

ORGANIZADORES  
**RUY LYRA**  
**NEY CAVALCANTI**  
**RAUL DIAS SANTOS**

# DIABETES MELLITUS

## UMA ABORDAGEM CARDIOVASCULAR

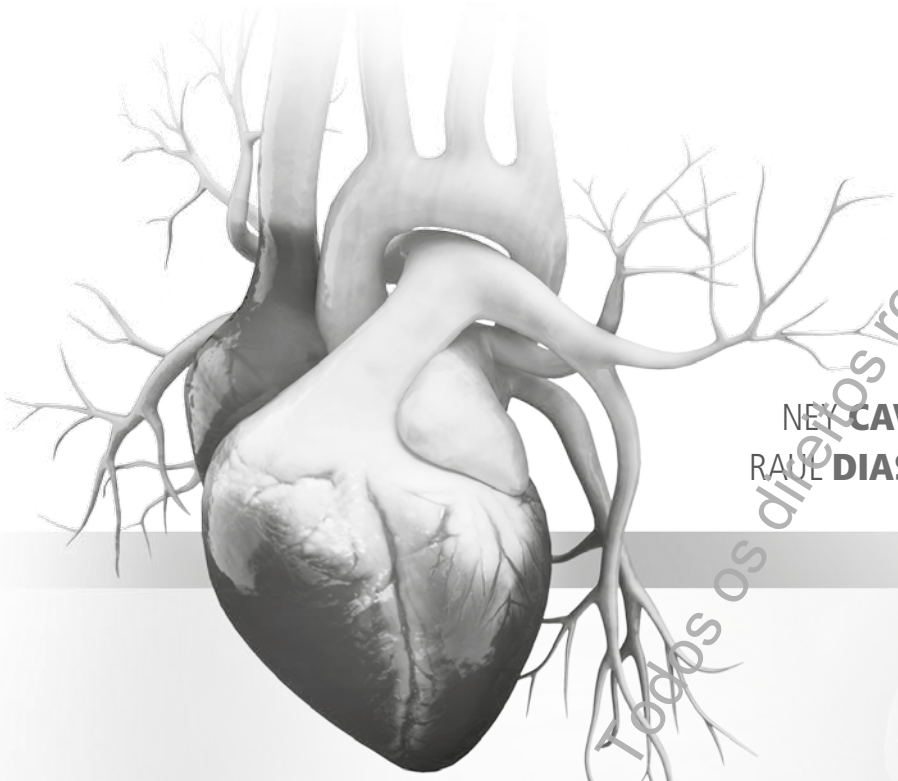
2019 © Clannad Editora Científica. Todos os direitos reservados.

2019 © Clannad Editora Científica. Todos os direitos reservados.

# DIABETES MELLITUS

## UMA ABORDAGEM CARDIOVASCULAR

2019 © Clannad Editora Científica. Todos os direitos reservados.



ORGANIZADORES  
RUY **LYRA**  
NEY **CAVALCANTI**  
RAUL **DIAS SANTOS**

# DIABETES MELLITUS

## UMA ABORDAGEM CARDIOVASCULAR

2019 © Clannad Editora Científica. Todos os direitos reservados.

Evidenciamos os nossos melhores esforços para que as informações contidas neste livro estejam completas e sejam fidedignas. Todos os dados foram atualizados pelos autores até a data de entrega dos originais à editora. Os organizadores se empenharam para dar o devido crédito a todos os detentores de direitos autorais. Este livro destina-se exclusivamente a profissionais de saúde. Considerando a constante evolução das ciências da saúde, recomendamos que os leitores consultem sempre outras fontes confiáveis de modo a se certificarem de que as informações contidas nesta publicação estão corretas e de que não houve alterações em dosagens e/ou recomendações.

## DIABETES MELLITUS: UMA ABORDAGEM CARDIOVASCULAR

Copyright © 2019 by CLANNAD EDITORA CIENTÍFICA

Direitos exclusivos para a língua portuguesa.

Todos os direitos de reprodução, tradução e cópia deste livro estão reservados à Clannad Editora Científica. É proibida a reprodução total ou parcial, sob quaisquer meios, sem permissão expressa.

Editorado por:



Rua Doutor Luiz Migliano, nº 1986  
Edifício Bonnaire Office, cj. 728  
Jardim Caboré – São Paulo/SP – CEP: 05711-001  
Tel. (11) 3807-3808  
contato@editoraclannad.com.br | www.editoraclannad.com.br

Direção executiva e comercial: André Araujo e Sílvia Araujo  
Desenvolvimento de projeto: Gabriel Meneses  
Coordenação editorial: Denis Souza  
Analista de conteúdo: Solange Davino  
Analista editorial: Bruna Fontes  
Diagramação: Irene Ruiz  
Revisão: Henrique Malfará  
Revisão técnica: Fernanda Chaves Mazza Magalhães (CRM-RJ 52-71644-8)

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

---

Diabetes Mellitus : uma abordagem cardiovascular / organizadores Ruy Lyra, Ney Cavalcanti, Raul Dias Santos. – São Paulo : Editora Clannad, 2019.

Vários colaboradores.

Bibliografia.

ISBN 978-85-93746-06-2

1. Diabetes 2. Diabetes - Complicações 3. Diabetes Mellitus 4. Sistema cardiovascular - Doenças 5. Sistema cardiovascular - Doenças - Fatores de risco I. Lyra, Ruy. II. Cavalcanti, Ney. III. Santos, Raul Dias.

19-25633

CDD-616.462  
NLM-WK 810

---

### Índices para catálogo sistemático:

1. Diabetes Mellitus : Medicina 616.462  
Cibele Maria Dias - Bibliotecária - CRB-8/9427



## Organizadores

### **Ruy Lyra**

Professor de Endocrinologia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Professor de Endocrinologia da Faculdade de Medicina de Olinda (FMO). Mestre e Doutor pela UFPE. Coordenador de Pesquisas Clínicas do Instituto de Endocrinologia de Pernambuco. *Fellow* em Endocrinologia e Diabetes pelo Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Oxford University, UK. Ex-presidente da Federação Latino-Americana de Endocrinologia (FELAEN). Ex-presidente da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Ex-vice-presidente da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD).

### **Ney Cavalcanti**

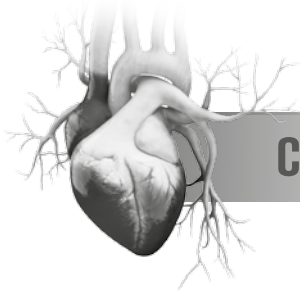
Ex-professor regente da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco (FCM-UPE). Coordenador de Pesquisas Clínicas do Instituto de Endocrinologia de Pernambuco. *Fellow* em Endocrinologia e Diabetes pelo Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Oxford University, UK.

### **Raul Dias Santos**

Professor Associado do Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Diretor da Unidade Clínica de Lípidos do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP. Médico pesquisador do Hospital Israelita Albert Einstein.

2019 © Annuaire Editora Científica. Todos os direitos reservados.

2019 © Clannad Editora Científica. Todos os direitos reservados.



## Colaboradores

### ***Adriana Costa e Forti***

Especialista em Endocrinologia pela Associação Médica Brasileira (AMB) e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Doutora em Endocrinologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Professora titular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (FM-UFC). Diretora do Centro Integrado de Diabetes e Hipertensão do Ceará (CIDH-CE).

### ***Alexander K. Benchimol***

Médico/Pesquisador do Departamento de Endocrinologia da Escola Médica de Pós-Graduação da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-RJ) e do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione do Rio de Janeiro (IEDE-RJ).

### ***Alexandre de Matos Soeiro***

Médico Assistente da Unidade Clínica de Emergência do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HC-FMUSP).

### ***Amaro Gusmão***

Médico Assistente do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE).

### ***Amélio F. Godoy Matos***

Doutor em Fisiopatologia Clínica e Experimental pela Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ). Ex-chefe do Serviço de Metabologia do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione do Rio de Janeiro (IEDE-RJ). Professor de Pós-graduação em Endocrinologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-RJ).

### ***Ana Paula Marte***

Doutora em Cardiologia pela Universidade de São Paulo (USP). Médica Assistente da Unidade Clínica de Dislipidemias do Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP).

### ***Andrei C. Sposito***

Professor Titular da Disciplina de Cardiologia. Coordenador do Laboratório de Biologia Vascular e Aterosclerose (Aterolab). Coordenador do Brazilian Heart Study Group.

### ***Antonio Carlos Terario***

Professor Livre-docente de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Doutor em Endocrinologia pela FMUSP. Diretor da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD).

### ***Antonio Carlos Pereira Barretto***

Professor Associado do Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Diretor do Serviço de Prevenção e Reabilitação do Instituto do Coração (InCor).

### ***Artur Beltrame Ribeiro***

Professor Titular de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Presidente da Fundação Oswaldo Ramos – Hospital do Rim e Hipertensão.



### ***Bianca de Almeida Pititto***

Mestre em Endocrinologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Doutora e Pós-doutora pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP). Médica do Departamento de Medicina Preventiva da Unifesp.

### ***Breno Almeida Cavalcanti Silva***

Especialização em Endocrinologia e Metabologia pela Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (SCMBH). Pós-graduação em Medicina do Esporte pela Universidade Veiga de Almeida do Rio de Janeiro (UVA-RJ).

### ***Bruna Burkhardt Costi***

Residência em Endocrinologia pelo Hospital Agamenon Magalhães/Sistema Único de Saúde de Pernambuco (SUS-PE). Mestranda em Ciências da Saúde pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco (FCM-UPE).

### ***Carlos Botelho***

Representante da Comissão de Novos Valores da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM).

### ***Carlos Eduardo Barra Couri***

Doutor em Ciências Médicas pela Universidade de São Paulo (USP). Endocrinologista. Pesquisador da equipe de Transplante de Células-tronco do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP).

### ***Carlos Henrique Del Carlo***

Doutor em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico Assistente do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP (InCor-HC-FMUSP). Preceptor do Serviço de Cardiologia do Hospital Santa Marcelina (HSM).

### ***Carlos Vicente Serrano Jr***

Pós-doutor pela John Hopkins University, USA. Professor associado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Diretor da Unidade Clínica de Aterosclerose do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP (InCor-HC-FMUSP).

### ***Clarice Freitas Vilar***

Graduanda da Faculdade de Medicina de Olinda (FMO) em Pernambuco.

### ***Conceição Chaves de Lemos***

Mestre e Doutora em Nutrição pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Especialista em Nutrição Clínica pela UFPE. Professora Adjunta IV da UFPE. Professora do curso de Pós-graduação de Bariátrica da UFPE.

### ***Cristina Figueiredo Sampaio Façanha***

Especialista em Endocrinologia pela Associação Médica Brasileira (AMB) e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Mestre em Saúde Pública pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Médica, pesquisadora e coordenadora do Ambulatório de Diabetes e Gravidez no Centro Integrado de Diabetes e Hipertensão do Ceará (CIDH-CE). Professora da Faculdade de Medicina do Centro Universitário Unichristus.

### ***Daniela Coelho***

Mestre em Neuroendocrinologia pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Especialista em Endocrinologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Residência em Endocrinologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF) e em Endocrinologia Pediátrica pelo Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione do Rio de Janeiro (IEDE-RJ). Médica Assistente do Instituto de Endocrinologia de Pernambuco.

### ***Erika P. Guedes***

Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), em Pediatria pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e em Endocrinologia Pediátrica pela SBEM e SBP. Mestre e Doutora em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Professora da Faculdade de Medicina da Universidade de Rio Verde (UniRV). Membro do Departamento de Obesidade da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), biênio 2018/2019.

### ***Francisco Antonio Helfenstein Fonseca***

Professor Adjunto Livre-docente da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

### ***Gabriela Polisel Gonçalves***

Residência em Endocrinologia do Hospital Universitário Onofre Lopes da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (HUOL-UFRN).

### ***Íkaro Breder***

Pesquisador do Brazilian Heart Study Group. Endocrinologista pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

### ***Isis Mesquita Faria***

Graduada pela Universidade Estácio de Sá. Pós-graduada pelo Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione do Rio de Janeiro (IEDE-RJ).

### ***Isis Tande da Silva***

Doutora em Ciências pelo Programa de Nutrição em Saúde da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP).

### ***Ivan C. Cruz***

Residência em Endocrinologia e Metabologia pelo Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione do Rio de Janeiro (IEDE-RJ). Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Mestre em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

### ***João Eduardo Nunes Salles***

Professor da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP).

### ***José Egídio Paulo de Oliveira***

Professor Titular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Professor Emérito da UFRJ.

### ***Josivan Gomes de Lima***

Endocrinologista. Professor Adjunto da Disciplina de Endocrinologia do Hospital Universitário Onofre Lopes da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

### ***Juliana dos S. Paula***

Especialista em Endocrinologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Mestre em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

### ***Laércio Joel Franco***

Professor Titular Sênior do Departamento de Medicina Social da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP).

### **Lucia Helena Coelho Nobrega**

Médica endocrinologista e chefe da residência em Endocrinologia do Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL).

### **Lúcia Helena Corrêa Lima**

Endocrinologista e Preceptora da Residência em Clínica Médica do Hospital Getúlio Vargas, Recife/PE.

### **Lucia Helena de Oliveira Cordeiro**

Doutora e Mestre pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Fellow em Endocrinologia e Diabetes pelo Oxford Centre for Diabetes and Metabolism, Oxford University, UK. Professora da UFPE.

### **Luciana Ansaneli Neves**

Professora Associada da Disciplina de Endocrinologia na Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (FM-UnB). Chefe da Unidade de Endocrinologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB).

### **Luciano Albuquerque**

Médico endocrinologista. Mestre em Neurociências pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), com Título de Especialista conferido pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Presidente da SBEM, regional Pernambuco, biênio 2019-2020.

### **Lucio Vilar**

Professor Associado e Coordenador da Disciplina de Endocrinologia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Chefe do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da UFPE (HC-UFPE).

### **Luiz Antônio Machado César**

Livre-docente em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Professor Associado da Disciplina de Cardiologia da FMUSP. Diretor do Núcleo de Doença Coronária do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP (InCor-HC-FMUSP).

### **Luiz Aparecido Bortolotto**

Diretor da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor). Professor Livre-docente do Departamento de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

### **Luiz Felipe Rodrigues dos S. Carvalho**

Médico Assistente da Disciplina de Cardiologia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

### **Marcio Hiroshi Miname**

Doutor em Ciências pela Universidade de São Paulo (USP). Professor Colaborador da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP). Médico Assistente da Unidade Clínica de Dislipidemias do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP (InCor-HC-FMUSP). Médico do Check-up do Hospital Sírio-Libanês.

### **Marcos Tambascia**

Professor de Endocrinologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

### **Marcus B. Gaz**

Cardiologista. Ex-médico Preceptor da Cardiologia Clínica do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HC-FMUSP).

### **Maria Amazonas**

Especialista em Endocrinologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Coordenadora do Serviço de Endocrinologia (Real Endocrinologia) do Real Hospital Português do Recife. Preceptora da Residência de Clínica Médica do Real Hospital Português do Recife.

### ***Maria Cristina de Oliveira Izar***

Professora Afiliada Livre-docente da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

### ***Maria da Conceição Freitas***

Especialista em Endocrinologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Endocrinologista e Preceptora da Residência em Clínica Médica do Hospital Getúlio Vargas, Recife/PE.

### ***Marília Izar Helfenstein Fonseca***

Médica endocrinologista. Doutoranda da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP).

### ***Mayara Peres Barbosa***

Mestre em Endocrinologia e Metabologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

### ***Melanie Rodacki***

Mestre e Doutora em Nutrologia e Diabetes pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da UFRJ (FMUFRJ).

### ***Mônica de Aguiar Medeiros***

Doutora em Ciências da Saúde pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP). Médica Assistente dos ambulatórios de Cirurgia Bariátrica, Obesidade, Diabetes e Síndrome Metabólica.

### ***Mônica Oliveira***

Preceptora da Residência de Endocrinologia e Metabologia do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira de Pernambuco (IMIP-PE). Presidente do Departamento de Endocrinologia Feminina e Andrologia da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), biênio 2019-2020. Mestre em Medicina Interna pela Universidade de Pernambuco (UPE).

### ***Nilson Tavares Poppi***

Doutor em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico Assistente da Unidade de Doença Coronária Crônica do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP (InCor-HC-FMUSP).

### ***Oswaldo Kohlmann Jr***

Professor Associado da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

### ***Otávio Rizzi Coelho***

Chefe da Unidade Coronária do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-Unicamp).

### ***Raíssa Lyra***

Professora de Endocrinologia da Faculdade de Medicina de Olinda (FMO). Médica Assistente do Instituto de Endocrinologia de Pernambuco.

### ***Rebecca Peixoto***

Doutora em Nutrição pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Mestre em Nutrição pela UFPE. Especialista em Nutrição Clínica pelo Hospital das Clínicas da UFPE (HC-UFPE). Especialista em Nutrição Esportiva pela VV/UNICSUL.

### ***Renan Magalhães Montenegro Jr***

Endocrinologista titulado pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) e pelo MEC. Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC). Coordenador do Ambulatório de Diabe-

tes, Dislipidemia, Obesidade e Síndrome Metabólica do Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Walter Cantídio (UFC). Pesquisador Bolsista Produtividade em Pesquisa do CNPq. INCT Obesidade e Diabetes. Doutor em Ciências Médicas pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP).

### **Rodrigo Mendes de Carvalho**

Residência em Pediatria pelo Instituto Fernandes Figueira/FioCruz (IFF/FioCruz). Endocrinologista pelo Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione do Rio de Janeiro (IEDE-RJ).

### **Rodrigo O. Moreira**

Doutor em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Médico colaborador do Ambulatório de Dislipidemia do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione do Rio de Janeiro (IEDE-RJ). Professor da Disciplina de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Presidente Antônio Carlos (FAME/UNIPAC) de Juiz de Fora/MG. Chefe da Disciplina de Saúde do Adulto e do Idoso da Faculdade de Medicina de Valença (FMV). Presidente da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), biênio 2019-2020.

### **Sandra Roberta Gouvea Ferreira Vivolo**

Professora Titular do Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSC-USP).

### **Saulo Cavalcanti da Silva**

Professor Emérito da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG). Preceptor da Residência Médica em Endocrinologia da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (SCMBH). Diretor da Federação Latino-Americana de Endocrinologia (FELALEN). Delegado no Brasil da Associação Latino-Americana de Diabetes (ALAD).

### **Sérgio Vencio**

Mestrado e Doutorado pela Universidade Federal de Goiás (UFG). Editor-chefe da Diabetology and Metabolic Syndrome. Diretor médico do Laboratório DASA. Pesquisador principal do Instituto de Ciências Farmacêuticas.

### **Silmara Aparecida de Oliveira Leite**

Doutora em Ciências Médicas pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). International Fellowship em Diabetes (IDC-MN), USA. Diretora Clínica do Centro de Pesquisas Cline Research Center.

### **Suelen do Carmo Vieira**

Médica endocrinologista. Subinvestigadora da Cline Research Center.

### **Thiago Quinaglia A. C. Silva**

Médico Assistente da Disciplina de Cardiologia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

### **Thomaz Cruz**

Livre-docente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (FM-UFBA). Especialista em Endocrinologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM).

### **Wellington Santana da Silva Jr**

Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Doutor em Ciências pelo Programa de Fisiopatologia Clínica e Experimental da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (FISCLINEX - UERJ - Conceito Capes 7). Professor da Disciplina de Endocrinologia do Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão (UFMA). Presidente da Comissão de Valorização de Novas Lideranças da SBEM, biênio 2019/2020.



## Apresentação

*Diabetes mellitus: uma abordagem cardiovascular* é uma obra atualizada de referência interdisciplinar para consulta prática, abrangente e didática, focada nos complexos desafios que envolvem o paciente com diabetes *mellitus* no contexto das doenças cardiovasculares.

Apresentamos uma variedade de temas relevantes e essenciais, com conteúdo relativo à epidemiologia, fisiopatologia, prevenção e terapêutica do diabetes, e as comorbidades cardiovasculares.

Em 31 capítulos, são discutidos aspectos envolvendo pacientes diabéticos pertinentes à hipertensão arterial, dislipidemia, eventos coronarianos, mecanismos das complicações macrovasculares, revascularização miocárdica, cardiomiopatia diabética, bem como estudos clínicos de segurança e eficácia dos novos antidiabéticos.

Agradecemos a todos os expoentes especialistas da Endocrinologia, da Cardiologia, da Nefrologia e também de outras áreas, das principais instituições acadêmicas brasileiras, pelo empenho dedicado à construção desta publicação, a qual acreditamos ser uma fonte científica inestimável para especialistas interessados no assunto.

Organizadores

2019 © Clannad Editora Científica. Todos os direitos reservados.

2019 © Clannad Editora Científica. Todos os direitos reservados.

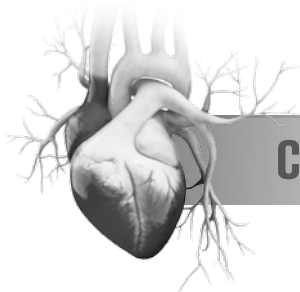


# Sumário

<b>Capítulo 1</b> – Definição, diagnóstico e classificação dos distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono.....	17
<b>Capítulo 2</b> – Diabetes: aspectos epidemiológicos .....	27
<b>Capítulo 3</b> – Fisiopatologia do diabetes tipo 2: patogênese do pâncreas e resistência insulínica.....	39
<b>Capítulo 4</b> – Reabsorção renal de glicose: da fisiologia à fisiopatologia no diabetes .....	62
<b>Capítulo 5</b> – Prevenção do diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 .....	71
<b>Capítulo 6</b> – Tratamento do diabetes <i>mellitus</i> adulto: alvos glicêmicos e diretrizes conforme sociedades médicas.....	88
<b>Capítulo 7</b> – Abordagem geral no tratamento do diabetes.....	98
<b>Capítulo 8</b> – Terapia nutricional do diabetes.....	121
<b>Capítulo 9</b> – Atividade física e diabetes.....	132
<b>Capítulo 10</b> – Sulfonilureias e acarbose: tratamento do diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	147
<b>Capítulo 11</b> – Metformina: tratamento do diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	163
<b>Capítulo 12</b> – Tiazolidinedionas: tratamento do diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	181
<b>Capítulo 13</b> – Tratamento baseado em GLP-1: inibidores da DPP-4 (IDPP-4) e agonistas do receptor de GLP-1 (ARGLP-1).....	191
<b>Capítulo 14</b> – Inibidores do SGLT2: tratamento do diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	200
<b>Capítulo 15</b> – Insulinoterapia no diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	210
<b>Capítulo 16</b> – Terapia combinada no diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	228
<b>Capítulo 17</b> – Síndrome metabólica: do diagnóstico ao tratamento .....	238
<b>Capítulo 18</b> – Síndrome metabólica e doenças aterotrombóticas.....	263
<b>Capítulo 19</b> – Aspectos epidemiológicos da doença cardiovascular no diabetes <i>mellitus</i> .....	274
<b>Capítulo 20</b> – Mecanismos das complicações macrovasculares.....	285
<b>Capítulo 21</b> – Hipoglicemia e doença cardiovascular .....	291
<b>Capítulo 22</b> – Estudos clínicos de segurança e eficácia dos novos antidiabéticos.....	299
<b>Capítulo 23</b> – Avaliação do risco cardiovascular no diabético assintomático.....	308
<b>Capítulo 24</b> – Dislipidemia diabética, redução do colesterol LDL e prevenção do risco cardiovascular.....	319
<b>Capítulo 25</b> – Ácido acetilsalicílico e outros antiplaquetários na prevenção cardiovascular no diabetes.....	326
<b>Capítulo 26</b> – Abordagem do diabético com síndrome isquêmica coronariana aguda.....	341
<b>Capítulo 27</b> – Revascularização miocárdica cirúrgica no diabético: quando realmente faz diferença.....	350
<b>Capítulo 28</b> – Cardiomiopatia diabética e insuficiência cardíaca no portador de diabetes .....	356
<b>Capítulo 29</b> – Hipertensão arterial, seu controle no portador de diabetes e redução do risco macro e microvascular .....	376
<b>Capítulo 30</b> – Nefropatia diabética e doença cardiovascular .....	383
<b>Capítulo 31</b> – Abordagem do diabético hospitalizado: cirurgia e anestesia.....	391



2019 © Clannad Editora Científica. Todos os direitos reservados.



## Capítulo 1

# Definição, diagnóstico e classificação dos distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono

Ruy Lyra  
Ney Cavalcanti  
Daniela Coelho

### Introdução

O diabetes *mellitus* (DM) é uma doença crônica cada vez mais presente, de crescente importância na saúde pública. Segundo dados da International Diabetes Federation (IDF), essa condição afeta aproximadamente 425 milhões de pessoas entre 20 e 79 anos de idade em 2017, com projeção alarmante para 629 milhões de afetados em 2045.

Nesse cenário preocupante, o Brasil ocupa o quarto lugar no *ranking* daqueles com o maior número de diabéticos no mundo. No país, enquanto no final da década de 1980 se estimava a prevalência de DM na população adulta em 7,6%, dados mais recentes apontam para taxas mais elevadas, como, por exemplo, 13,6% em Triunfo (Pernambuco). De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), atualmente, o número estimado de pacientes portadores de diabetes no Brasil é de 17 milhões.

As complicações associadas à doença comprometem a produtividade, a qualidade de vida e a sobrevivência dos indivíduos. Além disso, o DM acarreta altos custos para o controle metabólico e tratamento das complicações, ocasionando o impacto socioeconômico. Veja alguns exemplos da importância dessa doença:

- A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que a glicemia elevada seja o terceiro fator, em importância, da causa de mortalidade prematura, superada apenas pela pressão arterial aumentada e pelo consumo de tabaco;
- Portadores de diabetes representam cerca de 30% dos pacientes que se internam em unidades intensivas coronarianas com dor precordial;
- O DM é a principal causa de amputações de membros inferiores e cegueira adquirida;
- As pessoas com diabetes compõem cerca de 32% dos que ingressam em programas de diálise;
- Dados brasileiros de 2011 mostram que as taxas de mortalidade por DM (por 100 mil habitantes) apresentam importante incremento com o progredir da idade, variando de 0,5 para a faixa etária de 0 a 29 anos a 223,8 para a de 60 anos ou mais.

Diante desse cenário, o benefício da adoção de medidas eficazes na prevenção do DM e do diagnóstico precoce dessa condição é incontestável, visando reduzir o impacto desfavorável sobre a morbimortalidade desses pacientes.

## Definição

O DM representa um grupo de doenças metabólicas que se caracterizam por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção e/ou na ação insulínica. A hiperglicemia é frequentemente acompanhada por dislipidemia, hipertensão arterial (HA) e disfunção endotelial. As consequências dessa doença, em longo prazo, resultam de alterações micro e macrovasculares, que podem levar a disfunção de diversos órgãos, como olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos. As complicações crônicas incluem: retinopatia, com potencial perda visual progressiva; nefropatia, com possibilidade de evolução para insuficiência renal; neuropatia periférica, com risco de desenvolvimento de úlceras de pé diabético, amputações e artropatia de Charcot; neuropatia autonômica, com sintomas gastrointestinais, geniturinários, sexuais e cardiovasculares; por fim, doenças aterotrombóticas, com comprometimento cardiovascular, cerebrovascular e vascular periférico.

A variação no desenvolvimento e no tipo de DM é consequência de uma série de mecanismos patogênicos, que incluem desde a destruição autoimune das células betapancreáticas até anormalidades na ação ou na resistência periférica à ação da insulina.

Os sintomas decorrentes de hiperglicemia acentuada incluem perda de peso (algumas vezes com polifagia), poliúria e polidipsia. Pode haver suscetibilidade a determinadas infecções e até mesmo sua recorrência.

## Classificação e apresentação

A classificação recomendada pelas mais diversas sociedades incorpora o conceito de estágios clínicos de DM. Esses estágios incluem desde a normoglicemia, a tolerância diminuída à glicose (TDG), a glicemia de jejum alterada (GJA) e até o quadro de diabetes *per se* (Quadro 1.1). A classificação proposta pela OMS, pela American Diabetes Association (ADA) e pela SBD inclui 4 classes clínicas: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de DM e diabetes *mellitus* gestacional (DMG). A classificação baseia-se na etiologia do DM, tendo como componentes mais prevalentes o DM1 e, sobretudo, o DM2.

Quadro 1.1. Classificação do DM

<b>Tipo 1:</b> destruição da célula beta, geralmente ocasionando deficiência absoluta de insulina, de natureza autoimune ou idiopática.
<b>Tipo 2:</b> varia entre a predominância de resistência insulínica com relativa deficiência de insulina a um defeito essencialmente secretório, com ou sem resistência insulínica.
<b>Diabetes gestacional:</b> diagnosticado, sobretudo, no segundo ou terceiro trimestres de gestação, sem diagnóstico de diabetes prévio à gestação.
<b>Outros tipos específicos:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Doenças do pâncreas exócrino;</li><li>• Endocrinopatias;</li><li>• Induzidos por fármacos e agentes químicos;</li><li>• Infecções;</li><li>• Diabetes neonatal;</li><li>• Síndromes diabéticas monogênicas (MODY).</li></ul>

Adaptado de American Diabetes Association, 2012.

O DM1 corresponde a 5 a 10% dos casos de diabetes, resultando, primariamente, da destruição celular autoimune das células betapancreáticas. Em alguns casos, entretanto, o quadro imunológico não é detectado, e a destruição pancreática não tem etiologia conhecida. Indivíduos que têm maior propensão ao desenvolvimento dessa doença podem ser identificados pelos testes sorológicos, que sinalizam um processo autoimune nas células betapancreáticas, bem como por meio de marcadores genéticos. Na maioria dos casos, a destruição dessas células é mediada por autoimunidade. Quando há positividade na pesquisa autoimune, classifica-se a doença como DM tipo 1A. Entretanto, existem casos em que não há evidências de processo autoimune, sendo, portanto, referidos como forma idiopática de DM1 ou tipo 1B. Os marcadores de autoimunidade são os autoanticorpos anti-insulina (IAA), anticorpos anti-ilhota (ICA) antidescarboxilase do ácido glutâmico (GAD 65), antitirosina-fosfatases e antitransportador de zinco (Znt). Esses anticorpos podem estar presentes meses ou anos antes do diagnóstico clínico, ou seja, na fase pré-clínica da doença e, em até 90% dos indivíduos, quando se detecta hiperglicemia. Além do componente autoimune, o DM1 apresenta intensa associação a determinados genes do sistema antígeno leucocitário humano (HLA), alelos que podem suscitar o desenvolvimento da doença ou proteger contra ela, como DR3 e DR4.

O DM1 apresenta deficiência absoluta da secreção insulínica, tendo diagnóstico imediato após sua instalação e sendo frequentemente observado em crianças e adolescentes, embora também possa se iniciar na idade adulta. Sobre tudo em crianças e adolescentes, a primeira manifestação da doença pode ser a cetoacidose diabética. A taxa de destruição das células betapancreáticas é variável e, em geral, é mais rápida entre as crianças e os adolescentes. A forma lentamente progressiva ocorre em adultos, sendo referida como diabetes autoimune latente do adulto (LADA, em inglês, ou *latent autoimmune diabetes in adults*). Uma vez presente o processo autoimune nesses pacientes, há maior propensão a outras doenças autoimunes, como doença de Graves, tireoidite de Hashimoto, doença de Addison, vitiligo, doença celíaca, entre outras.

A ADA propõe 3 estágios evolutivos para o DM1 autoimune, com base nos níveis glicêmicos e na sintomatologia. No estágio 1, há normoglicemia e ausência de sintomas, apesar da presença de anticorpos. No estágio 2, há disglucemia com níveis glicêmicos alterados, compatíveis com pré-diabetes, ausência de sintomas e anticorpos positivos. No estágio 3, ocorre hiperglicemia evidente e de início recente com critérios clássicos para diagnóstico de DM, sintomas e anticorpos presentes.

O DM2 decorre, em geral, de graus variáveis de deficiência relativa de secreção e resistência insulínicas. O diagnóstico, na maioria dos casos, é feito a partir dos 35 a 40 anos, embora possa ocorrer precocemente, até mesmo durante a adolescência. É responsável por em torno de 90% de todos os casos de diabetes. A maioria de seus portadores apresenta sobrepeso ou obesidade, o que por si só já causa algum grau de resistência insulínica. Mesmo pacientes não obesos, pelos critérios ponderais tradicionais, podem apresentar deposição elevada de gordura abdominal, a qual, por sua vez, leva a maior propensão para resistência à insulina. A complicação aguda de maior incidência nesses pacientes é o estado hiperosmolar não cetótico; no entanto, sobretudo na presença de infecções graves, pode haver cetoacidose diabética. Pelo menos inicialmente, os portadores de DM2 não necessitam do uso de insulina para sobreviver.

Existem várias e diferentes causas para DM2. Embora a etiologia específica não seja totalmente conhecida, não ocorre destruição autoimune completa ou quase completa das células betapancreáticas. Essa forma de diabetes, em geral, cursa sem o devido diagnóstico por muitos

anos, uma vez que sua evolução é lenta e gradual, com sintomas inicialmente leves ou até mesmo imperceptíveis. A despeito de sua evolução lenta, esses indivíduos apresentam risco elevado para o desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares. Esse tipo de diabetes ocorre principalmente em pacientes com sobrepeso ou obesidade, com histórico familiar de DM2 e DMG, bem como nos portadores de hipertensão ou dislipidemia (Quadro 1.2). A genética nesse subtipo de DM é complexa e não claramente definida.

Quadro 1.2. Fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes tipo 2

• Pré-diabetes;
• Raça/etnia de alto risco para DM (negros, hispânicos ou índios Pima);
• História de doença cardiovascular;
• Colesterol HDL < 35 mg/dL e/ou triglicérides > 250 mg/dL;
• Síndrome de ovários policísticos;
• Acanthose <i>nigricans</i> ;
• Idade ≥ 45 anos;
• História familiar de DM (pais, filhos e irmãos);
• Excesso de peso (índice de massa corporal [IMC] ≥ 25 kg/m <sup>2</sup> );
• Sedentarismo;
• HA;
• DMG prévio;
• Macrosomia ou história de abortos de repetição ou mortalidade perinatal;
• Uso de fármacos hiperglicemiantes (por exemplo, corticosteroides, tiazídicos, betabloqueadores).

Adaptado de Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018.

A categoria “outros tipos de DM” contém diversas formas, com diferentes etiologias. Pertencem a essa classificação formas bem menos comuns de DM, cujos defeitos ou processos causadores podem ser identificados. A apresentação clínica desse grupo é bastante variada e depende da alteração de base. Os subgrupos que fazem parte dessa categoria são apresentados a seguir.

### **Defeitos genéticos na função das células betapancreáticas**

Grupo de distúrbios que se caracteriza pela presença de anormalidades genéticas únicas, ou seja, defeitos monogênicos, porém distintas entre si e descritas sob a denominação de *Maturity Onset Diabetes of the Young* (MODY). São clínica e geneticamente heterogêneos, e pelo menos 13 subtipos de MODY já foram identificados, decorrentes de mutações em diferentes genes. Os subtipos têm diferenças em idade de apresentação da doença, padrão de hiperglicemia, resposta ao tratamento e manifestações extrapancreáticas associadas. As causas mais comuns de MODY são derivadas de mutações nos genes HNF1A (MODY 3) e GCK (MODY 2). Pacientes portadores de MODY têm como característica o início precoce da hiperglicemia, em geral antes dos 25 anos. O estado hiperglicêmico não cetótico é relacionado a defeitos na secreção de insulina, embora também possam ser observadas alterações mínimas na ação insulínica. São condições herdadas, com padrão autossômico dominante.

Outras alterações genéticas estão ligadas a alterações da função das células betapancreáticas, porém não são enquadradas no grupo MODY, mas subdivididas em mutações pontuais no DNA mitocondrial e anormalidades que determinam a inabilidade em converter pré-insulina em insulina. A mutação no DNA mitocondrial mais comum ocorre na posição 3.243 no RNAt do gene da leucina; por outro lado, anormalidades genéticas que resultam na incapacidade de conversão da pró-insulina em insulina têm sido identificadas em poucas famílias, com um padrão de herança autossômico dominante. Usualmente a alteração glicêmica nesses casos é pouco expressiva.

### ***Defeitos genéticos na ação insulínica***

São alterações genéticas raras que levam a modificações nos receptores e/ou na própria molécula de insulina, comprometendo diretamente a sua ação e estabelecendo um estado de resistência à insulina. A hiperinsulinemia decorrente dessa disfunção pode ser acompanhada de quadro glicêmico variado, desde uma hiperglicemia modesta até um diabetes severo. Esses defeitos podem estar associados à acantose *nigricans* em alguns indivíduos ou, ainda, obesidade, ovários policísticos e esterilidade em mulheres. No passado, essa síndrome era denominada síndrome de resistência à insulina tipo A. O leprechaunismo e a síndrome de Rabson-Mendenhall são doenças pediátricas que apresentam mutações no gene do receptor da insulina, levando a alterações na sua função e sendo acompanhadas de resistência insulínica extrema.

### ***Doenças do pâncreas exócrino***

Incluem qualquer processo que agride o pâncreas ou remova tecido pancreático resultando em diabetes. O dano ao parênquima pancreático deve ser extenso para determinar o estado hiperglicêmico. Entre as possíveis causas, encontram-se trauma pancreático, pancreatite, infecções, pancreatectomia, carcinoma pancreático, hemocromatose e fibrose cística. O adenocarcinoma é uma doença que, diferentemente das citadas, pode determinar um estado hiperglicêmico sem que necessariamente haja acometimento extenso do parênquima pancreático.

### ***Endocrinopatias***

Vários hormônios, como epinefrina, glucagon, cortisol e o hormônio do crescimento (GH) antagonizam a ação insulínica. Qualquer disfunção que provoque liberação excessiva de um ou mais desses hormônios pode determinar hiperglicemia. Doenças como acromegalia, glucagonoma, síndrome de Cushing e feocromocitoma também podem causar diabetes. Isso geralmente ocorre em indivíduos com defeitos preexistentes na secreção insulínica, sendo a hiperglicemia, em geral, resolvida quando a doença de base é controlada. Somatostatina e aldosterona induzidos por hipocalemia podem desencadear diabetes, sendo esse quadro explicado, pelo menos em parte, pela inibição da secreção insulínica. Uma vez retirado o tumor, a hiperglicemia quase sempre é revertida.

### ***Diabetes induzido por fármacos/toxinas***

Um grande número de fármacos pode interferir diretamente no metabolismo glicídico. Mecanismos de ação incluem diminuição da secreção insulínica, aumento da produção

hepática de glicose ou, ainda, desenvolvimento de resistência à ação insulínica. Essas substâncias não causam diabetes por si só, mas podem precipitar o quadro hiperglicêmico em portadores de resistência insulínica. Entre elas, podem ser citados betabloqueadores, diuréticos tiazídicos em altas doses, inibidores da protease, tacrolimo, ciclosporinas e alguns antipsicóticos. Certas toxinas, como a vacor (um veneno para ratos), bem como a pentamidina intravenosa, podem destruir permanentemente as células betapancreáticas. Outros fármacos ou hormônios usados na prática clínica também podem induzir hiperglicemia, como glicocorticoides em doses farmacológicas e o ácido nicotínico, sobretudo o de liberação rápida.

### **Infecções**

Algumas infecções virais podem estar envolvidas na evolução de DM pela agressão direta às células betapancreáticas ou, hipoteticamente, por induzir resposta autoimune. É possível que portadores de rubéola congênita apresentem quadro de diabetes, entretanto a maioria possui HLA e marcadores imunes característicos do DM1. A hepatite crônica correlaciona-se com aumento da incidência de DM, porém não se sabe ao certo se há uma relação causa/efeito. Vírus *coxsackie* B, citomegalovírus, adenovírus e parotidite têm sido implicados na indução de alguns casos de DM.

### **Diabetes relacionado a formas incomuns de autoimunidade**

Existem duas síndromes ligadas ao distúrbio no metabolismo dos carboidratos que têm como fundamento a autoimunidade e, por suas características próprias, não foram descritas em outros grupos. A síndrome *Stiff-Man* é uma doença autoimune do sistema nervoso central (SNC), caracterizada por rigidez muscular progressiva e espasmos dolorosos envolvendo a musculatura axial, com importante comprometimento da marcha. Os pacientes geralmente apresentam altas titulações do anticorpo anti-GAD, e um terço deles desenvolve DM. A segunda síndrome relaciona-se à presença de anticorpos contra os receptores da insulina. Esses anticorpos ligam-se aos receptores de insulina, podendo desempenhar função agonista ou antagonista à da insulina e, portanto, induzindo hipo ou hiperglicemia. Eles podem ser encontrados em portadores de lúpus eritematoso sistêmico (LES) ou outras doenças autoimunes e, em alguns indivíduos com resistência insulínica importante, podem estar associados à acantose *nigricans*. No passado, essa condição clínica era conhecida como resistência insulínica tipo B.

### **Outras síndromes genéticas relacionadas ao diabetes**

Além dos defeitos genéticos já descritos, algumas síndromes genéticas raras têm sido associadas ao desenvolvimento de diabetes. Entre elas, podem ser citadas as síndromes de Down, de Klinefelter, de Turner e de Wolfram. Esta última, com padrão de herança autossômico recessivo, caracteriza-se por DM em decorrência da deficiência de insulina e da ausência de células betapancreáticas na autópsia. Cursa ainda com diabetes *insipidus*, hipogonadismo, atrofia ótica e surdez. Outras manifestações presentes incluem hidronefrose e disfunção cerebelar.

Quanto ao DMG, trata-se de qualquer intolerância à glicose, de magnitude variável, com início ou diagnóstico durante a gestação. Entretanto, aquelas pacientes de alto risco e que na consulta inicial de pré-natal já preenchem os critérios para diabetes fora da gestação não são

classificadas como DMG, mas como DM. Similar ao DM2, o DMG associa-se tanto a resistência à insulina como à diminuição da função das células beta. O DMG ocorre em 1 a 14% de todas as gestações, dependendo da população estudada, e relaciona-se com aumento de morbidade e mortalidade perinatais. No Brasil, cerca de 7% das gestações são complicadas pela hiperglicemia gestacional. Na maioria dos casos, há reversão para a tolerância normal após a gravidez, porém há de 10 a 63% de risco de desenvolver DM2 entre 5 e 16 anos após o parto. A deterioração glicêmica ocorre, geralmente, a partir do terceiro trimestre de gravidez.

## Pré-diabetes e diagnóstico

Classifica-se como pré-diabetes a condição na qual os valores glicêmicos estão acima dos valores de referência, mas ainda abaixo dos valores diagnósticos de DM. Nessa fase, já existem alterações fisiopatológicas como a resistência à insulina, e, na ausência de medidas de combate aos fatores de risco modificáveis, evolui frequentemente para a doença clinicamente manifesta.

A presença do pré-diabetes estabelece maior risco de progressão, não só para o DM2, como também potencializa o risco para doenças cardiovasculares (DCV). Os critérios diagnósticos desse estágio, de acordo com a SBD, estão no Quadro 1.3 e na Tabela 1.1. Em julho de 2009, foi proposta a utilização de hemoglobina glicada (HbA1c) como critério de diagnóstico para o DM. A alegação é que a medida da HbA1c avalia o grau de exposição à glicemia durante o tempo, e os valores se mantêm estáveis. Hoje já se faculta a utilização da HbA1c para o diagnóstico no Brasil, desde que o método usado seja validado pelo National Glycohemoglobin Standardization Program.

Para o diagnóstico, os procedimentos recomendados passam por medida da glicose no soro ou plasma, jejum de 8 a 12 horas e, quando necessário, teste de tolerância à glicose oral (TTGO), utilizando 75 g de glicose anidra ou 82,5 g de dextrosol por via oral. No TTGO se recomenda a dosagem glicêmica nos momentos 0 e 120 minutos após a ingestão de glicose ou dextrosol. A determinação glicêmica é feita preferencialmente no plasma, e o sangue, coletado em tubo com fluoreto de sódio. Caso não seja possível esse procedimento, determina-se a glicose logo após a coleta ou mantém-se o tubo a 4°C por, no máximo, 2 horas. O uso de tiras reagentes de glicemia não é adequado para o diagnóstico do DM.

Os níveis glicêmicos, 2 horas após a glicose anidra, quando alterados, são caracterizados como fator de risco para o desenvolvimento de eventos macrovasculares, mesmo quando a GJ está normal ( $< 100$  mg/dL). Entretanto, a nem todos os indivíduos se indica esse teste; somente nas seguintes situações, conforme a SBD:

- Glicose plasmática de jejum  $\geq 100$  mg/dL e  $< 126$  mg/dL;
- Glicose plasmática  $< 100$  mg/dL e na presença de 2 ou mais fatores de risco para DM (Quadro 1.2) nos indivíduos com idade  $\geq 45$  anos.

Quadro 1.3. Valores de glicemia plasmática (mg/dL) e HbA1c para o diagnóstico de DM e pré-diabetes

Critérios	Comentários
HbA1c $\geq 6,5\%$ = ou =	O teste deve ser realizado por meio de método rastreável ao método do Diabetes Control and Complications Trial e devidamente certificado pelo National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) – <a href="http://www.ngsp.org">http://www.ngsp.org</a> .



Critérios	Comentários
GJ $\geq$ 126 mg/dL = ou =	O período de jejum deve ser definido como ausência de ingestão calórica por pelo menos 8 horas.
Glicemia 2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose: $\geq$ 200 mg/dL = ou =	Em TTGO, que deverá ser conduzido com a ingestão de uma sobrecarga de 75 g de glicose anidra, dissolvida em água, em todos os indivíduos com GJ entre 100 e 125 mg/dL.
Glicemia ao acaso $\geq$ 200 mg/dL	Em pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia, ou em crise hiperglicêmica.
<b>Importante:</b> a positividade de qualquer um dos parâmetros diagnósticos descritos confirma o diagnóstico de diabetes. Na ausência de hiperglicemia comprovada, os resultados devem ser confirmados com a repetição dos testes.	

Sociedade Brasileira de Diabetes, 2011.

**Tabela 1.1.** Valores de glicose plasmática (mg/dL) e HbA1c (%) para DM e pré diabetes

Categoria	Jejum	2 horas após 75 g de glicose anidra	HbA1c
GJ normal	< 100	< 140	< 5,7
Pré-diabetes ou risco aumentado para diabetes	$\geq$ 100 e < 126*	140 a 199**	5,7 a 6,4
DM	$\geq$ 126	$\geq$ 200	$\geq$ 6,5

Adaptada de Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018.

\* Categoria também conhecida como glicemia de jejum alterada.

\*\* Categoria também conhecida como tolerância diminuída à glicose.

## Resumo do protocolo de avaliação

Uma vez solicitada a GJ, são 3 as possibilidades: GJ < 100 mg/dL (normal), GJ entre 100 e 125 mg/dL e GJ  $\geq$  126 mg/dL. Em caso de GJ < 100 mg/dL, a normalidade glicêmica é estabelecida. Caso a GJ esteja entre 100 e 125 mg/dL, a SBD recomenda a utilização sistemática do TTGO; a partir de então, estabelecem-se 3 possíveis diagnósticos, de acordo com a glicemia de 2 horas após 75 g de glicose anidra, 2 dos quais caracterizando pré-diabetes: GJA (se glicemia pós-glicose < 140 mg/dL), TDG (se glicemia pós-glicose entre 140 e 199 mg/dL) ou diabetes (se glicemia pós-glicose > 200 mg/dL). Se a GJ estiver  $\geq$  126 mg/dL, deve-se realizá-la novamente. Caso se repita o mesmo valor, o diagnóstico de diabetes está confirmado. Se houver uma glicemia casual (a qualquer hora do dia)  $\geq$  200 mg/dL, acompanhada de sintomas clássicos de DM (poliúria, polidipsia e perda inexplicável de peso), o diagnóstico de diabetes está estabelecido. 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.

## Diagnóstico precoce e rastreamento

O rastreamento em massa (população geral) não é recomendado. Deve ser feito seletivamente em indivíduos com 45 anos ou mais, a cada 3 a 5 anos, utilizando a glicemia plasmática

ca de jejum. Sugere-se o rastreamento mais frequente (1 a 3 anos) ou mais precoce (antes dos 45 anos), ou mesmo sua realização com TTGO com 75 g de glicose quando:

- Houver evidência de 2 ou mais componentes da síndrome metabólica (excesso de peso, colesterol HDL baixo, hipertrigliceridemia, HA e doença cardiovascular);
  - Além de idade  $\geq 45$  anos, houver presença concomitante de 2 ou mais fatores de risco;
  - DMG prévio.
- O rastreamento anual, ou até mais frequente, é sugerido nas seguintes condições:
- GJA ou TDG (anual na suspeita de DM2 e mais frequente na de DM1);
  - Presença de complicações compatíveis com DM;
  - HA;
  - Doença coronariana.

## Rastreamento e diagnóstico do diabetes *mellitus* gestacional

Embora as recomendações estabeleçam a necessidade de rastreamento para todas as gestantes, certos fatores sinalizam um baixo risco de desenvolvimento de DMG: idade  $< 25$  anos, IMC normal, ausência de história familiar de DM, de alteração glicêmica prévia e de mau desfecho obstétrico e não ser membro de grupos étnicos com alta prevalência para DM.

O rastreamento para DMG deverá ser realizado na 1ª consulta pré-natal, com exames habituais para o diagnóstico de diabetes. Caso o valor da GJ seja  $> 126$  mg/dL, glicemia 2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose  $\geq 200$  mg/dL, HbA1c  $\geq 6,5\%$  ou glicemia aleatória  $\geq 200$  mg/dL na presença de sintomas (com confirmação feita pela repetição dos exames alterados, na ausência de sintomas), diagnostica-se DM pré-gestacional. Caso a GJ esteja entre  $> 92$  mg/dL e  $< 126$  mg/dL, é feito o diagnóstico de DMG.

Caso a glicemia seja  $< 92$  mg/dL, a gestante deve ser reavaliada entre a 24ª e a 28ª semanas de gestação com teste de sobrecarga oral com 75 g de glicose anidra. A SBD sugere a utilização dos critérios baseados no estudo *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes* (HAPO); o diagnóstico de DMG é estabelecido quando está alterado no mínimo um dos valores a seguir:

- GJ  $\geq 92$  mg/dL;
- Glicemia 1 hora após sobrecarga  $\geq 180$  mg/dL;
- Glicemia 2 horas após sobrecarga  $\geq 153$  mg/dL.

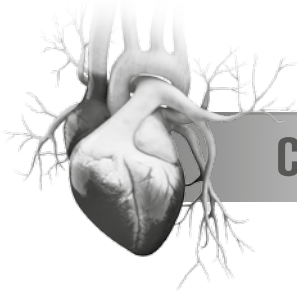
## Conclusões

O pleno conhecimento dos critérios diagnósticos para DM é um passo fundamental para a detecção precoce e precisa dos distúrbios no metabolismo dos carboidratos. As medidas terapêuticas devem ser implementadas de acordo com o grau de alteração glicêmica, visando à minimização de risco para o desenvolvimento de complicações crônicas.

## Bibliografia recomendada

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012;35 Suppl 1:S64-71.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S1-131.

3. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL; Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37(7):2034-54.
4. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018/Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Júnior, Sérgio Vencio. -- São Paulo: Editora Clannad, 2017. Vários autores.
5. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*. 2005;28(1):164-76.
6. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991-2002.
7. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRE, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1964-74.
8. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. <http://www.diabetesatlas.org>.
9. Libman IM, Pietropaolo M, Trucco M, Dorman JS, LaPorte RE, Becker D. Islet cell autoimmunity in white and black children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care*. 1998;21(11):1824-7.
10. Lyra R, Cavalcanti N. *Diabetes mellitus*. 3rd ed. São Paulo: AC Farmacêutica; 2013.
11. Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 years. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care*. 1992;15(11):1509-16.
12. McCulloch DK. Definition and classification of diabetes mellitus-II. In: Rose BD, editor. *UpToDate*. Wellesley: UpToDate; 2012.
13. Moraes SA, Freitas ICM, Gimeno SGA, Modini L. Prevalência de diabetes mellitus e identificação de fatores associados em adultos residentes em área urbana de Ribeirão Preto. São Paulo, Brasil, 2006: Projeto OBEDIARP. *Cad. Saúde Pública*. 2010;26(5):929-41.
14. National Institutes of Health. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. 2013.
15. Rubio-Cabezas O, Hattersley AT, Njolstad PR, Mlynarska W, Ellard S, White N, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15 Suppl 20:47-64.
16. Sociedade Brasileira de Diabetes. Consenso brasileiro sobre diabetes 2002: diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito do tipo 2. Rio de Janeiro: Diagraphic; 2011.
17. Sociedade Brasileira de Diabetes. Algoritmo para o tratamento do diabetes tipo 2 – atualização 2011. Available from: <http://www.nutritotal.com.br/diretrizes/files/230-PosicionamentoSBD2011.pdf>.
18. Spichler ERS, Spichler D, Martins CSF, et al. Diabetic lower extremities amputation. Rio de Janeiro, BR. *Diabetologia*. 1998;41(A 279):90-6.
19. World Health Organization, editor. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization; 2009.



## Capítulo 2

# Diabetes: aspectos epidemiológicos

Laércio Joel Franco  
Suelen do Carmo Vieira

### Introdução

O diabetes *mellitus* (DM) é um importante e crescente problema de saúde para todos os países, independentemente do grau de desenvolvimento. Segundo dados da International Diabetes Federation, estima-se que em 2017 a população mundial com diabetes tenha sido de 425 milhões de pessoas, número que deverá atingir os 629 milhões em 2045. Cerca de 80% desses indivíduos vivem em países em desenvolvimento, nos quais a epidemia tem maior intensidade, com crescente proporção de pessoas afetadas em grupos etários mais jovens, coexistindo com o problema que as doenças infecciosas ainda representam. O número de indivíduos com DM está aumentando devido ao crescimento e envelhecimento populacional, à maior prevalência de obesidade e sedentarismo, bem como à maior sobrevivência dessas pessoas.

Pelo fato de o DM estar associado a maiores taxas de hospitalizações, maior necessidade de cuidados médicos, maior incidência de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, cegueira, insuficiência renal e amputações não traumáticas de membros inferiores, pode-se prever a carga que isso representará, nos próximos anos, para os sistemas de saúde dos países em desenvolvimento, a grande maioria ainda com dificuldades no controle de doenças infecciosas.

A preocupação com a situação apresentada pelo DM atualmente foi suficiente para a realização de uma Assembleia Geral das Nações Unidas, em setembro de 2011, para discutir o tema. Esse fato chama a atenção, pois foi a segunda vez que um assunto relacionado à saúde criou essa necessidade.

### História natural

As tentativas de estudos epidemiológicos para elucidar a história natural e a patogênese do DM estão baseadas apenas na hiperglicemia, apesar da grande variedade de manifestações clínicas e condições associadas. Entretanto, a hiperglicemia isoladamente não responde a todas as questões. Nas últimas décadas, foram acumuladas evidências de que numerosos mecanismos etiologicamente diferentes, como genéticos, ambientais e imunológicos, podem

ter papel importante na patogênese, no curso clínico e no aparecimento de complicações do estado diabético.

Existem evidências de que pessoas com DM mal controlado ou não tratado desenvolvam mais complicações do que aquelas com controle ideal da doença. Não obstante, em algumas circunstâncias, as complicações do DM são encontradas mesmo antes da hiperglicemia – o que indica a grande heterogeneidade desse distúrbio metabólico e ilustra o fato de que ainda não está claro o quanto as complicações crônicas do diabetes são resultantes de hiperglicemia ou de condições associadas, como deficiência de insulina, mudanças da osmolaridade plasmática ou dos tecidos, glicação de proteínas, alterações lipídicas ou da pressão arterial.

Diversos estudos epidemiológicos sugerem uma importante função do ambiente nos períodos iniciais da vida, tanto intrauterino como nos primeiros anos, para a formação dos fundamentos para o desenvolvimento futuro de doenças. Indivíduos com baixo peso ao nascer, por exemplo, apresentam níveis plasmáticos mais elevados de pró-insulina, um indicativo de disfunção da célula beta, bem como maior risco para desenvolvimento futuro de DM2 ou de síndrome metabólica. Estudos mais recentes evidenciam uma relação em forma de “U”, na qual o risco de desenvolver DM2 é maior tanto nos nascidos com baixo peso como naqueles com peso elevado ( $\geq 4$  kg).

Desnutrição fetal e/ou crescimento rápido pós-natal, bem como supernutrição fetal, estão associados a um maior risco de desenvolver DM2 no futuro; a consistência desses achados destaca a necessidade de conhecer melhor os mecanismos pelos quais o risco de doença é “programado” durante o desenvolvimento, tanto intraútero como pós-natal, o que poderá permitir melhorias na saúde da geração atual e das futuras.

## Morbidade

Tanto a frequência de novos casos (incidência) como a de casos existentes (prevalência) são informações importantes para o conhecimento da carga que o diabetes representa ao sistema de saúde. A incidência traduz o risco médio da população em adquirir a doença, além de servir de parâmetro para a avaliação do impacto produzido por medidas de prevenção. A prevalência é um indicador da magnitude da carga atual que a doença representa para os serviços de saúde e para a sociedade, bem como um preditor da futura carga que as complicações crônicas do DM representarão.

Os 10 países com maior número de indivíduos com diabetes para os anos de 2017 e 2045 estão apresentados na Quadro 2.1. As nações que lideram essa lista são China, Índia e Estados Unidos. Há a tendência de alguns países em desenvolvimento avançarem para as primeiras posições e de países industrializados se deslocarem para posições mais baixas nessa lista.

**Quadro 2.1.** Relação dos 10 países com maior número estimado de indivíduos com diabetes em 2017 e 2045

2017			2045		
Classificação	País/território	Número de pessoas com diabetes	Classificação	País/território	Número de pessoas com diabetes
1	China	114,4 milhões (104,1-146,3)	1	Índia	134,3 milhões (103,4-165,2)

Classificação	País/ território	Número de pessoas com diabetes	Classificação	País/ território	Número de pessoas com diabetes
2	Índia	72,9 milhões (55,5-90,2)	2	China	119,8 milhões (86,3-149,7)
3	Estados Unidos	30,2 milhões (28,8-31,8)	3	Estados Unidos	35,6 milhões (33,9-37,9)
4	Brasil	12,5 milhões (11,4-13,5)	4	México	21,8 milhões (11-26,2)
5	México	12 milhões (6-14,3)	5	Brasil	20,3 milhões (18,6-22,1)
6	Indonésia	10,3 milhões (8,9-11,1)	6	Egito	16,7 milhões (9-19,1)
7	Federação Russa	8,5 milhões (6,7-11)	7	Indonésia	16,7 milhões (14,6-18,2)
8	Egito	8,2 milhões (4,4-9,4)	8	Paquistão	16,1 milhões (11,5-23,2)
9	Alemanha	7,5 milhões (6,1-8,3)	9	Bangladesh	13,7 milhões (11,3-18,6)
10	Paquistão	7,5 milhões (5,3-10,9)	10	Peru	11,2 milhões (10,1-13,3)

IDF Diabetes Atlas – 8<sup>th</sup> edition, 2017.

Nos países desenvolvidos, o aumento da prevalência ocorrerá, principalmente, pela contribuição dos indivíduos com diabetes nas faixas etárias mais avançadas, em decorrência do aumento da expectativa de vida e do crescimento populacional, ao passo que, nos países em desenvolvimento, indivíduos de todas as faixas etárias serão atingidos, com destaque para os da faixa etária de 20 a 44 anos, em que a prevalência deverá duplicar.

Existe um consenso internacional de que a frequência do diabetes vem aumentando nas últimas décadas, sendo que o DM2 vem adquirindo características de epidemia. O número de pessoas com a doença, que corresponde a mais de 90% do total de casos, deverá duplicar nos próximos 10 a 25 anos, particularmente nos países em desenvolvimento ou recentemente industrializados.

Embora o aumento da prevalência ocorra sobretudo na população de adultos e idosos, há evidências de que o DM2 também está se tornando mais frequente em crianças e adolescentes, geralmente associado a história familiar, excesso ponderal e resistência insulínica. No Japão, por exemplo, a prevalência de DM na faixa etária de 6 a 15 anos duplicou em um período de 20 anos, tornando-se mais frequente que o DM1 para essa faixa etária. Hoje, nos Estados Unidos, de cada três novos casos de diabetes diagnosticados em adolescentes com menos de 18 anos, um é de DM2, com diferenças acentuadas entre grupos étnicos.

As marcantes diferenças existentes na prevalência do DM entre diversos países e grupos étnicos, mesmo quando os fatores socioeconômicos são considerados, indicam o provável envolvimento de outros fatores.

No Brasil, estudo realizado na comunidade nipo-brasileira mostrou um aumento vertiginoso na prevalência de DM, cuja taxa passou de 18,3%, em 1993, para 34%, em 2000, evidenciando o impacto de alterações do estilo de vida, em particular do padrão alimentar, interagindo com uma provável suscetibilidade genética. Até pouco tempo, a frequência de diabetes na população indígena brasileira era relatada como baixa, entretanto a população indígena Xavante, que vive no estado do Mato Grosso, atualmente está apresentando uma prevalência da ordem de 28,2%, com diferença substancial entre os sexos (18,4% em homens e 40,6% em mulheres). Esse fato tem sido atribuído a uma predisposição genética e às importantes e rápidas modificações em seu estilo de vida.

O estudo multicêntrico sobre a prevalência do diabetes no Brasil, realizado em 9 capitais brasileiras, com população de 30 a 69 anos, é um marco importante no estudo e no dimensionamento dessa doença. Seus resultados têm possibilitado o reconhecimento da importância do diabetes como grave problema de saúde em nosso país.

A Tabela 2.1 apresenta as prevalências, de acordo com as cidades participantes. Pode-se notar que as taxas mais elevadas foram encontradas nas cidades das regiões Sul e Sudeste do Brasil; entretanto, mesmo nas cidades das regiões Norte e Nordeste, a magnitude da prevalência é comparável à de países desenvolvidos. Dados mais recentes apontam para taxas mais elevadas, como 13,5% em São Carlos (SP) e 15% em Ribeirão Preto (SP).

Tabela 2.1. Prevalência de diabetes *mellitus* e tolerância diminuída à glicose (TDG) ajustada por idade em algumas capitais brasileiras, 1992

Capitais	Prevalência (%)			
	DM previamente diagnosticado	DM recém-diagnosticado	DM total	TDG
Belém	3,3	3,9	7,2	9,5
Fortaleza	2,3	4,2	6,5	5,8
João Pessoa	3,8	4,1	7,9	7,2
Recife	3,5	2,9	6,4	5,4
Salvador	4,8	3,1	7,9	4,8
Brasília	3,3	1,9	5,2	4,5
Rio de Janeiro	5,2	2,3	7,5	9,2
São Paulo	4,7	5	9,7	11,2
Porto Alegre	4,8	4,1	8,9	12,2
Total	4	3,4	7,4	7,7

Maierbr: Franco, 1992.

A influência da idade na prevalência do diabetes também é evidenciada nesse estudo brasileiro, uma vez que ela aumenta do grupo etário de 30 a 39 anos para o de 60 a 69 em 6,4 vezes.

Dados da pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel) do Ministério da Saúde, colhidos entre 2006 e 2016, demonstram que o número de brasileiros com diabetes aumentou 61,8%.

A incidência do DM2 é difícil de ser determinada em grandes populações, pois envolve o seguimento durante alguns anos, com realizações periódicas de glicemias. Os estudos de incidência geralmente restringem-se ao DM1, pois em suas manifestações iniciais apresenta sintomas bastantes característicos. O DM1 parece ser pouco frequente nos países em desenvolvimento, entretanto essa aparente baixa frequência tem resultado em desinteresse na documentação de sua morbidade. Assim, deve ser questionado se a real frequência desse tipo de diabetes não é muito subestimada, já que o DM1 é associado a alta mortalidade nas áreas em que os serviços de saúde são insuficientes ou inadequados.

Nos últimos anos, em decorrência do desenvolvimento do Projeto DiaMond, apoiado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e que visa conhecer as variações geográficas na incidência do DM1, têm surgido diversas publicações sobre sua incidência em diferentes países.

Na Figura 2.1, pode-se observar a grande variabilidade no risco de a população infanto-juvenil adquirir diabetes, variando de 0,5 por mil indivíduos (Paquistão e Paraguai) a 40,9 por mil na Finlândia, ou seja, um gradiente superior a 80 vezes.

A incidência do DM1 começa a aumentar a partir dos 9 meses e continua a crescer até a idade de 12 a 14 anos, quando passa a diminuir. Não existe um consenso quanto à diferença entre sexos; alguns registros norte-americanos evidenciam excesso no sexo masculino, particularmente nas crianças brancas não hispânicas, mas registros escandinavos apontam igualdade na incidência entre os sexos. Dados de registros populacionais mostram que a incidência de DM1 está aumentando, particularmente na América do Norte e na Europa, aumento mais pronunciado no grupo etário com menos de 5 anos.

A incidência de DM1 tem sido estudada com relação à sazonalidade do nascimento e do diagnóstico, sugerindo períodos com maior suscetibilidade. Por exemplo, diferentes níveis maternos, fetais ou da criança de vitamina D associados à quantidade disponível de luz ultravioleta e à localização geográfica poderiam influenciar a imunidade e o metabolismo em determinados períodos e, assim, contribuir para a diferença norte-sul observada na incidência. Outros fatores ambientais com variação sazonal, como infecções virais, também poderiam contribuir para maior incidência em determinadas estações do ano, em particular as mais frias. Fatores dietéticos têm sido extensivamente estudados, sem resultados conclusivos e consistentes. Exposição precoce à proteína de leite bovina tem sido relacionada a maior risco de DM1. Entretanto, o estudo Trial to Reduce Insulin-dependent diabetes mellitus in the Genetically at Risk (TRIGR), publicado recentemente, demonstrou que o desmame com uma fórmula hidrolisada, em comparação com uma fórmula convencional, não reduziu a incidência cumulativa de DM1 após um acompanhamento médio de 11,5 anos. Esses achados não confirmam a necessidade de revisar as recomendações dietéticas para crianças com risco desse tipo de diabetes.



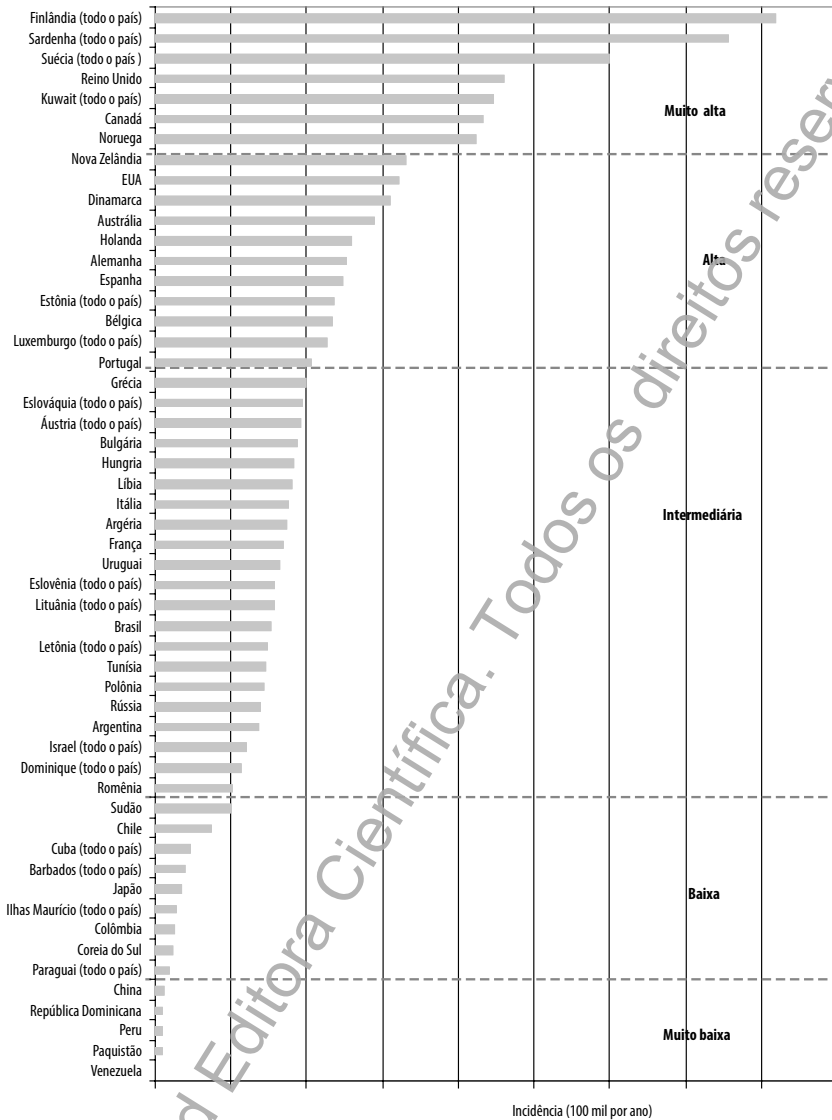


Figura 2.1. Incidência anual de diabetes *mellitus* tipo 1 (por 100 mil habitantes) na população com menos de 15 anos em alguns países  
 Karvonen *et al.*, 2000.

Mortalidade

Os dados de mortalidade obtidos mediante atestados de óbito subestimam a importância do diabetes, pois é frequente ele não ser mencionado na declaração de óbito, em especial dos idosos, nos quais estão presentes simultaneamente várias doenças crônicas. Também é omitido com frequência pelo fato de suas complicações, particularmente as cerebrovasculares e as

cardiovasculares, serem as que figuram como a causa do óbito nesses pacientes, tornando-se as causas que figuram nas estatísticas de mortalidade.

De acordo com dados de taxas de mortalidade por diabetes, por 100 mil habitantes, para as macrorregiões brasileiras por faixas etárias, para o ano de 2011, pode-se observar o aumento acentuado na mortalidade, conforme o progredir da idade, crescendo mais de 400 vezes da faixa etária de 0 a 29 anos para a de 60 anos ou mais. Ou seja, com o envelhecimento populacional que está ocorrendo no Brasil, o diabetes passará a ter uma contribuição para a mortalidade da população. Nos países ou regiões com carência de recursos médicos, os indivíduos com DM1 tendem a morrer precocemente por complicações metabólicas agudas (frequentemente por falta de insulina) ou em razão de infecções (sobretudo a tuberculose). Nesses locais, os indivíduos com DM2 têm no acidente vascular cerebral (AVC), como complicação da hipertensão arterial, uma das principais causas de óbito.

A análise da causa de óbito, por idade de início e duração do diabetes, mostra que o coma cetoacidótico é uma causa importante de óbito para os indivíduos com diagnóstico recente de DM1, e a nefropatia diabética, para os indivíduos com longa duração da doença. Nos indivíduos com DM2, as doenças cardiovasculares são a principal causa de óbito.

Na maioria dos países desenvolvidos, quando se analisa apenas a causa básica do óbito, verifica-se que o diabetes está entre a quarta e a oitava das principais causas. Estudos sobre as causas múltiplas de óbito, que refletem a frequência da doença por ocasião do óbito, têm mostrado o quanto é subestimada a importância do diabetes, quando se analisa apenas a causa básica. Estudos que focalizam esse aspecto, realizados nos municípios de São Paulo (SP), Botucatu (SP), São Manoel (SP), Salvador (BA) e Recife (PE) mostram que, quando se analisa a mortalidade pelo método das causas múltiplas, a mortalidade por DM aumenta em até 6,4 vezes.

Na Tabela 2.2 são apresentadas as taxas de mortalidade por diabetes, por faixa etária e macrorregião geográfica, para o ano de 2011. Pode-se observar a crescente importância do diabetes como causa de morte com o progredir da idade.

Tabela 2.2. Taxa de mortalidade por diabetes (por 100 mil habitantes), por macrorregião geográfica brasileira, conforme faixa etária, no ano de 2011

Faixa etária	Regiões						
	(Anos)	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro-Oeste	Total
<b>Total</b>		<b>21,8</b>	<b>36,6</b>	<b>28,6</b>	<b>30,6</b>	<b>22,6</b>	<b>30,1</b>
0-29		0,5	0,6	0,5	0,5	0,6	0,5
30-39		2,6	3,8	3	2,4	3,4	3,1
40-49		11,8	13,3	10,3	8,5	10	10,8
50-59		46,1	49,1	35,4	33,1	38	39,1
60 ou mais		245,6	292,7	190,9	209,3	192,6	223,8

DATASUS/MS, 2017.

O diabetes tem se tornado uma das principais causas de morte nos Estados Unidos. Certamente há notificação inadequada do número de mortes atribuídas à doença, por não se considerá-la como causa secundária dos óbitos registrados. Pacientes com DM estão sob maior risco de morrer por outras doenças; as cardiovasculares e cerebrovasculares são responsáveis por 65% das mortes nesses pacientes. Estima-se que o diabetes seja responsável por 16% das mortes cuja causa primária tenha sido definida como cardiovascular, 38% das mortes causadas por doença cerebrovascular e 57% das mortes por insuficiência renal. A maioria das mortes atribuídas ao diabetes ocorre em idosos – 73% dos óbitos observados em pacientes acima de 70 anos e 7% em idosos entre 65 e 69 anos.

## Hospitalizações

Para avaliar a carga para o sistema de saúde representada pelas hospitalizações por diabetes, a validade das informações derivadas de boletins de alta hospitalar tem sido questionada. Considerando-se todas as internações de pessoas com diabetes, estima-se que em torno de 40% desses pacientes não possuam a menção da doença no boletim de alta hospitalar.

Indivíduos com DM apresentam maiores taxas de hospitalizações quando comparados com os que não as têm, além de a duração da hospitalização tender a ser mais prolongada para o mesmo problema de saúde.

Tem-se observado no Brasil um crescente número nas hospitalizações por diabetes, em proporções superiores às hospitalizações por todas as causas, o que de certa forma reflete o aumento em sua prevalência. Um registro existente na região de Ribeirão Preto (SP), abrangendo 26 municípios, que computa as hospitalizações tanto da rede pública como da rede privada, mostra parte da dimensão que o problema está adquirindo. Os dados desse registro estão apresentados na Tabela 2.3, para os anos de 1988 e 2006, podendo-se notar que, para um aumento de 15% da população, ocorreu um aumento de 10,5% nas hospitalizações por todas as causas e de 35,1% nas hospitalizações com menção ao DM.

**Tabela 2.3.** População e número de hospitalizações por todas as causas e por diabetes na região de Ribeirão Preto (SP) nos anos de 1988 e 2006

Causas da hospitalização	Número de hospitalizações		
	1988	2006	Aumento (%)
Todas as causas	144.527	151.216	10,5
Como causa principal	1.388	1.359	-2,1
Com menção de diabetes	4.183	5.651	35,1
População total	822.027	1.233.785	15

Santos *et al.*, 2010.

## Doenças associadas ao diabetes e suas complicações

São escassas as informações sobre complicações ou morbidade associadas ao diabetes na população brasileira. Como importante exceção, merece ser citada a incidência de amputa-

ções de membros inferiores na região metropolitana do Rio de Janeiro, de 13,9/100 mil habitantes para a população geral e de 180,6/100 mil habitantes para a população com diabetes, ou seja, uma taxa 13 vezes maior. Essa área necessita receber atenção para o desenvolvimento de estudos epidemiológicos. Para fins de comparação, existe uma revisão interessante preparada pelo Carter Center da Emory University, que permite formar juízo da importância que as complicações agudas e crônicas do diabetes representam para o sistema de saúde dos Estados Unidos.

A hipertensão arterial é 2,4 vezes mais prevalente nos indivíduos com DM e chega a ser 3,8 vezes mais frequente no grupo com menos de 44 anos. Os homens com DM apresentam 2,7 vezes mais incidência de AVC, 1,7 vez mais de doença coronariana e 4 vezes mais claudicação de membros inferiores do que os que não têm diabetes. As mulheres com DM têm 3,8 vezes mais incidência de AVC, 2,7 vezes mais de doença coronariana e 6,4 vezes mais claudicação de membros inferiores do que as sem diabetes. Os indivíduos com DM têm um risco maior de apresentar cegueira (6,1 vezes), insuficiência renal terminal (17,3 vezes) e amputações de membros inferiores (16,3 vezes) do que os que não têm a doença.

### Carga para a saúde pública

Muitos fatores estão subjacentes à carga crescente que o diabetes está representando para os sistemas de saúde, particularmente o aumento das taxas de obesidade e sedentarismo, bem como o envelhecimento populacional.

Diante das evidências da carga crescente representada pelo diabetes e da limitação dos recursos existentes para os cuidados com a saúde, torna-se necessário considerar, nas decisões para a alocação de recursos, como melhor utilizá-los, ponderando os investimentos para tratamentos especializados (transplantes renais e hemodiálise, por exemplo) que beneficiam menor número de pessoas em relação aos investimentos para melhorar a qualidade do tratamento do diabetes e hipertensão (as principais causas de insuficiência renal), envolvendo milhares de pessoas.

Existem diferentes abordagens para estimar os custos relacionados ao diabetes. Podem ser citados os custos relativos aos cuidados médicos, os relacionados às incapacitações ou à morte prematura, os custos que os pacientes enfrentam pessoalmente quando deixam de usar dinheiro em alguma coisa para poder pagar o tratamento, os custos do uso inadequado de recursos disponíveis e os derivados da escassez de serviços para os pacientes com diabetes (nem todos são assistidos) ou do excesso de serviços especializados. Os custos com diabetes afetam todos, não sendo apenas um problema econômico. Os custos intangíveis – dor, ansiedade, inconveniência e perda da qualidade de vida, por exemplo – também apresentam grande impacto na vida dessas pessoas e de suas famílias e são difíceis de serem quantificados.

Os estudos de custos referentes ao tratamento do diabetes, ou seja, os custos diretos, são os mais frequentemente encontrados na literatura. Incluem gastos hospitalares, serviços médicos, exames laboratoriais, cuidados de enfermagem, gastos com medicamentos e com material de monitoramento ou de apoio. Os custos indiretos já apresentam dificuldade maior em sua estimativa, pois envolvem as consequências de morbidade, a incapacitação e a mortalidade prematura resultantes da presença da doença.

O custo total estimado do diabetes nos Estados Unidos, em 2012, foi de 245 bilhões de dólares, dos quais 176 bilhões corresponderam a custos médicos diretos e 69 bilhões à perda de produtividade.

de. O maior componente dos custos é relativo às internações hospitalares, correspondendo a 43% do custo médico total. Pessoas com diagnóstico de diabetes apresentaram um gasto anual com saúde da ordem de 13,7 mil dólares, dos quais 7.900 foram atribuídos ao diabetes; pessoas com diagnóstico têm um gasto médico aproximadamente 2,3 vezes maior do que as que não o têm.

Para o Brasil, o custo avaliado em 2015 foi de US\$ 22 bilhões, com projeção de US\$ 29 bilhões para 2040. Estima-se, ainda, que os gastos com saúde de indivíduos portadores de diabetes sejam 2 a 3 vezes maiores do que daqueles sem diabetes. A estimativa mundial do gasto anual de um indivíduo para o controle do diabetes, em 2015, foi de US\$ 1.622 a US\$ 2.886.

Os custos do tratamento ambulatorial do diabetes no Sistema Único de Saúde foram estimados em US\$ 2.108 por paciente, sendo US\$ 1.335 de custos diretos (63,3%) e US\$ 773 por paciente de custos indiretos (36,7%). Ao analisar o diabetes por sua importância como carga de doença, ou seja, o impacto da mortalidade e dos problemas de saúde que afetam a qualidade de vida dos indivíduos com essa doença por meio do Disability-Adjusted Life Year (DALY), verifica-se que no Brasil, em 2008, o diabetes apresentou uma taxa de 9,2 por mil habitantes, encontrando-se entre as 10 primeiras posições, superado pelo grupo de doenças infecciosas e parasitárias, neuropsiquiátricas, cardiovasculares, respiratórias crônicas, do aparelho digestivo, neoplasias e musculoesqueléticas. Quando se analisam os Years Lived with Disability (YLD), o diabetes assume a quinta posição, com uma taxa de 9 por mil habitantes, superado pelas doenças neuropsiquiátricas, infecciosas e parasitárias, respiratórias crônicas e doenças musculoesqueléticas. Nessas comparações, deve-se considerar que o diabetes, como entidade única, está sendo confrontado com grupos de doenças e, mesmo assim, sua importância se destaca.

O diabetes, como já citado, envolve custos elevados, principalmente para o tratamento de suas complicações. Existem evidências concretas de que várias intervenções podem reduzir as taxas de complicações da doença, tanto do DM1 (Diabetes Control and Complications Trial – DCCT) como do DM2 (UK Prospective Diabetes Study – UKPDS). Portanto, programas que visem a um bom controle metabólico do diabetes, além de melhorar a qualidade de vida dos indivíduos com a doença, têm grande potencial para uma redução acentuada nos custos de hoje em seu tratamento.

---

## Bibliografia recomendada

1. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care*. 2013;36(4):1033-46.
2. Bahia LR, Araujo DV, Schaan BD, Dib AS, Negrato CA, Leao MP, et al. The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian Public Health System. *Value Health*. 2011;14(5 Suppl 1):S137-40.
3. Barceló A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Organ*. 2003;81(1):19-27.
4. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*. 1993;36(1):62-7.
5. Bosi PL, Carvalho AM, Contrera D, Casale G, Pereira MA, Gronner MF, et al. Prevalência de diabetes melito e tolerância à glicose diminuída na população urbana de 30 a 79 anos da cidade de São Carlos, São Paulo. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab*. 2009;53(6):726-732.

6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022. Série B. Textos Básicos de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
7. Brasil. Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Departamento de Medicina Social. Centro de Processamento de Dados Hospitalares. Doenças e Agravos não Transmissíveis – DAN-T, Ribeirão Preto e região. Ribeirão Preto: BRP; 2010.
8. Closing the gap: the problem of diabetes mellitus in the United States. The Carter Center of Emory University. *Diabetes Care*. 1985;8(4):391-406.
9. Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, Prazar GE, Raymer T, Shiffman RN, et al. Management of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents. *Pediatrics*. 2013;131(2):364-82.
10. Costa AF, Flor LS, Campos MR, Oliveira AF, Costa MF, Silva RS, et al. Burden of type 2 diabetes mellitus in Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2017;33(2):e001197915.
11. Dal Fabbro AL, Franco LJ, da Silva AS, Sartorelli DS, Soares LP, Franco LF, et al. High prevalence of type 2 diabetes mellitus in Xavante Indians from Mato Grosso, Brazil. *Ethn Dis*. 2014;24(1):35-40.
12. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
13. Gimeno SG, Ferreira SR, Cardoso MA, Franco LJ, Iunes M. Weight gain in adulthood and risk of developing glucose disturbance: a study of a Japanese-Brazilian population. Japanese-Brazilian Diabetes Study Group. *J Epidemiol*. 2000;10(2):103-10.
14. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
15. International Diabetes Federation [Internet]. IDF Diabetes Atlas - 6th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2013.
16. International Diabetes Federation [Internet]. IDF Diabetes Atlas - 7th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2015.
17. International Diabetes Federation [Internet]. IDF Diabetes Atlas - 8th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2017.
18. Karvonen M, Viik-Kajander M, Motchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care*. 2000;23(10):1516-26.
19. Kitagawa T, Owada M, Urakami T, Yamauchi K. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with an increased intake of animal protein and fat. *Clin Pediatr (Phila)*. 1998;37(2):111-5.
20. Knip M, Virtanen SM, Becker D, Dupré J, Krischer JP, Åkerblom HK, et al. Early feeding and risk of type 1 diabetes: experiences from the Trial to Reduce Insulin-dependent diabetes mellitus in the Genetically at Risk (TRIGR). *Am J Clin Nutr*. 2011;94(6 Suppl):1814S-1820S.
21. Luong K, Nguyen LT, Nguyen DN. The role of vitamin D in protecting type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005;21(4):338-46.

22. Malerbi D, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care*. 1992;15(11):1509-16.
23. Moraes SA, Freitas ICM, Gimeno SGA, Mondini L. Prevalência de diabetes mellitus e identificação de fatores associados em adultos residentes em área urbana de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. 2006: Projeto OBEDIARP. *Cad Saude Publica*. 2010;26(5):929-941.
24. Patterson CC, Dahlquist GH, Gyürüs E, Green A, Soltész G, the EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009;373(9680):2027-33.
25. Rosa RS, Schmidt MI. Diabetes mellitus: magnitude das hospitalizações na rede pública do Brasil, 1999-2001. *Epidemiol Serv Saude*. 2008;17(2):123-53.
26. Santos JLF (org.). Doenças e Agravos Não Transmissíveis - DANt, Ribeirão Preto e Região. Ribeirão Preto: FMRP-USP - Departamento de Medicina Social - CPDH, 2010, 1ª edição, 262p. (ISBN 978-85-62504-03-7)
27. Scram JMA, Oliveira AF, Leite IC, Valente JG, Gadelha AMJ, Portela MC, et al. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Cien Saude Colet*. 2004;9:897-908.
28. Spichler ERS, Spichler D, Lessa I, Costa e Forti A, Franco LJ, LaPorte RE. Capture-recapture method to estimate lower extremity amputation rates in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2001;10(5):334-40.
29. Wei JN, Sung FC, Li CY, Chang CH, Lin RS, Lin CC, et al. Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in Taiwan. *Diabetes Care*. 2003;26(2):343-8.
30. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(3):311-21.
31. Writing Group for the TRIGR Study Group, Knip M, Åkerblom HK, Al Taji E, Becker D, Bruining J, et al. Effect of Hydrolyzed Infant Formula vs Conventional Formula on Risk of Type 1 Diabetes: The TRIGR Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(1):38-48.



## Capítulo 3

# Fisiopatologia do diabetes tipo 2: patogênese do pâncreas e resistência insulínica

Rodrigo Mendes de Carvalho  
Silmara Aparecida de Oliveira Leite  
Luciano Albuquerque

### Introdução

O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é composto por um grupo heterogêneo de doenças metabólicas, com expressão fenotípica variável, caracterizando-se por hiperglicemia. É uma doença de natureza poligênica mediada pelo meio ambiente, marcada pela disfunção bi-hormonal do pâncreas. Dados significativos apontam que a resistência à insulina (RI) desempenha papel importante e está presente até 10 a 20 anos antes do diagnóstico da doença.

A regulação da glicemia depende, basicamente, da ação de hormônios produzidos nas ilhotas de Langerhans, no pâncreas: a insulina e o glucagon, que promovem o ajuste da homeostasia da glicose (Figura 3.1). A célula betapancreática, responsável pela produção de insulina e amilina, corresponde a 60% da massa endócrina do pâncreas; já a célula al-fapancreática, responsável pela secreção de glucagon, ocupa cerca de 30% dela.

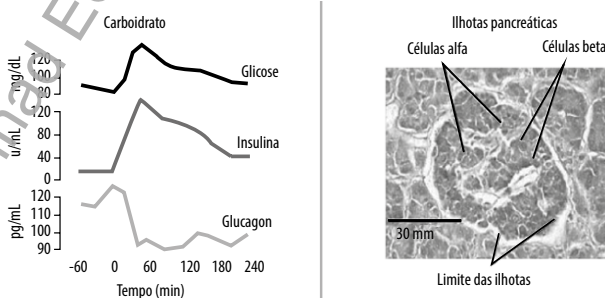


Figura 3.1. Resposta da insulina e do glucagon após refeição em não diabéticos

Adaptada de Unger, 1971; ilhotas pancreáticas: cortesia de Michael Sarras, PhD; Rosalind Franklin, University of Medicine and Science



O glucagon estimula a produção de glicose pelo fígado, e a insulina a inibe, bem como aumenta a captação da glicose pelos tecidos periféricos, como o músculo esquelético e o tecido adiposo. No jejum, pequenos aumentos na glicemia levam à supressão da produção de glucagon e ao aumento da produção de insulina.

No portador de DM2, as células beta não liberam a insulina adequada compatível ao estímulo da glicose, enquanto as células alfa não respondem satisfatoriamente com a supressão fisiológica de glucagon, o que piora a hiperglicemia. Em geral, o descontrole glicêmico inicia-se com alteração leve na glicemia pós-prandial, seguida pela hiperglicemia de jejum. A perda da primeira fase de secreção de insulina no diabetes deve-se a um déficit de células beta nas ilhotas. Inicialmente, essas células se proliferam, mas não conseguem compensar a RI nos tecidos periféricos em virtude da sinalização inadequada da insulina.

A estimulação sustentada e progressiva para a liberação de insulina desencadeada pela hiperglicemia causa a depleção dos grânulos de insulina durante a evolução natural da doença. Em resposta, ocorrem a transcrição do mRNA insulina e a biossíntese de novos grânulos. Após esse evento, há uma diminuição da massa de células beta (perda média de 4% ao ano). Estudos em diabéticos recentemente diagnosticados mostram redução de 50% de células beta funcionantes no pâncreas do portador de DM2.

Define-se RI como a presença de uma resposta biológica diminuída à insulina. Esta promove a diminuição do transporte de glicose nos tecidos musculoesquelético e adiposo e o comprometimento da supressão da produção hepática de glicose. Herança genética, fatores ambientais, hiperglicemia crônica, lipotoxicidade (por aumento dos ácidos graxos livres [AGL] circulantes e no meio intracelular) e elevação da produção de citocinas inflamatórias (fator de necrose tumoral alfa [TNF- $\alpha$ ] e interleucina 6 [IL-6]) pelo tecido adiposo são fatores descritos como promotores da RI e do desenvolvimento ou da evolução do DM2.

## Patogênese do pâncreas no diabetes tipo 2

### **Deficiência na função das células alfa**

A regulação da função das células alfa pancreáticas depende de influências hormonais, neurais e de nutrientes para garantir a correta secreção de glucagon. A glicose é o regulador fisiológico mais importante da função dessas células, responsável pela supressão da secreção de glucagon quando elevada e pelo estímulo à secreção quando se encontra em baixos níveis no sangue.

