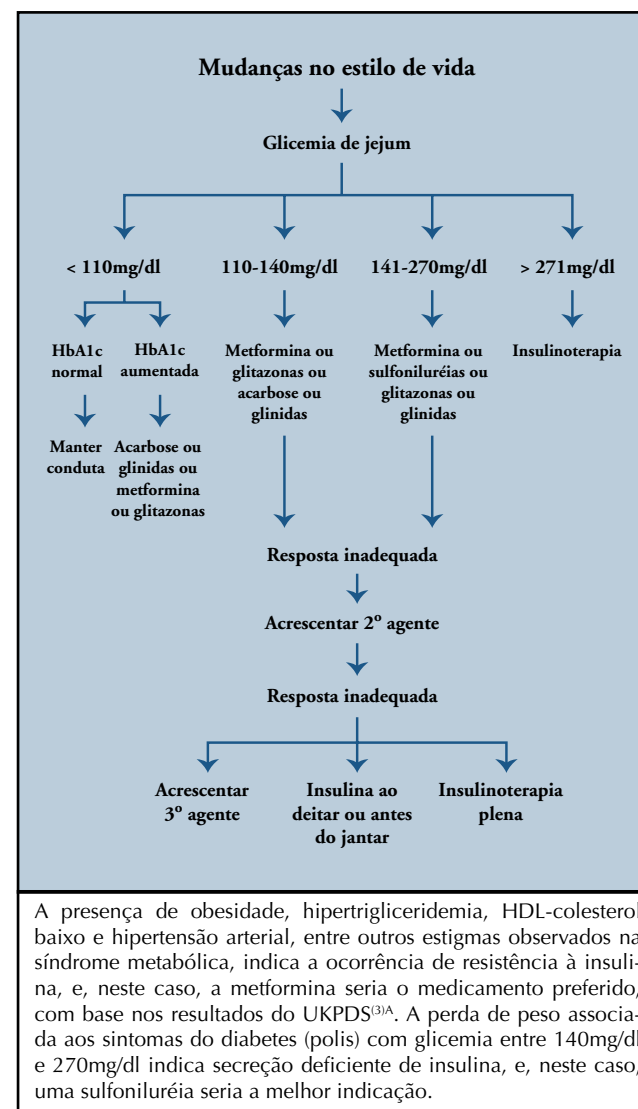
Os pacientes estáveis e com controle satisfatório podem ser avaliados pela equipe multidisciplinar a cada três ou quatro meses. Nestas avaliações deve-se realizar sempre a medida do peso, da pressão arterial e o exame dos pés. Laboratorialmente, realiza-se medida da glicose plasmática e da glico-hemoglobina. Recomenda-se avaliação do perfil lipídico anualmente. A pesquisa das complicações crônicas é feita conforme as recomendações do Consenso sobre Detecção e Tratamento das Complicações Crônicas da SBD^{(47)D}.

Pacientes instáveis e com controle inadequado devem ser avaliados mais freqüentemente, de acordo com a necessidade.

• Automonitoramento

Figura

Diretrizes para o tratamento da hiperglicemia no diabetes do tipo 2^D



Para atingir o bom controle glicêmico é necessário que os pacientes realizem avaliações periódicas dos seus níveis glicêmicos. O auto-monitoramento do controle glicêmico é uma parte fundamental do tratamento. A medida da glicose no sangue capilar é o teste de referência. No entanto, algumas vezes, razões de ordem psicológica, econômica ou social dificultam ou impedem a realização desta técnica. Nestes casos, a medida da glicosúria, especialmente no período pós-prandial, pode representar um método alternativo de monitoramento domiciliar para pacientes com DM do tipo 2^{(48)D}. Convém lembrar que os testes de glicose urinária são métodos indiretos de avaliação do controle glicêmico e que o teste negativo não permite a distinção entre hipoglicemia, euglicemia ou hiperglicemia leve a moderada. Os resultados dos testes de glicemia (ou glicosúria) devem ser revisados periodicamente com a equipe multidisciplinar e os pacientes devem ser orientados sobre os objetivos do tratamento e as providências a serem tomadas quando os níveis de controle metabólico forem constantemente insatisfatórios.

A frequência do monitoramento depende do grau de controle, dos medicamentos anti-hiperglicêmicos utilizados e de situações específicas. Assim, pacientes em uso apenas de insulina, ou durante a gestação ou com intercorrências clínicas devem realizar medidas frequentes da glicose capilar pelo menos quatro vezes por dia (antes das refeições e ao deitar).

A medida da glicose capilar deve ser realizada sempre que houver suspeita clínica de hipoglicemia. Muitos pacientes atribuem alguns sintomas inespecíficos, como fome, mal-estar e nervosismo, à presença de hipoglicemia e ingerem alimentos doces e calóricos. Por isso todo sintoma sugestivo de hipoglicemia deve ser cuidadosamente avaliado.