Os níveis absolutos de glucagon durante o jejum em diabéticos podem ser maiores ou iguais aos dos indivíduos normais, mas, em relação aos níveis glicêmicos, a hiperglucagonemia está claramente presente em indivíduos com DM2, o que contribui para o aumento da neoglicogênese hepática observada nesses casos. Durante uma refeição rica em carboidratos, a célula alfa de indivíduos normais suprime a secreção de glucagon para inibir a neoglicogênese hepática pós-prandial. Devido à alteração nos fatores regulatórios já citados, além da redução da secreção prandial de *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), ocorre a diminuição da capacidade da célula alfa em reconhecer a glicose plasmática e inibir a secreção de glucagon, além do aumento paradoxal da secreção desse hormônio (Figura 3.2). Essa alteração já está presente em indivíduos com pré-diabetes.

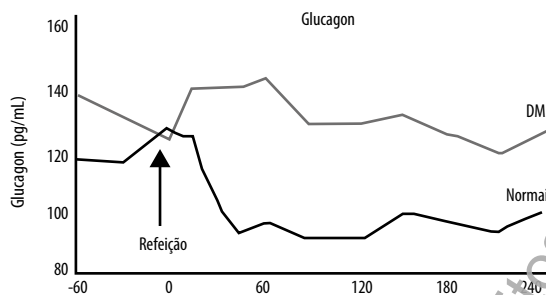


Figura 3.2. Secreção de glucagon no jejum e após refeição em indivíduos com e sem diabetes tipo 2

Adaptada de Müller *et al.*, 1970.

Além da perda da sensibilidade das células alfa em suprimir a secreção de glucagon na presença da hiperglicemia pós-prandial, ocorre falha em responder adequadamente à hipoglicemia, o que resulta em secreção inadequada de glucagon com aumento do risco de hipoglicemia grave.

O GLP-1 melhora a função das células alfa, inibindo ou estimulando a secreção de glucagon de forma glicose dependente.

### Deficiência na função das células beta

A disfunção das células betapancreáticas é um fator patogênico precoce e crucial no desenvolvimento do DM2. O primeiro defeito, provavelmente genético, é a mudança na secreção oscilatória da insulina, quando ocorre a perda na secreção aguda do hormônio ao se iniciar uma refeição contendo carboidratos. Essa primeira fase de secreção de insulina é necessária à utilização da glicose, para sinalizar ao fígado e inibir a produção endógena de glicose logo após a refeição. Esse problema na resposta bifásica da célula beta também é encontrado em familiares normoglicêmicos de indivíduos portadores de DM2, o que sugere que a perda da primeira fase de secreção de insulina possa ser um defeito precoce na doença.

Anos antes ou nas fases iniciais do DM2, com frequência os indivíduos são hiperinsulinêmicos devido ao aumento da produção de insulina em resposta à resistência periférica. Apesar da hiperinsulinemia compensatória, ocorre uma elevação rápida da glicose pós-prandial de 3 a 6 anos antes do diagnóstico, por conta do desenvolvimento da deficiência relativa de insulina. Em outras palavras, a hiperinsulinemia não é suficiente para superar a resistência periférica, e a produção da insulina ocorre tardiamente em resposta à refeição. A sensibilidade à insulina diminui 5 anos antes do diagnóstico; após algum tempo de doença, ocorre diminuição na capacidade de secreção de insulina, finalmente caminhando para a falência quase completa das células beta, o que requer insulino terapia.

O volume relativo dessas células parece ser maior nos obesos em comparação aos não obesos e não diabéticos, devido à resistência à ação da insulina. Tal aumento resulta de uma adaptação para o aumento das necessidades insulínicas decorrentes da maior resistência periférica. Na análise de tecido pancreático humano proveniente de autópsias, Butler *et al.* mostraram que os portadores de glicemia de jejum alterada, com alto risco de desenvolverem DM2, tinham 40% de déficit no volume relativo de células beta quando comparados a obesos

com glicemia de jejum normal. Isso mostra que a deficiência no volume dessas células é um processo precoce no desenvolvimento do DM2, portanto, mais importante do que apenas um processo secundário à hiperglicemia.

Kramer *et al.* realizaram uma metanálise que concluiu que o uso da insulino-terapia intensiva por cerca de 2 a 3 semanas no início do curso do DM2 está associado a melhor funcionamento da célula beta e melhora da RI, resultando em remissão glicêmica e maior período sem necessidade do uso de antidiabéticos orais. Após 24 meses, 42,1% dos pacientes permaneciam sem necessidade de terapia medicamentosa para o diabetes. Foi avaliado que maior índice de massa corporal (IMC) e menor glicemia de jejum são fatores clínicos que predizem maior chance de atingir remissão glicêmica mais prolongada.

### *Manifestações da disfunção das células beta no diabetes tipo 2*

Evidências atuais indicam que a disfunção das células beta se manifesta de três maneiras: conversão alterada de pró-insulina para insulina, mudanças na secreção oscilatória e redução quantitativa na produção de insulina.

#### *Conversão alterada de pró-insulina em insulina*

Dentro dos grânulos secretórios da célula beta, sob condições normais, a pró-insulina é dividida em peptídio C e insulina. A conversão é incompleta; sobram cerca de 2% de pró-insulina intacta nos grânulos secretórios. Essas moléculas de pró-insulina são secretadas junto com a insulina em resposta à glicose. Em pessoas com DM2, a proporção de moléculas de pró-insulina está aumentada em 8% em comparação com indivíduos normais. A maior porcentagem de moléculas de pró-insulina está relacionada com sua conversão ineficiente em insulina e é diretamente proporcional aos níveis de hiperglicemia.

Os níveis de pró-insulina têm sido apontados como preditores do desenvolvimento de DM2, assim como fator de risco independente de mortalidade cardiovascular. Um estudo longitudinal, que acompanhou 1.122 indivíduos (1.071 não tinham diabetes no início) por 4,5 anos, observou que os participantes que tiveram aumento da fração 32,33 da pró-insulina e da pró-insulina intacta apresentaram um risco maior de progressão para o DM2 no futuro.

Em modelos animais com mutação no gene *Ins2*, o acúmulo de pró-insulina mutante no retículo endoplasmático induziu estresse endoplasmático e demonstrou que pode ser responsável pela disfunção da célula beta. Os AGL também podem reduzir a eficiência da conversão de pró-insulina em insulina.

#### *Mudanças na secreção pulsátil e oscilatória da insulina*

Em indivíduos normais, a insulina é liberada em pulsos e oscilações; os primeiros ocorrem a cada 4 a 10 minutos e são definidos pela variação citoplasmática de  $Ca^{2+}$ . Os pulsos de mais alta frequência parecem ser controlados pela própria célula beta, enquanto os de baixa frequência podem sê-lo pela sinalização fora da célula. No DM2, o modelo pulsátil está interrompido; a perda da pulsatilidade na secreção de insulina, porém, é um evento relativamente tardio na evolução da hiperglicemia após a RI e a perda quantitativa da secreção de insulina.

#### *Defeitos quantitativos na secreção de insulina*

Os defeitos quantitativos na secreção de insulina são as raízes da disfunção das células beta no DM2. Essa manifestação de disfunção pode estar relacionada com a redução da mas-

sa de células beta, perda da função individual de cada célula beta ou ambas. Parece que vários fatores combinados determinam essa disfunção, dentre eles genes diabetogênicos, envelhecimento, estresse oxidativo, glicotoxicidade, lipotoxicidade, depósito amiloide e interação entre receptores e substratos.

### Genes diabetogênicos

Existem pelo menos 27 genes potenciais ou confirmados no envolvimento da patogênese do DM2. A transcrição do gene FOXO1 é fundamental para a regulação da função das células beta e dos efeitos metabólicos da insulina no fígado. A variação nesse gene contribui para o desenvolvimento de disfunção das células beta e consequente risco de DM2.

Ilhotas pancreáticas de portadores de DM2 mostram diminuição da expressão dos genes da fosforilação oxidativa (OXPHOS), o que pode resultar em redução da secreção de insulina. Fatores de risco para DM2, como idade e IMC elevados, podem contribuir para a diminuição da expressão dos genes OXPHOS. Os dados sugerem que a hiperglicemia esteja envolvida na diminuição desses genes, mas mais estudos são necessários para definir essa relação.

Uma das associações mais fortes ao DM2 envolve o gene que codifica o fator de transcrição *7-like 2* (TCF7L2), que confere um risco alélico global para DM2 de 1,4 por alelo. Estudos sugerem que o produto desse gene desempenha um papel importante na sobrevivência e proliferação das células beta, assim como na secreção insulínica.

Estudos revelam que a presença dos alelos TCF7L2, CDKAL1, HHEX, SLC30A8, IGF2BP2, CDKN2A/2B, JAZF1 e WFS1 determinam maior risco para o desenvolvimento de DM2 por reduzirem a secreção de insulina. Porém, Haupt *et al.* mostraram que só os alelos TCF7L2, CDKAL1, HHEX e SLC30A8 influenciam a secreção de insulina; os efeitos negativos dos outros alelos de risco são aditivos nos sujeitos com baixa sensibilidade à insulina, mas não naqueles com alta sensibilidade a esse hormônio. Mecanismos compensatórios que limitam o impacto desses genes podem existir em indivíduos com alta sensibilidade à insulina.

Os alelos TCF7L2, CDKAL1 e SLC30A8 são supostamente relacionados com a diminuição da função da célula beta por alteração na conversão da pró-insulina. Variantes CDKAL1 e HHEX conferem diminuição da sensibilidade dessa célula ao glucagon, enquanto o alelo TCF7L2 compromete a secreção de insulina induzida pelo GLP-1 e o SLC30A8 é importante na maturação da insulina e secreção pelas células beta.

### Envelhecimento

O DM2 é mais prevalente em idosos devido à combinação de fatores como diminuição da atividade física, gordura abdominal, redução da capacidade oxidativa mitocondrial e aumento do estado inflamatório, o qual gera elevação da RI nos tecidos periféricos e redução da liberação de insulina dependente de glicose. Além disso, idosos geralmente fazem uso de medicamentos hiperglicêmicos, como diuréticos tiazídicos, betabloqueadores, anti-inflamatórios não hormonais e glicocorticoides.

A soma da replicação das células beta, seu tamanho e a neogênese, menos a incidência de apoptose da célula beta, resultará na massa total de células betapancreáticas ao longo da vida. Indivíduos obesos que não desenvolvem diabetes apresentam aumento do tamanho da célula e

maiores replicação celular e neogênese como forma de adaptação, com a maior carga metabólica. A partir da quarta década de vida, a massa de células betapancreática se reduz, desenvolvendo-se o DM2, como mostra a Figura 3.3.

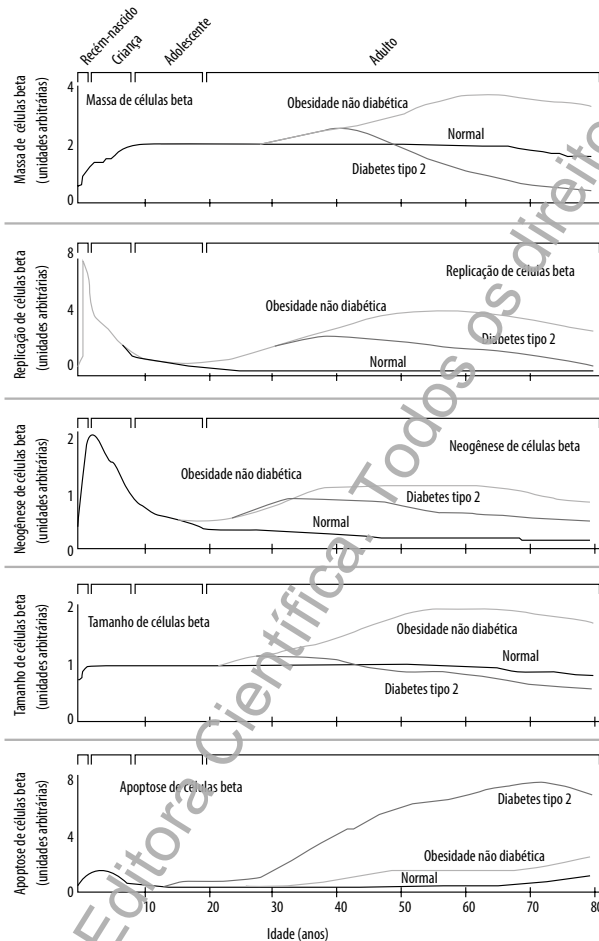


Figura 3.3. Variação nas células beta ao longo da vida

### Estresse oxidativo

O estresse oxidativo refere-se a um desequilíbrio persistente entre a produção excessiva de espécies reativas do oxigênio (ROS, do inglês *reactive oxygen species*) e/ou espécies reativas do nitrogênio (RNS, do inglês *reactive nitrogen species*) e a limitada proteção antioxidativa. O aumento do estresse oxidativo e o dano induzido pelos radicais livres têm sido propostos na implicação do diabetes. No DM2, o excesso de ROS prejudica a síntese de insulina e ativa as vias de apoptose das células beta.

Para produzir ATP, que é essencial ao funcionamento da célula, a mitocôndria oxida a acetilcoenzima A (acetil-CoA) proveniente da glicose. Nesse processo, fisiologicamente há formação de radicais livres, como ROS e superóxidos. Com o excesso de substrato, há também a formação em demasia desses radicais livres, que são tóxicos para a célula. Os superóxidos ativam a proteína desacopladora (UCP2, do inglês *uncoupling protein 2*), regulando a produção de ATP pela mitocôndria em vez de produzir insulina. A UCP2 é uma enzima mitocondrial que age modulando a razão ADP/ATP, regulando, assim, a produção de insulina na célula beta. Portanto, sob condições hiperglicêmicas e/ou no estado de obesidade, a atividade da UCP2 elevada em resposta ao aumento de produção de superóxidos pode ter um papel importante na patogênese da disfunção da célula beta no DM2. Em caso de excesso de radicais livres, a UCP2 age desacoplando as moléculas na mitocôndria, prejudicando a produção de ATP (para diminuir a produção de radicais livres), e, portanto, diminuindo a secreção insulínica. O modelo proposto pelo estresse oxidativo para a disfunção da célula beta, mediado pela UCP2, segue o conceito de que esse sistema protege a célula, prejudicando sua função.

Durante um estado de hiperglicemia crônica, as células beta são expostas a altas concentrações de glicose por um longo período. Nesse contexto, a glicose satura a taxa normal de glicólise, e parte do açúcar é deslocada para uma via alternativa, por meio da qual os ROS são gerados por metabolismo distinto dentro e fora da mitocôndria. O aumento compensatório na secreção de insulina associado à exposição das células beta aos AGL gera diminuição da sensibilidade à insulina.

Além da hiperglicemia, o estado de DM2 é caracterizado por um aumento de triacilgliceróis e ácidos graxos não esterificados tanto em jejum quanto no período pós-prandial, fato que propicia a geração de ROS. Domínguez *et al.* demonstraram que pacientes jovens com DM têm elevação de ROS e homocisteína comparável a idosos com DM, o que sugere uma aceleração do estresse oxidativo causada pela DM.

### **Glicotoxicidade**

Conforme exposto, os efeitos adversos da hiperglicemia crônica na função das células beta incluem três distintos fenômenos: diminuição de sensibilidade à glicose, exaustão das células beta e redução da massa dessas células induzida por apoptose.

A diminuição da sensibilidade à glicose refere-se a uma refratariedade reversível do mecanismo de exocitose da insulina produzida após a exposição aos níveis elevados de glicemia, ou seja, mesmo com níveis de glicemia de jejum normais a resposta da célula beta com a ingestão de carboidratos é anormal, elevando a glicose no período pós-prandial. A oferta aumentada de glicose determina uma produção elevada de acetil-CoA, que, por sua vez, faz subir a concentração intracelular de hidroperóxidos entre outras substâncias oxidativas – isso provoca auto-oxidação da célula beta, que é vulnerável ao estresse oxidativo devido aos baixos níveis de expressão das enzimas antioxidantes na presença de diabetes. Ocorre, então, um mecanismo fisiológico adaptativo para preservar a célula, reduzindo a primeira fase de produção de insulina e resultando em menor supressão da produção hepática de glicose após as refeições e consequente hiperglicemia pós-prandial. Ao longo de anos, o estresse oxidativo causado pela hiperglicemia e a quantidade reduzida de enzimas antioxidantes presentes na

ilhota determinam uma toxicidade para a célula beta, o que pode ser uma explicação fisiopatológica para a progressão da doença, independentemente do tratamento instituído.

O termo “glicotoxicidade” é descrito como um efeito lento e progressivamente irreversível da hiperglicemia crônica na função da célula betapancreática, que ocorre após exposição prolongada aos níveis elevados de glicose. O fato é que esses defeitos de função da célula beta são reversíveis até certo tempo, quando acontece a exaustão dela pelo estímulo prolongado de secretagogos e a consequente depleção do *pool* intracelular de insulina. Todavia, por fim, torna-se irreversível quando ocorrem desdiferenciação e redução da massa de células beta.

Há relatos de que até mesmo a exposição das ilhotas pancreáticas a níveis elevados de glicose intermitentes impede a secreção de insulina estimulada pela glicose, ativa a desdiferenciação, causa alterações na morfologia e volume mitocondriais e aumenta o conteúdo de nitrotirosina intracelular (marcador de estresse oxidativo). Esses achados sugerem que flutuações da glicemia, como as que ocorrem nas condições pré-diabéticas, acelerem a perda da função e de massa das células beta.

### **Lipotoxicidade**

A maioria dos portadores de DM2 é obesa, com adiposidade central e visceral. O tecido adiposo participa da patogênese do DM2, não apenas contribuindo para a diminuição da sensibilidade insulínica, mas também influenciando a disfunção da célula beta. Os ácidos graxos, e não a glicose, são a fonte de energia endógena para a ilhota não estimulada. Isso é consistente com a observação de que, embora a ilhota tenha baixo conteúdo de glicogênio, a célula beta mantém alta taxa de consumo de oxigênio na ausência de glicose. O estímulo da ilhota pela glicose diminui a oxidação dos ácidos graxos e aumenta a respiração total. Então, aumentando a glicose plasmática pós-prandial, a célula beta deixa de usar o ácido graxo para usar a glicose como combustível oxidativo. Outros nutrientes, como AGL e aminoácidos, podem, porém, modular o processo de secreção de insulina induzida pela glicose. Assim, o comportamento alimentar tem importante representação no controle da função da célula beta. Após a ingestão de uma refeição gordurosa, a concentração plasmática de AGL aumenta e difunde-se dentro da célula beta, convertendo-se em acetil-CoA, que aumenta a secreção de insulina por um mecanismo de sinalização diferente, levando ao aumento da exocitose de insulina estocada dentro dos grânulos secretórios.

Concentrações elevadas de AGL também contribuem para a RI nos tecidos periféricos. Esses ácidos foram mostrados como inibidores diretos do transporte da glicose devido ao acúmulo de diacilglicerol e acetil-CoA, que reduzem a sinalização de insulina. Por fim, níveis elevados de AGL aumentam a gliconeogênese hepática por meio da indução da fosfoenolpiruvato carboxiquinase e da glicose-6-fosfatase.

Existem amplas evidências de que os ácidos graxos, que, em circunstâncias normais, são uma forma de energia para a célula beta, tornam-se tóxicos quando presentes em concentrações elevadas de forma crônica em indivíduos geneticamente predispostos ao desenvolvimento de DM2. Portanto, a exposição crônica das células beta aos AGL produz múltiplos mecanismos de toxicidade, incluindo o acúmulo de malonil-CoA e acetil-CoA de cadeia longa, aumento de oxidação e esterificação de ácido graxo, além de aceleração de síntese de ceramida, indução de desdiferenciação pelos ácidos graxos e ativação do estresse do retículo endoplasmático.

A obesidade abdominal está associada ao aumento dos níveis circulantes de AGL e citocinas inflamatórias. Os efeitos deletérios desses ácidos são mediados pelo excesso de glicose. Os lipídios aumentados não alteram a função da célula beta em estudos com modelos animais normoglicêmicos. O acúmulo de AGL nos miócitos interagem com ROS, gerando lipotoxicidade nas estruturas das mitocôndrias. É importante ressaltar que a lipotoxicidade não ocorre na ausência de hiperglicemia crônica. São processos inter-relacionados e, muitas vezes, denominados glicolipotoxicidade.

### **Depósito amiloide na fisiopatologia da disfunção das células beta**

A presença de inflamação nas ilhotas de portadores de DM2 gera fibrose, caracterizando o depósito amiloide, que, na ilhota de Langerhans, é uma característica patogênica relativamente comum no DM2 em diferentes grupos étnicos. Alguns autores sugerem que o depósito amiloide seja a ligação entre a RI e a disfunção da célula beta. A ilhota normal produz o amiloide; porém, devido a uma influência genética, ocorre a formação de um peptídeo único chamado polipeptídeo amiloide (IAPP), que é citotóxico e se deposita na ilhota de pacientes predispostos. A agregação de proteínas amiloidogênicas induz lesão por mecanismos de estresse no retículo endoplasmático.

Com a demanda secretora aumentada em decorrência de obesidade e/ou RI, eleva-se a deposição dos depósitos amiloides. Estudos *in vitro* sugerem que o IAPP seja convertido em espécies citotóxicas responsáveis pelo depósito amiloide da ilhota, induzindo a lesão de célula beta em estágios muito precoces do desenvolvimento do DM2.

O IAPP atua inibindo o esvaziamento gástrico e é importante no controle da taxa de glicose oriunda das refeições, e sua síntese e excreção ocorrem em paralelo à secreção de insulina pela célula beta. Ele está aumentado nos indivíduos com DM2, obesos com RI e naqueles com pré-diabetes. A relação entre IAPP e hiperglicemia, RI e disfunção de células beta é difícil de ser estabelecida, pois não há como quantificar o depósito de IAPP, já que a biópsia pancreática não é eticamente aceitável, impossibilitando estudos.

Park *et al.* demonstraram que a composição dos agregados não IAPP, mas oligoméricos, podem ser mais importantes na indução de desdiferenciação das células beta. O aumento da expressão de IAPP induz a formação de oligoméricos tóxicos e o aumento da lesão das células beta mediada pelo aumento de  $Ca^{2+}$  citosólico e hiperativação do calpain-2.

Resistência insulínica

### **Sinalização da insulina**

*A insulina e o receptor de insulina*

Os efeitos metabólicos imediatos da insulina são aumento da captação de glicose, principalmente nos tecidos muscular e adiposo, aumento da síntese de proteínas, ácidos graxos e glicogênio, e bloqueio da produção hepática de glicose, lipólise e proteólise. Além disso, ela atua na expressão de genes e na síntese proteica, assim como na proliferação e diferenciação celulares, e aumenta a produção de óxido nítrico no endotélio, a prevenção de desdiferenciação e o controle da ingestão alimentar.



A sinalização intracelular da insulina começa com sua ligação a um receptor específico de membrana (proteína com atividade quinase intrínseca), composto por 2 subunidades alfa e 2 subunidades beta. A ligação da insulina à alfa faz com que a beta tenha atividade quinase, promovendo alteração conformacional e autofosforilação do receptor nas subunidades beta em inúmeros resíduos de tirosina, aumentando ainda mais a sua atividade quinase.

A RI da obesidade e do DM2 é caracterizada por alterações em diversos pontos da via de transmissão do sinal da insulina, com redução da concentração e da atividade quinase do receptor de insulina (IR), da concentração e da fosforilação dos substratos do receptor de insulina 1 e 2 (IRS-1 e 2), da atividade da fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K), da translocação dos transportadores de glicose (GLUT) e da atividade das enzimas intracelulares. Anormalidades em outros hormônios, bem como redução na secreção de GLP-1, hiper glucagonemia e aumento da concentração de outros hormônios contrarregulatórios, podem contribuir para a RI, redução da secreção de insulina e hiperglicemia no DM2.

Um dos mais importantes GLUT para dentro das células periféricas é o GLUT-4, que é regulado pela insulina. Ele é mobilizado das vesículas de estoque intracelular e funde-se à membrana celular para internalizar a glicose. A concentração desse GLUT nos adipócitos é reduzida com o envelhecimento e também em indivíduos magros portadores de diabetes. O número de GLUT-4 no tecido muscular de pessoas obesas com DM2 não está reduzido, mas não funciona de maneira adequada. Exercícios físicos e a adiponectina aumentam a expressão do GLUT-4 e a sensibilidade à insulina.

O tecido adiposo visceral pode ser considerado um órgão endócrino que produz uma série de substâncias, como TNF- $\alpha$ , IL-6, adiponectina, IGF-1, entre outras. Essas adipocitocinas pioram a RI, assim como os AGL e seus metabólitos podem reduzir a sinalização da insulina no músculo e no fígado. Os indivíduos obesos tendem a ser resistentes à insulina, mas nem todos desenvolvem diabetes; os que desenvolvem a doença aumentam a secreção de insulina em resposta à resistência durante um curto período, com subsequente perda progressiva da função da célula beta. A adiponectina, uma proteína específica do tecido adiposo, reduz a RI; nos indivíduos obesos, há diminuição progressiva da adiponectina, a qual tem propriedades antidiabéticas.

Estudos demonstraram que os descendentes de portadores de DM2 apresentam maior prevalência de pré-diabetes, níveis elevados de AGL e insulina, além de níveis reduzidos de adiponectina. A sensibilidade diminuída das células beta esteve presente apenas nos indivíduos cuja mãe apresenta histórico de DM2.

A obesidade e o sobrepeso contribuem por meio do aumento da leptina, redução da adiponectina, aumento do glucagon e aumento das citocinas. Estudo realizado por Camastra *et al.* avaliou obesos mórbidos após 6 meses e também após 2 anos da cirurgia bariátrica. Os resultados demonstram normalização da hiperinsulinemia e da RI no momento em que o IMC permanecia elevado. Com a perda continuada de peso, os pacientes se tornaram hipersensíveis à insulina e, por consequência, hipossecretores insulínicos.

A lipólise está aumentada no estado de RI com consequente aumento dos níveis de AGL circulantes, favorecendo a neoglicogênese hepática e diminuindo a síntese de glicogênio muscular. A presença de elevados níveis de AGL circulantes também está associada a redução na fosforilação insulinoestimulada do IRS-1 em tirosina e na sua associação à PI3K, reduzindo, assim, a captação e a oxidação da glicose.

Os níveis de insulina são baixos para a demanda requerida pelo fígado e pelo músculo. Como resultado, os níveis de glicose aumentam, passando de pré-diabetes para os níveis de diabetes em consequência das adipocitocinas, que são acumuladas dentro da ilhota na presença de hiperglicemia.

Indivíduos geneticamente predispostos a desenvolverem DM2 podem ter a sinalização da insulina alterada por defeito na expressão gênica dos receptores IGF. É interessante o fato de a chave da sinalização molecular que promove o crescimento e a sobrevivência da célula beta, o substrato do IRS-2, ser o membro da família de proteínas cuja inibição contribui para o desenvolvimento da RI no fígado e em outros tecidos responsivos à insulina. Um defeito genético reduzindo o IRS-2 promoverá maior apoptose de células beta associada a maior resistência periférica da insulina.

### *Substratos do receptor de insulina*

O receptor de insulina (IR), uma vez ativado, fosforila vários substratos proteicos em tirosina que contém o domínio SH2. Quatro desses substratos pertencem à família dos substratos do IR, as proteínas IRS (os mais estudados são o IRS-1 e o IRS-2). A fosforilação de IRS promove a ligação e ativação da enzima PI3K.

### *Fosfatidilinositol-3-quinase e proteinoquinase B*

A enzima PI3K é importante na regulação da mitogênese, na diferenciação celular e no transporte de glicose estimulado pela insulina. A função de catalisar a fosforilação dos fosfoinosítídeos na posição 3 do anel de inositol promove a produção do fosfatidilinositol-3-fosfato, fosfatidilinositol-3,4-difosfato e fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato. O produto fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato gerado pela PI3K pode regular a *phosphoinositide-dependent kinase* (IPDK-1), uma serina/treoninoquinase que fosforila e ativa outra serina/treoninoquinase, conhecida por proteinoquinase B (Akt ou PKB).

Estudos *in vitro* e *in vivo* com inibidores farmacológicos da PI3K demonstraram que a atividade dessa enzima é indispensável para a captação de glicose estimulada pela insulina. A via de sinalização ativada pela PI3K resulta em aumento da captação de glicose em tecidos que expressam o GLUT-4. Essa proteína, expressa preferencialmente no tecido adiposo e muscular esquelético, localiza-se na membrana de vesículas intracelulares que, quando a célula é exposta à insulina com ativação da PI3K, se translocam para a membrana celular e se fundem a ela, aumentando a quantidade de transportador e, logo, o influxo de glicose para a célula.

A maioria dos estudos envolvendo a sinalização da insulina evidencia que, para que a geração de fosfatidilinositol-3-fosfato resulte em translocação das vesículas de GLUT-4 para a membrana celular, é necessária a ativação da Akt (está ativada quando fosforilada no resíduo da treonina 308 e da serina 473). Acredita-se que a fosforilação na serina 473 da Akt seja mediada por um complexo proteico formado pela proteína-alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR – *mammalian target of rapamycin*) e pela proteína ligante de mTOR insensível à rapamicina (RICTOR – *rapamycin-insensitive companion of mTOR*).

Sabe-se, hoje, que a completa ativação da Akt, resultante de sua fosforilação em resíduos de serina e treonina, resulta não apenas no aumento da translocação de vesículas que contêm GLUT-4 para a superfície celular, mas também no estímulo da síntese de glicogênio e de proteína e na inibição da expressão de enzimas envolvidas na gliconeogênese hepática. Esse

caráter polivalente da Akt é possível em decorrência da divergência intracelular que a sinalização da insulina apresenta após a sua ativação.

Uma das vias, já comprovada como um mecanismo indutor de captação de glicose independente da ativação da PI3K, envolve a fosforilação em resíduos de tirosina de uma proteína residente na membrana plasmática, comum em adipócitos e células musculares, o proto-oncogene *c-Cbl* (*Casitas B-lineage lymphoma*). A Cbl é fosforilada diretamente pelo IR, o que resulta na ativação de uma via de sinalização que culmina na ativação de proteínas G pertencentes à família Rho, que são responsáveis pelo remodelamento dos polímeros de actina pertencentes ao citoesqueleto e, dessa forma, a translocação de GLUT-4 para a membrana celular.

### ***Proteinoquinase mitogênica ativada***

Semelhante a outros fatores de crescimento, a insulina ativa a via da proteinoquinase mitogênica ativada (MAPK). Essa via começa com a fosforilação das proteínas IRS e/ou Shc, iniciando a transmissão do sinal por meio de Grb2, SOS e Ras. A Ras ativada estimula a proliferação e diferenciação celulares. O bloqueio farmacológico dessa via inibe a ação da insulina sobre o crescimento celular, mas não tem efeito nas ações metabólicas do hormônio. Diversos estudos têm demonstrado que a ativação da via da MAPK pela insulina não está reduzida no DM2 e, em outros estados de RI, pode até mesmo estar aumentada. Dessa forma, a regulação diferencial da sinalização de insulina que ocorre nas artérias, com ativação normal ou aumentada da via da MAPK, poderia contribuir para o desenvolvimento de aterosclerose associada à RI.

### ***Regulação da síntese de glicogênio***

A insulina estimula o acúmulo de glicogênio por meio do aumento do transporte de glicose no músculo e da síntese de glicogênio no fígado e no músculo. Esse efeito é obtido via desfosforilação da glicogênio-sintetase. Após o estímulo da insulina, a Akt fosforila e inativa a glicogênio-sintetase quinase-3 (GSK-3), o que faz diminuir a taxa de fosforilação da glicogênio-sintetase, aumentando sua atividade. A insulina também ativa a proteinofosfatase 1 por um processo dependente da PI3K, o qual desfosforila a glicogênio-sintetase. Na gliconeogênese, a insulina inibe diretamente a transcrição de genes que codificam a fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK), enzima fundamental no controle desse processo. A insulina também diminui a taxa de transcrição do gene que codifica a frutose-1,6-bifosfatase e a glicose-6-fosfatase e aumenta a transcrição de genes de enzimas glicolíticas como a glicoquinase da piruvatoquinase. As vias de sinalização que regulam a transcrição desses genes envolvem a Akt, os fatores de transcrição da família *forkhead* e o coativador do receptor ativado pelo proliferador de peroxissomos gama (PPAR- $\gamma$ ), o PGC-1 (*PPAR $\gamma$  coactivator-1*).

### ***Tecido adiposo e resistência à insulina***

O tecido adiposo branco é um grande reservatório energético, composto não apenas de adipócitos, mas também de pré-adipócitos, células endoteliais, células musculares lisas vasculares e células imunológicas. Os adipócitos armazenam lipídios na forma de triacilgliceróis, resultantes da esterificação de glicerol-3-fosfato e ácidos graxos, que podem ser originários

tanto das lipoproteínas plasmáticas quanto da síntese intracelular, a partir do acetilcoenzima A (acetil-CoA). A esse processo se dá o nome de lipogênese.

A deposição excessiva de gordura no tecido adiposo acarreta um estado de resistência à ação da insulina, que é um hormônio lipogênico e antilipolítico. Esse tecido, conforme aumenta em massa, apresenta taxa metabólica gradativamente elevada, com atividades de lipoproteína lipase e atividade lipogênica elevadas, favorecendo cada vez mais o acúmulo de gordura. Com esse aumento da massa adiposa, sinais hormonais e inflamatórios próprios dos adipócitos diminuem a ação da insulina, favorecendo a elevação da atividade da lipase hormônio-sensível. A diminuição do efeito antilipolítico da insulina resulta em maior efluxo de AGL dos adipócitos. O excesso de AGL pode ser considerado componente-chave da RI, pois, ao se acumularem na forma de ceramidas, acetil-CoA e esfingolípídios em outros tecidos, como músculos e fígado, virão a prejudicar a ação da insulina também nesses locais.

O comprometimento no efeito supressivo da insulina sobre os níveis de AGL em indivíduos obesos resistentes à insulina e no DM2 é o mecanismo mais habitual. No entanto, a presença do mesmo defeito em parentes de primeiro grau de pacientes com DM2, tolerantes à glicose, sugere que a supressão anormal do AGL do plasma, mediada pela insulina, seja um defeito prematuro nas pessoas com predisposição genética a RI. Apesar da sugestão de que níveis elevados de AGL em indivíduos obesos decorrem, primariamente, da expansão dos depósitos de gordura no corpo, o efeito supressivo da insulina sobre os níveis de AGL também é reduzido nos indivíduos resistentes à insulina, mas que não apresentam obesidade.

Embora o tecido adiposo tenha como principal função a estocagem de energia, ele vem sendo reconhecido como órgão endócrino, produtor de fatores reguladores do metabolismo celular e da sensibilidade à insulina, como TNF- $\alpha$ , IL-6 e resistina, que diminuem a ação da insulina, e adiponectina, que tem efeito inverso.

### **Resistência à insulina e obesidade**

O impacto negativo do aumento da quantidade de gordura corporal sobre a sensibilidade à insulina pode ser demonstrado com clareza na maioria dos indivíduos obesos. Inicialmente, os AGL foram implicados nesse processo, mas, nos últimos anos, há evidências de que a relação entre inflamação e RI seja causativa, e não uma mera correlação. Dados epidemiológicos de amplos estudos demonstram a existência de ligação entre a RI e a inflamação sistêmica no DM2 e nas populações sem DM. As moléculas pró-inflamatórias derivadas do tecido adiposo aparentemente induzem a RI e contribuem com a patogênese de várias complicações metabólicas da obesidade, incluindo o DM2 e a aterosclerose.

É importante distinguir o tecido adiposo visceral e subcutâneo ao considerar a expressão das diferentes adipocinas pelas suas implicações no desenvolvimento da síndrome metabólica. A gordura visceral desempenha um papel importante na patogênese de doenças cardiovasculares (DCV), uma vez que expressa componentes muito envolvidos como fatores de risco cardiovasculares, como TNF- $\alpha$ , IL-6, inibidor do fator ativador de plasminogênio 1 (PAI-1), fator  $\beta$  de crescimento transformante, proteína C reativa (PCR), proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1) e glicocorticoides. Adipocinas liberadas pela gordura visceral têm, via veia porta, acesso direto ao fígado, exercendo efeito maior sobre o metabolismo de carboidratos e lipídios. Além disso, ao estimular a liberação de proteínas de resposta de fase aguda no fígado (como PCR), exercem efeitos autócrinos/parácrinos sobre o tecido e provocam enorme impacto sobre

o processo inflamatório. Já a gordura subcutânea produz substâncias protetoras, como leptina e adiponectina, e é menos sensível a glicocorticoides.

### **Ácidos graxos livres**

Os AGL circulantes provenientes da lipólise estão elevados em muitos estados de RI. Sua participação na RI do DM2 e da obesidade tem sido sugerida por meio da inibição da captação e maior produção hepática de glicose. Na periferia, os AGL podem não estar elevados de maneira significativa por causa da extração eficiente pelo fígado e pelo músculo esquelético. Assim, níveis normais ou minimamente elevados de AGL podem não refletir a real exposição dos ácidos graxos aos tecidos periféricos. Aumento no fluxo de ácidos graxos para o músculo esquelético, relacionado ao aumento da lipólise visceral, foi implicado na inibição da absorção da glicose muscular.

De acordo com alguns autores, os AGL competiriam com a glicose pela oxidação do substrato no tecido muscular isoladamente. O aumento do metabolismo desses ácidos promove concentrações aumentadas de citrato mitocondrial e inibição alostérica da fosfofrutoquinase, a enzima-chave de velocidade na glicólise. O acúmulo subsequente de glicose-6-fosfato inibiria a atividade da hexoquinase II, resultando no aumento das concentrações intracelulares e na diminuição da absorção de glicose. Contudo, estudos subsequentes sugeriram que o efeito principal dos ácidos graxos, pelo menos na presença de níveis elevados de insulina, seja o decréscimo no transporte de glicose, medido pela redução na velocidade de acúmulo da glicose e do glicogênio intracelulares, por meio do uso da espectroscopia de ressonância nuclear magnética.

A presença de níveis elevados de AGL circulantes também está associada à redução na fosforilação insulinoestimulada do IRS-1 em tirosina e na sua associação à PI3K. A ligação entre elevação de AGL e RI pode envolver o acúmulo de triglicérides (TG) e metabólitos derivados de ácidos graxos (diacilglicerol, acetil-CoA e ceramidas) no músculo e no fígado.

### **Adipocinas**

#### **Interleucina 6**

A IL-6, em curto prazo, parece aumentar a sensibilidade à insulina, mas, se cronicamente elevada – como na obesidade –, causa a RI, associada à degradação do substrato do IR pelos supressores de sinalização de citocinas (SOCS) 1 e 3. No entanto, seu efeito na RI tem sido questionado, e sua aferição não é um bom marcador de RI.

#### **Leptina**

Hormônio pleiotrópico com efeitos na alimentação, no gasto energético, na regulação neuroendócrina hipotalâmica e na função reprodutora, a leptina regula o metabolismo energético, agindo na saciedade e no controle de peso. É produzida principalmente pelo adipócito diferenciado e, em menor quantidade, por outros tecidos. Seus níveis circulantes têm relação com o IMC e depósitos de gordura. Entre outras atribuições, está envolvida com a sinalização da insulina.

Os níveis de leptina se elevam após as refeições e situações de alto estoque energético e suprimem peptídeos orexígenos e orexinas expressas no hipotálamo lateral. A leptina atua

ainda aumentando os peptídios anoréticos. Os efeitos finais são diminuir o apetite, estimular o gasto calórico, aumentar a oxidação de ácidos graxos e reduzir a glicemia, o peso e a gordura corporal. À semelhança da insulina, inibe a fome via ativação de IRS-2, MAPK – quinases reguladoras por sinal extracelular, Akt e PI3K.

A leptina é um hormônio sensibilizador da insulina, e sua deficiência favorece a RI e o DM2. Elevações de glicose e insulina estimulam sua secreção pelo adipócito que, por sua vez, reduz a secreção de insulina pela célula beta, aumenta a captação e a oxidação de glicose pelos músculos e diminui a produção hepática de glicose. A leptina ainda limita a deposição ectópica de gordura no fígado e nos músculos, reduzindo a lipotoxicidade e melhorando a sensibilidade à insulina.

As concentrações e a expressão de leptina estão diretamente associadas à adiposidade e a alterações do peso corporal. A leptina induz a produção de óxido nítrico em alguns leitos vasculares via Akt-óxido nítrico sintase endotelial (eNOS, do inglês *endothelial nitric oxide synthase*) e age em sinergismo com a insulina, aumentando a sensibilidade, além de melhorar a resposta vascular à insulina.

O bloqueio da leptina é mediado pela ativação da proteína tirosinofosfatase 1B (PTP1B, do inglês *protein tyrosine phosphatase 1B*) e de SOCS3, que interferem na fosforilação da *Janus kinase 2* (JAK2). Essas proteínas, altamente expressas na obesidade induzida por dieta rica em gordura, diminuem a ação da leptina, resultando em resistência. Logo, a hiperleptinemia da obesidade é, em geral, associada à resistência à leptina, condição em que não induz à saciedade, aumenta a capacidade de estocar gordura e reduz sua oxidação. A resistência à leptina ainda diminui a expressão do gene PPAR- $\alpha$  no fígado, responsável pela ativação de enzimas que oxidam lipídios, favorecendo a esteatose e o acúmulo ectópico de gordura na musculatura esquelética, no coração e no pâncreas.

Assim, a resistência à leptina agrava a disfunção do adipócito e o acúmulo de gordura em tecidos não adiposos, causando a lipotoxicidade. Por outro lado, pacientes com redução de massa de tecido adiposo (lipodistrofia) apresentam deficiência de leptina, RI grave e depósito de gordura ectópica.

## Resistina

Hormônio descoberto como um *messenger ribonucleic acid* (mRNA) específico de adipócitos cuja expressão cai durante o tratamento com rosiglitazona e aumenta com a diferenciação do adipócito. Pertence a uma família de proteínas secretadas conhecidas por *found in inflammatory zone* (FIZZ) ou *resistin-like molecules* (RELM). À semelhança da leptina, seus níveis são mais elevados na obesidade, no sexo feminino e após a alimentação, sobretudo rica em gordura. Essas alterações são parcialmente controladas por insulina e glicose, enquanto a elevação de resistina com a alimentação parece ser parcialmente mediada por polipeptídeo insulinotrópico glicose-dependente (GIP, de *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*).

A resistina é liberada durante a adipogênese. Sua deficiência aumenta o peso e a gordura corporal e a sensibilidade à insulina. Em humanos, diminui a expressão de IRS-2 e aumenta a expressão de GSK3- $\beta$  (*glycogen synthase kinase 3- $\beta$* ) hepática. Esse hormônio age no músculo, no tecido adiposo e no sistema nervoso central, aumentando a RI. Está relacionado ao aumento de TNF- $\alpha$ , IL-6, SOCS3 e PCR, sugerindo uma ligação entre inflamação e RI.

O papel da resistina é controverso no homem. Parece ter efeito aterogênico, e, embora esteja elevada nos obesos, também está elevada nos atletas. Ligantes de PPAR- $\gamma$ , como as

tiazolidinedionas e metformina, inibem a expressão da resistina. Tais resultados conflitantes talvez se devam a efeitos parácrinos, pouco avaliáveis pela medida da concentração circulante. O mais consistente é sua associação a PCR, útil mais como marcador de inflamação sistêmica do que de RI.

#### Visfatina

Por ser produzida em maior quantidade no tecido adiposo visceral em relação ao tecido subcutâneo, é denominada de visfatina. Tem efeito redutor da glicose, estando envolvida em sua homeostase. Além disso, participa da maturação das células betapancreáticas. Seus níveis têm relação com a massa de tecido adiposo visceral – aumentam na obesidade e reduzem com o emagrecimento, embora sua relação com o IMC tenha sido inconsistente em alguns estudos. Dados recentes apontam que a visfatina é liberada primariamente por macrófagos que infiltram o tecido adiposo, estando seus níveis relacionados à atividade inflamatória. Está expressa em diversas células e tecidos (medula óssea, fígado, músculos, estroma do tecido adiposo), e sua síntese é inibida por TNF- $\alpha$ , IL-6, hormônio do crescimento (GH) e agonistas do receptor beta-adrenérgico; já a estimulação é feita pelo cortisol oriundo do próprio tecido adiposo.

À visfatina foi atribuída ação insulino-mimética, capaz de ativar o receptor de insulina de maneira distinta à da insulina. Posteriormente, verificou-se que se tratava de uma forma extracelular da enzima nicotinamida fosforibosiltransferase, essencial na biossíntese de nicotinamida adenina nucleotídeo, que é um fator fundamental para a secreção de insulina estimulada pelas células betapancreáticas.

#### Adiponectina

Única entre as citocinas produzidas pelo tecido adiposo que tem níveis plasmáticos inversamente proporcionais à quantidade de massa gordurosa, é uma proteína multifuncional com efeitos pleiotrópicos. Correlaciona-se com melhora da sensibilidade à insulina, aumento da captação e redução da produção hepática de glicose, aumento da expressão de PPAR- $\gamma$  no tecido adiposo, elevando-se com o uso de agonistas do PPAR- $\gamma$ . Tem, ainda, ação de induzir a ativação e a fosforilação de AMPK no fígado e no músculo esquelético, aumentar a geração de adenosina trifosfato (ATP) e inibir a síntese de ácidos graxos e favorecer a sua oxidação por meio da inibição das enzimas acetil-CoA carboxilase e malonil coenzima A. O aumento da expressão ou ativação desses genes eleva o catabolismo lipídico no fígado e nos músculos, reduz os estoques de TG, o depósito ectópico de gordura e o risco de desenvolver obesidade e RI.

A adiponectina tem potente efeito anti-inflamatório graças à supressão da sinalização NF $\kappa$ B – aumentada em estados de inflamação crônica e RI – e da expressão de moléculas de adesão na parede endotelial, reduzindo o risco aterogênico. Além disso, atenua os efeitos de TNF- $\alpha$  e aumenta a expressão de IL-10 e do receptor de IL-1, reduzindo ainda mais a aterogênese. A adiponectina também está envolvida na fosforilação do IR e do substrato do IR, necessário à translocação do GLUT-4 para a superfície celular no fígado e nos músculos.

Na obesidade, há diminuição da secreção de adiponectina e do número de seus receptores. Os níveis plasmáticos de adiponectina também têm relação inversa com a RI, estando diminuídos em pacientes com DM2 e aterosclerose e aumentam com a perda de peso e atividade física.

## Inflamação e resistência à insulina

### *Expressão de TNF- $\alpha$ no tecido adiposo e na obesidade*

Diversos estudos demonstraram que, assim como em camundongos, o mRNA do TNF- $\alpha$  é hiperexpresso na gordura e no músculo esquelético de humanos com obesidade em relação aos controles magros. Da mesma forma, níveis elevados foram detectados em indivíduos com RI ou DM2. Os graus de obesidade e de RI demonstraram correlação positiva com os níveis circulantes de TNF- $\alpha$ . De maneira similar, o tratamento farmacológico do DM2 e a perda de peso resultam na normalização dos níveis de TNF- $\alpha$  e redução significativa de sua expressão no tecido adiposo. Outros estudos também têm demonstrado associação genética entre polimorfismos no gene codificador do TNF- $\alpha$  e outros parâmetros metabólicos relacionados à obesidade, como o percentual de gordura corporal, os níveis de leptina e o grau de RI.

### *TNF- $\alpha$ e resistência à insulina*

A administração do TNF- $\alpha$  em humanos e ratos normais provoca redução da sensibilidade à insulina acompanhada de aumento da RI no fígado. A infusão dessa citocina também provoca alterações do metabolismo lipídico, com aumento dos níveis de TG e colesterol VLDL, provavelmente em função do aumento da lipólise e da lipogênese hepática.

Evidências mais definitivas para o papel do TNF- $\alpha$  na gênese da RI associada à obesidade surgiram a partir de estudos em camundongos no domínio de ligação de um ou ambos os receptores TNF. A ausência de receptores funcionais para essa citocina resultou em proteção significativa contra a RI em diversos modelos experimentais para obesidade, inclusive o camundongo ob/ob – modelo animal de obesidade e RI graves.

### *Mecanismos de indução de resistência à insulina pelo TNF- $\alpha$*

O tratamento de hepatócitos e adipócitos com TNF- $\alpha$  reduz a autofosforilação insulino-estimulada do IR em 20 a 50%, promovendo redução em sua atividade catalítica e diminuindo ainda mais a fosforilação do IRS-1 em resíduos tirosina, associados ou não à redução nos níveis teciduais dessas proteínas. Fenômenos semelhantes foram observados quando células intactas foram tratadas com outras citocinas inflamatórias, como IL-1 e IL-6, sugerindo que mecanismos gerais possam interligar a ação de mediadores inflamatórios à RI.

Diferentes experimentos com hepatócitos, adipócitos e fibroblastos demonstraram que o TNF- $\alpha$  aumenta a fosforilação do IRS-1 e do IRS-2 em resíduos serina e reduz sua capacidade de interagir com o IR, bem como bloquear eventos subsequentes da sinalização de insulina, incluindo a associação desses substratos com a PI3K, resultando em estados de RI. O TNF- $\alpha$  age interferindo na fosforilação inibitória do IRS-1 em serina por meio de receptores de membrana que, uma vez ativados, induzem a expressão de proteínas serinoquinasas como a c-Jun (JNK) e a IK  $\beta$ -quinase (IKK  $\beta$ ).

Estudos em modelos animais de obesidade induzida por dieta e RI demonstram maior ativação da JNK no fígado e no músculo. Animais com deficiência ou que não expressam a JNK1 apresentam adiposidade reduzida e parecem estar protegidos contra a RI associada à obesidade. A via da JNK, portanto, pode ser ativada pelo TNF- $\alpha$  e por outras citocinas, além de ácidos graxos, e apresenta-se como uma importante via de pro-



dução da resposta inflamatória – pode, assim, estabelecer uma conexão entre estresse/inflamação e regulação metabólica.

Outra via inflamatória ativada pelo TNF- $\alpha$  é a da IKK  $\beta$ -NF $\kappa$ B. Em modelos animais de obesidade, o bloqueio dessa via (por meio da administração de altas doses de salicilatos ou mutação do alelo IKK  $\beta$ ) implica melhora da sensibilidade à insulina. A via do IKK  $\beta$  pode, portanto, interferir na sinalização de insulina por dois mecanismos: fosforilação do IRS-1 em serina ou via ativação do NF $\kappa$ B, que estimula a produção de IL-6 e TNF- $\alpha$ . A ativação dessas quinases pelo tecido adiposo, especialmente IKK e JNK, ressalta a sobreposição de vias metabólicas e inflamatórias e a possibilidade de *crosstalk* entre essas vias e a sinalização de insulina. Dentre as outras quinases capazes de induzir a fosforilação do IRS-1 em serina na presença de TNF- $\alpha$ , podem-se citar a mTOR, algumas isoformas da PKC/Akt e a MAPK. A supressão de serinas/trioninofosfatases ou a ativação de proteínas-tirosinofosfatases (PTPases) também pode ser importante na RI provocada pelo TNF- $\alpha$ .

A enzima óxido nítrico sintetase induzível (iNOS) e os SOCS também estão implicados na RI promovida via TNF- $\alpha$ . A expressão da iNOS e de várias isoformas de SOCS, sobretudo a SOCS-3, é estimulada pelo TNF- $\alpha$ , está elevada na obesidade e pode induzir RI, provavelmente pela degradação do IRS-1 mediada por proteossomo. Em paralelo à fosforilação em serina, a S-nitrosação do IRS-1 e Akt induzidas pela iNOS parecem agravar ainda mais a RI. Tomados em conjunto, esses mecanismos podem, ao menos em parte, explicar a RI observada na obesidade.

## Microbiota intestinal

Pesquisas recentes sugerem que os trilhões de bactérias que constituem a microbiota intestinal possam, além da função de aquisição de nutrientes, desempenhar um papel importante no desenvolvimento da obesidade e do DM2. Além disso, os lipopolissacarídeos (LPS) produzidos pela microbiota poderiam predispor a um estado pró-inflamatório também envolvido na gênese da RI e da síndrome metabólica.

Os indivíduos apresentam composições bacterianas distintas, sendo definidas geneticamente e também por características individuais e ambientais. Em condições fisiológicas, o trato gastrointestinal humano é povoado por microrganismos comensais e simbióticos, na maioria bactérias, mas também fungos, *Archaea* e vírus. Na maioria dos indivíduos, cerca de 90% dos filos são do gênero *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, sendo o restante composto por *Actinobacteria* e *Proteobacteria*.

## Microbiota intestinal de indivíduos com obesidade versus indivíduos magros

Os estudos pioneiros que observaram a relação da microbiota com a obesidade foram realizados em animais livres de bactérias (*germ-free*). Verificou-se que camundongos com microbiota intestinal preservada apresentaram 42% mais gordura corporal do que os livres de bactérias. Nesses animais, o aumento da gordura corporal não estava associado a uma diminuição do gasto energético em si, já que os camundongos mais magros apresentavam taxa de gasto metabólico basal mais baixa do que aqueles que haviam sido colonizados.

Recentemente, análises em humanos com obesidade também verificaram menor proporção de *Bacteroidetes* em comparação com eutróficos. Ademais, quando perdem peso, a

proporção de *Firmicutes* cai e torna-se mais parecida com a de indivíduos magros. Estudos de transplante da microbiota de roedores magros e obesos para animais *germ-free* demonstraram que, em poucas semanas, houve maior ganho de gordura corporal e maior extração de calorias nos animais que receberam a microbiota de doadores obesos (47%) quando comparados àqueles que receberam a microbiota de doadores magros (27%), mesmo sem acréscimo ao consumo de ração. Esses dados sugerem que características da microbiota dos animais obesos *per se* contribuem para o ganho ponderal.

### **Microbiota intestinal, inflamação e resistência à insulina**

Os LPS produzidos pela microbiota intestinal são indutores da resposta inflamatória e parecem estar envolvidos na liberação de diversas citocinas pró-inflamatórias, induzindo um estado patogênico que facilita o desenvolvimento de RI. Pesquisas demonstram que a ingestão de uma dieta rica em gorduras aumenta a concentração de LPS, especialmente aqueles produzidos por bactérias gram-negativas, de forma a estimular a resposta imune do hospedeiro e induzir inflamação, aumento de peso e hiperinsulinemia. Esse padrão dietético pode afetar a permeabilidade intestinal por meio da secreção de mediadores, tais como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4 e IL-13, que favorecem a translocação de LPS para circulação.

Tais anormalidades são desencadeadas, em parte, pela ligação dos LPS ao complexo CD14 e ao TLR4 das células imunes inatas, funcionando como gatilho para a síntese de citocinas pró-inflamatórias não apenas pelas células do sistema imune, mas também pelo tecido adiposo, promovendo uma endotoxemia metabólica. Assim, altas concentrações circulantes de LPS, associadas a dietas ricas em gorduras, podem desencadear a inflamação subclínica crônica que participa da gênese da RI e do DM2.

Um estudo recente verificou que camundongos TLR2 $^{-/-}$  alimentados com dieta balanceada apresentavam maior proporção de *Firmicutes*, aumento da inflamação pela maior captação de LPS e da RI do que controles, e o tratamento com antibióticos foi capaz de reverter esse quadro. No mesmo estudo, camundongos *germ-free* TLR2 $^{-/-}$  apresentaram aumento da sensibilidade à insulina em tecido adiposo e muscular. Outros investigadores observaram que camundongos deficientes em TLR5 $^{-/-}$  apresentavam hiperfagia, dislipidemia, hipertensão arterial, RI e aumento da adiposidade corporal. É possível que essas ações fossem mediadas pelo LPS. Vários TLRs respondem às estruturas bacterianas e, uma vez ativados, podem induzir ou atenuar a RI.

A microbiota intestinal é capaz de fermentar carboidratos indigeríveis (por exemplo, fibra alimentar), produzindo metabólitos importantes, como ácidos graxos de cadeia curta (piruvato e butirato) e succinato. Numerosos estudos sugerem um papel benéfico desses metabólitos na sinalização da liberação de peptídios como PYY, GLP1 e GIP, podendo ter papel na prevenção e no tratamento da obesidade e de suas comorbidades. Curiosamente, a microbiota do cólon mais distal basicamente fermenta peptídios e proteínas, já que a disponibilidade de fibra fermentável, a principal fonte de energia para a microbiota, é limitada nessa porção do intestino. Essa fermentação proteolítica produz sobretudo produtos nocivos, como amônia, fenóis e ácidos graxos de cadeia ramificada, podendo ter papel no desequilíbrio metabólico do indivíduo.

Fomadas em conjunto, as descobertas sobre os mecanismos de ação da microbiota intestinal sugerem que esse ecossistema possa contribuir diretamente para o metabolismo do hospedeiro.

deiro, afetando a homeostase energética, modificando as atividades enteroendócrinas e, ainda, contribuindo para a inflamação crônica subclínica, via sinalizações celulares pró-inflamatórias.

### **Métodos de avaliação de resistência à insulina**

Existem diferentes métodos para avaliação da sensibilidade/resistência à insulina. De forma geral, eles podem ser divididos em métodos diretos, indiretos e índices simples de avaliação. Cabe ressaltar que a utilização desses métodos tem muito mais valor na pesquisa do que na prática clínica, já que nenhum dos que seguem deve ser utilizado para indicar ou não determinado tratamento para um paciente.

#### *Métodos diretos de avaliação da resistência à insulina*

##### *Clamp euglicêmico hiperinsulinêmico*

A técnica do *clamp* é aceita como padrão de referência para a determinação da sensibilidade à insulina em humanos. Ele é capaz de determinar a taxa de utilização da glicose em determinado nível de insulinemia (nível estável). A maior limitação do *clamp* é a complexidade de sua execução, que consome tempo, tem custo elevado e necessita de um operador com boa experiência técnica para lidar com dificuldades durante a realização do exame. Dessa forma, embora seja uma excelente ferramenta para a avaliação da RI experimentalmente, sua aplicação em estudos populacionais ou mesmo na prática clínica é bastante limitada.

##### *Teste de supressão da insulina*

O teste de supressão da insulina é um método altamente reprodutível e que fornece informações das ações metabólicas da insulina. É mais barato e de execução menos complexa que o *clamp*, embora necessite também de certo conhecimento técnico para sua execução, não sendo viável para grandes estudos ou para a prática clínica. A descrição detalhada desse e do método anterior pode ser encontrada na revisão publicada por Muniyappa *et al.*

#### *Métodos indiretos de avaliação da resistência à insulina*

##### *Teste oral de tolerância à glicose*

O teste oral de tolerância à glicose é um teste simples utilizado na prática clínica para o diagnóstico da IGT e do DM2. Reflete a eficácia do corpo humano em utilizar a glicose após uma sobrecarga oral; assim, imita a dinâmica da glicose e da insulina em condições mais fisiológicas que o *clamp* ou mesmo o teste de supressão da insulina. Entretanto, fornece informações precisas sobre a tolerância à glicose, mas não sobre a RI *per se*.

#### *Índices simples de avaliação da resistência à insulina*

##### *1/(insulina de jejum)*

Em indivíduos saudáveis, aumentos nos níveis da insulinemia de jejum correspondem a aumentos na RI. Dessa forma, em indivíduos sem DM, o 1/(insulina de jejum) diminui conforme o paciente se torna mais resistente. Cabe ressaltar que as concentrações de insulina não são normalmente distribuídas. Como consequência, utilizar essa relação em pacientes com IGT ou DM2 que têm uma reserva pancreática diminuída pode ocasionar resultados imprecisos.

## Relação glicose/insulina

De maneira geral, a relação glicose/insulina fornece a mesma informação que a relação  $1/(\text{insulina de jejum})$ . Isso porque, em indivíduos saudáveis, os níveis de glicose são relativamente estáveis; porém, isso só ocorre nessa população. Por exemplo, dado o mesmo nível de insulina de jejum em um paciente com DM e um paciente sem DM, mas resistente à insulina, a relação  $1/(\text{insulina de jejum})$  permanece igual. Entretanto, os valores aumentariam proporcionalmente com o aumento da glicemia.

## Homeostasis Model Assessment

O Homeostasis Model Assessment (HOMA) é um dos métodos mais utilizados para avaliação da RI. Consiste em uma fórmula que avalia a interação dos níveis de insulina com um determinado valor de glicose. Tanto o HOMA original como o HOMA2 assumem a existência de um mecanismo de *feedback* entre o fígado e as células, isto é, as concentrações de glicose são reguladas pela produção hepática regulada pela insulinemia, enquanto os níveis de insulina são determinados pela resposta pancreática à concentração de glicose. Dessa forma, a RI é vista como uma diminuição na resposta supressiva da insulina na produção hepática de glicose. O HOMA pode ser calculado com a seguinte fórmula:

$$\text{HOMA - IR} = [\text{glicose (mg/dL)} \times \text{insulina (mUI/mL)}] / 405$$

Embora não exista um valor-padrão para o HOMA-IR, um estudo brasileiro encontrou um ponto de corte de 2,7. Acima desse valor, o indivíduo seria considerado portador de RI.

## Quantitative Insulin Sensitivity Check Index

O Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) também é um método que utiliza as dosagens de insulina e glicemia de jejum. Entretanto, realiza uma transformação logarítmica da glicemia e da insulinemia de jejum, com o objetivo de corrigir a variabilidade desses parâmetros. Estudos de comparação com o QUICKI demonstraram sua superioridade sobre a relação  $1/(\text{insulina de jejum})$ , insulina e até mesmo o HOMA-IR, sendo comparável com o *clamp*. Fornece um índice bastante confiável, reprodutível e com grande poder preditivo, sendo o método mais confiável dentre aqueles menos complexos. A fórmula é:

$$\text{QUICKI} = 1 / [\log(\text{insulinemia}_0) + \log(\text{glicemia}_0)]$$

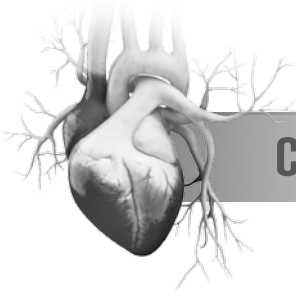
## Insulinemia de jejum

A dosagem da insulina de jejum é o método mais simples para a avaliação da RI. De maneira geral, pelo menos em indivíduos saudáveis, níveis mais elevados de insulinemia de jejum indicam maior RI. Deve-se considerar que seus resultados podem também não ser tão precisos em pacientes com DM, já que estes podem ter níveis mais baixos de insulina por diminuição na reserva pancreática. Além disso, diversos aspectos técnicos devem ser observados, sobretudo a qualidade do ensaio utilizado para a dosagem da insulina (e possibilidade de reação cruzada com a pró-insulina).

## Bibliografia recomendada

1. Abbasi F, McLaughlin T, Lamendola C, Reaven GM. Insulin regulation of plasma free fatty acid concentrations is abnormal in healthy subjects with muscle insulin resistance. *Metabolism*. 2000;49(2):151-4.
2. Bloomgarden ZT. World Congress on the Insulin Resistance Syndrome, 2009. Cellular mechanisms of insulin resistance. *Diabetes Care*. 2010;33(8):e103-e108.
3. Böni-Schnetzler M, Boller S, Debray S, Bouzakri K, Meier DT, Prazak R, et al. Free fatty acids induce a proinflammatory response in islets via the abundantly expressed interleukin-1 receptor I. *Endocrinology*. 2009;150(12):5218-29.
4. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(1):102-10.
5. Camastra S, Manco M, Mari A, Baldi A, Gastaldelli A, Greco AV, et al. Beta-cell function in morbidly obese subjects during free living: long-term effects of weight loss. *Diabetes*. 2005;54(8):2382-9.
6. Canfora EE, Meex RCR, Venema K, Blaak EE. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nat Rev Endocrinol*. 2019.
7. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761-72.
8. Caricilli AM, Picardi PK, de Abreu LL, Ueno M, Prada PO, Ropelle ER, et al. Gut microbiota is a key modulator of insulin resistance in TLR 2 knockout mice. *PLoS Biol*. 2011;9(12):e1001212.
9. Chandler-Laney PC, Phadke RP, Granger WM, Muñoz JA, Man CD, Cobelli C, et al. Adiposity and  $\beta$ -cell function: relationships differ with ethnicity and age. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(11):2086-92.
10. Del Prato S. Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of Type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies. *Diabet Med*. 2009;26(12):1185-92.
11. Delzenne NM, Neyrinck AM, Cani PD. Modulation of the gut microbiota by nutrients with prebiotic properties: consequences for host health in the context of obesity and metabolic syndrome. *Microb Cell Fact*. 2011;10 Suppl 1:S10.
12. Dominguez LJ, et al. Age, Homocysteine and Oxidative Stress: Relation to Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of the American College of Nutrition* 2010; 29(1): 1-6.
13. Dunning BE, Foley JE, Ahrén B. Alpha cell function in health and disease: influence of glucagon-like peptide-1. *Diabetologia*. 2005;48(9):1700-13.
14. Flehmig G, Scholz M, Klötting N, Fasshauer M, Tönjes A, Stumvoll M, et al. Identification of adipokine clusters related to parameters of fat mass, insulin sensitivity and inflammation. *PLoS One*. 2014;9(6):e99785.
15. Folli F, Okada T, Perego C, Gunton J, Liew CW, Akiyama M, et al. Altered Insulin Receptor Signalling and  $\beta$ -Cell Cycle Dynamics in Type 2 Diabetes Mellitus. *PLoS One*. 2011;6(11):e28050.
16. Hajer GR, van Haefen TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(24):2959-71.
17. Hare KJ, Vilsbøll T, Asmar M, Deacon CF, Knop FK, Holst JJ. The glucagonostatic and insulinotropic effects of glucagon-like peptide 1 contribute equally to its glucose-lowering action. *Diabetes*. 2010;59(7):1765-70.
18. Henquin JC, Raher J. Pancreatic alpha cell mass in European subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2011;54(7):1720-5.
19. Kharroubi I, Rasschaert J, Eizirik DL, Cnop M. Expression of adiponectin receptors in pancreatic beta cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;312(4):1118-22.
20. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(1):28-34.

21. Kirchoff K, Machicao F, Haupt A, Schäfer SA, Tschritter O, Staiger H, et al. Polymorphisms in the TCF7L2, CDKAL1 and SLC30A8 genes are associated with impaired proinsulin conversion. *Diabetologia*. 2008;51(4):597-501.
22. Kusminski CM, Bickel PE, Scherer PE. Targeting adipose tissue in the treatment of obesity-associated diabetes. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(9):639-60.
23. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444(7122):1022-3.
24. Migdal A, Yarandi SS, Smiley D, Umpierrez GE. Update on diabetes in the elderly and in nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12(9):627-32.
25. Müller WA, Faloona GR, Aguilar-Parada E, Unger RH. Abnormal alpha-cell function in diabetes. Response to carbohydrate and protein ingestion. *N Engl J Med*. 1970;283(3):109-15.
26. Muniyappa R, et al. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2008; 294(1): E15-E26.
27. Natali A, Muscelli E, Mari A, Balkau B, Walker M, Tura A, et al. Insulin sensitivity and beta-cell function in the offspring of type 2 diabetic patients: impact of line of inheritance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(10):4703-11.
28. Olsson AH, Yang BT, Hall E, Taneera J, Salehi A, Nitert MD, et al. Decreased expression of genes involved in oxidative phosphorylation in human pancreatic islets from patients with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(4):589-95.
29. Park JY, No HS, Ahn YR, Oh SH, Kim YS, Kim SY, et al. Pathologic changes and glucose homeostasis according to expression of human islet amyloid polypeptide in type 2 diabetic patients. *J Histochem Cytochem*. 2010;58(8):731-40.
30. Phielix E, Szendroedi J, Roden M. Mitochondrial function and insulin resistance during aging: a mini-review. *Gerontology*. 2011;57(5):387-96.
31. Reilly SM, Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(11):633-643.
32. Rhodes CJ. Type 2 diabetes-a matter of beta-cell life and dead? *Science* 2005; 307: 380-3.
33. Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest*. 1996;97(12):2859-65.
34. Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol Rev*. 2007;87(2):507-20.
35. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000 Jul;106(2):171-6.
36. Shulman, GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med*. 2014;371(12):1131-41.
37. Spellman CW. Pathophysiology of type 2 diabetes: targeting islet cell dysfunction. *J Am Osteopath Assoc*. 2010;110(3 Suppl 2):S2-7.
38. Stinkens P, Coossens GH, Jocken JW, Blaak EE. Targeting fatty acid metabolism to improve glucose metabolism. *Obes Rev*. 2015;16(9):715-57.
39. Umpierrez GE, Smiley D, Robalino G, Peng L, Gosmanov AR, Kitabchi AE. Lack of lipotoxicity effect on beta-cell dysfunction in ketosis-prone type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(3):626-31.
40. Unger RH. Glucagon physiology and pathophysiology. *N Engl J Med*. 1971;285(8):443-9.
41. Wajchenberg BL, Nery M, Cunha MR, Silva ME. Adipose tissue at the crossroads in the development of the metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53(2):145-50.



## Capítulo 4

# Reabsorção renal de glicose: da fisiologia à fisiopatologia no diabetes

Artur Beltrame Ribeiro

### Introdução

Até recentemente se acreditava que apenas o fígado, e não o rim, era fonte importante de glicose. Conforme veremos, o rim tem papel importante no metabolismo glicídico em condições tanto fisiológicas como patológicas. Dentre as múltiplas funções desse órgão, podemos destacar aquelas relacionadas à excreção de resíduos de nitrogênio produzidos pelo metabolismo de alimentos, a estrita manutenção do pH sanguíneo e a produção de hormônios como o calcitriol e a eritropoietina. Além dessas funções, é notório que o rim desempenha um papel vital na regulação da composição iônica do sangue e na regulação da pressão arterial. Outra função menos conhecida exercida por ele e igualmente vital para o funcionamento do nosso organismo é o papel renal na regulação dos níveis de glicemia.

O rim, com sua imensa diversidade bioquímica e seus mecanismos de transporte, revelou-se, em inúmeros estudos relativamente recentes, não apenas um órgão que consome e reabsorve a glicose, como também um órgão capaz de produzi-la, influenciando assim os níveis da glicemia. Em condições normais, toda a glicose presente no filtrado glomerular é reabsorvida de forma integral e secundariamente ativa pelo túbulo contornado proximal, de modo que a urina nessas condições quase não contém glicose. Esse processo de reabsorção (detalhado a seguir) tem um limiar pelo qual o rim passa a permitir que a glicose seja excretada pela urina, evitando a ocorrência de níveis muito elevados da glicemia, o que resultaria em desidratação intracelular muito perigosa. No túbulo proximal, além da reabsorção de glicose, ocorre a formação de glicose (gliconeogênese) a partir de vários substratos, como lactato, glutamina, glicerol e alanina, presentes no filtrado glomerular e captados pelas células epiteliais. A energia requerida pelos processos de transporte no túbulo proximal é obtida pela oxidação de ácidos graxos, não ocorrendo a esse nível a metabolização de glicose. A glicose captada e sintetizada no túbulo proximal extravasa para o espaço intersticial, perfundindo os túbulos distais

e a medula, onde pode ser consumida. Já nas porções distais do néfron (alça ascendente de Henle, túbulos distais e coletores, assim como medula renal), podem ocorrer o consumo, o armazenamento e a oxidação da glicose. A glicose proveniente das várias regiões do néfron pode ser parcialmente metabolizada, formando lactato, ou totalmente oxidada, gerando  $\text{CO}_2$  e água. A glicose em excesso é armazenada na forma de glicogênio no túbulo distal, alimentando as necessidades metabólicas da medula renal. A medula renal tem seu metabolismo totalmente dependente de glicose, assim como o cérebro. O balanço entre a produção de glicose no túbulo proximal e o consumo no túbulo distal regula a concentração de glicose que, via veia renal, alcança a circulação sistêmica e influencia o nível glicêmico. No estado pós-absortivo, isto é, no intervalo entre as refeições, a gliconeogênese renal e hepática aliada a glicogenólise hepática tem como resultado final a produção de cerca de 70 g por dia de glicose.

### Mecanismo renal de reabsorção de glicose

Estima-se que normalmente cheguem ao sangue 250 g de glicose por dia, cerca de 180 g oriundos da alimentação e 70 g de produção endógena por gliconeogênese e glicogenólise. O cérebro consome 125 g de glicose por dia, e o restante do corpo, outras 125 g. Nesse metabolismo, o rim torna-se vital não apenas porque auxilia na produção de glicose, mas também porque, em condições normais, filtra e reabsorve totalmente cerca de 180 g por dia. A glicose passa livremente para o filtrado glomerular, sendo totalmente reabsorvida no túbulo contornado proximal até atingir a capacidade máxima de reabsorção ( $T_m$ ). Os níveis plasmáticos de glicose no intervalo de 130 a 200 mg/dL excedem a capacidade de reabsorção tubular, e passa a ocorrer glicosúria. O processo de reabsorção de glicose envolve uma família de proteínas de membrana das células – os SGLT (do inglês *sodium-glucose transporter*) – e os transportadores de facilitação de glicose – os GLUT (do inglês *glucose transporter*). A família de cotransportadores sódio/glicose, os SGLT, contém muitos membros, e neste texto vamos rever a ação do SGLT2 e do SGLT1. Os transportadores SGLT2 apresentam alta capacidade e baixa afinidade e estão expressos, sobretudo, na membrana apical em escova dos segmentos iniciais S1 e S2 do túbulo contornado proximal. Os transportadores SGLT1, que apresentam baixa capacidade e alta afinidade, estão expressos no trato gastrointestinal, mas ocorrem também na última porção do túbulo contornado proximal, segmento S3. Os GLUT são os facilitadores de transporte que utilizam o gradiente de difusão da glicose. Existem 8 GLUT identificados, mas os relevantes para nosso texto são os GLUT 1 e 2. Estão localizados na membrana basolateral das células do epitélio do túbulo contornado proximal, onde complementam a ação de seus respectivos SGLT. Conforme esquematizado na Figura 4.1 (A e B), os SGLT1 e SGLT2 são responsáveis pelo transporte da glicose do filtrado glomerular para o interior da célula. Esse transporte é secundário ao transporte ativo de sódio, denominado cotransporte sódio/glicose, sendo o SGLT2 responsável por 90% da glicose reabsorvida e o SGLT1, pelos restantes 10%. A bomba de Na-K situada na membrana basolateral retira sódio ativamente (gastando ATP) do meio intracelular, gerando um gradiente eletroquímico com o sódio do filtrado glomerular, o qual, ao se ligar ao SGLT2, permite que uma molécula de glicose seja cotransportada para o interior da célula. Uma vez no meio intracelular, a glicose passivamente se difunde através da membrana basolateral da célula epitelial, de onde é transportada para o líquido intersticial pelo GLUT2, retornando assim ao sangue. Nas porções finais do túbulo, o mesmo



mecanismo se repete com o SGLT1, com a diferença de que, para cada 2 átomos de sódio transportados, há o cotransporte de uma molécula de glicose.

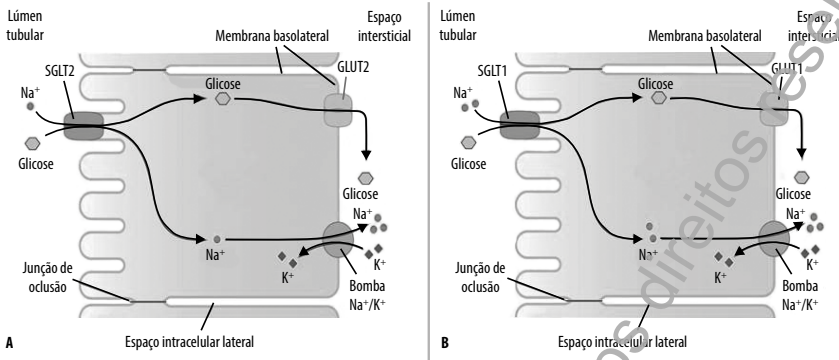


Figura 4.1. (A) Cotransporte de sódio e glicose pelo SGLT2 nos segmentos proximais do túbulo contornado proximal (S1 e S2) e (B) cotransporte de sódio e glicose de SGLT1 no segmento distal do túbulo contornado proximal (porção S3)  
Adaptada de Bailey CJ *et al.*, 2010.

A ação conjunta das proteínas que fazem a reabsorção de glicose é feita de modo que, quando o nível plasmático de glicose é normal, a reabsorção de glicose é praticamente total (Figura 4.2).

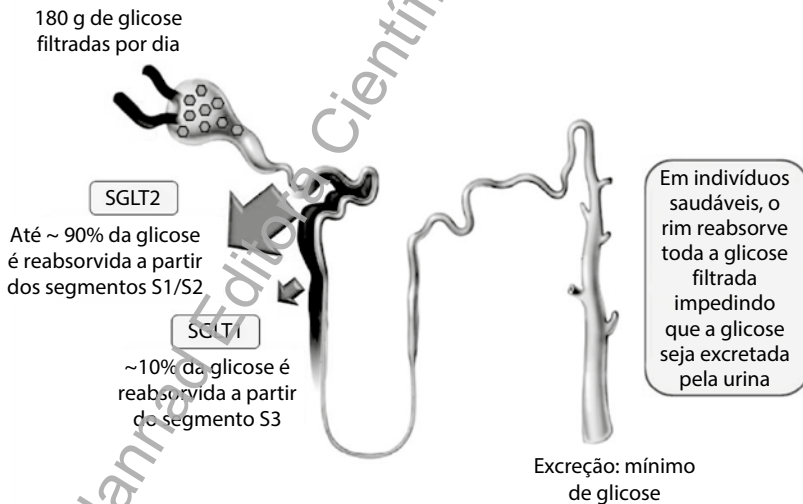
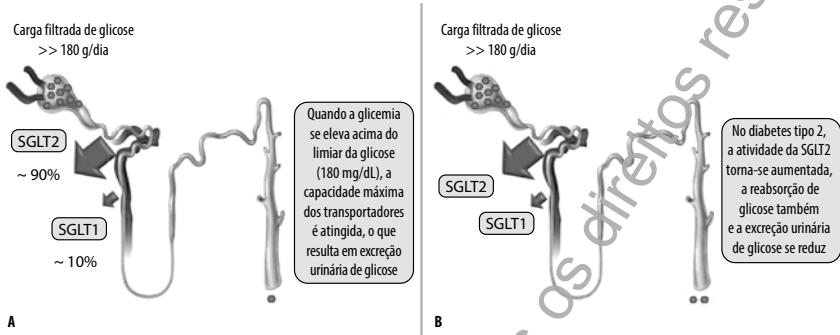


Figura 4.2 Representação esquemática da reabsorção renal de glicose em indivíduos normais  
Adaptada de Bays H, 2009.

Quando a concentração de glicose passa de 180 mg/100 mL, a quantidade de glicose no túbulo excede a capacidade de reabsorção, o T-max, e a glicose passa a ser excretada na urina

(Figura 4.3 A). O aparecimento de glicose na urina não é abrupto, pois a heterogeneidade de néfrons com diferentes T-max faz a glicose aparecer na urina antes de se atingir o J-max do rim como um todo. Pacientes com diabetes *mellitus* do tipo 2 (DM2) excedem o T-max dos receptores dos SGLT, apresentando glicosúria (Figura 4.3 B).



**Figura 4.3.** (A) Representação esquemática da reabsorção renal de glicose em indivíduos com aumento da glicemia acima de 180 mg/dL e (B) Representação esquemática da reabsorção renal de glicose em pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 descontrolados. Observar o aumento na reabsorção via SGLT2. Adaptada de Gerich JE, 2010.

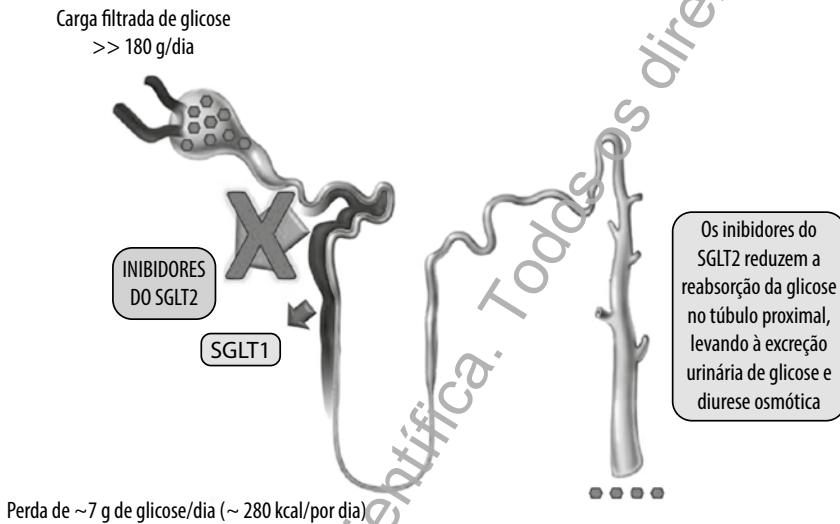
## Reabsorção de glicose no rim do diabetes tipo 2

A reabsorção renal de sódio está inadequadamente aumentada no DM2, e sugeriu-se aumento da expressão de SGLT2 como a principal causa. No entanto, sabe-se que a hipertrofia das células do túbulo proximal que ocorre simultaneamente à hiperglicemia oferece outro mecanismo de aumento na retenção de sódio e glicose. Basicamente, um maior número de células expressando SGLT2 explica a maior reabsorção de sódio e glicose pelo túbulo proximal. A maior reabsorção de glicose contribui para o aumento da glicemia. Quanto ao sódio, sua maior reabsorção proximal diminui sua concentração na mácula densa, com consequente dilatação da arteríola aferente, mecanismo descrito como *feedback* tubuloglomerular. Logo, teremos maior pressão intraglomerular (pelo maior aporte de sangue através da aferente dilatada). O aumento da pressão intraglomerular está associado ao início da nefropatia diabética por induzir barotrauma às células do glomérulo. A inibição de SGLT2 reduz a carga de glicose que retorna ao sangue e leva a aumento do sódio na mácula densa, com consequente constrição da arteríola aferente, correção da pressão intraglomerular e diminuição do dano renal.

## Inibidores de SGLT2 para o tratamento do diabetes do tipo 2

Pacientes com glicosúria renal familiar benigna, uma rara doença genética autossômica causada por mutação do gene do SGLT2, tornam possível analisar, em seres humanos, as consequências da inibição do SGLT2. Embora existam formas mais graves na forma benigna, os pacientes apresentam um defeito isolado na reabsorção de glicose na ausência de hiperglicemia em graus bastante variados de glicosúria (de 0,6 a 202 g/dia); aqueles com glicosúria < 100 g por dia em geral são assintomáticos e raramente apresentam propensão a hipoglicemia, poliúria ou

hipovolemia. Esses pacientes apresentam ainda função renal normal e não têm nenhuma complicação clínica. A glicosúria renal familiar em sua forma mais branda é um modelo natural de segurança na inibição do SGLT2. Sabia-se há muito tempo que a florizina, isolada da casca da macieira, tinha ação glicosúrica; em 1933, descobriu-se sua ação renal e, em 1987, seu efeito antidiabético. Em seguida, foram desenvolvidos análogos sintéticos da florizina com seletividade ao SGLT2, e o sucesso foi obtido com os C-arilglicosídeos derivados, que se tornaram opção para uso clínico. Ao se suprimir a reabsorção de glicose com inibidores do SGLT2, ocorre o aumento da excreção urinária de glicose, reduzindo a glicemia e criando uma nova estratégia de tratamento do DM2 (Figura 4.4).



**Figura 4.4.** Resultados do tratamento com gliflozinas: o nível plasmático associado à glicosúria reduz cerca de 70 mg/dL  
Adaptada de Gerich JE, 2010.

A inibição do SGLT2 é um mecanismo que independe da insulina e não apresenta efeitos adversos possíveis com outros tratamentos habituais. Uma preocupação com essa estratégia é que a glicosúria poderia ter um efeito deletério na função renal por induzir aumento de diurese osmótica, a qual, por sua vez, poderia causar desidratação. Vários inibidores do SGLT2, as gliflozinas, estão comercialmente disponíveis (Quadro 4.1) para uso clínico. Outros sais, como a ipragliflozina, a tofogliflozina, a luseogliflozina, a LX4211 e a ertugliflozina, encontram-se em várias fases de desenvolvimento para uso clínico. Alguns destes, como a canagliflozina, apresentariam, além do bloqueio do SGLT2, em menor grau, uma ação inibitória sobre o SGLT1.

**Quadro 4.1.** Inibidores do SGLT2 comercialmente disponíveis

Nome	Dose diária
Dapagliflozina	5 a 10 mg
Canagliflozina	100 a 300 mg
Empagliflozina	10 a 25 mg

## Uso das gliflozinas na clínica

A descrição dos vários efeitos das gliflozinas na clínica será apresentada de forma não individualizada, com base em dados já apresentados na literatura. Ao administrarmos uma gliflozina isoladamente, provocamos a inibição do SGLT2 e, por consequência, glicosúria, que é da ordem de 70 g/24 horas e se mantém estável durante todo o período de tratamento. Na prática, há um deslocamento para a esquerda do nível plasmático no qual ocorre glicosúria. O nível plasmático de glicose que causa glicosúria se desloca, no paciente com diabetes, dos 240 mg/dL para níveis de cerca de 70 mg/dL com a administração de gliflozina, nível até menor que o normal de 180 mg/dL a partir do qual ocorre glicosúria. A perda urinária da glicose se reflete nos níveis de glicemia, que se reduzem, em média, de 20 a 30 mg em jejum e cerca de 50 a 70 mg no pós-prandial, e na queda entre 0,5 e 1% na hemoglobina glicada. Como a glicosúria depende da carga filtrada de glicose, as gliflozinas perdem sua eficácia com a diminuição da filtração glomerular, de modo que não devem ser prescritas a pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) < 40 mL/min. As gliflozinas podem ser usadas isoladamente ou em associação a qualquer outro antidiabético oral ou injetável e, assim, amplificam de 0,3 a 0,7% a queda da hemoglobina glicada do DM2. Estudos recentes documentam que os inibidores do SGLT2 aumentam a produção hepática de glicose, fato que diminuiria sua eficácia terapêutica, mas que pode também ser compreendido como uma reação normal de adaptação à perda de glicose.

Perda de peso corporal na faixa de 1,9 a 3,5 kg ocorre na maioria dos pacientes recebendo uma gliflozina. Essa perda pode decorrer da perda de calorías devido à glicosúria (cerca de 200 a 300 kcal nas 24 horas) ou da diminuição tanto da massa magra como da massa gorda, permanecendo estável com a manutenção do tratamento.

As gliflozinas têm um efeito benéfico sobre a pressão arterial, diminuindo de forma persistente a sistólica em cerca de 4 mmHg e a diastólica, em 2 mmHg. Essa ação está confirmada em estudos de 24 semanas de duração com monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA). A etiologia dessa diminuição, bem-vinda em pacientes hipertensos com diabetes, não está muito bem explicada, porém fatores de redução significantes no peso corporal, pequena perda de sódio e diminuição da liberação de renina por menor carga de sódio chegando à mácula densa podem estar envolvidos (mecanismo apresentado mais adiante).

Nos pacientes com função renal normal, as gliflozinas causam uma pequena queda da filtração glomerular no início do tratamento, possivelmente em consequência da contração volêmica, retornando ao normal em algumas semanas. Já em pacientes que apresentam déficit moderado da função renal, causam perda sustentável de cerca de 4 a 6 mL/min da filtração glomerular, sem alterar a hemoglobina glicada. No início do tratamento, ocorre um pequeno aumento na diurese de cerca de 400 mL/dia, assim como na natriurese, de cerca de 50 mmol/L, aumentos que desaparecem em alguns dias com a readaptação renal.

Há, no mecanismo de ação das gliflozinas, uma potencial proteção renal, via *feedback* tubuloglomerular. A diminuição da reabsorção proximal de sódio/glicose consequente à ação das gliflozinas aumenta a carga de sódio e cloro na mácula densa. Como resultado, há menor liberação de renina com consequente diminuição da pressão intraglomerular, um dos mecanismos propostos para explicar a nefropatia diabética. Os estudos clínicos que avaliaram a progressão da lesão renal com os inibidores do SGLT2 demonstram claramente diminuição da progressão da lesão renal em diabéticos do tipo 2.

Pacientes em uso de gliflozinas podem apresentar, em tese, maior ocorrência de hipotensão, hipovolemia e desidratação, embora o número desses eventos tenha sido muito baixo

nos ensaios clínicos dos vários sais. A taxa desses eventos aumenta em paciente que recebe diuréticos de alça e em pacientes idosos (> 65 anos). Os estudos clínicos utilizados para a liberação das gliflozinas foram feitos na vigência das muitas medicações que os pacientes estavam recebendo, incluindo os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) e os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA).

Aumento de hematócrito de cerca de 2,3% e diminuição de ácido úrico de 10% em relação aos níveis basais foram documentados em pacientes em uso de gliflozinas. O aumento do hematócrito reflete pequena contração causada pela diurese osmótica, e o mecanismo para diminuição de ácido úrico é desconhecido, podendo refletir menor reabsorção ao nível do túbulo contornado proximal. Esses pacientes, no entanto, não apresentaram alterações nos níveis séricos de eletrólitos (sódio, potássio, cloro e bicarbonato) nem nos níveis de cálcio, magnésio, fósforo e PTH. Não foram documentadas alterações na constituição dos ossos. Quanto ao perfil lipídico com as gliflozinas, observaram-se resultados variados com os diversos sais e nos vários estudos. Pequena diminuição de triglicerídeos, com pequenas variações nos níveis do colesterol LDL e do colesterol HDL e com manutenção da relação LDL/HDL, foi observada na maioria dos estudos. Por outro lado, descreveu-se um aumento de 4 a 8% nos níveis de LDL, com aumento de 0,9 a 8% dos níveis de HDL em alguns estudos.

O tratamento com gliflozinas pode induzir infecções genitais (vulvovaginites – balanopostites) em cerca de 4 a 6% dos pacientes tratados, sendo cerca de duas vezes mais frequentes em mulheres (3 a 4%) do que em homens (1%). Essas infecções são de etiologia fúngica, mais frequentes no início do tratamento, apresentam boa resposta ao tratamento e raramente levam à interrupção dele. As gliflozinas também podem predispor a um pequeno aumento nas infecções urinárias, novamente mais em mulheres do que em homens; na maioria das vezes, apenas aumento numérico, sem significância estatística.

## Gliflozinas e eventos cardiovasculares

Inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2i) já foram estudados em vários grandes estudos de resultados cardiovasculares controlados por placebo em indivíduos com diabetes do tipo 2. Esses estudos foram feitos para satisfazer exigências regulatórias, com o objetivo de excluir o risco excessivo de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral (isto é, eventos cardiovasculares adversos maiores) e de testar a eficácia.

A empagliflozina foi avaliada no estudo EMPA-REG, em que reduziu as taxas dos desfechos isolados e combinados de hospitalizações por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular em pacientes diabéticos do tipo 2 com ou sem insuficiência cardíaca prévia. O estudo randomizou 7.020 diabéticos com antecedentes de doença cardiovascular (acidente vascular cerebral ou doença coronariana) na proporção 1:1:1 para receberem 10 mg ou 25 mg de empagliflozina ou placebo. A média de idade foi de 63,1 anos, e apenas 28% eram mulheres. O seguimento médio do estudo foi de 3,1 anos. O desfecho primário de morte cardiovascular, infarto fatal ou acidente vascular cerebral no grupo empagliflozina (combinado) foi de 10,5% *versus* 12,1% no grupo placebo (HR 0,86; IC95% 0,74-0,99;  $p < 0,001$  para não inferioridade;  $p = 0,04$  para superioridade). Além disso, o estudo mostrou diminuição da taxa de mortalidade no grupo empagliflozina: 3,7% *versus* 5,9% (HR 0,62; IC95% 0,49-0,77;  $p = 0,001$ ). O estudo EMPA-REG foi o primeiro grande ensaio clínico em pacientes diabéticos a demonstrar redução da mortalidade cardiovascular e de eventos de descompensação

da insuficiência cardíaca associada à melhora no controle glicêmico, além de estabelecer a segurança da empagliflozina. Os mecanismos para esse benefício ainda não são claros.

Para a análise do medicamento canagliflozina, foram realizados dois estudos de desfechos cardiovasculares, o CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) e o CANVAS-R (A Study of the Effects of Canagliflozin on Renal Endpoints in Adult Participants With Type 2 Diabetes Mellitus) com uma população de 10.142 pacientes. Foram incluídos pacientes com diabetes do tipo 2, idade de 30 anos ou mais e história de doença cardiovascular sintomática ou com mais de 50 anos e fatores de risco cardiovasculares. A randomização foi de 1:1:1 para canagliflozina 100 mg, 300 mg ou placebo. O desfecho primário foi um composto de morte por causa cardiovascular, infarto agudo do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal. A idade média dos participantes foi de 63,3 anos – 35% eram mulheres e 65% tinham doença cardiovascular prévia e uma média de 13 anos de diabetes. O desfecho primário foi menor em pacientes em uso de canagliflozina (HR 0,86; IC95% 0,75-0,97;  $p = 0,02$  para superioridade). Quando analisados separadamente, não houve benefício nos desfechos morte por qualquer causa (HR 0,87; IC95% 0,72-1,06) e infarto do miocárdio não fatal (HR 0,85; IC95% 0,69-1,05). Quanto aos desfechos renais, houve menor progressão da albuminúria (HR 0,73; IC95% 0,67-0,79); entretanto, aqueles em uso de canagliflozina tiveram mais amputações (HR 1,97; IC95% 1,41-2,75) e fraturas quando comparados com o placebo (HR 1,26; IC95% 1,04-1,52).

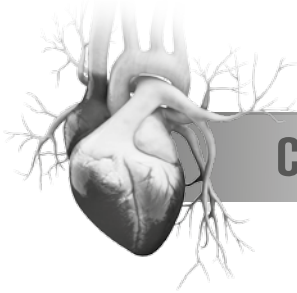
O estudo mais recentemente publicado foi o DECLARE-TIMI 58, que envolveu 17.160 pacientes com o objetivo de demonstrar segurança cardiovascular no uso de dapagliflozina em pacientes com DM2 e doença cardiovascular estabelecida ou múltiplos fatores de risco. Os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para uso de dapagliflozina 10 mg ( $n = 8,582$ ) ou placebo ( $n = 8,578$ ) com seguimentos de 4,2 anos. A idade média dos pacientes era de 64 anos, sendo 37% mulheres. Os resultados desse estudo indicam que a dapagliflozina é superior ao placebo na melhora do controle glicêmico e não inferior, mas não superior para reduzir desfechos primários de morte cardiovascular, infarto não fatal ou acidente vascular cerebral em pacientes com DM2 e alto risco cardiovascular. Houve redução nas internações por insuficiência cardíaca e efeito protetor nos desfechos renais.

---

## Bibliografia recomendada

1. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 2008;14(6):782-90.
2. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, Bourret EM, Chamberlin KW, White WB. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens.* 2014;8(4):262-75.
3. Calado J, Santer R, Rueff J. Effect of kidney disease on glucose handling (including genetic defects). *Kidney Int Suppl.* 2011;(120):S7-13.
4. Cersosimo E. A importância do rim na manutenção da homeostase da glicose: aspectos teóricos e práticos do controle da glicemia em pacientes diabéticos portadores de insuficiência renal. *J Bras Nefrol.* 2004;26(1):28-37.
5. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition--a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(7):551-9.

6. De Nicola L, Gabbai FB, Liberti ME, Sagliocca A, Conte G, Minutolo R. Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors and prevention of diabetic nephropathy: targeting the renal tubule in diabetes. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(1):16-24.
7. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(1):5-14.
8. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest.* 2014;124(2):499-508.
9. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and hyperglycemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med.* 2010;27(2):136-42.
10. Hasan FM, Alsahli M, Gerich JE. SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;104(3):297-322.
11. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, Eldor R, Fiorentino TV, Tripathy D, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest.* 2014;124(2):509-14.
12. Nair S, Wilding JP. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):34-42.
13. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, Fulcher G, Erond N, Desai M, et al. Optimizing the analysis strategy for the CANVAS program—a pre-specified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS-R trials. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19:926-35.
14. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Stein P, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)—a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J.* 2013;166(2):217-223e11.
15. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-657.
16. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes.* 2005;54(12):3427-34.
17. Santer R, Kinner M, Lassen CL, Schneppenheim R, Eggert P, Bald M, et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(11):2873-82.
18. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(2):140-51.
19. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou Mainou M, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159(4):262-74.
20. Washburn WN. Development of the renal glucose reabsorption inhibitors: a new mechanism for the pharmacotherapy of diabetes mellitus type 2. *J Med Chem.* 2009;52(7):1785-94.
21. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-357.
22. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA, Turk E. Surprising versatility of Na<sup>+</sup>-glucose cotransporters: SLC5. *Physiology (Bethesda).* 2004;19:370-6.
23. Wright EM, Turk E. The sodium/glucose cotransport family SLC5. *Pflugers Arch.* 2004;447(5):510-8.3. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™). *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:102.
24. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.



## Capítulo 5

# Prevenção do diabetes mellitus tipo 2

Lucio Vilar  
Maria da Conceição Freitas  
Clarice Freitas Vilar  
Lucia Helena Corrêa Lima  
Amaro Gusmão  
Luciana Ansaneli Nunes

### Introdução

O diabetes *mellitus* (DM) representa um dos problemas de saúde mais sérios na atualidade, em termos tanto de número de pessoas afetadas, incapacitações, redução da capacidade laborativa e mortalidade prematura, como de custos envolvidos no seu controle e no tratamento de suas complicações. O DM tipo 2 (DM2), caracterizado por hiperglicemia crônica, resistência insulínica e deficiência relativa na secreção de insulina, responde por 90 a 95% dos casos de DM.

A prevalência mundial da doença tem crescido em proporções epidêmicas. De acordo com estimativas da International Diabetes Federation (IDF), existiam cerca de 425 milhões de pessoas com DM no planeta em 2017, número que se elevará para aproximadamente 629 milhões até o ano de 2045. Estima-se também que, nos Estados Unidos, um em cada três adultos terá DM2 em 2050; além disso, pelo menos 6,9% da população adulta estaria sob o risco de desenvolver DM, proporção que aumentaria para 8% em 2035. Esse incremento na prevalência de DM e pré-diabetes é multifatorial e se deve à maior longevidade das pessoas, associada a um consumo crescente de gorduras saturadas, sedentarismo e, logo, mais obesidade.

As repercussões humanas e socioeconômicas relacionadas ao DM são devastadoras: a cada 6 segundos, uma pessoa morre de DM. Em 2013, a doença foi responsável, direta ou indiretamente, por 5,1 milhões de mortes. A expectativa de vida é reduzida, em média, em 5 a 7 anos em pacientes com DM2. Os adultos com DM têm risco 2 a 4 vezes maior de doença cardiovascular (DCV), doença vascular periférica e acidente vascular cerebral. Essas complicações são responsáveis por 65% da mortalidade por DM, o qual também está entre as principais etiologias de amputações não traumáticas de membros inferiores, cegueira irreversível e doença renal crônica.

O controle precoce e estrito do DM, da dislipidemia e da pressão arterial (PA) constitui a melhor maneira de evitar as consequências da microangiopatia, como foi muito bem de-



monstrado nos estudos Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) e United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS).

Embora o risco de desenvolver DM2 ao longo da vida seja alto, a possibilidade de prever e prevenir o DM2 na população, geralmente, ainda é limitada. As metas de prevenção do DM2 são retardar o aparecimento da doença, preservando a função das células beta, e prevenir ou retardar complicações crônicas micro e macrovasculares.

O presente capítulo tem como objetivo maior discorrer sobre o diagnóstico e manejo de pacientes com pré-diabetes, para, assim, evitar ou retardar sua progressão para o DM2.

## Definição pré-diabetes

Em 1997 e 2003, o Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus reconheceu um grupo de indivíduos cujos níveis de glicemia, embora não preenchessem os critérios para DM, estavam acima dos considerados normais. Essa condição foi definida como glicemia de jejum alterada (GJA) e tolerância diminuída à glicose (TDG), consideradas estágios iniciais na história natural do DM2. A terminologia pré-diabetes tem sido utilizada para englobar os pacientes que se apresentem com GJA e/ou TDG. Os indivíduos comprovadamente com maior risco de desenvolvimento de DM2 são aqueles com uma ou outra condição e, sobretudo, com ambas. Glicemia de jejum normal implica valores entre 70 e 99 mg/dL. O pré-diabetes é, portanto, diagnosticado pela detecção, a princípio, de níveis de glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dL após um período de 8 horas de jejum. Já no teste oral de tolerância à glicose (TOTG), utilizando-se os critérios diagnósticos sugeridos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), dosa-se a glicemia após jejum de 8 horas, e nova coleta é realizada 2 horas após a ingestão de 75 g de glicose anidra, equivalentes a 82,5 g de glicose mono-hidratada (Dextrosol®). Valores da glicemia de 2 horas entre 140 e 199 mg/dL caracterizam o pré-diabetes, enquanto aqueles  $\geq 200$  mg/dL são compatíveis com DM.

Mais recentemente, após a revisão de evidências epidemiológicas emergentes, um comitê internacional de especialistas convocado pela American Diabetes Association (ADA), International Diabetes Federation (IDF) e European Association for the Study of Diabetes (EASD) recomendou que indivíduos com hemoglobina glicada (HbA1c  $\geq 6,5\%$ ) fossem considerados portadores de DM, enquanto aqueles com valores entre 5,7 e 6,4% poderiam ser classificados como pré-diabéticos, já que nessa situação têm risco elevado de progredirem para DM. Essas recomendações foram referendadas pela ADA em 2010.

A escolha do ponto de corte de 6,5% se deveu ao maior risco de retinopatia diabética a partir desse valor. Para validar esses achados, é preciso, contudo, que a HbA1c seja dosada em um laboratório que use um método certificado pelo National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP). Além disso, é requerida atenção às condições que determinem resultados falsamente baixos (por exemplo, anemia hemolítica, hemoglobinopatias, gravidez etc.) ou elevados (por exemplo, hipertrigliceridemia, uremia, deficiência de ferro etc.) da HbA1c.

Tabela 5.1. Critérios laboratoriais para o diagnóstico de normoglicemia, pré-diabetes e diabetes *mellitus*, adotados pela Sociedade Brasileira de Diabetes

	Glicemia de jejum (mg/dL)	Glicemia 2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose anidra (mg/dL)	Glicemia ao acaso	HbA1c (%)	Observações
<b>Normoglicemia</b>	< 100	< 140	--	< 5,7	A OMS emprega valor de corte de 110 mg/dL para normalidade de glicemia em jejum
<b>Pré-diabetes ou risco aumentado para DM</b>	≥ 100 e < 126*	≥ 140 e < 200**	--	≥ 5,7 e < 6,5	A positividade de quaisquer dos parâmetros confirma o diagnóstico de pré-diabetes
<b>Diabetes estabelecido</b>	≥ 126	≥ 200	≥ 200 com sintomas inequívocos de hiperglicemia	≥ 6,5	A positividade de quaisquer dos parâmetros confirma o diagnóstico de DM. O método de HbA1c deve ser o padronizado. Na ausência de sintomas de hiperglicemia, é necessário confirmar o diagnóstico pela repetição dos testes

\* Categoria também conhecida como glicemia de jejum alterada.

\*\* Categoria também conhecida como intolerância oral à glicose.

SBD 2017-2018.

## Epidemiologia pré-diabetes

A prevalência do pré-diabetes varia de acordo com as características étnicas e demográficas da população estudada, sendo maior nos indivíduos mais idosos. Em alguns estudos, foi maior, também, no sexo feminino. Conforme estimativas da IDE, atualmente cerca de 316 milhões de indivíduos entre 20 e 79 anos apresentariam TDG, a maioria com idade inferior a 50 anos. Para 2035, a expectativa é que esse número cresça para cerca de 471 milhões de pessoas. Entretanto, tais dados podem, ainda, subestimar os números reais.

Um estudo populacional de larga escala na China, com mais de 45 mil pessoas com 20 anos ou mais de idade, encontrou prevalências de 15,5% (16,1% entre homens e 14,9% entre mulheres) para TDG e 9,7% para DM. A prevalência de ambas as condições aumentou com o peso e a idade. De fato, em indivíduos com 70 anos ou mais, 26% tinham TDG e 22%, DM. Em um estudo realizado em uma cidade do sertão pernambucano, as prevalências de DM e pré-diabetes alcançaram, respectivamente, 13,6 e 7,6%.

A ocorrência de pré-diabetes também varia em função do parâmetro diagnóstico empregado. Um estudo recente mostrou que a prevalência dessa condição em indivíduos adultos > 18 anos foi de 14,2% para HbA1c entre 5,7 e 6,4%; 26,2% para glicemia de jejum entre 100 e

125 mg/dL; 7% para glicemia de jejum entre 110 e 125 mg/dL; e 13,7% para a glicemia de 2 horas no TOTG entre 140 e 199 mg/dL. Em algumas populações, a redução no ponto de corte da normalidade da glicemia de 109 para 99 mg/dL implicou o aumento de 2 a 3 vezes na prevalência de pré-diabetes. Na Tabela 5.2, é apresentada a estimativa da prevalência mundial de diabetes e TDG conforme a IDF.

Tabela 5.2. Estimativas da prevalência de diabetes *mellitus* e tolerância diminuída à glicose para 2013 e 2035, conforme a International Diabetes Federation

	2013	2035
<b>População mundial (em bilhões)</b>	7,2	8,7
<b>População adulta – 20 a 79 anos (em bilhões)</b>	4,6	5,9
<b>DM (20 a 79 anos)</b>		
<b>Prevalência global (%)</b>	8,3	10,1
<b>Número de pessoas com DM (em milhões)</b>	382	592
<b>TDG (20 a 79 anos)</b>		
<b>Prevalência global (%)</b>	6,9	8
<b>Número de pessoas com TDG (em milhões)</b>	316	471

## Rastreamento

O rastreamento do DM2 em adultos assintomáticos é aconselhável em uma população de alto risco, selecionada de acordo com os escores de questionários como o Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) ou o da ADA, ambos já validados. Se o rastreamento for realizado sem a utilização prévia de questionários, devem ser testados indivíduos acima de 45 anos ou, em qualquer idade, pacientes com sobrepeso/obesidade, hipertensão arterial ou história familiar de DM2. Embora um índice de massa corporal (IMC)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> esteja associado a risco aumentado de DM2, indivíduos de etnia asiática têm esse risco aumentado já em IMC  $\geq 23$  kg/m<sup>2</sup> (Quadro 5.1). Tanto a glicemia de jejum quanto o TOTG e a HbA1c podem servir como método diagnóstico. O TOTG diagnostica mais casos que os demais, embora seja o teste menos utilizado.

Quadro 5.1. Critérios para o rastreamento de diabetes *mellitus* tipo 2 em indivíduos assintomáticos

1	<p>- O rastreamento deve ser feito em todos os indivíduos com sobrepeso (IMC <math>\geq 25</math> kg/m<sup>2</sup>) e com fatores de risco adicionais:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sedentarismo;</li> <li>• Familiar em primeiro grau com DM;</li> <li>• Grupos étnicos de maior risco (afro-americanos, latinos, índios, asiáticos, moradores das ilhas do Pacífico);</li> <li>• Mulheres com gestação prévia de feto com 4 kg ou mais ou com diagnóstico de DM gestacional;</li> <li>• Hipertensão (<math>\geq 140/90</math> mmHg ou uso de anti-hipertensivo);</li> <li>• Colesterol HDL <math>\leq 35</math> mg/dL e/ou triglicérides <math>\geq 250</math> mg/dL;</li> <li>• Mulheres com síndrome dos ovários policísticos;</li> <li>• HbA1c <math>\geq 5,7\%</math>, TDG ou GJA em exame prévio;</li> <li>• Outras condições clínicas associadas à resistência insulínica, como obesidade grave, acantose <i>nigricans</i>;</li> <li>• História de DCV.</li> </ul>
---	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2	Na ausência dos critérios citados, o rastreamento do DM2 deve ser iniciado a partir dos 45 anos
3	Recomendam-se um intervalo de 3 a 4 anos para o reteste dos pacientes com baixo risco de desenvolver diabetes e que tiveram resultado anterior normal, e reteste anual para os pacientes com pré-diabetes ou com fatores de risco para o desenvolvimento de DM2

## Tratamento do pré-diabetes

### Racional para intervenção

O pré-diabetes está associado a um risco de desenvolvimento de DM2 em curto e médio prazos, além de implicar risco aumentado para complicações diabéticas crônicas microvasculares (incluindo retinopatia, nefropatia e neuropatia) e DCV. Na maioria das populações estudadas, 60% das pessoas que desenvolveram DM2 tinham pré-diabetes 5 anos antes do diagnóstico. Embora a história natural do pré-diabetes seja variável, aproximadamente 25% dos indivíduos com essas alterações desenvolverão DM2 em 3 a 5 anos. O risco de pessoas com TDG desenvolverem diabetes não é uniforme, com incidência que varia de 35 a 87 por 1.000 pessoas-ano em diferentes estudos, e também de acordo com a magnitude da hiperglicemia. O mesmo se aplica à GJA, em que a taxa de incidência de DM varia de 5,7 por 1.000 pessoas-ano e, naqueles com glicemia de jejum entre 100 e 108 mg/dL, 43,2 por 1.000 pessoas-ano na faixa glicêmica de 110 a 124 mg/dL. Em estudo realizado nas Ilhas Maurício, cuja população tem alta prevalência de DM2, a incidência em 5 anos foi de 15% para glicemia de jejum entre 99 e 105 mg/dL, chegando a 30% para glicemia de jejum entre 110 e 124 mg/dL. Outros estudos mostraram que cerca de 50% dos indivíduos com TDG progredirão para DM ao longo da vida. A progressão anual variou de 2 a 11% ao ano, dependendo da população estudada, o que representa um risco relativo de 3 a 10 vezes em relação à população normal. Em contrapartida, em mais de um terço dos casos de TDG, a glicemia retornará ao normal dentro de vários anos.

Procurando identificar o melhor parâmetro disponível que poderia servir como fator preditivo do futuro desenvolvimento de DM2, diferentes autores compararam a influência da GJA e da TDG sobre a incidência cumulativa da doença. A impressão é que a incidência observada num período de cerca de 6 anos foi baixa (4 a 5%) nos que iniciaram os estudos com glicemias normais; intermediária (20 a 34%) nos que iniciaram com GJA, mas sem TDG ou glicemia de jejum normal e TDG; e elevada (38 a 65%) naqueles que apresentavam ambas, GJA e TDG (Tabela 5.3). Não houve diferença virtual na taxa de progressão para DM nos indivíduos com GJA ou TDG.

Tabela 5.3. Incidência cumulativa de diabetes *mellitus* tipo 2 em pacientes com tolerância normal à glicose ou pré-diabetes

Glicemia de jejum	Glicemia de 2 horas no TOTG	Incidência cumulativa de DM2 (5 a 6 anos)
Normal	Normal	Baixa – 4 a 5%
Normal	TDG	Intermediária – 24 a 34%
Alterada	TDG	Elevada – 38 a 65%

*Risco de complicações microvasculares*

Nos últimos anos, o pré-diabetes vem sendo associado a complicações antes atribuídas exclusivamente ao DM. Evidências cumulativas relacionam, principalmente, a TDG à retinopatia, nefropatia e neuropatia. Em estudo transversal, que usou a combinação de exame físico, história clínica focada e teste vibratório, detectou-se neuropatia em 26% dos pacientes com DM, em 11,2% daqueles com TDG e em 3,9% daqueles com glicemia normal. Muitos estudos documentaram uma prevalência aumentada de microalbuminúria em indivíduos com pré-diabetes. A frequência dessa alteração mostrou-se de 2 a 3 vezes maior em indivíduos com TDG de diferentes etnias quando comparada à daqueles com controles de glicemia normal. No estudo Diabetes Prevention Program (DPP), composto por uma coorte de indivíduos com pré-diabetes, avaliou-se a presença de lesões compatíveis com retinopatia diabética (microaneurismas). A retinopatia foi identificada em 12,6% dos indivíduos que desenvolveram DM após 5 anos de seguimento e em 7,9% daqueles sem progressão para o DM. Esses achados sugerem que os limites que separam o pré-diabetes do DM sejam arbitrários e, em alguns casos, não estão muito claros.

*Risco de complicações cardiovasculares*

Embora a associação entre pré-diabetes e risco cardiovascular aumentado não tenha sido demonstrada por todos os autores, estudos epidemiológicos e de intervenção sugerem um risco cardiovascular dobrado em pacientes com pré-diabetes em comparação a indivíduos com glicemia normal. Esses indivíduos apresentam os mesmos fatores de risco cardiovasculares (disglicemia, dislipidemia, hipertensão, obesidade, sedentarismo, resistência à insulina, estado pró-coagulante, disfunção endotelial e inflamação) que colocam os pacientes diabéticos em faixa de alto risco para o desenvolvimento de DCV.

As limitadas informações publicadas indicam que tanto a GJA isolada (I-GJA) quanto a TDG isolada (I-TDG) estão igualmente associadas a fatores de risco cardiovasculares, como hipertensão e dislipidemia, sendo mais elevado o risco nos pacientes com TDG e GJA combinadas. No entanto, alguns dados sugerem que a I-TDG esteja mais fortemente associada a hipertensão e dislipidemia (características da síndrome metabólica – SM) do que a I-GJA.

*Evidências para intervenção*

À luz das evidências científicas atuais, os principais benefícios do tratamento do pré-diabetes estão relacionados à prevenção ou ao surgimento tardio do DM. Essa distinção muitas vezes não é possível, e somente estudos em longo prazo poderiam separar a real prevenção de adiamento ou até mascaramento.

Tabela 5.4. Principais estudos clínicos na prevenção do diabetes *mellitus* tipo 2

Autores	Tempo de seguimento	País	Número de pacientes	Características da população estudada	Intervenção	Resultado
Tuomilehto <i>et al</i> (Finnish Diabetes Prevention Study, 2001)	4 anos	Finlândia	522	GJA	MEV	Redução no desenvolvimento de DM2 em 43%

Autores	Tempo de seguimento	País	Número de pacientes	Características da população estudada	Intervenção	Resultado
Pan <i>et al.</i> (Da Qing IGT and Diabetes Study, 1997)	20 anos	China	577	TDG	MEV	Redução no desenvolvimento de DM2 em 51%
Kosaka <i>et al.</i> (Toranomon study, 2005)	4 anos	Japão	458	Homens com GJA e/ou TDG	MEV	Redução no desenvolvimento de DM2 em 67%
Buchanan <i>et al.</i> (TRIPOD Study, 2002)	3 anos	EUA	266	DM gestacional prévio	Troglitazona (400 mg/dia)	Redução no desenvolvimento de DM2 em 55%
Chiasson <i>et al.</i> (STOP-NIDDM Trial, 2002)	3 anos	Multicêntrico	1.368	GJA + TDG	MEV + acarbose (100 mg TID)	Redução no desenvolvimento de DM2 em 28%
Knowler <i>et al.</i> (DPP Trial, 2002)	3 anos	EUA	3.234	GJA + TDG	MEV ou METF	Redução no desenvolvimento de DM2 em 58% com MEV e 31% com METF
Sjöström <i>et al.</i> (SOS Study, 2004)	10 anos	Suécia	1.703	Obesos	Cirurgia bariátrica	Redução no desenvolvimento de DM2 em 75%
Gerstein <i>et al.</i> (DREAM Study, 2006)	3 anos	Multicêntrico	5.269	GJA e/ou TDG	Rosiglitazona (8 mg/dia)	Redução no desenvolvimento de DM2 em 62%
Ramachandra <i>et al.</i> (IDPP Trial, 2006)	3 anos	Índia	531	TDG	MEV e/ou METF (250 mg BID)	Redução no desenvolvimento de DM2 em 26 a 28%, sem efeito aditivo

Autores	Tempo de seguimento	País	Número de pacientes	Características da população estudada	Intervenção	Resultado
Zinman <i>et al.</i> (CANOE Trial, 2010)	3 anos	Canadá	207	TDG	METF (500 mg BID) + RGZ (2 mg BID)	Redução no desenvolvimento de DM2
DeFronzo <i>et al.</i> (ACT NOW Study, 2011)	2 anos	EUA	602	TDG	PIO (40 mg/dia)	Redução no desenvolvimento de DM2 em 72%
Armato <i>et al.</i> (2011)	9 meses	EUA	40	GJA e/ou TDG	METF (1.000 mg/dia + (15 mg/dia)	Nenhuma progressão para DM2; conversão para NGT em 14,3%
Armato <i>et al.</i> (2011)	9 meses	EUA	47	GJA e/ou TDG	METF (1.000 mg/dia + 15 mg/dia) + exenatida (10 mg BID)	Nenhuma progressão para DM2; conversão para NGT em +/- 50%
Gerstein <i>et al.</i> (ORIGIN Trial, 2012)	6 anos	Multicêntrico	12.527	GJA, TDG ou DM2 recente	Insulina glargina	Redução de 28% no risco de progressão para DM2
Torgerson <i>et al.</i> (XENDOS Study, 2004)	4 anos	Multicêntrico	3.305	Obesos	MEV + orlistate (120 mg TID)	Redução no desenvolvimento de DM2 em 37%

METF: metformina; MEV: mudanças no estilo de vida; DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; GJA: glicemia de jejum alterada; TDG: tolerância diminuída à glicose; DMG: diabetes *mellitus* gestacional; PIO: pioglitazona; RGZ: rosiglitazona; BID: 2 vezes ao dia; TID: 3 vezes ao dia.

A Tabela 5.4 resume os dados dos principais estudos de intervenção com pacientes pré-diabéticos buscando a prevenção do DM2. Alguns avaliaram o efeito das mudanças no estilo de vida (MEV), enquanto na maioria foi estudado o papel da intervenção farmacológica, conforme comentado adiante.

### Mudanças no estilo de vida

MEV têm sido universalmente aceitas como a principal estratégia terapêutica inicial. Essas modificações variaram de um estudo para o outro, tanto na recomendação como na

adesão dos pacientes, mas se demonstrou que isoladamente podem diminuir de forma significativa o risco de progressão para o DM2. Em geral, as MEV incluem um decréscimo na ingestão calórica, incremento na atividade física para, pelo menos, 150 minutos semanais e perda de 7% do peso inicial. Existe, contudo, uma enorme dificuldade em manter essas metas em longo prazo. Mesmo em estudos clínicos, a taxa de reganho de peso é elevada, e, na prática clínica, essa dificuldade torna-se ainda maior. No entanto, o benefício na prevenção ainda pode ser percebido em longo prazo.

Os estudos Malmo e Da Qing mostraram ser possível reduzir o risco de indivíduos com TDG se tornarem diabéticos mediante as MEV. Esses trabalhos sofreram acertadas críticas relacionadas ao seu delineamento; no entanto, chamaram a atenção para o problema. Posteriormente, foram publicados vários estudos mais bem estruturados do ponto de vista metodológico, randomizados e controlados. O estudo Finnish e o DPP demonstraram, em acompanhamento que variou de 2,8 a 3,2 anos, que mudanças no padrão alimentar e na atividade física determinam redução no risco relativo de progressão para diabetes em até 58%. Mais recentemente, em um estudo japonês que envolveu homens com TDG, ficou evidenciado que a incidência cumulativa de DM (definido como duas ou mais glicemias de jejum consecutivas acima de 140 mg/dL) em 4 anos foi de 9,3% no grupo controle e de 3% no grupo submetido a MEV (redução de 67,4% no risco para diabetes;  $p < 0,001$ ).

Dados recentes do Finnish Diabetes Prevention Study mostraram que a redução do risco de desenvolvimento de DM2 após a intervenção no estilo de vida está relacionada à melhora da sensibilidade insulínica (SI), juntamente com a perda de peso. Essa melhora também pode ter efeitos benéficos sobre a preservação de função das células beta. Da mesma forma, demonstrou-se redução no risco de DGV.

Além das dificuldades de adesão às MEV em longo prazo, cerca de 40 a 50% dos indivíduos com pré-diabetes que perdem peso efetivamente ainda evoluem para DM2, tornando-se necessárias outras estratégias adicionais de prevenção. Dessa forma, uma série de intervenções secundárias vem sendo descrita para a prevenção do pré-diabetes, sobretudo em pacientes de alto risco de progressão ou para os casos em que as MEV não foram alcançadas ou se mostraram malsucedidas.

### **Intervenções farmacológicas e cirúrgicas**

Dentre as estratégias farmacológicas, a administração de metformina é a mais aceita atualmente, já tendo sido testada em monoterapia, em comparação ou em associação às MEV. A metformina também foi empregada em combinação com rosiglitazona, pioglitazona e pioglitazona + exenatida. No estudo DPP, a redução da progressão de pré-diabetes para DM2 foi maior com MEV do que com metformina (58 *versus* 31%). Um estudo de seguimento do DPP mostrou que a prevenção ou adiamento do surgimento de DM2 pode persistir por pelo menos 10 anos. Nesse estudo, a incidência cumulativa de DM2 continuou menor no grupo das MEV do que no da metformina em comparação ao placebo (redução de 34 *versus* 18%). Em contrapartida, o DPP indiano (IDPP) mostrou que, em comparação ao grupo controle, a redução no risco relativo de progressão para DM2 foi similar às duas estratégias (28,5% com MEV e 26,4% com metformina). Ademais, a combinação de metformina e MEV não conferiu benefício adicional (28,2%).



A metformina pode promover discreta, mas sustentável, perda de peso quando em doses mais elevadas. O medicamento é barato e geralmente bem tolerado, mas pode causar efeitos colaterais gastrointestinais frequentes, com o potencial de motivar a interrupção do tratamento em cerca de 5% dos pacientes. Ele é contraindicado àqueles de risco para acidose láctica, sobretudo em casos de insuficiência renal crônica, não devendo ser iniciado em indivíduos com taxa de filtração glomerular (TFG) < 45 mL/minuto. O uso da metformina deve ser interrompido em pacientes com TFG < 30 mL/minuto.

No estudo Actos Now for the Prevention of Diabetes (ACT NOW), a pioglitazona reduziu em torno de 60% a evolução de pré-diabetes para DM, mas esse efeito protetor desapareceu 1 ano após o término do estudo. Os resultados de estudos com troglitazona, pioglitazona e rosiglitazona foram bastante promissores, com elevadas taxas de prevenção do DM2 (Tabela 5.4). Apesar disso, o custo relativamente elevado da pioglitazona, associado a uma série de efeitos adversos, como ganho de peso, retenção hídrica, descompensação cardíaca e fraturas ósseas), limita o seu uso como medicação de 1ª linha na prevenção do DM2 em indivíduos com pré-diabetes.

Outra medicação estudada foi a acarbose. Os resultados foram favoráveis ao uso desse medicamento na prevenção do DM2 e também sugeriam um benefício potencial na redução de eventos cardiovasculares. Entretanto, a alta taxa de descontinuação do medicamento durante o estudo devido ao desenvolvimento de efeitos colaterais limita a sua interpretação. A acarbose apresenta efeitos adversos gastrointestinais, sobretudo diarreia e flatulência, extremamente frequentes e limitantes.

Os análogos do GLP-1 e os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), enzima que impõe ao GLP-1 rápida degradação fisiológica, são medicamentos cuja utilização tem crescido recentemente no tratamento do DM2. Especula-se que também possam ser úteis na prevenção da doença e na preservação das células beta. Embora já existam dados que apontem seus efeitos benéficos nessa situação, a maioria dos *experts* acredita que estudos clínicos de longo prazo sejam necessários para atestar sua eficácia e segurança nos pacientes com pré-diabetes. Em estudo recente, demonstrou-se que a adição de liraglutida (1,8 mg/dia) a uma dieta de restrição calórica pode aumentar significativamente a perda de peso em comparação com placebo em indivíduos pré-diabéticos com sobrepeso ou obesidade. Outros benefícios clínicos nos tratados com liraglutida compreendem melhora na sensibilidade à insulina e redução nos fatores de risco para DCV. Além disso, 75% dos tratados com o medicamento alcançaram glicemia de jejum normal, em comparação com 19% no grupo placebo. No estudo SCALE, com 3.731 pacientes (2.283 deles com pré-diabetes), comparou-se a liraglutida (3,0 mg/dia) com o placebo, evidenciando-se 71% de redução da progressão para DM2 no grupo tratado com o medicamento.

No estudo ORIGIN (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention), a administração da insulina glargina por cerca de 6 anos a pacientes com disglícemia resultou em redução de 28% no risco de progressão para DM2, em comparação ao tratamento-padrão. Contudo, implicou risco significativamente maior de hipoglicemia.

Terapias direcionadas ao tratamento da obesidade também produziram estudos que avaliaram um subgrupo de pacientes obesos com pré-diabetes. Merecem destaque o estudo do orlistate e os de cirurgia bariátrica. O orlistate demonstrou-se capaz de prevenir DM em pacientes com pré-diabetes, associada à perda de peso. Nesse estudo, a taxa de descontinuação também foi elevada em virtude dos efeitos colaterais gastrointestinais também muito

frequentes com esse medicamento. Mais recentemente, a combinação de fentermina com o topiramato de liberação prolongada demonstrou, no estudo SEQUEL, redução de 39% na progressão para DM após 2 anos de tratamento.

Os resultados da cirurgia bariátrica são bastante impressionantes em termos de taxa de reversão das anormalidades glicêmicas e na prevenção do diabetes. Um estudo prospectivo mostrou que submetidos a procedimentos cirúrgicos variados obtiveram redução do risco de DM de 86% em 2 anos e de 75% em 10 anos, em comparação com o grupo controle (de cuidado-padrão). Entretanto, a complexidade e a morbidade associadas a esse procedimento são fatores primariamente limitantes.

Ao contrário da prevenção do DM2, são escassas as evidências atuais do benefício do tratamento do pré-diabetes na redução de eventos cardiovasculares. Em uma recente metanálise, não houve redução da mortalidade geral ou de intercorrência cardiovascular e de infarto agudo do miocárdio, havendo somente uma tendência a redução no risco de acidente vascular cerebral. Reconhece-se a dificuldade da realização de estudos que comprovem esse benefício pela necessidade de um tempo maior de seguimento. O controle dos diversos fatores de risco cardiovasculares que se associam ao pré-diabetes parece ser mais importante do que a simples correção de uma glicemia pouco alterada quanto à prevenção de DCV.

A exemplo das doenças macrovasculares, não existem dados atuais que comprovem prevenção, estabilização e/ou reversão das doenças microvasculares em indivíduos tratados para o pré-diabetes. Contudo, no estudo ORIGIN, houve redução significativa no risco combinado de nefropatia e retinopatia diabéticas no grupo da glargina, observadas apenas nos indivíduos com HbA1c  $\geq$  6,4%.

### **Como tratar e monitorar**

A decisão de tratar um paciente com pré-diabetes deve ser pautada pela compreensão completa de que qualquer terapia, para ter sucesso, requer adesão por longo prazo.

Conforme exposto anteriormente, as MEV são a pedra fundamental do tratamento do pré-diabetes, e todas as diretrizes as recomendam. A terapia medicamentosa adicional para a prevenção do diabetes também é recomendada, mas não existe um consenso sobre qual seria o momento mais apropriado para a sua introdução.

A ADA preconiza terapia não medicamentosa a todos os casos de pré-diabetes e estabelece como opcional a introdução imediata da metformina em pacientes de alto risco, definidos pelos seguintes fatores: idade  $<$  60 anos, IMC  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>, história familiar positiva para diabetes em parentes de 1º grau, história pregressa de diabetes gestacional e HbA1c entre 5,7 e 6,4%. A presença de SM também tem sido considerada por alguns autores como indicação potencial para a farmacoterapia. A metformina deve ser titulada pela tolerabilidade do paciente, objetivando-se atingir uma dose de 850 mg, 1 a 2 vezes ao dia.

A Sociedade Brasileira de Diabetes apresenta recomendações semelhantes. Atualmente, a metformina é recomendada a pacientes com IMC  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>, idade  $<$  60 anos, passado de diabetes gestacional, HbA1c  $>$  6% e/ou àqueles nos quais a HbA1c aumenta a despeito das MEV.

Outras diretrizes, como as da IDF, indicam a terapia medicamentosa somente aos pacientes que falharem na adesão às MEV ou que persistam disglicêmicos após a introdução dessas mudanças, em geral depois de 6 meses. Essa diretriz traz, como opções de terapia

medicamentosa, metformina, acarbose e orlistate, mas não as glitazonas, em função de seus efeitos colaterais.

Recomenda-se a monitorização periódica anual dos pacientes com pré-diabetes por meio da medida da glicemia de jejum e da HbA1c e, nos casos de maior risco, pela realização do TOTG. Pacientes em uso de medicamentos devem ser avaliados preferencialmente depois de ao menos 2 semanas de sua suspensão.

Além do controle glicêmico, os portadores de pré-diabetes devem receber tratamento para os demais fatores de risco cardiovasculares presentes. Pela limitação de dados sobre esses fatores em pré-diabéticos, recomendam-se as mesmas metas de controle pressórico e lipídico adotadas para indivíduos diabéticos. Indica-se, também, a dosagem de microalbuminúria anualmente.

## Resumo das recomendações para o manuseio do pré-diabetes

Os objetivos da intervenção em indivíduos com GJA ou TDG incluem a prevenção do DM2 e de suas complicações, bem como a redução do risco de DCV. Nesse contexto, as principais recomendações para o manuseio de pacientes com pré-diabetes são:

- Conforme recomendado pela ADA, indivíduos com risco aumentado para DM2 devem ser submetidos a um dos testes de rastreamento disponíveis (glicemia de jejum, HbA1c ou TOTG);
- O exame de fundo de olho para o rastreamento de retinopatia do DM não é recomendado, visto que, nesses pacientes, só se identificou a presença de retinopatia leve de evolução pouco provável para formas graves antes do desenvolvimento do DM;
- As MEV são a intervenção inicial em indivíduos com pré-diabetes. Os objetivos específicos incluem perda de peso (7% do peso corporal), exercício de intensidade moderada (150 minutos por semana) e cessação do tabagismo;
- A adesão às MEV deve ser monitorada a cada 6 meses, e a avaliação laboratorial com nova glicemia de jejum, feita anualmente. No caso de GJA no exame anual, deve ser solicitado novo TOTG ou dosada a HbA1c;
- Para os que não conseguem reverter o pré-diabetes com MEV unicamente, a intervenção medicamentosa deve ser considerada;
- A metformina é o medicamento de 1ª escolha, por sua efetividade e baixo custo, sendo recomendada especialmente àqueles com IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, idade < 60 anos e mulheres com prévio diabetes gestacional e SM.

## Conclusões

O pré-diabetes representa uma entidade clínica que vem recebendo a cada dia mais atenção, pela sua alta prevalência, fruto de um estilo de vida inadequado e do envelhecimento populacional associado a uma massificação da avaliação periódica da glicemia. Essa condição implica risco elevado para o desenvolvimento de DM e de doenças micro e macrovasculares. As estratégias de tratamento objetivam minimizá-lo. No momento, as evidências são mais contundentes na prevenção do diabetes com MEV, com base no combate ao sedentarismo e à obesidade.

## Bibliografia recomendada

1. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S13-S28.
2. American Diabetes Association. 3. Prevention or delay of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S29-S33.
3. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S90-S102.
4. Armato J, DeFronzo RA, Abdul-Ghani M, et al. Successful treatment of prediabetes in clinical practice: targeting insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction. *Endocr Pract*. 2012;18(3):342-50.
5. Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, Jolley D, Magliano DJ, Dunstan DW, et al. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation*. 2007;116(2):151-7.
6. Blaslov K, Naranda FS, Kruljac I, Renar IP. Treatment approach to type 2 diabetes: Past, present and future. *World J Diabetes*. 2018;9(12):209-19.
7. Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B, Glümer C, Carstensen B, Ramachandran A, et al. Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. *Diabetologia*. 2004;47(8):1396-402.
8. Braga T, Kraemer-Aguiar LG, Docherty NG, Le Roux CW. Treating prediabetes: why and how should we do it? *Minerva Med*. 2019;110(1):52-61.
9. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes*. 2002;51(9):2796-803.
10. Carris NW, Magness RR, Labovitz AJ. Prevention of diabetes mellitus in patients with prediabetes. *Am J Cardiol*. 2019;123(3):507-12.
11. Cavagnoli G, Gross JL, Camargo JL. HbA1c, glicemia de jejum e teste oral de tolerância à glicose no diagnóstico de diabetes: que teste usar? *Rev HCPA*. 2010;30(4):315-20.
12. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002;359(9323):2072-7.
13. De Vegt F, Dekker J M, Jager A, Hienkens E, Kostense PJ, Stehouwer CD, et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: The Hoorn Study. *JAMA*. 2001;285(16):2109-13.
14. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*. 2001;161(3):397-405.
15. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1104-15.
16. DeFronzo R, Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Am J Cardiol*. 2011;108(Suppl 3):3B-24B.

17. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-86.
18. Diabetes Prevention Program Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet Med.* 2007;24(2):137-44.
19. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, et al. Reduction in the evidence of type 2 diabetes with life-style intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393-403.
20. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2009;14:374(9702):1677-86.
21. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2006;368(9541):1096-105.
22. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, Andres R, Barrett-Connor EL, Dose GK, et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes.* 1997;46(4):701-10.
23. Eriksson KF, Lindgarde 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.
24. 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:S5-20.
25. Franklin GM, Kahn LB, Bender J, Marshall JA, Hamman RF. Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley Diabetes Study. *Am J Epidemiol.* 1990;131(4):633-43.
26. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement--executive summary. *Endocr Pract.* 2013;19(3):536-57.
27. Garber AJ, Handelsman Y, Einhorn D, Bergman DA, Bloomgarden ZT, Fonseca V, et al. Diagnosis and management of prediabetes in the continuum of hyperglycemia: when do the risks of diabetes begin? A consensus statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract.* 2008;14(7):933-46.
28. García-Alcalá H, Ruiz-Argüelles A, Cedillo-Carvalho B. Effect of the method to measure levels of glycated hemoglobin on individual clinical decisions: comparison of an immunoassay with high-performance liquid chromatography. *Am J Clin Pathol.* 2009;132(3):332-5.
29. Garvey WT, Ryan DH, Henry R, Bohannon NJ, Toplak H, Schwiens M, et al. Prevention of type 2 diabetes in subjects with prediabetes and metabolic syndrome treated with phentermine and topiramate extended release. *Diabetes Care.* 2014;37(4):912-21.
30. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26(11):3160-7.
31. Gomes MB; Lerario AC, editors. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2009.

32. Gomes-Perez FJ, Aguilar-Salinas CA, Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Lerman Garber J, Rull JA. HbA1c for the diagnosis of diabetes mellitus in a developing country. A position article. *Arch Med Res.* 2010;41(4):302-8.
33. Hopper I, Billah B, Skiba M, Krum H. Prevention of diabetes and reduction in major cardiovascular events in studies of subjects with prediabetes: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011;18(6):813-23.
34. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas Sixth edition.* Brussels: International Diabetes Federation; 2013.
35. International Diabetes Federation [Internet]. *IDF Diabetes Atlas - 8th edition.* Brussels: International Diabetes Federation; 1996. 2018 Dec 19. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
36. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(7):1327-34.
37. Inzucchi SE, Sherwin RS. The prevention of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34(1):199-219.
38. Janghorbani M, Adineh H, Amini M. Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) as a screening tool for the metabolic syndrome. *Rev Diabet Stud.* 2013;10(4):283-92.
39. Kahn R, Davidson MB. The reality of type 2 diabetes prevention. *Diabetes Care.* 2014;37(4):943-9.
40. Kim SH, Abbasi F, Lamendola C, Liu A, Ariel D, Schaaf P, et al. Benefits of liraglutide treatment in overweight and obese older individuals with prediabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(10):3276-82.
41. Kleinherenbrink W, Osei E, den Hertog HM, Zandbergen AAM. Prediabetes and macrovascular disease: Review of the association, influence on outcome and effect of treatment. *Eur J Intern Med.* 2018;55:6-11.
42. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393-403.
43. Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL, Barrett-Connor E, Ehrmann DA, Walker EA, et al. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes.* 2005;54(4):1150-6.
44. Kosaka K, Noda M, Kuzuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;67(2):152-62.
45. Lauria MW, Dias INP, Soares MMS, Cordeiro GV, Barbosa VE, Ramos AV. Análise de fatores que se associam a alterações no teste de tolerância oral à glicose, independentemente dos valores da glicemia de jejum. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55:708-13.
46. Levitzky YS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Meigs JB, Murabito JM, Vasan RS. Impact of impaired fasting glucose on cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(3):264-70.
47. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet.* 2006;368(9548):1673-9.
48. Lyra R, Silva RS, Montenegro Jr RM, Matos MVC, César NJB, Maurício-da-Silva L. Prevalência de diabetes melito e fatores associados em população urbana adulta de baixa escolaridade e renda do sertão nordestino brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54:560-6.

49. Martinez LC, Sherling D, Holley A. The screening and prevention of diabetes mellitus. *Prim Care*. 2019;46(1):41-52.
50. Meigs JB, D'Agostino RB Sr, Nathan DM, Rifai N, Wilson PW; Framingham Offspring Study. Longitudinal association of glycemia and microalbuminuria: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care*. 2002;25(6):977-83.
51. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaonelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366(17):1577-85.
52. Molinaro RJ. Targeting HbA1c: standardization and clinical laboratory measurement. *MLO Med Lab Obs*. 2008;40(1):10-4,16-9.
53. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care*. 2007;30(3):753-9.
54. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Eng J Med*. 2012;367(4):319-28.
55. ORIGIN trial investigators, Gilbert RE, Mann JF, Hanefeld M, Spinass G, Bosch J, Yusuf S, et al. Basal insulin glargine and microvascular outcomes in dysglycaemic individuals: results of the Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) trial. *Diabetologia*. 2014;57(7):1325-31.
56. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997;20(4):537-44.
57. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22.
58. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V, et al. The Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP) shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia*. 2006;49(2):289-97.
59. Rautio N, Jokelainen J, Pölonen A, Oksa H, Peltonen M, Vanhala M, et al. Changes in lifestyle modestly reduce the estimated cardiovascular disease risk in one-year follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Program (FIN-D2D). *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2015;14(2):145-52.
60. Sherwin RS, Anderson RM, Buse JB, Chin MH, Eddy D, Fradkin J, et al. Prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S47-54.
61. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2683-93.
62. Sociedade Brasileira de Diabetes. Algoritmo para o tratamento do diabetes tipo 2. Atualização 2011.
63. Söderberg S, Zimmet P, Tuomilehto J, de Courten M, Dowse GK, Chitson P, et al. High incidence of type 2 diabetes and increasing conversion rates from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in Mauritius. *J Intern Med*. 2004;256(1):37-47.
64. Souza CF, Gross JL, Gerchman F, Leitão CB. Prediabetes: diagnosis, evaluation of chronic complications, and treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012;56(5):275-84.
65. Stern MP, Williams K, Haffner SM. Identification of persons at high risk for type 2 diabetes mellitus: do we need the oral tolerance test? *Ann Intern Med*. 2002;136(8):575-81.

66. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-12.
67. The Diabetes Prevention Program Research Group. The Diabetes Prevention Program: baseline characteristics of the randomized cohort. *Diabetes Care*. 2000;23(11):1619-29.
68. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjörström 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(1):155-61.
69. Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, Clement SC, et al. Diabetes incidence and glucose tolerance after termination of pioglitazone therapy: results from ACT NOW. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):2056-62.
70. Trujilho FR, Trujilho TDG, Silva Jr JC. Pré-diabetes: diagnóstico e tratamento. In: Vilar L et al., editors. *Endocrinologia clínica*. 6th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016. p. 688-94.
71. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343-50.
72. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 23). *BMJ*. 1998;316(7134):823-8.
73. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med*. 2002;19(9):708-23.
74. Uusitupa M, Lindi V, Louheranta A, Salopuro T, Lindström J, Tuomilehto J, et al. Long-term improvement in insulin sensitivity by changing lifestyles of people with impaired glucose tolerance: 4-year results from the Finnish Diabetes Prevention study. *Diabetes*. 2003;52(10):2532-8.
75. Winer N, Sowers JR. Epidemiology of diabetes. *J Clin Pharmacol*. 2004;44(4):397-405.
76. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, et al. Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes*. 2006;55(2):517-22.
77. Yang W, Lu J, Weng J, Jia W, Ji L, Xiao J, Shan Z, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med*. 2010;362(12):1090-101.
78. Zand A, Ibrahim K, Patham B. Prediabetes: why should we care? *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2018;14(4):289-97.
79. Zinman B, Harris SB, Neuman J, Gerstein HC, Retnakaran RR, Raboud J, et al. Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE Trial): a double-blind randomized controlled study. *Lancet*. 2010;376(9735):103-11.





## Capítulo 6

# Tratamento do diabetes *mellitus* adulto: alvos glicêmicos e diretrizes conforme sociedades médicas

Sérgio Vencio

### Introdução

O tratamento do diabetes exige uma *expertise* que envolve desde o conhecimento da fisiopatologia da doença, as possíveis complicações, os tratamentos mais atualizados disponíveis, até as mudanças na propedêutica, tudo isso aliado a um conhecimento detalhado do paciente. Trata-se da única forma de atingir um excelente controle glicêmico, evitando-se as complicações que podem estar presentes na busca pela otimização do tratamento.

Antes do United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), não havia a evidência de que um controle glicêmico intensivo, determinado por uma terapia mais agressiva, aliada à monitorização e ao acompanhamento médico mais frequente, pudesse diminuir as complicações em longo prazo do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2).

O arsenal terapêutico disponível para o tratamento do diabetes facilita notavelmente a vida do clínico, porém trabalhos prospectivos randomizados controlados (PRCT) mostram que é possível alcançar e manter metas adequadas de controle glicêmico, ainda que nem sempre isso seja vantajoso ao paciente com DM2, levando ao aumento da mortalidade cardiovascular.

Gaede *et al.* mostraram que, apesar de o diabetes ser uma enfermidade baseada em anormalidades do metabolismo da glicose, o controle da pressão arterial sistêmica e dos lipídios, a suspensão do tabagismo e a terapia antiplaquetária são fundamentais no tratamento, especialmente pelo fato de os eventos cardiovasculares constituírem a principal causa de mortalidade vinculada à doença.

As novas diretrizes foram modificadas nos últimos anos, e desenhou-se uma nova arquitetura na abordagem ao paciente com diabetes. O diagnóstico, no passado baseado somente na dosagem da glicemia, hoje tem na hemoglobina glicada (HbA1c) mais um aliado. Dessa forma, a HbA1c passa a ser importante não somente para o acompanhamento do controle glicêmico, mas também para o diagnóstico da doença.

Uma parte importante para a satisfação das metas glicêmicas é a automonitorização, que, quando prescrita como parte de um contexto educacional mais amplo, pode ser útil para orientar as decisões de tratamento e/ou de autogestão do paciente para modificações na dieta, atividade física ou medicação. Atualmente, um importante aliado nesse contexto é a monitorização por meio de dispositivos de monitoramento contínuo de glicose, informação reforçada pelas novas diretrizes internacionais.

Os principais objetivos do tratamento do DM2 do adulto são evitar as complicações crônicas diabéticas e aliviar sintomas da hiperglicemia, como a polúria e a polidipsia. Além disso, a hiperglicemia por si induz a resistência à insulina e prejudica a função da célula beta. O controle glicêmico melhora a sensibilidade insulínica e a secreção de insulina, além de reduzir o risco de desenvolvimento e de progressão das complicações crônicas diabéticas, como a nefropatia, a retinopatia e a neuropatia.

Outros dados importantes foram publicados com o acompanhamento, após 10 anos, do estudo UKPDS. Essa análise evidencia que, mesmo após 1 década de finalizado o estudo – isto é, não estando mais sob controle intensivo –, tanto o grupos intensivo como o conservador tiveram os níveis de HbA1c semelhantes estatisticamente. No entanto, a redução das complicações crônicas microvasculares foi um benefício que se manteve, e uma diminuição na incidência de infarto agudo do miocárdio e de mortalidade por todas as causas, antes não significativa, passou a mostrar-se relevante estatisticamente – esse é o chamado *legacy effect*. Os resultados do acompanhamento do UKPDS mostram que uma intervenção precoce traz maior benefício, inclusive na redução de complicações cardiovasculares no longo prazo, em comparação à intervenção conservadora.

No presente capítulo, serão abordados os valores-alvo das seguintes sociedades: American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD), Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e International Diabetes Federation (IDF), além das principais estratégias propostas para que tais níveis sejam atingidos nos pacientes adultos com DM2.

## Alvos terapêuticos

A quantidade de *guidelines* disponíveis na literatura é enorme. Praticamente todas as grandes sociedades médicas de Endocrinologia e de Cardiologia têm uma publicação para orientar a conduta em pacientes com diabetes. Algumas recomendações são consideradas nível de evidência A e merecem ser destacadas:

- Utilização de um controle glicêmico rigoroso, objetivando HbA1c menor que 7%, para diminuir as complicações microvasculares no DM1 e no DM2;
- Regime de *basal-bolus* com medições frequentes da glicemia capilar é recomendado para otimizar o tratamento no DM1 ou no DM2 com falência pancreática.

Com nível de evidência B:

A utilização da metformina como primeira linha de tratamento é recomendada a todos os pacientes com DM2, que devem ser monitorados quanto à função renal.

Tabela 6.1. Metas de controle metabólico de acordo com sociedades científicas

Sociedade	Glicemia pré-prandial (mg/dL)	Glicemia pós-prandial (mg/dL)	HbA1c (%)
ADA	80 a 130	< 180	< 7
IDF	< 115	< 160	< 7
AACE	< 110	< 140	< 6,5
SBD	< 100	< 160	< 7

ADA: American Diabetes Association; IDF: International Diabetes Federation; AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes; HbA1c: hemoglobina glicada.

Tabela 6.2. Metas laboratoriais para caracterizar o bom controle glicêmico, segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes e American Diabetes Association

Sociedade Brasileira de Diabetes		
Parâmetros	Metas laboratoriais	
	Níveis desejados	Níveis tolerados
HbA1c	- 7% em adultos;	7,5 a 8,5% de 0 a 6 anos
	- Entre 7,5 e 8,5% em idosos, dependendo do estado de saúde	< 8% de 6 a 12 anos
		< 7,5% de 13 a 19 anos
Glicemia de jejum e glicemia pré-prandial	< 100 mg/dL	Até 130 mg/dL
Glicemia pós-prandial	< 160 mg/dL	Até 180 mg/dL
American Diabetes Association		
Parâmetros	Metas laboratoriais	
	Níveis desejados	Tratamento intensivo*
HbA1c	7% 8% em situações específicas	6,5%
Glicemia de jejum e glicemia pré-prandial	80 a 130 mg/dL	-
Glicemia pós-prandial	< 180 mg/dL	-

\* Deve ser utilizado em pacientes com diabetes tipo 2 de curta duração, longa expectativa de vida e sem doença cardiovascular, e, se isso for possível, sem aumento da hipoglicemia ou eventos adversos.

Segundo a SBD, as metas de HbA1c devem ser individualizadas de acordo com a duração do diabetes, a idade e a expectativa de vida, comorbidades, doença cardiovascular, complicações microvasculares e hipoglicemia não percebida. Para a ADA, por exemplo, a meta de HbA1c de 8% deverá ser apropriada a pacientes com histórico de hipoglicemia severa, expectativa de vida reduzida, complicações avançadas micro e macrovasculares, comorbidades ou diabetes de longa data.

Algumas recomendações possuem nível de evidência C:

- No manejo do diabetes, um tratamento individualizado deve ser perseguido, levando-se em consideração fatores como tempo de diabetes, comorbidades e a idade do paciente;
- Um alvo de HbA1c menor que 7% para a prevenção de doença cardiovascular no DM1 e DM2.

Na Tabela 6.3, encontram-se as recomendações da ADA, da EASD e da SBD sobre o alvo terapêutico no DM2, quanto aos níveis pressóricos e níveis lipêmicos. O controle glicêmico ideal constitui tópicos de estudo há décadas. A SBD, de forma bastante sensata, divide o alvo glicêmico de acordo com a idade.

Tabela 6.3. Níveis lipêmicos e pressóricos no adulto com diabetes mellitus tipo 2

Parâmetros	Valores ADA	Valores SBD	Valores EASD	Valores IDF
Pressão arterial	140 x 90 mmHg 130 x 80 mmHg em pacientes de alto risco cardiovascular	130 x 80 mmHg	140 x 85 mmHg	140-130 x 80 mmHg
Colesterol LDL	< 70 mg/dL Em caso de doença cardiovascular prévia ou equivalente à prevenção secundária, a recomendação é uma meta de 70 mg/dL	< 100 mg/dL	< 100 mg/dL	< 70 mg/dL
Colesterol HDL	> 40 mg/dL (H) > 50 mg/dL (M)	> 45 mg/dL	> 39 mg/dL (H) > 46 mg/dL (M)	> 39 mg/dL
Triglicérides	< 150 mg/dL	< 150 mg/dL	< 150 mg/dL	< 200 mg/dL

Com base no arsenal terapêutico de que se dispõe atualmente e na consciência da importância de um controle rigoroso da glicemia na redução da morbimortalidade dos pacientes diabéticos, são propostos fluxogramas de tratamento para que, a partir do uso dessas medicações, sejam atingidos os níveis glicêmicos adequados.

O teste de HbA1c deve ser realizado, no mínimo, 2 vezes ao ano em todos os pacientes e a cada 3 meses naqueles com mudança no regime terapêutico ou que não estejam alcançando o valor estabelecido.

Após os últimos estudos com objetivos primários caracterizados por redução de eventos cardiovasculares (ACCORD, ADVANCE), em que alvos glicêmicos mais restritos (HbA1c < 6 e 7%, respectivamente) foram testados em pacientes com alto risco cardiovascular ou com evento cardiovascular prévio e não mostraram diferença na redução desses eventos, os alvos usados até o momento não foram modificados para níveis mais agressivos.

Estabelecer metas glicêmicas dentro de uma diretriz é uma tarefa sempre difícil. Idealmente, todo e qualquer tratamento que vise ao controle glicêmico e à prevenção de complicação e morbimortalidade deve ser individualizado. Entretanto, com fins educativos e objetivando homogeneizar a informação entre médicos especialistas e não especialistas, as sociedades determinam valores ideais para o tratamento.

A Tabela 6.4 traz os valores de meta glicêmica das três principais sociedades internacionais relacionadas ao tratamento do diabetes.

Tabela 6.4. Valores de meta glicêmica

Parâmetros	ADA	EASD	IDF
A1c	< 7%	< 7%	< 7%
Glicemia pré-prandial	80 a 130 mg/dL	< 120 mg/dL	< 110 mg/dL
Glicemia pós-prandial	< 180 mg/dL	< 160 a 180mg/dL	< 180 mg/dL

## **Metas específicas da população idosa**

O envelhecimento da população não tem precedentes nem paralelo na história da humanidade. O aumento na proporção de idosos (60 anos ou mais) está sendo acompanhado por declínios na proporção de jovens (menos de 15 anos) de tal forma que, até 2050, a taxa de pessoas idosas aumentará de 15 a 25%. Essas alterações apresentam desafios significativos para o bem-estar, sistema previdenciário e sistemas de saúde, tanto em países em desenvolvimento como nos desenvolvidos.

Mundialmente, o diabetes é diagnosticado em proporções epidêmicas, e, enquanto a prevalência estimada para 2017 é de 425 milhões, espera-se que atinja 629 milhões de pessoas até 2045. Os cinco países com o maior número de pessoas com diabetes são China, Índia, Estados Unidos, Brasil e México. Uma vez que o DM2 predomina nas populações mais velhas, está criado um grande problema de saúde pública.

A natureza altamente prevalente de diabetes no envelhecimento é caracterizada pela complexidade da doença e um risco aumentado de comorbidades, de desenvolvimento precoce de declínio funcional e de fragilidade. Geralmente, essas condições se associam a diagnóstico tardio, admissão hospitalar frequente e cuidados clínicos inadequados.

A IDF desenvolveu uma diretriz específica para o tratamento do DM2 no idoso, estabelecendo que, sempre que possível, todas as decisões terapêuticas sejam baseadas em uma avaliação abrangente e estratificação de risco, incluindo:

- Avaliação dos principais riscos comuns em pessoas mais velhas: hipoglicemia, hiperglicemia e suas consequências, quedas, dor, eventos adversos relacionados à polifarmácia;
- Avaliação do estado geral de saúde e do estado funcional;
- Consideração de custos e análise custo-benefício (se disponível);
- Avaliação das doenças concomitantes e do estado de fragilidade;
- Expectativa de vida, incluindo o momento de implementar cuidados paliativos;
- O plano de nutrição deve ser individualizado, considerando-se as preferências alimentares da pessoa, rotinas, religião e cultura, além do estado de saúde e da função cognitiva;
- O plano de refeições deve incluir uma variedade de alimentos para garantir vitaminas essenciais, minerais, proteínas e fibras em quantidades adequadas;
- As pessoas idosas com diabetes devem ser encorajadas a serem tão ativas quanto a sua saúde e seu estado funcional permitirem.

O tratamento medicamentoso deve ser iniciado com hipoglicemiante oral quando intervenções no estilo de vida não são capazes de manter a meta glicêmica.

A meta de HbA1c usual é de 7 a 7,5%, mas pode ser adequada de acordo com o estado funcional do paciente idoso. Quando existe dependência funcional, a meta de HbA1c é de 7,5 a 8% e, em casos de fragilidade ou demência, deve ser acima de 8,5%. Em pacientes terminais, o controle glicêmico deve ser manejado de modo a evitar a hiperglicemia sintomática, mas com o cuidado especial de prevenir a hipoglicemia.

Diretrizes de tratamento

## **Sociedade Brasileira de Diabetes**

### *Princípios gerais*

O tratamento do DM2, de acordo com as Diretrizes da SBD publicadas em 2018, deve priorizar o agregado composto por educação, automonitorização e intervenções farmacoló-

gicas. Para tal, contempla as seguintes estratégias: modificações do estilo de vida, suspensão do fumo, aumento da atividade física, reorganização dos hábitos alimentares e, se necessário, uso de medicamentos. Além disso, é essencial o tratamento de outros fatores de risco cardiovasculares. O UKPDS já demonstrou que, após o aparecimento do diabetes, há uma piora progressiva e inexorável do controle glicêmico, independentemente do uso de agentes antidiabéticos, a qual pode ser atenuada com modificações no estilo de vida, como perda de peso e incremento da atividade física. Alguns estudos também demonstraram que talvez esse quadro seja revertido com o uso de antidiabéticos orais como acarbose (Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus [STOP NIDDM]) e metformina (The Diabetes Prevention Program [DPP]).

A educação alimentar é um dos pontos principais no tratamento do DM2, pois não é possível bom controle glicêmico sem alimentação adequada. O objetivo geral é auxiliar o indivíduo a fazer mudanças em seus hábitos alimentares, favorecendo um melhor controle metabólico, como objetivos específicos, redução da glicemia melhora dos fatores de risco cardiovasculares, fornecimento de calorias suficientes para a obtenção ou manutenção do peso corpóreo saudável, além da prevenção das complicações agudas e crônicas do diabetes.

A escolha terapêutica baseia-se nos mecanismos de resistência à insulina, falência progressiva da célula beta, múltiplos transtornos metabólicos (disglicemia, dislipidemia e inflamação vascular) e repercussões micro e macrovasculares que acompanham a história natural do DM2. No início do tratamento, devem-se considerar os níveis de A1c, juntamente com a avaliação do grau das manifestações clínicas apresentadas pelo paciente, além do peso corporal.

Recomenda-se uma abordagem intensiva e racional, sempre que possível, com a adoção de métodos informatizados e de novos parâmetros para a avaliação do controle glicêmico, por meio da utilização dos conceitos de perfil glicêmico, variabilidade glicêmica e glicemia média do período de avaliação. O conceito da variabilidade glicêmica está mais comprovado naqueles com diabetes tipo 1 ou naqueles que utilizam insulina.

O objetivo do tratamento deve ser chegar o mais próximo possível do valor proposto como alvo de glico-hemoglobina. A critério médico, esse alvo de HbA1c pode ser ajustado em função do grau de risco de eventos de hipoglicemia. Tal adaptação da meta de tratamento deve ser especialmente considerada em portadores de complicações do diabetes em estágio avançado e em pacientes com outras comorbidades que reduzam a qualidade de vida.

O algoritmo 2018 da SBD propõe que o intervalo para a reavaliação da conduta terapêutica varie de 1 a 3 meses, dependendo das condições clínicas e laboratoriais do paciente na consulta inicial e considerando-se a magnitude do descontrole glicêmico e da variabilidade glicêmica.

### ***American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes e American Association of Clinical Endocrinologists***

Novas recomendações da ADA e da American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) têm levado a uma mudança no comportamento terapêutico e na conduta diante do paciente diabético.

As novas diretrizes americanas e europeias priorizam a individualização do tratamento e a necessidade da participação do paciente na definição da terapêutica. Entretanto, tanto a ADA/EASD como a AACE recomendam uma espera de 3 meses para cada uma das três etapas na evolução da conduta terapêutica, antes que se faça qualquer ajuste na conduta terapêutica.

A AACE sugere um controle lipídico mais rigoroso, com meta de colesterol LDL de 55 mg/dL para pacientes com doença aterosclerótica cardiovascular progressiva, incluindo angina instável, doença cardiovascular clínica estabelecida naqueles com DM, insuficiência renal crônica grau 3/4, hipercolesterolemia familiar e história de doença aterosclerótica cardiovascular prematura (< 55 homens, < 65 mulheres).

A meta de A1c para o tratamento do DM2, de acordo com a AACE, é também a mais estrita. Em pacientes com baixo risco de hipoglicemia e sem doenças graves concomitantes, deveríamos perseguir uma A1c menor que 6,5%. Nos demais, a meta ficará acima de 6,5%, levando em conta outros fatores, já mencionados anteriormente.

Além disso, um avanço importante no tratamento do DM2, de acordo com a AACE, se refere ao uso de hipoglicemiantes orais. Se, após a mudança de estilo de vida, a A1c persistir acima da meta individualizada, deveremos iniciar a terapia medicamentosa, porém não há a obrigatoriedade do uso da metformina, uma vez que qualquer hipoglicemiante oral poderia ser utilizado, de acordo com as características do indivíduo e da medicação.

Uma abordagem racional do tratamento da glicemia elevada no diabetes tipo 2 inclui medidas específicas reversoras dos distúrbios metabólicos patogênicos causadores da hiperglicemia. É fundamental que os pacientes e seus familiares se informem sobre o manejo da doença. Como parte desse processo, um plano alimentar e de exercícios deve ser estabelecido, bem como tratamento medicamentoso, se necessário e um programa de monitoramento da glicemia, tanto domiciliar quanto na clínica de tratamento.

O novo consenso ADA/EASD se baseia na individualização total do tratamento do DM2, conceito cada vez mais aceito pelas sociedades. Devido às características multiétnicas do DM2, a tentativa de engessar o tratamento, como se todos os pacientes fossem se beneficiar da mesma forma, está sendo abandonada. Mesmo a diretriz baseada nas melhores evidências possíveis indica resultados obtidos pela média dos pacientes estudados e não prediz o resultado de um paciente específico.

Fatores como necessidade individual, preferências e tolerância de cada paciente estão presentes e definem a estratégia na forma como a medicação deve evoluir, buscando-se um controle glicêmico satisfatório, sempre colocando o indivíduo no centro das decisões, inclusive dividindo com ele a responsabilidade da escolha das medicações.

A natureza variável e progressiva do diabetes leva o clínico a refletir sobre as potencialidades e os problemas de cada medicamento, buscando o papel específico de cada medicação dentro de cada quadro.

A aplicabilidade desse consenso é mais difícil do que o famoso passo a passo adotado anteriormente, quando se iniciava com um medicamento oral e se aumentava para dois ou três até chegar à insulinização aditiva e, posteriormente, intensiva. Os diversos aspectos que devem ser considerados tornam o raciocínio médico muito mais complexo, embora sejam mais proativos, evitando a inércia e o famoso “tratar esperando a falência”.

O prazo para a mudança de tratamento deve ser uma preocupação importante do clínico, e as mudanças terapêuticas rápidas destinadas ao tratamento para metas glicêmicas devem ser o foco. Com exceção da metformina, que, sem dúvida alguma, é a primeira opção no tratamento do DM2, se não houver nenhuma contraindicação clássica, a ordem de introdução dos outros agentes hipoglicemiantes deve respeitar os fatores individuais. Não há, até o momento, nenhum dado baseado em evidência que privilegie qualquer outro medicamento como segunda escolha no tratamento do DM2.

## Conclusões

O controle glicêmico deve ser buscado em todo paciente portador de diabetes tipo 2. Além da euglicemia, atenção especial deve ser dedicada aos níveis lipêmicos (particularmente o colesterol LDL) e à pressão arterial, pois são responsáveis por algo em torno de 75% da doença macrovascular.

Quadro 6.1. Tratamentos intensivo e conservador no controle glicêmico (ADA/EASD)

MANEJO DO CONTROLE GLICÊMICO – ADA/EASD	TRATAMENTO MAIS INTENSIVO	TRATAMENTO CONSERVADOR
Parâmetro analisado		
Atitude e expectativa do paciente frente ao tratamento	Muito motivado	Pouco motivado
Risco de hipoglicemia e eventos adversos	Baixo	Alto
Duração da doença	Recém-diagnosticada	Doença avançada
Expectativa de vida	Longa	Curta
Comorbidades importantes	Ausente	Moderada Grave
Doença cardiovascular estabelecida	Ausente	Moderada Grave
Recursos financeiros ou apoio do sistema de saúde	Disponível	Limitado

A terapia deve ser centrada no paciente, com uma discussão aberta e franca, e tanto ele quanto o clínico devem tomar as decisões necessárias para que a busca do controle metabólico seja coerente, acessível e confortável, preservando e respeitando necessidades e valores.

Os pontos-chave dos algoritmos podem ser resumidos assim:

- As metas glicêmicas e as terapias hipoglicemiantes devem ser individualizadas;
- Dieta, exercício e educação continuada permanecem a base de qualquer tipo de programa de tratamento de DM2;
- É importante salientar que o tratamento inicial dos pacientes com DM2 também deve levar em conta o peso do paciente; uma vez que, sempre que possível, o uso de medicamentos que favoreçam a perda de peso (metformina, inibidores do SGLT2, análogos de GLP-1) ou com efeito neutro ponderal deve prevalecer, em detrimento de opções terapêuticas que tendem a promover ganho ponderal;



- Depois da metformina, não há dados suficientes baseados em evidência para guiar o clínico. A combinação de medicamentos utilizando-se de um a dois agentes orais ou injetáveis é razoável, a fim de minimizar os efeitos colaterais sempre que possível;
- Em última análise, muitos pacientes necessitarão de terapia insulínica intensiva ou em combinação com outros agentes, para manter o controle da glicose;
- A redução do risco cardiovascular deve ser o foco principal da terapia, desde que baseada em bom senso e evidências médicas.

## Bibliografia recomendada

1. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-59.
2. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-72.
3. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S86-S104.
4. American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care.* 2014;37 Suppl 1:S5-13.
5. Blonde L. Current antihyperglycemic treatment guidelines and algorithms for patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.* 2010;123(3 Suppl):S12-8.
6. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(11):2628-35.
7. Committee on Quality of Health Care in America: Institute of Medicine. Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century. Washington, DC: The National Academies Press; 2001.
8. DeFronzo RA. Current issues in the treatment of type 2 diabetes. Overview of newer agents: where treatment is going. *Am J Med.* 2010;123(3 Suppl):S38-48.
9. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1092-100.
10. Dunning T, Sinclair A, Colagiuri S. New IDF Guideline for managing type 2 diabetes in older people. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(3):538-40.
11. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):854-65.
12. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:383-93.
13. Hernan WH, Brandle M, Zhang P, Williamson DF, Matulik MJ, Ratner RE, et al. Costs associated with the primary prevention of type 2 diabetes mellitus in the diabetes prevention program. *Diabetes Care.* 2003;26(1):36-47.
14. Holman RR, Paul SK, Behre MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577-89.
15. International Diabetes Federation. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Brussels: International Diabetes Federation; 2012.
16. International Diabetes Federation. Managing older people with type 2 diabetes: global guideline. Brussels: International Diabetes Federation; 2013.
17. International Diabetes Federation [Internet]. IDF Diabetes Atlas - 8th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 1996. 2018 Dec 19. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
18. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2012;35(6):1364-79.
19. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med.* 2011;154(8):554-559.

20. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1083-91.
21. Matthews DR, Tsapas A. Four decades of uncertainty: landmark trials in glycaemic control and cardiovascular outcome in type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5(3):216-8.
22. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, Goland RS, Haller MJ, McGill JB, et al. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care*. 2013;36(7):2009-14.
23. Oliveira JEP, Vencio S. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2013-2014. São Paulo: AC Farmacêutica, 2014.
24. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Position statement executive summary: guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1419-23.
25. 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; 2011.
26. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-12.
27. Tsapas A, Matthews DR. N of 1 trials in diabetes: making individual therapeutic decisions. *Diabetologia*. 2008;51(6):921-5.
28. Yki-Järvinen H. Toxicity of hyperglycaemia in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Rev*. 1998;14 Suppl 1:S45-50.



## Capítulo 7

# Abordagem geral no tratamento do diabetes

Mônica Oliveira  
Ney Cavalcanti  
Ruy Lyra

### Introdução

O diabetes *mellitus* (DM) é um conjunto de doenças complexas, caracterizadas por hiperglicemia, de etiologia multigênica e multifatorial que desafia pesquisadores, clínicos e pacientes. Sua incidência e prevalência crescem ano após ano, e, apesar das ações implementadas na prevenção e no tratamento, persiste como um grave problema de saúde pública, que afeta sobremaneira a qualidade de vida de seus portadores.

Atinge diversas faixas etárias e apresentou um crescimento importante nas últimas décadas, com projeção da existência de 629 milhões de pessoas com diabetes no mundo em 2045. Além do seu impacto em cada indivíduo, a doença repercute diretamente nos custos da assistência de saúde; estima-se que os gastos diretos com diabetes comprometam de 2,5 a 15% do orçamento anual da área de saúde de um país, na dependência do grau de complexidade do tratamento disponível.

A abordagem do diabetes deve basear-se em 5 pontos fundamentais:

1. Conscientização da doença e educação em diabetes: reconhecimento do portador da doença e desejo de tratá-la. Conhecimento a respeito do caráter crônico e das complicações, assim como a necessidade de monitoração e acompanhamento, que devem ser realizados desde a primeira consulta.
2. Planejamento dietético: dieta equilibrada, evitando carboidratos simples e gorduras saturadas, assim como o incentivo ao consumo de vegetais e frutas de baixo índice glicêmico.
3. Prática regular de atividade física: o abandono do sedentarismo e a prática regular de atividade física devem ser incentivados e correspondem a um dos principais pontos do tratamento do DM.
4. Uso regular de medicamentos: a adesão aos medicamentos é parte fundamental do sucesso terapêutico e deve ser observada a cada consulta médica.

5. Reavaliações médicas periódicas: o diabetes é uma doença crônica que necessita de reavaliações frequentes, cuja periodicidade dependerá do grau de controle glicêmico.

## Classificação do diabetes

A classificação atual é baseada na etiologia, e não no tipo do tratamento, e inclui 4 classes clínicas:

1. Diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1):
  - Autoimune;
  - Idiopático.
2. Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2).
3. Diabetes *mellitus* gestacional (DMG).
4. Outros tipos de diabetes:
  - Defeitos genéticos na função da célula beta;
  - Defeitos na ação da insulina;
  - Doenças do pâncreas exócrino;
  - DM induzido por medicamentos;
  - Infecções;
  - Síndromes genéticas associadas ao DM;
  - Endocrinopatias;
  - Formas incomuns de DM autoimune.

A categoria de pré-diabetes é considerada fator de risco para DM e doenças cardiovasculares (DCV).

Os critérios diagnósticos para DM baseiam-se na glicemia e hemoglobina glicada (HbA1c). A doença é definida com uma glicemia ao acaso superior a 200 mg/dL associada a sintomas de descompensação de DM ou glicemia de jejum superior a 126 mg/dL (a qual deve ser confirmada em segunda dosagem) ou glicemia superior ou igual a 200 mg/dL após teste oral de tolerância à glicose (75 g) ou HbA1c  $\geq 6,5\%$ . A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) aconselha o rastreamento do DM a cada 3 a 5 anos para toda a população (a partir dos 45 anos) por meio da glicemia de jejum. Entretanto, na presença de fatores de risco para a doença, é aconselhado rastreamento mais frequente (intervalos inferiores a 3 anos) ou mais precoce. Os fatores de risco a serem considerados são idade superior a 45 anos, história familiar de DM (pais, filhos e irmãos), excesso de peso (IMC  $> 25 \text{ kg/m}^2$ ), colesterol HDL baixo ou triglicérides (TG) elevados, sedentarismo, hipertensão arterial, DMG prévio, macrosomia, abortamentos de repetição ou mortalidade perinatal e uso de medicamento hiperglicemiante. Aconselha-se ainda o rastreamento anual, ou mais frequente, quando houver alterações nos testes de tolerância a glicose ou complicações compatíveis com DM.

Já a American Diabetes Association (ADA) recomenda testes de avaliação do risco de diabetes e pré-diabetes em adultos assintomáticos com IMC  $\geq 23 \text{ kg/m}^2$  que apresentem um ou mais dos seguintes fatores de risco: parentes de primeiro grau com diabetes, risco aumentado em função da raça ou de fatores étnicos, história de doença cardiovascular, hipertensão ( $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ ) ou em terapia para hipertensão, nível de colesterol HDL  $< 35 \text{ mg/dL}$  e/ou nível de triglicérides  $> 250 \text{ mg/dL}$ , mulheres com síndrome dos ovários policísticos,

inatividade física, outras condições clínicas associadas à resistência à insulina (por exemplo: obesidade intensa, acantose *nigricans*).

Pacientes com pré-diabetes devem ser testados anualmente, mulheres diagnosticadas com DMG devem realizar o teste de risco para diabetes a cada 3 anos por toda a vida, e em todos os demais pacientes os testes devem ser feitos aos 45 anos. Se os resultados forem normais, os testes deverão ser repetidos em intervalos mínimos de 3 anos, levando-se em consideração um esquema mais frequente de testes, dependendo dos resultados iniciais e do estado de risco.

Os testes de pré-diabetes e DM 2, segundo as recomendações da ADA de 2018, também devem ser considerados em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos com excesso de peso ou obesidade (IMC > 85% para idade e sexo, peso para altura > 85% ou peso > 120% do ideal para a altura) e com um ou mais fatores de risco adicionais para diabetes, como: história materna de diabetes ou diabetes gestacional durante a gestação da criança; história familiar de DM 2 em parentes de primeiro ou segundo grau; raça/etnia (nativo americano, afro-americano, latino, asiático-americano, insular do Pacífico); sinais de resistência à insulina ou condições associadas à resistência à insulina (acantose *nigricans*, hipertensão, dislipidemia, síndrome dos ovários policísticos ou peso baixo ao nascimento).

## Tratamento do diabetes

### **Orientação nutricional**

A terapia nutricional, um dos pontos básicos no tratamento do DM, pode melhorar os parâmetros clínicos e metabólicos da doença. O plano nutricional deve considerar características individuais, fases de vida, diagnóstico nutricional, características socioculturais, uso de fármacos e o perfil metabólico de cada paciente.

O plano alimentar diário deve ser fracionado em seis refeições – três principais e três lanches. A composição nutricional do plano alimentar deve incluir macro e micronutrientes. Os carboidratos devem corresponder a 45 a 60% das calorias totais da dieta, não sendo recomendadas concentrações inferiores a 130 g por dia. As proteínas devem compor 15 a 20% do valor energético total (VET), enquanto as gorduras devem corresponder a 20 a 35%. As gorduras saturadas devem corresponder a menos de 6% do VET, sendo os ácidos graxos *trans* em percentuais inferiores a 2%. As fibras devem fazer parte do plano alimentar em quantidades não inferiores a 14 g/1.000 kcal (ou 30 a 50 g de fibra/dia), e as solúveis, priorizadas. A ingestão de micronutrientes (vitaminas e minerais), assim como a de sódio, deve seguir as orientações à população geral.

Os edulcorantes podem fazer parte do plano alimentar do portador de diabetes, mas não são essenciais. O consumo de sucralose, sacarina sódica, aspartame e acessulfame K e aprovados pelo Food and Drug Administration (FDA) pode ser realizado com moderação pelo paciente diabético.

### **Exercício físico**

O exercício físico apresenta benefícios na prevenção e no tratamento do DM, pois atua de maneira específica sobre a resistência insulínica, independentemente do peso corporal e do

índice de massa corporal (IMC). O exercício também melhora a sensibilidade insulínica, já que promove maior capilarização das fibras musculares e melhora na função mitocondrial, levando a maior captação de glicose pelos músculos e adipócitos. Além dos efeitos diretos no controle glicêmico, o exercício físico atua sobre fatores como hipertensão, dislipidemia e obesidade, ajudando a reduzir o risco cardiovascular.

A prescrição do exercício deve ser individualizada e baseada na avaliação das comorbidades apresentadas. Idade, tempo de diabetes, presença de fatores de risco (como hipertensão, tabagismo e dislipidemia), além da presença de doença arterial, neuropatia, nefropatia e retinopatia devem ser avaliados com cuidado antes da prescrição do exercício.

Os pacientes devem ser incentivados à realização de exercícios aeróbicos, de resistência e de flexibilidade. Os aeróbicos devem ser feitos todos os dias ou pelo menos a cada 2 dias. A duração depende da intensidade, sendo recomendados, por semana, 150 minutos de moderada intensidade ou 75 minutos de alta intensidade. Considere-se de alta intensidade exercícios que alcancem mais de 70% da frequência cardíaca máxima ou mais de 60% do consumo máximo de oxigênio ( $VO_2$ ).

O exercício físico deve sempre ser planejado de modo a minimizar a frequência de hipoglicemia, tanto durante quanto após o treino, já que se observa maior sensibilidade à insulina de 24 a 72 horas após a atividade. Para que a hipoglicemia seja evitada durante o treino, deve-se orientar o consumo de carboidrato quando o exercício tiver duração superior a 60 minutos. Essa recomendação é geral; cada indivíduo deve monitorar sua glicemia antes, durante e depois do exercício e repor as necessidades conforme necessário. É desejável que, durante a prática, a glicemia esteja entre 100 e 200 mg/dL, não sendo aconselhável exercitar-se com níveis glicêmicos superiores a 250 mg/dL e na presença de cetose.

### **Tratamento medicamentoso**

Ha muitas evidências de que um bom controle glicêmico precoce, nas fases iniciais do diabetes, previne suas complicações crônicas, as quais se constituem na principal causa de mortalidade e piora da qualidade de vida dos portadores. Apesar dos esforços em demonstrar um algoritmo de tratamento que se mostre mais eficaz e seguro para ser seguido sistematicamente nas pessoas com diabetes, ainda não foi possível chegar a um esquema de consenso por conta da heterogeneidade das características de cada paciente. Hoje, existem várias opções terapêuticas para o indivíduo com diabetes, as quais são descritas a seguir. Tais opções devem ser consideradas precocemente; deve-se considerar, inclusive, o uso de mais de uma classe de medicamentos com diferentes mecanismos de ação.

#### *Metformina*

A metformina é um fármaco que aumenta a sensibilidade insulínica nos tecidos periféricos, sobretudo no fígado, reduzindo a produção hepática de glicose. Seus efeitos metabólicos e vasculares vão além do controle glicêmico propriamente dito. Leva, por exemplo, à estabilização ponderal, redução na oxidação de ácidos graxos e lipoproteína de baixa densidade (LDL), redução na hipertrigliceridemia e nos níveis de inibidores do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1), aumento na fibrinólise e melhora da função endotelial. Seu exato mecanismo de ação permanece desconhecido, mas, no nível celular, melhora discretamente a sensibilidade insulínica por meio de ações mediadas via

sinalização pós-receptor de insulina. Tem efeito anti-hiperglicemiante aditivo quando associada a sulfonilureias, glinidas, tiazolidinedionas e inibidores do glicotransportador dependente de sódio tipo 2 (SGLT2) e pode ser combinada com essas classes de substâncias e também com insulinas. Sua potência na redução glicêmica é semelhante à das sulfonilureias.

A metformina é rapidamente absorvida e eliminada de forma intacta pela urina. Visto que não é metabolizada, não interfere no metabolismo de medicamentos coadministrados. Não deve ser indicada em situações que favoreçam a hipóxia tecidual, como insuficiência cardíaca, hepatopatia (transaminases três vezes o limite superior de normalidade), infecções, insuficiência renal grave e abuso de álcool, pelo risco de surgimento de acidose láctica. Aconselha-se também sua interrupção para a realização de exames com o uso de contrastes e procedimentos cirúrgicos. Pode, ainda, reduzir a absorção intestinal de cianocobalamina (vitamina B12), embora anemia seja rara.

O FDA já aprova a metformina para insuficiência renal crônica moderada e pacientes com disfunção hepática.

### *Sulfonilureias*

As sulfonilureias atuam por meio do aumento da secreção de insulina ao se ligarem a um receptor específico da célula betapancreática. Havendo a ligação substância/receptor, ocorre o fechamento dos canais de potássio (K) dependentes de ATP, levando à despolarização da célula com conseqüente efluxo de insulina. As sulfonilureias reduzem em cerca de 1,5 a 2% a HbA1c. As mais modernas parecem apresentar vantagens decorrentes de efeito antioxidante (gliclazida) e menor interação cardíaca (glimepirida).

As sulfonilureias podem ser combinadas com outros fármacos, como acarbose, metformina, tiazolidinedionas e insulina, devendo ser introduzidas com doses baixas e escalonadas. Seu principal efeito adverso é a hipoglicemia, por isso todo paciente deve ser instruído a reconhecê-la. Também tem sido relatada sobretudo em estudos de bancada interferência no pré-condicionamento cardíaco pós-isquêmico notadamente com a glibenclâmida.

Em geral, o efeito máximo na redução da glicemia é alcançado com doses inferiores às recomendadas. É provável que isso se deva ao fato de que um estímulo máximo à secreção de insulina já vem sendo imposto à célula beta.

A incapacidade de manter o controle glicêmico adequado é comum a todas as sulfonilureias e reflete um estágio avançado de insuficiência da célula beta, que é reflexo da progressão da doença. Desse modo, por ano, de 5 a 10% dos pacientes em uso de sulfonilureias passarão a apresentar controle glicêmico insatisfatório.

### *Glinidas*

As glinidas são substâncias que estimulam a secreção de insulina na presença de glicose. A repaglinida se liga a receptores de sulfonilureias (SUR1) na célula beta (em local diferente das sulfonilureias) de forma mais rápida e curta, determinando liberação de insulina. A nateglinida atua por meio do aumento da sensibilidade da célula beta à glicose plasmática, levando também à liberação de insulina, e seus benefícios são notados predominantemente nas glicemias pós-prandiais. A repaglinida é metabolizada no fígado a metabólitos inativos, os quais são excretados na bile; portanto, pode ser administrada a pacientes com insuficiên-

cia renal leve a moderada. Já a nateglinida tem excreção, sobretudo, renal. Tem sido descrita elevação dos níveis séricos de repaglinida com o uso combinado de genfibrozila.