Em pacientes usuários de dose noturna de insulina e agentes orais durante o dia, ou apenas medicamentos orais, medidas de glicemia capilar antes do café e antes do jantar são suficientes.

À medida que os níveis glicêmicos permanecem estáveis, avaliações da glicose capilar podem ser realizadas apenas uma vez por dia, em diferentes horários, inclusive após as re-

feições. A medida da glicose capilar após as refeições é particularmente útil em casos em que os níveis de glico-hemoglobina forem discrepantes das medidas da glicose capilar.

As referências foram classificadas no texto de acordo com o projeto Diretrizes da AMB (www.amb.org.br/inst_projeto_diretrizes.php3).

REFERÊNCIAS

1. Panzram G. Mortality and survival in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987; 30: 123-31.
2. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
3. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes: UKPDS 34. *Lancet* 1998; 352: 854-65.
4. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-12, 1998.
5. Gaede P; Vedel P; Parving HH; Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: The Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353: 617-22.
6. Hypertension in Diabetes Study Group. HDS 1: Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993; 11: 309-17.
7. Hansson L, Zanchetti A; Carruthers SG *et al.* Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
8. Tatti P; Pahor M; Byington R *et al.* Outcome results of

the fosinopril versus amlodipina cardiovascular events randomised trial (Facet) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-602.

9. Estacio RO; Jeffers BW; Hiatt WH *et al.* The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin dependent diabetes and hypertension (ABCD). *N Engl J Med* 1998; 338: 645-52.

10. Hansson L; Lindholm LH; Niskanen L *et al.* Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611-6.

11. Tuomilehto J; Rastenyte D; Birkenhager WH *et al.* For the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-84.

12. Lehto S, Rönkämaa T, Haffner SM, Pyörälä, Kallio V, Laakso M. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 1354-9.

13. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. 1999.

14. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.

15. Silvestre JA. Hospitalizações SUS 1997. Coordenadoria da Atenção à Saúde do Idoso. Ministério da Saúde.

16. Spilchler ERS; Spilchler D; Martins CSF *et al.*

Diabetic lower extremities amputation. Rio de Janeiro, BR. *Diabetologia* 1998; 41(A 279): 90-6.

17. Bruno R; Gross JL. Prognostic factors in Brazilian diabetic patients starting dialysis: a 3.6 year follow-up study. *J Diabetes Complications*. Em impressão 2000.

18. Tuomilehto, J; Lindström, J; Eriksson, JG. *et al.* For The Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-50.

19. Knowler, WC; Barrett-Connor, E; Fowler, SE. *et al.* Diabetes Prevention Program Research Group. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.

20. Chiasson, JL; Josse, RG; Gomis, R *et al.* Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2072-7.

21. Buchanan, TA; Xiang, AH; Peters, RK *et al.* Preservation of pancreatic β cells function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 2002, 51: 2796-803; 4.

22. Sjöström, L; Torgerson, J; Hauptman, M; Boldrin, M. Xendos-orlistat in the prevention of diabetes in obese patient subjects. University Hospital, Gotemburgo, Suécia; Hoffmann-La Roche, Nuthey, New Jersey, USA. 9th Congress on Obesity (São Paulo, Brazil, August 2002).

23. 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.

24. Alberti KGMM; Zimmet PZ, for the WHO

Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Med* 1998; 15: 539-53.

25. American Diabetes Association: type 2 diabetes in children and adolescents – consensus statement. *Diabetes Care* 2000, 23: 381-9.

26. Davies MJ, Raymond NT, Day JL, Hales CN, Burden AC. *Diabetic Medicine* 2000, 17: 433-40.

27. Decode Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617-21.

28. Meltzer S; Leiter L; Daneman D *et al.* 1998 Clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. *Can Med Assoc J* 1998; 159 (Suppl): S1-S29.

29. Reichelt AJ; Spichler ER; Branchtein L *et al.* Fasting plasma glucose is a useful test for the detection of gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1246-9.

30. Muls E. Nutrition recommendations for the person with diabetes. *Clinical Nutrition* 1998; 17 (suppl 2): 18-25.

31. Franz MJ; Horton ES; Bantle JP; Beebe CA; Brunzel JD; Coulston AM; Henry RR; Woogwerf FJ; Stacpoole PW. Nutrition principles for the management of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 1994; 17: 490-518.

32. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1999; 22 (suppl 1): 42-5, 1999.

33. Scheen AJ; Lefèbvre PJ. Management of the obese diabetic patient. *Diabetes Reviews* 1999; 7 (2): 77-93.

34. Willianson DF; Pamuk E; Thun M. Prospective study

of intentional weight loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40-64 years. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 1128-41.