Podem promover aumento de peso e hipoglicemia.

### *Acarbose*

A acarbose é um inibidor das alfa-glicosidases intestinais. Com isso, leva ao retardo na absorção de carboidratos e, por consequência, à entrada de glicose na circulação, permitindo maior tempo de liberação de insulina pela célula beta. Não causa hipoglicemia quando usada de forma isolada, já que não estimula a liberação de insulina. Seu efeito de redução da glicemia de jejum é de 25 a 30 mg/dL, e sobre a glicemia pós-prandial, em torno de 40 a 50 mg/dL. A grande limitação do uso da acarbose são os efeitos gastrintestinais, como flatulência, meteorismo, diarreia e distensão abdominal, que ocorrem na maioria dos pacientes.

O estudo multicêntrico controlado por placebo Acarbose for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus: the STOP-NIDDM Randomised Trial alocou pacientes intolerantes à glicose para usar acarbose 100 mg três vezes ao dia ou placebo. O objetivo primário do estudo foi avaliar a conversão para DM por meio da realização de teste oral de tolerância à glicose anualmente. Os pacientes que utilizaram a acarbose tiveram risco relativo de 0,75 para o desenvolvimento de DM quando comparados ao placebo; além disso, os indivíduos que fizeram uso da acarbose reverteram mais para tolerância normal. Esses dados permitiram que a acarbose fosse uma substância utilizada não só no tratamento do DM2, mas também nos casos de intolerância à glicose (IGT).

Sua potência de ação é modesta, reduzindo cerca de 0,77% a HbA1c e 0,17 kg/m<sup>2</sup> o IMC. A acarbose não parece exercer qualquer alteração nos parâmetros lipídicos, assim como na morbimortalidade. Por fim, doses de acarbose superiores a 50 mg, três vezes ao dia, não parecem apresentar benefícios, gerando apenas aumento da incidência de efeitos colaterais, sem melhora no controle glicêmico.

### *Tiazolidinediona*

A tiazolidinediona (TZD) atualmente, no Brasil, está disponibilizada apenas a pioglitazona – faz parte de um grupo de substâncias que se ligam a um receptor ativado pelo proliferador de peroxissomos gama (PPAR $\gamma$ ), ativando elementos de resposta nucleares que modulam a transcrição de genes responsáveis pela sensibilidade insulínica e envolvidos no metabolismo lipídico e dos carboidratos. No tecido adiposo, a TZD aumenta a captação de glicose e ácidos graxos livres (AGL), elevando a lipogênese e a diferenciação de pré-adipócitos a adipócitos pequenos, mais sensíveis à insulina. Nos músculos, também eleva a captação da glicose, aumentando a glicólise, a glicogênese e a oxidação da glicose. Por fim, no fígado, reduz a produção hepática de glicose e a glicogenólise, aumentando a lipogênese e a captação da glicose. O PPAR $\gamma$  está expresso em níveis mais altos no tecido adiposo e menos no músculo e no fígado, o que propicia aumento da sensibilidade à insulina nos referidos tecidos. A TZD reduz a glicose plasmática de jejum em cerca de 35 a 65 mg/dL, e a HbA1c, em -0,5 a 1,4%. Também parece preservar a função da célula beta; assim, prevenindo a evolução do DM2, promove redução do espessamento médio-intimal carotídeo, melhora o perfil lipídico e reduz a gordura hepática. Como efeitos colaterais, induz ganho de peso em torno de 2 a 3 kg, além de edema, que ocorre em 2 e até 5% dos casos. Vem sendo mostrado também que as TZD são capazes de induzir perda óssea, aumentando discretamente o risco de fraturas.



As fraturas foram mais frequentes nos membros superiores e nos pés, poupando os locais típicos das fraturas osteoporóticas observadas em mulheres na pós-menopausa, como coluna lombar e fêmur. Também gera um pequeno aumento no risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca (IC), não sendo aconselhável em portadores de IC classes III e IV.

### *Incretinomiméticos*

Incretina é uma denominação genérica para hormônios liberados pelo intestino após a ingestão de alimentos pela via oral. A partir da observação de que um estímulo-padrão de glicose por via oral é mais potente para liberar a secreção de insulina do que quando administrado de forma venosa, pesquisadores iniciaram estudos para identificar que substâncias seriam responsáveis pela explicação desse fenômeno.

Nessas pesquisas, foram identificados diversos hormônios incretínicos, sendo os mais investigados o peptídio similar ao glucagon 1 (GLP-1) e o peptídio insulínico glicose-dependente (GIP). O GLP-1 tem sido mais estudado devido à sua maior aplicabilidade terapêutica, pois exerce diversas ações no corpo humano. Tem capacidade de estimular a secreção de insulina, reduzir o apetite e aumentar a saciedade, retardar o esvaziamento gástrico e inibir a secreção de glucagon. Dessa forma, a utilização desse hormônio tem aplicabilidade nos pacientes portadores de diabetes. O GLP-1 tem meia-vida plasmática curta; por meio de modificação em sua estrutura molecular, foram desenvolvidas substâncias resistentes à degradação pela dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), como a exenatida, a liraglutida, a lixisenatida e a dulaglutida, todas com administração subcutânea – a 1ª é utilizada 2 vezes ao dia, a liraglutida e a lixisenatida, uma vez ao dia, e a dulaglutida, uma vez por semana. Atualmente, são aguardados novos agonistas do receptor dos análogos do GLP-1, como semaglutida, tanto para uso subcutâneo como para uso oral. Tais fármacos têm aplicabilidade clínica para pacientes com diabetes, com a vantagem de, além de reduzir a glicemia, levarem a reduções ponderais com baixa incidência de eventos hipoglicêmicos. A ação dos agonistas do receptor do GLP-1 se dá, fundamentalmente, na glicemia pós-prandial. Estudos recentes foram publicados acerca dos eventuais benefícios cardiovasculares, sendo esse assunto abordado num capítulo à parte.

Com o objetivo de aumentar a meia-vida do GLP-1, também foram desenvolvidos inibidores da DPP-4, como sitagliptina, vildagliptina, linagliptina, saxagliptina e alogliptina. Tais inibidores prolongam a permanência do GLP-1 na circulação, potencializando seus efeitos metabólicos. Os inibidores da DPP-4 têm efeito neutro no peso e reduzem os níveis glicêmicos por meio da modulação de liberação de insulina pelo pâncreas e da inibição do glucagon.

Até o momento, as reações adversas são pouco expressivas; infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, infecções urinárias e cefaleia são descritas com o uso dos inibidores da DPP-4. Os agonistas do GLP-1 apresentam, como efeitos mais frequentes, náuseas e vômitos, mas, geralmente, os efeitos são passageiros e bem tolerados quando se utilizam aumentos de doses graduais.

### *Inibidores de SGLT2*

Inibidores do glicotransportador dependente de sódio (SGLT) são os mais novos medicamentos para o tratamento do DM. SGLT1 e SGLT2 são proteínas responsáveis por reabsorver a glicose que é filtrada pelos rins, antes que ela seja eliminada pela urina. Os SGLT são expressos em diversos tecidos; o SGLT1 é expresso também no pulmão, trato gastrointestinal, coração, músculo esquelético e fígado, enquanto o SGLT2 é expresso praticamente apenas nos rins, o que explica a sua utilidade como potencial alvo terapêutico no tratamento do diabetes.

Os pacientes com diabetes têm aumento na reabsorção tubular renal de glicose quando comparados com pacientes saudáveis. Além disso, mutações humanas no SGLT2 estão associadas a glicosúria renal familiar hereditária. Portanto, as gliflozinas (ou inibidores de SGLT2) são fármacos que inibem o cotransportador sódio-glicose renal tipo 2, estimulando a eliminação de glicose pela urina, gerando glicosúria medicamentosa, com perda aproximada de 60 a 80 g de glicose diária pela urina. Esse bloqueio causa redução da glicemia de forma independente da insulina, com leve redução ponderal e de pressão arterial (PA). Esse grupo de substâncias não parece causar hipoglicemia.

A potência da ação dos inibidores de SGLT2 é modesta (0,5 a 1% de redução de HbA1c); uma característica importante dessa nova classe de medicamentos é o fato de o mecanismo de ação ser de forma independente da insulina.

Os representantes da classe disponíveis no mercado brasileiro são a empagliflozina, a canagliflozina e a dapagliflozina. Assim como outros fármacos, recentemente foram publicados estudos no que tange a possíveis benefícios cardiovasculares e renais – esses dados são abordados num capítulo específico. Os inibidores de SGLT2 não devem ser utilizados em pacientes com redução grave da função renal. Além disso, maior incidência de infecções genitais e eventualmente urinárias tem sido observada nos usuários dessa classe de medicamentos.

### *Insulinas*

A utilização de insulinas é feita como terapia substitutiva à função pancreática incapaz de manter o controle glicêmico adequado. Está indicada, conforme o Consenso Brasileiro de Diabetes, quando, após medidas comportamentais e tratamento regular, os níveis de controle glicêmico permanecem inadequados. O grande desafio do tratamento insulínico consiste em mimetizar um padrão fisiológico de liberação de insulina, com aporte basal interprandial e aumento nos níveis pós-prandiais, sem a ocorrência de eventos hiperglicêmicos. Para isso, têm sido desenvolvidas insulinas de ação longa, sem picos, assim como as de ação ultrarrápida. Sistemas de aplicação, como bombas programáveis, também têm sido satisfatórios na busca do controle adequado.

No mercado, há diversas opções de insulinas para administração subcutânea, com características próprias e tempo de ação distintos. Há as insulinas de ação rápida (regular), os análogos de ação ultrarrápida (asparto, lispro e glulisina), as de ação intermediária (NPH), as insulinas basais (glargina, detemir) e a insulina de ação prolongada (degludeca) e sua associação a agonistas do receptor do GLP-1 (por exemplo, degludeca com liraglutida), além das pré-misturas com diferentes percentuais de insulinas rápidas, como 25, 30 e 50%. Insulinas orais e inaladas estão sob foco de atenção. O grande desafio da insulina oral é vencer a degradação secundária à ação das enzimas gástricas, que causam absorção pobre da molécula de insulina. Já as insulinas inaladas sofrem influência de fatores como asma, doenças intersticiais pulmonares, fumo e exercícios, além de anticorpos, tornando pouco uniforme sua absorção e, por consequência, reduzindo a biodisponibilidade da substância. Outras vias de administração da insulina têm sido tentadas, como a transdérmica, a sublingual e a intranasal, mas com pouco sucesso.

## **Tratamento das comorbidades**

### *Hipertensão arterial*

Tratar a hipertensão arterial é muito importante para o paciente com diabetes, tanto na prevenção da doença cardiovascular, renal e retiniana, quanto para minimizar a progressão

das complicações microvasculares preexistentes. A hipertensão é o principal fator de risco para doença macrovascular. Além das medidas higienodietéticas, o paciente com diabetes, por ser considerado de risco para eventos cardiovasculares, deve ter seu tratamento medicamentoso iniciado quando os níveis tensionais são superiores a 130x80 mmHg, de acordo com orientações da SBD. Não parece haver vantagem em reduções pressóricas adicionais. Algumas sociedades preconizam pontos de corte diferentes a partir dos quais se indica o tratamento.

Existe uma discussão em torno dos níveis de controle pressórico ideais para os portadores de DM, havendo tendência atual para a individualização das metas pressóricas. Estudos têm demonstrado os benefícios do controle da PA na redução de eventos cardiovasculares, acidente vascular cerebral (AVC) e nefropatia, mas o que permanece em discussão é até que níveis deve ocorrer essa redução. De acordo com as recentes orientações do VIII Joint of Hypertension, pacientes adultos com diabetes devem receber tratamento farmacológico para hipertensão se a pressão for igual ou superior a 140x90 mmHg. Nesse grupo, devem-se obter níveis inferiores a 140x90 mmHg. Tais orientações têm base em três estudos (Systolic Hypertension in the Elderly Program [SHEP], Systolic Hypertension in Europe [Syst-Eur] e The UK Prospective Diabetes Study [UKPDS]), que demonstraram que níveis pressóricos de sistólica inferiores a 150 mmHg se associaram a melhores desfechos cardiovasculares e cerebrovasculares, além de haver redução na mortalidade em pacientes com diabetes e hipertensão. Essa recomendação de níveis pressóricos de pressão sistólica inferiores a 140 mmHg em portadores de diabetes também é suportada pelos dados do estudo Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure Trial (ACCORD-BP), no qual os desfechos foram semelhantes no grupo que manteve níveis pressóricos de 140 mmHg quando comparados a níveis mais baixos. Apesar de o estudo ADVANCE ter demonstrado que níveis mais baixos de pressão sistólica estão associados a piores desfechos em adultos com DM, tal estudo não encontrou critérios de inclusão para serem considerados nesse posicionamento. Por fim, os autores reconhecem que níveis de pressão sistólica inferiores a 130 mmHg, apesar de serem comumente recomendados, não encontram respaldo científico. Da mesma forma, o painel recomenda níveis de pressão diastólica a pacientes com diabetes e hipertensão semelhantes aos da população que não apresenta essas doenças, ou seja, inferior a 90 mmHg. Apesar de recomendações existentes orientarem níveis de pressão diastólica inferiores a 80 mmHg, o painel não encontrou dados científicos que suportem essa orientação.

A escolha da classe de anti-hipertensivo deve ser feita com base em cada caso. Entretanto, deve-se dar preferência ao bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou dos bloqueadores do receptor da aldosterona têm sido úteis para prevenir o aparecimento da microalbuminúria e impedir a progressão da doença renal e cardiovascular. Por isso, na presença de microalbuminúria ou proteinúria, o bloqueio do SRAA é comprovadamente a medida mais eficiente para deter a progressão da doença renal. Entretanto, o duplo bloqueio (IECA + bloqueadores do receptor da aldosterona) não deve ser realizado em pacientes com diabetes, já que demonstrou ser prejudicial nessa população.

Muitas vezes, é necessária a utilização de mais de uma classe de fármacos, devendo ser preferida sua combinação, em vez de dose mais alta de um agente único. Nesse sentido, a combinação de bloqueadores do SRAA com bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) constitui boa opção àqueles com diabetes. Pequenas doses de tiazídicos podem ser utilizadas nesses indivíduos, embora possam causar pequenas elevações na glicemia, evento adverso que, em

curto prazo, não elevou a mortalidade ou morbidade cardiovascular, mas com efeitos desconhecidos em longo prazo. Recentemente foi descrita associação entre o uso cumulativo e dose-dependente de hidroclorotiazida e o risco de câncer de pele não melanoma. Os beta-bloqueadores, apesar de eficazes na redução da pressão em indivíduos com diabetes, devem ser usados com cautela por conta da possibilidade de mascarar episódios de hipoglicemia, exacerbar a doença vascular periférica ou piorar o controle glicêmico.

### Dislipidemia

A doença aterosclerótica é responsável por 75% das mortes de indivíduos com DM2, das quais 50% são por doença arterial coronariana (DAC). O diabetes é um equivalente de risco, assim como pacientes com diabetes apresentam maior morbidade e piora da sobrevida no contexto da DCV. Indivíduos adultos com diabetes devem ter seu perfil lipídico avaliado no diagnóstico pelo menos uma vez ao ano, no início; posteriormente, com a periodicidade, variando de acordo com essa avaliação inicial.

Após o diagnóstico, modificações comportamentais e orientações alimentares e de hábitos de vida devem ser buscadas. Aqueles que não atingem o perfil lipídico adequado com as mudanças comportamentais devem receber tratamento medicamentoso. Entretanto, à exceção dos pacientes de risco baixo, os de maior risco devem iniciar o uso de estatinas o mais cedo possível, caso o colesterol LDL esteja acima da meta correspondente. As opções e indicações da terapia hipolipemiente para pacientes com diabetes têm sido modificadas ao longo do tempo e de acordo com as sociedades científicas. A SBD orienta que:

- O colesterol LDL persiste como objetivo de tratamento primário;
- Em pacientes com DM e risco cardiovascular muito alto, é recomendado reduzir o colesterol LDL para  $\leq 50$  mg/dL ou o colesterol não HDL para  $\leq 80$  mg/dL. A pacientes que não usam estatina é indicada redução  $\geq 50\%$  do colesterol LDL ou do colesterol não HDL;
- Em pacientes com DM e risco cardiovascular alto, é recomendado reduzir o colesterol LDL para  $\leq 70$  mg/dL ou o colesterol não HDL para  $\leq 100$  mg/dL. A pacientes que não usam estatina é indicada redução  $\geq 50\%$  do colesterol LDL ou do colesterol não HDL;
- TG inferiores a 150 mg/dL e colesterol HDL elevado ( $> 40$  mg/dL para homens e 50 mg/dL para mulheres) devem ser os alvos terapêuticos recomendados na população com diabetes;
- Redução dos TG e elevação do colesterol HDL com fibratos estão associadas a diminuição do risco cardiovascular em portadores de diabetes com DCV, colesterol HDL baixo e colesterol LDL quase normal. Entretanto, a terapia combinada de estatinas com outros hipolipemiantes não é aconselhada por não fornecer benefícios cardiovasculares adicionais à terapia com estatina isoladamente, não sendo recomendada com frequência.

Entretanto, em uma força-tarefa promovida pela American Heart Association (AHA) e pelo American College of Cardiology (ACC), foram publicadas orientações a respeito do tratamento da dislipidemia em pacientes adultos, objetivando a redução de risco cardiovascular. Tal documento evidencia a existência de quatro grupos que apresentam mais benefícios com o uso de estatinas:

- Prevenção secundária (síndromes coronarianas agudas, história de infarto agudo do miocárdio, revascularização miocárdica ou de membros, AVC, acidente isquêmico transitório ou doença arterial periférica de origem presumivelmente aterosclerótica);
- Prevenção primária em pacientes com colesterol LDL superior a 190 mg/dL;
- Indivíduos com diabetes sem DCV, de 40 a 75 anos, com colesterol LDL de 70 a 189 mg/dL;
- Pacientes sem DCV, mas cujo risco estimado de eventos cardiovasculares seja superior a 7,5% em 10 anos.

Nesse documento, a prevenção primária em portadores de diabetes é endereçada em capítulo exclusivo. Ratificam que há forte nível de evidência suportando o uso de estatinas em indivíduos de 40 a 75 anos de idade com a doença. A intensidade da terapia pode ser alta (considerar reduções de colesterol LDL superiores a 50%) e moderada (quando se objetivam reduções entre 30 e 50% dos níveis de colesterol LDL). A terapia com estatina de alta intensidade parece ser uma escolha razoável a pacientes com diabetes cujo risco para eventos cardiovasculares é superior a 7,5% em 10 anos. Essa nova abordagem tem sido alvo de críticas e ponderações.

#### *Estado protrombótico/antiagregação*

As plaquetas dos pacientes com diabetes, pelo menos *in vitro*, são hipersensíveis aos agentes agregantes, fazendo com que haja um estado de hipercoagulabilidade, tornando esses indivíduos mais propensos a eventos trombóticos. A doença macrovascular é a causa mais frequente de morbimortalidade nos pacientes com DM.

O uso do ácido acetilsalicílico tem sido motivo de bastante controvérsia. Estudos têm indicado que esse medicamento é eficaz na prevenção secundária de eventos cardiovasculares em portadores de diabetes. Entretanto, na prevenção primária, essa eficácia parece restringir-se a alguns subgrupos. Em 2010, a ADA e a AHA escreveram, em posicionamento conjunto, as seguintes orientações:

- Pacientes adultos portadores de diabetes considerados de alto risco (homens com mais de 50 anos e mulheres com mais de 60 anos) associado a outro fator de risco maior (tabagismo, hipertensão, dislipidemia, albuminúria ou história familiar prematura de DCV) são candidatos a receber terapia com ácido acetilsalicílico;
- Baixas doses de ácido acetilsalicílico parecem ser razoáveis em pacientes adultos com diabetes e sem história de DCV, cujo risco para eventos cardiovasculares seja superior a 10% em 10 anos, na ausência de fatores de risco para sangramentos (história de sangramento no trato digestório, ulcera péptica ou uso de medicamentos que elevem o risco para sangramento).

A SBD defende que por ser o diabetes uma doença heterogênea, é necessária a estratificação de risco individual para a introdução da terapia antiplaquetária nos pacientes que apresentam maior benefício.

#### **Tratamento das complicações crônicas**

##### *Retinopatia diabética*

A retinopatia diabética (RD) é a principal causa de cegueira em pessoas com 20 a 74 anos. Após um tempo superior a 20 anos de doença, mais de 90% dos portadores de DM1 e 60%

dos portadores de DM2 apresentam algum grau de retinopatia. A SBD orienta da seguinte forma os cuidados relacionados à prevenção da RD:

- Todo portador de DM1 deve ser avaliado quanto à presença de RD após a puberdade ou com 5 anos de doença;
- Os portadores de DM2 devem ter sua avaliação oftálmica realizada já ao diagnóstico;
- Durante a gravidez, a fundoscopia deve ser realizada a cada trimestre;
- As avaliações devem ser regulares, de acordo com o tipo e a gravidade das alterações retinianas de cada paciente. Gestação, puberdade e melhora rápida do controle glicêmico, em alguns indivíduos cronicamente mal controlados, podem acelerar a evolução da RD e do edema macular;
- Portadores de DM com perda de visão devem ser encaminhados com urgência a um oftalmologista. A SBD salienta que o uso do ácido acetilsalicílico não parece interferir na progressão da retinopatia.

A principal causa de baixa visual na RD é o edema macular, o qual pode estar presente desde as fases iniciais da doença até nos casos de retinopatia proliferativa grave. Esta última afecção relaciona-se, com mais frequência, com perda visual grave devido a eventos como isquemia retiniana difusa e descolamento tracional da retina, fazendo com que se estime que casos com retinopatia grave não tratados evoluam em 50% para cegueira em 5 anos. Entretanto, o inverso acontece, fazendo com que o risco de cegueira pela RD seja reduzido a menos de 5% quando o diagnóstico é realizado em tempo adequado e o tratamento é feito corretamente, antes da instalação das alterações irreversíveis. O tempo de duração do DM é o fator de risco mais relacionado ao surgimento da RD, enquanto o controle glicêmico está relacionado à gravidade da RD.

Controles glicêmico e pressórico apresentam grau de recomendação A para intervenções primárias e secundárias na RD. Qualquer redução na HbA1c e na pressão sistólica e/ou diastólica parecem ser vantajosos para reduzir o desenvolvimento ou a progressão da RD; aconselham-se HbA1c e PA inferiores a 7% e 140x90 mmHg nos portadores de retinopatia. O tratamento da RD inclui panfotocoagulação, fotocoagulação macular focal, vitrectomia, corticosteroides intravítreos e medicamentos antiangiogênicos.

### *Nefropatia diabética*

A nefropatia diabética (ND) é uma complicação crônica do DM associada a aumento importante da mortalidade. Corresponde à primeira causa do ingresso de pacientes em serviços de hemodiálise, e, apesar do surgimento de novos medicamentos anti-hiperglicêmicos e do uso de inibidores do SRAA, sua prevalência vem aumentando. Caracteriza-se pelo aumento da taxa de excreção de albumina urinária e/ou redução da taxa de filtração glomerular (TFG), os quais são preditores independentes de DCV e de mortalidade em pacientes com DM. É importante salientar que há pessoas com TFG reduzida e excreção urinária normal de albumina, sendo recomendada a estimativa da TFG sempre que se deseje avaliar a presença de nefropatia.

A ADA recomenda, para avaliação da ND, a estimativa da TFG e a medida da excreção urinária de albumina (EUA). Recentemente, a albuminúria passou a ser classificada apenas como EUA normal ou EUA aumentada, esta última em substituição aos termos “microalbu-

minúria” e “macroalbuminúria”; no entanto, eles ainda são amplamente utilizados. A *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* confirma a modificação da nomenclatura, mas divide a EUA em três tipos: normal, aumentada e muito aumentada.

O rastreamento da ND deve ser iniciado logo ao diagnóstico do DM2 e após a puberdade ou 5 anos depois do diagnóstico de DM1. Deve ser feito por meio da medida da albuminúria e na estimativa da TFG. A medida da albuminúria pode ser realizada por meio, apenas, da concentração de albumina ou da relação albumina-creatinina em amostra isolada de urina. A primeira tem menor custo e boa acurácia diagnóstica quando comparada com a relação albumina-creatinina. Entretanto, para os pacientes com macroalbuminúria e redução da TFG, deve-se dar preferência à relação, já que parece ser mais acurada que a albuminúria isoladamente. Todo teste de albuminúria anormal deve ser confirmado em duas a três amostras em um intervalo de 3 a 6 meses, devido à variabilidade diária da EUA. A TFG deve ser estimada por meio de fórmulas que empregam a creatinina sérica e que são ajustadas para etnia, gênero e idade, devendo ser desestimulado o uso da equação de Cockcroft-Gault, por conta de sua baixa acurácia. Tais fórmulas estão disponíveis no *site* [www.kidney.org](http://www.kidney.org). A partir desses parâmetros (EUA e TFG), a doença renal do portador de DM pode ser classificada em 5 estágios, em ordem crescente de gravidade. As estratégias para o tratamento da ND incluem:

- **Restrição proteica:** restrição proteica moderada (0,8 g/kg/dia); para pacientes em estágio final da ND, é importante na redução da albuminúria, apesar de não se observar benefícios na TFG;
- **Controle pressórico e bloqueio do SRAA:** o uso de IECA, bloqueador do receptor da aldosterona, antagonistas dos receptores da aldosterona e os inibidores diretos da renina deve ser incentivado nos portadores de DM, já que o SRAA tem mostrado redução de progressão da ND, além de efeitos benéficos cardiovasculares. Por observações de maior mortalidade em pessoas com diabetes com níveis de PA inferiores a 130x85 mmHg, a orientação atual da SBD/ADA é de níveis pressóricos abaixo de 140x80 mmHg para a maioria dos portadores de diabetes e níveis inferiores ou iguais a 130x80 mmHg quando o paciente é jovem ou quando o risco de AVC é elevado. Entretanto, o controle pressórico deve ser o objetivo primordial, e, geralmente, faz-se necessária a combinação com outras classes de medicamentos, conforme já discutido;
- **Controle glicêmico:** não há alvo específico para a população portadora de ND. O que se sabe é que o controle glicêmico é mais importante na prevenção da nefropatia. Uma vez instalada, os níveis de HbA1c mais baixos não mostraram redução de desfechos nessa população, com aumento do risco de hipoglicemias graves. Assim, o alvo glicêmico deve ser individualizado, de acordo com a presença de comorbidades;
- **Controle de lipídios:** deve ser feito de maneira precoce, anterior à perda importante da função renal. Tem-se em vista que estudos com atorvastatina e rosuvastatina em indivíduos em hemodíalise não mostraram redução de desfechos cardiovasculares ou mortalidade, apesar das expressivas reduções do colesterol LDL.

O uso de estimuladores da eritropoiese, além das indicações tradicionais, não encontra evidência clínica que o justifique. Da mesma forma, dietas à base de frango, soja ou o uso de suplementos alimentares não são suportadas de acordo com os conhecimentos atuais. A reposição de vitamina D em portadores de ND talvez seja benéfica, mas faltam evidências mais robustas para que se encoraje a suplementação de rotina.

## Neuropatia diabética

A neuropatia diabética é uma complicação crônica caracterizada pelo comprometimento neurológico demonstrável clinicamente ou por métodos laboratoriais em pacientes com diabetes. É uma complicação desabilitante, que piora a qualidade de vida e, infelizmente, muitas vezes é subdiagnosticada e subtratada. O bom controle metabólico reduz o surgimento da neuropatia e sua gravidade.

Em geral, as lesões neuropáticas são extensas, com amplo envolvimento do sistema nervoso periférico, tanto sensorial como autonômico. A neuropatia diabética se apresenta das mais variadas formas, sendo as mais comuns a polineuropatia sensitivo-motora distal simétrica (neuropatia em bota e luva) e a neuropatia autonômica. Entretanto, mononeuropatias focais, neuropatia multiplex e amiotrofia também podem ser diagnosticadas. A presença da neuropatia autonômica associa-se a aumento significativo da mortalidade.

O diagnóstico é essencialmente clínico, através da anamnese e da avaliação das sensibilidades (tátil, térmica, vibratória e dolorosa), pesquisa de reflexos profundos e de hipotensão postural. A avaliação da frequência cardíaca em repouso, quando superior a 100 bpm, sugere disautonomia cardíaca. A avaliação do índice tornozelo-braço também tem se mostrado útil na avaliação. Testes diagnósticos laboratoriais mais complexos devem ser solicitados quando houver dúvida diagnóstica, a fim de realizar diagnóstico diferencial.

O tratamento inicial consiste no controle metabólico adequado. Para neuropatia sensitivo-motora dolorosa, medicamentos antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes e neurolépticos podem ser utilizados, muitas vezes combinados. O tratamento da neuropatia autonômica se constitui em um desafio clínico e varia de acordo com o sistema acometido.

O pé diabético é uma complicação crônica resultante tanto da neuropatia quanto da vasculopatia diabética. Todo paciente com DM2 deve receber seu rastreamento para pé diabético no diagnóstico e anualmente, enquanto os portadores de DM1 devem fazer o rastreamento após 5 anos do diagnóstico e todos os anos ou em intervalos menores, se necessário.

## Vasculopatia diabética

Pacientes com diabetes têm um estado de inflamação endotelial, o que os coloca em um patamar de equivalente de risco para eventos cardiovasculares. O grande desafio é identificar, dentre os assintomáticos, quais apresentam maior risco e necessitariam de uma abordagem mais agressiva. Em geral, a presença de DM adianta em cerca de 15 anos a ocorrência de eventos cardiovasculares. Assim, alguns fatores de risco devem ser considerados na avaliação do paciente com DM: evidência clínica de doença aterosclerótica prévia, sexo feminino, idade (> 40 anos em homens e > 50 anos em mulheres), longa duração do diabetes, doença renal e neuropatia autonômica, presença de fibrilação atrial e de hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, tabagismo, síndrome metabólica, sedentarismo e história de DAC na família. Não há consenso a respeito da melhor forma de estratificar o risco em assintomáticos. Podem-se utilizar testes de estresse para a detecção de isquemia miocárdica (como ergometria, cintilografia miocárdica e ecografia) e aterosclerose subclínica (com a quantificação do escore cálcico das coronárias).

## Novos guidelines ADA/EASD para o tratamento do diabetes tipo 2

Recentemente, foram publicados os novos guidelines da ADA e da European Association for the Study of Diabetes (EASD) para o tratamento do DM2, seguido de publicação. As associações organizaram um painel para atualizar os posicionamentos anteriores, publicados em 2012 e 2015, acerca do controle do DM2 em adultos. A seguir, as principais recomendações.



### ***Mudança comportamental e mecanismos para maior adesão ao tratamento***

As recomendações iniciam-se enaltecendo a importância da modificação do estilo de vida (MEV), da educação e do apoio ao autocontrole do diabetes. Além disso, reforça a necessidade de se pensar em manter a adesão ao tratamento preconizado. Múltiplos fatores contribuem para o uso inconsistente da medicação e mesmo para a descontinuação do tratamento, incluindo a percepção da falta de eficácia do medicamento, o medo da hipoglicemia, a falta de acesso à medicação e os eventos adversos. A adesão a um determinado fármaco varia entre as diversas classes, e uma consideração cuidadosa dessas diferenças pode ajudar a melhorar os resultados. Em última análise, a preferência do paciente é um fator importante na escolha da medicação. Mesmo nos casos em que as características clínicas sugerem o uso de um fármaco específico com base nas evidências disponíveis dos ensaios clínicos, as preferências do paciente quanto à via de administração, dispositivos de injeção, efeitos colaterais ou custo podem impedir seu uso em alguns casos.

### ***Implicações de novas evidências de estudos de desfechos cardiovasculares***

A principal mudança em relação aos guidelines anteriores baseia-se em novas evidências de que os inibidores de SGLT2 ou os agonistas do receptor do GLP-1 melhoram os desfechos cardiovasculares, assim como desfechos secundários como IC e progressão da doença renal em pacientes com DCV ou doença renal crônica (DRC). Portanto, um importante passo inicial nessa nova abordagem é considerar a presença ou ausência de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA), IC e DRC, condições que em conjunto afetam 15 a 25% da população com DM2. Entre os pacientes com DM2 com DCVA, junto à metformina ou caso esta não seja suficiente para o devido controle glicêmico ou mesmo contraindicada, os inibidores de SGLT2 ou os agonistas dos receptores do GLP-1, com benefício cardiovascular comprovado, são os fármacos recomendados como parte do controle glicêmico (Figura 7.1).

### ***O que recomendar para pacientes diabéticos sem doença cardiovascular prévia?***

No tocante a esses pacientes, os *guidelines* da ADA e da EASD desenharam as recomendações analisando três situações distintas: estratégias com foco no peso corporal e um olhar especial para fármacos com menor risco de hipoglicemia e relacionadas ao custo de tratamento. Cada uma delas será resumida a seguir.

#### *Estratégias com foco no peso corporal: do comportamento ao uso de antidiabéticos que minimizem o ganho de peso ou mesmo levem a perda ponderal*

Este é um foco importante quando se analisa a perspectiva ponderal nos diabéticos. Nessa parte dos *guidelines*, enfatiza-se a grande importância da mudança comportamental. A MEV, incluindo a abordagem dietoterápica e a atividade física, é eficaz e segura para melhorar o controle da glicose no portador de DM2; por essas razões, é recomendada como terapia de primeira linha a todos os pacientes a partir do momento do diagnóstico, juntamente com eventuais fármacos para o controle glicêmico ou mesmo nos casos de cirurgia metabólica.

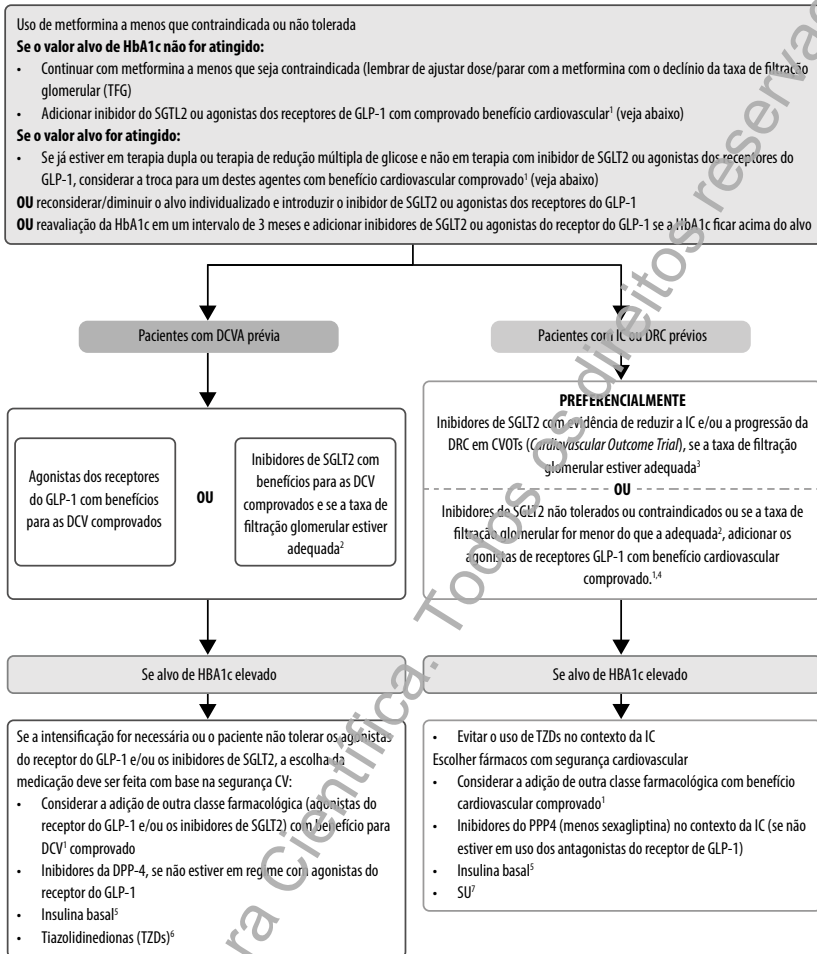


Figura 7.1. Recomendações para pacientes portadores de doença cardiovascular aterosclerótica, insuficiência cardíaca ou doença renal crônica

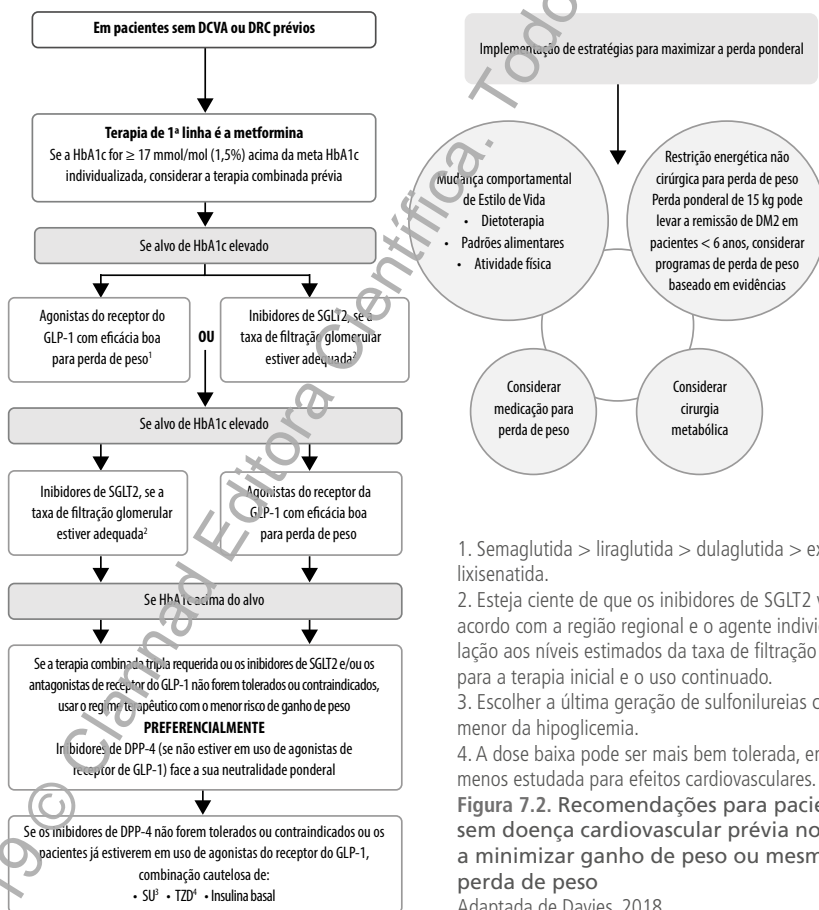
- Benefícios comprovados das doenças cardiovasculares significam que há indicação de bula com relação à redução de eventos dessas doenças. Para os análogos do receptor do GLP-1, há um nível elevado de evidência para liraglutida > semaglutida > exenatida de liberação prolongada. Para os inibidores de SGLT2, há nível de evidência relativamente elevado para empagliflozina > canagliflozina.
- Esteja ciente de que os inibidores de SGLT2 variam de acordo com a região regional e o agente individual em relação aos níveis estimados da taxa de filtração glomerular para a terapia inicial e o uso continuado.
- Tanto a empagliflozina como a canagliflozina demonstraram redução na ocorrência de insuficiência cardíaca e redução na progressão da doença renal crônica no CVOT (*Cardiovascular Outcome Trial*).
- Precaução com antagonistas dos receptores do GLP-1 em estágio final da doença renal (ESRD).
- Degludeca ou glargina U100 demonstrou ter segurança das doenças cardiovasculares.
- A dose baixa pode ser mais bem tolerada, embora seja menos estudada para efeitos cardiovasculares.
- Escolher a última geração de sulfonilureia para diminuir o risco de hipoglicemia.

Adaptada de Davies, 2018.

A MEV deve fazer parte da discussão com indivíduos com DM2 em cada visita. No tocante ao uso de antidiabéticos nesses indivíduos sem DCV prévia, a metformina continua a ser o fármaco de primeira linha, exceto quando não tolerado ou contraindicado. Uma vez que o alvo da HbA1c não tenha sido atingido, recomenda-se a combinação com inibidores de SGLT2 e/ou agonistas do receptor do GLP-1, perante os estudos que comprovaram perda de peso com seus respectivos usos (Figura 7.2). Caso a terapia tripla seja necessária, sugerem-se os inibidores de DPP-4 em razão da sua neutralidade ponderal, desde que não combinados a agonistas do receptor do GLP-1.

*Escolha de antidiabéticos que possam minimizar o risco de hipoglicemia*

Diante de tão temido evento adverso que é a hipoglicemia, foi proposto um fluxograma com fármacos que se acompanham de baixo risco para tal. Diante dessa perspectiva, os guidelines recomendam que, naqueles pacientes não devidamente controlados com metformina ou caso haja intolerância ou contra-indicação a esse fármaco, pelo perfil de baixo risco de hipoglicemia, se busque a combinação com inibidores de DPP-4, agonistas do receptor do GLP-1, inibidores de SGLT2 ou tiazolidinedionas (Figura 7.3).



1. Semaglutida > liraglutida > dulaglutida > exenatida > lixisenatida.
  2. Esteja ciente de que os inibidores de SGLT2 variam de acordo com a região regional e o agente individual em relação aos níveis estimados da taxa de filtração glomerular para a terapia inicial e o uso continuado.
  3. Escolher a última geração de sulfonilureias com risco menor da hipoglicemia.
  4. A dose baixa pode ser mais bem tolerada, embora seja menos estudada para efeitos cardiovasculares.
- Figura 7.2. Recomendações para pacientes sem doença cardiovascular prévia no tocante a minimizar ganho de peso ou mesmo levar a perda de peso**  
Adaptada de Davies, 2018.

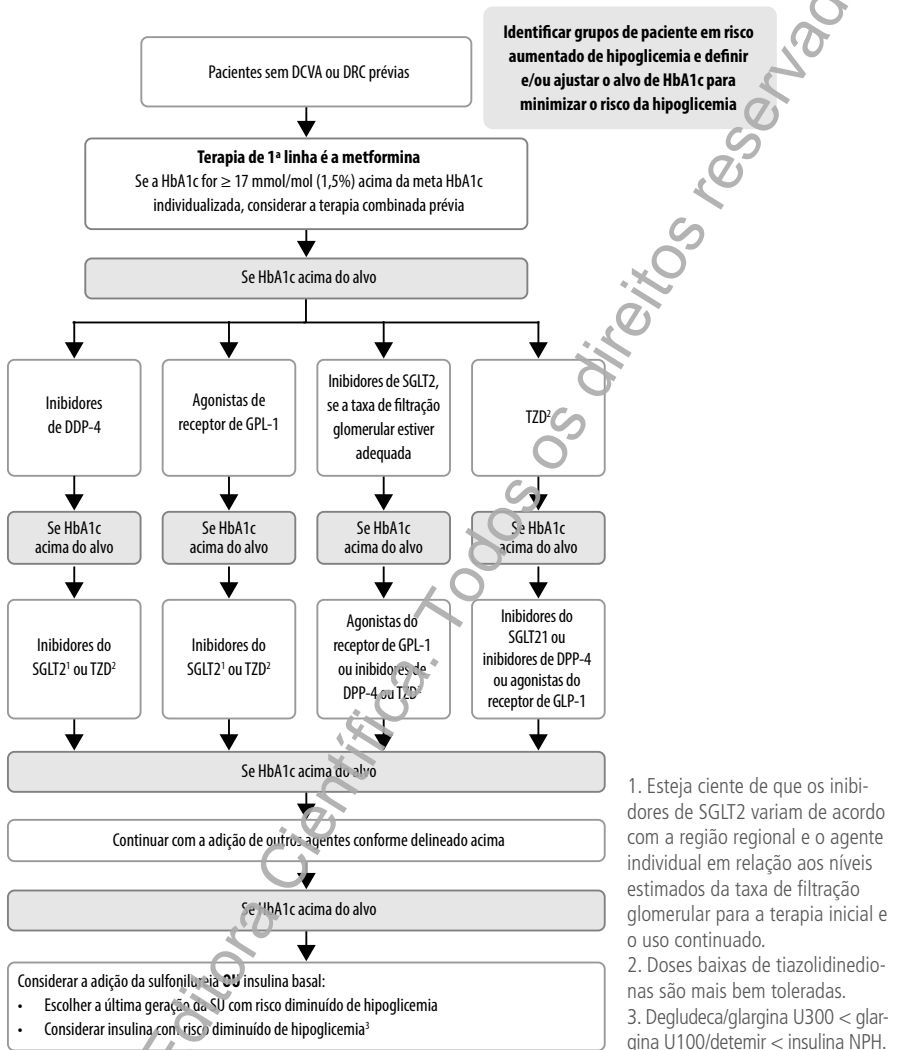
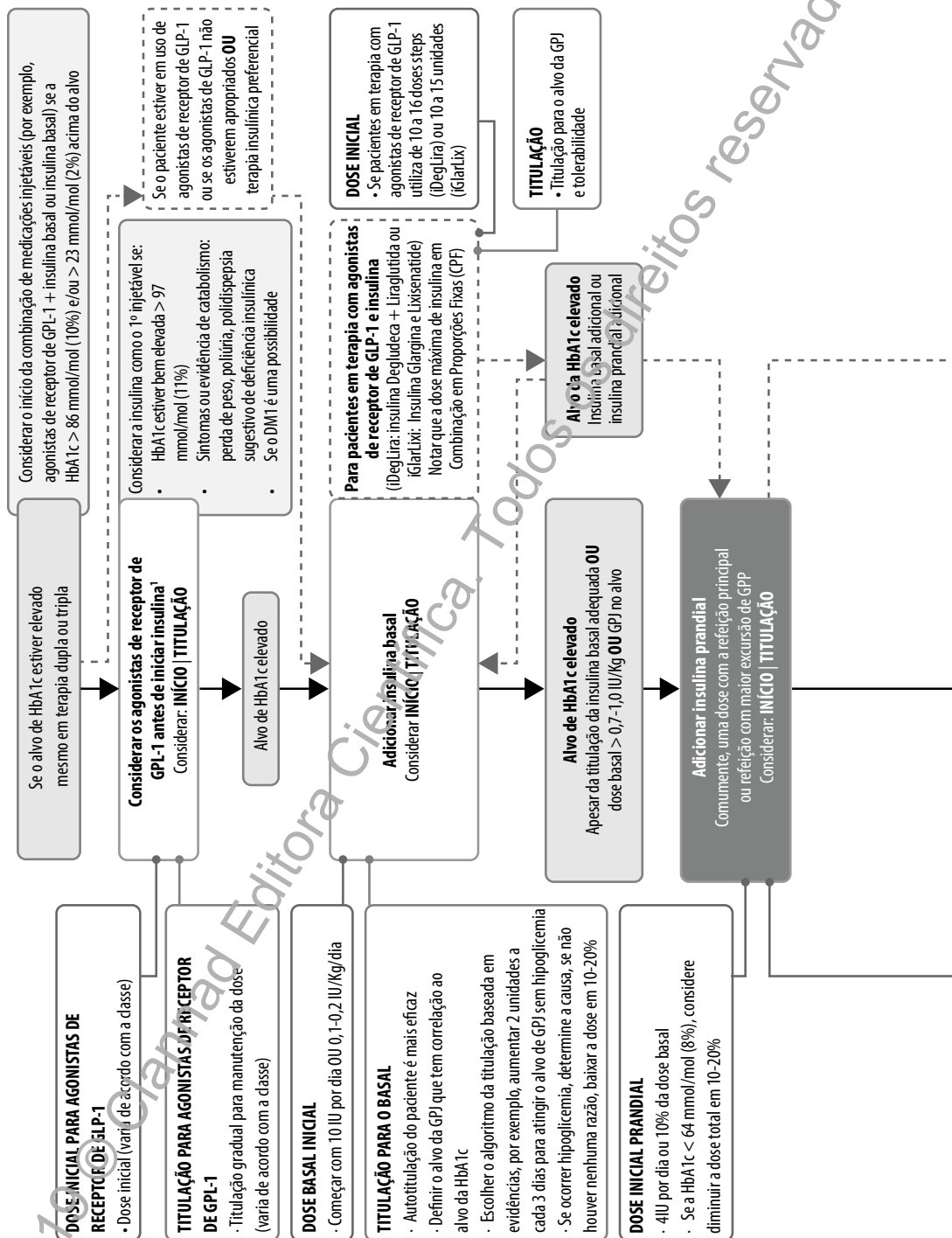


Figura 7.3. Recomendações para a escolha de fármacos que minimizem o risco de hipoglicemia

Adaptada de Davies, 2018.

### Escolha de antidiabéticos no tocante ao custo do tratamento

Pensando em um expressivo número de pacientes sem poder aquisitivo suficiente para a compra de fármacos de mais alto custo, foi sugerida uma recomendação factível para esses casos (Figura 7.4). Diante dessa situação, em indivíduos não bem controlados com metformina, a recomendação inicial seria combinar com sulfonilureias (de preferência as de terceira geração) ou tiazolidinedionas nos países em que esses fármacos apresentam baixo custo.



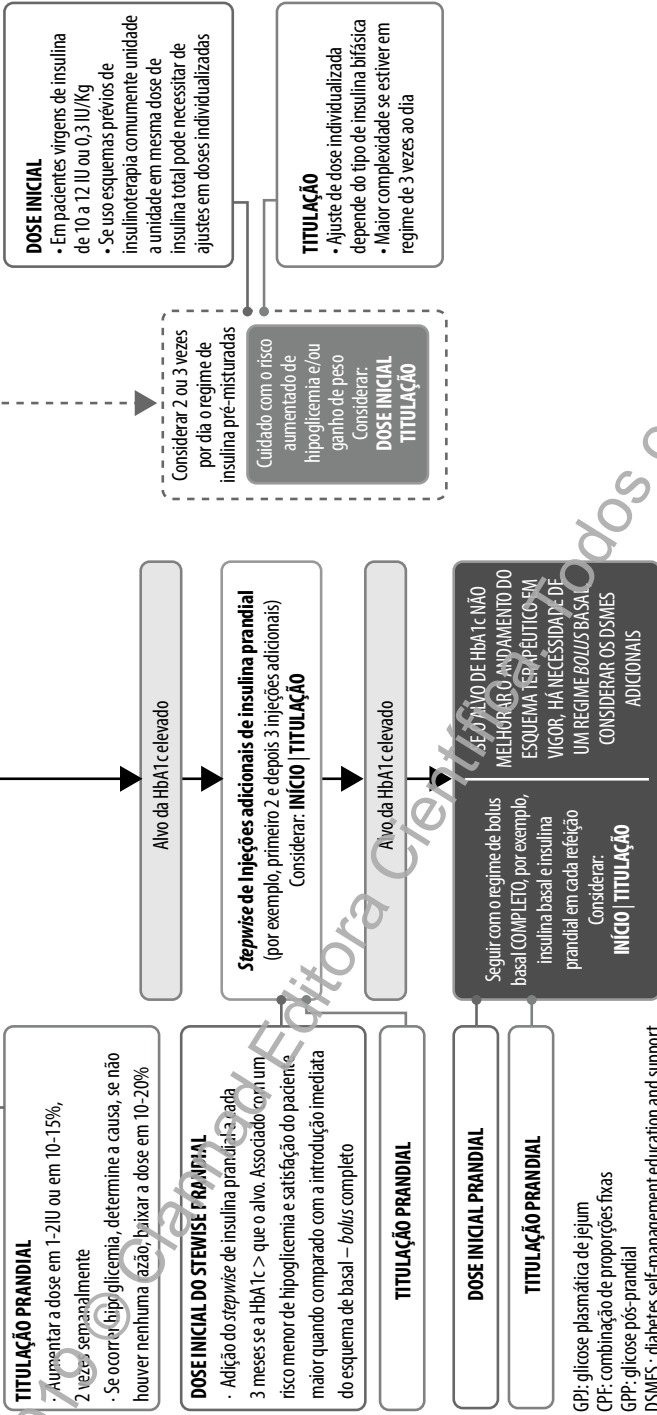
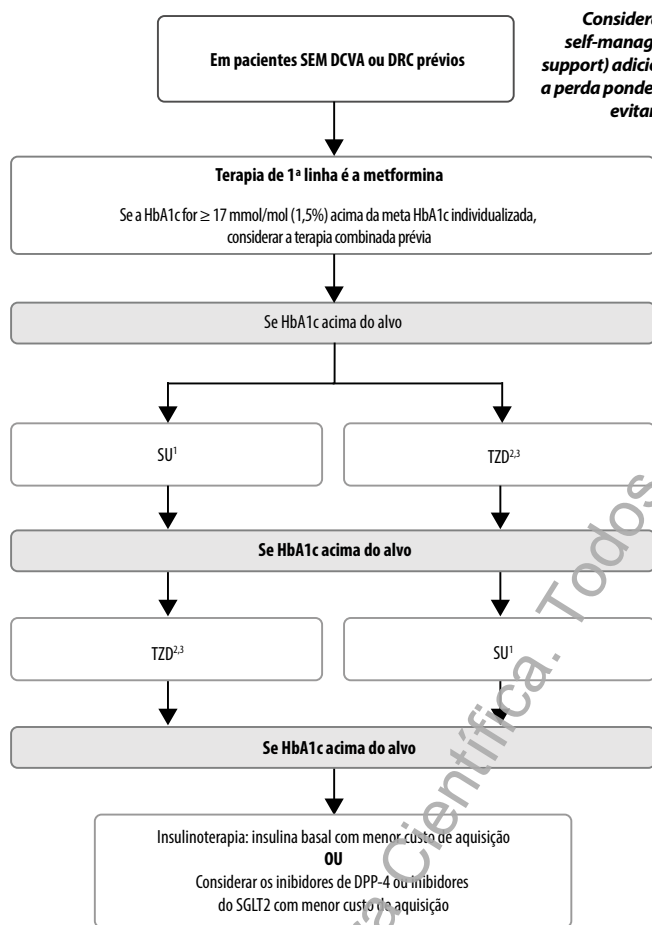


Figura 7.5. Recomendações para o uso de medicações injetáveis

1. Na escolha dos agonistas do receptor do GLP-1, considerar: preferência do paciente, diminuição de hemoglobina glicada, efeito de diminuição do peso ponderal ou frequência da injeção. Se houver doença cardiovascular prévia, considerar o uso de agonistas do receptor do GLP-1 com benefício de doença cardiovascular comprovado. Adaptada de Davies, 2018.



Considerar DSMES (diabetes self-management education and support) adicional a fim de dar suporte a perda ponderal/manutenção ou para evitar a hipoglicemia

1. Escolher a última geração do sulfonilureia para minimizar o risco de hipoglicemia.
2. Considerar o custo dos medicamentos de cada país ou região. Em alguns países, a tiazolidinediona é relativamente mais cara, e os inibidores de DPP-4 são relativamente mais baratos.
3. Doses baixas de tiazolidinedionas são mais bem toleradas.

Figura 7.4. Recomendações para a escolha de fármacos no tocante ao custo do tratamento  
Adaptada de Davies, 2018.

### Adição de medicações injetáveis

Nesse aspecto, as recomendações são bastante amplas, como se pode ver na Figura 7.5. De um modo mais sucinto, segundo as diretrizes, em pacientes que precisam do maior efeito redutor de glicose de uma medicação injetável, os agonistas do receptor do GLP-1 são a escolha preferida em relação à insulina. Para aqueles com hiperglicemia extrema e sintomática, aí, sim, a insulina é recomendada. Considera-se mesmo a combinação de insulina com agonistas do receptor do GLP-1.

### Conclusão

O diabetes é uma doença desafiadora e intrigante cuja abordagem deve incluir um trabalho multidisciplinar, buscando hábitos de vida saudáveis para reduzir sua incidência, e tratamento precoce e agressivo das complicações já estabelecidas.

## Bibliografia recomendada

1. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care*. 2013;36(4):1033-46.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40 (Suppl 1):S1-131.
3. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*. 2009;374(9683):39-47.
4. Cefalu WT, Leiter LA, de Bruin TW, Gause-Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. Dapagliflozin's effects on Glycemia and Cardiovascular Risk Factors in High-Risk Patients With Type 2 Diabetes: A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With a 28-Week Extension. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1218-27.
5. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018;61(12):2461-98.
6. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1395-407.
7. Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, Ninomiya T, Cooper M, Hamet P, et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2359-65.
8. International Diabetes Federation [Internet]. IDF Diabetes Atlas - 8th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 1996.
9. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-20.
10. Klein R, Klein BEK. Epidemiology of Eye Disease in Diabetes. In: Flynn Jr HW, Smiddy WE, editors. *Diabetes and Ocular Disease: Past, Present, and Future Therapies*. The Foundation of the American Academy of Ophthalmology; 2000.
11. Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT, Brenner BM, Cooper ME, Parving HH, Shahinfar S, et al. Comparison of different measures of urinary protein excretion for prediction of renal events. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(8):1355-60.
12. Leiter LA, Teoh H, Braunwald E, Mosenzon O, Cahn A, Kumar KM, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in older participants in the SAVOR-TIMI 53 trial. *Diabetes Care*. 2015;38(6):1145-53.
13. McGill JB. The SGLT2 inhibitor empagliflozin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a bench to bedside review. *Diabetes Ther*. 2014;5(1):43-63.
14. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2457-71.
15. Oliveira JEP, Foss-Freitas MC, Montenegro Jr. RM, Vencio S, editors. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018*. São Paulo: Clannad; 2017.
16. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010;121(24):2694-701.
17. Stevens PE1, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):825-30.
18. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-934.
19. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. FDA approves Afrezza to treat diabetes.
20. Viana LV, Gross JL, Camargo JL, Zelmanovitz T, da Costa Rocha EP, Azevedo MJ. Prediction of cardiovascular events, diabetic nephropathy, and mortality by albumin concentration in a spot urine sample in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2012;26(5):407-12.



21. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005;353(3):238-48.
22. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 e projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27(5):1047-53.
23. Xie M, Shan Z, Zhang Y, Chen S, Yang W, Bao W, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events: meta-analysis of randomized controlled trials and subgroup analysis by sex and diabetes status. *PLoS One.* 2014;9(10):e90286.

2019 © Clannad Editora Científica. Todos os direitos reservados.



## Capítulo 8

# Terapia nutricional do diabetes

Conceição Chaves de Lemos  
Rebecca Peixoto

### Introdução

A terapia nutricional (TN) representa um pilar fundamental no tratamento do diabetes, podendo contribuir isoladamente ou como coadjuvante no controle glicêmico. A automonitorização glicêmica (AMG) é um instrumento imprescindível para o manuseio da alimentação do paciente com diabetes, pois permite avaliações de glicemias pré e pós-prandiais, necessárias para o controle da ingestão de carboidratos, otimizando, assim, o tratamento. Diversas ferramentas nutricionais são utilizadas para auxiliar o profissional no acompanhamento do paciente diabético, como o *exchange list*, *softwares* de nutrição, além do método de contagem de carboidratos. Conforme dados da literatura, a adesão às diretrizes nutricionais reduz os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) em torno de 1 a 2%, o que contribui para prevenir ou retardar as complicações inerentes à patologia. A TN deve basear-se em condições clínicas, no estado nutricional, no controle metabólico, no tratamento medicamentoso e, fundamentalmente, em individualizar e respeitar os padrões socioeconômicos e culturais dos indivíduos.

Dentre os objetivos específicos para a programação alimentar do paciente com diabetes, estão:

- Manter os níveis glicêmicos em padrões aceitáveis;
- Atingir um bom perfil lipídico;
- Fornecer uma quantidade calórica com distribuição adequada de macro e micronutrientes, suficiente para atingir e manter o peso adequado para adultos;
- Promover o crescimento e o desenvolvimento adequado em crianças e adolescentes;
- Proporcionar a energia necessária durante gestação, lactação e doenças catabólicas;
- Prevenir e tratar complicações agudas (hipoglicemia) e condições associadas ao diabetes, como neuropatia, hipertensão arterial, doenças renal e cardiovascular;
- Manter a saúde e a qualidade de vida do paciente.

## Automonitorização glicêmica

A HbA1c define um bom controle, porém não reflete as variações glicêmicas ao longo do dia. Mediante a necessidade de observações pontuais sobre a glicemia e o auxílio no acompanhamento do plano alimentar, a AMG deve ser realizada por toda a população de diabéticos e, apesar de ser subutilizada, confere, sem dúvida, um grande apoio à equipe multidisciplinar, por otimizar o controle glicêmico.

Atualmente, já se dispõe de tecnologias em que o aparelho realiza a monitorização da glicemia de 24 horas, por dispor de um sensor de leitura glicêmica. É inserido através de uma pequena cânula, cujo sensor deve ser trocado a cada 14 dias. Dessa forma, o indivíduo pode monitorar a glicemia a qualquer momento, com maior facilidade para checar as glicemias, inclusive as pós-prandiais.

Na clínica, é recomendada a checagem em seis momentos pré e pós-prandiais, com as aferições pós-prandiais realizadas 2 horas após as refeições; esse constitui um bom método para a observação das oscilações glicêmicas e da identificação de hipoglicemias. A frequência dos testes glicêmicos deve se basear em três critérios principais: esquema terapêutico utilizado, níveis de estabilidade e tipo de diabetes. A International Diabetes Federation (IDF) refere que a presença de hiperglicemias pós-prandiais frequentes se associa a um maior risco cardiovascular, assim como novas pesquisas observam que a variabilidade glicêmica estimula o estresse oxidativo, ratificando a importância da AMG para uma adequada intervenção nutricional.

## Avaliação nutricional e requerimentos de energia

A anamnese alimentar pode ser coletada por um recordatório de 24 horas, por ser mais prático, por registro alimentar ou por um questionário de frequência alimentar, visando à obtenção de informações do consumo habitual e à individualização do plano alimentar. Para determinação do estado nutricional, deve-se utilizar o índice de massa corporal (IMC) e classificar o estado nutricional de acordo com a idade, as dobras cutâneas, a circunferência abdominal, por guardar uma correlação positiva com risco cardiovascular, e o uso de impedância bioelétrica. A avaliação da panturrilha em indivíduos diabéticos pode estar comprometida, uma vez que os pacientes descompensados tendem a usar as reservas tissulares para obter energia.

Quanto à determinação da necessidade calórica, é necessário basear-se nas necessidades individuais, que podem ser obtidas por meio das equações propostas pelas Dietary Reference Intakes (DRI), ou pela utilização de um método prático, em torno de 25 a 29 kcal/peso/dia para manutenção do peso, 20 a 24 kcal/peso ajustado/dia, com o intuito de promover uma perda ponderal de 0,5 a 1 kg por semana, e em torno de 30 a 35 kcal/peso ajustado/dia nos casos de repleção nutricional. É imprescindível a monitorização periódica da evolução ponderal, bem como o acompanhamento dos perfis glicêmico e metabólico. Outro aspecto importante é que as dietas não apresentem valores calóricos abaixo da taxa metabólica basal, nem contemplem valores inferiores a 1.200 calorias, por não atenderem às recomendações dietéticas diárias. O monitoramento nutricional necessita ser sistemático e constitui parte integrante e insubstituível do tratamento, uma vez que as necessidades energéticas variam bastante entre os indivíduos.

## Recomendações de macro e micronutrientes

Evidências científicas mais atuais sugerem que não existe uma distribuição percentual adequada de carboidratos, proteínas e lipídios para os pacientes com diabetes. Há uma orientação de que tal distribuição deve ser individualizada, levando em consideração os padrões e as preferências alimentares, assim como as metas terapêuticas, de acordo com a situação metabólica do paciente. Esse posicionamento é preconizado pela American Diabetes Association (ADA) e enfatiza que o objetivo central da TN deve basear-se em padrões alimentares saudáveis com menor foco em nutrientes específicos. No entanto, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), em suas diretrizes mais atuais, orienta que os pacientes diabéticos apresentem distribuição quantitativa dos nutrientes semelhante ao que é recomendado para a população saudável. Tais recomendações serão apresentadas e discutidas nos tópicos a seguir.

### Carboidratos e edulcorantes

O consumo de carboidratos deve se situar entre 45 e 60% do valor energético total (VET), e a sacarose, em até 5% do VET. De acordo com pesquisas, a sacarose não eleva a glicemia mais do que quantidades isocóricas de amido; entretanto, os alimentos ricos em sacarose geralmente também são ricos em gorduras saturadas, dessa maneira não deve ser estimulado o uso. Alguns estudos observam que programações alimentares acima de 55% de carboidratos tendem a elevar glicemia, triglicerídeos pós-prandiais e insulinêmica. Assim, apesar das diretrizes, é mais seguro um plano alimentar entre 45 e 55%. Os alimentos de origem vegetal, como hortaliças, verduras, frutas, sementes, grãos integrais e leguminosas devem compor o plano alimentar balanceado, por conferirem maior saciedade e qualidade alimentar. Orienta-se para fibras o consumo de 14 g/1.000 kcal/dia ou 30 a 50 g para paciente com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2).

As dietas *low carb* ou aquelas com pouco aporte de carboidratos, apesar de serem bastante estudadas, não apresentam consenso de definição, por ser a tolerância aos carboidratos variável entre indivíduos. Para alguns autores, podem variar de 20 a 130 g de carboidratos ou conter percentual inferior a 45% desse macronutriente. A fundamentação desse tipo de dieta é a redução na secreção de insulina, aumento da oxidação de gordura, do gasto energético e a contribuição sob a perda ponderal. A ADA apoia as dietas *low carb*, no entanto adverte como contraindicadas para gestação, lactação e doentes renais e indica cautela para os que fazem uso de medicação como os inibidores de SGLT2.

Os edulcorantes são uma opção de substituição ao plano alimentar no lugar da sacarose. A Food and Drug Administration (FDA) aprova o consumo de acessulfame-K, advantame, neotame, aspartame, sacarina sódica, sucralose, glicosídeos de esteviol (estévia), taumatina e extratos de frutas *luo han guo*. Todos esses edulcorantes foram submetidos a rigorosa análise, mostrando-se seguros quando consumidos pelo público em geral, inclusive por indivíduos com diabetes e gestantes, quando a ingestão diária aceitável é respeitada. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprova e autoriza o uso dos seguintes edulcorantes nos alimentos: sorbitol, manitol, isomaltitol, maltitol, sacarina, ciclamato, aspartame, glicosídeos de esteviol, acessulfame-K, sucralose, neotame, taumatina, lactitol, xilitol e eritritol. Tais substâncias não apresentam efeito significativo no controle glicêmico, mas podem contribuir para redução no consumo de calorias e carboidratos, favorecendo a perda de peso, quando

em associação a escolhas alimentares saudáveis. No entanto, estudos recentes mostram que os edulcorantes podem contribuir para o desenvolvimento de desordens metabólicas, como obesidade e DM2. Apesar de poucos estudos, há também preocupação sobre as modificações na microbiota intestinal que podem ocorrer nos indivíduos que fazem uso dos edulcorantes; assim, a ADA orienta diminuir o consumo de bebidas adoçadas com eles.

### Índice glicêmico e carga glicêmica

O índice glicêmico (IG) representa a área glicêmica produzida após o consumo de 50 g de um alimento-teste, comparado com a resposta pós-prandial de 50 g de um alimento-padrão (pão branco). O conteúdo de gorduras, fibras, proteínas, cocção e fatores inerentes ao indivíduo afetam o IG. Pesquisas sobre IG inferem que, apesar de os ensaios clínicos apresentarem respostas glicêmicas modestas, os resultados são significativos. Nem todos os alimentos que apresentam resposta glicêmica baixa são menos calóricos; as oleaginosas exemplificam essa afirmação. Outro fator que deve ser observado é que o teor de doçura de um alimento não expressa necessariamente uma resposta glicêmica; a pinha é um exemplo. Diante desse aspecto, é importante que os profissionais de saúde não estabeleçam ideias empíricas com relação aos alimentos com teor de doçura elevada. Já com relação à carga glicêmica (CG), esta corresponde ao IG por porção comestível do alimento. Às vezes, observa-se, em um alimento, IG alto, mas ele pode apresentar CG baixa, como é o caso da melancia. É importante inferir que alguns alimentos dietéticos são acrescidos de maltodextrina, o que pode alterar o IG do produto, fazendo com que ele apresente resposta glicêmica mais elevada. O paciente necessita saber que nem todo alimento dietético é ideal para o diabético. O IG e a CG dos alimentos são categorizados em alto, médio e baixo, de acordo com a classificação da SBD. Na Tabela 8.1 podem ser visualizados o IG e a CG de alguns alimentos.

Tabela 8.1. Índice glicêmico e carga glicêmica dos alimentos

Alimento	IG	Porção (g)	CG
Bolo de fubá	102	50	30
Pão de aveia	65	30	12
Pão de centeio integral	58 ± 6	30	8
Pão de trigo integral	71 ± 2	30	9
Farelo de aveia	55 ± 5	10	3
Cuscuz	65 ± 4	150	23
Arroz branco cozido	64 ± 7	150	23
Arroz parboilizado cozido	47 ± 3	150	17
Biscoito tipo <i>cracker</i>	65 ± 11	25	11
Biscoito água e sal	71 ± 8	25	13
Macarrão	47 ± 2	180	23
Maçã	36 ± 2	120	6
Banana	52 ± 4	120	12

Alimento	IG	Porção (g)	CG
Uva	46± 3	120	8
Manga	51± 3	120	8
Laranja	42± 3	120	5
Suco de laranja	50± 4	250	13
Pera	38± 2	120	4
Ameixa crua	39± 15	120	5
Ameixa seca	29± 4	60	10
Melancia	72± 13	120	4
<i>Sushi</i>	52± 4	100	19
Pipoca	72± 17	20	8
Beterraba	64± 16	80	5
Purê de batatas	74± 5	150	15
Batata doce	61± 7	150	17
Inhame	37± 8	150	13

IG alto: > 70; IG médio: 56-69; IG baixo: < 55; CG alta: > 20; CG média: 11-19; CG baixa: < 10.

Adaptada de Foster-Powell *et al.*, 2002.

## Contagem de carboidratos

O objetivo central da contagem de carboidratos é atingir um maior controle da glicemia, pois esses são os macronutrientes que mais afetam a glicemia, independentemente de serem monossacarídeos, dissacarídeos ou polissacarídeos. Entretanto, os demais macronutrientes também podem afetar a glicemia. A gordura, por exemplo, afeta a glicemia em torno de 10%, a proteína em torno de 60%, e o carboidrato, em 100%.

A ingestão de uma quantidade aceitável e frequente de carboidrato ao longo do dia deve ser estimulada com o intuito de adequar uma programação alimentar saudável a todos os pacientes que controlam o diabetes exclusivamente com dieta, com medicamentos orais ou com insulinoterapia, pois é um método que auxilia a diversificar o plano alimentar, possibilitando substituições. Quanto à terapia insulínica convencional, uma maior flutuação de carboidrato deteriorará o perfil glicêmico. Na terapia insulínica de múltiplas doses, a liberdade para o consumo variado de carboidratos é maior, porém ambas as terapias necessitam de conhecimento sobre a contagem de carboidratos.

Para a contagem de carboidratos, deve-se inicialmente contar os gramas de carboidratos por cada refeição, utilizando as informações nutricionais do produto ou manualmente os manuais específicos. A contabilização dos carboidratos pode basear-se no sistema americano, em que uma porção de amido equivale a 15 g de carboidratos, uma porção de fruta apresenta em média 15 g, uma porção de vegetal 5 g e a de leite, 12 g. Para verificar a quantidade de carboidratos, é necessário pesar ou utilizar as réplicas de alimentos para que o paciente treine a visão, ou consultar manuais alimentares de medida caseira. A identificação dessa quantidade por refeição e por dia, mediante anamnese alimentar detalhada, é tarefa para os nutricionistas da área clínica, assim como a adequação das por-

ções de carboidrato à refeição. Vale ressaltar a importância da ingestão rotineira das mesmas quantidades por refeição, pelo menos no início da terapia, para avaliar a quantidade prescrita de forma ideal.

De acordo com a literatura, uma unidade de insulina cobre em média 15 g de carboidrato, porém o peso influi nessa razão. Por exemplo: para 59 a 63 kg de peso, a razão é de 1:14; para um indivíduo com 68 a 77 kg, a razão é de 1:12; entre 100 e 109 kg, de 1:7. A atividade física também influi na contagem de carboidratos, uma vez que a musculatura necessita de glicose no processo de trabalho e, ainda, varia conforme a intensidade e a duração. Quando o alimento for muito rico em fibras, a quantidade de fibras deverá ser contabilizada e subtraída quando ultrapassar 5 g por porção. Assim, o método de contagem de carboidratos é tido como uma ferramenta, e, apesar de o fenômeno biológico não ser matemático, é possível basear-se em parâmetros.

## Gorduras

A recomendação de gordura para o paciente com diabetes deve ser individualizada, mas representar em torno de 20 a 35% do VET. Como a qualidade da gordura ainda é mais importante que a quantidade, esse percentual pode ser ajustado. A quantidade de gordura saturada segue a recomendação para a dislipidemia primária, ou seja, a ingestão de gordura saturada necessita ser abaixo de 6% do VET, o colesterol inferior a 300 mg/dL, e os ácidos graxos *trans* devem ser excluídos da alimentação. A sensibilidade insulínica pode ser deteriorada por quantidades elevadas de gorduras *trans* e saturada.

No que tange às monoinsaturadas, atualmente há uma tendência das fórmulas enterais em elevar o percentual desse tipo de gordura, uma vez que as pesquisas demonstram redução do colesterol LDL, estresse oxidativo e ação indireta na ação antiplaquetária. Acredita-se que os efeitos protetores de dietas ricas em gordura monoinsaturada sobre a parede arterial possam ser acumulativos, associados a fatores de coagulação, quimiotáticos e efeitos antioxidantes sobre as LDL. Apesar disso, a quantidade deve ser de 5 a 15% do VET, em virtude da elevada densidade energética que ela apresenta, principalmente quando há consumo pelos portadores de DM2 com excesso de peso.

Estudos utilizando ácido graxo ômega-3 têm mostrado melhora da hipertrigliceridemia e da glicemia em pacientes diabéticos. O consumo de peixes, 2 ou mais vezes por semana, ou de fontes vegetais de ômega-3, como linhaça ou chia, contribui para evitar os fatores de risco cardiovascular. A ingestão de 2 g/dia de esteróis de plantas e ésteres de etanol, presente no tecido vegetal, mostra diminuição dos níveis de colesterol total e do LDL.

## Proteínas

Na prática clínica, observa-se maior consumo proteico por parte dos pacientes com diabetes, entretanto a cota proteica estabelecida gira em torno de 15 a 20% do VET. O National Kidney Foundation contraindica dietas com mais de 20% do VET de proteínas, fundamentando-se no fato de que o excesso proteico acarreta alteração no controle metabólico, na pressão arterial e na filtração glomerular. Para aqueles com doença renal diabética (com albuminúria e/ou taxa de filtração glomerular reduzida estimada), a proteína dietética deve ser mantida na dose diária recomendada de 0,8 g por kg de peso corporal/dia. Não é indicado

diminuir a quantidade de proteína dietética abaixo da dose diária recomendada, pois isso não altera as medidas glicêmicas, as medidas de risco cardiovascular nem o curso da taxa de filtração glomerular. A garantia do fornecimento adequado de energia na presença da dieta hipoproteica é indispensável, para evitar a deficiência nutricional. No planejamento da programação do diabético com nefropatia, é necessário um nutricionista especialista na área.

## Vitaminas e minerais

Um programa alimentar variado, com a inclusão de frutas e verduras, balanceado e calculado de acordo com as necessidades individuais do paciente, ainda parece ser o método mais adequado para atender às necessidades de vitaminas e minerais.

Pesquisas inferem que menores concentrações de vitamina D se correlacionam com maior risco no desenvolvimento de diabetes, visto que os indivíduos diabéticos com deficiência dessa vitamina tendem a apresentar glicemias elevadas.

A recomendação de sódio aos pacientes com diabetes gira em torno de 2.300 mg/dia. Há uma redução da recomendação da ingestão habitual, quando tomado como referência o hábito populacional, uma vez que os brasileiros apresentam consumo de sódio elevado em quase 2 vezes o recomendado. Quando o indivíduo tem diabetes e hipertensão, é necessária a individualização, uma vez que outros fatores deverão ser computados, como a medicação em pauta, aceitabilidade do plano alimentar etc. Na nefropatia diabética há recomendação para individualização, devendo ser ingerido entre 1 e 2,3 g de sódio ao dia, de acordo com a presença de edema, cifras pressóricas ou métodos dialíticos. A adoção da dieta Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) também estimula a redução de sódio e a inclusão de outros fatores dietéticos importantes para diminuição da pressão arterial. O controle de adição do sódio constitui uma ferramenta essencial para o controle da hipertensão, porém outro aspecto, como o sódio inserido (industrializado) no próprio alimento, exige a observação de rótulos, devendo ser evitados aqueles ricos em sódio.

Alguns minerais, como potássio, magnésio, zinco e cromo podem agravar a intolerância ao carboidrato, sendo a sua suplementação recomendada quando se identifica alguma deficiência. Por isso, a quantidade de vitaminas e minerais a pacientes com diabetes obedece às necessidades da população e deve seguir as DRI.

## Álcool

O álcool pode elevar a pressão arterial e a glicemia. No que se refere às cifras pressóricas, o álcool eleva a pressão arterial linearmente; quantidades acima de 15 g de etanol para mulheres e 30 g para homens apresentam esse efeito relatado. A quantidade de 30 g de etanol equivale a dois cálices de vinho, duas doses de uísque e 600 mL de cerveja. O etanol também pode contribuir para a hipertrigliceridemia ou promover a hipoglicemia quando consumido de forma excessiva. Os possíveis mecanismos para o aparecimento da hipoglicemia são a depleção hepática do glicogênio e/ou a inibição da gliconeogênese hepática, pela sobrecarga do fígado em metabolizar o etanol. Quando utilizados com moderação e associados aos alimentos, os níveis de glicose podem não ser afetados em pacientes bem controlados. Deve-se salientar que a utilização de hipoglicemiantes orais e insulino-terapia pode concorrer para hipoglicemia, por potencializar a ação por meio do álcool. Indivíduos diabéticos com



pancreatite, neuropatia, hipertrigliceridemia severa ou gestantes devem ter o consumo de bebidas alcoólicas desestimulado.

## Hipoglicemia e hiperglicemia

Em situações de hipoglicemia, utiliza-se a regra de 15 a 20 g de glicose, ofertando 15 g de carboidrato contido em 150 mL de suco de laranja, ou 3 balas de caramelo ou 150 mL de refrigerante para tratar a hipoglicemia. Geralmente, ingestão deficiente em energia, excesso de atividade física, utilização de hipoglicemiantes orais ou insulino terapia em dissonância com a ingestão de carboidratos e calorias são as causas mais comuns de hipoglicemias.

As hiperglicemias, em geral, são resultado da progressão da doença do DM2, bem como da falta de controle das glicemias em razão da ineficiência da medicação em uso, ou pela ação de determinadas medicações, como hormonoterapias. Na gestante, o tempo gestacional poderá perturbar o controle glicêmico, fato observado em algumas gestantes no terceiro trimestre. Outras condições são a presença de infecções ou devidas à não adesão à programação alimentar prescrita.

## Diabetes tipo 1

A prescrição dietoterápica baseia-se em indicadores antropométricos, hábitos e preferências alimentares e exercício físico. A contagem de carboidratos é parte integrante da TN, uma vez que a quantidade de carboidratos necessita ser proporcional à prescrição de insulina. Quando a dose de insulina obedece ao esquema convencional, recomenda-se manter a quantidade de carboidrato invariável no dia a dia. A proporção de macro e micronutrientes deve atender às DRI. Nos pacientes com DM1, a meta glicêmica pós-prandial é maior, para evitar riscos de hipoglicemias gerando repercussões para o crescimento e o desenvolvimento de crianças e adolescentes, e deve ser avaliada caso a caso. Essa população apresenta mais dificuldade no controle glicêmico, pois há interferência da idade, maturidade, aceitação da patologia, concentração do hormônio do crescimento, entre outros fatores.

Uma pesquisa envolvendo 1.511 crianças e adolescentes detectou um baixo consumo de frutas, vegetais e cereais integrais, mas excesso de gorduras saturadas. Dada essa observação, e necessária uma atenção maior do profissional nutricionista, com o intuito de investir na educação nutricional. O exercício físico necessita ser estimulado, contudo também é importante a monitorização glicêmica antes e depois, para evitar hipoglicemias. Glicemias elevadas acima de 250 mg/dL não são apropriadas à prática de exercícios físicos, pois implicam a atuação dos hormônios contrarreguladores, que contribuem para hiperglicemias. O excesso de peso deve ser evitado, em razão de seu efeito adverso sobre a glicemia, o perfil lipídico e a pressão arterial.

## Prevenção do diabetes tipo 2

O estudo WHO MONICA (Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) correlacionou valores de IMC entre 25 e 30 kg/m<sup>2</sup> com o desenvolvimento de DM2, observando que, nos pacientes com diabetes, cerca de 64% dos homens e 77% das mulheres poderiam ter prevenido a doença, se apresentassem IMC com valor menor ou igual a 25 kg/m<sup>2</sup>.

A literatura demonstra um risco de desenvolver diabetes, em 10 anos, 20 vezes maior nos indivíduos com IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, quando comparados aos com IMC normal, e observa, ainda, maior IMC entre os indivíduos com algum grau de anormalidade da homeostase glicêmica (diabetes ou glicemia de jejum alterada).

Como a resistência insulínica (RI) parece ser resultado de uma diminuição de receptores de insulina ou de falha no receptor celular, propiciado pela ação do tecido adiposo em elevar a demanda por insulina, o acúmulo de tecido adiposo em obesos gera essa condição estreita entre obesidade e diabetes. Assim, para a elevação de 10% do peso corporal, existe um aumento de 2 mg/dL na glicemia de jejum.

O Diabetes Prevention Program e o Finnish Diabetes Prevention Study são dois programas que avaliaram o impacto das modificações do estilo de vida sobre o risco de desenvolver diabetes em familiares de diabéticos. Esses estudos observaram diminuição de 58% no risco relativo de desenvolver diabetes naqueles que aderiram às modificações do estilo de vida, como perda de peso, prática de atividade física e modificações alimentares. O excesso de peso é um dos fatores que favorecem a RI; portanto, nos indivíduos diabéticos com sobrepeso/obesidade, estimula-se a perda de 7% do peso para melhorar todo o perfil metabólico, contando com o auxílio de atividade física em torno de 150 minutos por semana, de acordo com o ADA. Os programas educativos para modificação de estilo devem ser estimulados nessa etapa de pré-diabetes.

## Diabetes tipo 2

As modificações de estilo de vida necessitam ser encorajadas em pacientes com DM2, uma vez que há o percentual de mais de 80% de excesso de peso entre esses indivíduos. Uma dieta hipocalórica, independente do peso, está associada a melhora do diabetes e da sensibilidade insulínica. O DM2 apresenta, além da RI, a disfunção de célula betapancreática. A intervenção alimentar não diminui a perda funcional, mas a glicotoxicidade, a lipotoxicidade e o aumento de espécies reativas de oxigênio podem intensificar a disfunção pancreática. O estudo Look AHEAD, que estimulou uma intensiva modificação no estilo de vida, verificou diminuição substancial da HbA1c e redução de vários fatores de risco cardiovasculares, com perda de 8,6% de peso. Para os pacientes com DM2, as metas são mais restritas: HbA1c < 6,5%, pré-prandial < 100 mg/dL e pós-prandial < 140 mg/dL, de acordo com o IDF. Em idosos, é importante a avaliação de sarcopenia, uma vez que períodos de descompensação favorecem essa condição.

## Diabetes gestacional

A gestação é uma condição diabetogênica, em razão da ação dos hormônios placentários. É fundamental a AMG, pois as metas glicêmicas são mais rígidas, sendo a glicemia de jejum < 90 mg/dL e após-prandial, < 120 mg/dL em 60 minutos, de acordo com Jovanovic-Peterson. O apoio da contagem de carboidratos e a AMG realizada após 1 hora de glicemia pós-prandial são ferramentas imprescindíveis no controle do diabetes gestacional. Nas gestantes em uso de insulino-terapia, muitas vezes são observadas hipoglicemias na hora de dormir e entre 2 e 4 horas da madrugada. A dieta para a paciente com diabetes gestacional deverá ser individualizada, permitindo ganho ponderal adequado segundo o IMC

pré-gestacional e seguindo o procedimento realizado para gestantes sem diabetes ou adolescentes. As necessidades energéticas variam muito em razão de diferenças individuais, mas o monitoramento de glicemias pré e pós-prandiais, além da avaliação de cetonas na urina, é essencial. O ganho ponderal deve ser cuidadosamente monitorado, uma vez que o aumento de peso é proporcional ao aumento da RI, assim como o aumento da glicemia e idade gestacional dependente. Por isso, o último trimestre é o de controle glicêmico mais difícil. Na programação alimentar, deve-se ter atenção especial ao horário da manhã, quando se observa maior RI na gestante.

## Conclusões

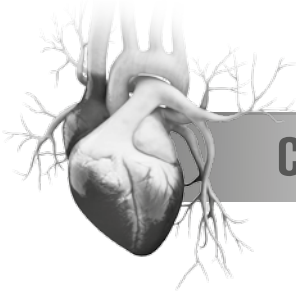
O tratamento da perda ponderal é a manutenção da eutrofia, assim como o acompanhamento das alterações nutricionais, que exigem um monitoramento clínico-nutricional de nutricionista especialista em diabetes. Na TN do diabético, recomenda-se plano alimentar variado, balanceado e individualizado, porém não há um padrão, mas sim adequação para cada caso. As estratégias de educação nutricional devem ser incentivadas na tentativa de proporcionar adesão ao tratamento, que constitui um desafio vivido pelos profissionais da área.

---

## Bibliografia recomendada

1. Associação Brasileira da Indústria de Alimentos para Fins Especiais e Congêneres [Internet]. Adoçantes.
2. American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care*. 2012;35(Suppl 1):S4-S10.
3. American Diabetes Association. 5. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S46-S60.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care*. 2011;34(Suppl 1):S11-S61.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2009. *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl 1):S13-S61.
6. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Am Diet Assoc*. 2004;104(2):255-75.
7. Baker WL, Baker EL, Coleman CI. The effect of plant sterols or stanols on lipid parameters in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;84(2):e33-7.
8. Bisbal C, Lambert K, Avignon A. Antioxidants and glucose metabolism disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(4):439-46.
9. Castañeda-González LM, Bicaardi Gascón M, Jiménez Cruz A. Effects of low carbohydrate diets on weight and glycemic control among type 2 diabetes individuals: a systemic review of RCT greater than 12 weeks. *Nutr Hosp*. 2011;26(6):1270-6.
10. Dorfman SE, Laurent D, Gounarides JS, Li X, Mullarkey TL, Rocheford EC, et al. Metabolic implications of dietary trans-fatty acids. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(6):1200-7.
11. Dyson PA, Kelly F, Deakin T, Duncan A, Frost G, Harrison Z, et al. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. *Diabet Med*. 2011;28(11):1282-8.
12. Fedor D, Kelley DS. Prevention of insulin resistance by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(2):138-46.
13. Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values:2002. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(1):5-56.
14. Fitch C, Keim KS; Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(5):739-58.

15. Funnel MM, Brown TL, Childs BP, Haas LB, Hoseney GM, Jensen B, et al. National standards for diabetes self-management education. *Diabetes Care*. 2010;33(Suppl 1):S89-S96.
16. Guariguata L, Whiting D, Weil C, Unwin N. The International Diabetes Federation diabetes atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(3):322-32.
17. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. Washington, DC: National Academy Press; 2011.
18. Institute of Medicine; Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD, editors. *Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements*. Washington, DC: National Academy Press; 2006.
19. KDOQI. *KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease*. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(2 Suppl 2):S12-154.
20. Oliveira JEP, Foss-Freitas MC, Montenegro Jr. RM, Vencio S, editors. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018*. São Paulo: Clannad; 2017.
21. Pan Y, Guo LL, Jin HM. Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(3):660-6.
22. Pepino MY. Metabolic effects of non-nutritive sweeteners. *Physiol Behav*. 2015;152(0 0):450-455.
23. Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Díaz J, Sáez-Lara MJ, Gil A. Effects of sweeteners on the gut microbiota: a review of experimental studies and clinical trials. *Adv Nutr*. 2019;10(suppl\_1):S31-S43.
24. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Kraus RM. Saturated fatty acids and risk of coronary heart disease: modulation by replacement nutrients. *Curr Atheroscler Rep*. 2010;12(6):384-90.
25. Soo-Jeong K, Dai-Jin K. Alcoholism and Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J*. 2012;36(2):108-15.
26. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 Suppl):1-51.
27. Sociedade Brasileira de Diabetes, Departamento de Nutrição. *Manual oficial de contagem de carboidratos para as pessoas com diabetes*. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Diabetes; 2009.
28. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. *J Clin Epidemiol*. 1988;41(2):105-14.



## Capítulo 9

# Atividade física e diabetes

Sandra Roberta Gouveia Ferreira Vivolo  
Isis Tande da Silva

### Introdução

Entende-se por atividade física (AF) qualquer movimento corporal produzido por ação muscular que aumenta o gasto energético. Além de necessária para a sobrevivência, a AF representa importante medida para a promoção da saúde, bem como para o tratamento de doenças. Apesar disso, constata-se que a maioria dos indivíduos não realiza AF em nível desejável para promover saúde. O comportamento sedentário favorece o acúmulo de gordura corporal, associando-se a doenças crônicas não transmissíveis, componentes da síndrome metabólica (SM), que elevam a mortalidade, especialmente cardiovascular.

A inatividade física é responsável por aproximadamente 27% dos casos de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), 21 a 25% dos casos de câncer de mama e de colo e 30% dos casos de doença cardíaca isquêmica. Tais enfermidades, associadas à obesidade, estão entre os mais importantes problemas mundiais de saúde pública. A boa notícia é que está demonstrado que mudanças no estilo de vida são eficazes na prevenção do DM2. Comparando-se indivíduos pouco ativos com aqueles altamente ativos, verificou-se nos últimos uma redução de 28% no risco para DM2; porém, o desafio está em transformar a evidência científica em alterações comportamentais efetivas e sustentadas. Baixo nível de AF em populações tem sido atribuído às facilidades tecnológicas do ambiente moderno, combinadas à baixa disponibilidade de tempo para exercitar-se. Quando a inatividade física se associa a hábitos alimentares inadequados, potencializam-se os riscos de ganho de peso.

Reserva-se o termo “exercício” a qualquer AF planejada e estruturada que gere respostas agudas no organismo, requerendo adaptações funcionais e morfológicas. Quando regularmente praticada, no longo prazo determina a melhora de parâmetros hemodinâmicos e metabólicos. Contudo, o reconhecimento da importância dessa prática para a prevenção e o tratamento de doenças crônicas não transmissíveis não tem sido suficiente para que os indivíduos mudem sua conduta e passem a se exercitar. É possível ampliar a conscientização

de que outras formas de AF não planejadas, ou seja, uma vida ativa no dia a dia, já tragam benefícios substanciais.

Recomendações de AF para a promoção da saúde geralmente são feitas em função do tempo e da intensidade. Para indicar e comparar a intensidade absoluta e o gasto energético de diferentes AF e exercícios, a unidade mais comumente usada é o equivalente metabólico, ou MET, que expressa um múltiplo da taxa metabólica basal (energia suficiente para um indivíduo se manter em repouso).

O cenário mundial da maioria das populações – caracterizadas por balanço energético positivo e estresse – têm resultado em adultos de risco para o DM2 e a SM; todavia, mais preocupante é o fato de esse risco já estar presente em adolescentes e crianças. O ganho excessivo de peso em fases precoces da vida tem contribuído para o surgimento cada vez mais cedo do DM2, ao mesmo tempo que se torna um agravante do controle metabólico em jovens portadores de DM1.

### Conceitos e implicações da atividade física e do exercício no diabetes *mellitus*

Efeitos da prática de AF e/ou exercícios em diversos tecidos e sistemas são altamente favoráveis em indivíduos portadores de DM1 ou DM2. Destacam-se alguns conceitos na área para facilitar a compreensão do seu papel não apenas terapêutico, mas também preventivo no caso do DM2.

Enquanto, no repouso, a principal fonte de energia resulta da oxidação dos ácidos graxos livres (AGL); no início do exercício carboidratos assumem maior importância como fonte energética. A contribuição percentual dos carboidratos como fonte primária de energia para a contração muscular se eleva com a intensidade do exercício. Com a longa duração, os AGL passam a ser o substrato energético preferencial. Além disso, sabe-se que o potencial de oxidação de gordura se eleva do repouso para o exercício de baixa e moderada intensidade (máximo de 60 a 65%  $VO_2$  máximo), mas diminui em potências acima de 75%  $VO_2$  máximo. Exercícios aeróbicos (caminhada, corrida, natação, ciclismo) caracterizam-se por movimentos contínuos, repetidos e rítmicos de grandes grupos musculares por, no mínimo, 10 minutos. Quando praticados em intensidade, frequência e período de treinamento adequados, melhoram o condicionamento cardiocirculatório. Já os exercícios anaeróbicos (com halteres ou aparelhos de musculação) usam a força muscular para mover um peso contra resistência; bem planejados e realizados regularmente, aumentam o condicionamento muscular generalizado. Em geral, os melhores resultados em médio e longo prazos advêm de um programa combinado de exercícios aeróbicos e de força que trazem benefícios complementares.

A prática de AF é acompanhada de aumento no consumo de oxigênio e glicose, especialmente na musculatura esquelética sem ação da insulina. A maior captação celular de glicose pode ser bastante favorável para o controle metabólico, particularmente em indivíduos com DM2. Para atender à demanda aumentada de energia, o músculo lança mão de seus estoques de glicogênio e triglicerídeos, além da glicose liberada do fígado e de ácidos graxos oriundos do tecido adiposo. O cérebro e outros órgãos vitais necessitam que a glicemia seja mantida estável para preservar suas funções durante o exercício. Fisiologicamente, há queda na insulinemia, e o glucagon é necessário para a produção hepática de glicose. No exercício prolongado, as elevações do glucagon e das catecolaminas são essenciais para a estabilidade glicêmica. Em indivíduos com deficiência de insulina, pode haver liberação excessiva desses

hormônios contrarreguladores da insulina, determinando hiperglicemia e, até mesmo, elevação da cetonemia. Assim, fica evidente que indivíduos com DM1 mal controlados ou DM2 subinsulinizados podem não se beneficiar de tal prática nessas condições, o que agrava o estado hiperglicêmico. Por outro lado, a administração de insulina exógena em doses inadequadas pode comprometer a mobilização de glicose e outros substratos energéticos durante a AF, causando hipoglicemia.

O principal mecanismo responsável pela captação de glicose pelas células depende da ligação da insulina ao seu receptor, fosforilação do substrato-1 do receptor de insulina (IRS-1) em tirosina, desencadeando uma cascata de reações intracelulares que culminam com a translocação de transportadores de glicose (GLUT-4) para a superfície celular. Os GLUT-4 são os principais responsáveis pela captação da glicose circulante na maioria dos tecidos, inclusive na musculatura esquelética. É sabido que a AF induz aumento da captação de glicose e que os mecanismos responsáveis por esse benefício não dependem principalmente da via da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) da sinalização insulínica. Além disso, a prática regular de AF traz efeitos benéficos não apenas ao metabolismo glicídico, mas também ao lipídico, favorecendo a redução da glicemia, redução da trigliceridemia, aumento das concentrações de colesterol HDL e, apesar de não afetar o colesterol LDL, diminui o número de partículas de LDL pequenas e densas.

Uma síntese dos numerosos benefícios atribuídos à AF, das esferas física e psicológica, será adiante mostrada no Quadro 9.1. Particularmente no indivíduo diabético, de alto risco cardiovascular, o condicionamento físico contribui também para a redução da pressão arterial (PA) e melhora da função endotelial e do perfil lipídico. Diante disso, AF e exercício são indicados nas diferentes fases da vida, visando ao crescimento e ao desenvolvimento adequados na fase infantil, ou à prevenção e ao tratamento do DM2 e da SM nos adultos e idosos, aumentando a qualidade de vida e a longevidade. Como modalidade terapêutica, requer, por parte da equipe de saúde, conhecimento sobre esses benefícios, mas também sobre os riscos da prática.

As orientações para AF devem ser individualizadas, considerando-se o tipo de DM, a idade do paciente, objetivos do programa de exercício, o grau de controle glicêmico, complicações crônicas e comorbidades. Idealmente, o profissional com *expertise* em fisiologia do exercício deve integrar a equipe multiprofissional. A prática implica riscos ao indivíduo com DM, os quais devem ser ponderados no momento da sua recomendação. Além daqueles decorrentes das condições glicêmicas, alterações hemodinâmicas e hormonais inerentes à AF podem precipitar eventos macro e microvasculares, ao passo que atividades de impacto podem provocar lesões nos membros inferiores, especialmente nos neuropatas. Uma avaliação clínica associada a exames subsidiários minimiza possíveis consequências adversas do exercício.

Apesar de os dois principais tipos de DM compartilharem a hiperglicemia e as complicações crônicas, eles apresentam fisiopatologias distintas, o que torna um tanto diverso o impacto da AF. O indivíduo com DM2 e SM caracteriza-se pela presença de resistência à insulina (RI), razão pela qual a AF e o exercício trazem proteção cardiovascular global. A resistência tecidual à ação desse hormônio reduz a translocação de GLUT-4 para a superfície celular. A contração muscular *per se*, independentemente da via insulínica, estimula a translocação dos GLUT-4, promovendo a captação da glicose. Outras ações sobre o metabolismo glicídico e sistema circulatório fazem dessa prática uma estratégia valiosa para a redução do risco cardiovascular global de indivíduos com DM2. Apesar de os portadores de DM1 também se beneficiarem dos efeitos cardioprotetores do exercício, como medida terapêutica para

obter a estabilidade glicêmica nem sempre ele traz resultados satisfatórios. Particularidades da AF e exercício no DM1 e DM2 são abordados a seguir, em tópicos separados.

## Atividade física e exercício no diabetes *mellitus* tipo 1

Em crianças e adolescentes, AF e exercício são fundamentais para o crescimento e desenvolvimento normais, o que torna imperioso o conhecimento das suas implicações naqueles com DM1.

Por mecanismos distintos, tanto a insulina como a AF induzem a mobilização de GLUT-4 para a membrana plasmática, reduzindo a concentração sanguínea de glicose. O efeito da AF se inicia com a liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático, ativando a seguir outros sinalizadores. O  $Ca^{2+}$  causa contração muscular e ativa a liberação de cálcio do retículo, determinando um estresse metabólico celular que, mediante a ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), aumenta a captação de glicose muscular. Tal conhecimento é relevante para ambos os tipos de DM. No DM1, adequadamente insulinizado, a potencialização da captação de glicose diante do exercício pode induzir hipoglicemia durante e após o término dessa prática. Já no DM2, os efeitos são geralmente benéficos, pelo estímulo a uma via alternativa para a captação de glicose, prejudicada pelo estado de RI.

Em resposta fisiológica ao exercício, há redução da secreção de insulina e elevação do glucagon, efeitos que servem para garantir o fornecimento de glicose pela glicogenólise hepática, impedindo a queda excessiva da glicemia. Para que indivíduos com DM1 mantenham a estabilidade glicêmica, é fundamental que o aporte energético esteja adequado ao grau de insulinização; por isso a monitorização glicêmica é necessária, acompanhada dos devidos ajustes de doses. Conhecendo-se os padrões de variação glicêmica diante da AF, será possível adequar a quantidade de insulina ao plano alimentar. Outras variáveis estão presentes nessa equação, que dificultam que o indivíduo em insulinoterapia pratique exercícios isentos do risco de hipoglicemia e hiperglicemia.

Quando o exercício é realizado por um indivíduo bem controlado, obtêm-se os benefícios de redução da glicemia com esses riscos minimizados. Ao contrário, se não houver insulina suficiente para manter a glicemia próxima do normal, o estresse do esforço físico prolongado poderá agravar o estado hiperglicêmico, podendo, inclusive, apresentar cetose (Figura 9.1). Habitualmente, a glicemia capilar pré-exercício deve ser inferior a 250 mg/dL e superior a 80 mg/dL para que o paciente se beneficie. Cetonemia aumentada e cetonúria podem indicar hipoinsulinização, condição inadequada ao exercício, mas cabe assinalar que o jejum prolongado fisiologicamente pode provocar essas alterações, que não impedem a prática em caso de aporte calórico adequado.

Apesar de proporcionarem benefícios à saúde, exercícios não integrados à rotina diária não se associam necessariamente à melhora sustentada do controle glicêmico no DM1. O emprego das bombas de infusão ou dos esquemas basal-*bolus*, com múltiplas doses com análogos de insulinas, tem possibilitado a melhora desse quadro. De qualquer forma, somam-se as vantagens da AF, a disciplina e a adesão desses indivíduos a hábitos saudáveis e regulares, que impactam no perfil de risco cardiovascular e asseguram sua indicação no DM1.

O efeito adverso mais frequente e imediato dessa prática é a hipoglicemia, que pode ocorrer durante, logo após ou várias horas depois do término da atividade. AF desproporcional à concentração de insulina circulante e ao aporte alimentar é a razão para a



hipoglicemia imediata, enquanto as ações celulares, promotoras da captação de glicose, respondem pela hipoglicemia tardia. Havendo depleção acentuada das reservas de glicogênio muscular durante a AF, a insulina em circulação determina o direcionamento da glicose para a recomposição dos estoques musculares, bem como bloqueio da gliconeólise hepática.

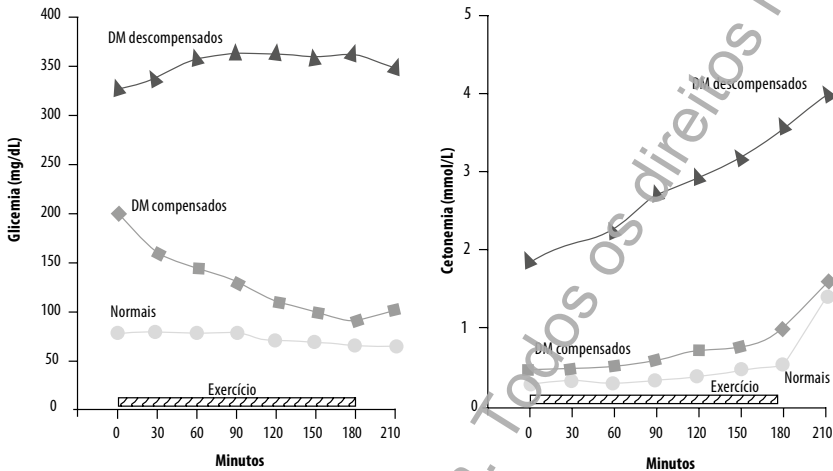


Figura 9.1. Efeito do exercício prolongado na glicemia e cetonemia  
Adaptada de Berger M, et al., 1977.

Alguns cuidados e estratégias têm sido propostos para permitir uma prática sustentada e segura a indivíduos em insulino terapia. A escolha de AF prazerosas e adequadas ao seu estilo de vida tem impacto na adesão ao programa. É fundamental que os pacientes sejam previamente avaliados antes de iniciar um programa de exercício, uma vez que a presença de complicações crônicas pode constituir contraindicação.

Um educador físico deve integrar a equipe multiprofissional de acompanhamento do indivíduo com DM1 e ter conhecimento sobre aspectos da fisiopatologia e os efeitos dos diferentes esquemas insulino terapêuticos. O indivíduo diabético, por sua vez, ao inserir AF na sua rotina deve conhecer a farmacodinâmica dos tipos de insulina diante do exercício, bem como a interação com a quantidade e qualidade da refeição que a precede. Além desse binômio, outras variáveis podem interferir na resposta glicêmica ao exercício, como local de aplicação de insulina, grau de controle metabólico, nível de estresse, medicamentos e/ou doenças concomitantes, dentre outras.

As recomendações para o exercício devem ser individualizadas, mas todos necessitam receber orientações quanto a intensidade, tipo e frequência da AF. A resposta glicêmica ao exercício varia de indivíduo para indivíduo. É indispensável que se realizem monitorização da glicemia, adaptações nas doses de insulina e escolha do local de aplicação. Monitorar a glicemia capilar antes, durante e logo após, e várias horas depois de encerrar essa prática, minimiza o risco de hipoglicemia. O uso de bombas de infusão e, quando possível, acopladas a sensores de glicose, tem permitido que praticantes de exercícios, mesmo dos vigorosos, mantenham uma estabilidade glicêmica bastante satisfatória.

Há evidências de que o exercício realizado 1 a 2 horas após as refeições atenua a hiperglicemia pós-prandial. O consumo rotineiro de carboidrato extra previamente à prática pode contribuir para o aumento de peso. Ajustar a dose de insulina precedendo a AF mostra vantagem sobre a ingestão de calorias extras. Porém, havendo níveis glicêmicos “normais-baixos” no início do exercício, a suplementação de carboidratos é recomendada. Não há uma regra única para o consumo de alimentos ou para a magnitude da redução da dose de insulina prévia ao exercício. Cada indivíduo deve aprender a adequar sua alimentação à terapia insulínica para permitir uma participação segura em AF programadas, obtendo os maiores benefícios com mínimos efeitos adversos. Algumas estratégias podem auxiliar na prevenção de complicações, servindo de ponto de partida na busca da conduta “ideal”. Os registros dos valores glicêmicos e dos alimentos ingeridos ajudam a determinar um padrão de resposta ao exercício que será útil para adaptar as refeições e/ou a dose de insulina ao momento e tipo de AF planejada. Indivíduos que se exercitam rotineiramente têm maior chance de sucesso no planejamento da refeição e dose de insulina; aqueles que se exercitam irregularmente devem antever a resposta à AF, alterando a ingestão alimentar e/ou ajustando a dose de insulina.

O tipo e a quantidade de alimentos necessários para evitar a hipoglicemia dependem da intensidade e da duração da AF. Se for um exercício de curta duração, é mais conveniente evitar consumir alimentos extras até o seu término, verificando oportunamente se a ingestão foi adequada. A escolha do momento para a prática deve levar em consideração os supostos níveis de insulinemia para prevenir variações indesejáveis da glicemia durante o exercício. AF realizada à tarde ou no início da noite aumenta o risco de hipoglicemia noturna; quando isso ocorre, a ingestão de carboidratos adicionais é necessária ao deitar, bem como a monitorização da glicemia de madrugada.

Além do momento do dia em que a AF está sendo realizada, sua duração e intensidade impactam na resposta glicêmica. Exercício intenso de curta duração não raramente pode causar hiperglicemia, sobretudo quando executado no período da manhã, em função dos níveis elevados de hormônios contra-reguladores. Como a recomendação geral de AF no DM indica uma combinação de atividades aeróbias e de força, é importante que cada indivíduo observe suas respostas a cada tipo de exercício e construa sua própria experiência.

Embora, atualmente, os esquemas de insulinoterapia sejam múltiplos, nos países em desenvolvimento, o uso de insulina de ação intermediária (NPH) ainda é frequente em termos de saúde pública. Por apresentar picos de concentração sanguínea, está mais associada à ocorrência de hipoglicemia. Reduções das doses de insulinas tanto de ação prolongada como rápidas ou ultrarrápidas podem ocorrer considerando-se o tipo, a intensidade e a duração do exercício. Não existem dúvidas de que o controle intensivo, com o uso de bomba de infusão ou múltiplas doses diárias de insulina (esquema basal-*bolus*), possibilite maior flexibilidade nos ajustes de doses e menor risco de hipoglicemia. Nesses casos, o indivíduo diabético já foi devidamente orientado por uma equipe multiprofissional de saúde, tendo adquirido autonomia para lidar com as velocidades de infusão insulínica.

A absorção de insulina pode ser acelerada se aplicada no membro que está sendo exercitado, precipitando hipoglicemia. Além da escolha do local de aplicação para a prevenção de episódios hiperglicêmicos, há outros cuidados técnicos na administração de insulina que são relevantes. Agulhas mais longas em indivíduos com tecido celular subcutâneo delgado podem resultar em injeções inadequadas, acelerando a absorção da insulina. Essa intercor-

rência pode sobrevir mais frequentemente em crianças ou indivíduos magros. Quanto às insulinas ultralentas, há evidências de que a AF não interfira significativamente na sua absorção no subcutâneo. Indivíduos em uso de bomba, além dos ajustes na velocidade de infusão de insulina, devem se atentar às condições do cateter para evitar hiperglicemia pós-exercício.

A monitorização glicêmica 1 hora antes da AF auxilia na decisão dos ajustes na alimentação e/ou na dose de insulina. Valores de até 100 mg/dL antes do exercício requerem ingestão prévia de carboidratos. Se entre 100 e 150 mg/dL, o exercício é mais seguro, mas pode ser necessário um lanche na sequência. Glicemia superior a 250 mg/dL requer avaliar a cetonemia. Essa condição pode decorrer de subinsulinização que precisa ser corrigida antes da prática do exercício.

Diante da AF não planejada, não é possível alterar a dose de insulina já administrada. Pais de crianças com DM1 não raramente se deparam com essa situação. Nesse caso, a ingestão de carboidratos pode ser uma alternativa para evitar a hipoglicemia. A disponibilidade de carboidrato simples (sachê de glicose, suco de frutas ou outros) deve ser constante para estratos de indivíduos com DM1 de maior risco. Carboidratos complexos, de absorção lenta, são mais úteis para reduzir o risco de hipoglicemia mais tardia, sendo de particular importância quando o exercício é realizado no entardecer ou anoitecer, devido ao risco de hipoglicemia noturna.

Não há um único tipo de exercício mais indicado no DM1. Praticamente todas as formas de AF podem ser realizadas pelo indivíduo diabético, desde que sejam respeitados os cuidados apontados. A experiência dos diferentes profissionais envolvidos na promoção da AF revela que, levando-se em conta as características individuais, a escolha da modalidade que mais traz bem-estar é aquela que tem a maior chance de ser mantida no longo prazo.

## Atividade física e exercício no diabetes mellitus tipo 2

O efeito deletério do sedentarismo no risco cardiovascular foi demonstrado no estudo de Framingham no século passado. Em parte, a elevação do risco decorre do aumento da adiposidade corporal, principal fator de risco para o DM2. A redução do gasto energético, especialmente no lazer, pode ser o maior determinante da atual epidemia de obesidade. Estudos longitudinais encontraram que indivíduos mais ativos, independentemente do índice de massa corporal no início do período de seguimento, tiveram menor incidência de DM2, enquanto os inativos apresentaram maior morbimortalidade cardiovascular. Coerentemente, programas prolongados de AF induziram redução dos níveis pressóricos em indivíduos com SM, bem como elevação das concentrações de colesterol HDL e redução dos triglicerídeos (Figura 9.2). Hoje se sabe que baixos níveis de AF e condicionamento cardiorrespiratório são preditivos do conjunto de manifestações da SM.

Embora seja reconhecido o papel protetor da AF para diversas as, em especial as metabólicas e as cardiovasculares, não raramente indivíduos deixam de obter tal benefício por entender que só os alcançariam por meio de exercícios programados, como aqueles oferecidos em academias. AF rotineiras podem trazer benefícios à saúde, particularmente em pessoas com risco cardiometabólico. Dessa forma, recomenda-se que indivíduos acumulem 30 minutos de AF moderada na maior parte dos dias da semana. O Quadro 9.1 apresenta alguns dos principais benefícios da prática regular de AF.

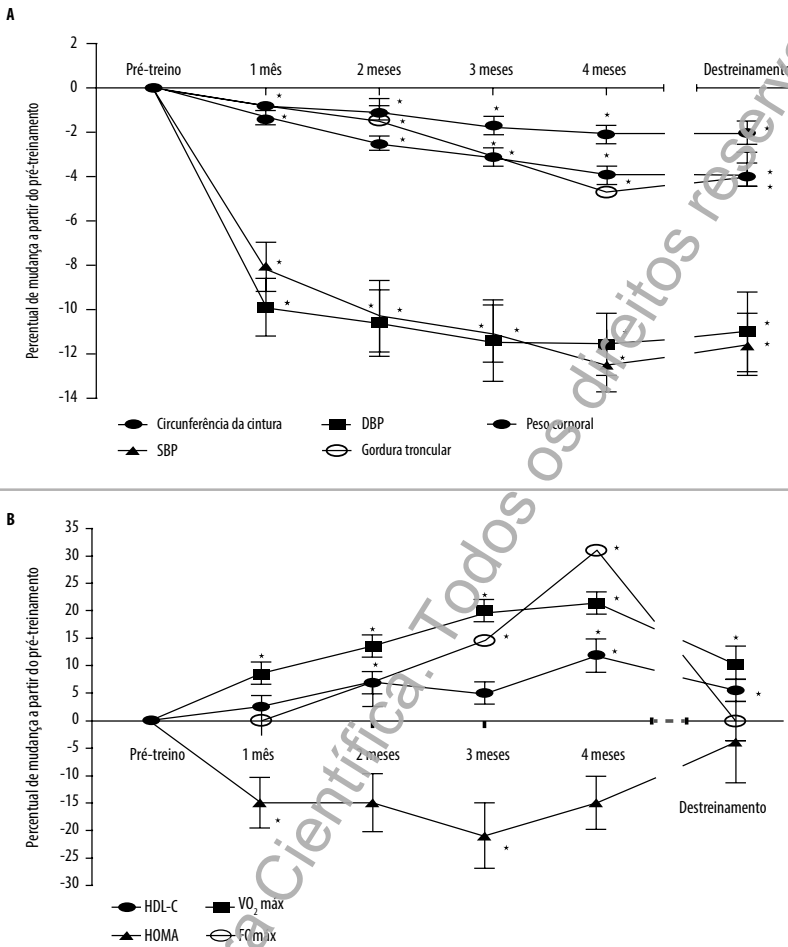


Figura 9.2. Percentual de mudança entre pré-treino, 4 meses de treinamento e 4 meses de destreinoamento: (A) variáveis que permaneceram modificadas após o destreinoamento e (B) variáveis que apresentaram recaída após o destreinoamento Mora-Rodriguez et al., 2014.

**Quadro 9.1. Principais benefícios da prática regular de atividade física**

• Auxilia na manutenção de peso corporal adequado;
• Aumenta a captação tecidual de glicose;
• Melhora a função cardiorrespiratória;
• Reduz os níveis de PA;
• Eleva as concentrações de colesterol HDL;
• Reduz o risco de desfechos cardiometabólicos;
• Reduz o risco de câncer de colo e de mama;
• Impacta favoravelmente a resposta imunoinflamatória;

- |                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Contribui para o fortalecimento musculoesquelético, reduzindo a perda de massa magra, óssea e o risco de quedas e fraturas;</li> </ul> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduz a depressão e a ansiedade;</li> </ul>                                                                                            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preserva a função cognitiva;</li> </ul>                                                                                                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Determina bem-estar.</li> </ul>                                                                                                        |

Adaptado de Pate RR, et al, 1995.

Apesar de a intensificação da AF poder provocar perda ponderal, a qual *per se* potencializa benefícios metabólicos e cardiovasculares, tais efeitos independem da redução da adiposidade corporal. Intervenção comportamental, incluindo exercício isolado, mostrou que o aumento do consumo máximo de oxigênio mesmo sem redução de peso contribuiu para melhorar a sensibilidade à insulina. Os mecanismos responsáveis por essa melhora devem ser distintos e sinérgicos, mas ambos contribuem para melhorar a sensibilidade à insulina, aumentando a translocação de GLUT-4 para a membrana celular do músculo esquelético. O importante, do ponto de vista prático, é que não restam dúvidas sobre a proteção conferida pela AF combinada à perda de peso, particularmente na progressão ao DM2 em indivíduos de alto risco. Além disso, no DM2 manifesto, os benefícios reconhecidos no perfil cardiovascular integraram a AF definitivamente nos esquemas terapêuticos.

Dentre os mecanismos pelos quais a AF melhora o perfil cardiometabólico, destaca-se o seu efeito sobre a distribuição da adiposidade corporal. A inatividade física associa-se à deposição preferencial de gordura no território visceral, enquanto o exercício está ligado à redução de gordura nessa localização (Figura 9.3). A alta atividade lipolítica da gordura visceral e a produção de citocinas induzem o RI, favorecendo DM2, doença cardiovascular e doença hepática gordurosa não alcoólica. Adipócitos hipertrofiados, em conjunto com os macrófagos, são responsáveis pela síntese de citocinas pró-inflamatórias que predisõem a termogênese. O exercício é capaz de reduzir a síntese de TNF-alfa e aumentar a de adiponectina. Possíveis benefícios da AF na fibrinólise em indivíduos com DM2 ainda não estão suficientemente comprovados.

O tecido muscular hipertrofiado pelo exercício favorece a captação de glicose e a homeostase glicêmica. A prática de AF, especialmente aeróbias, mostrou-se capaz de alterar a distribuição da adiposidade corporal, reduzindo a produção de citocinas inflamatórias e melhorando a RI. Quando comparados os efeitos de treinamento intervalado de alta intensidade com os de exercícios aeróbios contínuos, verificou-se que apenas o treinamento aeróbio contínuo reduziu a gordura troncular. Também há evidências de que os exercícios de força contribuem significativamente para melhora da sensibilidade à insulina e redução da PA. Assim, entende-se que a AF é uma arma importante tanto na prevenção como no tratamento do DM2.

Dados consistentes comprovam a eficácia das mudanças no estilo de vida que incluem a prática de AF na prevenção do DM2, bem como da SM. O indivíduo com DM2 agrega outros fatores de risco, especialmente hipertensão e dislipidemia, sendo que as 3 condições podem ser melhoradas pela prática regular de AF. O Finnish Diabetes Prevention Study forneceu evidências de que a proteção conferida pelo estilo de vida saudável ocorre pela redução do estado inflamatório. Apesar da disponibilidade de estudos que comprovam melhora global do perfil de risco em indivíduos com DM, até recentemente não havia dados sobre o papel

dos hábitos de vida saudável na mortalidade. O Look AHEAD examinou se intervenção intensiva no estilo de vida para perda de peso, comparada às orientações habituais, reduziria a morbidade e mortalidade cardiovascular em indivíduos obesos com DM2. O estudo foi interrompido, tendo concluído que tal intervenção não foi eficaz em reduzir eventos cardiovasculares em comparação a um programa de educação em DM. Apesar desses resultados, o grupo intervenção requereu menos tratamento com insulina e foi mais propenso a remissão parcial da doença. Os autores enfatizam acreditar que a intervenção no estilo de vida, que inclui AF, seja tão boa quanto receber educação em DM.

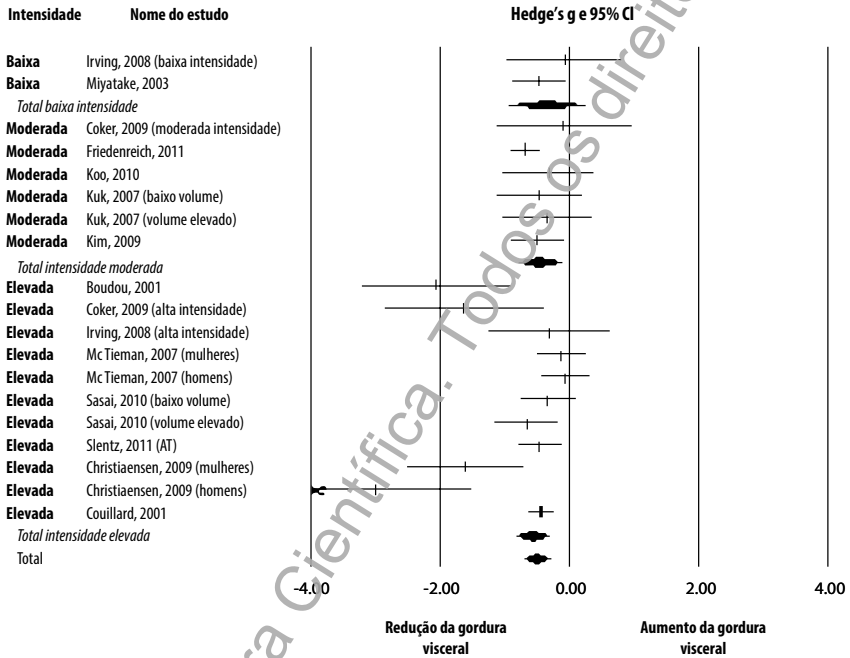


Figura 9.3. Forest plot do efeito de exercícios de baixa intensidade, intensidade moderada e alta intensidade sobre a gordura visceral  
Vissers *et al.*, 2013.

### Recomendando atividade física e exercício no diabetes mellitus

Na realização de AF cotidianas de leve a moderada intensidade, em geral, o indivíduo com DM não terá risco de complicações graves. Porém, na dependência da idade e dos medicamentos em uso, a hipoglicemia poderá ocorrer mesmo com esse tipo de atividade. As consequências podem ser minimizadas pela adequada educação quanto a aspectos do tratamento. Em se tratando de prescrição de exercícios, é necessária uma análise mais aprofundada do quadro individual, particularizando os riscos e identificando as atividades potencialmente capazes de trazer os maiores benefícios, satisfação pessoal e com o mínimo de efeitos adversos.

Em indivíduos com DM1 ou DM2 estabelecido há anos e cujo risco cardiovascular é elevado, o rastreamento de complicações crônicas é fundamental. Está indicada a investigação de

macroangiopatia e demais complicações que possam contraindicar certos tipos de exercício. A American Diabetes Association (ADA) propõe os meios para investigá-las.

### ***Avaliação da macroangiopatia***

Deve ser realizada pelo exame físico e complementar quando o indivíduo apresenta DM1 ou DM2 por anos ou na presença de complicações crônicas. De maneira geral, recomenda-se o teste ergométrico nas seguintes condições: idade superior a 40 anos; idade superior a 30 anos e presença de 1 fator de risco cardiovascular adicional; diagnóstico de DM2 há mais de 10 anos e de DM1 há 15 anos; hipertensão arterial; dislipidemia; tabagismo; retinopatia proliferativa; nefropatia (incluindo microalbuminúria); doença vascular periférica; neuropatia autonômica e doença cardiovascular suspeita ou diagnosticada.

Alterações eletrocardiográficas inespecíficas requerem testes adicionais, como a cintilografia do miocárdio com radioisótopo. Para indivíduos com coronariopatia estabelecida, a avaliação da resposta ao exercício é obrigatória, a fim de conhecer a predisposição a arritmias e determinar seus limites. Além do território coronariano a avaliação clínica deve estar voltada para a doença arterial periférica, que pode ser complementada por medidas de pressão com *Doppler* (tornozelo e hálux) e cálculo da razão tornozelo:braço. Sua presença pode não ser contraindicação absoluta à AF, porém deve ser supervisionada.

### ***Avaliação da microangiopatia***

AF intensa em indivíduos com retinopatia proliferativa pode desencadear hemorragia vítrea ou descolamento de retina, devendo ser evitados exercícios de força que exijam manobra de Valsalva. Há propostas de estratificação do risco da AF em indivíduos conforme os graus de retinopatia, o que auxilia na adequação da prescrição. Portadores de nefropatia clínica (macroproteinúricos) geralmente apresentam baixa capacidade para AF. Não existe razão para impedir AF leves ou moderadas em indivíduos com micro ou macroproteinúria, mas devem ser desencorajadas as de alta intensidade, devido ao aumento da PA. Não há evidência de que exercícios vigorosos acelerem a progressão da doença renal diabética.

### ***Avaliação de neuropatia***

Havendo redução da sensibilidade nos membros inferiores, exercícios de impacto e repetitivos podem ocasionar ulceração ou mesmo fraturas. Assim, são obrigatórios os testes de sensibilidade tátil, vibratória e de reflexos tendinosos. A insensibilidade ao monofilamento de 10 g nos pés é indicativa de perda da sensação protetora contra traumas. AF como longas caminhadas e corrida estão contraindicadas e podem ser substituídas por natação ou bicicleta. A neuropatia autonômica pode limitar a capacidade física do indivíduo com DM, além de aumentar o risco de evento cardiovascular. As principais manifestações são taquicardia de repouso e hipotensão postural, mas morte súbita e infarto do miocárdio silencioso também podem decorrer da neuropatia cardíaca. Hipotensão e hipertensão após exercício vigoroso ocorrem mais frequentemente em neuropatas.

## Conclusões

Indivíduos com DM apresentam condições clínicas diversas, portanto requerem distintos programas de exercício que devem ser o de menor risco possível. Para tanto, é essencial que estejam compensados, hidratados, bem trajados e avaliados quanto à presença das referidas complicações crônicas da doença. Tipos diferentes de exercício trazem benefícios distintos e complementares aos indivíduos, e, naqueles com DM, a importância da combinação de AF aeróbias e de força tem sido cada vez mais ressaltada.

Ambos os tipos são capazes de trazer benefícios metabólicos e cardiovasculares. AF aeróbicas, praticadas regularmente e combinadas com menor ingestão calórica, resultam em aumento no condicionamento cardiovascular e redução da adiposidade corporal, contribuindo para a atenuação dos fatores de risco cardiovascular. Melhora da sensibilidade à insulina decorrente de exercícios de força é mais comumente relatada em indivíduos com DM1, mas também naqueles com DM2, nos quais a RI, avaliada pelo HOMA-IR, caiu em resposta ao treinamento aeróbico e de resistência. A hipertrofia da musculatura esquelética provocada por esses exercícios traz benefícios adicionais, inclusive a idosos, contribuindo para o equilíbrio e prevenindo quedas e fraturas, comuns nessa faixa etária.

Sociedades científicas periodicamente publicam suas recomendações de AF quanto à intensidade e frequência para portadores de DM. Existem várias formas de medir a intensidade da AF; as mais comumente utilizadas baseiam-se na frequência cardíaca e na percepção subjetiva do esforço. Benefícios no metabolismo da glicose envolvem, em geral, AF com intensidade entre 50 e 80% da VO<sub>2</sub> máxima, 3 a 4 vezes por semana, com sessões de 30 a 60 minutos. Dessa forma, são relatados decréscimos da ordem de 10 a 20% nos valores de hemoglobina glicada (HbA1c) de indivíduos com DM2.

As recomendações mais recentes da Sociedade Brasileira de Diabetes para crianças e adolescentes são AF aeróbia com duração de 60 minutos por dia (recreativa) e sessão de atividades vigorosas 3 vezes por semana. Para adultos, indica-se exercício aeróbio moderado com duração de 150 minutos por semana, aeróbio intenso de 75 minutos por semana ou a combinação das duas intensidades, além de exercícios de fortalecimento muscular no mínimo 2 vezes por semana.

A ADA indica um mínimo de 150 minutos de exercício de intensidade moderada a vigorosa por semana, distribuídos por pelo menos 3 dias, com intervalo não maior do que 2 dias entre as sessões, para a maioria dos adultos com DM1 e DM2. Suas diretrizes também recomendam de 2 a 3 sessões de treinamento de resistência em dias não consecutivos, bem como o mesmo número de sessões de flexibilidade e equilíbrio, como ioga ou *tai chi* para os idosos. Para indivíduos mais jovens e com maior aptidão física, um mínimo de 75 minutos por semana de AF vigorosa pode ser suficiente. É consenso internacional que indivíduos diabéticos devem realizar 30 minutos de atividade moderada na maioria dos dias da semana ou pelo menos 150 minutos por semana de exercício aeróbico moderado a vigoroso. Além desse exercício, recomenda-se treinamento de resistência pelo menos 2 a 3 dias por semana.

O Quadro 9.2 detalha as recomendações de tipos de exercício para indivíduos com DM2, segundo a American Heart Association.



O Quadro 9.3 apresenta uma variedade de modalidades de AF e suas correspondências em METs. O American College of Sport Medicine sugere que MET seja empregado para expressar o gasto energético, facilitando a prática clínica e comparações entre estudos.

Os benefícios da prática de AF e de exercícios são inúmeros, tanto orgânicos como psicológicos, prevenindo a ocorrência de uma série de doenças e determinando a qualidade de vida. Em indivíduos com DM, esses efeitos assumem importância ainda maior, considerando suas ações sobre o processo inflamatório, RI, metabolismo glicídico e lipídico e hemodinâmica.

Vários aspectos do DM1 e do DM2 necessitam ser considerados ao gerenciar essa prática. Em especial, indivíduos diabéticos que utilizam insulina precisam ser bem orientados quanto ao risco de hipoglicemia imediata ou tardia. O monitoramento por glicemia capilar, antes, durante e após AF ou exercício minimiza o risco de hipoglicemia e hiperglicemia em resposta a essa prática. Além disso, o rastreamento de complicações crônicas, incluindo a avaliação do risco cardiovascular, é essencial, pois pode contraindicar certos tipos de exercícios.

Indivíduos diabéticos devem acumular ao menos 30 minutos de AF moderada na maioria dos dias da semana. A associação de exercícios aeróbios a exercícios de resistência mostra os melhores resultados. Tanto aqueles com DM1 como aqueles com DM2 terão benefícios metabólicos a partir da adoção da prática rotineira de AF, especialmente quando associada a hábitos alimentares saudáveis e adesão ao tratamento medicamentoso. Portadores de DM2 apresentam risco cardiovascular elevado, de modo que a atenção ao esquema terapêutico deve ser completa, uma vez que AF exclusivamente pode não ser capaz de aumentar sua sobrevida.

**Quadro 9.2.** American Heart Association Scientific Statement sobre exercício para indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 e nível de evidência

Tipo de exercício	Frequência	Intensidade	Duração	Classe e nível de evidência
Cardiorrespiratório (atividades de músculos grandes)	3 a 7 dias/semana	Moderada	150 minutos/semana	1 (A)
Cardiorrespiratório (atividades de músculos grandes)	3 dias/semana	Alta	90 minutos/semana	1 (A)
Resistência (grupo de músculos grandes, exercícios de múltiplas articulações)	3 dias/semana	Moderada a alta: 2 a 4 séries de 8 a 10 repetições com peso que não pode ser levantado > 8 a 10 vezes, com 1 a 2 minutos de repouso entre as séries		1 (A)

Adaptado de Marwick TH, et al., 2009.

**Quadro 9.3.** Valores de equivalentes metabólicos para as atividades físicas classificadas como de leve, moderada ou de vigorosa intensidade

Muito leve/leve (< 3 METs)	Moderada (3 a 5,9 METs)	Vigorosa (≥ 6 METs)
<p><b>Andar</b> Andar devagar pela casa, loja ou escritório = 2</p> <p><b>Domicílio e ocupação</b> Em pé, realizando trabalho leve, como fazer a cama, lavar a louça, passar roupas, preparar comida ou balconista = 2 a 2,5</p> <p><b>Lazer e esportes</b> Artes e ofícios, jogar cartas = 1,5 Bilhar = 2,5 Passeios de barco mecanizado = 2,5 Críquete = 2,5 Dardos = 2,5 Pesca – sentado = 2,5 Tocar instrumentos musicais = 2 a 2,5</p>	<p><b>Andar</b> Caminhada a 4,8 km/h = 3 Andar muito rápido (6,4 km/h) = 5</p> <p><b>Domicílio e ocupação</b> Limpeza pesada – lavagem de janelas, carro, garagem = 3 Varrer pisos, aspirar, esfregar = 3 a 3,5 Carpintaria = 3,6 Transporte e empilhamento de madeira = 5,5 Cortar grama = 5,5</p> <p><b>Lazer e esportes</b> Badminton – recreativo = 4,5 Basquete – arremesso livre = 4,5 Dança – baile lento = 3; festas com ritmos rápidos = 4,5 Pesca movimentando-se = 4 Golfe = 4,3 Barco a vela com vento, surfe = 3 Tênis de mesa = 4 Tênis = 5 Voleibol – não competitivo = 3 a 4</p>	<p>Caminhando rápido ou correndo; andando grandes distâncias, em ritmo rápido (7,2 km/h) = 6,3 Andar/caminhar em ritmo moderado ou com peso (4,5 kg) = 7 Caminhar com inclinação e sobrecarga (4,5 a 19,5 kg) = 7,5 a 9 Correr a 8 km/h = 8 Correr a 9,7 km/h = 10 Correr a 11,3 km/h = 11,5</p> <p><b>Domicílio e ocupação</b> Trabalhar com pá de areia, carvão = 7 Transportar cargas pesadas, como tijolos = 7,5 Agricultura pesada, como trabalhar com feno = 8 Trabalhar com pá, escavando valas = 8,5</p> <p><b>Lazer e esportes</b> Jogo de basquete = 8 Bicicleta fixa – esforço leve (16,1 a 19,3 km/h) = 6 Bicicleta fixa – esforço moderado (19,3 a 22,5 km/h) = 8; rápido (22,5 a 25,7 km/h) = 10 Esquiar <i>cross-country</i>: lento (4 km/h) = 7; veloz (8 a 12,7 km/h) = 9 Futebol – casual = 7; competitivo = 10 Natação – lazer = 6; moderada/vigorosa = 8 a 11 Tênis = 8 Voleibol competitivo = 8</p>

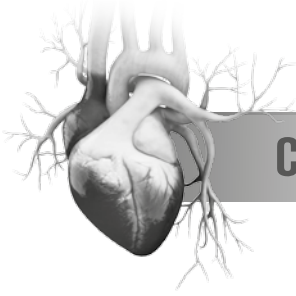
**Observação:** valores de MET podem variar substancialmente de indivíduo para indivíduo durante a natação, com habilidades diferentes.

Adaptado de Ainsworth BE, *et al.*, 2000.

## Bibliografia recomendada

1. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(Suppl 9):S498-504.
2. American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(Suppl 1):S58-62.
3. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(10):e146-e603.

4. Berger M, Berchtold P, Cuppers HJ, Drost H, Kley HK, Muller WA, et al. Metabolic and hormonal effects of muscular exercise in juvenile type diabetics. *Diabetologia*. 1977;13:355-65.
5. Butler EN, Evenson KR. Prevalence of physical activity and sedentary behavior among stroke survivors in the United States. *Top Stroke Rehabil*. 2014;21(3):246-55.
6. Church TS, Blair SN, Cocroham S, Johannsen N, Johnson W, Kramer K, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304(20):2253-62.
7. Cocks M, Shaw CS, Shepherd SO, Fisher JP, Ranasinghe AM, Barker TA, et al. Effect of resistance training on microvascular density and eNOS content in skeletal muscle of sedentary men. *Microcirculation*. 2014;21(8):738-46.
8. Colberg SR, Albright AL, Blissmer BJ, Braun B, Chasan-Taber L, Fernhall B, et al. Exercise and type 2 diabetes: American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Exercise and type 2 diabetes*. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(12):2282-303.
9. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2065-79.
10. Dubé MC, Lavoie C, Galibois I, Weinsagel SJ. Nutritional strategies to prevent hypoglycemia at exercise in diabetic adolescents. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44(8):1427-32.
11. Fuchsjäger-Mayrl G, Pleiner J, Wiesinger GF, Sieder AE, Quittan M, Nuhr MJ, et al. Exercise training improves vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1795-801.
12. Herder C, Peltonen M, Koenig W, Sütffels K, Lindström J, Martin S, et al. Anti-inflammatory effect of lifestyle changes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia*. 2009;52(3):433-42.
13. Kirk SE. Hypoglycemia in athletes with diabetes. *Clin Sports Med*. 2009;28(3):455-68.
14. Kourtoglou GI. Insulin therapy and exercise. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93 Suppl 1:S73-7.
15. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 2002;347(19):1483-92.
16. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(2):145-54.
17. Marwick TH, Hordern MD, Miller T, Chyun DA, Berton AG, Blumenthal RS, et al. Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association *Circulation*. 2009;30;119(25):3244-62.
18. Mora-Rodriguez R, Ortega JF, Hamouti N, Fernandez-Elias VE, Cañete Garcia-Prieto J, Guadalupe-Grau A, et al. Time-course effects of aerobic interval training and detraining in patients with metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(7):792-8.
19. Oliveira JEP, Foss-Freitas MC, Montenegro Jr. RM, Vencio S, editors. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018*. São Paulo: Clannad; 2017.
20. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, et al. Physical activity and public health: A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*. 1995;273:402-7.
21. Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev*. 2013;93(3):993-1017.
22. Shugart C, Jackson J, Fields KB. Diabetes in sports. *Sports Health*. 2010;2(1):29-38.
23. Slentz CA, Bateman LA, Willis LH, Shields AT, Tanner CJ, Piner LW, et al. Effects of aerobic vs. resistance training on visceral and liver fat stores, liver enzymes, and insulin resistance by HOMA in overweight adults from STRR IDE AT/RT. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;301(5):E1033-9.
24. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. The President's Council on Physical Fitness and Sports. *Physical activity and health: a report of the Surgeon General*. Washington, DC: U.S. Government Publishing Office; 1996.
25. Vissers D, Hens W, Taeymans J, Baeyens JP, Poortmans J, Van Gaal L, et al. The effect of exercise on visceral adipose tissue in overweight adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(2):e56415.
26. Watkins LL, Sherwood A, Feinglos M, Hinderliter A, Babyak M, Gullette E, et al. Effects of exercise and weight loss on cardiac risk factors associated with syndrome X. *Arch Intern Med*. 2003;163(16):1889-95.
27. World Health Organization [Internet]. Fact sheets; [about 4 screens]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs385/en/#>.



## Capítulo 10

# Sulfonilureias e acarbose: tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2

Antonio Carlos Lerario  
Josivan Gomes de Lima  
Lucia Helena Coelho Nobrega  
Gabriela Polisel Gonçalves

### Introdução

O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), cuja prevalência está aumentando em quase todo o mundo de forma contínua e em proporções epidêmicas, representa um importante fator de morbimortalidade. Seu mau controle pode levar a complicações crônicas micro e macrovasculares; dessa maneira, faz-se necessário, dentre outros, o devido controle metabólico.

As sulfonilureias foram os primeiros antidiabéticos orais a serem descritos e vêm sendo utilizadas no tratamento do DM2 desde os anos 1950. Podem ser classificadas como de 1ª ou 2ª geração, de acordo com a época do surgimento e sua capacidade hipoglicêmica. Seu mecanismo de ação envolve o estímulo da secreção de insulina pela célula betapancreática, por isso são consideradas secretagogos. Como estimulam apenas a secreção da insulina, mas não a sua síntese, são indicadas apenas para pacientes que ainda tenham alguma capacidade funcional das células beta. Efeitos aumentando a quantidade de receptores insulínicos e até mesmo em nível pós-receptor têm sido sugeridos por alguns autores.

Apesar de as novas classes de medicamentos antidiabéticos terem sido recentemente disponibilizadas, dois agentes farmacológicos de vários anos (metformina e inibidores da alfa-glicosidase) continuam a ser utilizados, em razão de sua comprovada eficácia e segurança.

### Sulfonilureias

#### Definição

Essa classe de medicação contém um núcleo ácido sulfônico-ureia que, por meio de substituições químicas, pode dar origem a novos agentes com ações similares, porém com potência distinta. Dessa forma, são definidas como sulfonilureias de 1ª e de 2ª geração.

As sulfonilureias de 1ª geração foram as primeiras a surgirem e são representadas pela clorpropamida, tolbutamida e acetoxamida, embora apenas a primeira esteja disponível para comercialização no Brasil.

A glipizida, a glibenclamida, a gliclazida e a glimepirida são classificadas como sulfonilureias de 2ª geração e possuem estruturas químicas e potência similares. Atualmente, são as sulfonilureias mais utilizadas e mais seguras. Alguns autores classificam a glimepirida como sulfonilureia de 3ª geração.

Comumente, são metabolizadas pelo fígado e têm seus metabólitos excretados pelos rins, no caso das de 2ª geração, parcialmente excretadas na bile. Em geral, seus metabólitos são pouco ativos ou até mesmo inativos, exceto na acetoxamida, em que o metabólito é mais ativo que o fármaco de origem.

### Mecanismo de ação

As sulfonilureias atuam diretamente nas células betapancreáticas, estimulando a liberação de insulina basal e pós-prandial, de forma indireta diminuem a produção hepática de glicose e, por meio da redução dos níveis glicêmicos, melhoram a glicotoxicidade e, conseqüentemente, a ação da insulina.

Nas células betapancreáticas, estão presentes os canais de potássio ATP-sensíveis que regulam a secreção de insulina. Esses canais são compostos por quatro cópias de duas das seguintes subunidades: a subunidade regulatória (SUR1), que se liga à adenosina trifosfato (ATP) e adenosina difosfato (ADP) e constitui o sítio de ligação das sulfonilureias, e a subunidade do canal de potássio Kir6,2 (Figura 10.1).

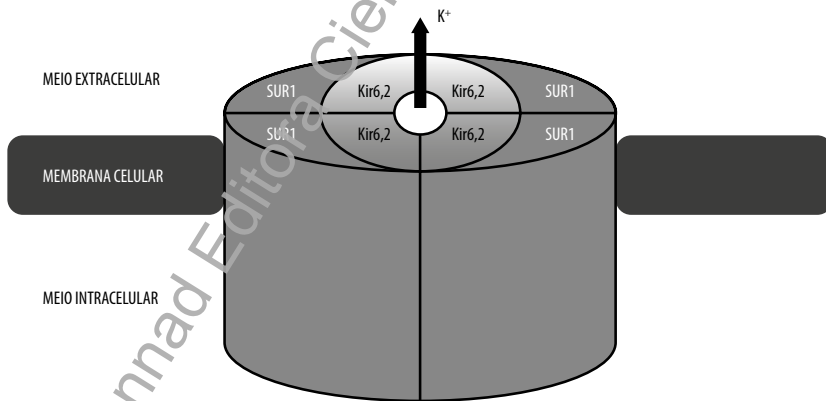


Figura 10.1. Canal de potássio ATP-sensível presente na célula betapancreática. É composto por quatro subunidades SUR1 (sítio de ligação de ATP, ADP e sulfonilureia) e quatro subunidades Kir6,2 (canal de potássio). Durante o jejum, permanece aberto, permitindo a saída de potássio da célula. Após a alimentação, com o aumento da glicose dentro da célula, esse canal se fecha, aumentando o potássio intracelular, o que provoca a despolarização celular (acontece também após a ligação da sulfonilureia na subunidade SUR1)

Adaptada de Dunne MJ et al., 1999.

Durante o jejum, esses canais de potássio permanecem abertos, permitindo a saída do potássio da célula betapancreática, ao passo que, no período pós-prandial, em que ocorre a elevação da glicose plasmática, haverá o transporte dessa glicose para o interior da célula por meio do transportador GLUT2 (molécula específica transportadora da glicose); então, a glicose será fosforilada pela glicoquinase e metabolizada na mitocôndria. A ATP e a ADP fecharão esse canal de potássio ATP-sensível, levando a aumento da concentração de potássio no interior da célula e consequente despolarização celular. Concomitantemente, haverá a abertura dos canais de cálcio na membrana celular, possibilitando o influxo de cálcio para o interior da célula, o que resulta em deslocamento dos grânulos de insulina para a superfície da célula betapancreática e sua exocitose.

As sulfonilureias, então, agem ligando-se às subunidades SUR1, promovendo o fechamento dos canais de potássio por meio das subunidades Kir6,2, levando a despolarização celular. Seguem-se a entrada de cálcio para o interior da célula e a consequente exocitose dos grânulos de insulina pré-formados (Figura 10.2).

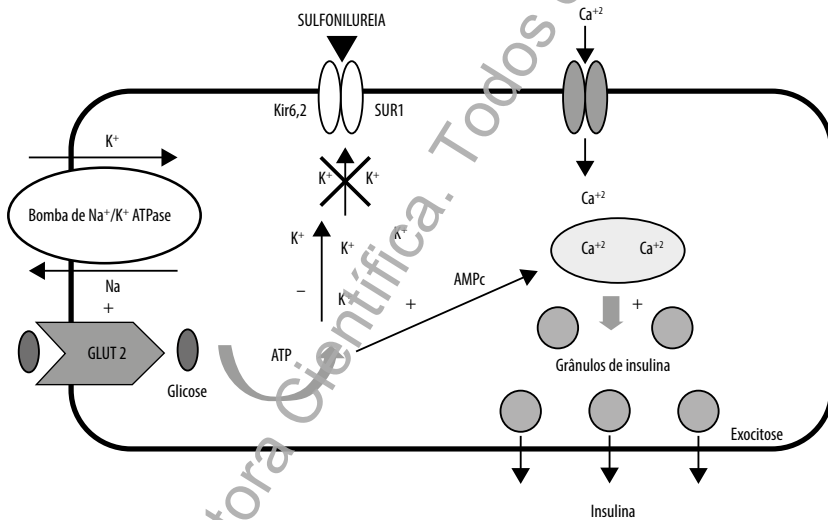


Figura 10.2. Mecanismo de ação das sulfonilureias através do canal de potássio ATP-sensível das células betapancreáticas. A sulfonilureia se liga a subunidade SUR1 do receptor, impedindo a saída de potássio e aumentando-o intracelularmente, o que provoca a despolarização celular. Tal despolarização promove o influxo de cálcio que estimulará a exocitose dos grânulos de insulina pré-formados (semelhante ao que ocorre fisiologicamente quando a glicose entra na célula, gerando ATP)

Adaptada de Aittoniemi J, et al., 2009.

## Classificação

Sulfonilureias de 1ª geração

Tolbutamida e acetoexamida

São pouco utilizadas atualmente e não estão disponíveis para comercialização no Brasil.

### Clorpropamida

É menos eficaz do que as demais sulfonilureias de 2ª geração. Tem meia-vida de 32 horas, e a sua ação pode perdurar até 60 horas, o que acarreta maior risco de hipoglicemia, principalmente em idosos que já tenham comprometimento da função renal. Sua metabolização é principalmente hepática, sendo que 30% da medicação ingerida é excretada intacta pelos rins. O principal efeito colateral, como já citado, é a hipoglicemia, mas pode causar também rubor facial (se associado ao consumo de bebidas alcoólicas – efeito Antabuse®), icterícia colestática, se administrada em doses superiores a 500 mg/dia, e retenção hídrica com consequente hiponatremia em razão da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (ADH) e interferência na sua ação. Por sua menor potência terapêutica e maior risco de hipoglicemias graves, seu uso não está mais sendo recomendado. No estudo UKPDS, com o uso dessa medicação, mesmo alcançando o controle glicêmico adequado, houve menor redução no risco de retinopatia, e foi necessário o uso de anti-hipertensivos mais frequentemente, devido à piora dos níveis tensionais. A dose máxima recomendada é de 500 mg/dia, e a apresentação se dá em comprimidos de 250 mg.

### Sulfonilureias de 2ª geração

#### Glibenclamida (gliburida)

É administrada, preferencialmente, em dose única matinal, mas pode ser administrada 2 vezes ao dia. Seu tempo de ação é de 16 a 24 horas, sendo metabolizada no fígado em metabólitos com baixa atividade hipoglicêmica, mas que são relevantes em casos de comprometimento da função renal, visto que sua excreção ocorre 50% pela urina e 50% pela bile. Habitualmente, os pacientes que são bons respondedores ao uso da glibenclamida o fazem com doses de 10 mg/dia, contudo o aumento da dose acima de 10 mg, em geral, não acarreta melhores resultados.

Está disponível, também, na formulação micronizada e em associação à metformina, o que melhora sua biodisponibilidade e possibilita a associação de duas medicações em um mesmo comprimido.

Seu principal efeito colateral é a hipoglicemia. Não é recomendada a pacientes com insuficiência hepática ou renal em razão do aumento no risco de hipoglicemias. Em idosos, recomenda-se cautela, pelo maior risco de hipoglicemia, mesmo em doses menores, e pela maior probabilidade de comprometimento da função renal. A dose máxima recomendada é de 20 mg/dia, e a apresentação, em comprimidos de 5 mg.

#### Glipizida

Recomenda-se o uso 30 minutos antes do desjejum, o que retarda sua absorção, com o objetivo de obter um efeito máximo na redução da hiperglicemia pós-prandial. Nos Estados Unidos, está disponível também em uma formulação de liberação mais lenta.

É metabolizada em produtos inativos no fígado, e uma pequena parte é excretada intacta na urina. Sua meia-vida é de aproximadamente 2 a 4 horas, o que lhe confere maior segurança no uso em idosos. A dose máxima recomendada é de 20 mg/dia, mas pode ser utilizada até 40 mg/dia, porém com benefício adicional reduzido. A apresentação é feita em comprimidos de 5 mg.

#### Gliclazida

É metabolizada no fígado, com metabólitos desprovidos de efeito hipoglicemiante e excreção predominantemente renal (80%). No estudo ADVANCE, foi avaliado o efeito do controle

glicêmico intensivo com o uso de gliclazida MR na redução das complicações micro e macrovasculares (infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral ou morte por causas cardiovasculares). Observou-se que o controle intensivo reduziu a incidência combinada dos eventos micro e macrovasculares em 10%, entretanto, em um acompanhamento médio de 5 anos, a redução na taxa de eventos macrovasculares no grupo tratado intensamente não foi significativa. Houve redução significativa (21%) do risco para nefropatia diabética.

O estudo GUIDE comparou pacientes com DM2 em uso de gliclazida MR ou glimepirida, observando que ambas as medicações foram eficazes na melhora dos níveis glicêmicos; contudo, no grupo que usou gliclazida, houve menos episódios de hipoglicemia quando comparada à glimepirida.

Tem apresentação em comprimidos de 80 mg (formulação com meia-vida curta e tempo de ação de 12 a 24 horas, utilizada 2 vezes ao dia) e comprimidos de 30 ou 60 mg (formulação MR, liberação lenta, em dose única diária). A dose máxima recomendada é de 120 mg/dia (liberação lenta).

### Glimepirida

É metabolizada no fígado em metabólitos relativamente inativos, e sua eliminação é renal (60%) e pelas fezes (40%). É a sulfonilureia mais recente disponível e, juntamente com a gliclazida MR, difere das mais antigas por uma taxa de associação e dissociação mais rápida com o receptor da insulina, o que possibilita uma liberação mais rápida de insulina e menor duração da sua ação. Alguns autores a consideram sulfonilureia de 3ª geração.

A dose máxima recomendada é de 8 mg/dia, devendo ser tomada em dose única diária. Apresenta-se em comprimidos de 1, 2, 3, 4 e 6 mg, bem como em combinação com a metformina 2 mg/1.000 mg e 4 mg/1.000 mg.

### Indicações

As sulfonilureias estão indicadas para uso em pacientes com DM2 que ainda tenham alguma função de célula betapâncreática e que não tenham obtido um bom controle glicêmico com as modificações do estilo de vida e/ou não estejam apresentando um bom controle com outra classe de medicação. Podem ser utilizadas de forma isolada ou em associação a outras classes de antidiabéticos orais, sendo mais frequentemente utilizadas em combinação com metformina.

Recomenda-se que se associe a sulfonilureia à terapêutica do paciente que se encontra na fase em que já existe um comprometimento da secreção da insulina, ao passo que, na fase em que há predomínio de resistência insulínica, obesidade e hiperglicemia discreta, recomendam medicamentos que não aumentem a secreção de insulina e propiciem perda de peso.

### Eficácia clínica

As sulfonilureias mostram-se eficazes no controle glicêmico em 70 a 80% dos pacientes diabéticos e podem atingir uma redução de 60 a 70 mg/dL na glicemia de jejum e de 1 a 2% da hemoglobina glicada (HbA1c). São consideradas medicamento oral que reduz mais rapidamente os níveis glicêmicos. Entretanto, como são secretagogas, podem



causar exaustão da célula beta mais rapidamente, sendo necessária a associação de um segundo fármaco, como visto no estudo ADOPT.

O tratamento deve ser iniciado em dose menor, reavaliada e aumentada se necessário, até que se obtenha o controle glicêmico desejado. A maioria dos pacientes atinge o controle adequado com uma dose em torno de 50 a 70% da dose máxima recomendada. A terapia deve ser mantida enquanto estiver sendo eficaz no controle, visto que, com o passar do tempo de doença, ocorrerá uma diminuição da eficácia em razão da falência progressiva de células betapancreáticas. Essa falência pancreática secundária ocorre em uma velocidade em torno de 4% ao ano; sendo assim, com 10 anos de doença, 50% dos pacientes diabéticos já terão falência pancreática secundária, sendo necessária a associação de outros medicamentos, orais ou injetáveis.

No estudo UKPDS, em que se comparou o efeito do controle glicêmico intensivo com sulfonilureia (clorpropamida, glibenclamida ou glipizida) ou insulina *versus* tratamento convencional, avaliando-se o risco de complicações micro e macrovasculares em pacientes com DM2, observou-se que o controle intensivo tanto com sulfonilureia como com insulina diminuiu o risco de complicações microvasculares, o que não foi observado para as macrovasculares. O grupo com controle intensivo teve um risco maior para hipoglicemia.

Quando avaliada a relação entre os níveis de HbA1c e eventos cardiovasculares no DM2 (no estudo ACCORD), observou-se que, no grupo com controle glicêmico intensivo, no qual cerca de 50% usavam algum tipo de sulfonilureia, houve aumento da mortalidade e redução não significativa do risco de eventos cardiovasculares maiores quando em comparação com a terapia convencional.

O estudo VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) avaliou o controle da glicose e de complicações cardiovasculares em militares com DM2 que utilizavam a combinação de dois medicamentos (metformina e rosiglitazona se índice de massa corporal [IMC] > 27, ou glimepirida e rosiglitazona se IMC < 27). Nesse estudo, não houve diferença significativa entre os grupos quando se avaliaram eventos cardiovasculares maiores, taxa de morte por qualquer causa ou complicações microvasculares, exceto para a progressão da microalbuminúria ( $p = 0,01$ ).

O ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) foi um estudo desenhado para comparar a durabilidade do controle glicêmico com rosiglitazona, metformina ou glibenclamida (gliburida) em monoterapia. Os resultados mostraram que o grupo da glibenclamida foi o que teve o pior resultado; o tratamento inicial com rosiglitazona reduziu o risco de falência da monoterapia em 32%, comparada a metformina ( $p < 0,001$ ), e em 63% comparada a glibenclamida ( $p < 0,001$ ) em 5 anos. A rosiglitazona também atrasou significativamente a progressão da perda do controle glicêmico mensurado por glicemia de jejum e HbA1c, sendo a redução da perda do controle glicêmico de 34% comparada à metformina ( $p = 0,002$ ) e 64% comparada à glibenclamida ( $p < 0,001$ ). A HbA1c se manteve < 7% durante 60 meses com a rosiglitazona, comparada a 45 meses com a metformina e 33 meses com a glibenclamida. Houve, ainda, melhora significativa da sensibilidade à insulina com o uso da rosiglitazona, quando comparada aos outros dois fármacos estudados ( $p < 0,001$  em 4 anos), e redução da perda de função da célula beta com  $p = 0,02$  para metformina e  $p < 0,001$  para a glibenclamida.

### **Efeitos colaterais**

Os efeitos colaterais das sulfonilureias geralmente são leves e reversíveis com a suspensão da terapia, que ocorre em uma frequência relativamente baixa, em torno de 2 a 5%.

### *Hipoglicemia*

A hipoglicemia é considerada o principal efeito colateral dessa classe de medicação e ocorre mais comumente com a glibenclamida e clorpropamida, ao passo que a glimepirida e a gliclazida são mais seguras. O estudo UKPDS mostrou uma taxa de hipoglicemia de 0,1% com dietoterapia isolada, 0,4% com a clorpropamida, 0,6% com a glibenclamida e 2,3% com a insulino-terapia. Já no estudo GUIDE, a taxa de hipoglicemia foi 50% menor com a gliclazida MR quando comparada à glimepirida. Esse menor risco de hipoglicemia com a gliclazida MR foi observado também no estudo ADVANCE, mesmo no grupo do controle glicêmico intensivo.

O risco maior de hipoglicemia acontece, principalmente, em pacientes idosos, que tenham algum comprometimento hepático e/ou renal, não realizam as refeições adequadamente (horários e/ou quantidades inadequados), se a dose for excessiva e após atividade física mais intensa.

A hipoglicemia induzida pelas sulfonilureias deve ser prontamente revertida com a ingestão de alimentos, caso ela seja leve e o paciente tenha condições de ingeri-los, e com infusão venosa de glicose nos casos mais graves. Nesses casos, o paciente deve ser observado na unidade de saúde por, no mínimo, 24 horas, visto que o tempo de circulação do medicamento é grande e, por isso, aumenta o risco de hipoglicemias recorrentes.

### *Ganho de peso*

O ganho de peso também está relacionado ao uso das sulfonilureias por aumentar a secreção de insulina, que, por ser lisogênica, promove o ganho de peso. Esse dado foi observado em vários estudos e se mostra menos intenso quando a sulfonilureia é utilizada em associação a acarbose ou metformina, que possibilitam a perda de peso. Foi observado um ganho de peso de aproximadamente 7% nos tratados com sulfonilureia no estudo UKPDS (em torno de 2,6 kg com a clorpropamida e 1,7 kg com a glibenclamida).

Outros efeitos colaterais conhecidos, porém menos comuns, são a retenção hídrica e a hiponatremia dilucional (devido ao efeito na ação e na secreção do ADH), efeito Antabuse®-similar (rubor facial e cefaleia após a ingestão de bebida alcoólica em 15% dos pacientes tratados com clorpropamida), reações cutâneas (exantema, fotossensibilidade, púrpura, dermatite e síndrome de Stevens-Johnson), gastrintestinais (náuseas, vômitos e icterícia colestática) e hematológicas (trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose e anemia hemolítica).

## **Segurança e tolerabilidade**

### *Risco cardiovascular*

A hipoglicemia é um evento de risco aos pacientes com diabetes e que deve ser evitado; porém, quanto mais rigoroso for o controle glicêmico, maior será o risco de esse evento ocorrer. Estudos documentam que a hipoglicemia está bastante relacionada com aumento no risco cardiovascular. Pode provocar alterações na frequência cardíaca, no intervalo ST, aumento do intervalo QT, fusão das ondas T e U e diminuição do pico da onda T. Todas essas alterações na condução elétrica cardíaca predispoem a arritmias, que podem levar a óbito durante episódios de hipoglicemia. Estão sendo estudados dispositivos capazes de detectar a hipoglicemia silenciosa a partir das alterações na condução cardíaca pela monitorização

eletrocardiográfica, porém ainda são necessários mais estudos para que se introduzam esses métodos na prática clínica.

O estudo TOSCA.IT foi um estudo multicêntrico que avaliou os efeitos em longo prazo do uso de sulfonilureias (glimepirida, gliclazida ou glibenclamida) em comparação à pioglitazona. Foram acompanhados 3.028 pacientes diabéticos tipo 2 durante uma mediana de 57 meses, não havendo diferença entre os grupos em relação ao risco de morte por todas as causas, acidente vascular cerebral ou infarto agudo do miocárdio não fatais ou revascularização coronariana urgente (HR = 0,96; IC 95% = 0,74-1,26; p = 0,79). Entretanto, como esperado, houve mais hipoglicemias no grupo das sulfonilureias (34% *versus* 10%, p < 0,0001).

#### *Ganho de peso*

Sabe-se que a obesidade é um fator fisiopatológico importante do DM2. Assim, o potencial incremento no peso causado pelas sulfonilureias vai de encontro às metas terapêuticas do paciente com diabetes, já que podem, posteriormente, levar a um consequente aumento da resistência insulínica.

#### *Pré-condicionamento isquêmico*

O objetivo do pré-condicionamento isquêmico é tornar o coração menos sensível e vulnerável a um evento isquêmico posterior. Na musculatura e nos vasos cardíacos, também estão presentes os canais de potássio ATP-sensíveis, que se abrem em resposta a uma hipóxia, resultando em saída de potássio na célula e entrada de cálcio, com consequente vasodilatação. Esses canais abertos no miocárdio são protetores contra isquemia. Estudos sugeriram que as sulfonilureias, da mesma forma que agem na célula beta, poderiam interferir na abertura dos canais de potássio ATP-sensíveis no miocárdio, comprometendo a resposta de vasodilatação e adaptação miocárdica secundária a uma isquemia, mesmo com a subunidade SUR do sistema cardiovascular, tendo menor afinidade pela sulfonilureia do que a célula beta.

Essa diferença na afinidade pelos receptores se deve ao fato de que genes distintos codificam a subunidade SUR e Kir dos receptores presentes no coração e nas células beta. No sistema cardiovascular, estão presentes as subunidades Kir6,2 ou Kir6,1, sendo no miocárdio o Kir6,2/SUR2A e na musculatura lisa vascular, o Kir6,1/SUR2B. Na célula beta, estão Kir6,2 e SUR1A. A glibenclamida, a glimepirida e a repaglinida bloqueiam com alta afinidade e se desligam menos facilmente das subunidades Kir6,2/SUR1 e Kir6,1/SUR2A, porém apenas a glibenclamida demonstrou maior afinidade aos receptores cardiovasculares capazes de comprometer essa resposta adaptativa do pré-condicionamento isquêmico. Acredita-se que a inibição do Kir6,2/SUR1 ocorra com alta afinidade por gliclazida, tolbutamida e meglitinida, porém elas têm baixa afinidade para bloquear o Kir6,2/SUR2, o que as torna mais betaseletivas.

Um estudo realizado para avaliar a interferência das sulfonilureias no pré-condicionamento isquêmico cardíaco mostrou que a glibenclamida pode bloquear essa resposta, porém são necessários melhores estudos para confirmar esse achado. Estudos publicados recentemente afirmam que as sulfonilureias mais novas são melhores do que as mais antigas em inalterar o pré-condicionamento isquêmico. A gliclazida se mostrou mais benéfica por provocar diminuição da oxidação do LDL e aumento na capacidade oxidante plasmática total, além de efeito de redução da massa ventricular esquerda. Mais estudos são necessários para docu-

mentar a interferência das sulfonilureias no pré-condicionamento isquêmico, bem como o grau de comprometimento causado por cada tipo de medicação dessa classe.

### **Contraindicações**

As sulfonilureias são contraindicadas na gravidez e na lactação, a pessoas com diabetes tipo 1, pacientes com infecções severas, estresse ou trauma, história progressa de reação adversa com o uso de sulfonilureias ou similares, pacientes com risco aumentado de hipoglicemia severa (presença de insuficiência renal e/ou hepática) e pacientes em vigência de complicações hiperglicêmicas agudas, como a cetoacidose diabética e o estado hiperosmolar não cetótico. Maiores cuidados são necessários com idosos e pacientes em que um evento hipoglicêmico acarretaria maior morbimortalidade, como portadores de doença arterial coronariana.

Estudos sugerem que aquelas com diabetes gestacional que não obtiveram o controle glicêmico adequado apenas com dieta poderiam ser boas respondedoras à terapia com glibenclamida, pois esse medicamento tem passagem transplacentária limitada, o que evita maiores complicações para a gestante e para o feto. No entanto, apesar desses estudos, nenhuma sulfonilureia está indicada no tratamento do diabetes gestacional.

Inibidores das enzimas alfa-glicosidases

### **Definição**

As alfa-glicosidases (maltase, dextranase, glicoamilase e sucrase) são enzimas presentes na mucosa do aparelho digestivo delgado, que desempenham uma função importante na quebra intraluminal de carboidratos complexos em monossacarídeos, como a glicose, que é absorvida através da parede do tubo digestivo para a circulação, elevando os níveis glicêmicos pós-alimentares. Visando reduzir os picos glicêmicos pós-alimentares, alguns fármacos inibidores da alfa-glicosidase, como a acarbose, o miglitol e a voglibose, foram desenvolvidos para o uso clínico. A acarbose, a única utilizada dentre esses medicamentos no Brasil, é um pseudotetrassacarídeo natural derivado de caldo de cultura de *Actinoplanes strain SE50*, que possui uma eficiente ação inibitória das alfa-glicosidases nas vilosidades em forma de escova na mucosa intestinal.

### **Mecanismo de ação**

Após a alimentação, a acarbose bloqueia a hidrólise de oligo e dissacarídeos em monossacarídeos, predominantes na metade superior do intestino delgado, com efeito entre 4 e 6 horas. Como consequência, a absorção de polissacarídeos é retardada e passa a ser feita em partes mais posteriores do intestino. A acarbose tem maior afinidade pela glicoamilase e pela sucrase, inibindo a ação dos carboidratos mais comuns e abundantes da nossa dieta, os amidos e a sacarose, que correspondem a quase 90% dos carboidratos ingeridos. Sua afinidade pela isomaltase é pequena e quase nula em relação às beta-glicosidases, como a lactose, e não tem efeito direto na absorção da glicose. No início do tratamento com acarbose, pode ser observado o aparecimento de carboidratos no cólon, que podem resultar no aumento da fermentação bacteriana relacionada à presença de efeitos

adversos gastrintestinais, principalmente flatulência e amolecimento das fezes. Por essa razão se sugere que se inicie o tratamento em doses baixas, aumentando gradativamente até as doses preconizadas, com o intuito de minimizar os eventos gastrintestinais.

Os sintomas tendem a melhorar com o prolongamento do tempo de tratamento, por ocorrer um aumento adaptativo das alfa-glicosidases nas porções distais do intestino delgado. Descreve-se uma redução de carcinogênese de cólon com a inibição prolongada das alfa-glicosidases. A principal ação terapêutica da acarbose é a redução da glicemia pós-prandial, sugerida como importante fator associado às complicações cardiovasculares e relacionada ao controle glicêmico global. A terapia com acarbose reduz também a glicemia de jejum e a hiperinsulinemia, melhorando a sensibilidade à insulina nos tecidos-alvo, demonstrada por estudos feitos com *clamps* hiperglicêmicos. Após uma carga elevada de carboidratos, o aumento da glicemia pós-prandial é reduzido em aproximadamente 20% com o uso da acarbose (49 a 54 mg/dL) – essa redução é dependente da dose administrada, do nível de hiperglicemia e do tipo de carboidrato ingerido, sendo geralmente o efeito mais pronunciado quando se ingere amido em vez de sacarose.

### **Indicações**

Seu uso apresenta limitações devido ao pequeno efeito sobre o controle glicêmico e a HbA1c e aos efeitos colaterais de desconforto gastrintestinal. Com o surgimento de novas classes terapêuticas para o tratamento do diabetes, a acarbose vem sendo pouco utilizada no controle da doença.

### **Eficácia clínica**

A acarbose reduz a glicemia de jejum em 20 a 30 mg/dL, e a HbA1c, em 0,5 a 0,8%. Seu efeito inicia-se alguns minutos após a sua ingestão e pode perdurar por 3 a 5 horas. Além do retardo da absorção digestiva da glicose, são descritas ações secundárias que beneficiam o controle glicêmico pós-prandial, como o estímulo de incretinas e o GLP-1, que estimula a secreção pancreática de insulina, aumenta a saciedade e inibe a motilidade e a secreção gástrica. Também são descritas ações inibitórias na secreção do peptídeo inibitório gástrico e estimulantes da resposta da colecistoquinina e do neuropeptídeo YY, em resposta à dieta com carboidratos, e na redução do esvaziamento gástrico. Alguns estudos indicam que o uso contínuo da acarbose está associado a melhora da resistência à insulina e da tolerância à glicose, acompanhadas de redução do nível de triglicérides e da pressão arterial sistólica em pacientes com hipertensão moderada.

Menos de 2% da acarbose é absorvida e entra na circulação; a maioria fica no lúmen do trato intestinal. Alguns metabólitos resultantes da clivagem por bactérias intestinais podem ser absorvidos, mas geralmente são eliminados pelo rim em 12 a 24 horas. A pequena quantidade da acarbose que chega à circulação pode causar, raramente, uma insignificante redução da liberação de insulina estimulada pela glicose e pela sulfonilureia. Um estudo mais recente sugere que os efeitos dos inibidores da alfa-glicosidase teriam não apenas ação baseada no retardamento da digestão de carboidratos complexos, mas também efeito metabólico na fermentação colônica.

## Segurança e tolerabilidade da acarbose

Antes e depois do lançamento comercial da acarbose, foram realizados diversos estudos clínicos para avaliar sua eficácia e segurança tanto em monoterapia como em medicação inicial, bem como em associação a outros antidiabéticos orais ou à insulina.

Em metanálise usando o banco de dados da Cochrane, MEDLINE, EMBASE, Current Contents e LILACS, foram selecionados 30 estudos randomizados e controlados com placebo em pacientes com DM2, com duração mínima de 12 semanas, avaliando-se a eficácia do controle glicêmico, níveis de insulina e lipídios, peso, mortalidade, morbidade, além de outros efeitos colaterais.

Com relação ao controle glicêmico, quando comparados ao placebo, os pacientes que utilizaram acarbose reduziram os níveis de HbA1c em 0,77% (IC 95% = 0,64-0,90), em média. Nesses estudos, observou-se melhor resposta terapêutica nos pacientes que apresentavam níveis de HbA1c mais elevados e pior nos estudos com maior duração (> 24 semanas), como o UKPDS, cuja redução da HbA1c foi de apenas 0,19% no grupo que utilizou a acarbose. Em 28 estudos, observou-se redução média de 19,62 mg/dL (IC = 17,94-24,48) na glicemia de jejum e de 41,76 mg/dL (IC = 34,56-48,6) na glicemia pós-prandial. Em comparação ao grupo placebo, não foram observadas diferenças significativas de insulinemia basal e pós-prandial.

Quando comparada às sulfonilureias, a acarbose apresentou uma redução significativa de insulinemia de jejum (4,13  $\mu$ U/mL; IC 95% = 1,05-7,21) e de 22,2  $\mu$ U/mL (IC 95% = 13,6-30,7) na insulinemia pós-prandial (1 hora). Quanto aos efeitos sobre lipídios, observou-se efeito discreto (8,03 mg/dL) em triglicérides de significância limítrofe (IC 95% = 0-16;  $p = 0,06$ ). Não se observaram reduções significativas em relação ao IMC (0,17 kg/m<sup>2</sup>, IC 95% = 0,1-0,3), tendo, portanto, um efeito neutro ponderal. Quando comparado ao placebo, o uso da acarbose mostrou frequência significativamente maior de queixas gastrointestinais (OR = 3,37; RR = 1,43), efeito esse dose-dependente, mais evidenciado na dose máxima utilizada, de 300 mg/dia em três tomadas (OR = 8,31). Em termos práticos, doses superiores a 50 mg antes das principais refeições têm pouco benefício, considerando-se os efeitos colaterais que podem limitar a adesão dos pacientes ao tratamento.

O estudo de metanálise confirma a eficácia da acarbose em reduzir a glicemia de jejum e pós-prandial, a HbA1c e o IMC, observadas em outras revisões. Entretanto, quando comparados com alguns desses estudos, foi observado um efeito menos pronunciado apenas nos níveis de HbA1c e IMC e praticamente nenhum efeito nos níveis de triglicérides e insulinemia basal. Os autores atribuem essas discordâncias às diferenças nos critérios de inclusão, na presença de confundidores e na variabilidade posológica e de doses de cada um dos estudos.

Quando comparada aos demais antidiabéticos orais, a acarbose apresenta uma eficácia de redução dos níveis glicêmicos (avaliada pela HbA1c) semelhante ou discretamente inferior aos observados com os sensibilizadores de insulina, os secretagogos de insulina e os inibidores da enzima DPP-4. Contudo, a acarbose tem, como principal desvantagem, os efeitos intestinais e a sua posologia, que necessariamente exige várias tomadas ao dia antes das principais refeições.

Dois estudos mais recentes, incluindo um estudo observacional com 15 mil pacientes realizado na China, Taiwan, Oriente Médio, Marrocos, Polônia, Indonésia, Paquistão e Filipinas, com seguimento de 3 anos, apresentaram benefícios no controle glicêmico com vantagens específicas nos níveis de glicemia pós-prandial, variabilidade glicêmica e pouca fre-

quência de hipoglicemia e de ganho de peso. Os efeitos colaterais gastrintestinais foram leves em uma minoria de pacientes e diminuíram com o tempo de seguimento. Em outro estudo, quando em comparação ao uso de glibenclamida, os níveis de HbA1c foram semelhantes; todavia, foram observados menores níveis de hiperglicemia pós-prandial e menor variabilidade glicêmica quando utilizada a acarbose.

**Tratamento combinado**

*Acarbose com outros antidiabéticos orais*

Inúmeros estudos utilizaram a acarbose em associação a outros antidiabéticos orais, especialmente as sulfonilureias e a metformina (Tabela 10.1). Em revisão de metanálise avaliando 11 estudos clínicos realizados com pacientes com DM2, observou-se, em comparação ao placebo, uma redução média de 44,46 mg/dL na glicemia pós-prandial, 21,78 mg/dL na glicemia de jejum e 0,7% nos níveis de HbA1c. Lebowitz, em seu estudo, observou um efeito aditivo da acarbose para pacientes com DM2 em uso de metformina. Houve redução adicional de 0,7% nos níveis de HbA1c nos que já utilizavam metformina e de 0,85% nos que utilizavam a sulfonilureia.

Tabela 10.1. Redução de hemoglobina glicada e glicemia pós-prandial em estudos em longo prazo com acarbose em combinação com agentes hipoglicemiantes orais, sulfonilureias ou metformina

Estudo	Combinação	n	HbA1c			Redução (mg/dL)	Valor de p
			Redução (%)	Basal (%)	Valor de p		
Coniff <i>et al.</i>	SU	290	0,6	6,9	< 0,05	61,4	< 0,001
Holman <i>et al.</i>	MF	49	0,7	7,9	< 0,001	–	–
Rosenstock <i>et al.</i>	MF	84	0,65	8,5	< 0,01	32,6	< 0,0001
Chiasson <i>et al.</i>	MF	83	0,8	7,8	< 0,01	62,3	< 0,0001
Costa e Piñol	SU	65	0,8	9	< 0,05	63	< 0,01
Chiasson <i>et al.</i>	SU	103	0,9	8	< 0,002	45	< 0,001
Halimi <i>et al.</i>	MF	152	0,9	8,6	< 0,0001	45	< 0,0001
Lindstrom <i>et al.</i>	SU	72	0,9	10,10	< 0,002	48,6	< 0,001
Wilms e Ruge	SU	62	1	10,6	< 0,005	9,94	< 0,01
May	SU	164	1,3	10,6	< 0,0001	42,8	< 0,001
Holman <i>et al.</i>	SU	224	0,5	7,9	< 0,001	–	–

No estudo UKPDS, no protocolo de 3 anos com 122 pacientes randomizados para acarbose (dose máxima de 100 mg/dia) e placebo, foi observada redução adicional da HbA1c de 0,61% ( $p = 0,01$ ) quando associada a sulfonilureia e 0,7% ( $p = 0,17$ ) quando associada a metformina. Nos demais estudos relacionados na Tabela 10.1, observam-se, em relação ao placebo, reduções significativas da HbA1c e das glicemias basal e pós-prandial. Valores discretamente mais elevados de redução da HbA1c foram observados em pacientes que utilizavam sulfonilureia e doses mais elevadas de acarbose (300 mg/dia em três tomadas). Estudando 195 pacientes por 24 semanas, Kelley observou que, além de uma redução significativa da HbA1c ( $p < 0,001$ ) e das glicemias de jejum e pós-prandial ( $p < 0,001$ ), houve redução significativa dos triglicérides ( $p < 0,0133$ ). Em estudo comparativo com a vildagliptina, um inibidor da DPP-4, a acarbose mostrou efetividade similar na redução dos níveis glicêmicos e redução ponderal superior.

### *Acarbose com insulina*

Nos sete maiores estudos que investigaram pacientes com DM2 inadequadamente controlados com insulina, houve redução média adicional da HbA1c de 0,54%. No estudo UKPDS, 58 pacientes que receberam acarbose em adição à insulina mostraram redução da HbA1c de 0,28% ( $p < 0,011$ ) nos que utilizavam somente insulina basal e 0,73% ( $p < 0,005$ ) naqueles que usavam doses múltiplas de insulina. Em todos os estudos, foram observados graus variáveis de redução da HbA1c em comparação ao placebo; encontrou-se, em dois desses ensaios clínicos, significativa redução nas doses de insulina, cerca de 15 a 20%. Ensaios também evidenciaram que a associação de insulina e acarbose se acompanhou de redução nos eventos hipoglicêmicos noturnos, bem como maior redução dos níveis de HbA1c e insulinemia pós-prandial.

### *Efeitos colaterais*

O uso regular da acarbose tem se mostrado seguro, considerando-se que os eventos adversos se limitam aos sintomas gastrointestinais. Os efeitos sistêmicos são raros, em razão da baixa absorção intestinal da acarbose (1 a 2%) demonstrada por um estudo que utilizou 200 mg de acarbose marcada com isótopos radiativos.

No estudo aberto Protect (Precise Resolution of Optimal Titration to Enhance Current Therapies), que avaliou por 28 semanas pacientes com DM2, não adequadamente controlados com dieta ou sulfonilureias, o uso de acarbose foi acompanhado de baixo índice de efeitos adversos e redução dos episódios hiperglicêmicos nos que utilizavam sulfonilureias. Nos estudos de vigilância ao longo de 5 anos, não se observaram efeitos adversos fatais ou severos. A incidência de efeitos adversos foi de 4,7%, a maioria deles nos três primeiros meses de tratamento.

Ao contrário do que é observado com alguns antidiabéticos orais, como as sulfonilureias e as tiazolidinedionas, a acarbose não induz ganho de peso. Quando utilizada em associação às sulfonilureias, foi observado menor ganho de peso do que no grupo com uso isolado de sulfonilureia.

Um pequeno aumento no nível das transaminases foi descrito no tratamento com acarbose em doses maiores do que 100 mg em três tomadas diárias. Nos protocolos clínicos em que se utilizaram doses menores de acarbose (entre 50 e 100 mg/dia), os níveis de transaminases foram iguais aos do placebo.



Os principais efeitos adversos associados ao uso da acarbose são os gastrintestinais, que incluem a flatulência, a diarreia, o desconforto e a dor abdominal. Na maioria das vezes, os sintomas são de grau moderado e tendem a reduzir após 2 ou 3 semanas de tratamento, quando iniciado com doses baixas do medicamento. Em um estudo de segurança, observou-se que, enquanto 70% dos pacientes que iniciaram o tratamento com doses de 100 mg/dL em três tomadas ao dia apresentavam sintomas gastrintestinais, nos que introduziram a medicação em doses baixas, com aumento gradual até a dose final de 300 mg/dia, efeitos adversos ocorreram em 31% dos indivíduos. No estudo STOP-NIDDM, 13% daqueles com tolerância diminuída à glicose que utilizavam a acarbose abandonaram o protocolo por sintomas intestinais (flatulência 9%, diarreia 5% e dor abdominal 3%). De maneira geral, quando comparado a outros antidiabéticos orais, o uso da acarbose em monoterapia ou em tratamento combinado mostrou-se uma das formas de tratamento farmacológico mais seguras.

### ***Função dos inibidores da alfa-glicosidase para a prevenção do diabetes em pacientes com intolerância à glicose e glicemia de jejum alterada***

Uma revisão sistemática da literatura da biblioteca Cochrane procurou avaliar os efeitos da monoterapia com acarbose em indivíduos com tolerância diminuída à glicose ou com glicemia de jejum alterada. Visava analisar a eficácia para a prevenção do DM2. Foram selecionados somente cinco estudos, com pelo menos 1 ano de duração em comparação a outras formas de intervenção. Foram incluídos 2.381 pacientes, que tiveram o predomínio do estudo de Chiasson *et al.* de 2002. Portanto, não foi considerado propriamente um estudo de metanálise, em razão da limitação dos demais dados disponíveis. Os dados obtidos indicam que o uso da acarbose reduziu os níveis de HbA1c em 0,8%, de glicemia de jejum de 19,8 mg/dL e 41,4 mg/dL, bem como o desenvolvimento do diabetes tipo 2 (RR = 0,78; IC 95% = 0,68-0,90; NNT = 10) e dos eventos cardiovasculares (RR = 0,46; IC 95% = 0,26-0,66; NNT = 30). Entretanto, o desenho do estudo não foi inicialmente designado para avaliar os eventos cardiovasculares; logo, esses dados deverão ser confirmados por meio de novos estudos.