35. Coutinho WF. Consenso Latino-Americano de Obesidade: até onde já chegamos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1999; 43: 21-67.

36. Glazer, G. Long-term pharmacotherapy of obesity 2000. *Arch Intern Med*, 2001, 161: 1814-24.

37. Hollander PA; Elbein S; Hirsch IB *et al.* Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1288-94.

38. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Gastrointestinal surgery for severe obesity. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 615S-9S.

39. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997; 314: 1512-5.

40. Bailey CJ; Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 334: 574-9, 1996.

41. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999; 131: 281-303.

42. Berger M, Mühlhauserm I. Diabetes care and patient-oriented outcomes. *JAMA* 1999; 281: 1676-8.

43. Desfaits AC; Serri O; Renier G. Normalization of plasma lipid peroxides, monocyte adhesion, and tumor necrosis factor- α production in NIDDM patients after gliclazide treatment. *Diabetes Care* 1998; 21: 487-93.

44. Engler RL; Yellon DM. Sulfonylurea KATP blockade

in type 2 diabetes and preconditioning in cardiovascular disease: time for reconsideration. *Circulation* 1996; 94: 2297-301.

45. Holman RR; Cull CA; Turner RC. UKPDS. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (UK Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care* 1999; 22: 960-4.

46. Yki Järvinen H; Ryysy L; Nikkilä K; Tulokas T; Vanamo R; Heikkilä M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999; 130: 389-96.

47. Sociedade Brasileira de Diabetes. Consenso detecção e tratamento das complicações crônicas do diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 1999; 43: 7-13.

48. Berger M; Jörgens V; Flatten G. Health care for persons with non-insulin dependent diabetes mellitus. The German experience. *Ann Intern Med* 1996; 124 (1 pt 2): 153-5.

■ RELAÇÃO DOS PARTICIPANTES NO CONSENSO

Adolpho Milech
Adriana Costa e Forti
Alfredo Halpern
Ana Teresa Santomauro
Antonio Carlos Lerário
Antonio Roberto Chacra
Antonio Rodrigues Ferreira
Anita Sachz Feuz
Augusto Pimazoni Netto
Bernardo Léo Wajchenberg
Denise Giacomio da Motta
Éder Quintão
Edgar D'Ávila Niclewicz
João Modesto Filho
Jorge Luiz Gross
José Egídio Paulo de Oliveira
Laércio Joel Franco
Laerte Damaceno
Laurenice Pereira Lima
Leão Zagury
Maria Inês Schmidt
Maria Isabel Carneiro Travi
Maria Teresa Zanella
Marília de Brito Gomes
Marisa Helena César Coral
Mirela Jobim de Azevedo
Tânia Martinez
Nelson Rassi
Reine Marie Chaves Fonseca
Ruy Lyra da Silva Filho
Sandra Roberta Gouvêa Ferreira
Sérgio Atala Dib
Simão Augusto Lottenberg
Thomaz Cruz

Agentes antidiabéticos

MEDICAMENTOS	POSOLOGIA (mg)
	Mínima
Sulfoniluréias	
Clorpropamida	125
Glibenclamida	2,5
Glipizida	2,5
Gliclazida	40
Gliclazida MR	30
Glimepirida	1
Biguanidas	
Metformina	1.000
Inibidores da α-glicosidase	
Acarbose	150
Metiglinida	
Repaglinida	0,5
Nateglinida	120
Tiazolidinedionas	
Rosiglitazona	2
Pioglitazona	15

disponíveis no Brasil

POSOLOGIA (mg)	NÚMERO DE TOMADAS/DIA
Máxima	
500	1
20	1-2
20	1-2
320	1-2
120	1
8	1
2.550	2
300	3
16	3
360	3
8	1
45	1

Agentes antiobesidade

MEDICAMENTOS	POSOLOGIA (mg)
	Mínima
Noradrenérgicos	
Femproporex	25
Anfepramona	40
Mazindol	1
Serotoninérgicos	
Fluoxetina	20
Sertralina	50
Noradrenérgicos + serotoninérgicos	
Sibutramina	10
Inibidor da absorção de gorduras	
Orlistat	—

disponíveis no Brasil

POSOLOGIA (mg)	NÚMERO DE TOMADAS/DIA
Máxima	
50	1-2
120	1-2
3	1-2
60	1
150	1
20	1
360	3

Fonte: Consenso Latino-Americano de Obesidade.