### **Efeitos da acarbose para o desenvolvimento da doença cardiovascular em pacientes com diabetes tipo 2**

Apesar de ser claramente efetivo na prevenção ou na redução da microangiopatia diabética, o controle glicêmico obtido pelo tratamento intensivo precoce de indivíduos com diabetes apresenta resultados menos consistentes quanto à prevenção da doença macroangiopática. No estudo UKPDS, o risco de desenvolvimento de infarto do miocárdio não foi significativamente reduzido nos tratados com sulfonilureias ou insulina. Além disso, estudos observacionais têm associado o aumento do risco cardiovascular à glicemia pós-prandial, e evidências sinalizam que a redução desta possa ser potencialmente útil na prevenção das alterações cardiovasculares, mesmo em pré-diabéticos. Esses dados foram demonstrados no estudo STOP-NIDDM, cujos resultados mostraram benefícios cardiovasculares com o uso da acarbose. Nesse ensaio clínico, além de apresentar um risco 36% menor ( $p = 0,0003$ ) para a evolução para DM2, aqueles com pré-diabetes tratados com a acarbose apresentaram também, em relação ao grupo placebo, redução de 49% do risco de um evento cardiovascular ( $p = 0,03$ ); menor probabilidade de sofrerem infarto do miocárdio – 19 x 12,  $p < 0,001$  no teste de Fisher; 12:1 na análise de COX ( $p = 0,02$ );

redução de 34% na incidência de hipertensão ( $p < 0,006$ ). Utilizando-se indivíduos do estudo STOP-NIDDM, Hanefeld et al. observaram, em 66 pacientes com tolerância diminuída à glicose, depois de 3,9 anos de tratamento com acarbose, redução do aumento anual da espessura da camada íntima-média da carótida em 50%, em comparação ao grupo placebo, que ao fim do tratamento estava significativamente menos espessa ( $p < 0,027$ ).

## Conclusões

As sulfonilureias são uma classe de antidiabéticos orais com uso e benefício bem estabelecido há décadas em pacientes com DM2 que não atingem um controle glicêmico adequado apenas com mudanças no estilo de vida e outras classes de antidiabéticos orais. Para uma eficácia satisfatória, o paciente deve ter ainda células betapancreáticas funcionantes, pois, assim, possui potência terapêutica em reduzir os níveis glicêmicos. Tem se mostrado uma classe relativamente segura quando as indicações corretas são seguidas e as contra-indicações respeitadas, sobretudo quando se usam as sulfonilureias mais recentes (2ª geração). No tocante à acarbose, trata-se de um fármaco com eficácia e segurança comprovadas, tendo inclusive mostrado benefício na prevenção do DM2. Por outro lado, acompanha-se de eventos gastrintestinais que podem limitar seu uso, apesar de se manter como possibilidade interessante no uso de portadores de DM2.

## Bibliografia recomendada

1. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-59.
2. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Eng J Med*. 2008;358(24):2560-72.
3. Aittoniemi J, Fotinou C, Craig TJ, Wet H, Proks P, Ashroft FM. SUR1: a unique ATP-binding cassette protein that functions as an ion channel regulator. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2009;364(1514):257-67.
4. Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KM, Hoerger TJ, Geiss LS, Chen H, et al. Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the U.S. *Diabetes Care*. 2001;24(11):1936-40.
5. Breuer HW. Review of acarbose therapeutic strategies in the long-term treatment and in prevention of type 2 diabetes. *Int J Clin Pharm acol Ther*. 2003;41(10):421-40.
6. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003;290(4):485-494.
7. Control Group, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(11):2288-98.
8. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2630-3.
9. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Eng J Med*. 2009;360(2):129-39.
10. Dunne MJ, Cosgrove KE, Shepherd RM, Ämmälä C. Potassium Channels, Sulphonylurea Receptors and Control of Insulin Release. *Trends Endocrinol Metab*. 1999;10(4):146-52.
11. Garcia EV, Marques JLB. Estudo para a detecção não-invasiva de hipoglicemia baseada na análise do eletrocardiograma. In: *Memorias II Congreso Latinoamericano de Ingeniería Biomédica*, 2001; Havana. Havana: Sociedad Cubana de Bioingeniería; 2001.
12. Gardner DG, Shoback D. *Endocrinologia básica e clínica de Greenspan*. 9th ed. Porto Alegre: AMGH Editora; 2013.

13. 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;354(9179):617-21.
14. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998;352(9131):837-53.
15. Johnsen SP, Monster TB, Olsen ML, Thisted H, McLaughlin JK, Sørensen HT, et al. Risk and short-term prognosis of myocardial infarction among users of antidiabetic drugs. *Am J Ther*. 2006;13(2):134-40.
16. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Eng J Med*. 2006;355(23):2427-43.
17. Kelley DE, Bidot P, Freedman Z, Haag B, Podlecki D, Rendell M, et al. Efficacy and safety of acarbose in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21(12):2056-61.
18. Klepzig H, Kober G, Matter C, Luus H, Schneider H, Boedeker KH, et al. Sulphonylureas and ischaemic preconditioning: a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide. *Eur Heart J*. 1999;20(6):439-46.
19. Krentz AJ. Management of type 2 diabetes in the obese patient: current concerns and emerging therapies. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(2):401-17.
20. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM-J, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Eng J Med*. 2000;343(16):1134-3.
21. Laube H. Acarbose: an update of its therapeutic use in diabetes treatment. *Clin Drug Invest*. 2002;22:141-156.
22. Lebovitz HE. Alpha-glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diabetes Rev*. 1998;6(2):132-145.
23. Lefer DJ, Nichols CG, Coetzee WA. Sulfonylurea receptor 1 subunits of ATP-sensitive potassium channels and myocardial ischemia/reperfusion injury. *Trends Cardiovasc Med*. 2009;19(2):61-7.
24. Li C, Hung YJ, Qamruddin K, Aziz MF, Stein H, Schmidt B. International noninterventional study of acarbose treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;92(1):57-64.
25. Lin SD, Wang JS, Hsu SR, Sheu WH, Tu ST, Lee IT, et al. The beneficial effect of  $\alpha$ -glucosidase inhibitor on glucose variability compared with sulfonylurea in Taiwanese type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin: preliminary data. *J Diabetes Complications*. 2011;25(5):332-8.
26. Lyra R, Cavalcanti N. *Diabetes mellitus*. 3th ed. São Paulo: AC Farmacêutica; 2013.
27. Pan C, Yang W, Barona JP, Wang Y, Niggli M, Mohideen P, et al. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with Type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabet Med*. 2008;25(4):435-41.
28. Pan NH, Lee TM, Lin MS, Huang CL, Chang NC. Association of glyclazide and left ventricular mass in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;74(2):121-8.
29. Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, Brett EM, Cobin RH, Handelsman Y, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2007;13 Suppl 1:1-68.
30. Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest*. 2004;34(8):535-42.
31. Schnell OI, Mertes G, Standt E. Acarbose-Insulin Combination Study Group. Acarbose and metabolic control in patients with type 2 diabetes with newly initiated insulin therapy. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(6):853-8.
32. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2013-2014. São Paulo: AC Farmacêutica, 2014.
33. Standt E, Schnell O. Alpha-glucosidase inhibitors 2012 - cardiovascular considerations and trial evaluation. *Diab Vasc Dis Res*. 2012;9(3):163-9.
34. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes*. 1995;44(11):1249-58.
35. Vaccaro O, Masulli M, Bonora E, Del Prato S, Nicolucci A, Rivellese A, et al. The TOSCA.IT Trial: A Study Designed to Evaluate the Effect of Pioglitazone Versus Sulfonylureas on Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(12):e82.
36. van de Loo FAI, Lucassen PL, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, Rutten GE, van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005;28(1):154-63.



## Capítulo 11

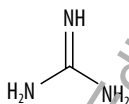
# Metformina: tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2

Adriana Costa e Forti  
Cristina Figueiredo Sampaio Façanha  
Thomaz Cruz

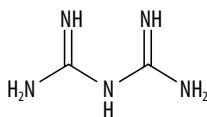
### Introdução

A metformina (N,N-dimetilbiguanida) é uma biguanida utilizada como medicação de primeira linha no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e de outros distúrbios principalmente associados à resistência à insulina. É identificada como cristais pequenos e brancos, solúveis em água e praticamente insolúveis em acetona, éter e clorofórmio. Seu nome químico é cloridrato de 1,1-dimetilbiguanida, e sua fórmula estrutural, bem como a da biguanida, um derivado da guanidina, substância natural, são mostradas a seguir:

Guanidina



Biguanida



Metformina (dimetilbiguanida)

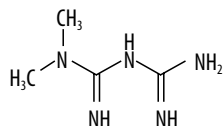


Figura 11.1 Estrutura química da guanidina, biguanida e metformina

A cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), a cromatografia em fase gasosa, a cintilografia líquida com metformina marcada e a espectrofotometria de massa permitem uma medida precisa das suas concentrações nos meios biológicos. A vida-de-prateleira é ilimitada.

### Histórico

O uso da metformina teve início na Idade Média, quando o legume herbáceo *Galega officinalis* foi usado para tratar a poliúria.



Figura 11.2. *Galega officinalis*

Quadro 11.1. Histórico do uso da metformina

Idade Média	<i>Galega officinalis</i> , legume herbáceo usado para tratar a poliúria
1874	Stricker: síntese da guanidina pela oxidação da guanina, do guano
1879	Rathke: síntese da biguanida (guanilguanidina)
1910	Kossel (Alemanha): propriedades hipoglicemiantes da guanidina-agmatina
1912	Descoberta da galegina, extraída da Galega
1913	Estrutura da galegina (isoamilenoguanidina)
1922	Werner e Bell (Irlanda): síntese da metformina
1926	Frank <i>et al.</i> (Alemanha): metformina – mais hipoglicemiante e menos tóxica
1927	Syntalin A e B (deca e dodecametilendiguánida)
	Tanret: potencial hipoglicemiante da dimetilbiguanida
1928	Lecler: extrato de galega em diabetes (melhora em 10 dias)
1929	Hesse <i>et al.</i> : propriedades hipoglicemiantes da dimetilbiguanida
1932	Interdição do uso das sintalinas (hepatotoxicidade)
1955	Acidose não cetótica durante o uso de biguanida
1956	Sterne e Azerad (França): utilização e mecanismo de ação da metformina
1957	Urgar <i>et al.</i> (Estados Unidos): estudos farmacológicos com fenformina e metformina
1958	Aprovada na Inglaterra
1963	Aron (França): ausência de teratogenicidade da metformina
1969	Lançamento do Glucophage Retard
	Início dos problemas do University Group Diabetes Program
1971	University Group Diabetes Program: fenformina retirada do mercado
1972	Primeiro caso de acidose láctica com metformina (Bélgica)
1975	Acidose láctica e causas secundárias/fatores predisponentes
1977	Fenformina retirada dos Estados Unidos e do Canadá
1978	Segurança da metformina reconhecida na França
1994	Food and Drug Administration: segurança relativa da metformina, que é aprovada

1995	Lançamento da metformina nos Estados Unidos
1996	Metformina selecionada para o Diabetes Prevention Program
	Metformina: o antidiabético oral mais usado
1998	Resultados do United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) no European Association for the Study of Diabetes (EASD)
2009	Metformina na primeira linha de tratamento para DM2 pela American Diabetes Association e EASD

## Farmacocinética

A absorção da metformina se dá, principalmente, no intestino delgado. As taxas de absorção sistêmica e o tempo de trânsito intestinal afetam as concentrações da metformina às quais a microbiota está exposta.

A biodisponibilidade oral varia de 30 a 60%, um pouco menor para a forma de liberação prolongada (XR). Após uma dose oral de 500 mg de cloridrato de metformina de liberação prolongada, a absorção da metformina é significativamente retardada (tempo máximo de 7 horas) em comparação com a do comprimido de liberação imediata (tempo máximo de 2,5 horas). A área sob a curva, após a administração oral única de 2.000 mg de metformina de liberação prolongada, é similar à observada depois da administração de 1.000 mg duas vezes ao dia de metformina de liberação imediata. A meia-vida curta parece ser compensada pela ação da medicação, que permanece no trato gastrointestinal por um tempo mais longo e tem efeito na supressão da absorção de glicose pelo intestino. Neste, os níveis de metformina são 100 a 300 vezes mais altos que os do soro, tornando-o o reservatório primário de metformina em humanos.

Alguns alimentos diminuem e retardam a absorção do fármaco, embora a alimentação aumente a absorção da forma XR em até 50%. A absorção oral e a captação hepática são realizadas por transportadores de cátions orgânicos (OCTs), principalmente OCT1 e OCT3, enquanto a excreção renal de metformina é mediada por OCT2.

A metformina distribui-se rapidamente e não se liga às proteínas plasmáticas. Essa substância é administrada por via oral e eliminada inalterada na urina. Sua depuração (*clearance*) renal varia de 450 a 540 mL/minuto, cinco vezes maior do que a da creatinina, o que indica que a eliminação se dá por filtração glomerular e secreção tubular. Cerca de 50% de uma dose ingerida é encontrada nas fezes, embora exista uma significativa variabilidade individual. A recuperação de 30% da dose oral obtida nas fezes corresponde à medicação não absorvida.

A metformina passa para o leite materno e é transferida para o feto através da placenta.

Essas características farmacocinéticas da metformina tornam essa molécula bastante diferente de outras biguanidas previamente usadas, como a fenformina e a buformina, e explicam a raridade da ocorrência da acidose láctica com o seu uso, contrastando com as demais, retiradas do mercado farmacêutico.

## Farmacodinâmica

A metformina atua na homeostase da glicose por meio da melhora da sensibilidade à insulina, principalmente no fígado e no músculo esquelético, suprimindo a produção de gli-

cose no fígado, aumentando a captação de glicose pelos tecidos periféricos e inibindo a absorção de glicose pelo trato gastrointestinal.

A ação anti-hiperglicemiante primária da metformina (75% da sua ação) se faz através da supressão da gliconeogênese e da glicogenólise no fígado, reduzindo a produção hepática de glicose. Em nível molecular, a redução dessa produção, dependente da metformina, envolve inibição transitória do complexo I da cadeia respiratória mitocondrial, com um aumento celular proporcional na adenosina monofosfato (AMP) para adenosina trifosfato (ATP), o que desencadeia a ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK). A ativação de AMPK, por sua vez, estimula a glicólise enquanto regula negativamente a transcrição hepática de genes gliconeogênicos e a lipogênese.

O aumento na concentração celular de AMP também inibe a atividade da adenilato-cicla-se, suprimindo a ação do glucagon na gliconeogênese. A metformina amplifica a supressão da gliconeogênese pela insulina e bloqueia a gliconeogênese estimulada pelo glucagon.

Outra ação na mitocôndria é a inibição da atividade da glicerol-3-fosfato desidrogenase (mGPDH), o que diminui a produção de NAD<sup>+</sup> (nicotinamida adenina dinucleotídeo) e resulta na supressão de reações enzimáticas gliconeogênicas como a da conversão do lactato em piruvato. Esse sistema de transporte de oxirredução entre o citosol e a mitocôndria é necessário para a produção da forma oxidada de coenzimas necessárias a reações bioquímicas gliconeogênicas.

A metformina também reduz a lipogênese e o acúmulo de triglicérides e estimula a oxidação de ácidos graxos no fígado o que se traduz por redução da gordura visceral e da termogênese adaptativa. A AMPK ativada, um sensor de energia envolvido no metabolismo de glicose e lipídios, inativa a acetilcoenzima A carboxilase, enzima limitante da síntese de ácidos graxos. A diminuição da lipogênese também ocorre por redução da transdeaminação hepática e supressão do uso de aminoácidos como substratos glicogenéticos.

Foi identificado um eixo intestino-cérebro-fígado que participa da diminuição da produção hepática de glicose induzida por nutrientes e hormônios intestinais. A metformina ativa, no duodeno, uma via neuronal AMPK-GLP-PKA-dependente, que diminui a produção hepática de glicose e a glicemia no diabetes e na obesidade. Assim, é possível que afete também a produção hepática de glicose por meio dessa relação entre órgãos.

A metformina tem uma complexa relação com o intestino, tanto em termos de eficácia como de intolerância ao fármaco, por meio de diversos mecanismos: efeitos diretos sobre captação e metabolismo de glicose, aumento direto ou indireto do *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), alteração no transporte de serotonina ou histamina, concentração local de metformina, aumento do pool de ácidos biliares dentro do intestino, níveis de colesterol e também da modulação da microbiota intestinal.

A regulação negativa de IL-1b e IL-6, pelo tratamento com metformina, foi correlacionada com a abundância de vários gêneros bacterianos (*A. muciniphila*, *Bacteroides*, butiriciminas e *Parabacteroides*) no intestino, envolvidos na melhoria dos parâmetros metabólicos.

Foi demonstrado com a metformina um efeito protetor na função da barreira epitelial intestinal, *in vitro* e *in vivo*, melhorando a disfunção dessa barreira por inibir a *C-Jun N-terminal Kinase*, cuja supressão é dependente da ativação da AMPK $\alpha$ 1.

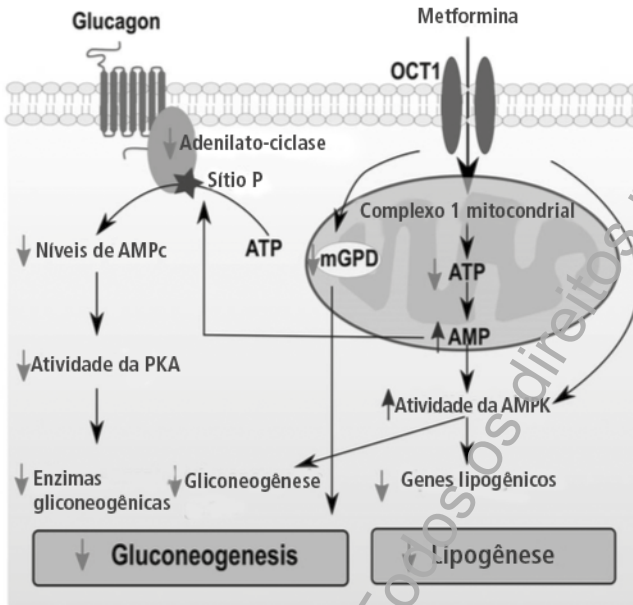


Figura 11.3. Mecanismo de ação da metformina no hepatócito  
Adaptado de Wu *et al.*, 2017.

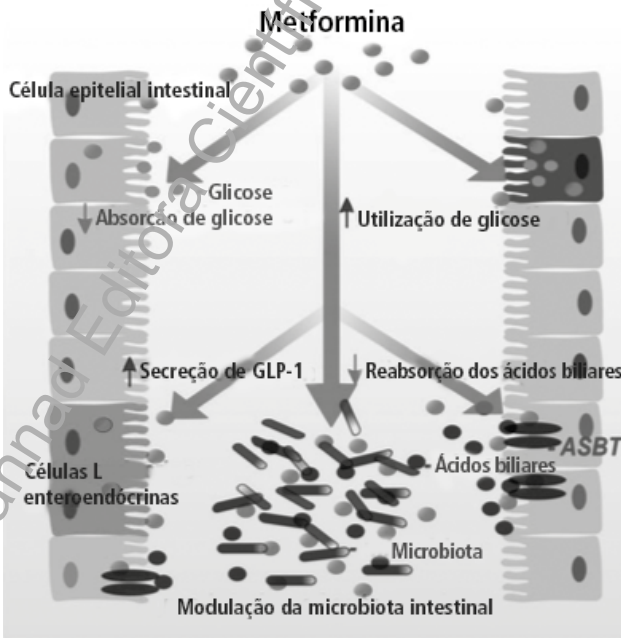


Figura 11.4. Mecanismo de ação da metformina no intestino  
Adaptado de Wu *et al.*, 2017.



A metformina também aumenta a atividade da tirosina quinase do receptor de insulina e do transportador tipo 4 (GLUT4) da glicose no músculo esquelético, aumentando a captação de glicose estimulada por insulina e a glicogênese.

Vários mecanismos têm sido discutidos na regulação do peso e da composição corporal com a metformina, como efeito anorexígeno, diminuição da absorção intestinal de glicose, termogênese adaptativa, mas, principalmente, os efeitos sobre o metabolismo e a oxidação de gordura.

## Eficácia clínica

O uso terapêutico tem sido comprovadamente eficiente em melhorar o controle glicêmico, mas também pode induzir perda ponderal e melhorar o perfil lipídico, tanto em jejum quanto no período pós-prandial. Redução significativa na pressão arterial, demonstrada por alguns estudos, não tem sido um efeito consistente.

A metformina não baixa a glicemia em indivíduos não diabéticos. O declínio médio da glicemia, em pessoas com diabetes, é de cerca de 60 a 70 mg/dL, e da hemoglobina glicada (HbA1c), de 1,5 a 2%. A queda da glicemia de jejum é diretamente relacionada ao valor inicial: se 300 mg/dL, reduz 100 a 120 mg/dL; se 140 a 160 mg/dL, o decréscimo da glicemia é de 20 a 30 mg/dL. Esses resultados são observados em 80% dos pacientes. Apenas em 25% deles a glicemia em jejum atinge < 140 mg/dL, quando a metformina é usada em monoterapia. Seu uso não incorre em taquifilaxia, e a dose inicial se mantém eficaz.

O uso de 2,5 g/dia, em diabéticos obesos e não obesos, resultou em diminuição significativa da glicemia de jejum (212 para 158 mg/dL), da HbA1c (9,8 para 7,7%) e dos triglicerídeos (2,77 para 1,52 mmol) e em diminuição de peso de 5 kg em média, em obesos. No entanto, o efeito no peso com a metformina é considerado neutro ou representa uma discreta diminuição.

Não se devem esperar resultados imediatos, o que é particularmente importante quando a medicação é usada em associação. O uso associado da metformina a outros antidiabéticos orais torna-se mais eficaz, uma vez que a ação destes começa de imediato e a adesão daquela intensifica o controle metabólico.

Tanto em pacientes normotriglicéridêmicos como naqueles com hipertrigliceridemia, a metformina promove a redução dos triglicerídeos via diminuição da lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), em cerca de 10 a 20% e de 50%, respectivamente. Também se têm constatado, durante o uso, reduções de até 24% no LDL sérico e aumento discreto do HDL circulante, embora esse aumento não tenha sido consistente. O benefício do uso da metformina sobre o perfil lipídico alterado requer pelo menos duas semanas para ser comprovado e não se relaciona com a melhora glicêmica nem com a perda de peso.

## Efeitos cardiovasculares

Vários estudos clínicos demonstraram que a metformina tem efeitos protetores cardiovasculares e reduz a incidência e a mortalidade por eventos cardiovasculares.

O estudo multicêntrico UGDP, realizado nos Estados Unidos, durante 8 anos, associou uma biguanida, a fenformina, a maior mortalidade cardiovascular e frequência inaceitável de acidose láctica. Isso resultou na retirada da feniletilbiguanida do merca-

do farmacêutico de alguns países, em 1971. Problemas metodológicos e controvérsias a respeito da interpretação dos resultados desautorizaram as conclusões do UGDP, e a metformina continuou a ser usada.

Em 1980, Scambato *et al.* relataram que, em um estudo observacional de 3 anos, de 310 pacientes com cardiomiopatia isquêmica, os tratados com metformina tiveram taxas reduzidas de reinfarcto, da ocorrência de angina *pectoris*, de eventos coronarianos agudos que não o infarcto agudo do miocárdio e de morte. O maior efeito foi observado nas taxas de reinfarcto; uma análise *post hoc* mostrou que esse efeito foi significativo ( $p = 0,003$ ).

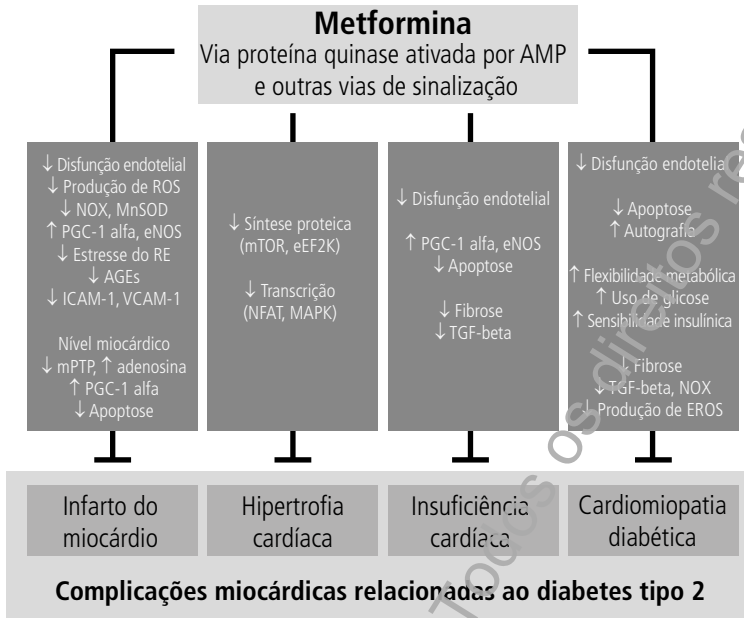
Um grande estudo com pacientes com DM2 recém-diagnosticados e conduzido no Reino Unido, o UKPDS, em 10 anos, constatou que 342 pacientes com DM2, tratados randomicamente com metformina, obtiveram redução significativa de doença cardiovascular, em comparação àqueles que usaram somente dieta, insulina ou sulfonilureias e que apresentaram apenas redução de risco de complicações microvasculares. O grupo com metformina apresentou diminuição de 39% dos casos de infarcto agudo do miocárdio, redução de 36% da mortalidade por todas as causas e queda de 32% em quaisquer desfechos relacionados ao diabetes. Os resultados de um seguimento pós-intervenção, de 10 anos, da coorte de sobreviventes do UKPDS, mostraram um benefício continuado, no grupo após a terapia com metformina, entre os pacientes com excesso de peso. No grupo com sulfonilureia/insulina, após 10 anos de estudo, surgiram resultados significativos para redução de risco de infarcto agudo do miocárdio (15%,  $p = 0,01$ ) e morte por qualquer causa (13%,  $p = 0,007$ ), apesar de não terem ocorrido diferenças significativas durante a fase intervençional do estudo. Os achados do UKPDS foram importantes para a metformina emergir como a terapia de primeira linha para o tratamento do DM2, em 2009.

Outros estudos, em pacientes diabéticos com síndrome coronariana aguda ou insuficiência cardíaca crônica, confirmaram as conclusões do UKPDS.

Diferentes mecanismos, além do controle da glicemia e dos fatores de risco cardiovasculares (dislipidemia, obesidade, hipertensão), têm sido implicados na proteção vascular induzida pela metformina, como melhorias nas vias inflamatórias, coagulação, hemostasia, estresse oxidativo e disfunção endotelial.

A enzima sintetase do óxido nítrico endotelial (eNOS), ativada pela AMPK e estimulada pela metformina, exerce um efeito direto sobre a proteção endotelial no DM2. Pacientes tratados com metformina apresentam melhora da função endotelial observada pela vasodilatação mediada por fluxo. A metformina também contém propriedades antitrombóticas, em modelos resistentes à insulina, neutralizando o efeito estimulatório da hiperinsulinemia na produção do inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1), um regulador negativo da fibrinólise, implicado na formação de coágulos sanguíneos. Diminuição dos níveis da betatromboglobulina e tromboxano B2 também estão envolvidos na redução da densidade e da agregação plaquetária.

A metformina pode atuar como um inibidor de respostas pró-inflamatórias por meio da inibição direta do NF- $\kappa$ B, bloqueando a via PI3K-Akt. Por fim, múltiplos mecanismos moleculares, incluindo ação na resistência à insulina em células endoteliais, cardiomiócitos e fibroblastos cardíacos, por meio de vias dependentes e independentes de AMPK, são responsáveis por uma cardioproteção, limitando potencialmente a ocorrência de infarcto, insuficiência cardíaca, cardiomiopatia diabética e hipertrofia cardíaca.



**Figura 11.5. Mecanismos moleculares nos efeitos de cardioproteção da metformina**  
 EROS: espécies reativas de oxigênio; NOX: óxido nítrico; MnsOD: superóxido dismutase mitocondrial; PGC-1 alfa: coativador-1 do receptor ativado por proliferador de peroxissoma; eNOS: enzima sintetase do óxido nítrico endotelial; RE: retículo endoplasmático; AGES: produtos finais da glicação avançada; ICAM-1: molécula de adesão intracelular 1; VCAM-1: molécula de adesão de célula vascular 1; mPTP: poro de transição de permeabilidade mitocondrial; mTOR: proteína alvo da rapamicina em mamíferos; eEF2K: fator de alongação eucarótico 2; NFAT: fator nuclear ativador de célula T; MAPK: proteínas quinases ativadoras mitogênicas; TGF-beta: fator de transformação do crescimento beta.  
 Adaptado de Foretz *et al.*, 2014.

Estudos retrospectivos em pessoas com DM2 têm demonstrado, com o uso de metformina, comparado à sulfonilureia uma diminuição de 40% no composto de morte ou hospitalização por infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral, a uma redução em 4 anos no risco de acidente vascular cerebral de 60% e, em 13 anos, uma redução do risco de fibrilação atrial de 20%.

Os resultados do estudo de pessoas com diabetes, submetidos à intervenção coronariana percutânea, na prevenção de reestenose com *traniLAST* (estudo PRESTO), sugere que o tratamento com metformina, em 9 meses, esteja associado à diminuição das taxas de morte por todas as causas (risco ajustado com redução de 61%,  $p = 0,007$ ), infarto do miocárdio (redução ajustada do risco de 69%,  $p = 0,002$ ) e redução significativa de qualquer evento clínico de 28%. As diferenças no nível de glicose no sangue não foram significativas entre os grupos, sugerindo um efeito não glicêmico da metformina nesses desfechos clínicos.

Na análise de subgrupo do Registro de Saúde Contínua para a Redução de Aterotrombose (REACH) em pacientes com aterotrombose, as taxas de mortalidade foram reduzidas em 24% pelo uso de metformina até em pacientes com ritmo de filtração glomerular estimado de 30 a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (razão de risco ajustada = 0,64, IC de 95% = 0,48-0,86,  $p = 0,003$ ), demonstrando um efeito independente da queda da glicemia.

Uma metanálise dos três maiores estudos de resultados cardiovasculares com os inibidores de dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), por meio de metarregressão, demonstrou efeito moderador da metformina sobre os efeitos cardiovasculares desses medicamentos, sugerindo que esses efeitos possam diferir, dependendo ou não da associação à metformina.

Mesmo em pessoas com pré-diabetes e angina estável com estenose coronariana não obstrutiva, a terapia com metformina pode reduzir a inflamação/estresse oxidativo, melhorando a função endotelial e reduzindo a MACE em 40% em 24 meses.

## Uso terapêutico no diabetes *mellitus* tipo 2

A educação do paciente e a orientação alimentar são fundamentais para o controle do diabetes. Praticamente todos os pacientes com DM2, obesos ou não, necessitarão da terapêutica medicamentosa.

A metformina é o agente farmacológico preferido para uso inicial no tratamento do DM2. Em praticamente todos os algoritmos internacionais e nacionais, em monoterapia ou combinada com um segundo agente anti-hiperglicêmico, é a primeira opção de tratamento medicamentoso associada às mudanças de estilo de vida, desde que não seja contraindicada. Comparada com a sulfonilureia, a metformina como primeira linha da terapia tem efeitos benéficos na HbA1c, no peso e na mortalidade cardiovascular.

Os diferentes algoritmos das sociedades científicas internacionais e nacionais diferem quanto à decisão de iniciar a metformina em monoterapia ou em combinação, com droga oral ou injetável. Diversos fatores são considerados para o início da monoterapia ou da associação desse fármaco a outro medicamento para DM2: valores de HbA1c, de glicemia; clínica de descompensação glicêmica; presença de doença aterosclerótica, renal ou insuficiência cardíaca; avaliação das condições do paciente quanto à adesão a determinada medicação e risco de hipoglicemia e ganho de peso; contraindicações a determinados medicamentos; custo. A decisão deve ser sempre compartilhada com a pessoa com diabetes.

Uma vez iniciada, a metformina deve ser continuada desde que tolerada e não contraindicada. Todos os demais agentes antidiabéticos orais e injetáveis podem ser associados a metformina.

### **Terapia combinada**

Se o alvo de HbA1c não for atingido, após aproximadamente 3 meses, a metformina poderá ser associada a qualquer medicação oral ou injetável, dependendo de diferentes fatores clínicos, laboratoriais e de acesso. Novamente, a decisão deve ser sempre compartilhada com a pessoa com diabetes.

Uma metanálise de eficácia comparativa sugere que cada nova classe de agentes não insulínicos, adicionados à terapia inicial, geralmente reduza a HbA1c em aproximadamente 0,7 a 1%.

Os vários defeitos metabólicos presentes no DM requerem o uso combinado de antidiabéticos orais ou injetáveis, com mecanismos de ação complementares. A metformina tem sido associada a sulfonilureias, glinidas, inibidores de alfa-glicosidase, pioglitazona, inibidores de DPP-4, inibidores de SGLT-2, agonistas do receptor do GLP-1 e insulina.

## **Terapia tripla**

Tem sido comum, no tratamento do DM2, combinar de dois a três antidiabéticos orais e, quando necessário, medicamentos injetáveis, agonistas do GLP-1 e insulina. No entanto, a associação de três fármacos anti-hiperglicemiantes orais ou injetáveis deve ser considerada caso não se atinja controle metabólico adequado com dois agentes, e a escolha dependerá das diferentes necessidades e potencialidades individuais da pessoa e do medicamento. A associação da metformina a antidiabéticos orais que costumam aumentar o peso ajuda a minimizar o ganho deste propiciado pelos demais fármacos isolados.

A metformina associada à insulina melhora o controle glicêmico, limita as mudanças no peso corporal, reduz a incidência de hipoglicemia e reduz os requerimentos de insulina (efeito poupador), permitindo uma redução de 15 a 25% na dose total desta.

## Efeitos adversos

### **Queixas gastrintestinais**

O principal efeito colateral da metformina é a intolerância gastrintestinal que ocorre em apenas 5 a 20% dos pacientes, geralmente transitória e reversível. Em geral, relaciona-se à dose do fármaco, mas o aumento gradual da dose pode minimizá-lo. Diarreia (20%), náuseas e vômitos, gosto metálico, anorexia e desconforto abdominal têm sido descritos mais frequentemente. Cerca de 4% dos pacientes não toleram usar metformina, e, nesses casos, seu uso deve ser interrompido. A apresentação de liberação prolongada (*extended-release*, XR) causa menor incidência de efeitos gastrintestinais.

### **Má absorção de vitamina B12 e de ácido fólico**

O uso em longo prazo da metformina, pode se associar a má absorção e/ou deficiência de vitamina B12, possível em até 16% dos usuários. Em pacientes que tomam metformina, a vitamina B12, deve ser administrada aos pacientes afetados, se necessário. Casos de anemia megaloblástica foram descritos raramente, alguns com neuropatia, mas em geral associados a deficiência na dieta.

### **Hipoglicemia**

Uma vez que a metformina não estimula a secreção de insulina, a hipoglicemia praticamente nunca ocorre durante a monoterapia com esse medicamento. Quando usada associada à insulina ou a outros antidiabéticos orais, ou durante abuso de álcool, pode ocorrer hipoglicemia, e a monitoração da glicemia deve ser realizada com mais frequência nesses casos.

### **Acidose láctica**

É essencial distinguir entre acidose láctica induzida mas não relacionada diretamente à metformina, que é o cenário mais comum, e a acidose láctica associada à metformina, que provavelmente representa uma menor proporção de casos.

Condições que aumentam a exposição plasmática à metformina (insuficiência renal crônica ou aguda e após injeção de contraste iodado), ou que aumentam a produção de lactato (insuficiência cardíaca congestiva, doença coronariana associada a diminuição de extração do lactato – doença pulmonar obstrutiva crônica) ou que podem diminuir a extração do ácido láctico, como na insuficiência hepática, alcoolismo, anóxia e acidose, aumentam o risco de acidose láctica associada à metformina. É uma condição rara, com cerca de dez casos por 100 mil pacientes-ano, mas com risco de vida e mortalidade que varia de 3 a 50%.

No diabético idoso, sobretudo naqueles com mais de 80 anos, a função renal (velocidade de filtração glomerular estimada) deve ser monitorada mais cuidadosamente, já que a creatinina sérica pode subestimar o grau de disfunção renal. Em qualquer paciente diabético com acidose metabólica, sem evidência de cetoacidose, determinações de lactato devem ser realizadas.

Outros efeitos secundários (prurido, urticária, erupção cutânea) desaparecem após a redução das doses ou a descontinuação da metformina. Os paracetos são menos comuns com o uso da preparação XR.

### Dose, administração, precauções e contraindicações

A metformina está disponível em formulação de liberação imediata (IR), em geral administrada duas vezes ao dia após as refeições, e em formulação de liberação prolongada (XR), administrada uma vez ao dia, pela via oral. As apresentações são em comprimidos de 500, 850 e 1.000 mg e de metformina XR de 500, 750 e 1.000 mg.

As propriedades farmacocinéticas da forma IR geralmente são comparáveis às da formulação XR, ambas eficazes na redução dos níveis de HbA1c, em comparação ao placebo, em pessoas com DM2.

A terapia com metformina deve ser iniciada com 500 a 850 mg/dia depois das refeições, preferencialmente após o jantar, para evitar efeitos colaterais e não diminuir a absorção. Essa dose deve ser aumentada gradativamente até a dose máxima de 2 g/dia.

A metformina é aprovada pelo Food and Drug Administration para uso em pacientes com mais de dez anos de idade, e a preparação de liberação prolongada, em pacientes com mais de 17 anos.

Estudos demonstraram maior tolerabilidade gastrointestinal e maior adesão do paciente com metformina XR em comparação com a IR.

Antes de iniciar o uso da metformina, a função renal deve ser avaliada e monitorada anualmente em pacientes com função renal normal – 2 a 4 vezes ao ano quando houver queda da função renal, especialmente em pessoas idosas. Estas devem usar a dose inicial e de manutenção conservadora, evitando a dose máxima. No início da terapia diurética anti-hipertensiva, é necessário cautela se houver qualquer elevação da creatinina sérica. O fármaco não deve ser usado por pessoas com doença renal significativa (VFG estimada  $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ). Quando a VFG estimada estiver entre 30 e 59  $\text{mL/min/1,73 m}^2$ , a dose deverá ser reduzida pela metade. Não se deve iniciar o uso quando a VFG estimada estiver abaixo de 45  $\text{mL/min/1,73 m}^2$ .

A metformina deve ser descontinuada 2 dias antes de um exame radiológico contrastado ou qualquer procedimento iodo-contrastado e só reiniciada 48 horas depois da realização do exame e se a função renal não tiver sido comprometida. Essa providência evita a ocorrência de acidose láctica.

A metformina não deve ser usada (e, se em uso, deve ser suspensa) em qualquer pessoa que apresente situação clínica associada a hipoperfusão tecidual (choque de qualquer etiologia, hipotensão, hipoxemia grave), acidose grave, insuficiência hepática ou insuficiência renal.

### Interação medicamentosa

Determinadas medicações (corticosteroides, diuréticos tiazídicos, anticoncepcionais orais) podem levar a aumento de glicemia e requerer aumento da dose de metformina. A administração concomitante de acarbose reduz significativamente a biodisponibilidade da metformina em voluntários saudáveis, reduzindo em 35% seu pico plasmático médio.

A combinação da metformina com sulfonilureias ou insulina pode causar hipoglicemia, nunca verificada durante a administração isolada de metformina, cuja concentração plasmática pode ser aumentada com furosemida, nifedipino e cimetidina. Medicamentos como amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triantereno, trimetoprima e vancomicina também podem fazê-lo.

### Outros efeitos e outras indicações da metformina

Nos últimos anos, entre os benefícios pleiotrópicos estudados da metformina, estão os efeitos anti-inflamatórios, anticancerígenos, antienvhecimento, neuroprotetores e, consequentemente, a indicação em potencial para diferentes patologias.

Estudos de ciência básica relataram o efeito anti-inflamatório da metformina em diferentes tipos de células, incluindo células musculares lisas e células endoteliais vasculares humanas. Estudos clínicos mostraram que a metformina reduziu os marcadores inflamatórios no plasma, em pacientes com tolerância diminuída à glicose (níveis de PCR) e em adolescentes obesos e diabéticos tipo 2.

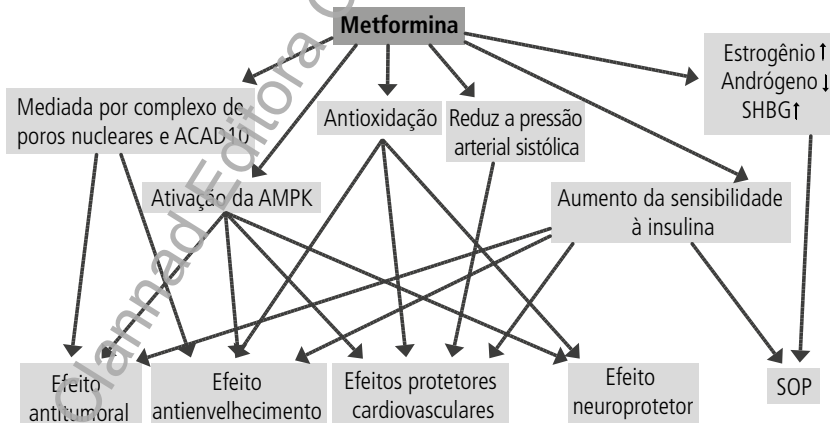


Figura 11.6. Indicações em potencial do uso da metformina

ACAD10: Acil-CoA desidrogenase de cadeias médias 10; AMPK: proteína quinase ativada por AMP; SHBG: globulina carreadora dos hormônios sexuais; SOP: síndrome dos ovários policísticos.

Adaptado de Wang *et al.*, 2017.

## Pré-diabetes

Outros estudos (Diabetes Prevention Program e Indiano Diabetes Prevention Program) e uma metanálise de três importantes estudos demonstraram a eficácia e segurança em longo prazo da metformina como terapia farmacológica para a prevenção do diabetes.

A American Diabetes Association recomenda que, para a prevenção do DM2, a metformina (embora não seja aprovada pelo Food and Drug Administration para prevenção) deve ser considerada naqueles com pré-diabetes, especialmente aqueles com IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>, com idade de 60 anos e mulheres com história de DM gestacional. Nestas, a intervenção no estilo de vida e a metformina reduziram a progressão para o diabetes em 35% e 40%, respectivamente, ao longo de dez anos em comparação com o placebo.

## Síndrome dos ovários policísticos

A metformina tem sido usada nessa síndrome desde 1994. Na síndrome de resistência à insulina do ovário micropolicístico, o uso de sensibilizadores da insulina como a metformina, por meio da diminuição da produção ovariana de andrógenos, do aumento da secreção de estrógenos e da produção da globulina que liga os hormônios sexuais, além da redução da insulina e do hormônio antimülleriano, influencia a perda de peso, a melhora clínica da acne e do hirsutismo e a regulação do ciclo menstrual e da ovulação. No entanto, os resultados de um estudo transversal de 100 mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP) demonstraram que a metformina não teve influência significativa na capacidade de concepção ( $p = 0,096$ ) e alteração no peso corporal ( $p = 0,736$ ) dos pacientes, mas sugeriram impacto significativo do fármaco no alívio da acne e do hirsutismo ( $p = 0,046$ ). As diretrizes de 2017 da American Society for Reproductive Medicine não recomenda a metformina como medicação de primeira linha para correção de infertilidade na SOP.

Várias sociedades internacionais de Endocrinologia Pediátrica, inclusive a latino-americana, publicaram em 2017 um International Consortium of Paediatric Endocrinology (ICPE): Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence, com o objetivo de melhorar o cuidado de adolescentes com SOP. A conclusão sobre terapia com metformina foi que esta tem efeitos benéficos no adolescente com SOP, obeso ou com sobrepeso, mas apenas dados em curto prazo estão disponíveis. Em adolescentes não obesos com SOP e hiperinsulinemia, a metformina melhora a ovulação e os níveis de testosterona. Quando usado na SOP e ocorre a ovulação, o medicamento deve ser descontinuado ao ser confirmada a gravidez.

Outras indicações em potencial

## Diabetes mellitus tipo 1

A indicação da metformina no DM1, em casos instáveis ou insulinoresistentes e com obesidade, pode reduzir as exigências da insulina. Uma revisão sistemática e uma metanálise de ensaios clínicos randomizados (ECR) em crianças de 6 a 19 anos com DM1, para avaliar a eficácia e a segurança da adição de metformina à terapia com insulina-padrão, demonstraram redução modesta na dose total de insulina ao dia (unidade/kg/d) (diferença média



[MD] = -0,15, IC de 95% = -0,24, -0,06) e no escore Z do índice de massa corpórea (MD = -0,11, IC de 95% = -0,21, -0,01), mas não superior ao placebo na redução de HbA1c (MD = -0,05, IC de 95% = -0,19, 0,29), do perfil lipídico e dos eventos de doença cardiovascular. Evidências atuais não apoiam o uso de metformina em adolescentes com DM1 para melhorar a HbA1c.

Os resultados do estudo REducing with MetfOrmin Vascular Adverse Lesions (REMOVAL) sugerem que a terapia com metformina no DM1 possa reduzir a progressão da aterosclerose, o peso e os níveis de colesterol LDL. Isso aponta para uma perspectiva de um potencial papel da metformina no DM1 para reduzir o risco de doença cardiovascular. O estudo EMERALD (Effects of METformin on CardiovasculaR Function in AdoLescents with Type 1 Diabetes), por sua vez, está avaliando o efeito da metformina na aptidão cardiorrespiratória e na sensibilidade à insulina no DM1.

Segundo a American Diabetes Association em 2019, a adição de metformina a adultos com DM1 causou pequenas reduções no peso corporal e nos níveis lipídicos, mas não melhorou a HbA1c. Esses agentes adjuvantes não são aprovados no contexto do DM1.

### **Uso na gravidez**

Uma metanálise de oito ensaios randomizados e controlados em mulheres grávidas com resistência à insulina (SOP, obesidade, DM2 e DM gestacional) comparando a metformina (n = 838) com a insulina (n = 836) mostrou um risco reduzido de pré-eclâmpsia (desfecho secundário) com metformina (RR = 0,68, IC de 95% = 0,48-0,95, p = 0,02). O ganho de peso médio do tempo de registro para o final dos estudos foi inferior no grupo metformina (p = 0,05, metformina *versus* placebo; p = 0,004, metformina *versus* insulina). No entanto, no DM gestacional, a American Diabetes Association, em 2019, afirma que todos os agentes orais não possuem dados de segurança de longo prazo na gravidez e recomenda que a metformina não seja usada como agente de primeira linha na gravidez por atravessar a placenta para o feto. A medicação, quando usada para tratar a SOP e induzir a ovulação, deve ser interrompida após a confirmação da gravidez. No controle da gravidez em DM1 ou DM2 preexistente, a recomendação da ADA 2019 é que a insulina é o agente preferencial para o tratamento porque não atravessa a placenta e os agentes orais geralmente são insuficientes para superar a resistência à insulina naqueles com DM2 e ineficazes naqueles com DM1.

### **Doença inflamatória intestinal**

Estudos experimentais têm demonstrado que a metformina, protegendo a função da barreira epitelial intestinal e inibindo a produção de fatores inflamatórios, pode melhorar a doença inflamatória intestinal. O mecanismo descrito é o da ativação da AMPK $\alpha$ 1, que tem efeito anti-inflamatório, e inibe a via de sinalização que esta ativada no epitélio do cólon inflamado, além de diminuir a ativação de NF- $\kappa$ B.

### **Metformina e câncer**

Dados epidemiológicos, pré-clínicos e clínicos têm apontado uma ação anticancerígena da metformina. Vários mecanismos como a regulação epigenética, mas principalmente a inibição do complexo mitocondrial I e a ativação da AMPK nas células cancerígenas, estão

envolvidos na redução da tumorigênese com a metformina, a qual inibe seletivamente as células-tronco cancerígenas por meio das vias de sinalização PI3K/AKT/mTOR, insulina/IGF-1, RAS/RAF/ERK, SHH, WNT, TGFB, NOTCH e NF- $\kappa$ B, que têm papéis diversos na proliferação celular, autorrenovação, diferenciação, metástase e metabolismo. Estudos em vários modelos de câncer demonstraram o potencial anticâncer da metformina.

Apesar de alguns estudos de coorte retrospectivos em pacientes diabéticos com câncer de mama, rim, próstata e endométrio não indicarem associação clara entre o uso de metformina e melhora da sobrevida livre de doença, alguns estudos de coorte, retrospectivos e observacionais e várias metanálises têm indicado redução do risco de câncer (mama, pulmão, intestino, pâncreas) em usuários de metformina *versus* não usuários.

### **Desordens no sistema nervoso central**

Uma metanálise de estudos observacionais (n = 28) mostrou que o diabetes está positivamente associado a todo tipo de demência, doença de Alzheimer e demência vascular. A metformina tem sido candidata a terapêutica eficaz em diversos distúrbios do sistema nervoso central, incluindo a doença de Parkinson. Estudos clínicos com o uso de metformina em pacientes com DM2 apresentam resultados inconsistentes na melhora da função cognitiva e na redução da incidência de demência. Assim sendo, fica claro que há necessidade de mais estudos a fim de avaliar a eficácia da metformina no efeito neuroprotetor.

### **Lipodistrofia**

Não apenas um excesso, mas também um déficit de tecido adiposo leva à resistência à insulina, que é observada em mais de 17 síndromes de lipodistrofia (lipoatrofia).

A lipodistrofia associada ao HIV é outra situação em que o uso da metformina tem obtido sucesso terapêutico, diminuindo a gordura abdominal visceral.

### **Doença hepática gordurosa não alcoólica**

Alguns estudos têm evidenciado melhora na química hepática e sensibilidade à insulina com metformina na doença hepática gordurosa não alcoólica; no entanto, nenhuma melhora significativa histológica ou na fibrose tem sido documentada.

### **Envelhecimento**

Evidências de estudos *in vitro* e com modelos animais sugerem que a metformina possa influenciar os processos metabólicos e celulares associados ao avanço da idade por bloquear ou diminuir muitos dos fatores fundamentais que aceleram o envelhecimento (inflamação, dano oxidativo e aumento da glicação de proteínas, senescência celular, autofagia diminuída e apoptose). Uma revisão sistemática e metanálise demonstrou que os diabéticos em uso de metformina tiveram mortalidade por todas as causas significativamente menor do que os não diabéticos (HR = 0,93, IC de 95% = 0,88-0,99), assim como os diabéticos em uso de metformina comparados aos que não a receberam (HR = 0,72, IC de 95% = 0,65-0,80), insulina (HR = 0,68, IC de 95% = 0,63-0,75) ou sulfonilureia (HR = 0,80, IC de 95% = 0,66-0,97). Os usuários de metformina também tiveram redução do câncer em comparação com os não diabéticos

(razão de taxa = 0,94, IC de 95% = 0,92-0,97) e doença cardiovascular em comparação aos diabéticos que receberam terapias sem metformina (HR = 0,76, IC de 95% = 0,66-0,87) ou insulina (HR = 0,78, IC de 95% = 0,73-0,83). Isso sugere que a metformina possa estar agindo como agente geroprotetor.

## Novas preparações

Preparações recentes estão sendo planejadas para depositar a metformina em diferentes locais da mucosa intestinal, a fim de melhorar os efeitos benéficos e a eficácia no tratamento do câncer, com uma dose mais alta, mas evitando efeitos colaterais.

A metformina DR (Met DR) é formulada para ser liberada lentamente e absorvida a partir da região do intestino, compreendendo o jejuno distal ao cólon. A biodisponibilidade de Met DR é baixa, e sua absorção é de cerca de 50% da metformina de liberação prolongada com menor concentração plasmática, podendo ser útil em pacientes com doença renal crônica e maior risco de acidose láctica. O efeito de redução da glicose com Met DR, no entanto, é semelhante ao da mesma dose de metformina de liberação prolongada, mas com 40% de aumento no seu potencial, portanto com o uso de doses menores e exposição sistêmica significativamente menor. Isso demonstra que a metformina reduz os níveis de glicemia por meio de ação na circulação, mas sobretudo no intestino.

Em um modelo pré-clínico de câncer de bexiga, foi apontada eficácia da metformina com o uso na lavagem direta da bexiga. Um ensaio clínico está usando preparação vaginal para tratar SOP, a fim de melhorar a tolerabilidade. E uma publicação também anunciou um novo polímero que pode fornecer metformina e uma espécie de siRNA para quimioterapia.

## Conclusões

A metformina reduz a HbA1c em cerca de 1,5 a 2%. Não está associada a ganho de peso e raramente provoca hipoglicemia no DM2. Na ausência de contraindicações específicas (insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica, alcoolismo, hipoperfusão tecidual) ou intolerância a medicação, é indicada como terapia inicial na maioria dos pacientes com DM2, simultaneamente às modificações do estilo de vida, em monoterapia ou em associação a outros anti-hiperglicemiantes.

Sua dose deve ser titulada até seu ponto maximamente eficiente (1.700 a 2.000 mg/dia). O uso em condições de resistência à insulina (tolerância diminuída à glicose, síndrome do ovário policístico, lipodistrofia associada a HIV, DM1, obesidade) tem sido indicado.

Na prevenção ou no tratamento de câncer e doença inflamatória intestinal, a metformina configura-se como promissora. Efetiva e segura, tem baixo custo e pode reduzir o risco de eventos cardiovasculares e morte.

---

## Bibliografia recomendada

1. Al Khalifah RA, Alnhdi A, Alghar H, Alanazi M, Ivan D, Florez ID. The effect of adding metformin to insulin therapy for type 1 diabetes mellitus children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(7):664-673.

2. Alqudah A, McKinley MC, McNally R, Graham U, Watson CJ, Lyons TJ, et al. Risk of pre-eclampsia in women taking metformin: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2018;35(2):160-172.
3. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Suppl 1):S90-S102.
4. American Diabetes Association. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S51-S54.
5. Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, Zhang P, Herman WH, Barrett-Connor E, et al. The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: the Diabetes Prevention Program outcomes study 10-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1646-53.
6. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, et al. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(4):1754-61.
7. Artani M, Iflikhar MF, Khan S. Effects of Metformin on Symptoms of Polycystic Ovarian Syndrome Among Women of Reproductive Age. *Cureus.* 2018; 10(8):e3203.
8. Bauer TM, Patel MR, Infante JR. Targeting PI3 kinase in cancer. *Pharmacol Ther.* 2015;146:53-60.
9. Bjornstad P, Cree-Green M, Baumgartner A, Coe G, Reyes YG, Schäfer M, et al. Achieving ADA/ISPAD clinical guideline goals is associated with higher insulin sensitivity and cardiopulmonary fitness in adolescents with type 1 diabetes: Results from RESistance to InSulin in Type 1 And Type 2 diabetes (RESISTANT) and Effects of METformin on CardiovasculaR Function in AdoLescents with Type 1 Diabetes (EMERALD) Studies. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(3):436-442.
10. Buse JB, DeFronzo RA, Rosenstock J, Kim T, Burns C, Skare S, et al. The Primary Glucose-Lowering Effect of Metformin Resides in the Gut, Not the Circulation: Results From Short-term Pharmacokinetic and 12-Week Dose-Ranging Studies. *Diabetes Care.* 2016;39(2):198-205.
11. Campbell JM, Bellman SM, Stephenson MD, Lisy K. Metformin reduces all-cause mortality and diseases of ageing independent of its effect on diabetes control: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2017;40:31-44.
12. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012;55(6):2005-23.
13. Chang SH, Wu LS, Chioy MJ, Liu JR, Yu KH, Kuo CF, et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:123.
14. Cheng YY, Leu HB, Chen TJ, Chen CL, Kuo CH, Lee SD, et al. Metformin-inclusive therapy reduces the risk of stroke in patients with diabetes: a 4-year follow-up study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(2):e99-105.
15. Chhabra N, Malik S. Effect of Insulin Sensitizers on Raised Serum Anti-mullerian Hormone Levels in Infertile Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *J Hum Reprod Sci.* 2018;11(4):348-352.
16. Cholanckeril R, Patel V, Perumpail BJ, Yoo ER, Iqbal U, Sallam S, et al. Anti-Diabetic Medications for the Pharmacologic Management of NAFLD. *Diseases.* 2018;6(4).
17. Crowley MJ, Williams JW Jr, Kosinski AS, D'Alessio DA, Buse JB. Metformin Use May Moderate the Effect of DPP-4 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes. *Diabetes Care.* 2017;40(12):1787-1789.
18. de Jager J, Kooy A, Leneit P, Wulfel MG, van der Kolk J, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2010;340:c2181.
19. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism.* 2016;65(2):20-9.
20. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(9):541-9.
21. Deng J, Zeng L, Lai X, Li J, Liu L1, Lin Q, et al. Metformin protects against intestinal barrier dysfunction via AMPK $\alpha$ -dependent inhibition of JNK signalling activation. *J Cell Mol Med.* 2018;22(1):546-57.
22. Enami Riedmaier A, Fisel P, Nies AT, Schaeffeler E, Schwab M. Metformin and cancer: from the old medicine cabinet to pharmacological pitfalls and prospects. *Trends Pharmacol Sci.* 2013;34(2):126-35.
23. Furich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3):395-402.

24. Fedele D, Tiengo A, Nosadini R, Marchiori E, Briani G, Garotti MC, et al. Hypolipidemic effects of metformin in hyperprebetalipoproteinemia. *Diabete Metab.* 1976;2(3):127-33.
25. Foretz M, Guigas B, Bertrand L, Pollak M, Viollet B. Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metab.* 2014;20(6):953-66.
26. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2018 Executive Summary. *Endocr Pract.* 2018;24(1):91-120.
27. Goergen SK, Rumbold G, Compton G, Harris C. Systematic review of current guidelines, and their evidence base, on risk of lactic acidosis after administration of contrast medium for patients receiving metformin. *Radiology.* 2010;254(1):261-9.
28. Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(2):81-98.
29. Hart T, Dider S, Han W, Xu H, Zhao Z, Xie L. Toward Repurposing Metformin as a Precision Anti-Cancer Therapy Using Structural Systems Pharmacology. *Sci Rep.* 2016;6:20441.
30. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577-89.
31. Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Su Q, Dong Y, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1304-11.
32. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MJ. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2002;25(1):89-94.
33. Kanigur Sultuybek G, Soydas T, Yenmis G. NF- $\kappa$ B as the mediator of metformin's effect on ageing and ageing-related diseases. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2019.
34. Kao J, Tobis J, McClelland RL, Heaton MR, Davis BR, Holmes DR Jr, et al. Relation of metformin treatment to clinical events in diabetic patients undergoing percutaneous intervention. *Am J Cardiol.* 2004;93(11):1347-50, A5.
35. Khunti K, Godic TR, Medina J, Garcia-Alvarez L, Hiller J, Gomes MB, et al. Patterns of glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus initiating second-line therapy after metformin monotherapy: Retrospective data for 10256 individuals from the United Kingdom and Germany. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(2):389-99.
36. Kilo C, Miller JP, Williamson JR. The crux of the U<sup>13</sup>C-DGP spurious results and biologically appropriate data analysis. *Diabetologia.* 1980;18:179-185.
37. Kim MJ, Han JY, Shin JY, Kim SII, Lee JM1, Hong S, et al. Metformin-associated lactic acidosis: predisposing factors and outcome. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2015;30(1):78-83.
38. Koh SJ, Kim JM, Kim IK, Ko SH, Kim JS. Anti-inflammatory mechanism of metformin and its effects in intestinal inflammation and colitis-associated colon cancer. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(3):502-10.
39. Lalau JD, Kajbaf F, Protti A, Christensen MM, De Broe ME, Wiernsperger N. Metformin-associated lactic acidosis (MALA): Moving towards a new paradigm. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(11):1502-12.
40. Landman GW, Kleefstra N, van Hateren KJ, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care.* 2010;33(2):322-6.
41. Lee SY, Lee SH, Yang EJ, Kim EK, Kim JK, Shin DY, et al. Metformin Ameliorates Inflammatory Bowel Disease by Suppression of the STAT3 Signaling Pathway and Regulation of the between Th17/Treg Balance. *PLoS One.* 2015;10(9):e0135858.
42. Lipscombe L, Booth G, Sonia F, Dasgupta K, Eurich DT, Goldenberg R, et al. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults. *Can J Diabetes.* 2018;42 Suppl 1:S88-S103.
43. McComanck J, John J, Tildesley H. Metformin's contraindications should be contraindicated. *CMAJ.* 2005;173:502.
44. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia.* 2016;59(3):426-35.



## Capítulo 12

# Tiazolidinedionas: tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2

Carlos Eduardo Barra Couri

### Introdução

Desde o seu lançamento como classe, em 1997, as tiazolidinedionas (TZD) foram tidas como a chave para o tratamento de um dos processos fisiopatológicos mais importantes do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2): a resistência insulínica. Posteriormente, observou-se que a sua ação não se restringia a esse aspecto fisiopatológico, e foram apresentadas as suas diversas ações na redistribuição de gordura corporal, preservação de células beta e vários fatores de risco cardiovasculares tradicionais e não tradicionais. Trata-se de uma das classes com maior número de estudos prospectivos com desfechos cardiovasculares clínicos e desfechos substitutivos. A primeira TZD aprovada mundialmente foi a troglitazona, em 1997, retirada do mercado por conta de sua hepatotoxicidade. Em seguida, em 1999 foram aprovadas a pioglitazona e a rosiglitazona. Como no mercado brasileiro atual temos disponível apenas a pioglitazona, neste capítulo daremos maior ênfase a esse medicamento, bem como suas indicações, restrições, riscos e benefícios.

### Definição

As TZD são fármacos antidiabéticos agonistas dos receptores nucleares ativados pelo proliferador de peroxissomos gama (PPAR $\gamma$ ). Uma vez acionados, esses receptores nucleares promovem a sua ação por meio da ativação ou repressão de alguns genes. Os receptores PPAR $\gamma$  estão presentes no tecido adiposo, no endotélio, nos macrófagos e na própria célula betapancreática. A pioglitazona tem também uma ação agonista residual sobre o receptor PPAR $\alpha$ , presente no fígado, nos músculos, no coração e na parede vascular. Essa ação é responsável pela ação benéfica em lipídios plasmáticos.

### Mecanismo de ação

#### **Redução da resistência insulínica**

Muitos autores consideram as TZD como os reais sensibilizadores de insulina. Diversos estudos realizados em seres humanos e modelos animais mostram uma maior captação de glicose dependente de insulina nos tecidos periféricos tanto em indivíduos com DM 2 como

em não diabéticos. Esse aumento da sensibilidade à insulina promove redução da hiperinsulinemia compensatória presente nessa situação clínica.

A redução da resistência insulínica ocorre no tecido hepático, no tecido adiposo e em diversos outros tecidos. No fígado, reduz a gliconeogênese e a glicogenólise; no músculo, comporta-se como um verdadeiro sensibilizador de insulina. Os mecanismos relacionados à redução da resistência insulínica englobam tanto ação direta, via PPAR $\gamma$ , quanto ações indiretas, como:

- Redução dos níveis séricos de ácidos graxos livres (AGL);
- Redução da adiposidade visceral;
- Redução dos níveis séricos de resistina;
- Redução dos níveis séricos de fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ );
- Aumento da concentração plasmática de adiponectina;
- Redução da expressão de 11 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase (enzima que promove aumento da concentração de cortisol no tecido adiposo).

### Preservação da reserva funcional de células betapancreáticas

A preservação da reserva funcional secretória de insulina pelas células beta é uma característica das TZD esquecida por muitos. Ela se faz importante principalmente pelo fato de o DM2 ser uma doença progressiva no seu curso – sabe-se que, ao diagnóstico, cerca de 70% da capacidade funcional pancreática já se deteriorou. Nota-se ainda que a prevalência de DM2 em jovens tem aumentado nas últimas décadas, o que torna a preservação de células beta uma condição importante no tratamento.

Os mecanismos relacionados à preservação funcional de células beta com TZD incluem:

- Ação direta do PPAR $\gamma$  na célula beta;
- Redução da glicotoxicidade;
- Redução dos níveis séricos de AGL (redução da lipotoxicidade);
- Redução do TNF $\alpha$  sérico;
- Aumento dos níveis circulantes de adiponectina.

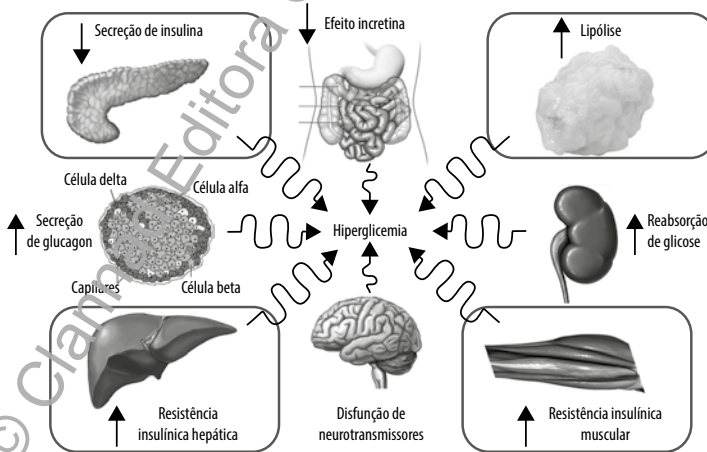


Figura 12.1. Oito eventos fisiopatológicos clássicos do diabetes tipo 2. Os quadros representam os pontos de atuação das tiazolidinedionas

Adaptada de DeFronzo, 2009.

Na prática clínica diária, a preservação de células beta com TZD pode ser evidenciada com uma redução sustentada da hemoglobina glicada (HbA1c) e por uma menor necessidade de uso de insulina em médio prazo. Na Figura 12.1, estão representados os 8 fenômenos clássicos da fisiopatologia do DM2, sendo destacados os pontos em que as TZD atuam.

## Eficácia clínica

### **Farmacocinética e farmacodinâmica da pioglitazona**

Após a administração oral em jejum, detecta-se a pioglitazona na circulação em cerca de 30 minutos, com pico de concentração de cerca de 2 horas. A meia-vida é de 3 a 7 horas. A alimentação retarda ligeiramente o pico na concentração, mas não altera a extensão de sua absorção. Deve ser administrada em dose única diária que varia de 15 a 45 mg/dia. A metabolização da pioglitazona é feita, sobretudo, pelo citocromo CYP2C8 e, em cerca de 20%, pelo citocromo CYP3A4. A eliminação ocorre principalmente pela via biliar. Interação medicamentosa clinicamente relevante ocorre com midazolam, cetoconazol, atorvastatina, genfibrozila e rifampicina.

### **Ações antidiabéticas**

As TZD, especialmente a pioglitazona, a única disponível no Brasil, são recomendadas para o tratamento do DM2 em diferentes fases da doença, desde o diagnóstico recente até fases avançadas com baixíssimo risco de hipoglicemia. A pioglitazona reduz, em média, a glicemia de jejum em 35 a 65 mg/dL, e a HbA1c, em 0,5 a 1,4%.

Com sua ação em diversos pontos da fisiopatologia do DM2 e, em especial, na preservação de células beta, foram conduzidos estudos com pioglitazona e rosiglitazona em indivíduos pré-diabéticos para avaliar seu potencial na prevenção do DM2. O estudo ACT NOW, que utilizou pioglitazona 45 mg/dia, mostrou prevenção de 72% da conversão de pré-diabetes para diabetes. Já o estudo DREAM, que utilizou rosiglitazona 8 mg/dia, mostrou prevenção de 60%. Com isso, a American Association of Clinical Endocrinologists indica as TZD como uma das opções no tratamento do pré-diabetes. Uma vez que são medicamentos anti-hiperglicemiantes e sensibilizadores de insulina, o risco de hipoglicemias é muito baixo e semelhante ao do placebo.

No DM2 já estabelecido, a pioglitazona é indicada tanto em monoterapia quanto em terapia combinada com metformina, sulfonilureias, inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), inibidores do SGLT2 (do inglês *sodium-glucose transporter*) e insulina.

Em uma avaliação de diversos estudos com TZD, pode-se observar uma redução importante dos níveis de HbA1c (semelhante às reduções obtidas com metformina e sulfonilureias) seguida de estabilização do controle glicêmico (glicemia de jejum e pós-prandial) em médio prazo. Isso certamente se deve à sua ação na preservação funcional das células betapancreáticas. Nos estudos prospectivos, quanto maior a HbA1c inicial, maior a redução após o uso das TZD. Já o risco de hipoglicemia, que naturalmente é semelhante ao do placebo quando se usam TZD em monoterapia, torna-se mais elevado apenas quando a TZD está em associação a medicamentos sabidamente indutores de hipoglicemia, como sulfonilureias e insulinas.



Para facilitar a adesão terapêutica, nos Estados Unidos já estão disponíveis formulações de pioglitazona associada no mesmo comprimido com metformina, metformina XR, glimepirida ou até mesmo com alogliptina. No Brasil, a pioglitazona está disponível em associação à alogliptina na dose de 25 mg desta com 15 ou 30 mg de pioglitazona.

**Ações extraglicêmicas das tiazolidinedionas**

Talvez um dos pontos mais atraentes das TZD em relação às demais classes de antidiabéticos seja o grande número de ações extraglicêmicas.

O agonismo do receptor PPAR $\gamma$  no nível do hipotálamo promove maior ingestão alimentar, e o seu agonismo direto nos adipócitos promove maior acúmulo adiposo em topografia subcutânea e redução em topografia perivisceral, intra-hepática, intramiocelular e intrapancreática. Em diversos estudos, o ganho médio de peso foi de 3 a 4 kg em longo prazo. Metabolicamente, essa modulação da topografia do tecido adiposo torna-se benéfica por estar associada à redução da resistência insulínica e a melhor controle glicêmico, além do controle dos demais fatores de risco cardiovascular. Contribui para o ganho de peso, ainda, a retenção hídrica secundária ao uso das TZD.

Com a maior sensibilidade insulínica em tecido adiposo subcutâneo, ocorre redução importante do conteúdo lipídico no fígado, sendo as TZD os medicamentos com estudos mais promissores no controle e na redução de parâmetros histológicos da doença hepática gordurosa não alcoólica. A pioglitazona tem sido usada nesses pacientes com relatos de melhora de esteatose, necroinflamação e fibrose hepática.

Por aumentar a sensibilidade à insulina no tecido adiposo subcutâneo, ocorre redução consequente dos níveis séricos de AGL. Por isso, tanto a pioglitazona quanto a rosiglitazona promovem elevação do colesterol HDL na ordem de 10%. A pioglitazona, especificamente, atua como agonista parcial do receptor PPAR $\alpha$  (alvo de atuação dos fibratos), por isso se associa à estabilização ou redução do colesterol LDL e à redução dos níveis séricos dos triglicerídeos. Já a rosiglitazona apresenta ação neutra ou redução discreta dos níveis circulantes de triglicerídeos e elevação do colesterol LDL. Essa diferente ação nos lipídios circulantes parece ser responsável pelas diferenças entre essas duas TZD nos desfechos cardiovasculares.

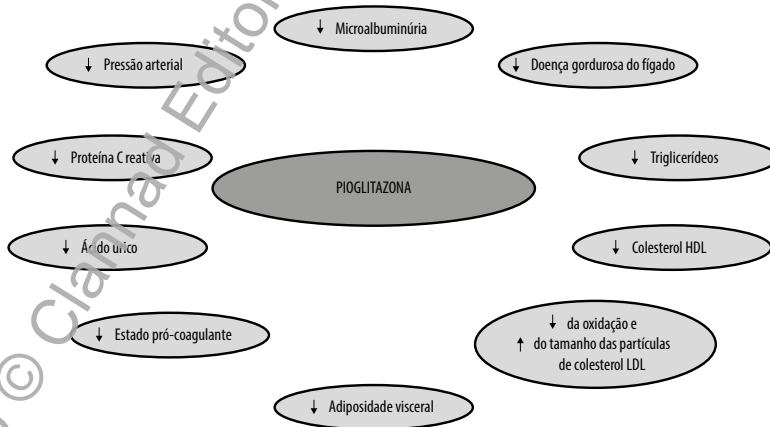


Figura 12.2. Ações das tiazolidinedionas em diversos fatores de risco cardiovasculares

Como consequência às suas ações nos receptores PPAR, ambas as TZD trazem ações benéficas para a pressão arterial, hiperuricemia, marcadores inflamatórios como proteína C reativa, estado pró-coagulante (via ação no fibrinogênio e no PAI-1), na albuminúria, na indução de ovulação em mulheres com síndrome de ovário micropolicístico, entre outras condições (Figura 12.2).

#### *Uso de tiazolidinedionas em populações especiais*

Uma das grandes vantagens no uso das TZD é o seu baixo risco de hipoglicemia, o que as torna interessantes especialmente na faixa etária geriátrica. Em indivíduos acima de 65 anos, não há mudanças clínicas significativas na farmacocinética e farmacodinâmica da pioglitazona, assim como em sua eficácia.

Como a excreção da pioglitazona ocorre pela bile, diferentes graus de insuficiência renal não interferem na cinética do medicamento; não há, portanto, contraindicações em casos de insuficiência renal, nem mesmo em indivíduos com terapia dialítica. Também não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal, mas se deve ficar atento à maior possibilidade de retenção hídrica.

Dados pós-comercialização não indicam haver diferenças étnicas ou de gênero nos efeitos das TZD.

#### **Tiazolidinedionas e doença aterotrombótica**

Por atuarem em diversos pontos da fisiopatologia do DM2 e por modularem diversos fatores de risco tradicionais e não tradicionais, as TZD sempre foram vistas, desde o seu lançamento, como potencialmente benéficas na redução de eventos aterotrombóticos. A pioglitazona apresentou resultados interessantes em estudos prospectivos, randomizados e controlados avaliando seu papel em desfechos primários clínicos e substitutivos.

O estudo PROactive avaliou o efeito da pioglitazona em pacientes com DM2 já portadores de doenças cardiovasculares prévias (indivíduos de muito alto risco cardiovascular). Nesse estudo placebo-controlado, houve redução de 10% (com significância limítrofe;  $p = 0,09$ ) no seu desfecho primário, que era composto de eventos cardíacos, cerebrovasculares e vasculares periféricos. Quando foram avaliados desfechos secundários, como morte por todas as causas + acidente vascular cerebral (AVC) + infarto não fatal, observou-se redução de 16% ( $p = 0,02$ ) com pioglitazona.

Em análise de subgrupos de pacientes com infarto prévio, aqueles que usaram pioglitazona apresentaram prevenção de 28% na incidência do segundo infarto (número de pacientes necessário a tratar [NNT] de 1,49/ano). Já no subgrupo de pacientes com AVC prévio, a pioglitazona promoveu uma prevenção de 49% na incidência do segundo AVC (NNT de 63 pacientes/ano).

O efeito da pioglitazona em diversos desfechos cardiovasculares no estudo PROactive está apresentado na Tabela 12.1.

Com relação aos estudos de desfechos substitutivos, foram realizados dois estudos prospectivos randomizados tendo como comparador a glimepirida. O estudo PERISCOPE, conduzido na Cleveland Clinic, mostrou que a pioglitazona foi capaz de estabilizar ou impedir a progressão do volume percentual do ateroma em pacientes DM2 com estenose coronariana. Já o estudo CHICAGO mostrou que a pioglitazona foi capaz de evitar a progressão do espessamento de camada íntima-média da carótida (Figura 12.3).

Tabela 12.1. Efeito da pioglitazona em diversos desfechos clínicos secundários no estudo PROactive

Desfechos secundários compostos	Pioglitazona n = 2.605 (%)	Placebo n = 2.603 (%)	HR (IC 95%)	valor p
Morte + IAM + AVC	12,3	14,4	0,84 (0,72-0,98)	0,027
Morte CV + IAM + AVC	9,9	11,9	0,82 (0,70-0,97)	0,020
Morte + IAM + AVC + SCA	13	15,5	0,83 (0,72-0,96)	0,010
Morte CV + IAM + AVC + SCA	11,3	13,9	0,80 (0,69-0,94)	0,005
Morte cardíaca + IAM + AVC	9,3	11,4	0,81 (0,68-0,95)	0,012
Morte cardíaca + IAM + SCA	7,9	9,8	0,79 (0,66-0,95)	0,013
Morte cardíaca + IAM + AVC + SCA	10,8	13,5	0,79 (0,68-0,93)	0,003
Morte cardíaca + IAM	6,3	7,7	0,82 (0,66-1)	0,052

IAM: infarto agudo do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral; CV: cardiovascular; SCA: síndrome coronariana aguda.

Adaptada de Dormandy JA *et al.*, 2005.

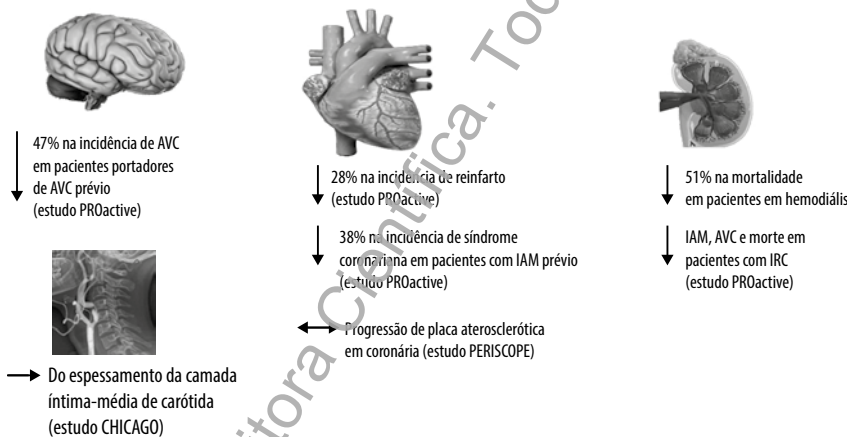


Figura 12.3. Efeito da pioglitazona em diversos eventos clínicos e desfechos substitutivos cardiovasculares

Diversas metanálises que avaliavam o efeito cardiovascular da pioglitazona mostraram resultados positivos na redução de eventos clínicos. Entretanto, a partir de 2007, algumas metanálises realizadas com rosiglitazona mostraram aumento de risco relativo de infarto do miocárdio. Em 2009, foi publicado o estudo RECORD, que avaliou prospectivamente o efeito da rosiglitazona em desfechos clínicos cardiovasculares. Nele, o desfecho primário cardiovascular composto por morte cardiovascular ou hospitalização cardiovascular foi semelhante entre a rosiglitazona e o grupo-controle usando outros antidiabéticos orais. Nos seus desfechos secundários, não se confirmou maior incidência de infarto do miocárdio, apesar de o grupo rosiglitazona ter tido um percentual de uso de estatina superior ao do grupo-controle.

Diante dessa insegurança com o uso da rosiglitazona e dos estudos mostrando redução de eventos aterotrombóticos com pioglitazona, a American Diabetes Association e a European Association for the Study of Diabetes publicaram um posicionamento que indica o risco de insuficiência cardíaca com ambas as medicações e um benefício potencial aterotrombótico mais robusto com pioglitazona. Mesmo em meio às incertezas científicas, em seguida a US Food and Drug Administration (FDA) indicou, na bula da rosiglitazona, o potencial risco cardiovascular da molécula, e seu uso nos Estados Unidos passou a sofrer inúmeras restrições, apesar da disponibilidade no mercado. Em 2009, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) determinou o recolhimento dos medicamentos à base de rosiglitazona do mercado brasileiro.

Paradoxalmente, no final de 2013, a FDA fez uma revisão dos dados dos estudos com rosiglitazona, sobretudo do estudo RECORD, e admitiu que as evidências de aumento de risco de eventos aterotrombóticos não são tão contundentes como se pensara.

O principal mecanismo que seria capaz de justificar o perfil cardiovascular mais favorável da pioglitazona seria o agonismo parcial do PPAR $\alpha$ , que lhe confere uma ação mais favorável em lipídios plasmáticos, especialmente o colesterol LDL e os triglicerídeos.

## Efeitos adversos

### Insuficiência cardíaca

As TZD promovem um aumento da reabsorção de sódio e água no ducto coletor dos néfrons. Essa reabsorção é potencializada com o uso concomitante de insulina e sulfonilureias. Devido a essa sobrecarga hídrica, alguns pacientes podem apresentar ou piorar o quadro de insuficiência cardíaca congestiva. No estudo PROactive, com pacientes de muito alto risco cardiovascular e idade média de 62 anos, 6% dos usuários de pioglitazona necessitaram de internação hospitalar por insuficiência cardíaca *versus* 4% no grupo placebo. Não houve aumento de mortalidade por insuficiência cardíaca com pioglitazona. Interessantemente, ainda no estudo PROactive, os pacientes que apresentaram insuficiência cardíaca grave com pioglitazona tiveram, no seguimento, menor incidência de morte, infarto e AVC em relação ao grupo com placebo. Já no estudo RECORD, que utilizou rosiglitazona, houve maior incidência de insuficiência cardíaca fatal e não fatal. Os mecanismos relacionados a uma maior incidência de insuficiência cardíaca são o aumento de volume circulante e a não deterioração da contratilidade miocárdica. A maioria dos casos é controlada com a suspensão do medicamento e/ou adição de espironolactona.

Devido a esse efeito adverso, as TZD são contraindicadas a pacientes com insuficiência cardíaca de classe funcional III ou IV da New York Heart Association, e a vigilância deve ser importante para o risco desse paraefeito.

### Fraturas

Pacientes com DM2 apresentam maior risco de fraturas *per se*. O uso de TZD se associa a maior risco de fraturas, sobretudo em mulheres no período pós-menopausa; no entanto, não se sabe o mecanismo relacionado a isso. As TZD promovem maior risco de fraturas em locais da parte distal de membros, como tornozelos, punhos, mãos, pés, tíbia e fíbula. O excesso de risco é de 0,8 fratura/100 pacientes tratados com TZD/ano.

O estado pós-menopausa não é uma contraindicação absoluta ao uso dessa classe, tendo em vista que o risco absoluto de fraturas é pequeno. Cada caso deve ser analisado de modo individual, e deve ser feita a pesquisa ativa de osteoporose e seu tratamento específico, se necessário.

#### *Edema de membros inferiores*

A incidência de edema de membros inferiores é de cerca de 5% e não deve ser confundida com descompensação de insuficiência cardíaca. É mais comum quando as TZD são associadas à insulina ou às sulfonilureias. Esse edema é decorrente de vasodilatação periférica e de maior reabsorção de sódio e água no túbulo coletor do néfron.

#### *Edema macular*

O edema macular é uma complicação crônica do diabetes classicamente secundária ao descontrole glicêmico. As TZD promovem elevação pequena, porém significativa, na incidência de edema macular, ou piora em portadores dessa condição. Dados atuais indicam que a causa do edema macular é complexa e parece estar relacionada à ruptura da barreira hematorretiniana mediada, pelo menos em parte, pela liberação local de fator de crescimento derivado do endotélio. Sabe-se que o agonismo dos receptores PPAR $\gamma$  é capaz de promover essa ação. A incidência de edema macular em usuário de TZD em 1 ano é de aproximadamente 1,3%, ao passo que, com o uso de placebo, essa incidência é de 0,2%.

#### *Tiazolidinedionas e cânceres*

O estado diabético está associado per se a um maior risco de cânceres, como os de bexiga, útero, pâncreas, mama, fígado e intestino. O mecanismo exato relacionado a esse fenômeno não é completamente elucidado, mas acredita-se que a hiperinsulinemia e sua ação em receptores de insulina, inclusive o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), sejam parte da resposta a essa questão. As TZD são medicamentos sensibilizadores de insulina e promovem redução compensatória da hiperinsulinemia. Grande metanálise feita em 2012, com mais de 2,5 milhões de indivíduos, mostrou uma redução na incidência de câncer de mama, colón, pulmão e próstata com o uso dessa classe de medicamentos.

Desde a publicação do estudo PROactive, em 2005, já se havia observado maior incidência de câncer de bexiga com o uso de pioglitazona (14 casos no grupo pioglitazona *versus* 6 casos no grupo placebo, sendo que cada braço continha cerca de 2.600 pacientes). Foram publicados diversos estudos retrospectivos tentando elucidar essa relação entre pioglitazona e câncer de bexiga, mas o número de vieses (inclusive a não randomização de pacientes tabagistas) torna a análise difícil. Por isso, em 2003, a FDA indicou a realização de um estudo prospectivo com o objetivo primário de avaliar o efeito desse medicamento na incidência de câncer de bexiga. O estudo, chamado Kaiser Permanente Northern California Diabetes Registry, com mais de 250 mil pacientes, tem previsão de duração de cerca de 10 anos. Uma análise preliminar foi publicada em 2011 e mostrou que a incidência de câncer de bexiga em usuários de pioglitazona não foi estatisticamente superior aos comparadores. Entretanto, quando analisados apenas aqueles que usaram medicamentos por mais de 24 meses, houve um aumento significativo da ordem de 40% na incidência de novos casos de câncer de bexiga com pioglitazona – isso representa cerca de 7 casos de câncer em 10 mil pacientes expostos a quaisquer antidiabéticos *versus* 10 casos em 10 mil expostos à pioglitazona. Esse estudo continua em andamento, e um resultado definitivo em longo prazo é aguardado.

Por uma decisão unilateral e isolada, a Franca suspendeu o registro da pioglitazona do seu mercado; entretanto, órgãos regulamentadores como FDA, European Medicines Agency e Anvisa continuam indicando-a como uma opção terapêutica viável no tratamento do DM2, tendo em vista que os números absolutos de câncer são pequenos e que até o momento seus benefícios suplantam seus riscos. Essa posição foi embasada por sociedades importantes como a Sociedade Brasileira de Diabetes, a American Diabetes Association e a European Association for the Study of Diabetes. A contra-indicação ao seu uso é dirigida apenas a pacientes portadores ou já tratados de câncer de bexiga. Até o momento, não há indícios da relação entre rosiglitazona e câncer de bexiga.

### Contraindicações

A pioglitazona é contra-indicada a gestantes, lactantes, no tratamento de diabetes tipo 1, indivíduos menores de 18 anos e pessoas com hipersensibilidade às TZD. Além disso, é contra-indicada a pessoas com insuficiência cardíaca classe funcional III ou IV da New York Heart Association e a pacientes portadores ou já tratados de câncer de bexiga.

### Conclusões

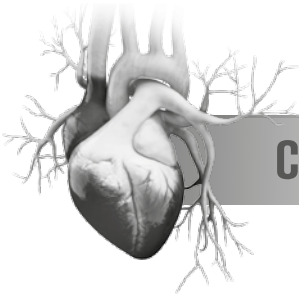
A pioglitazona, única TZD disponível no Brasil, continua a ser uma excelente arma no arsenal terapêutico no controle do DM2. Devido à sua ação na resistência insulínica, na preservação de células beta e na redução dos AGL circulantes, promove redução importante e sustentada da glicemia de jejum, da glicemia pós-prandial e da HbA1c, com baixíssima incidência de hipoglicemias. Entre os medicamentos antidiabéticos orais, a pioglitazona destaca-se pelas suas ações positivas em diversos fatores de risco cardiovascular e pela consequente redução de diversos desfechos cardiovasculares clínicos e também substitutivos. Como qualquer medicamento, ponderações sobre a relação risco/benefício devem ser feitas em cada paciente.

---

### Bibliografia recomendada

1. Actos. Deerfield: Takeda Pharmaceuticals America, Inc.; 2013. Bula.
2. American Diabetes Association. 8: Pharmacologic approaches to glycemic treatment. Diabetes Care. 2017;10(Suppl 1):S64-74.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. Diabetes Care. 2014;37 Suppl 1:S14-80.
4. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology. 2012;55(6):2005-23.
5. Colmers IN, Bowker SL, Johnson JA. Thiazolidinedione use and cancer incidence in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab. 2012;38(6):475-84.
6. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes. 2009;58(4):773-95.
7. DeFronzo RA, Mehta RJ, Schnure JJ. Pleiotropic effects of thiazolidinediones: implications for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. Hosp Pract (1995). 2013;41(2):132-47.

8. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2011;364(12):1104-15.
9. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1279-89.
10. DREAM (Diabetes REDuction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368(9541):1096-105.
11. Ferrara A, Lewis JD, Quesenberry CP Jr, Peng T, Strom BL, Van Den Eeden SK, et al. Cohort study of pioglitazone and cancer incidence in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(4):923-9.
12. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet.* 2009;373(9681):2125-35.
13. Idris I, Warren G, Donnelly R. Association between thiazolidinedione treatment and risk of macular edema among patients with type 2 diabetes. *Arch Intern Med.* 2012;172(13):1005-11.
14. Lyra R, Lins D, Costi BB. Tratamento do diabetes mellitus tipo 2: tiazolidinedionas. In: Lyra R, Cavalcanti N, editors. *Diabetes mellitus.* 3rd ed. São Paulo: AC Farmacêutica; 2013.
15. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB Sr, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA.* 2006;296(21):2572-81.
16. Mitka M. FDA eases restrictions on the glucose-lowering drug rosiglitazone. *JAMA.* 2013;310(24):2604. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, Mahankali S, Hardies J, Cusi K, et al. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2784-91.
17. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31(1):173-5.
18. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(13):1561-73.
19. Stanglit: cloridrato de pioglitazona. Cintia Delgado de Andrade. Embu das Artes: Libbs Farmacêutica; 2013. Bula.
20. Wajchenberg BL. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev.* 2007;28(2):187-218.
21. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med.* 2004;351(11):1106-18.



## Capítulo 13

# Tratamento baseado em GLP-1: inibidores da DPP-4 (IDPP-4) e agonistas do receptor de GLP-1 (ARGLP-1)

Marcos Tambascia

### Introdução

Podemos definir genericamente que o tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) baseado em GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) é feito com o uso de medicamentos que, por via oral (IDPP-4) ou injetável (ARGLP-1), culminam com elevação dos níveis do hormônio GLP-1 no sangue, desempenhando uma função que engloba tanto a secreção de insulina como a diminuição dos níveis de glucagon, além de regular a ingestão calórica.

Entender seus mecanismos de ação e conhecer seus efeitos adversos e potenciais empregos na terapia do diabetes são essenciais para o bom gerenciamento da doença. A grande maioria dos pacientes com DM2 se beneficia por muito tempo de seu uso, o que contribui para a redução ou prevenção das complicações crônicas. Por vezes são utilizados em monoterapia e frequentemente combinados entre si ou mesmo com insulina, para alcançar a meta glicêmica preconizada a cada paciente. Pretendemos discutir, neste capítulo, suas características como medicamentos e, sobretudo, os princípios que regem sua escolha como agente terapêutico.

Essa classe de fármacos tem indicações precisas, e sua escolha depende inclusive da fase fisiopatológica da doença. Sabemos que o processo de perda funcional da célula beta é progressivo na maioria dos pacientes; desse modo, a indicação de cada medicamento depende de como interpretamos a causa da hiperglicemia.

### Inibidores da DPP-4

Os inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) inauguram a fase da terapia baseada em incretinas para o DM2. A base desse tratamento está no entendimento dos processos de digestão e absorção dos nutrientes. Para essa ação, é necessária a integridade funcional de vários órgãos, particularmente do trato digestório. Vários hormônios intestinais foram identificados como participantes desse processo, e dois deles, o GLP-1 e o GIP (*glucose-dependent*



*insulinotropic polypeptide*), foram reconhecidos como responsáveis por importante ação à homeostase da glicemia. Dessa forma, iniciou-se a compreensão dos processos de digestão e homeostase da glicemia como dependentes da interação de vários hormônios e, em especial, sua relação com os hormônios pancreáticos insulina e glucagon.

No início dos anos 1960, estudos pioneiros comparando os efeitos secretagogos da insulina pela glicose por via oral e por via endovenosa confirmaram a existência da conexão entre o trato intestinal e o pâncreas endócrino. Esses estudos determinaram que, embora a concentração arterial de glicose seja o estímulo para a secreção de insulina, fatores liberados pelo intestino em resposta à absorção de glicose, como o GIP e o GLP-1, reduzem o limiar para a liberação de insulina. A partir desse conhecimento, foi criado o conceito de “eixo enteroinsular”. A diferença entre a secreção de insulina obtida com estímulo glicêmico por via oral e aquela alcançada pelo estímulo por via endovenosa é conhecida como efeito incretínico. Os hormônios responsáveis por esse efeito são chamados de incretinas.

Para que um agente possa ser chamado de incretina, são necessárias duas características: sua produção deve ser estimulada pela ingestão de um nutriente por via oral, especificamente a glicose, e este deve atingir concentrações fisiológicas *in vivo* que causem a liberação de insulina. Os conhecimentos disponíveis hoje permitem que apenas o GLP-1 e o GIP sejam considerados incretinas. Devido ao efeito secretório de insulina, esses agentes são potencialmente úteis no tratamento do diabetes, com a vantagem de que sua ação secretória de insulina cessa quando a euglicemia é atingida, minimizando assim o risco de hipoglicemia.

Os níveis circulantes das incretinas (GIP e GLP-1) são baixos no estado de jejum, e sua secreção aumenta pela ingestão de uma refeição mista ou refeições ricas em gorduras e carboidratos. O gene GIP é expresso principalmente nas células enterocromafins (células K), situadas no intestino delgado proximal. O gene pró-glucagon é expresso em um tipo específico de célula enterocromafim (célula L) que libera o GLP-1 após o processamento do peptídeo por uma pró-convertase 1-3. Quando o mesmo peptídeo é processado pela pró-convertase 2, nas células alfancreáticas, ocorre a produção de glucagon.

O GIP é produzido como um peptídeo de 42 aminoácidos (com peso molecular de 4.984 Da), e o GLP-1 é produzido como um peptídeo inativo de 37 aminoácidos (peso molecular de 3.298 Da). A forma ativa é obtida pela clivagem pós-translacional de seis aminoácidos da porção N terminal. Essa forma truncada (7-37 aa) do GLP-1 pode ser aminada na glicina da porção C terminal, sendo essa a forma circulante principal.

Os receptores para o GIP são expressos em um grande número de células, destacando-se as alfa e betapancreáticas, o estômago, o tecido adiposo e o cérebro. Os receptores de GLP-1 são igualmente encontrados nas células alfa e betapancreáticas, células parietais do estômago, piloro, tecido adiposo, pulmões e cérebro. A existência desses receptores específicos em áreas tão diversas possibilitou o estudo e a compreensão das ações extrapancreáticas das incretinas.

A ingestão de nutrientes, principalmente de carboidratos, mas também de proteínas e gorduras, leva à aumento da secreção do GLP-1 e do GIP que ocorre no íleo e no cólon com consequente aumento da secreção de insulina. O GLP-1 também atua diminuindo os níveis de glucagon e retardando o esvaziamento gástrico. As concentrações do GLP-1 e do GIP aumentam cerca de 15 minutos após a ingestão dos nutrientes e atingem a concentração de 50 e 200 pmol/L, respectivamente, após 30 a 45 minutos, retornando aos níveis basais após 2 a 3 horas. Estudos de fisiologia mostram que o GLP-1 é rapidamente metabolizado pela enzima DPP-4, de forma que sua meia-vida sérica seja de aproximadamente 2

minutos. A degradação desses peptídeos ocorre quando a DPP-4 cliva os dois aminoácidos iniciais da molécula da porção N terminal, resultando na formação do GIP (3-42) e do GLP-1 (9-36). Os peptídeos resultantes dessa clivagem atuam como antagonistas em seus receptores específicos. As características de ambos os peptídeos, GIP e GLP-1, encontram-se no Quadro 13.1.

Quadro 13.1. Características do *glucose-dependent insulintropic polypeptide* e do *glucagon-like peptide-1*

	GIP	GLP-1
<b>Estrutura/peso molecular</b>	42 AA	30/31 AA
<b>Células de origem</b>	Células K	Células L
<b>Degradação</b>	DPP-4	DPP-4
<b>Secreção de insulina</b>	Aumenta	Aumenta
<b>Esvaziamento gástrico</b>	Inconclusivo	Retarda
<b>Proliferação das células beta</b>	Estimula	Estimula
<b>Secreção de glucagon</b>	Não se altera/aumenta	Suprime
<b>Ingestão alimentar</b>	Não altera	Diminui
<b>Sensibilidade insulínica</b>	Não altera	Melhora
<b>Secreção no DM2</b>	Reduzida	Reduzida

Adaptada de Ranganath LR, 2008.

O principal efeito das incretinas nas células beta é estimular a secreção de insulina glicose-dependente, seguidas por um aumento da biossíntese de insulina e da transcrição do gene da insulina. Esses efeitos são mediados pela adenilciclase e geração de AMP-cíclico. A ação mais importante, tanto do GLP-1 como do GIP, é aumentar a secreção de insulina e manter a homeostase da glicose sem causar hipoglicemia. O GLP-1 age na célula beta ligando-se ao seu receptor específico, que por sua vez é acoplado à entrada e metabolização da glicose, o que caracteriza uma ação glicose-dependente.

A secreção de glucagon não é afetada, ou é até aumentada pelo GIP. O GLP-1, no entanto, afeta a secreção de glucagon, reduzindo-a, por dois mecanismos: ação direta em receptores de GLP-1 nas células alfa e ação parácrina, uma vez que a liberação de insulina pelas células beta inibe a liberação de glucagon.

Um aspecto da fisiologia das incretinas que desperta grande interesse atualmente é a possibilidade de que esses hormônios mantenham a massa de células beta, já que um considerável número de revisões tem associado a perda da massa dessas células à evolução do DM2. A ação crônica das incretinas estimula a proliferação de célula beta por meio da indução de neogênese de ilhotas e inibição da apoptose, promovendo a expansão da massa de células beta em roedores e culturas de células pancreáticas. O GLP-1 também pode promover a diferenciação a partir de células exócrinas ductais e células progenitoras imaturas.

O estímulo dos receptores de GLP-1 e GIP no estômago retarda o esvaziamento gástrico, contribuindo para a diminuição da elevação da glicemia no estado pós-prandial, além de influenciar a distensão gástrica, influenciando sinais periféricos de saciedade.

No tecido adiposo, o estímulo dos receptores de GLP-1 e GIP aumentam a síntese de ácidos graxos. Essa ação é aumentada pela ação da insulina, de modo que o principal efeito das incretinas no estado pós-prandial é manter a lipogênese.

O GLP-1 é encontrado nas fibras nervosas peptidérgicas, onde atua como neurotransmissor, com maior concentração na região central hipotalâmica. Receptores de GLP-1 são encontrados em alta concentração na região hipotalâmico-hipofisária e no assoalho do quarto ventrículo, região que pode ser atingida pela circulação sistêmica, sem necessidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Essa região controla a ingestão calórica e o gasto energético, e a presença de receptores de GLP-1 indicam que o GLP-1 periférico possa ter importante efeito no controle da fome e no balanço energético. O GLP-1 pode, ainda, regular funções vitais cerebrais como temperatura corporal, pressão arterial, frequência cardíaca e balanço hídrico.

Muitas das outras ações do GLP-1 foram determinadas com o uso dos análogos de ação prolongada do GLP-1, particularmente de exenatida e liraglutida. Ficou determinado que o estímulo dos receptores de GLP-1 com análogos do GLP-1 protege o coração e reduz a área infartada após isquemia, bem como aumenta o relaxamento endotelial induzido pela acetilcolina. Esses aspectos podem ter impacto positivo no risco cardiovascular dos pacientes com DM2.

Nas duas últimas décadas, tem ocorrido uma grande evolução no entendimento da fisiopatologia do DM2. Está bem estabelecido o papel da resistência insulínica como a anormalidade mais precoce e que ocorre em praticamente todos os pacientes com DM2, nos quais a taxa de produção hepática de glicose está inapropriadamente aumentada, apesar dos níveis elevados de insulina circulante, quadro característico da resistência insulínica. Embora extremamente prevalente em pacientes com DM2, a resistência insulínica é um aspecto fisiopatológico característico da obesidade, enquanto, para a instalação da doença, também é necessária a disfunção secretória da célula beta. Esse déficit secretório de insulina é um componente essencial ao desenvolvimento das alterações glicêmicas. Outro aspecto da fisiopatologia do DM2 é a secreção inapropriada do glucagon no estado pós-alimentar. Já está bem caracterizado que a falência da célula beta para adaptar-se à necessidade aumentada de insulina é o ponto-chave para a ocorrência das alterações glicêmicas iniciais e a eclosão da diabetes. Esse processo de disfunção secretória pode ser progressivo, estando, portanto, associado à piora do controle metabólico e necessidade de um tratamento cada vez mais abrangente. No estudo UKPDS, ficou demonstrado que, em diabéticos recém-diagnosticados, a função secretória das células beta está reduzida pela metade e que, com o decorrer do tempo de doença, essa falência aumenta. Tal constatação corrobora a ideia de diminuição progressiva da massa de células beta e pode ser decorrente, ao menos em parte, do efeito da hiperglicemia sobre as células beta, causando glicotoxicidade, e do aumento dos ácidos graxos livres, causando lipotoxicidade.

Nos últimos anos, tem sido investigado o papel do GLP-1 na tolerância à glicose e, portanto, na patogênese do DM2. Nesses estudos, foi observado que a administração de GLP-1 diminui a glicemia. A partir de então, esses peptídeos passaram a ser considerados potenciais novas opções de drogas para o tratamento do diabetes. Deficiências do GLP-1 contribuem apenas modestamente para níveis anormais de insulina e glicose no estado pós-prandial em modelos animais e humanos. Entretanto, o uso de GLP-1 é efetivo para corrigir a hiperglicemia nos pacientes diabéticos tipo 2. Muitos estudos têm comparado os níveis de GLP-1 no estado basal e pós-prandial entre diabéticos e não diabéticos. Embora existam discordâncias entre esses estudos, alguns trabalhos demonstram diminuição dos níveis circulantes de GLP-1 no estado pós-prandial.

O efeito incretina está diminuído nos indivíduos com DM2, e alguns pacientes têm a concentração plasmática de GLP-1 significativamente reduzida quando comparados a voluntários não diabéticos. Os estudos mostram que apenas a administração do GLP-1 exógeno mantém a atividade insulínica, enquanto ela permanece deficiente com o uso de GIP exógeno. Dessa forma, o desenvolvimento da terapia baseada em incretinas para o tratamento do DM2 foi focado no uso de GLP-1, e não no de GIP.

A infusão endovenosa de GLP-1 em pacientes com DM2 diminui a glicemia de jejum e a pós-prandial, além de melhorar a secreção de insulina, restaurando a primeira fase de secreção de insulina. Estudos animais recentes sugerem que a administração exógena de GLP-1 tenha a capacidade de aumentar o tamanho da ilhota, aumentar a proliferação de células beta, inibir a apoptose e regular o crescimento da ilhota. Esses efeitos podem ter um impacto considerável no tratamento do DM2, pois influencia diretamente um dos defeitos fundamentais, que é a falência da célula beta. No entanto, devido à degradação do GLP-1 pela DPP-4, essa abordagem terapêutica seria possível apenas em infusão contínua, o que a inviabilizaria. Duas abordagens, então, foram desenvolvidas: o uso de agonistas de GLP-1 resistentes à degradação enzimática e o aumento dos níveis de GLP-1 por meio da inibição da DPP-4.

A obtenção de análogos resistentes à degradação enzimática foi alcançada pela síntese de peptídeos muito semelhantes ao GLP-1, com afinidade pelo seu receptor, porém com uma sequência diferente de aminoácidos na porção sujeita à ação da DPP-4. Essa abordagem permitiu a introdução da exenatida no mercado. Outra possibilidade foi a mudança da molécula do GLP-1 pela adição de um ácido graxo e a posterior ligação à albumina, tornando a nova molécula resistente à degradação enzimática, portanto aumentando sua meia-vida; assim foi obtida a liraglutida. Já a inibição de DPP-4 e o mecanismo de ação de diversos compostos desenvolvidos e atualmente disponíveis, como sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina e alogliptina. Por meio da inibição da enzima DPP-4, ocorre aumento dos níveis circulantes de GLP-1 e GIP ativos, promovendo maior ação das incretinas para elevar os níveis de insulina e reduzir os níveis de glucagon e, através dessas alterações hormonais, induzir melhor controle metabólico. O Quadro 13.2 compara as características dos inibidores de DPP-4 e dos análogos do GLP-1.

Quadro 13.2. Comparação dos inibidores da dipeptidil peptidase 4 com os análogos do glucagon-like peptide-1

IDPP-4	Análogos do GLP-1
Administração oral	Administração parenteral
Atoam múltiplos alvos	Único alvo conhecido (receptor do GLP-1)
Aumento discreto do GLP-1	Níveis mais elevados do GLP-1
Curta duração	Longa duração
Sem efeitos colaterais no sistema nervoso central	Potenciais efeitos colaterais no sistema nervoso central
Neutros para o peso	Perda de peso
Baixa incidência de hipoglicemia	Aumento de hipoglicemia especialmente quando combinados com sulfonilureias
Ausência de náuseas e vômitos	Náusea relacionada à dose

Adaptada de Ranganath LR, 2008.

Também está disponível a associação desses inibidores enzimáticos à metformina. Nessa combinação terapêutica, a ação secretora de insulina pela incretina aliada à redução da resistência insulínica pela metformina permite que a associação dos dois fármacos tenha o potencial de atuar nos diversos aspectos que contribuem para as concentrações elevadas da glicose em pacientes com DM2.

Os estudos de sitagliptina e vildagliptina em combinação com a metformina demonstraram uma baixa incidência de hipoglicemia e não apresentaram o ganho de peso encontrado na associação de metformina a glitazonas, sulfonilureias ou insulina.

O aprofundamento no estudo da fisiopatologia das doenças permite o desenvolvimento de medicamentos para tratá-las. O desenvolvimento de medicamentos, por sua vez, possibilita novas formas de estudos de fisiopatologia. Atualmente, vivenciamos esse ciclo virtuoso em relação ao DM2, em que a cada dia surgem novas informações com relação ao eixo enteroinsular na fisiopatologia da doença e as opções para corrigi-lo.

Como classe terapêutica, os IDPP-4 compreendem diversos compostos que podem ser divididos genericamente em dois grupos: os que imitam a estrutura dipeptídica da DPP-4 e os que não o fazem. A sitagliptina, a vildagliptina e a saxagliptina pertencem ao primeiro grupo; já a linagliptina tem base xantínica, e a alogliptina tem base pirimidinadiona modificada. Todos são inibidores competitivos reversíveis com alta afinidade pela DPP-4, mas se diferenciam na capacidade de inibir outros compostos além da DPP-4, embora essas características ainda não tenham demonstrado repercussões clínicas significativas (Tabela 13.1). É difícil comparar diretamente os vários IDPP-4 porque as condições dos ensaios publicados são diferentes. Aparentemente não há diferença entre os fármacos com relação à capacidade de inibir a DPP-4 e ao aumento do GLP-1, porém a meia-vida é diferente. Assim, a vildagliptina e a saxagliptina são eliminadas mais facilmente, enquanto a linagliptina tem uma meia-vida mais longa. Essa diferença reflete-se na dose terapêutica, que varia de 5 mg para a linagliptina para 100 mg na sitagliptina.

Podemos elencar algumas diferenças entre os IDPP-4, como a estrutura química, a seletividade *in vitro*, a via de metabolização e eliminação, a toxicidade nas fases pré-clínicas e a potência. Consequentemente, variam a dose e a frequência de administração (1 ou 2 vezes por dia) e algumas recomendações específicas em determinadas subpopulações (particularmente em pacientes com graus de falência renal e hepática). Por outro lado, as semelhanças clínicas são grandes. A capacidade em diminuir a hemoglobina glicada é ao redor de 1% a 3%; dependendo da hemoglobina glicada inicial, a tolerabilidade geral e a segurança são muito semelhantes. A escolha do fármaco vai depender da disponibilidade do medicamento, da familiaridade do prescritor e de algumas características pessoais, como grau de comprometimento das funções renal e hepática. Alguns fármacos precisarão de redução da dose dependendo dessas características. No Quadro 13.3, podemos encontrar as diferenças na prescrição dos vários inibidores da DPP-4 em situações especiais.

Tabela 13.1. Seletividade *in vitro* dos inibidores da dipeptidil peptidase 4 comparada com a inibição de outras enzimas

IDPP-4	Seletividade	DPP2	PEP	FAP $\alpha$	DPP8
Sitagliptina	Alta	> 5.550	> 5.550	> 5.550	> 2.660
Vildagliptina	Moderada	> 100.000	60.000	285	270
Saxagliptina	Moderada	> 50.000	–	> 4.000	390
Alogliptina	Alta	> 14.000	> 14.000	> 14.000	> 14.000
Linagliptina	Moderada	> 100.000	> 100.000	89	40.000

PEP: propilendopeptidase; FAP $\alpha$ : proteína ativadora de fibroblasto.

Quadro 13.3. Características prescritivas dos inibidores da dipeptidil peptidase 4 em populações especiais

IDPP-4	Insuficiência renal			Insuficiência hepática	
	Leve (CrClear > 50 mL/min)	Moderada (CrClear 30 a 50 mL/min)	Grave (CrClear < 30 mL/min)	Leve	Grave
Sitagliptina	OK	1/2 dose	1/4 dose	OK	Não recomendado
Vildagliptina	OK	Não recomendado	Não recomendado	Não recomendado	Não recomendado
Saxagliptina	OK	Não recomendado	Não recomendado	OK	Não recomendado
Alogliptina	OK	1/2 dose	1/4 dose	OK	Não recomendado
Linagliptina	OK	OK	OK	OK	OK

CrClear: clearance de creatinina.

## Agonistas do receptor do GLP-1

As ações do GLP-1 para potencializar a secreção de insulina glicose-dependente e inibir a secreção de glucagon nas ilhotas e minimizando a hipoglicemia estimulou o desenvolvimento de agonistas distintos do receptor do GLP-1 para o tratamento do DM2 Além desses efeitos diretamente nas ilhotas pancreáticas, outra importante ação do GLP-1 está na perda de peso associada ao seu uso. O agonismo ao receptor do GLP-1 melhora a sensibilidade à insulina diretamente relacionado à perda de peso, diminuindo a ingestão alimentar, tendo sido inclusive aprovado o seu uso para o tratamento de obesidade. Os agonistas do receptor do GLP-1 ativam o tecido adiposo marrom, e aumentam o gasto energético em roedores independentemente da atividade motora, além de diminuir o estoque de gordura em adipócitos brancos.

A demonstração de que alguns agonistas do receptor do GLP-1 reduzem as taxas de eventos cardiovasculares em estudos específicos para essa população de risco aumentou o interesse em entender esses mecanismos independentemente do controle glicêmico. Estudos com lixisenatida em pacientes pós-infarto do miocárdio ou hospitalização por angina instável demonstrou segurança, porém estudos com outro análogo, a liraglutida, demonstrou redução dos eventos cardiovasculares, representando uma opção ao tratamento do DM2 com doença coronariana.

Diversos análogos foram desenvolvidos com aplicações diárias ou até semanais: o dulaglutida de ação semanal, a exenatida de ação 2 vezes ao dia, a exenatida semanal, a liraglutida diária, a lixisenatida diária e a semaglutida de ação também semanal.

## Fatores que influenciam a escolha do tratamento medicamentoso

Diversos fatores devem ser levados em consideração nessa escolha. O custo do medicamento, seu mecanismo de ação, efeitos adversos, contraindicações, efeitos extraglicêmicos como impacto no peso e chance de indução de hipoglicemia devem ser ponderados. Várias

sociedades médicas no mundo, dentre elas a Sociedade Brasileira de Diabetes, a American Diabetes Association e a European Association for the Study of Diabetes, têm preconizado uma meta glicêmica individualizada, em que se levem em consideração a idade do paciente, a expectativa de vida, comorbidades associadas, o poder aquisitivo, o tempo de doença, a possibilidade de interação medicamentosa, o risco de hipoglicemia etc.

Aliar a escolha da meta glicêmica e sua discussão com o paciente e familiares e a escolha do medicamento ou dos medicamentos a serem prescritos revela a experiência do clínico, seu entendimento sobre a fisiopatologia da doença, o entendimento dos mecanismos de ação dos diversos fármacos, além do contexto da visão generalizada em que a intervenção não deve ser focada apenas na glicemia, e sim no conjunto de fatores de risco cardiovascular. Ao tratar um paciente com DM2, a visão deve ser específica no sentido da prevenção das complicações microvasculares, mas também mantendo uma boa qualidade de vida, sem efeitos adversos limitantes, e diminuindo a mortalidade cardiovascular, principal causa de óbito em diabéticos.

## Bibliografia recomendada

1. Ahren B, Gomis R, Standl E, Mills D, Schweizer A. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2874-80.
2. Bailey CJ. New pharmacological approaches to glycemic control. *Diabetes Reviews*. 1999;7(2):94-113.
3. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hofer J, Bolz SS, Drucker DJ, Husain M. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation*. 2008;117(18):2340-50.
4. Baron AD, Schaeffer L, Shragg P, Kolterman OG. Role of hyperglucagonemia in maintenance of increased rates of hepatic glucose output in type II diabetics. *Diabetes*. 1987;36(3):274-83.
5. Basu A, Charkoudian N, Schrage W, Rizza RA, Basu R, Joyner MJ. Beneficial effects of GLP-1 on endothelial function in humans: dampening by glyburide but not by glimepiride. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293(5):E1289-95.
6. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD, Brand CL, Yellon DM. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes*. 2005;54(1):146-51.
7. Brown JC, Dryburgh JR. A gastric inhibitory polypeptide. II. The complete amino acid sequence. *Can J Biochem*. 1971;49(8):867-72.
8. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G; Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2638-43.
9. Chia CW, Egan JM. Incretin-based therapies in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3703-16.
10. Creutzfeldt W. The incretin concept today. *Diabetologia*. 1979;16(2):75-85.
11. Creutzfeldt W, Ebert P. The incretin concept. *Adv Metab Disord*. 1988;11:333-67.
12. Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, Pridal L, Willms B, Holst JJ. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide-1 are rapidly degraded from NH2-terminus in type II diabetic patients and healthy subjects. *Diabetes*. 1995;44(9):1126-31.
13. Delmeire D, Flamez D, Hinke SA, Cali JJ, Pipeleers D, Schuit F. Type VIII adenylyl cyclase in rat beta cells: coincidence signal detector/generator for glucose and GLP-1. *Diabetologia*. 2003;46(10):1383-93.
14. Drucker DJ. Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis. *Mol Endocrinol*. 2003;17(2):161-71.
15. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*. 2018;27(4):740-756.
16. Drucker DJ. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab*. 2016;24(1):15-30.

17. Elbrønd B, Jakobsen G, Larsen S, Agersø H, Jensen LB, Rolan P, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of a single-dose of NN2211, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, in healthy male subjects. *Diabetes Care*. 2002;25(8):1398-404.
18. Fehmann HC, Göke R, Göke B. Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin releasing polypeptide. *Endocr Rev*. 1995;16(3):390-410.
19. Habener JF. The incretin notion and its relevance to diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1993;22(4):775-94.
20. Holst JJ, Orskov C, Nielsen OV, Schwartz TW. Truncated glucagon-like peptide 1, an insulin-releasing hormone from the distal gut. *FEBS Lett*. 1987;211(2):169-74.
21. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. Scientific review. *JAMA*. 2002;287(3):360-372.
22. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364-79.
23. Kahn SE. Clinical review 135: The importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4047-58.
24. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes*. 1993;42(11):1663-72.
25. Lebovitz HL. Oral therapies for diabetic hyperglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(4):909-33.
26. Mahler RJ, Adler ML. Type 2 diabetes mellitus: update on diagnosis, pathophysiology, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(4):1165-71.
27. Morgan LM. Insulin secretion and the enteroinsular axis. In: Flatt PR, editor. *Nutrient regulation on insulin secretion*. London: Biochemical Society, Portland Press; 1992.
28. Näslund E, Bogefors J, Skogar S, Grybäck P, Jacobsson H, Holst JJ, et al. GLP-1 slows solid gastric emptying and inhibits insulin, glucagon, and PYY release in humans. *Am J Physiol*. 1999;277(3):R910-6.
29. Nyström T, Gutniak MK, Zhang Q, Zhang F, Holst JJ, Ahrén B, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;287(6):E1209-15.
30. Oben J, Morgan L, Fletcher J, Marks V. Effect of the entero-pancreatic hormones, gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like polypeptide-1(7-36)amide, on fatty acid synthesis in explants of rat adipose tissue. *J Endocrinol*. 1991;130(2):267-72.
31. Parkes DG, Pittner R, Jodka C, Smith P, Young A. Insulinotropic actions of exendin-4 and glucagon-like peptide-1 in vivo and in vitro. *Metabolism*. 2001;50(5):583-9.
32. Ranganath LR. The entero-insular axis: implications for human metabolism. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(1):43-56.
33. Stoffers DA. The development of beta-cell mass: recent progress and potential role of GLP-1. *Horm Metab Res*. 2004;36(11-12):811-21.
34. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes*. 1995;44(11):1249-58.
35. Vilsbøll T, Agersø H, Krarup T, Holst JJ. Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(1):220-4.
36. Weir GC, Mojsov S, Hendrick GK, Habener JF. Glucagonlike peptide I (7-37) actions on endocrine pancreas. *Diabetes*. 1989;38(3):338-42.
37. Yamamoto H, Lee CE, Marcus JN, Williams TD, Overton JM, Lopez ME, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor stimulation increases blood pressure and heart rate and activates autonomic regulatory neurons. *J Clin Invest*. 2002;110(1):43-52.





## Capítulo 14

# Inibidores do SGLT2: tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2

Ruy Lyra  
Raissa Lyra  
Bruna Burkhardt Costi

### Introdução

O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é a doença metabólica mais comum e está associada a consideráveis morbidade e mortalidade. Os portadores de DM2 tem, de fato, maior suscetibilidade a desenvolver doenças cardiovasculares (DCV), quando comparados com os não diabéticos. Uma vez que as DCV representam as principais causas de morte e incapacidade em pessoas com DM, deve-se reconhecer o papel fundamental dessa condição clínica para estratificar prontamente e tratar esses pacientes em tempo hábil. Evidências demonstraram que uma abordagem terapêutica baseada na gestão global do risco cardiovascular pode efetivamente reduzir o fardo das DCV nesses pacientes. Um dos fatores de grande importância é o controle da hiperglicemia.

O manejo do DM2 é complexo e desafiador. Apesar de haver uma ampla gama de medicamentos antidiabéticos disponíveis, muitos pacientes não atingem as metas glicêmicas, em parte devido à presença de efeitos colaterais das terapias atuais, incluindo ganho de peso, hipoglicemia, retenção de líquidos, além dos efeitos colaterais gastrintestinais; em decorrência disso, a busca por novas estratégias de tratamento se torna importante. Entre as novas terapias, os inibidores dos cotransportadores de sódio-glicose 2 (SGLT2) se destacam, tanto por sua ação anti-hiperglicemiante quanto por seus efeitos benéficos adicionais.

### O transporte de glicose e o papel do rim na homeostase glicêmica

A glicose é uma molécula altamente polar que não atravessa a membrana lipídica das células na ausência de um transportador específico. Nos seres humanos, existem duas classes de transportadores de glicose: a família GLUT (que transporta a glicose passivamente a favor de seu gradiente) e a família SGLT (de cotransportadores de sódio-glicose). Estes últimos agem ativamente, pois transportam a glicose contra seu gradiente de concentração em di-

reção ao meio intracelular, necessitando de uma fonte de energia. O sódio cotransportado é levado a favor do seu gradiente, provendo a energia necessária para o transporte da glicose.

Dois cotransportadores de sódio-glicose se destacam: o SGLT1, encontrado na mucosa intestinal, que transporta glicose e galactose através do lúmen intestinal e também está presente no glomérulo renal, mais especificamente na alça de Henle e no túbulo distal, onde é responsável por 10% da reabsorção renal de glicose. O restante da glicose no plasma filtrado (90%) é reabsorvido por meio da ação do SGLT2, que se encontra no túbulo proximal renal.

O rim possui papel fundamental na regulação da glicemia. O total de plasma filtrado diariamente contém cerca de 180 g de glicose, quantidade completamente reabsorvida em não diabéticos. Existe uma capacidade máxima de reabsorção de glicose, variável entre os indivíduos, que é excedida em situações de hiperglicemia, levando ao aparecimento de glicosúria.

Estudos experimentais em modelos animais descrevem uma elevação da taxa de reabsorção renal de glicose em ratos diabéticos descompensados, que ocorreria devido a um aumento na expressão dos genes do SGLT2. É possível que a hiperglicemia represente um estímulo que leva ao aumento da reabsorção renal de glicose, minimizando a glicosúria e exacerbando a hiperglicemia. Diante desse paradoxo fisiológico, torna-se evidente que o rim contribui para o desenvolvimento e a manutenção da hiperglicemia em indivíduos com diabetes, e a possibilidade de bloqueio do principal transportador de glicose renal, o SGLT2, torna-se uma estratégia de tratamento bastante atraente.

## Desenvolvimento dos inibidores do SGLT2

A inibição seletiva do SGLT2 vem sendo cada vez mais estudada, o que levou ao lançamento de fármacos que auxiliam no controle da glicemia em pacientes com DM2. Isso ocorreu pelo risco importante para eventos adversos que acompanha a inibição significativa do SGLT1. Pessoas com mutações SGLT1 geneticamente herdadas apresentam má absorção gastrointestinal, diarreia osmótica grave e desidratação. Em contrapartida, indivíduos com mutações geneticamente herdadas do SGLT2 (mutação no gene SLC5A2, responsável pela transcrição do SGLT2) apresentam um quadro denominado glicosúria renal familiar, doença de herança autossômica recessiva, caracterizada pela excreção renal de glicose em não diabéticos e sem evidências de disfunção renal tubular, que na grande maioria dos casos não induz eventos adversos significativos. Ainda, em portadores de DM2, há evidências de que a reabsorção renal de glicose esteja aumentada; nesses indivíduos, mesmo na presença de hiperglicemia, os rins continuam a reabsorver glicose, levando a piora da hiperglicemia.

O interesse no uso de inibidores do SGLT2 iniciou-se com a descoberta da florizina, substância originalmente isolada da casca de macieiras em 1835, na França, cujos trabalhos iniciais demonstravam a capacidade de induzir glicosúria e, com isso, reduzir as concentrações de glicose plasmática. Esse medicamento também levava a melhora na resistência à insulina e na disfunção das células betapancreáticas em modelos animais de diabetes, efeitos possivelmente decorrentes da melhora da glicotoxicidade. Uma vez que a florizina inibia de forma não seletiva tanto o SGLT2 como o SGLT1, o seu uso era acompanhado de eventos gastrointestinais graves (induzidos pela potente inibição do SGLT1), o que levou à interrupção do seu desenvolvimento clínico. Desde então, foram iniciados esforços para o desenvolvimento de fármacos a partir dessa substância, mas que não apresentassem os eventos colaterais descritos anteriormente e

que tivessem potência e seletividade para inibir prioritariamente o SGLT2. Surgiram, a partir de então, vários compostos, estando disponíveis no mercado brasileiro a empagliflozina, a canagliflozina e a dapagliflozina.

### **Empagliflozina**

A empagliflozina é um fármaco que apresenta eficácia e segurança. Foi testada nas doses de 1 a 50 mg, uma vez ao dia. Essa glicosídeo foi avaliada tanto em monoterapia como em combinação com outros antidiabéticos, orais ou insulina. O uso da empagliflozina se acompanhou de eficácia na redução significativa da glicemia de jejum e da hemoglobina glicada (HbA1c), bem como na diminuição do peso corporal (até 2 kg *versus* placebo). A empagliflozina nas doses disponíveis, de 10 e 25 mg, produziu reduções, corrigidas pelo placebo, na pressão arterial sistólica (PAS) de aproximadamente 2 a 5 mmHg após 24 semanas. A taxa de hipoglicemia com o uso desse medicamento foi baixa quando em monoterapia (0,4 a 1,8%) e comparável com o placebo (0,4%) e a sitagliptina (0,4%). A taxa de hipoglicemia foi maior quando a empagliflozina foi utilizada em terapia combinada, especialmente com sulfonilureias ou insulina (empagliflozina + metformina 2,4 a 3,6% *versus* sitagliptina + metformina 5,4%; empagliflozina + metformina 1,4 a 1,8% *versus* placebo + metformina 0,5%; empagliflozina + metformina + sulfonilureia 11,5 a 16,1% *versus* placebo + metformina + sulfonilureia 8,4%; empagliflozina + insulina 36,1% *versus* placebo + insulina 35,3%). No tocante a eventos adversos, em estudo de 24 semanas de seguimento, infecção do trato urinário (ITU) foi relatada em 8,3 a 10,3% dos pacientes em uso da empagliflozina contra 8% daqueles que receberam placebo, e as taxas de infecções genitais foram de 2,3 a 2,7% para empagliflozina e 0,9% para o placebo. A análise conjunta dos dados de segurança de estudos de fase III com 24 semanas de duração para o uso de empagliflozina no tocante a infecções urinárias e genitais mostrou que, enquanto o percentual de pacientes com ITU foi semelhante em todos os grupos (7,5 e 9,3% para empagliflozina 10 e 25 mg, respectivamente, *versus* 8,2% para o placebo), no caso das infecções genitais, aqueles em uso da empagliflozina foram mais acometidos em relação àqueles em uso do placebo (4,2 e 3,6% para empagliflozina 10 e 25 mg, respectivamente, *versus* 0,7% para placebo). Ambos os tipos de evento foram mais comuns em mulheres e pacientes com história de ITU ou infecção genital anterior. No entanto, dentre aqueles que relataram eventos consistentes com ITU ou infecção genital, a grande maioria apresentou apenas um episódio, geralmente de leve gravidade, com muito poucos necessitando interromper o estudo.

### **Canagliflozina**

A canagliflozina é outro interessante inibidor de SGLT2, além de ser um inibidor de baixa potência para o SGLT1. Foram desenvolvidos diversos estudos pré-clínicos e clínicos, e foram avaliadas as doses de 50 a 300 mg, uma vez ao dia, e 300 mg, 2 vezes ao dia, tanto em monoterapia em pacientes DM2 não tratados previamente como em terapia combinada com antidiabéticos orais ou insulina. Como exemplo, um estudo de 26 semanas de seguimento demonstrou que o uso da canagliflozina em monoterapia nas doses de 100 mg e 300 mg foi acompanhado de redução significativa da HbA1c *versus* placebo ( $p < 0,001$ -0,77, -1,03, 0,14%, respectivamente). Em ensaio clínico de 52 semanas de seguimento e em comparação

com a sitagliptina, a canagliflozina em doses de 100 mg e 300 mg mostrou não inferioridade. Ainda, o uso da canagliflozina 300 mg foi acompanhado de superioridade estatística para a sitagliptina na redução da HbA1c (-0,73, -0,88, -0,73%, respectivamente). A canagliflozina reduziu significativamente os níveis de HbA1c e glicemia de jejum em estudos com duração de 12 a 52 semanas, bem como diminuiu o peso corporal (até 2,9 kg em comparação com grupos-controle). Além disso, houve um efeito interessante na redução da PAS quando usada em monoterapia ou terapia combinada, variando o decréscimo de -0,3 a -6,8 mmHg. A análise conjunta de seis estudos de fase III concluiu que a canagliflozina produziu reduções na PAS de -3,3 e -4,5 mmHg para 100 e 300 mg, respectivamente, em relação ao placebo. A incidência global de hipoglicemia foi baixa, e as taxas, semelhantes naqueles em uso da canagliflozina (2 a 6%), placebo (2 a 3%) e em fármacos comparadores (5%). Por outro lado, os pacientes em uso da canagliflozina (4,9 a 5,6%) relataram taxas mais baixas de hipoglicemia em comparação com a glimepirida (4,9 a 5,6% *versus* 34,2%, respectivamente). Os eventos hipoglicêmicos foram mais comuns quando da utilização concomitante com sulfonilureias ou insulina. Infecções micóticas genitais foram maiores naqueles em uso da canagliflozina quando comparada ao placebo ou a fármacos comparadores (3 a 15% *versus* 0 a 6%, respectivamente); esses eventos tiveram gravidade leve a moderada, e nenhum levou a interrupção do estudo. No tocante às infecções genitais micóticas, foram mais comuns em mulheres. Essas infecções genitais com canagliflozina também foram avaliadas em uma análise combinada de quatro estudos de fase III. Nestes, esse evento adverso foi mais comum nos grupos em uso de canagliflozina do que nos submetidos ao placebo (11% das mulheres e 4% dos homens contra 3% e 1% no grupo placebo, respectivamente). Esses eventos foram de gravidade geralmente leve ou moderada e foram tratados com tratamentos-padrão. Quanto às ITU, as maiores taxas ocorreram nos grupos fazendo uso da canagliflozina quando comparados ao placebo ou fármacos comparadores (2,3 a 12% *versus* 2,1 a 8%, respectivamente); os eventos tiveram gravidade leve a moderada e responderam ao tratamento-padrão. A análise conjunta de quatro estudos de fase III e com 26 semanas de seguimento descobriu taxas de ITU de 5,1% nos que receberam canagliflozina (100 a 300 mg) e de 4% nos que receberam placebo.

### Dapagliflozina

A dapagliflozina foi o primeiro inibidor de SGLT2 liberado no Brasil. Esse fármaco foi testado em pacientes com diabetes nas doses entre 1 e 50 mg por via oral, uma vez ao dia, tanto em monoterapia como em terapia combinada (associada a antidiabéticos orais ou insulina). Vários estudos atestam sua eficácia e segurança. O uso da dapagliflozina reduziu significativamente a HbA1c e a glicemia de jejum em estudos de longo prazo (> 100 semanas). Quando usada em portadores de DM2 em monoterapia por 12 semanas, a dapagliflozina (2,5 a 50 mg/dia) resultou na excreção urinária de glicose de 52 a 85 g/dia, ao fim do estudo, em comparação com uma perda de 6 g/dia com placebo ou metformina. A indução de glicosúria traz, como consequência lógica, a perda calórica, que é de cerca de 200 a 300 kcal/dia. Assim como os demais fármacos agindo no SGLT2, o uso da dapagliflozina foi acompanhado de perda ponderal (aproximadamente 2 kg *versus* placebo) após 12 a 24 semanas, e 4 kg de perda *versus* fármaco comparador após 52 semanas. Embora o peso corporal tenha aumentado quando a dapagliflozina foi coadministrada com a pioglitazona, a elevação ponderal foi menor do que a

observada em comparação com o grupo em uso de placebo mais pioglitazona (0,69 a 1,35 kg *versus* 2,99 kg, respectivamente). Em termos de segurança e tolerabilidade, a dapagliflozina foi associada a um pequeno aumento na incidência de eventos hipoglicêmicos menores (0 a 10%, em comparação com o grupo placebo/fármaco comparador [0,7 a 9%]), embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Uma análise de segurança de 12 estudos clínicos reunidos comparando dapagliflozina *versus* placebo relatou que a hipoglicemia foi mais comum no uso da dapagliflozina quando comparada com o placebo (10,7 a 16,3% *versus* 8%, respectivamente) e que os desequilíbrios em estudos foram observados apenas quando esse fármaco foi combinado com sulfonilureia ou insulina. A dapagliflozina teve um benefício adicional na redução da PAS de até 5 mmHg, sem aumento significativo na frequência cardíaca nem ocorrência de hipotensão ortostática. A diurese osmótica causada pela glicosúria resulta na diminuição da pressão arterial, com aumento dose-dependente no volume urinário, o que justifica a redução da pressão arterial não apenas com a dapagliflozina, mas também com todos os fármacos inibidores do SGLT2. O tratamento com a dapagliflozina não foi associado a aumento do risco de toxicidade renal aguda ou deterioração da função renal. Existe uma recomendação para que a dapagliflozina, assim como os demais inibidores do SGLT2, não seja utilizada em pacientes que recebem diuréticos de alça ou apresentem depleção de volume, além de recomendação de acompanhamento adequado, se for provável que ocorra depleção de volume. Os sintomas sugestivos de infecção genital, como infecções fúngicas e ITU, foram os eventos adversos mais comuns naqueles em uso da dapagliflozina. A infecção genital ocorreu em 2 a 13% dos indivíduos recebendo dapagliflozina em comparação com 0 a 5% dos que receberam placebo/fármaco comparador, sendo as mulheres afetadas mais comumente do que os homens. A maioria dos casos não foi grave, e estes responderam bem à terapia-padrão. Quanto às ITU, nenhum dos eventos foi sério, e todos os casos foram resolvidos com terapêutica antibiótica padrão. A análise conjunta de segurança encontrou que as infecções genitais e ITU foram mais comuns com o uso da dapagliflozina quando comparada com placebo, e as diferenças entre os grupos foram menos marcadas para ITU (infecção genital: 4,1 a 5,7% em dapagliflozina *versus* 0,9% em placebo; ITU: 3,6 a 5,7% em dapagliflozina *versus* 3,7% em placebo).

### **Dose recomendada e precauções**

A empagliflozina tem dose preconizada de 10 e, sobretudo, 25 mg/dia, uma vez ao dia, em qualquer horário. Não se recomenda o uso quando a taxa de filtração glomerular é reduzida (TFG estimada persistentemente inferior a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> – MDRD), por motivo de perda da eficácia devido ao próprio mecanismo de ação. Também não deve ser administrada em pacientes com insuficiência hepática. A dapagliflozina deve ser iniciada com dose de 5 e, sobretudo, 10 mg, podendo ser administrada a qualquer hora do dia, durante uma refeição ou em jejum. A dose inicial da canagliflozina é de 100 e, sobretudo, 300 mg/dia (em administração única diária, antes da primeira refeição da manhã).

Diferentemente da empagliflozina, a dapagliflozina e a canagliflozina não são recomendadas quando a TFG é persistentemente inferior a 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> – MDRD). Também não devem ser administradas em pacientes com insuficiência hepática.

Espera-se uma redução da glicemia de jejum com essa classe terapêutica em torno de 30 mg/dL, e da HbA1c, de 0,5 a 1%. Deve-se ficar atento aos potenciais efeitos colaterais

de infecção genital, infecção urinária, poliúria, depleção de volume, hipotensão e confusão mental, aumento do colesterol LDL (sem que haja elevação de partículas de colesterol LDL aterogênicas pequenas e densas), aumento transitório da creatinina e cetoacidose diabética.

Dentre as grandes vantagens da classe, valem citar raros episódios de hipoglicemia, redução de peso corporal e redução da pressão arterial. Segundo dados do EMPA-REG, a empagliflozina possui, ainda, benefícios adicionais de redução de eventos cardiovasculares e mortalidade em indivíduos com DCV.

Existem diversos outros compostos em estudo, alguns já em fase III, como a sotagliflozina, ipragliflozina e a topogliflozina, em um claro sinal do potencial para esse tipo de fármaco.

## Estudos científicos e desfechos cardiovasculares

Após as novas recomendações do Food and Drug Administration para estudos de segurança cardiovascular, vários fármacos foram, estão e estarão sendo testados para que possam ser lançados nos Estados Unidos. Esses estudos têm proporcionado condições para que se conheçam o perfil de segurança e mesmo eventuais benefícios cardiovasculares. No tocante aos inibidores do SGLT2, já foram publicados estudos envolvendo empagliflozina (estudo EMPA-REG), canagliflozina (estudo CANVAS) e dapagliflozina (estudo DECLARE-TIMI).

O estudo EMPA-REG visava avaliar o efeito da empagliflozina na morbimortalidade cardiovascular em pacientes diabéticos tipo 2 com alto risco cardiovascular. Foram designados aleatoriamente indivíduos para receber 10 mg ou 25 mg de empagliflozina ou placebo uma vez ao dia. O desfecho primário composto era caracterizado por morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal. O desfecho secundário composto congregava o desfecho primário mais a hospitalização por angina instável. Os elegíveis eram portadores de DM2 adultos ( $\geq 18$  anos de idade) com um índice de massa corporal (IMC)  $< 45$  e uma TFGe  $> 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de superfície corporal, de acordo com os critérios do MDRD. Todos os pacientes apresentavam DCV estabelecida. Um total de 7.020 foi tratado por tempo médio de observação de 3,1 anos. Como resultado, o desfecho primário ocorreu em 490 de 4.687 pacientes (10,5%) daqueles em uso de ambas as doses de empagliflozina e em 282 de 2.333 pacientes (12,1%) no grupo submetido ao placebo (*hazard ratio* no grupo de empagliflozina de 0,86; intervalo de confiança de 95,02% de 0,74 a 0,99;  $p = 0,04$  para superioridade). Não houve diferenças significativas entre os grupos nas taxas de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral, mas no grupo de empagliflozina houve taxas significativamente mais baixas de morte por causas cardiovasculares (3,7% *versus* 5,9% no grupo placebo; redução de 38% do risco relativo), hospitalização por insuficiência cardíaca (2,7% e 4,1%, respectivamente; 35% de redução do risco relativo) e óbito por qualquer causa (5,7% e 8,3%, respectivamente; 32% de redução do risco relativo). Não houve diferença significativa entre os grupos no tocante ao desfecho secundário ( $p = 0,08$  para superioridade). Por outro lado, entre os que receberam empagliflozina, houve um aumento da taxa de infecção genital, mas nenhum aumento de outros eventos adversos. Os autores concluíram que pacientes com DM2 com alto risco para eventos cardiovasculares que receberam empagliflozina, em comparação com placebo, tiveram uma redução significativa no desfecho composto primário, hospitalização por insuficiência cardíaca e mortali-

dade geral. Vale ressaltar que a separação das curvas de Kaplan-Meier para mortalidade cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva foi observada nos primeiros 3 meses do estudo. Isso indica que os mecanismos da terapia com empagliflozina tiveram um efeito precoce e profundo nessas complicações. Ainda, provavelmente, os resultados favoráveis estão relacionados aos efeitos da empagliflozina na mortalidade por insuficiência cardíaca e cardiovascular, direta ou indireta, que são independentes dos efeitos na hiperglicemia ou na DCV aterosclerótica.

Já o estudo CANVAS visava analisar os efeitos do tratamento com canagliflozina nos desfechos cardiovascular, renal, bem como na segurança. O programa integrou dados de dois estudos envolvendo um total de 10.142 participantes com DM2 e alto risco cardiovascular. Os participantes eram homens e mulheres portadores de DM2 > 30 anos de idade, com história de DCV aterosclerótica sintomática ou aqueles com 50 anos de idade ou mais, com dois ou mais dos seguintes fatores de risco para DCV: duração de pelo menos 10 anos de DM, PAS > 140 mmHg (enquanto recebendo um ou mais agentes anti-hipertensivos), tabagismo, microalbuminúria ou macroalbuminúria ou colesterol HDL < 38,7 mg/dL). Os participantes deviam ter uma TFGe > 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de área de superfície corporal e para atender a uma série de outros critérios. Os participantes do CANVAS foram aleatoriamente designados na proporção de 1:1 para receber canagliflozina 300 mg, canagliflozina 100 mg ou placebo. Já os participantes do CANVAS-R foram aleatoriamente designados para receber canagliflozina 100 mg por dia, com um aumento opcional para 300 mg a partir da semana 13, ou placebo. Foram envolvidos 10.142 participantes e um total de 9.734 (96%) completaram o estudo, que teve duração média de 188,2 semanas. Entre os participantes, 22,6% tinham microalbuminúria, 7,6% tinham macroalbuminúria e 65,6% tinham história de DCV no início do estudo. O desfecho primário foi um composto de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal. Como resultado, a taxa do desfecho composto primário foi menor com canagliflozina do que com placebo (ocorrendo em 26,9 versus 31,5 participantes por 1.000 pacientes-ano; *hazard ratio* de 0,86; intervalo de confiança de 95% de 0,75 a 0,97;  $p < 0,001$  para não inferioridade;  $p = 0,02$  para superioridade). As reações adversas foram consistentes com os riscos relatados anteriormente associados à canagliflozina, exceto por um aumento do risco de amputação (6,3 versus 3,4 participantes por 1.000 pacientes-ano; *hazard ratio* de 1,97; intervalo de confiança de 95% de 1,41 a 2,75); amputações ocorreram, principalmente, ao nível do dedo do pé ou metatarso. Os autores concluíram que, nos dois estudos envolvendo pacientes com DM2 e elevado risco cardiovascular, os tratados com canagliflozina tiveram menor risco de eventos cardiovasculares do que aqueles que receberam placebo, mas um maior risco de amputação, principalmente ao nível do dedo ou metatarso.

O último estudo a ser publicado foi o DECLARE-TIMI, que envolveu o uso de dapagliflozina. Foram randomizados pacientes com DM2 que tinham ou estavam em risco de DCV aterosclerótica para receber dapagliflozina ou placebo. O desfecho primário de segurança foi um composto de eventos cardiovasculares adversos maiores (ECVM), definidos como morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral isquêmico. Os desfechos primários de eficácia foram ECVM e um composto de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca. Os desfechos secundários de eficácia foram um composto renal (diminuição  $\geq 40\%$  na TFGe para  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de área corporal, nova doença renal terminal ou morte por causas renais ou cardiovasculares) e morte por qualquer causa. Foram avaliados 17.160 pacientes, incluindo 10.186 sem DCV aterosclerótica, seguidos por uma média de 4,2 anos. Na análise do desfecho primário de segurança, a dapagliflozina aten-

deu ao critério pré-especificado para não inferioridade ao placebo em relação ao ECVM ( $p < 0,001$  para não inferioridade). Nas duas análises primárias de eficácia, a dapagliflozina não resultou em menor taxa de ECVM (8,8% no grupo dapagliflozina e 9,4% no grupo placebo; *hazard ratio* de 0,93; intervalo de confiança de 95% de 0,84 a 1,03;  $p = 0,17$ ), mas resultou em menor taxa de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca (4,9% *versus* 5,8%; *hazard ratio* de 0,83; intervalo de confiança de 95% de 0,73 a 0,95;  $p = 0,005$ ), refletindo menor taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca (*hazard ratio* de 0,73; intervalo de confiança de 95% de 0,61 a 0,88); não houve diferença entre grupos na morte cardiovascular (*hazard ratio* de 0,98; intervalo de confiança de 95% de 0,82 a 1,17). Um evento renal ocorreu em 4,3% no grupo dapagliflozina e em 5,6% no grupo placebo (*hazard ratio* de 0,76; intervalo de confiança de 95% de 0,67 a 0,87), e morte por qualquer causa ocorreu em 6,2% e 6,6%, respectivamente (perigo proporção de 0,93; intervalo de confiança de 95% de 0,82 a 1,04). A cetoacidose diabética foi mais comum com dapagliflozina do que com placebo (0,3% *versus* 0,1%,  $p = 0,02$ ), assim como a taxa de infecções genitais que levaram à descontinuação do esquema ou que foram considerados eventos adversos sérios (0,9% *versus* 0,1%,  $p < 0,001$ ). Os autores concluíram que, em portadores de DM2 que tinham ou estavam em risco de DCV aterosclerótica, o tratamento com dapagliflozina não resultou em uma taxa maior ou menor de MACE do que placebo, mas em uma menor taxa no desfecho composto de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca, achado que reflete menor taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca.

Apesar dos critérios de entrada mais amplos, em diferentes populações, a inibição de SGLT2 produziu uma redução quase idêntica nas taxas de insuficiência cardíaca congestiva (*hazard ratio* de 0,65 no estudo EMPA-REG OUTCOME, *hazard ratio* de 0,67 no estudo CANVAS e *hazard ratio* de 0,73 no estudo DECLARE). O conceito de que os inibidores de SGLT2 reduziram os eventos cardiovasculares principalmente por meio da prevenção da insuficiência cardíaca (*versus* eventos aterotrombóticos) ganhou ampla aceitação, mas várias questões permaneceram sem resposta, sendo as mais importantes iniciadas com “como”.

No tocante aos desfechos renais com o uso desses fármacos, os estudos EMPA-REG e CANVAS confirmaram os potenciais efeitos renoprotetores em longo prazo da empagliflozina e da canagliflozina, respectivamente. Especificamente, a empagliflozina reduziu em 39% o desfecho renal pré-especificado (incidência ou agravamento da nefropatia), enquanto uma análise exploratória mostrou que esse fármaco reduz a relação albumina/creatinina urinária em 25% em pacientes com microalbuminúria e em 32% naqueles com macroalbuminúria. Da mesma forma, no estudo CANVAS, a administração de canagliflozina foi seguida por uma diminuição significativa da incidência de desfecho composto pré-especificado em 40%, enquanto um benefício com relação à progressão da albuminúria em 27% também foi encontrado. Curiosamente, não foram observadas diferenças nos efeitos do medicamento nos desfechos renais entre o grupo de prevenção primária e secundária nesse estudo. Já no DECLARE-TIMI, em que pacientes tinham uma TFGe média basal de 85,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, foi observada redução de 47% do desfecho renal composto, incluindo redução da TFGe  $\geq 40\%$ , doença renal em estágio terminal e morte renal. A redução da progressão da doença renal mostrou-se consistente nos diferentes subgrupos de pacientes de acordo com a função renal ( $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, 60 a 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e  $\geq 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), assim como independentemente do *status* de DCV do paciente.

Várias teorias foram apresentadas para explicar os profundos efeitos salutares dos inibidores de SGLT2 nos desfechos cardiovasculares e renais. Seriam: melhora nas condições de carga



ventricular por meio da redução da pré-carga (secundária à natriurese, diurese osmótica) e da pós-carga (redução da pressão arterial e melhora da função vascular), melhora do metabolismo e da bioenergética cardíaca, inibição da troca miocárdica de  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , redução da necrose e fibrose e alteração nas adipocinas, produção de citocinas e massa de tecido adiposo epicárdico.

## Conclusão

Diante dos dados expostos, o uso dos inibidores do SGLT2 retratou claramente a ação significativa no controle glicêmico e, mais do que isso, caracteriza-se por seus potenciais benefícios cardiovasculares e renais. Traz, portanto, uma grande janela de oportunidade para uso nos portadores de DM2.

## Bibliografia recomendada

1. Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PW. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. The Framingham Study. *JAMA*. 1985;260(23):3456-60.
2. Abdul-Ghani MA, Norton L, Defronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2011;32(4):515-31.
3. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9733):2223-33.
4. Bays H. Sodium Glucose Co-transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors: Targeting the Kidney to Improve Glycemic Control in Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther*. 2013;4(2):195-220.
5. Brown GK. Glucose transporters: structure, function and consequences of deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2000;23(3):237-46.
6. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open*. 2012;2(5).
7. Dominguez JH, Camp K, Maianu L, Feister H, Garvey WT. Molecular adaptations of GLUT1 and GLUT2 in renal proximal tubules of diabetic rats. *Am J Physiol*. 1994;266(2 Pt 2):F283-90.
8. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526-34.
9. Food and Drug Administration. FDA Briefing Document NDA 202293. Dapagliflozin tablets 5 and 10 mg. In: Products doMae (ed). Silver Spring: Food and Drug Administration; 2011.
10. Freitas HS, Anhô GF, Melo KF, Okamoto MM, Oliveira-Souza M, Bordin S, et al. Na(+)-glucose transporter-2 messenger ribonucleic acid expression in kidney of diabetic rats correlates with glycemic levels: involvement of hepatocyte nuclear factor-1 alpha expression and activity. *Endocrinology*. 2008;149(2):717-24.
11. Fujita Y, Inagaki N. Renal sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a novel therapeutic approach to treatment of type 2 diabetes: Clinical data and mechanism of action. *J Diabetes Investig*. 2014;5(3):265-75.
12. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(6):580-91.
13. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348(5):383-93.
14. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes*. 1974;23(2):105-11.
15. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006;444(7121):840-6.
16. Kim Y, Babu AR. Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2012;5:313-27.

17. List JF, Whaley JM. Glucose dynamics and mechanistic implications of SGLT2 inhibitors in animals and humans. *Kidney Int Suppl.* 2011;(120):S20-7.
18. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(4):650-7.
19. Morgan CL, Currie CJ, Stott NC, Smithers M, Butler CC, Peters JR. The prevalence of multiple diabetes-related complications. *Diabet Med.* 2000;17(2):146-51.
20. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Med.* 2012;44(4):375-93.
21. Nauck MA, Del Prato SD, Rohwedder K, Elze M, Parikh S. Dapagliflozin vs glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: 52-week results of a double-blind, randomized controlled trial. *Diabetologia.* 2010;53:S1-S556.
22. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-657.
23. Noonan WT, Shapiro VM, Banks RO. Renal glucose reabsorption during hypertonic glucose infusion in female streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci.* 2001;68(26):2967-77.
24. Nyirjesy P, Zhao Y, Ways K, Usiskin K. Evaluation of vulvovaginal symptoms and Candida colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(7):1173-8.
25. Perkovic V, Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Frondu N, Shaw W, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS. Program randomised clinical trials. *The Lancet Diab Endocrinol.* 2018;6(9):961-704.
26. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, Solomon SD, Mahaffey KW, de Zeeuw D, et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2018;138(5):458-468.
27. Rosenstock J, Arbit D, Usiskin K, Capuano G, Canovatchel W. Canagliflozin, an inhibitor of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2), improves glycemic control and lowers body weight in subjects with type 2 diabetes (T2D) on metformin. *Diabetes.* 2010;59 suppl 1:A21.
28. Santer R, Kinner M, Lassen CL, Schneppenheimer R, Eggert P, Bald M, et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(11):2873-82.
29. Turk E, Martin MG, Wright EM. Structure of the human Na/glucose cotransporter gene SGLT1. *J Biol Chem.* 1994;269(21):15204-9.
30. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018;61(10):2108-17.
31. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-357.
32. Wood IS, Trayhurn P. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *Br J Nutr.* 2003;89(1):3-9.
33. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA, Turk E. Surprising versatility of Na<sup>+</sup>-glucose cotransporters: SLC5. *Physiology (Bethesda).* 2004;19:370-6.
34. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.



## Capítulo 15

# Insulinoterapia no diabetes *mellitus* tipo 2

*José Egidio Paulo de Oliveira  
Melanie Rodacki  
Mayara Peres Barbosa*

### Introdução

Diversos medicamentos foram lançados nas últimas décadas para o tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). Vários aspectos devem ser considerados para a escolha do melhor esquema terapêutico em pacientes com a doença, como eficácia, risco de hipoglicemia, custo, potenciais eventos adversos e impacto no peso e nos fatores de risco cardiovasculares. A insulina permanece como uma excelente opção e pode ser indicada em diversas fases do tratamento dessa enfermidade.

No passado, a insulina era vista como um recurso a ser utilizado somente em estágios tardios do tratamento do DM2, com uma conotação negativa e associada a um mau prognóstico. Atualmente, é preconizado o início precoce da insulinoterapia, de modo a atingir o controle glicêmico e evitar complicações crônicas do DM2. Além de ser o medicamento mais antigo para o tratamento do DM, com o qual os médicos têm maior experiência de uso, tem potencial ilimitado de redução da glicemia. A insulina é o medicamento com maior chance de atingir o controle metabólico quando outros agentes, isolados ou em combinação, não foram eficazes. Por outro lado, é uma substância injetável cujos eventos adversos são a hipoglicemia e o ganho de peso; entretanto, o uso de análogos de insulina e de dispositivos mais modernos para a sua aplicação podem minimizar esses problemas. Estima-se que cerca de 35% dos pacientes com DM2 nos Estados Unidos utilizem insulina.

Há, ainda, fortes obstáculos ao emprego oportuno de insulina no tratamento do DM2. Muitas vezes, tais barreiras ocorrem em razão do desconhecimento médico dos benefícios da insulinoterapia precoce ou de estratégias mais simples e seguras do método, além do medo de alguns profissionais da ocorrência de hipoglicemia. Já os pacientes, muitas vezes, temem a injeção, a punção digital para a automonitorização e a hipoglicemia decorrente do uso de insulina, bem como o ganho ponderal e as restrições alimentares; desconhecem os benefícios do controle glicêmico adequado e, com frequência, não recebem orientação médica adequada nem educação em diabetes.

Assim, as questões que envolvem as dificuldades no uso da insulina devem ser resolvidas com a finalidade do bom andamento da terapia. Embora a insulina seja potencialmente associada a piora da qualidade de vida, por ser injetável, isso não se observa na prática. A melhora do controle metabólico associada ao início da insulinoterapia resulta, na verdade, em melhora da qualidade de vida. A maioria dos pacientes reluta em iniciar uma terapia injetável, mas, quando iniciada, é bem tolerada e eficaz. A orientação adequada pela equipe médica, de preferência por uma equipe multidisciplinar, favorece a adesão e o engajamento do paciente ao tratamento.

## História natural do diabetes *mellitus* 2

O DM2 caracteriza-se por hiperglicemia decorrente de duas disfunções principais, a perda da capacidade secretória de insulina pelas células betapancreáticas e a resistência insulínica, representada pela redução efetiva de sua atuação nos tecidos muscular, gorduroso e hepático. Essas alterações ocorrem de maneira precoce no curso da doença e permanecem presentes durante sua evolução, com a insulinoresistência antecedendo a insulinopenia por muitos anos, na maioria dos casos.

Um estudo prospectivo realizado com os índios Pima, grupo populacional de alto risco para o desenvolvimento de DM, após seguimento de vários anos, ajudou no esclarecimento dessas questões. Durante a transição de glicemia normal para intolerância à glicose (IGT), a realização do teste com *clamp* hiperglicêmico hiperinsulinêmico demonstrou um decréscimo de 27% na resposta de secreção aguda de insulina. O mesmo teste feito posteriormente na transição de intolerância para DM apontou queda adicional na secreção aguda de insulina de 57%. Um estudo de necrópsia demonstrou redução de 40% na massa de células beta em pessoas com pré-diabetes e 60% em indivíduos já com DM2. Sendo assim, a função anormal da célula beta é um aspecto importante no desenvolvimento do DM2. Mesmo que, no início, a produção de insulina seja normal ou aumentada, é desproporcionalmente baixa para o grau de resistência insulínica.

Após o desenvolvimento do DM2, há diminuição progressiva da capacidade de secreção das células beta. O UK Prospective Study (UKPDS), maior estudo já realizado com DM2, evidenciou a elevação progressiva da hemoglobina glicada (HbA1c) com o passar dos anos de tratamento com sulfonilureia, metformina ou insulina. Com 6 anos de acompanhamento, cerca de 53% dos indivíduos com DM recém-diagnosticados tratados com dieta e sulfonilureias necessitaram de combinação com insulina, o que confirma a perda progressiva da capacidade de secreção de insulina pela célula beta nesses casos.

## Perfil das insulinas

A insulina regular foi a primeira insulina utilizada em humanos. Apresenta início de ação em cerca de 30 minutos, pico em 1 a 2 horas e duração de 6 a 8 horas. A partir dessa molécula, foi desenvolvida a insulina NPH, com adição de protamina e zinco, de ação intermediária, com início de ação entre 1 e 3 horas, pico de ação de 5 a 7 horas e duração de 13 a 16 horas. Análogos de insulina, produzidos por engenharia genética, foram introduzidos nas últimas décadas, com modificações da estrutura da molécula de insulina permitindo mudanças significativas no seu perfil de ação. A insulina regular tende a formar dímeros e, após, hexâmeros no tecido subcutâneo, o que retarda a sua absorção.

Alterações moleculares foram capazes de reduzir a capacidade da insulina de formar dímeros e hexâmeros, acelerando sua absorção, gerando o desenvolvimento dos análogos de insulina de curta duração, como lispro, glulisina e asparte. Na insulina lispro, isso se dá pela troca de prolina por lisina nas posições B28 e B29, respectivamente, na cadeia beta da insulina. Na insulina asparte, a mudança ocorre por troca de prolina por ácido aspártico na posição B28 da mesma cadeia. Já a glulisina é caracterizada por troca de asparagina por lisina na posição B3 e lisina por ácido glutâmico na posição B29, ambas também na cadeia beta da insulina.

A insulina glargina é um análogo de longa duração de insulina caracterizada por substituição de asparagina por glicina na posição A21 da cadeia alfa de insulina e adição de 2 moléculas de arginina na porção aminoterminal da cadeia beta de insulina. Isso a torna solúvel em pH ácido, o que retarda sua absorção e prolonga sua ação em pH neutro. Mais recentemente, foi lançada a insulina glargina mais concentrada, na formulação U300 (300 U/ml), o que permite uma ação de duração mais longa.

A insulina detemir também é um análogo de insulina de longa duração, no qual há troca do aminoácido treonina da posição B30 da cadeia beta da insulina por uma cadeia de ácido graxo mirístico, o que favorece a ligação da molécula com albumina, assim como a autoassociação, prolongando o tempo de ação da insulina. A degludeca, por sua vez, é uma insulina dB30 acilada ao grupo E-amino da lisina com ácido hexadecanoico através de um ligante  $\gamma$ -ácido L-glutâmico. Após injeção subcutânea, autoassocia-se para formar multi-hexâmeros, que lentamente se dissociam em monômeros, o que resulta em uma ação de mais de 42 horas, com meia-vida de cerca de 25 horas. Comparativamente à glargina, tem eficácia similar em termos de controle glicêmico, com menores taxas de hipoglicemia nos pacientes com DM2.

A insulina degludeca é uma insulina basal acilada, com maior duração de ação comparada à detemir e à glargina. Apresenta um ácido gordo de carbono-16 agregado ao monômero de insulina através de um espaçador ácido gama-glutâmico e é solúvel numa fórmula de fenol-zinco. Após a aplicação, o fenol se dispersa, e os di-hexâmeros da insulina entram nos multi-hexâmeros estáveis solúveis, criando um depósito de insulina no tecido subcutâneo. Os monômeros de insulina se desligam dos multi-hexâmeros de forma lenta e contínua, saindo dos depósitos subcutâneos para circulação. Sua meia-vida média é de 25 horas, e suas concentrações atingem a estabilidade após 3 dias.

Atualmente existem no mercado dois produtos de associação de insulina basal e análogos do receptor do GLP1: glargina com lixisenatida e degludeca com liraglutida. Essa combinação é eficaz no controle glicêmico, com menor risco de hipoglicemia e ganho de peso.

## Quando indicar insulina no tratamento do diabetes *mellitus*?

Em geral, o tratamento medicamentoso atual do DM2 é iniciado com monoterapia com metformina, exceto nos casos em que tal substância é contraindicada. Caso haja falha desse tratamento, a associação com outro(s) medicamento(s) deve ser iniciada até que o controle glicêmico adequado seja atingido, sendo a insulina uma das opções. Embora, no passado, a insulina tenha sido preconizada apenas em estágios tardios do tratamento do DM2, atualmente pode ser considerada até mesmo na fase inicial do tratamento.

Nos pacientes recém-diagnosticados com HbA1c superior a 9%, há baixa probabilidade de atingir o controle glicêmico com monoterapia com algum medicamento antidiabético que não

seja insulina. Nesses casos, a combinação de substâncias que não seja com a insulina ou mesmo a própria insulina pode ser indicada desde o início. Em recém-diagnosticados com sintomas hiperglicêmicos significativos e/ou hiperglicemia acentuada ( $> 300$  a  $350$  mg/dL) com HbA1c muito elevada ( $> 10$  a  $12\%$ ), a insulinoterapia deve ser considerada, ao menos, como medida temporária. Se houver sintomas catabólicos ou cetonúria, refletindo uma profunda deficiência de insulina, tal substância certamente é indicada. Caso a insulina seja iniciada a pacientes recém-diagnosticados, uma vez resolvidos os sintomas e melhorada a glicotoxicidade, com maior compensação metabólica, muitas vezes é possível reduzir a dose da insulina ou retirá-la.

A insulina também é uma opção terapêutica quando há falha da monoterapia no DM2. Quanto maior a HbA1c nessa fase, maior a probabilidade de necessidade do hormônio. Com mais frequência, a insulina é indicada a pacientes usando combinações de antidiabéticos orais em dose máxima mantendo HbA1c acima do alvo. Evidências sugerem que, em pacientes com DM2 sem controle metabólico com dois medicamentos antidiabéticos orais, a melhor resposta na obtenção do alvo glicêmico ocorre com a insulina, sobretudo nos casos de HbA1c muito elevada ( $> 8,5\%$ ). Entretanto, eventos adversos potenciais devem ser considerados para a escolha terapêutica adequada. Como o DM2 é associado a perda progressiva das células beta, muitos pacientes acometidos por essa enfermidade, especialmente com doença de longa duração, acabam por precisar de insulina. Considerando que a maioria dos pacientes com DM2 mantém alguma secreção de insulina mesmo em estágios avançados da doença, esquemas complexos de insulinoterapia geralmente não são necessários.

Outras situações em que a insulina pode ser necessária no DM2, ao menos de maneira transitória, são descompensação da glicemia por doença aguda (estresse, infecção, isquemia miocárdica etc.), cetoacidose diabética ou estado hiperosmolar não cetótico, perda ponderal progressiva e uso de medicamento hiperglicemiante (corticosteroide, por exemplo). Muitas vezes, a insulina também está indicada no período perioperatório. Essa substância é o tratamento de escolha para o DM2 durante a gestação e muitos casos de doença renal ou hepática, em que a maior parte dos demais agentes antidiabéticos é contraindicada.

Com o desenvolvimento dos agonistas de receptores de *glucagon-like peptide 1* (GLP-1), surgiu o questionamento de qual seria a melhor conduta a pacientes que não atingem o controle metabólico apenas com hipoglicemiantes orais: iniciar insulina ou agonistas de receptor de GLP-1? Esse fato depende de uma série de fatores, como níveis de HbA1c, peso do paciente, tempo de diabetes e função pancreática, e tal decisão deve ser individualizada. Em indivíduos com HbA1c muito elevada, a insulina é a escolha preferencial. Não existe um ponto de corte definitivo para determinar o nível de HbA1c para o qual a insulina é uma escolha melhor, mas é provável que esse número seja de  $8,5\%$ , considerando, inclusive, o potencial de redução de HbA1c com os agonistas de receptores de GLP-1. Nos pacientes com HbA1c mais baixa que isso, mais próxima ao alvo preconizado, a escolha depende do perfil glicêmico e de características do indivíduo a ser tratado, havendo queda similar da HbA1c. A insulina basal, nesses casos, resulta em ganho de peso, maior frequência de hipoglicemias noturnas e melhora, sobretudo, das glicemias pré-prandiais, inclusive de jejum. Os agonistas de receptores de GLP-1 atuam principalmente na glicemia pós-prandial, levam a perda de peso e, com frequência, são associados a eventos adversos gastrointestinais.

Como utilizar a insulina no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2?

O objetivo do tratamento com insulina no DM2 é atingir uma glicemia próxima da normalidade, minimizando o ganho de peso e o aparecimento de hipoglicemias. Na maioria

dos casos, a insulino-terapia no DM2 é iniciada com uma insulina de ação intermediária ou longa, capaz de proporcionar cobertura basal, sem insulina de ação rápida. De modo geral, esquemas que utilizam insulina pré-mistura como forma de insulinização inicial (contendo insulinas de ação intermediária e rápida) resultam em maior queda da HbA1c, ao menos nos pacientes com HbA1c superior a 8,5%, com aumento discreto da frequência de hipoglicemia e ganho de peso do que o uso de insulina basal isolada.

Insulinas de ação rápida ou ultrarrápida para cobertura prandial geralmente são utilizadas em uma fase mais tardia da evolução do DM2, quando há piora da função de células betapancreáticas. Entretanto, nos casos em que há hiperglicemia muito acentuada, a insulinização pode ser iniciada com esquemas de insulina mais complexos. Para ajustes de dose e esquema de insulinização, devem ser revisados glicemias capilares, HbA1c, estilo de vida, adesão a dieta e atividade física durante as consultas médicas.

### ***Insulinoterapia basal***

No início do tratamento, exceto se há hiperglicemia muito significativa, deve ser instituída a insulina basal, que fornece uma cobertura relativamente uniforme durante todo o dia e a noite, sobretudo para controlar a produção hepática de glicose entre as refeições e durante o sono. Para tal, pode ser utilizada uma insulina de ação intermediária (NPH), um análogo de insulina de longa duração (insulina glargina U100 ou detemir) ou um análogo de duração ultralenta (glargina U300 ou degludeca). Os demais agentes antidiabéticos podem ser mantidos, ao menos inicialmente.

#### *Ação na glicemia*

O tratamento com insulina basal melhora o perfil glicêmico nas 24 horas, pois há melhora das glicemias pré-prandiais. A diferença entre a glicemia pré e a pós-prandial não é alterada, mas os pacientes partem de uma glicemia mais baixa antes das refeições.

Com a melhora da glicotoxicidade, seria esperado um benefício na liberação de insulina nas refeições. Apesar disso, evidências mais recentes não mostraram melhora significativa na glicemia pós-prandial com insulina basal, possivelmente porque a insulina foi iniciada após falência dos agentes orais, em pacientes com doença avançada e pouca chance de recuperação da função de células beta. Estudos com insulino-terapia em indivíduos com DM2 recém-diagnosticados mostram grande melhora de função de célula beta e até reversão do DM2 com início de insulino-terapia. Estudos randomizados com DM2 indicam que mais de 40% atingem o objetivo preconizado do tratamento, mesmo partindo de HbA1c elevada.

#### *Escolha da insulina basal*

Uma questão relevante é a escolha da insulina basal em pessoas com DM2. As insulinas glargina, detemir e degludeca estão associadas a uma frequência discretamente menor de hipoglicemias noturnas do que a insulina NPH, embora sejam mais caras.

Uma análise da base de dados Cochrane com oito estudos (de 24 a 52 semanas) e 2.293 pacientes comparou insulina NPH com glargina ou detemir e, apesar de não ter identificado diferenças na HbA1c, demonstrou menor frequência de hipoglicemias sintomáticas e noturnas com os análogos. Entre os esquemas, não foram encontradas diferenças na qualidade de vida.

A insulina detemir tem sido associada a ganho de peso menor, sobretudo quando utilizada uma vez ao dia. Um aspecto importante é se há diferença significativa entre a insulina glargina e a detemir. Uma comparação entre ambas em pacientes com falência de 1 ou 2 antidiabéticos orais demonstrou queda similar de HbA1c (de 8,2 para 7,1%), com segurança semelhante em termos de hipoglicemia, embora com ganho de peso um pouco menor com a detemir. Por outro lado, a dose necessária desta última foi maior do que a de glargina para obter resultados comparáveis.

Os análogos de ação ultralonga (glargina U300 e degludeca) apresentam menores taxas de hipoglicemia em comparação à glargina U100.

A insulina, em geral, é iniciada na dose de 0,2 UI/kg/dia, apesar de doses maiores (0,3 a 0,4 UI/kg/dia) serem razoáveis em pessoas com hiperglicemia mais grave e uma dose mais baixa (0,1 UI/kg/dia) ser indicada se há alto risco de hipoglicemia, como em paciente idoso, com nefropatia e/ou hepatopatia. Os ajustes na dose de insulina devem ser feitos com base na automonitorização. A glicemia capilar de jejum é essencial para o ajuste da insulina basal. Para avaliar se a insulina prandial (ou outra aplicação de insulina basal, no caso da NPH e, possivelmente, detemir) será necessária, é preciso fazer monitorização em outros momentos do dia. A dose deve ser titulada progressivamente, sendo a maioria dos pacientes capaz de aprender a titular a dose de insulina aumentando em 1 a 2 unidades (ou, naqueles em uso de doses maiores, de 5 a 10%) 1 a 2 vezes por semana, no caso de hiperglicemia persistente em jejum.

Quando as glicemias atingem valores próximos aos objetivos estabelecidos, o ajuste de dose deve ocorrer de forma menos frequente. Em caso de hipoglicemia, recomenda-se a diminuição da dose de insulina. A automonitorização da glicemia capilar é fundamental para atingir o controle glicêmico nessa fase. A dose média de insulina nos pacientes com DM2 em insulinoterapia basal é de 0,3 a 0,5 UI/kg/dia com insulinas NPH, glargina e degludeca, e maior com detemir.

Na insulinoterapia basal, o objetivo do tratamento com insulina é atingir uma glicemia de jejum abaixo de 100 mg/dL. Entretanto, nem sempre essa meta é alcançada, como observado em diversos estudos clínicos, atingindo glicemias de jejum entre 110 e 120 mg/dL na maioria dos casos. O estudo Treat to Target, desenvolvido para comparar os resultados de insulinas NPH e glargina, apresentou um esquema semanal de titulação de insulina com a finalidade de manter a glicemia de jejum abaixo de 100 mg/dL. Tal esquema se mostrou capaz de reduzir a HbA1c nos participantes do estudo de 8,6 para 6,9% em 18 semanas; cerca de 60% deles atingiram a meta inferior a 7%, com uma frequência baixa de hipoglicemias. Esse esquema semanal de titulação de insulina basal consiste em iniciar com 10 unidades de insulina por via subcutânea antes de o paciente dormir e ajustar a dose por semana, conforme a Tabela 15.1.

Tabela 15.1. Esquema de titulação de insulina basal com ajuste semanal de dose

Média de glicemia capilar (dois exames, jejum)	Aumentar a dose em (UI/dia)
≥ 180 mg/dL	8
140 a 180 mg/dL	6
120 a 140 mg/dL	4
100 a 120 mg/dL	2

Adaptada de Arnold S, 2005.



Exceções a esse algoritmo são: 1) não aumentar a dose de insulina se houver uma glicemia menor que 72 mg/dL durante a semana; 2) se a hipoglicemia for grave (< 56 mg/dL), além de não aumentar a dose, deve ser reduzida em 2 a 4 unidades na semana seguinte. Apesar de seguro, esse esquema foi criticado por alguns profissionais pela menor participação do paciente nas decisões de tratamento, além do tempo para chegar à meta. Assim, surgiram modificações, com outros estudos, em que o paciente pode aumentar a dose em 2 unidades, após 3 dias consecutivos, ou 1 unidade a cada dia, caso a glicemia permaneça acima da meta. A dose inicial também pode ser estabelecida de acordo com a glicemia de jejum e o peso corporal.

### ***Intensificação do esquema de insulina***

A maioria dos pacientes com DM2 pode ser tratada com insulina basal isolada, pelo menos por algum tempo; entretanto, em determinadas situações, deve-se considerar a progressão do esquema de insulina para a terapia de combinação injetável, com insulinas de diferentes perfis farmacocinéticos ou, então, com terapia adicional combinada com agonistas do receptor de GLP-1. A probabilidade da necessidade de insulina prandial será maior se a dose diária do hormônio ultrapassar 0,5 U/kg de peso/dia e, sobretudo, se ultrapassar 1 UI/kg de peso/dia. Entretanto, alguns pacientes não atingem a HbA1c-alvo, mesmo com titulação adequada da insulina basal, cujo aumento não resulta em benefícios nesses casos. Nessa situação, em geral, a glicemia de jejum é adequada, mas a glicemia é mais elevada ao longo do dia. Em outros casos, o controle pode ser obtido, inicialmente, com insulinoterapia apenas basal, mas, com o passar do tempo, a HbA1c pode subir aos poucos, mesmo que a glicemia de jejum esteja adequada. No caso de o paciente estar aplicando apenas uma injeção de insulina NPH, pode-se acrescentar uma segunda dose no café da manhã. A dose total diária pode ser de 0,3 UI/kg de peso corporal, dividindo-se o resultado nas aplicações antes do desjejum e do jantar ou de dormir. A falta de obtenção de resultados adequados requer o uso de insulina rápida ou ultrarrápida antes das refeições.

Como a maioria dos pacientes não têm alguma secreção endógena de insulina, mesmo nos estágios tardios da doença, estratégias de insulinoterapia complexa e intensiva geralmente não são necessárias para o tratamento do DM2. Entretanto, a diminuição progressiva da secreção de insulina pode, com frequência, gerar a necessidade de insulina prandial em estágios mais avançados. A adição dessa insulina deve ser considerada quando há hiperglicemia pós-prandial significativa, a glicemia de jejum está dentro do alvo, e a HbA1c permanece acima do alvo de 3 a 6 meses após a titulação da insulina basal. A cobertura prandial pode ser feita com análogos de insulina de curta duração (lispro, asparte ou glulisina) ou com insulina regular, antes das refeições. Os análogos de insulina de curta duração resultam em melhora de glicose pós-prandial do que a insulina regular, cujo perfil farmacocinético é menos atraente.

A associação fixa de insulina com análogo do receptor de GLP1 é uma opção para a intensificação do tratamento ou para o início da insulinização em indivíduos com DM2.

Para a associação degludeca 100 U/mL + liraglutida 3,6 mg/mL, a dose inicial recomendada é de 10 unidades da associação, as quais correspondem a 10 unidades de insulina degludeca e 0,36 mg de liraglutida. A mesma pode ser adicionada ao tratamento existente com antidiabético oral, devendo-se considerar uma redução na dose de sulfonilureia quando associada à mesma. No caso de transferência de terapia a partir de agonista do receptor

de GLP-1 ou insulina basal, devem ser descontinuados antes do início da associação, e a dose inicial recomendada é de 16 unidades (16 unidades de insulina degludeca e 0,6 mg de liraglutida).

A associação de glargina a lixisenatida tem duas apresentações: a de glargina 100 U/mL a lixisenatida 50 µg/mL (caneta de 10 a 40 unidades) e a de glargina 100 U/mL a lixisenatida 33 µg/mL (canetas de 30 a 60 unidades). Em pacientes em uso de antidiabéticos orais ou glargina U100, dose menor do que 20 unidades ao dia, indica-se iniciar com 10 unidades da associação (10 unidades de glargina e 5 µg de lixisenatida); em pacientes em uso de glargina na dose entre 20 e 29 unidades, iniciar 20 unidades (20 de glargina e 10 µg de lixisenatida); já em pacientes em uso de 30 ou mais unidades de glargina, iniciar com a dose de 30 unidades na apresentação de glargina 100 U/mL e lixisenatida 33 µg/mL (30 unidades de glargina e 10 µg de lixisenatida).

O monitoramento frequente da glicose é recomendado durante a transferência e nas semanas seguintes. A dose inicial recomendada não deve ser excedida, e o monitoramento frequente da glicose é recomendado durante a transferência e nas semanas seguintes.

### *Cobertura prandial na insulinoterapia para pacientes com diabetes mellitus tipo 2*

A instituição de insulina prandial em pacientes com falha da insulinoterapia basal pode ser feita de duas formas: 1) mais precisa, com adição de insulina prandial antes das refeições em associação à insulina basal; 2) pré-mistura duas a três vezes ao dia, antes das refeições, visando à cobertura pré e pós-prandial. Formulações de insulina pré-mistura são preparadas com uma proporção fixa de insulina de ação intermediária e de ação rápida ou ultrarrápida (70% de ação intermediária e 30% de ação rápida ou 70/30, 75% de ação intermediária e 25% de ação rápida ou 75/25, ou 50% de ação intermediária e 50% de ação rápida ou 50/50).

As insulinas pré-misturas são práticas, pois permitem a abordagem da glicemia pré e pós-prandial com uma única aplicação. Entretanto, têm como desvantagem a incapacidade de titular a proporção de insulina de ação mais curta e mais longa, aumentando o risco de hipoglicemia. Essa insulina pode ser apropriada para alguns pacientes que se alimentam regularmente e necessitam de esquemas mais simplificados, mas é importante lembrar que nem sempre as proporções de insulina de ação intermediária e rápida ou ultrarrápida são compatíveis com o estilo de vida e as necessidades dos pacientes.

### *Dose de insulina prandial*

A dose inicial de insulina prandial deve ser decidida com base na dose total de insulina em uso (o que reflete o grau de resistência insulínica), no conteúdo de carboidratos de cada refeição e na atividade física em cada período do dia. Dados obtidos a partir da automonitorização da glicemia capilar são muito úteis para titular a dose de insulina. A dose média total de insulina, por dia, nos indivíduos com DM2 que utilizam insulina basal + prandial, é de 0,5 a 1,5 U/kg/dia.

### *Esquema basal-plus*

Uma estratégia para o controle da glicemia pós-prandial nos pacientes em que o controle glicêmico não foi atingido com insulina apenas basal pode ser a adição de insulina prandial na refeição que resulte em maior pico hiperglicêmico e/ou com maior conteúdo de carboidrato, o que é conhecido como esquema *basal-plus*. Há evidências suficientes para concluir

que esse esquema pode ser útil nos casos em que há falha da insulino-terapia basal isolada, mas ainda não há necessidade de um esquema *basal-bolus* completo. Este último geralmente é iniciado com 4 unidades no início da refeição mais associada a hiperglicemia pós-prandial, com aumento da dose 2 vezes por semana em 1 unidade até que a glicemia pós-prandial (2 horas) seja inferior a 160 mg/dL ou inferior a 130 mg/dL 3 horas após a refeição. Outras injeções de insulina podem ser adicionadas sequencialmente às demais refeições, conforme haja necessidade. De forma geral, se todas as glicemias pré-prandiais forem elevadas, uma insulina de ação rápida ou ultrarrápida deve anteceder todas as refeições. Em casos de hiperglicemia após uma das refeições apenas, o esquema *basal-plus* pode ser utilizado.

#### *Insulinas pré-mistura versus basal-bolus*

Tanto o esquema *basal-bolus* quanto o uso de pré-misturas são eficazes e seguros a pacientes com DM2, devendo ser utilizados nos casos em que a insulino-terapia basal isolada não foi suficiente para atingir o controle da glicemia (com ou sem outros medicamentos). No estudo PREFER, pacientes com HbA1c média de 8,6% sem resposta a vários agentes orais receberam insulina bifásica asparte 70/30 2 vezes ao dia *versus* detemir 1 vez ao dia com asparte antes das refeições por 26 semanas. A queda da HbA1c foi menor com *basal-bolus* *versus* pré-mistura, embora com mais episódios de hipoglicemias clinicamente significativas.

O estudo Glulisine in Combination with Insulin Glargine in an Intensified Insulin Regimen (GINGER) comparou o uso de insulina pré-mistura *versus* glargina + glulisina antes das refeições em indivíduos com DM2 previamente tratados com insulina pré-mistura e HbA1c média de 8,6%, obtendo melhor controle glicêmico com o uso do tratamento *basal-bolus*, sem aumento da frequência de hipoglicemias. A ausência de diferença na frequência de hipoglicemias na comparação de insulina *basal-bolus* com insulina pré-mistura também foi relatada por Rosenstock e colaboradores, utilizando insulina lispro bifásica 50/50 como insulina pré-mistura.

#### *Esquema basal-bolus*

Quando o paciente com DM2 tem uma capacidade secretória pancreática de insulina muito baixa ou mesmo inexistente, o melhor esquema de insulinização a ser seguido é o *basal-bolus*. As insulinas NPH (2 a 3 vezes/dia), detemir (2 vezes/dia), glargina (1 vez/dia) ou degludeca (1 vez/dia) responderão pela manutenção da insulina basal, que controla a glicemia à noite e de dia, nos intervalos das refeições. Compreendem 40 a 50% da dose total de insulina. As insulinas regulares, lispro, asparte ou glulisina controlarão as glicemias pós-prandiais, completando, assim, a necessidade total diária de insulina no tratamento. Os *bolus* podem ser calculados a partir da contagem de carboidratos presentes em cada refeição. A glicemia pré-prandial também é usada para decidir a dose de insulina prandial, com base no fator sensibilidade (quando uma unidade de insulina consegue reduzir a glicemia).