Antidiabéticos

orais

A) GRUPO DAS		SULFONILURÉIAS		
Denominação genérica			Denominação comercial	Laboratório
Clorpropamida			Diabinese	Pfizer
			Similares	Vários
Glibenclamida			Daonil	Aventis
			Euglucon	Asta Medica (Roche)
			Lisaglucon	Farmasa
			Similares	Vários
Glipizida			Minidiab	Searle
Diamicron			Diamicron	Servier
Diamicron MR			Diamicron MR	Servier
Glimepirida			Amaryl	Aventis
			Glymepil	Farmoquímica
B) GRUPO DAS		BIGUANIDAS		
Metformina			Dimefor	Farmoquímica
			Glifage	Merck
			Glucoformim	Biobrás
			Similar	Neo-Química
C) GRUPO DOS INIBIDORES		DA α -GLICOSIDASE		
Acarbose			Glucobay	Bayer
D) GRUPO DAS		METIGLINIDAS		
Repaglinida			Novonorm	Novo Nordisk
			Prandin	Medley
			Gluconorm	Roche
Nateglinida			Starlix	Novartis
E) GRUPO DAS		GLITAZONAS		
Rosiglitazona			Avandia	GlaxoSmithkline
Pioglitazona			Actos	Abbott
F) GRUPO DAS		COMBINAÇÕES		
Metformina + glibenclamida			Glucovance	Merck

Agentes		antiobesidade		
A) GRUPO DOS		NORADRENÉRGICOS		
Anfepramona			Hipofagin S	Sigma Pharma
			Inibex S	Medley
			Dualid S	Asta Medica
Mazindol			Fagolipo	Libbs
Femproporex			Absten S	Medley
			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

Insulinas humanas e animais disponíveis

no mercado brasileiro (2003)

INSULINAS HUMANAS	AVENTIS		BIOBRÁS	LILLY	NOVO NORDISK
Ação ultra-rápida (UR)	–		–	Humalog (lispro)	Novo Rapid (aspart)
Ação rápida (R)	Insuman R		Biohulin R	Humulin R	Novolin R
Ação intermediária					
• NPH (N)	Insuman N		Biohulin N	Humulin N	Novolin N
• Lenta (L)	–		Biohulin L	Humulin L	Novolin L
Ação prolongada (U)	–		Biohulin U	–	Novolin U
Pré-misturas (N + R)					
• 90/10	–		Biohulin 90/10	Humulin 90/10	Novolin 90/10
• 85/15	Insuman Comb 85/15		–	–	–
• 80/20	–		Biohulin 80/20	Humulin 80/20	Novolin 80/20
• 75/25	Insuman Comb 75/25		–	–	–
• 70/30	–		Biohulin 70/30	Humulin 70/30	Novolin 70/30
Pré-misturas (N + UR)					
• 75/25	–		–	Humalog Mix 25	–

INSULINAS ANIMAIS	AVENTIS		BIOBRÁS	LILLY	NOVO NORDISK
Ação rápida (R)	–		Neosulin R (suína) Monolin R (suína) Iolin R (mista)	Insulina Mista Purificada “R”	Actrapid MC (suína)
Ação intermediária					
• NPH (N)	–		Neosulin N (suína) Monolin N (suína) Iolin N (mista)	Insulina Mista Purificada “N”	Protaphane MC (suína)
• Lenta (L)	–		Neosulin L (suína)	–	Monotard MC (suína)

Obs.: As insulinas animais da Novo Nordisk ainda existem, mas são mais

vendidas em nível público.

Perfil médio de ação das		insulinas humanas e animais*				
INSULINAS HUMANAS			PERFIL DE AÇÃO (HORAS)			
			Início	Pico	Duração efetiva	Duração máxima
• Ultra-rápida (UR)			< 0,25	0,5-1,5	3-4	4-6
• Rápida (R)			0,5-1	2-3	3-6	6-8
• NPH (N)			2-4	6-10	10-16	14-18
• Lenta (L)			2-4	6-12	12-18	16-20
• Ultralenta (U)			6-10	10-16	18-20	20-24
INSULINAS ANIMAIS			PERFIL DE AÇÃO (HORAS)			
			Início	Pico	Duração efetiva	Duração máxima
• Rápida (R)			0,5-2	3-4	4-6	6-10
• NPH (N)			4-6	8-14	16-20	20-24
• Lenta (L)			4-6	8-14	16-20	20-24
• Ultralenta (U)			8-14	Mínimo	24-36	24-36
*Fonte: American Diabetes Association. Medical management of type 1 diabetes.		3. ed., 1998.				
Grupo de novos medicamentos (lançamentos previstos para o		para o tratamento do diabetes segundo semestre de 2003)				
MEDICAMENTO			NOME COMERCIAL		LABORATÓRIO	
• Insulina glargina			Lantus		Aventis Pharma	
• Insulina aspart			NovoMix 30 Penfill		Novo Nordisk	
			NovoMix 30 Flexpen		Novo Nordisk	
ASSOCIAÇÃO						
• Rosiglitazona + metformina (em comprimido único)					GlaxoSmithKline	

3a CAPA

4a CAPA