#### *Outros esquemas de insulinização*

A insulina prandial isolada sem insulina basal foi avaliada no estudo A Parallel Design Comparing an Oral Antidiabetic Drug Combination Therapy With Either Lantus Once Daily or Lispro at Mealtime in Type 2 Diabetic Patients Failing Oral Treatment (APOLLO), que comparou insulina glargina 1 vez ao dia com lispro 3 vezes ao dia em

pacientes com ausência de controle glicêmico, apesar do uso de múltiplos antidiabéticos orais. A queda da HbA1c foi similar em ambos os esquemas, assim como o ganho de peso, mas a frequência de hipoglicemia foi 5 vezes maior no grupo apenas com insulina prandial, e a satisfação com o tratamento foi superior em pacientes no grupo tratado com insulina basal. Sendo assim, essa forma de tratamento geralmente não é realizada. Outro esquema terapêutico possível com pouca ou nenhuma produção endógena de insulina é o uso de insulina pré-mistura antes do café da manhã, almoço e jantar, com insulina NPH antes de dormir.

### *Sistema de infusão subcutânea contínua de insulina no diabetes mellitus tipo 2*

Terapias de bombas de infusão de insulina eventualmente podem ser utilizadas em pessoas com DM2. Estudos não randomizados têm mostrado que esses sistemas de infusão são eficazes e seguros, mas o custo é mais elevado do que com múltiplas injeções de insulina. Raskin e colaboradores demonstraram redução similar de HbA1c e frequência de hipoglicemias com o uso de bomba de insulina no DM2, embora 93% das pessoas que utilizaram a bomba preferiram esse tratamento às injeções anteriores. O sistema de infusão subcutânea contínua de insulina deve ser considerado, sobretudo, nos pacientes com DM2 com resistência grave à insulina e controle glicêmico ineficaz.

### Terapia temporária com insulina

Todos os pacientes com DM2 devem ser preparados pela equipe de saúde para usar insulina no tratamento. Eles estão sujeitos a um período de hiperglicemia mantida que pode solicitar insulina para regular o metabolismo. Cirurgia, infecção e uso de medicamento hiperglicemiante por tempo limitado (corticosteroides) são situações que descompensam o DM, e a hiperglicemia decorrente reduz ainda mais a função de células beta. A insulina controla todos esses mecanismos, vencendo a resistência à insulina e a glicotoxicidade, restaurando a homeostasia. Podem-se usar insulina rápida ou ultrarrápida e insulina basal, isoladas ou em combinação, por poucos dias ou semanas. As dosagens podem ser baseadas nas glicemias pré-prandiais, com 1 ou 2 unidades de insulina rápida para cada 50 mg de glicemia acima da meta, em média. Doses maiores ou menores podem ser utilizadas de acordo com o grau de resistência à insulina.

### Cuidados ao iniciar insulina em um paciente com diabetes mellitus tipo 2

Ao iniciar insulina em um paciente com DM2, é fundamental orientá-lo sobre monitorização da glicemia, técnicas de injeção de insulina, armazenamento correto do medicamento, além do reconhecimento e tratamento da hipoglicemia. Erros de administração de insulina comprometem o sucesso do tratamento e podem passar longos períodos sem ser corretamente detectados. O indivíduo também deve ser orientado sobre como proceder para o ajuste de insulina. Dúvidas a respeito do tratamento devem ser tiradas, e todos os mitos envolvendo o uso de insulina, discutidos.

A insulina pode ser administrada por canetas ou seringas. As injeções são administradas no tecido subcutâneo, e os locais escolhidos com mais frequência são abdome, coxas e braços. A injeção deve ser feita a 90°, e a rotação do local de administração é recomendada.

Frascos fechados devem ser armazenados em refrigerador a 2 a 8°C. Insulina em uso pode ser armazenada em temperatura ambiente, desde que não seja muito quente.

## Insulinoterapia associada a outros agentes antidiabéticos

A adição ou manutenção de uma substância que atue na resistência à insulina tem se mostrado benéfica no DM2. Não há controvérsias sobre os benefícios de manter metformina ao iniciar insulina em pacientes com DM2, no controle glicêmico e também para minimizar ganho de peso. O uso de pioglitazona com insulina é controverso, pelo risco de ganho de peso adicional, edema e insuficiência cardíaca, apesar de reduzir a necessidade de insulina. Deve ser evitado em pacientes afetados por cardiopatias, visto que podem apresentar descompensação cardiovascular por retenção hídrica ou outros fatores ainda não completamente esclarecidos.

Uma questão ainda não esclarecida é se as sulfonilureias devem ser mantidas em associação à insulina basal, para ação direta na glicemia pós-prandial. Parecem não proporcionar redução adicional de HbA1c, prevenção de ganho de peso ou redução da frequência de hipoglicemia após início da insulina, sobretudo após a titulação e a estabilização da dose. Entretanto, a manutenção de secretagogos depois do início da insulinoterapia pode minimizar a deterioração inicial do controle glicêmico. A sua retirada geralmente leva a piora do controle glicêmico. Os secretagogos de insulina devem ser evitados quando esquemas de insulina prandial são iniciados.

A manutenção de inibidores de dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) tem efeitos discretos na glicemia, especialmente a pós-prandial, e não tem benefícios no ganho de peso, entretanto seu uso raramente se acompanha de hipoglicemias. Gautier e colaboradores, avaliando o uso de insulina glargina por 24 semanas, em combinação com sulfonilureias e vildagliptina, observaram maior eficácia no controle glicêmico com a introdução dessas medicações, mas verificaram menor frequência de hipoglicemias no grupo que utilizava somente vildagliptina. Chan e colaboradores, considerando a terapêutica com insulina glargina em adição ao uso de metformina e sitagliptina, observaram redução da HbA1c de 1%, com ganho de peso de 1,3 kg e diminuição do número total de hipoglicemias. Park e colaboradores, adicionando insulina glargina combinada a doses fixas de metformina, glimepirida ou metformina mais glimepirida em 99 pacientes com controle glicêmico inadequado, observaram melhor controle glicêmico quando a insulina glargina foi associada a metformina mais glimepirida em relação às demais combinações de anti-hiperglicemiantes.

Ihana e colaboradores, estudando 16 pacientes que receberam insulina glargina em associação a antidiabéticos orais (ADO) miglitol e metiglinida e/ou metformina, observaram redução conjunta (potencialmente mais efetiva e segura) das glicemias basal e pós-prandial. Seufert e colaboradores, estudando 1.262 com DM2 e analisando a introdução de insulina glargina em uma dose fixa de metformina e de inibidores da DPP-4, observaram, após 20 semanas de seguimento, melhora relevante do controle glicêmico, sem efeitos significativos no peso corporal e com baixas taxas de hipoglicemia. Duas publicações baseadas no trabalho observacional Study of Once Daily Levemir® (SOLVE), que avaliaram 17.374 pacientes em que foi introduzida a insulina detemir associada a diferentes ADO (sulfonilureias, metformina, inibidores de DPP-4 e tiazolidinedionas), indicaram, após 24 semanas de estudo, uma redução de 1,3% nos valores de A1c; entretanto, foram acompanhados de um discreto aumento dos episódios de hipoglicemia, indicando que a introdução de uma dose diária

da insulina detemir em pacientes utilizando ADO se mostrou efetiva e segura. Em um estudo no qual a insulinoterapia de seis pacientes teve como base a insulina degludeca associada a doses fixas de metiglinida e voglibose ou linagliptina, observou-se, após 8 semanas de estudo, redução das áreas compreendidas sob as curvas glicêmicas pós-prandiais em comparação com o uso isolado de insulinoterapia, tendo esse efeito sido mais eficaz no grupo que recebeu metiglinida e voglibose em relação ao grupo tratado com linagliptina.

O uso de sulfonilureias e metformina em associação à insulinoterapia basal foi alvo de diversos estudos que, de modo geral, sugerem maior queda de HbA1c e menor ganho de peso com metformina. Um estudo comparando insulina glargina com detemir como insulina basal, em que todos os indivíduos mantiveram metformina, mas a interrupção de secretagogos ficou a critério do pesquisador, relatou que, nos pacientes que mantiveram secretagogos, houve queda similar de HbA1c, mas maior ganho de peso e hipoglicemia.

Com relação aos agonistas de receptores de GLP-1, as evidências mostram benefícios de sua combinação com insulina. Isso se dá pelos efeitos complementares de ambos na glicemia basal e pós-prandial e pela possibilidade de minimização do ganho de peso induzido pela insulina com o uso dos agonistas de receptores de GLP-1. Um estudo de farmacodinâmica e farmacocinética da combinação liraglutida e insulina detemir confirmou os efeitos aditivos de ambas na redução da glicemia. Pequenos estudos observacionais também sugerem benefícios na adição de agonistas de receptores de GLP-1 em pessoas com DM2 em insulinoterapia, na melhora de HbA1c (em cerca de 1,5%), controle de peso e diminuição da dose de insulina em uso. Outro ponto de questionamento é se a insulina pode ser substituída por agonistas de receptores de GLP-1. Um estudo avaliou a troca de insulina por exenatida em indivíduos com DM2 já em insulinoterapia e identificou que o controle glicêmico não se alterou em 60% dos casos, mas se deteriorou no restante, de forma que metade dos casos retornou à insulina antes do final do estudo. Esses benefícios motivaram a associação fixa de insulina basal e essa medicação, como já citado.

O uso de insulina em associação a inibidores de glicotransportador-2 dependente de sódio (SGLT-2), em pacientes com DM2, mostrou-se capaz de reduzir as doses de insulina em uso com leve redução de peso corporal. Em uma meta-análise, adição de inibidores de SGLT2 à insulina levou a redução de 0,56% e perda de peso de 2,63 kg, com redução da dose de insulina em cerca de 15%. Além disso, benefícios dos inibidores de SGLT-2 na redução da pressão arterial e cardiovasculares (observados no estudo EMPAREG) são mantidos em usuários de insulina. Na meta-análise citada, houve aumento do risco de eventos adversos de 36% para a associação de inibidores de SGLT-2 à insulinoterapia, especialmente por infecções geniturinárias.

## Eventos adversos da insulinoterapia no diabetes *mellitus* tipo 2

Ao contrário de outros agentes, não há questões de segurança com a insulina, exceto pela hipoglicemia.

### **Hipoglicemia**

Miller e colaboradores estudaram o tipo de tratamento em pacientes com DM2 que desenvolveram hipoglicemia e identificaram que 30% utilizavam insulina, mas em cerca de 80% dos casos a causa do evento foi identificada: o atraso da refeição.

## ***Ganho de peso***

Embora o início da insulinoterapia esteja associado a ganho de peso, tal situação geralmente é compatível com a correção da glicemia. Sendo assim, o ganho de peso, ao menos em parte, se deve à restauração do peso perdido pela descompensação da glicemia. Para evitar ganho excessivo de peso com o uso de insulina, é importante enfatizar a adesão a uma dieta saudável e à prática de atividades físicas. Os análogos de insulina estão associados a ganho de peso menor do que a insulina NPH. A prática comum (e errada) de postergar o início da insulinoterapia ao máximo pode favorecer o ganho de peso no início do tratamento. Conforme demonstrado anteriormente, a associação de insulina basal a análogos do receptor de GLP1 reduz potencialmente esse efeito adverso.

## ***Insulinoterapia e risco de doença cardiovascular***

O estudo UKPDS demonstrou que a insulinoterapia não aumenta o risco de doença cardiovascular (DCV). Dados experimentais e pequenos estudos evidenciaram efeitos cardioprotetores da insulina como efeito vasodilatador por liberação endotelial de óxido nítrico, ativação da guanilato ciclase, efeito anti-inflamatório, antiagregante plaquetário e antitrombótico. Contudo, ainda não há evidências clínicas de estudos clínicos randomizados multicêntricos que confirmem o efeito cardioprotetor da insulinoterapia em pacientes com DM2 em longo prazo.

## ***Insulinoterapia e câncer***

Há relatos de associação entre o aparecimento de alguns tipos de tumores malignos e a insulinoterapia, sobretudo em altas doses. Entretanto, essa associação parece estar mais relacionada ao tipo de paciente em uso de insulina (frequentemente com situação mais grave e idoso) do que a insulina propriamente dita. Além disso, a própria obesidade é um fator de risco para o câncer, e pacientes nessa condição utilizam doses maiores de insulina do que os demais, o que por vezes é desconsiderado nesses estudos. Alguns estudos epidemiológicos sugeriram uma associação entre o uso de insulina glargina e câncer, embora sejam controversos e metodologicamente fracos, desconsiderando características dos pacientes estudados capazes de influenciar os resultados. Outros estudos não foram capazes de confirmar esses achados.

## ***Papel da insulinoterapia na preservação das células betapancreáticas em pacientes com diabetes mellitus tipo 2***

A insulinoterapia tem sido associada à preservação de células beta em pacientes com DM2. Weng e colaboradores compararam a insulinoterapia intensiva (com bomba de insulina ou múltiplas injeções) *versus* antidiabéticos orais em pacientes com DM2 recém-diagnosticado, até a correção da hiperglicemia. Os indivíduos em insulina tiveram maior probabilidade de atingir controle glicêmico mais rápido. Em 1 ano de tratamento, a função de células betapancreáticas foi 60% maior no grupo tratado com insulina, e, em 2 anos, mais pacientes mantiveram remissão do DM2. O estudo Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention

(ORIGIN) avaliou os efeitos da insulinoterapia basal iniciada precocemente, antes ou logo depois do diagnóstico de DM2, por mais de 6 anos, em comparação ao tratamento tradicional. O estudo demonstrou que o uso precoce de insulina basal foi capaz de manter controle glicêmico próximo ao normal e tornou mais lenta a progressão da disglucemia, embora tenha sido associado a um aumento modesto de episódios hipoglicêmicos e ganho de peso.

## Conclusão

A insulinoterapia no DM2 é eficaz, segura e bem aceita pelos pacientes. O momento certo de iniciar insulina e a melhor forma de aperfeiçoar o tratamento devem ser individualizados, de acordo com o perfil de cada paciente. Todas as insulinas geram queda de glicemia e HbA1c, e todas são associadas a algum ganho de peso e risco de hipoglicemia. Quanto maior a dose e quanto mais agressiva a sua titulação, maior a queda da HbA1c, porém maior o risco de eventos adversos.

De modo geral, análogos de insulina de longa duração reduzem a incidência de hipoglicemia noturna, e análogos de insulina de curta duração reduzem os picos de hiperglicemia pós-prandial, em comparação com a insulina humana (NPH e regular), mas não resultam em melhora significativa da HbA1c. Na maior parte das vezes, a insulinoterapia no DM2 deve ser iniciada com insulinoterapia basal, em associação a outras substâncias antidiabéticas, com titulação de dose de acordo com as glicemias capilares obtidas na automonitorização. Com piora progressiva das glicemias ao longo do dia e elevação da HbA1c, deve ser iniciada insulina prandial associada, em esquema *basal-bolus*, *basal-plus* ou com insulinas pré-misturas.

## Bibliografia recomendada

1. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S13-S28.
2. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019(Suppl 1);42:S90-S102.
3. Arnolds S, Dellweg S, Clair J, Dain MP, Nauck MA, Rave K, et al. Further improvement in postprandial glucose control with addition of exenatide or sitagliptin to combination therapy with insulin glargine and metformin: a proof-of-concept study. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1509-15.
4. Arnold S, Heise T, Flacke F, Sieber J. Common Standards of Basal Insulin Titration in T2DM. *Diabetes Care*. 2005;28(6):1282-8.
5. Aye MM, Atkin SL. Patient safety and minimizing risk with insulin administration – role of insulin degludec. *Drug Healthc Patient Saf*. 2014;6:55-67.
6. Bergenstal R, Lewin A, Bailey T, Chang D, Gylvin T, Roberts V, et al. Efficacy and safety of biphasic insulin aspart 70/30 versus exenatide in subjects with type 2 diabetes failing to achieve glycemic control with metformin and a sulfonlurea. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(1):65-75.
7. Bergenstal RM, Johnson M, Powers MA, Wynne A, Vlajnic A, Hollander P, et al. Adjust to target in type 2 diabetes: comparison of a simple algorithm with carbohydrate counting for adjustment of mealtime insulin glulisine. *Diabetes Care*. 2008;31(7):1305-10.
8. Bergenstal RM, Rosenstock J, Arakaki RF, Prince MJ, Qu Y, Sinha VP, et al. A randomized, controlled study of once-daily LY2605541, a novel long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2140-7.
9. Blin P, Lassalle R, Dureau-Pournin C, Ambrosino B, Bernard MA, Abouelfath A, et al. Insulin glargine and risk of cancer: a cohort in the French National Healthcare Insurance Database. *Diabetologia*. 2012;55(3):644-53.



10. Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, Owens DR, Bradley C, Linn. Once-daily basal insulin glargine versus three-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomized controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9618):1073-84.
11. Bunck MC, Diamant M, Cornér A, Eliasson B, Malloy JL, Shaginian RM, et al. One-year treatment with exenatide improves beta-cell function, compared with insulin glargine, in metformin-treated type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care*. 2009;32(5):762-8.
12. Buse JB, Vilsbøll T, Thurman J, Blevins TC, Langbakke IH, Böttcher SG, et al. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care*. 2014;37(11):2926-33.
13. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(1):102-10.
14. Chan JC, Aschner P, Owens DR, Picard S, Vincent M, Dain MP, et al. Triple combination of insulin glargine, sitagliptin and metformin in type 2 diabetes: the EASIE post-hoc analysis and extension trial. *J Diabetes Complications*. 2015;29(1):134-41.
15. Currie CJ, Johnson JA. The safety profile of exogenous insulin in people with type 2 diabetes: justification for concern. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(1):1-4.
16. Dailey G, Admane K, Mercier F, Owens D. Relationship of insulin dose, A1c lowering, and weight in type 2 diabetes: comparing insulin glargine and insulin detemir. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(12):1019-27.
17. Davidson MB, Raskin P, Tanenberg RJ, Vlajnic A, Hollander P. A stepwise approach to insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and basal insulin treatment failure. *Endocr Pract*. 2011;17(3):395-403.
18. Davis SN, Johns D, Maggs D, Xu H, Northrup JH, Brodows RG. Exploring the substitution of exenatide for insulin in patients with type 2 diabetes treated with insulin in combination with oral antidiabetes agents. *Diabetes Care*. 2007;30(11):2767-72.
19. DeFronzo RA. Pharmacological therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1999;131(4):281-303.
20. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-65.
21. Fritsche A, Larbig M, Owens D, Häring HU, GINGER study group. Comparison between a basal-bolus and a premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes-results of the GINGER study. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(2):115-23.
22. Gallwitz B, Böhmer M, Segiet T, Mölle A, Milek K, Becker B, et al. Exenatide twice daily versus premixed insulin aspart 70/30 in metformin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized 26-week study on glycemic control and hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2011;34(3):604-6.
23. Garber AJ, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Muñoz-Torres M, et al. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379(9825):1498-507.
24. Garg SK. New insulin analogues. *Diabetes Technol Ther*. 2005;7(5):813-7.
25. Gautier JF, Monguillon P, Verier-Mine O, Valensi P, Fiquet B, Dejager S, et al. Which oral antidiabetic drug to combine with metformin to minimize the risk of hypoglycemia when initiating basal insulin?: A randomized controlled trial of a DPP4 inhibitor versus insulin secretagogues. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;116:26-8.
26. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Esposito K. Treatment regimens with insulin analogues and haemoglobin A1c target of <7% in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;92(1):1-10.
27. Gough SC, Bhargava A, Jain R, Mersebach H, Rasmussen S, Bergenstal RM. Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN LOW VOLUME trial. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2536-42.
28. Gough SC, Bode B, Woo V, Rodbard HW, Linjawi S, Poulsen P, et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(11):885-93.
29. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;143(8):559-69.
30. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke GW, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia*. 2009;52(9):1732-44.

31. Hohenegger M. Novel and current treatment concepts using pulmonary drug delivery. *Curr Pharm Des.* 2010;16(22):2484-92.
32. Hollander P. Insulin therapy in type 2 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 2002;9:139-44.
33. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD005613.
34. Ihana N, Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kishimoto M, Kajio H, Noto H, et al. Improvement of both fasting and postprandial glycaemic control by the two-step addition of miglitol and mitigliidine to basal insulin therapy: a pilot study. *Diabetol Metab Syndr.* 2014;6:48.
35. Ihana-Sugiyama N, Yamamoto-Honda R, Sugiyama T, Tsujimoto T, Kakei M, Noda M. Cross-Over Study Comparing Postprandial Glycemic Increase After Addition of a Fixed-Dose Mitigliidine/Voglibose Combination or a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor to Basal Insulin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Med Sci Monit Basic Res.* 2017;23:36-44.
36. Ilkova H, Glaser B, Tunçkale A, Bagriçak N, Cerasi E. Induction of long-term glycaemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin therapy. *Diabetes Care.* 1997;20(9):1353-6. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):837-53.
37. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2012;35(6):1364-79.
38. Khunti K, Damci T, Meneghini L, Pan CY, Yale JF. SOLVE Study Group. Study of Once Daily Levemir (SOLVE™): insights into the timing of insulin initiation in people with poorly controlled type 2 diabetes in routine clinical practice. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(7):654-61.
39. Leahy JL. Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41(1):119-44. Li Y, Xu W, Liao ZH, Yao B, Chen X, Huang Z, et al. Induction of long-term glycaemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care.* 2004;27(11):2597-602.
40. Liebl A, Prager R, Binz K, Kaiser M, Bergenstal R, Gellwitz B, et al. Comparison of insulin analogue regimens in people with type 2 diabetes mellitus in the PREFER Study: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11(1):45-52.
41. Madsbad S. LY2605541--a preferential hepato-specific insulin analogue. *Diabetes.* 2014;63(2):390-2. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Capuano A, Esposito K, Giugliano D. Insulin and Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist Combination Therapy in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care.* 2017;40(4):614-624.
42. McNally PG, Dean JD, Morris AD, Wilkinson PD, Compion G, Heller SR. Using continuous glucose monitoring to measure the frequency of low glucose values when using biphasic insulin aspart 30 compared with biphasic human insulin 30: a double-blind crossover study in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(5):1044-8.
43. Miller CD, Phillips LS, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, El-Kebbi M. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2001;161(13):1653-9.
44. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;81(2):184-9.
45. Morrow L, Hompesch M, Guthrie H, Chang D, Chatterjee DJ. Co-administration of liraglutide with insulin detemir demonstrates additive pharmacodynamic effects with no pharmacokinetic interaction. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(1):75-80.
46. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012;367(4):319-28.
47. Owens DF, Luzzio SD, Sert-Langeron C, Riddle MC. Effects of initiation and titration of a single pre-prandial dose of insulin glulisine while continuing titrated insulin glargine in type 2 diabetes: a 6-month 'proof-of-concept' study. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Nov;13(11):1020-7.
48. Park CY, Kang JG, Chon S, Noh J, Oh SJ, Lee CB, et al. Comparison between the therapeutic effect of metformin, glimepiride and their combination as an add-on treatment to insulin glargine in uncontrolled patients with type 2 diabetes. *PLoS One.* 2014;9(3):e87799.
49. Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ, Tillil H, Shapiro ET, Beebe C, et al. Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1988;318(19):1231-9.

50. Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, et al. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care*. 2005;28(2):260-5.
51. Raskin P, Bode BW, Marks JB, Hirsch IB, Weinstein RL, McGill JB, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy are equally effective in type 2 diabetes: a randomized, parallel-group, 24-week study. *Diabetes Care*. 2003;26(9):2598-603.
52. Reznik Y, Cohen O. Insulin pump for type 2 diabetes: use and misuse of continuous subcutaneous insulin infusion in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 2:S219-25.
53. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3080-6.
54. Riddle MC, Vlainic A, Jones BA, Rosenstock J, et al. Comparison of 3 intensified insulin regimens added to oral therapy for type 2 diabetes: twice-daily aspart premixed vs glargine plus 1 prandial glulisine or stepwise addition of glulisine to glargine. *Diabetes*. 2011;60(Suppl 1):A113.
55. Rodbard HW, Bode BW, Harris SB, Rose L, Lehmann L, Jarlov H, et al. Safety and efficacy of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) added to sulphonylurea alone or to sulphonylurea and metformin in insulin-naïve people with Type 2 diabetes: the DUAL IV trial. *Diabet Med*. 2017;34(2):189-196.
56. Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, Scism-Bacon J, Jiang H, Martin S. Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents: prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy. *Diabetes Care*. 2008;31(1):20-5.
57. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(4):950-5.
58. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schermtzner G, et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(3):408-16.
59. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1815-23.
60. Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, Stewart JA, Soltes-Rak E, Dailey G. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulphonylurea plus metformin in insulin-naïve patients. *Diabetes Care*. 2006;29(3):554-9.
61. Ross S, Dzida G, Ji Q, Kaiser M, Ligthelm R, Meneghini L, et al. Safety of once-daily insulin detemir in patients with type 2 diabetes treated with oral hypoglycemic agents in routine clinical practice. *J Diabetes*. 2014;6(3):243-50.
62. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009;52(10):2046-55.
63. Ryan EA, Imes S, Wallace C. Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1028-32.
64. Seufert J, Pegelow K, Bramlage P. Efficacy and safety of insulin glargine added to a fixed-dose combination of metformin and a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: results of the GOLD observational study. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:711-7.
65. Smith U, Gale EA. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia*. 2009;52(9):1699-708.
66. Wallia A, Molitch ME. Insulin therapy for type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2014;311(22):2315-25.
67. Tang H, Cui W, Li D, Wang T, Zhang J, Zhai S, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in addition to insulin therapy for management of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(1):142-147.
68. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulphonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*. 1999;281(21):2005-12.
69. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulphonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *Ann Intern Med*. 1998;128(3):165-75.
70. Vora J, Caputo S, Damci T, Orozco-Beltran D, Pan C, Svendsen AL, et al. Effect of once-daily insulin detemir on oral antidiabetic drug (OAD) use in patients with type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther*. 2014;39(2):136-43.

70. Weng J, Li Y, Xu W, Shi L, Zhang Q, Zhu D, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet*. 2008;371(9626):1753-60.
71. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1999;104(6):787-94.
72. Wright A, Burden AC, Paisey RB, Cull CA, Holman RR, U.K. Prospective Diabetes Study Group. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care*. 2002;25(2):330-6.
73. Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M, Vähätalo M, Virtamo H, Nikkila K, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia*. 2006;49(3):442-51.
74. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care*. 2012;35(12):2464-71.
75. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.

2019 © Clannad Editora Científica. Todos os direitos reservados.



## Capítulo 16

# Terapia combinada no diabetes *mellitus* tipo 2

Saulo Cavalcanti da Silva  
Bruno Almeida Cavalcanti Silva

### Introdução

O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) apresenta uma fisiopatologia de alta complexidade, a qual, associada à inércia do binômio médico-paciente para a instituição de um tratamento adequado, leva a morbimortalidade bastante significativa, principalmente devido a distúrbios micro e macrovasculares. Essas complicações têm aumentado progressivamente com o passar dos anos.

As entidades médicas relacionadas com o DM2, com frequência, procuram alterar as suas orientações terapêuticas, visando melhor qualidade e quantidade de vida ao paciente com diabetes. Os novos enfoques, independentemente da entidade, voltam-se para o combate à inércia, muitas vezes já se iniciando a terapia combinada em estágios iniciais da doença.

Concomitantemente, é importante salientar que o controle do paciente com diabetes deve ter um espectro mais abrangente, visando não apenas ao controle glicêmico, mas também à hipertensão arterial, à dislipidemia, ao excesso de peso, dentre outros fatores intimamente relacionados com o DM2 e que serão discutidos em outros capítulos deste livro.

### Fisiopatologia

Em 2009, na Banting Lecture, da American Diabetes Association (ADA), Ralph DeFronzo salientou, ao apresentar o seu octeto ominoso, que era preciso valorizar fatores além da resistência à insulina e dos distúrbios na célula beta, a fim de ter uma visão mais real da fisiopatologia do DM2.

Naquela apresentação, ele reafirmou o importante papel da resistência à insulina em vários órgãos e destacou a tentativa da célula beta em vencer essa resistência por meio de uma hiperfunção, conseguindo, por meio desta, manter a euglicemia por algum tempo. Finalmente, por ser também geneticamente determinada, a célula beta começa a entrar em falência progressiva ou

sofrer por desdiferenciação, e, por não conseguir manter essa hiperinsulinemia compensatória, ocorrem a hiperglicemia e seus efeitos deletérios.

No entanto, Ralph DeFronzo demonstrou a importância de outras alterações em vários mecanismos importantes na fisiopatologia do DM2, como diminuição da ação das incretinas, aumento da lipólise, disfunção dos neurotransmissores, perda da biomodulação do glucagon e aumento renal da reabsorção da glicose. Também salientou a interação desses fatores com a íntima relação que apresentam com as complicações cardiovasculares.

Outro órgão que vem sendo salientado é o estômago, uma vez que ocorre uma alteração não fisiológica do esvaziamento gástrico após a ingestão alimentar nos pacientes com diabetes. Essa disfunção apresenta relação direta com o aumento da glicemia pós-prandial (GPP), que, além de ocorrer de forma mais precoce que a glicemia de jejum (GJ), tem, conforme diversos estudos retrospectivos, uma associação aos distúrbios cardiovasculares superior à da GJ. Essa ação gástrica geralmente deixa de acontecer na fase final da doença, de modo que os pacientes passam a apresentar um atraso no esvaziamento denominado gastroparesia.

## Objetivos do tratamento

Apesar do fato de que um grande número de estudos clínicos tem avaliado apenas GJ e a hemoglobina glicada (HbA1c) como parâmetro de controle para o tratamento do diabetes, evidências sugerem que ambas as medidas, GJ e GPP, contribuem para a HbA1c, sem haver ainda um consenso da contribuição relativa de cada uma delas.

Estudo recente mostrou que essa relação varia conforme o nível de HbA1c: a GPP teria maior impacto na composição da HbA1c quando esta se apresenta em níveis menores, e o contrário aconteceria para níveis mais altos de HbA1c, quando a GJ passaria a ser mais impactante.

Depois de importantes estudos clínicos, como o Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), o Kumamoto e o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) publicarem seus resultados, todos os consensos dirigidos ao tratamento do DM2 procuram enfatizar que a normalização glicêmica e um processo fundamental para obter a redução dos riscos de complicações crônicas.

Entretanto, a história tem demonstrado, através dos tempos, as inúmeras dificuldades das equipes médicas em conseguir um controle glicêmico que vise atingir as metas preestabelecidas, com esquemas variáveis de aumento progressivo das doses dos antidiabéticos orais ou mesmo com insulinização no DM2.

No UKPDS, quando os resultados do tratamento intensivo com metformina, sulfonilureia (glibenclâmida, clopropamida e glipizida) e insulina (objetivo GJ < 108 mg/dL) foram comparados aos do tratamento convencional com mudança no estilo de vida, como abordagem dietoterápica, exercícios físicos etc. (objetivo GJ < 270 mg/dL), houve a redução de 0,9% na HbA1c no grupo intensivo quando comparado ao convencional ao longo de 10 anos, bem como redução de 25% nos eventos microvasculares e 16% nos macrovasculares. Porém, após 9 anos de acompanhamento, os resultados mostraram que, mesmo utilizando esquema de tratamento intensivo com associação de outros fármacos, somente 25% dos pacientes apresentavam HbA1c menor que 7%. Em todos os grupos, independentemente do tratamento, houve piora no controle glicêmico ao longo do tempo. Relatos de populações de DM2 nos Estados Unidos e na América Latina mostram que a maioria dos pacientes apresenta controle glicêmico inadequado.

## Abordagem terapêutica

A abordagem terapêutica da hiperglicemia no DM2 deve visar à restauração das anormalidades fisiopatológicas da doença, com reavaliação clínica contínua e objetiva do tratamento, a fim de manter um controle glicêmico dentro das metas, abrangendo GJ, GPP e HbA<sub>1c</sub>, atividade física regular individualizada, peso corporal adequado, com enfoque na cintura abdominal, além de tratamento de fatores de risco associados, como hipertensão arterial e dislipidemia.

Em 2012, a ADA, junto com a European Association for the Study of Diabetes (EASD), publicou um posicionamento enfatizando a mudança do foco terapêutico da doença para o paciente com diabetes, demonstrando a importância do tratamento individualizado. Em 2018, houve uma atualização desse posicionamento a partir de uma avaliação sistemática da literatura desde 2014, que levou a novas recomendações, dentre as quais o foco adicional na gestão do estilo de vida e a educação e o apoio à autogestão do diabetes.

Para aqueles com obesidade, são recomendados os esforços destinados à perda de peso, incluindo estilo de vida, medicação e intervenções cirúrgicas. Para pacientes com doença cardiovascular prévia, um inibidor do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) ou um agonista do receptor de GLP-1 devem ser a prioridade para a combinação com metformina, diante dos benefícios cardiovasculares encontrados em estudos recentes e devidamente abordados em outros capítulos deste livro. Para pacientes com doença renal crônica ou insuficiência cardíaca clínica e doença cardiovascular aterosclerótica, recomenda-se inicialmente a associação com um inibidor SGLT2 em decorrência de benefícios comprovados em alguns estudos. Os agonistas do receptor do GLP-1 geralmente são recomendados como a primeira medicação injetável. Os elementos que poderão ajudar o clínico com a finalidade de tratamento mais efetivo estão demonstrados na Figura 16.1.

MANEJO DO CONTROLE GLICÊMICO – ADA/EASD	TRATAMENTO MAIS INTENSIVO	TRATAMENTO CONSERVADOR
Parâmetro analisado		
Atitude e expectativa do paciente frente ao tratamento	Muito motivado	Pouco motivado
Risco de hipoglicemia e eventos adversos	Baixo	Alto
Duração da doença	Recém-diagnosticada	Doença avançada
Expectativa de vida	Longa	Curta
Comorbidades importantes	Ausente	Moderada Grave
Doença cardiovascular estabelecida	Ausente	Moderada Grave
Recursos financeiros ou apoio do sistema de saúde	Disponível	Limitado

Figura 16.1. Tratamentos intensivo e conservador no controle glicêmico (ADA/EASD)

**Terapia combinada**

Uma vez que a célula beta nos pacientes diabéticos se deteriora progressivamente, apresentando, ao diagnóstico, cerca de 60 a 80% de sua função alterada, e que trabalhos concomitantes demonstram existir uma falência secundária das várias medicações utilizadas no tratamento do DM2, os posicionamentos nos sugerem, alternativamente, optar por várias opções de terapia combinada. Nas recomendações da maioria das sociedades, há a ideia de definir a metformina como fármaco de escolha para iniciar o tratamento em monoterapia, desde que não haja contraindicação ou não tolerabilidade para esse fármaco, já que apresenta grande eficácia e segurança, bem como custo reduzido; a partir daí, oferece-se uma plêiade de opções para serem associadas.

O fármaco a ser associado deverá ser escolhido com base em vários critérios, como mecanismos de ação, efeitos colaterais, experiência do médico com a medicação, condição econômica do paciente etc.

No posicionamento de 2018, citado anteriormente, a ADA, junto com o EASD, apresenta as proposições de terapia combinada, mostradas na Figuras 16.2 e 16.3.

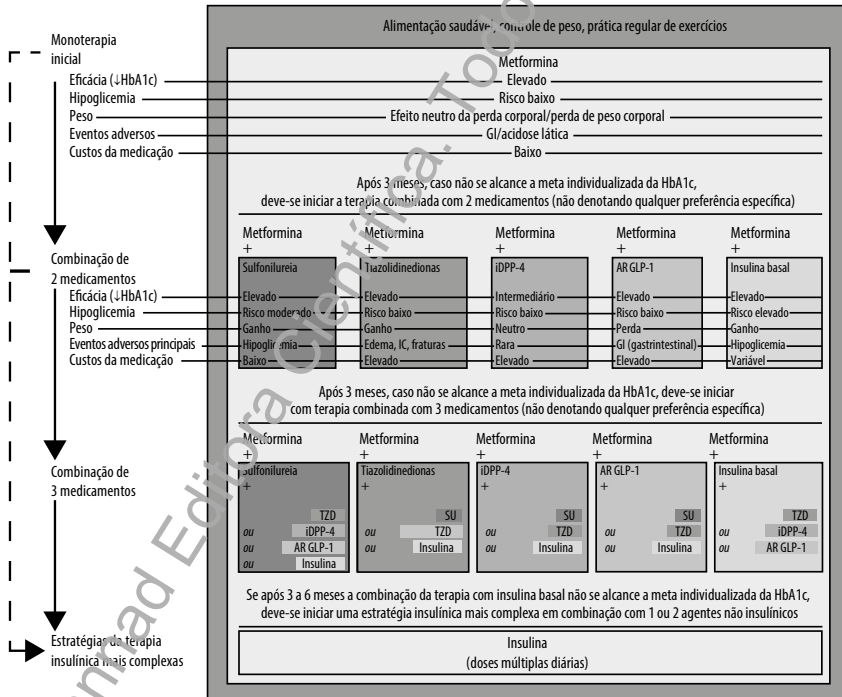
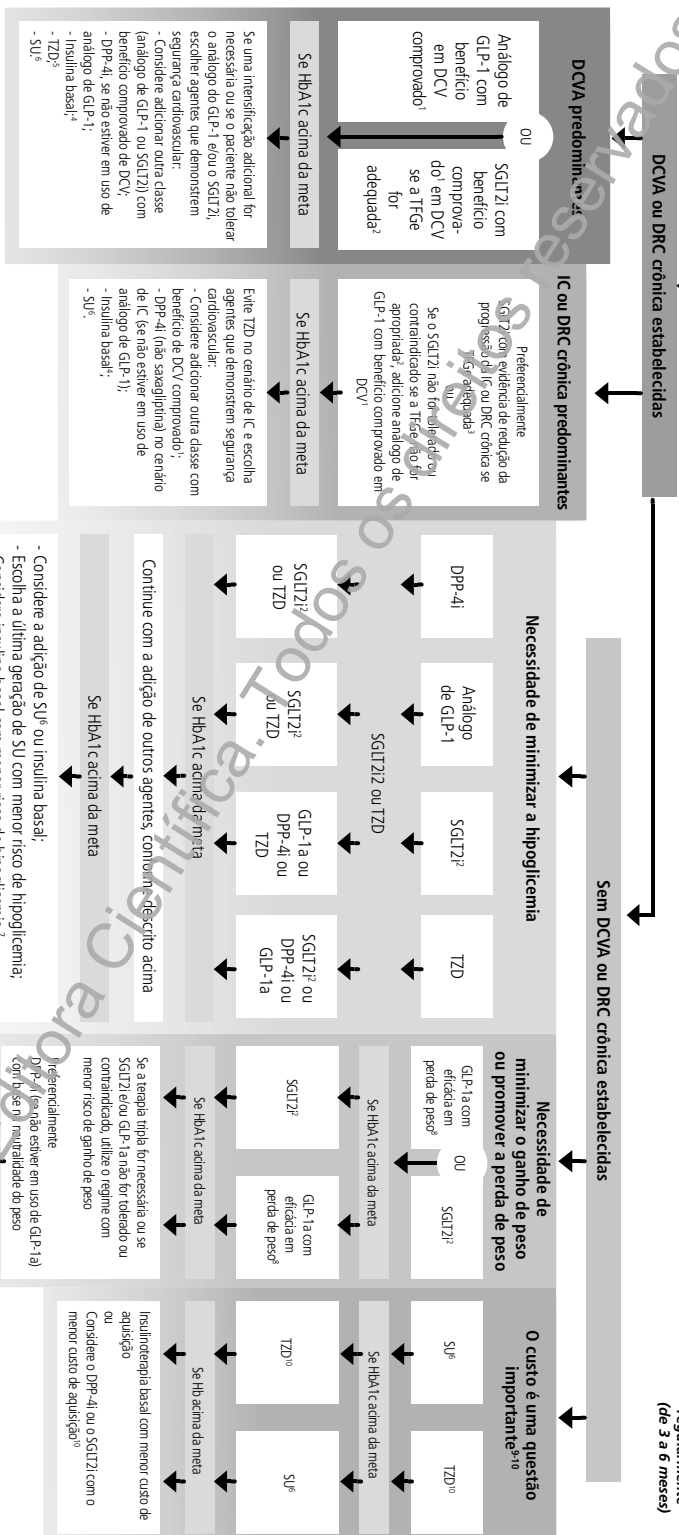


Figura 16.2. Fluxograma de tratamento preconizado pela ADA/EASD em 2018  
 IC: insuficiência cardíaca; TZD: tiazolidinedionas; iDPP4: inibidores de DPP4; AR GLP-1: análogos dos receptores de GLP-1; SU: sulfonilureia.



1ª linha de tratamento: metformina e modificação do estilo de vida (incluindo controle de peso e atividade física).  
Se HbA1c acima da meta, proceder como abaixo.

Para evitar a inércia clínica, reavaliar e modificar o tratamento regularmente (de 3 a 6 meses)



- Comprovado benefício DCV: significa que há indicação de bula em relação à redução de eventos cardiovasculares. Para GLP-1a, há evidência maior de liraglutida > semaglutida > exenatida de liberação prolongada. Para SGLT2i, há evidências modestamente maiores para empagliflozina > canagliflozina.
- Escolha agente de que o SGLT2ivaria por região e agente individual em relação ao nível indicado de T3ce para iniciar o uso continuado.
- Para a empagliflozina quanto a canagliflozina mostraram redução na IC e redução na progressão da DRC, nos grandes estudos.
- Dapagliflozina ou I100 glargina demonstraram segurança cardiovascular.
- A dose baixa pode ser mais bem tolerada, embora menos bem estudada, para efeitos cardiovasculares.

- Escolha a última geração de SU com menor risco de hipoglicemia.
- Dapagliflozina U300 < glargina U100/temir < insulina NPH.
- Semaglutida > liraglutida > dulaglutida > exenatida > lixisenatida.
- Se não houver comorbidades específicas (ou seja, nenhuma DCV estabelecida, baixo risco de hipoglicemia e menor prioridade para evitar ganho de peso ou ausência de comorbidades relacionadas ao peso).
- Considere o custo específico dos medicamentos no país e na região. Em alguns países, as TZDs são relativamente mais caras, e o DPP-4i tem custo relativamente mais baixo.

Figura 16.3. Medicamentos hipoglicemiantes no diabetes tipo 2: abordagem geral, conforme proposto pela ADA em 2018

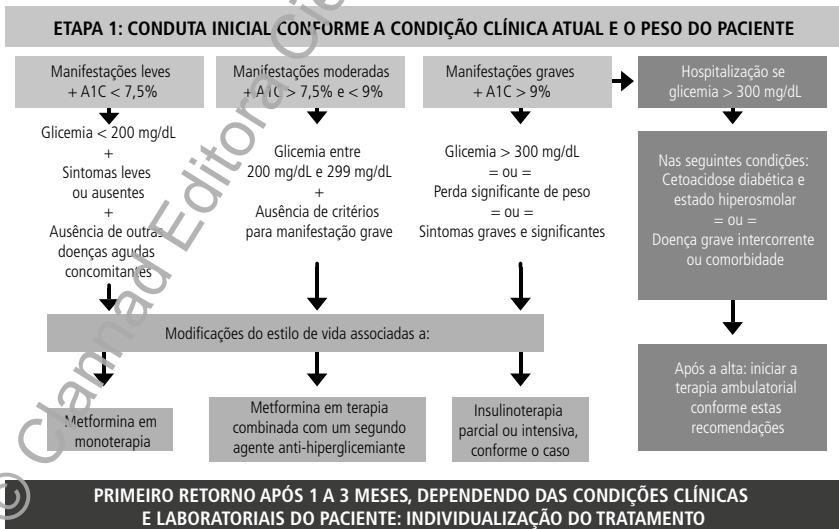
No fluxograma da ADA/EASD, foi enfatizado que o tratamento inicial deve ser feito com a metformina associada a mudança de estilo de vida (MEV). Após 90 dias, caso não se alcance a meta da HbA1c, deve-se iniciar com a terapia combinada, sendo facultados vários fármacos para a associação com metformina. Essa escolha deve ser individualizada de acordo com as características do paciente, seu estado clínico e o perfil do medicamento, valorizando a eficácia, o ganho de peso, o risco de hipoglicemia, os efeitos colaterais e os custos da medicação. Propõe-se concomitantemente que, se após 90 dias com a 2ª medicação associada não se alcance a meta da HbA1c, deve-se entrar com uma terceira medicação.

As novas diretrizes americanas e europeias priorizam a individualização do tratamento e a necessidade da participação do paciente na definição da terapêutica. Entretanto, tanto a ADA/EASD como a AACE recomendam uma espera de 3 meses para cada uma das três etapas na evolução da conduta terapêutica, antes de qualquer ajuste nesta.

O algoritmo da ADA/EASD não leva em consideração a situação do controle glicêmico do paciente no início do tratamento, diferentemente do algoritmo da AACE, cujas recomendações terapêuticas para a conduta inicial consideram os níveis de HbA1c apresentados pelos pacientes.

A Figura 16.4 apresenta o posicionamento oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), publicado em fevereiro de 2018, que sugere algumas mudanças na proposição da ADA junto com a EASD.

A SBD propõe que, se a HbA1c estiver acima de 7,5%, ou se houver GJ acima de 200 mg/dL, se inicie o tratamento com terapia dupla. A instituição também sugere que o intervalo para a reavaliação da conduta terapêutica varie de 1 a 3 meses, dependendo das condições clínicas e laboratoriais do paciente na consulta inicial e considerando a magnitude do descontrole glicêmico e da variabilidade glicêmica. O mesmo raciocínio deve ser levado em conta para iniciar a terapia tripla.



Ajustar tratamento se metas terapêuticas não forem alcançadas: glicemia de jejum e pré-prandial < 100 mg/dL + glicemia pós-prandial de 2 horas < 160 mg/dL + redução parcial e proporcional do nível de A1C

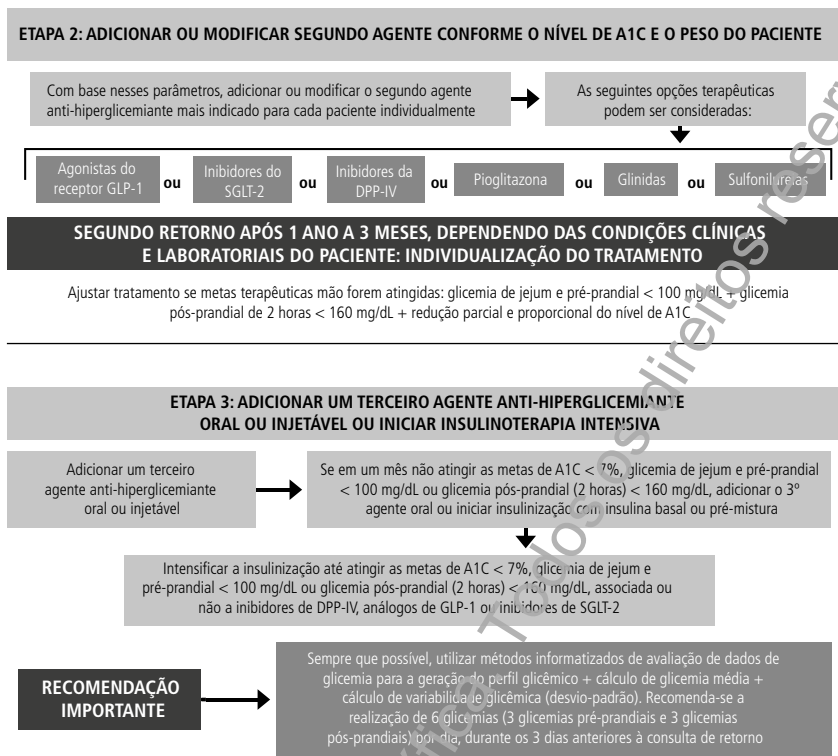


Figura 16.4. Fluxograma do tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2 proposto pela SBD em 2018

### Agentes antidiabéticos

A SBD apresenta várias opções de fármacos a serem associados à metformina. Embora todos diminuam os marcadores glicêmicos com pequena variação de eficácia, em uma análise simples podemos salientar algumas características individuais:

#### Sulfonilureias (SU)

Existem há cerca de 70 anos, portanto são os mais estudados. Essa classe atua basicamente nas células beta do pâncreas, podendo causar hipoglicemia e ganho de peso. Não são indicadas em insuficiência renal, não apresentam ações importantes nas dislipidemias nem na hipertensão arterial sistêmica (HAS) e apresentam custo muito baixo. São classificadas em primeira e segunda gerações. Vários autores apresentam a glibeprida e a gliclazida como de segunda geração, não havendo entre elas diferenças a salientar. As de segunda geração causam muito menos hipoglicemia e ganho de peso do que as de primeira geração.

#### Glinidas

As ações na célula beta são similares às da SU. São neutras quanto ao peso e não causam hipoglicemia. Não há ações importantes relacionadas a dislipidemia ou HAS.

*Inibidor da alfa-glicosidase*

Ação na luz intestinal, diminuindo a absorção de glicose pelo intestino. Não causa hipoglicemia, mas há pequena diminuição de peso, sem ações importantes na HAS ou dislipidemia. Efeitos colaterais: flatulência e diarreia.

*Inibidores do DPP-4 (IDPP4)*

Apresentam ação primária aumentando o GLP-1 endógeno por meio da inibição da dipeptidil peptidase 4, que degrada as incretinas. Nas células das ilhotas, diferentemente das SU, agem tanto nas células beta quanto nas alfa; têm, portanto, uma importante ação na restauração da biomodulação do binômio glucagon-insulina, que deixa de existir nos pacientes com diabetes. Têm ação neutra sobre o peso, não causam hipoglicemia e apresentam várias ações pleiotrópicas, com ações protetoras no aparelho cardiovascular, além de pequena ação diminuindo a HAS e as dislipidemias. Existem no momento, no Brasil, quatro tipos de IDPP4: vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina e linagliptina, com diferenças mínimas entre eles, sem vantagens importantes de um sobre o outro.

*Tiazolidinedionas*

Apresentam um mecanismo de ação por meio de ligação aos receptores nucleares – PPAR (*peroxisome-proliferator-activated receptors*) – do tipo gama, levando a várias ações, sendo provavelmente a mais importante o aumento da sensibilidade à insulina. Aumentam o peso, causam retenção hídrica e podem provocar fraturas ósseas corticais.

*Agonistas/análogos dos receptores de GLP-1*

Apresentam mecanismo de ação caracterizado por ação direta nos receptores do GLP-1. Diferem dos IDPP4 por diminuírem peso, causarem náuseas, serem injetáveis e apresentarem custo maior. Há duas subclasses: a primeira de ação curta, que inclui a lixisenatida e a exenatida (duas vezes ao dia) e tem, como principal ação, diminuir a velocidade do esvaziamento gástrico e com isso controlar, sobretudo, a GPP. Apresentam mínima ação na célula beta, mas importante na célula alfa, biomodulando o glucagon. A outra subclasse teria ação longa, representada pela liraglutida, dulaglutida e exenatida semanal. Além disso, promovem saciedade em nível do sistema nervoso central.

*Inibidores do SGLT2*

Essa nova classe tem por mecanismo diminuir a recaptação exacerbada de glicose ao nível dos túbulos renais, que ocorre de forma mais pronunciada nos pacientes com DM2. Pode haver diminuição do peso. Apresentam, como efeitos colaterais, aumento de infecção do trato urinário e micose genital, principalmente em mulheres. No Brasil, no momento, são comercializadas a dapagliflozina, a canagliflozina e a empagliflozina. A empagliflozina possui ação comprovada por meio de estudos científicos na melhora da mortalidade cardiovascular e benefícios na insuficiência cardíaca.

*Insulina*

Embora não haja um consenso de quando prescrevê-la nos pacientes com DM2, as diretrizes a colocam como uma das possibilidades de uso como terapia combinada, enfatizando o uso oportuno e não o precoce. Temos de monitorizar os riscos de hipoglicemias e ganho de peso, que apresentam uma incidência menor com os análogos das insulinas, quando em comparação às insulinas antigas.

## Conclusão

Já está bem estabelecido pela literatura que o DM2 é uma doença progressiva de alta incidência, associada a alto risco cardiovascular, aumentando a mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV) em 2 a 4 vezes quando comparados pacientes com diabetes e pacientes não diabéticos. Em 65% das vezes, os portadores de DM2 morrem por DCV. Devido à complexidade da sua fisiopatologia, o tratamento do DM2 deve ser realizado abordando uma estratégia terapêutica individualizada, sendo a terapia combinada indicada em boa parte dos casos.

Para a obtenção de maiores benefícios, a associação das medicações deverá ser usada procurando-se complementar as suas ações com base na fisiopatologia do DM2, observando seus efeitos colaterais e respeitando suas contraindicações.

Devido ao quadro clínico ser muito pobre nos pacientes com DM2, devemos procurar as metas estabelecidas pelas entidades, independentemente dos sintomas clínicos apresentados. Existem fatores que devem ser fortemente considerados, principalmente a idade e a relação da medicação com o peso e com a hipoglicemia. Quanto aos pacientes idosos, existe uma preocupação aumentada quanto à última, pela incidência de mortalidade ser maior do que a causada pela hiperglicemia.

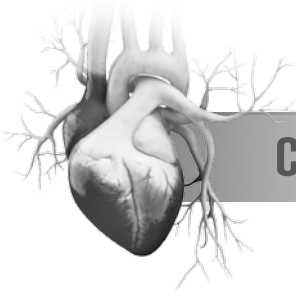
---

## Bibliografia recomendada

1. American Diabetes Association. 3. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S28-S37.
2. Brown JB, Nichols GA, Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1535-40.
3. Cook MN, Girman CJ, Stein PP, Alexander GM, Holman RR. Glycemic control continues to deteriorate after sulfonylureas are added to metformin among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(5):995-1000.
4. Currie CJ, Johnson JA. The safety profile of exogenous insulin in people with type 2 diabetes: justification for concern. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(1):1-4.
5. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669-2701.
6. Del Prato S, Volpe L. Rosiglitazone plus metformin: combination therapy for Type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5(6):1411-22.
7. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. The DCCT Research Group. *Diabetes Care*. 1987;10(1):1-19.
8. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-65.
9. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526-34.
10. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364-79.
11. Johnson JA, Simpson SH, Toth EL, Majumdar SR. Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2005;22(4):497-502.
12. Kirukulauriya LR, Sowers JR. Therapies for type 2 diabetes: lowering HbA1c and associated cardiovascular risk factors. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:45.

13. Penformis A, Bourdell Marchasson I, Quere S, Dejager S. Real-life comparison of DPP4-inhibitors with conventional oral antidiabetics as add-on therapy to metformin in elderly patients with type 2 diabetes: the HYPO-CRAS study. *Diabetes Metab.* 2012;38(6):550-7.
14. Peters AL. Combination Oral Agent Therapy in the Treatment of Type 2 Diabetes. *US Endocrinology.* 2007;(1):29-31.
15. Raccach D. Efficacy and safety of lixisenatide in the treatment of Type 2 diabetes mellitus: a review of Phase III clinical data. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2013;8(2):105-121.
16. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, Solomon SD, Mahaffey KW, de Zeeuw D, et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2018;138(5):458-468.
17. Sociedade Brasileira de Diabetes. Posicionamento Oficial SBD nº 02/2018. Conduta terapêutica no Diabetes tipo 2: algoritmo SBD 2018.
18. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, Alba M, Usiskin K, Tong C, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(4):372-82.

2019 © Clannad Editora Científica. Todos os direitos reservados.



## Capítulo 17

# Síndrome metabólica: do diagnóstico ao tratamento

Isis M. Faria  
Juliana dos S. Paula  
Amélio F. Godoy Matos  
Rodrigo O. Moreira

### Introdução

Pode-se observar, nos últimos anos, um aumento importante da prevalência de sobrepeso e obesidade, atingindo proporções epidêmicas. A International Diabetes Federation (IDF) estima que 25% da população mundial adulta tenha síndrome metabólica (SM), sendo o *status* socioeconômico e o sedentarismo dois dos fatores mais associados. Houve, ainda, alteração no perfil de morbimortalidade, e as doenças cardiometabólicas estão, de forma direta ou indireta, entre as principais causas de mortalidade na população adulta.

A presença de SM aumenta em 5 vezes o risco de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e em 2 vezes o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV) nos 5 anos seguintes, além de risco 2 a 4 vezes maior de mortalidade por infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC), independentemente da história prévia de eventos cardiovasculares. Daí a importância de identificar esses pacientes na prática clínica.

Acreditava-se que o excesso de peso fosse o responsável direto pelo aumento das comorbidades cardiovasculares associadas à obesidade. Não mais o excesso de peso *per se*, mas a distribuição do tecido adiposo vem sendo considerada o mais importante. A crescente preocupação com o tecido adiposo visceral gerou pesquisas que demonstram, diretamente, o efeito dessa “gordura ruim” como fator determinante de hipertensão arterial sistêmica (HAS), resistência à insulina (RI) e dislipidemia. Estima-se que um aumento de 11 cm na circunferência abdominal eleva em 80% a possibilidade de desenvolvimento de SM nos 5 anos seguintes. Entretanto, já existem evidências de que o tecido adiposo periférico pode funcionar como protetor contra essas alterações (“gordura boa”). Desse modo, o papel endócrino do tecido adiposo, seus diversos hormônios e proteínas (adipocininas ou adipocitocinas) e suas inter-relações com os fatores de risco e desfechos cardiovasculares levaram ao conceito de endocrinologia cardiovascular. Portanto, mais do que simplesmente obesidade, podem ser encontrados pacientes com peso normal que, devido ao aumento da circunferência da cintura, apresentam características metabólicas mais importantes do que grandes obesos.

Para designar melhor esses indivíduos, foi criada a definição de SM, que, embora ainda seja muito discutida e revisada, permite-nos conhecer e entender melhor essas inter-relações.

## Definição

A SM é definida por fatores clínicos, fisiopatológicos, bioquímicos e metabólicos que, interligados, aumentam diretamente o risco de doenças ateroscleróticas cardiovasculares e DM2. É uma condição protrombótica e pró-inflamatória, na qual estão presentes HAS, intolerância à glicose e dislipidemia aterogênica.

Existem, atualmente, três critérios diagnósticos possíveis para a SM: um proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS), um pelo Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III [ATP III]) (Quadro 17.1) e outro pela IDF. Embora as classificações adotem aspectos comuns da síndrome, todas contêm particularidades que devem ser consideradas e que diferem em termos de aplicabilidade, uniformidade e valor preditivo positivo.

Quadro 17.1. Critérios diagnósticos para a síndrome metabólica, conforme o NCEP-ATP III e a OMS

NCEP-ATP III
Presença de três ou mais dos seguintes critérios: 1 - Obesidade abdominal: cintura > 102 cm em homens e > 88 cm em mulheres 2 - Hipertrigliceridemia > 150 mg/dL ou em tratamento de dislipidemia 3 - Colesterol HDL baixo: < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres 4 - Pressão arterial elevada: $\geq 130 \times 85$ mmHg 5 - Glicemia de jejum elevada: $\geq 110$ mg/dL
OMS
Presença de diabetes <i>mellitus</i> , intolerância glicídica ou resistência insulínica associada a dois ou mais dos seguintes critérios: 1 - Pressão arterial elevada: $\geq 140 \times 90$ mmHg 2 - Hiperlipidêmica: TG $\geq 150$ mg/dL e/ou colesterol HDL < 35 mg/dL em homens e < 39 mg/dL em mulheres 3 - Obesidade central: RCQ > 0,9 cm em homens e > 0,85 em mulheres e/ou IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> 4 - Microalbuminúria: excreção urinária de albumina $\geq 20$ mg/min ou relação albumina/creatinina $\geq 20$ mg/g

IMC: índice de massa corporal; RCQ: relação cintura-quadril; TG: triglicérides.

Resistência à insulina e/ou alterações no metabolismo glicídico são considerados fatores determinantes na definição proposta pela OMS. A presença de obesidade, embora seja incluída como uma das características da síndrome, não é fator essencial ao seu diagnóstico. A definição da OMS, dessa forma, contém algumas limitações. Primeiramente, a inclusão do índice de massa corporal (IMC) como critério diagnóstico é criticável, visto que é cada vez mais comum encontrar pacientes com IMC < 30 kg/m<sup>2</sup> com aumento de cintura decorrente do excesso de gordura abdominal. A inclusão da relação cintura-quadril (RCQ), entretanto, é um excelente marcador para avaliação da distribuição de gordura corporal e pode trazer mais informações que o IMC (ver adiante). Finalmente, a presença de microalbuminúria é outro critério muito criticável. Mesmo sendo considerado um importante fator de risco cardiovascular, sua presença na população sem



DM é rara e a coleta é complexa (urina de 24 horas), o que diminui sua aplicabilidade na prática clínica. Deve-se ressaltar que o uso cada vez maior do cálculo da relação urinária albumina/creatinina (RUAC) em amostra isolada tem se mostrado mais adequado à prática clínica e permite uma avaliação mais confiável da presença de microalbuminúria.

Devido às suas características mais simples, a classificação proposta pelo ATP III e uma das mais utilizadas na prática clínica. Essa classificação considera a medida de cintura como marcador do excesso de gordura, permitindo a inclusão de pacientes não obesos na classificação. Além disso, os níveis de pressão arterial (PA) utilizados são mais baixos, compatíveis com os recomendados hoje. Alguns aspectos dessa definição são criticáveis: o ponto de corte para a medida da cintura abdominal é muito alto, o que pode prejudicar a sensibilidade na detecção de indivíduos com SM. Outro aspecto é o fato de não utilizar métodos de avaliação da RI, incluindo apenas pacientes com intolerância de jejum. Ademais, os níveis recomendados são baseados em critérios antigos. Atualmente, o diagnóstico de pré-diabetes é definido pela American Diabetes Association (ADA) como glicemia acima de 100 mg/dL. Outro problema apresentado pela definição do ATP III – e detectado também na definição da OMS – é a aplicabilidade em diferentes grupos étnicos, sobretudo no que se refere aos parâmetros que definem obesidade.

Novos critérios diagnósticos foram propostos em abril de 2005 pela IDF (Tabela 17.1). Esses novos critérios consideram o excesso de gordura visceral determinado pela medida da cintura o mais importante marcador da SM. Pela primeira vez, a presença de gordura visceral torna-se o pilar da SM, inclusive com ajuste para sexo e etnia. Além disso, os novos critérios já consideram os valores de glicemia de 100 mg/dL, conforme proposto pela ADA, e utilizam níveis mais baixos de PA. Os valores considerados para a avaliação da dislipidemia permaneceram inalterados. São necessários, agora, estudos clínicos para validar tais critérios e, principalmente, para observar sua relação com a mortalidade cardiovascular.

Diversos estudos correlacionam a presença de SM com risco aumentado de eventos cardiovasculares e mortalidade. Em estudo caso-controle, foram avaliadas as definições da IDF e do ATP III com relação à sua predição nas síndromes coronarianas agudas. A definição da IDF mostrou maior sensibilidade e maior valor preditivo positivo na detecção de IAM na população estudada. Hoje, o critério mais utilizado no Brasil é o da IDF.

Tabela 17.1. Critérios para o diagnóstico da síndrome metabólica, de acordo com a International Diabetes Federation

Medida de cintura acima dos seguintes valores, conforme o sexo e a etnia		
	Homens	Mulheres
<b>Europeus</b>	94 cm	80 cm
<b>Sul-asiáticos/chineses</b>	90 cm	80 cm
<b>Sul-americanos/africanos</b>	90 cm	80 cm
<b>Japoneses</b>	85 cm	90 cm
Associado a dois ou mais dos seguintes		
• TG > 150 mg/dL;		
• Colesterol HDL ≤ 40 mg/dL em homens ou ≤ 50 mg/dL em mulheres;		
• PAS ≥ 130 ou PAD ≥ 85 mmHg;		
• Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL.		

PA: pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; TG: triglicérides.

Embora existam três critérios diferentes para o diagnóstico de SM, diversos especialistas na área avaliam que nenhum deles é completamente adequado. Mais do que discussões conceituais, o aspecto relevante a ser considerado é a identificação de pacientes sob maior risco de eventos cardiovasculares, para que as medidas adequadas de prevenção e tratamento possam ser instituídas.

Índice de massa corporal *versus* cintura *versus* relação cintura-quadril: qual o melhor método para avaliação?

Um dos pontos mais discutidos com relação à avaliação do paciente com SM é a respeito do melhor método para a avaliação do excesso de peso. Embora o IMC seja o mais utilizado no mundo para o diagnóstico e a classificação da obesidade, não é um bom marcador para a SM. Diversos estudos já demonstraram que existem indivíduos com IMC normal ( $< 25 \text{ kg/m}^2$ ) que apresentam vários outros marcadores de SM. Da mesma forma, há indivíduos com IMC elevado ( $> 30 \text{ kg/m}^2$ ), em consequência de um aumento de massa muscular (por exemplo, atletas) ou de gordura periférica, que não apresentam qualquer alteração metabólica; pelo contrário, podem ter até um risco menor para DCV.

A RCQ, outro método de avaliação da distribuição de gordura, mais clássico, já que sua utilização remete aos primeiros trabalhos sobre SM, pode trazer mais informações. Com esse método, podem-se estimar tanto a gordura visceral (cintura) quanto a periférica (quadril), mesmo em pacientes com IMC normal. Suas maiores limitações residem em incorporar mais de uma medida e no fato de que é possível encontrar pacientes que perdem grande quantidade de peso e permanecem com a RCQ inalterada.

A medida da cintura foi proposta como o melhor método para quantificação do risco relacionado ao excesso de tecido adiposo. Claramente existe correlação positiva entre a medida da circunferência abdominal e desfechos clínicos. Conforme o Québec Health Survey, que avaliou pacientes de 18 a 74 anos, de ambos os sexos, indivíduos de mesmo IMC, mas com diferentes medidas de circunferência abdominal, apresentaram diferentes padrões nos valores de triglicérides (TG) e colesterol HDL. Além de possibilitar uma boa estimativa da gordura visceral, a medida da cintura pode ser utilizada como marcador da perda de peso. Entretanto, os autores acreditam que, mais do que a presença de gordura visceral, a ausência de gordura periférica também seja um importante fator relacionado à SM. Embora a classificação mais recente aponte a cintura como melhor preditor da SM, são crescentes os estudos envolvendo a medida da gordura periférica como fator de proteção.

Entre outros estudos, a pesquisa feita na cidade holandesa de Hoom demonstra que o risco de desenvolver DM2 é, de fato, diretamente relacionado à medida da cintura. A medida da coxa, porém, quando ajustada para IMC e medida da cintura, revelou relação inversa com o risco de DM2. Uma crítica a esse método é que, embora tenha boa correlação com a gordura visceral, isoladamente não faz essa distinção com a gordura subcutânea. O Quadro 17.2 mostra as orientações atuais para uma medida adequada da cintura e do quadril.

Quadro 17.2. Orientações gerais para medida metabólica da cintura e do quadril, conforme a International Diabetes Federation

<b>Cintura</b>	Paciente em pé, vestindo roupas íntimas ou com avental. A medida é feita no nível mediano entre o limite superior da crista ilíaca e a margem inferior do último rebordo costal. A medida não precisa ser obtida ao nível do umbigo. A fita métrica deve ser sempre mantida na posição horizontal.
<b>Quadril</b>	Paciente em pé, vestindo roupas íntimas ou com avental. A medida é feita no nível anterior da sínfise púbica e lateralmente aos trocânteres femorais maiores (maior medida do quadril). A fita métrica deverá ser sempre mantida na posição horizontal.

## Fisiopatologia da síndrome metabólica

É interessante notar que, apesar de não existir um consenso sobre a melhor definição da SM, sua fisiopatologia é bem mais conhecida. Trata-se de uma condição inflamatória crônica em que estão presentes fatores genéticos e ambientais. Obesidade visceral, HAS, dislipidemia aterogênica, disfunção endotelial, hipercoagulabilidade e resistência à ação da insulina estão entre os fatores presentes. A RI é explicada principalmente por alterações relacionadas ao tecido adiposo, confirmando sua importância na patogênese dessa síndrome.

Os ácidos graxos livres (AGL) podem ser considerados um dos maiores determinantes da SM. Eles são armazenados nos adipócitos sob a forma de triacilglicerol (TAG) pela ação de uma enzima, a lipase lipoproteica. Em um estado de resistência à ação da insulina, parece existir uma diminuição na capacidade de lipogênese e aumenta-se a atividade lipolítica. A gordura visceral é composta de adipócitos grandes, pouco proliferativos, mais resistentes à insulina e mais suscetíveis à lipólise. Com isso, há um aumento do fluxo de AGL em direção ao fígado pela circulação esplênica, o que tem um importante impacto sobre as principais características da SM. De fato, a gordura hepática relaciona-se diretamente com o teor de gordura visceral. Mais interessante, num estudo sofisticado, com cauterização de vasos da região esplênica, Nielsen *et al.* mostraram haver uma forte associação entre o fluxo de AGL liberados para o fígado e a gordura visceral medida por tomografia computadorizada (TC). Assim, parece claro que o fluxo de AGL liberados na região portal ou na periferia (teoria do hiperfluxo) culmina com o aumento do depósito em tecidos não apropriados para depósito de gordura (teoria da deposição ectópica de gordura, que inclui a gordura depositada em fígado, músculos e, mais recentemente, pâncreas). É cada vez maior o papel que vem sendo dado à chamada gordura ectópica, principalmente pancreática, na fisiopatologia da SM.

Enquanto parece claro que o fluxo para o fígado determina a esteatose e, em consequência, maior resistência hepática à insulina, mais estudos são necessários para confirmar que a gordura visceral pode determinar maior depósito no tecido muscular. Sendo responsável por cerca de 80% da utilização da glicose em estudos de *clamp*, parece óbvio que a relação RI e gordura intramuscular surja como aspecto fisiopatológico. De fato, diversos estudos confirmam que a gordura intramiocelular (e não a gordura extramiocelular) é um preditor independente da RI.

A gordura periférica tem características inversas, sendo composta de adipócitos pequenos, mais proliferativos, com maior capacidade de armazenamento de AGL, mais sensíveis à insulina e menos lipolíticos. Por fim, em pacientes com aumento de gordura periférica, a liberação de AGL ocorre predominantemente na circulação periférica, sendo o fígado poupado dos seus efeitos diretos.

O desenvolvimento da RI pode ser decorrente do excesso de AGL. No músculo, os AGL interferem na cascata de ativação do receptor da insulina por meio da inativação de algumas proteoquinases. No fígado, quanto maior o teor de gordura, maior a RI e menor a inibição da produção de glicose pela insulina, o que resulta em maior produção hepática de glicose.

Os AGL também são um dos principais responsáveis pela dislipidemia da SM. De maneira geral, o fluxo elevado de AGL para o fígado leva a um aumento da produção de partículas ricas em TG, as lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL). Como efeito direto, o aumento das concentrações plasmáticas de TG induz a alterações morfológicas nas partículas de colesterol HDL. Essas alterações levam a aumento no *clearance* do HDL, reduzindo seus níveis na corren-

te sanguínea. Finalmente, além de aumento dos TG e diminuição no colesterol HDL, as alterações estruturais associadas à SM levam a mudanças no colesterol HDL, sobretudo aumentando a presença de partículas pequenas e densas, que possuem capacidade aterotrombótica elevada. Hoje, evidências crescentes sugerem que a qualidade de lipoproteínas de baixa densidade (colesterol LDL) exerça grande influência sobre o aumento do risco cardiovascular, mais do que apenas a quantidade dessas lipoproteínas.

O aumento da PA em pacientes com SM pode ser explicado tanto pelo excesso de AGL como pela RI. É importante observar que alguns dos efeitos fisiológicos da insulina podem ser a vasodilatação e a reabsorção renal de sódio. Em vigência de RI, entretanto, existe uma perda da vasodilatação, mas a reabsorção de sódio se mantém preservada. Além disso, a hiperinsulinemia promove a hiperativação do sistema nervoso simpático. Por outro lado, os AGL também parecem induzir uma disfunção endotelial, com predomínio da liberação de endotelina e vasoconstrição, ocorrendo, assim, aumento da PA.

Foi demonstrada uma associação entre o eixo renina-angiotensina (ERA) e a SM. Parece existir uma expressão aumentada da 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase do tipo 1 pelo tecido adiposo. Essa enzima é capaz de regenerar cortisol ativo a partir de formas inativas, levando a hipertensão *salt-sensitive* mediada por um ERA ativado. A ativação do ERA levaria ao aumento da angiotensina II e, logo, à elevação do estresse oxidativo, vasoconstrição, secreção de aldosterona, reabsorção renal de sódio, e estimulação simpática e liberação de vasopressina. Todos esses fatores já se mostraram associados a risco cardiovascular.

Outro mecanismo associado à SM é a inflamação. Até pouco tempo, acreditava-se que o adipócito visceral também tinha uma grande capacidade de secreção de citocinas inflamatórias. Entretanto, sabe-se que hoje não são os adipócitos que produzem diretamente tais citocinas, mas uma grande quantidade de macrófagos que circundam esse grupamento celular. Essas citocinas, em geral IL-6, TNF- $\alpha$ , entre outras, são capazes de impedir, ou diminuir, a ativação do receptor da insulina e contribuir ainda mais para o estado de RI. Por outro lado, o adipócito subcutâneo parece não sofrer essa “invasão” leucocitária e, por isso, não produziria as citocinas inflamatórias. Duas dessas adipocinas mais importantes são a adiponectina e a resistina.

A adiponectina é uma citocina anti-inflamatória produzida exclusivamente pelos adipócitos. Suas ações incluem melhora da sensibilidade à insulina, regulação do apetite e do peso corporal, além de importante ação inibindo diversos processos inflamatórios relacionados à aterosclerose. De forma mais específica, inibe a produção de moléculas de adesão, impede a captação e a oxidação do LDL no endotélio e inibe a proliferação e migração das células responsáveis pelo crescimento da placa ateromatosa. No fígado, ela inibe diversas enzimas responsáveis pela gliconeogênese e diminui a produção hepática de glicose. No músculo, aumenta o transporte intracelular da glicose e melhora a oxidação dos ácidos graxos. De maneira geral, os níveis da adiponectina se relacionam inversamente com o IMC, sobretudo com o acúmulo de gordura visceral. Dessa forma, a hipoadiponectinemia está associada à hiperinsulinemia, RI e maior risco de desenvolvimento de DM2, independentemente do IMC. Um dos mecanismos relacionados à diminuição da adiponectina em pacientes com obesidade visceral pode ser o excesso de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que, por meio do estímulo à produção de IL-6, inibe a secreção da adiponectina. Tanto pacientes diabéticos como hipertensos também apresentam níveis diminuídos de adiponectina.

A resistina é uma citocina que parece estabelecer uma ligação direta entre obesidade e RI. Níveis aumentados de resistina estão associados à elevação nos níveis de glicose e insulina, além de diminuir a captação de glicose pelos adipócitos *in vitro*. Existem, entretanto, diversas controvérsias quanto a essa proteína. Os estudos em humanos não conseguiram confirmar os achados laboratoriais. Mais recentemente, a resistina tem sido encontrada em tecidos e órgãos do sistema imunológico. Fiel à sua denominação inicial, *found in inflammatory zone 1* (FIZZ1), a resistina parece estar mais associada ao aspecto de inflamação sistêmica e endotelial da SM. Estudo recente demonstrou que a produção aumentada de resistina em obesos adultos jovens pode ser um fator preponderante para o desenvolvimento do processo inflamatório e, conseqüentemente, RI e DM2 nessa população. No entanto, são necessários maiores estudos que esclareçam os exatos mecanismos de ação dessa adipocina na população obesa. Assim, o impacto da resistina na SM permanece objeto de discussão.

### Mortalidade associada à síndrome metabólica

Diversos estudos já comprovaram que a SM é uma doença altamente aterogênica. O estudo The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), que avaliou mais de 14 mil indivíduos, demonstrou que tanto homens como mulheres com SM apresentam risco aumentado para DCV, independentemente da etnia, e mesmo após correção para inúmeros fatores (Tabela 17.2). Os autores também demonstraram que pacientes com SM apresentam risco elevado para lesão aterosclerótica nas carótidas, determinado por meio do aumento da espessura da camada íntima. Da mesma forma, Kullo *et al.* também já mostraram a presença de lesão aterosclerótica assintomática em pacientes com SM, dessa vez avaliando o depósito de cálcio também nas coronárias. É interessante observar que todos os estudos comprovam o potencial aterogênico da SM, mesmo em assintomáticos do ponto de vista cardiovascular.

Tabela 17.2. Associação entre a presença de síndrome metabólica e as doenças cardiovasculares no estudo ARIC

	Mulheres				Homens			
	Negras		Brancas		Negros		Brancos	
Presença de SM	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
Prevalência de DAC (%)	3,56	1,57	3,19	1,07	10,72	3,98	12,66	7,26
Risco	2,07 (1,2-3,57)		3,06 (2,03-4,61)		2,9 (1,83-4,61)		1,85 (1,52-2,26)	
Risco ajustado*	1,82 (1,05-3,17)		2,13 (1,39-3,26)		2,74 (1,72-4,38)		1,71 (1,39-2,09)	

DAC: doença arterial coronariana; SM: síndrome metabólica.

\* Risco ajustado por idade, localidade, tabagismo e níveis de colesterol LDL.

Na população americana acima de 50 anos, a prevalência de doença coronariana está intimamente associada à presença de SM. O risco atribuível à SM para a doença coronariana foi de 37,4% nos indivíduos com SM sem DM2 e subiu para 54,7% naqueles com SM e com DM2. O interessante é que o risco nos portadores de DM2 sem SM foi pequeno, sugerindo que a SM é determinante para o risco cardiovascular mesmo em indivíduos com diabetes.

Outros estudos na Europa também já demonstraram a relação entre a SM e as DCV. O Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study avaliou pacientes com SM sem o diagnóstico de DM2 ou doença arterial coronariana (DAC). Assim, incluíram apenas pacientes em estágio inicial da SM. O risco de mortalidade cardiovascular foi de 3 a 4,3 vezes maior naqueles com SM. Em outro estudo, o risco para DAC e AVC foi 3 vezes maior naqueles com SM quando em comparação aos que não tinham tal diagnóstico. A mortalidade cardiovascular foi de 12% naqueles com SM e de apenas 2,2% nos indivíduos sem a síndrome. Finalmente, a análise de 11 estudos europeus prospectivos, compreendendo 6.156 homens e 5.356 mulheres – sem diabetes –, concluiu que a taxa de probabilidade de morte por todas as causas ou morte cardiovascular foi de 1,44 e 2,26, respectivamente, em homens e 1,38 e 2,78, em mulheres portadoras da SM, quando em comparação com não portadores. O risco foi independente do colesterol, da idade e do tabagismo.

Em 2010, uma nova metanálise reforçou esses achados: o estudo demonstrou um aumento de 2 vezes no risco de um evento cardiovascular e de 1,5 vez na mortalidade por todas as causas associado ao diagnóstico de DM.

### Outros mecanismos relacionados à doença cardiovascular na síndrome metabólica

Existem diversas teorias para explicar o aumento da mortalidade associada à SM. Embora os efeitos diretos do DM2, da dislipidemia e da HAS sobre a mortalidade cardiovascular sejam bem conhecidos, outros mecanismos também estão relacionados ao dano vascular em pacientes com SM. Um dos mais estudados, mas ainda muito desconhecido, é a alteração nos elementos sanguíneos e na coagulação.

A associação entre hiperinsulinemia e DCV pode ser parcialmente explicada pelos efeitos da insulina no crescimento celular. Diversos autores já demonstraram que a insulina aumenta a eritropoese *in vitro*. Dessa forma, parece que a ação da insulina sobre os eritrócitos poderia levar ao aumento direto nas concentrações de hemácias, hematócrito e hemoglobina. Além disso, a hiperinsulinemia está associada a aumento nas concentrações do *hypoxia-inducible fator 1-alpha* (HIF-1 $\alpha$ ), o qual promove a síntese de eritropoetina e também contribuiria para o aumento da série vermelha. O impacto mais importante dessas alterações seria a elevação da viscosidade sanguínea, fator já considerado independente na mortalidade cardiovascular.

A elevação nos níveis plasmáticos do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) é considerada a principal alteração de coagulação relacionada à RI e à SM. O aumento do PAI-1 leva a hipofibrinólise, estado em que há diminuição da remoção de trombos. Além disso, a importância do PAI-1 não está limitada ao processo trombolítico. Por afetar também a degradação da matriz celular, a migração de células e a angiogênese, o PAI-1 pode favorecer o aparecimento de lesões ateroscleróticas.

Um dos principais responsáveis pelas alterações nos níveis de PAI-1 é a dislipidemia. Parece existir uma relação direta entre os níveis de PAI-1 e os de TG e colesterol VLDL, caracteristicamente aumentados na SM. Essas alterações parecem exercer ações diretas em hepatócitos e células endoteliais, levando a aumento na secreção de PAI-1. Da mesma forma, os AGL exerceriam efeito direto no endotélio, contribuindo para o aumento ainda maior da secreção do PAI-1. Também a HAS, por si só, é um fator independente relacionado às alterações na coagulação. Níveis aumentados de angiotensina II e IV, presentes em uma grande parcela dos pacientes com HAS, são capazes de elevar a expressão de PAI-1 em células endoteliais.

O tecido adiposo é um dos principais reguladores dos níveis de PAI-1. Embora já tenha sido demonstrado que a produção e a secreção de PAI-1 são diretamente relacionadas ao IMC e

à RCQ, o principal produtor de PAI-1 parece ser o tecido adiposo visceral. É interessante observar que o adipócito também produz diversas enzimas do sistema renina-angiotensina (SRA), inclusive a angiotensina. Isso serve para demonstrar a inter-relação existente entre a obesidade e a HAS, inclusive no que se refere às mudanças no sistema fibrinolítico.

Além do que já foi descrito, outras alterações no sistema de coagulação foram identificadas em pacientes com SM: a) ativação de células endoteliais e leucócitos; b) hiperatividade das plaquetas; c) hipercoagulabilidade com aumento da formação de fibrina; d) níveis aumentados de fibrinogênio, o que promove a agregação plaquetária e a formação do coágulo; e) diminuição na atividade do sistema fibrinolítico, o que leva a diminuição na remoção da fibrina e na remoção do acúmulo de matriz celular na parede dos vasos sanguíneos. O impacto de todas essas alterações na aterosclerose e na prevalência de DCV não pode ser desprezado.

As alterações nas demais proteínas de coagulação também parecem estar diretamente relacionadas à mortalidade cardiovascular em pacientes com SM. Níveis aumentados de fator VII, fibrinogênio e fator de von Willebrand já foram associados ao desenvolvimento do IAM. Em relação ao fator XIII, a presença de um alelo protetor (FXIII Va134Leu) está relacionada a menor incidência de IAM.

A presença de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), além de ser considerada marcador indireto da SM, também exerce ações importantes sobre a fibrinólise. Mesmo que os estágios iniciais sejam caracterizados por elevações discretas nas enzimas hepáticas, sobretudo a ALT e a gamaglutamiltransferase (GGT), esses aumentos já se mostraram relacionados aos das concentrações de PAI-1. Em pacientes com a doença mais avançada, a presença de gordura intra-hepática, caracterizada pela ultrassonografia, também já se mostrou diretamente relacionada aos níveis de PAI-1. O aumento de diversas citocinas relacionado ao processo inflamatório intra-hepático também já se mostrou relacionado à elevação dos níveis de PAI-1.

### Tratamento da síndrome metabólica

A SM é um estado inflamatório com diversas repercussões sistêmicas. Não há um medicamento específico para o tratamento da síndrome. Mudanças no estilo de vida, como cessação do tabagismo, dieta, atividade física e perda ponderal, são tão importantes quanto a terapia farmacológica específica para cada um dos componentes da síndrome (Tabela 17.3). De maneira geral, todas as abordagens terapêuticas visam à diminuição dos eventos cardiovasculares e à redução da mortalidade relacionada à SM.

Tabela 17.3. Medicamentos atualmente indicados no tratamento da síndrome metabólica

Medicamentos	Primeira opção	Segunda opção	Terceira opção
Antiobesidade	Agonistas do receptor do GLP-1*** Orlistate Sibutramina* Fentermina Lorcaserina	Fluoxetina? Naltrexona/bupropiona Topiramato	
Antidiabéticos	Metformina Inibidores de SGLT-2 Agonistas do receptor do GLP-1	Tiazolidinedionas (pioglitazona) Inibidores da DPP-IV	Glinidas Sulfonilureias Insulina

Medicamentos	Primeira opção	Segunda opção	Terceira opção
Anti-hipertensivos	IECA BRA	Antagonistas dos canais de cálcio	Diuréticos
Antilipemiantes	Estatinas**	Fibratos Ezetimiba	Inibidores da PCSK-9

BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II; DPP-IV: dipeptidil peptidase-4; GLP-1: *glucagon-like peptide-1*; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina.

\* Conforme bula do produto, a substância não pode mais ser utilizada em indivíduos com DM2.

\*\* Embora o colesterol LDL não seja uma característica clássica da SM, os efeitos das estatinas vão além dele, e o seu uso é praticamente mandatório em pacientes com DM.

\*\*\* Apenas a liraglutida é aprovada para o tratamento da obesidade no Brasil. A dulaglutida e a semaglutida devem ser utilizadas apenas em pacientes com DM2.

### Tratamento do excesso de gordura

Existem pacientes que, embora não sejam obesos, apresentam diagnóstico de SM. Por isso, mais do que tratar a obesidade, o simples excesso de gordura – mais especificamente, gordura abdominal – também precisa ser tratado.

Sabe-se que o risco de desenvolvimento de DM associado à SM é relacionado com a gordura visceral. Resultados do INternational Study of Prediction of Intra-abdominal adiposity and its RELationship with cardioMETabolic risk/Intra-Abdominal Adiposity (INSPIRE ME IAA), um estudo que avaliou cerca de 4 mil pacientes com TC de abdome, mostrou que indivíduos no tercil superior de gordura visceral apresentavam maior risco de DM, tanto para homens (1,25) como para mulheres (1,76). É interessante observar que esse estudo também confirmou a relação da gordura visceral com diversos fatores de risco cardiovascular.

A ação fundamental para o tratamento do excesso de gordura é a mudança do estilo de vida. A realização de um plano alimentar saudável, associado à prática regular de atividade, tem, por si só, impacto direto em todos os marcadores da SM. As recomendações gerais incluem baixa ingestão de gorduras saturadas, gorduras *trans*, colesterol e alimentos com baixo valor glicêmico. A utilização de proteína de soja pode ser mais benéfica do que a de proteína animal na redução de peso e no controle da dislipidemia. A atividade física, além de estar associada à perda de peso, proporciona redução nos níveis da PA e aumento nos de colesterol HDL. Os exercícios devem ser práticos e regulares, com duração média de 30 a 60 minutos por dia. Se possível, exercícios aeróbicos devem ser alternados com atividade anaeróbica. Todas essas recomendações já se mostraram relacionadas com a redução da incidência de DM2. A perda ponderal de 10% do peso inicial está associada a benefícios em todos os componentes da síndrome. A terapia farmacológica é indicada a pacientes com IMC acima de 30 kg/m<sup>2</sup> ou a indivíduos com IMC acima de 27 kg/m<sup>2</sup> e comorbidades associadas ao excesso de peso.

Os benefícios da utilização de agentes antiobesidade, hoje, vão além da perda de peso. Em pessoas que fazem uso de sibutramina, já foi demonstrada alteração nos níveis de colesterol (aumento do colesterol HDL e diminuição dos TG) associada à perda de peso. Segundo Krejs, a perda e a manutenção do peso induzidas pelo uso da sibutramina foram associadas a redução da gordura visceral, melhora do perfil lipídico e redução dos níveis séricos de ácido úrico e hemoglobina glicada (HbA1c). É interessante observar que também foram estudados os efeitos da sibutramina em marcadores indiretos da SM. Assim, seu uso já foi associado a



diminuição dos níveis de leptina e resistina, além de promover aumento nos níveis de adiponectina. Além disso, parece existir uma melhora dos marcadores da DHGNA.

A utilização da sibutramina foi limitada após a publicação do estudo Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial (SCOUT). Com a publicação de seus resultados, a comercialização foi interrompida nos Estados Unidos e na Europa, mas mantida no Brasil. Entretanto, ela não deve ser utilizada em pacientes com DM2, independentemente da presença de comorbidades. Embora ainda se acredite que seu uso possa trazer benefícios a alguns pacientes (sobretudo àqueles que respondem bem à medicação), sua utilização em longo prazo permanece controversa.

O orlistate é outro agente antiobesidade que exerce excelente efeito em pacientes com SM. Em recente metanálise, foi relatada uma perda ponderal de 4 kg maior de que o placebo. Assim como a sibutramina, seu uso já esteve associado à redução nos níveis de colesterol e da PA. Em pacientes diabéticos, o orlistate parece ter efeitos adicionais, gerando diminuição significativa dos valores da glicemia e da HbA1c. Sua utilização em pacientes com intolerância glicídica parece estar associada à redução da incidência de DM. Pacientes em uso desse medicamento podem apresentar redução na absorção das vitaminas lipossolúveis, sendo a vitamina D a mais afetada; por isso, seus níveis devem ser monitorados e suplementados, caso necessário. Não há relato de alteração na absorção de outros medicamentos, exceto ciclosporina.

A liraglutida é um agonista do receptor do GLP-1, aprovado em 1,8 mg para o DM2 e em uma dose maior de 3 mg para a obesidade. É administrado como injeção subcutânea diária. Foi observado que seu uso pode resultar em perda de peso de 4 a 5,4% em 1 ano quando comparado ao do placebo. Em relação ao desenvolvimento de diabetes, 2% dos pré-diabéticos em uso de liraglutida desenvolveram diabetes em comparação com 6,2% no placebo. Embora ainda não sejam aprovados para o tratamento específico da obesidade, os dados com a semaglutida e a dulaglutida também são promissores. Demonstrou-se que ambas, na forma subcutânea, induzem reduções dose-dependente não só na HbA1c, mas também no peso corporal (embora as reduções sejam mais significativas com a semaglutida). Por conta dos efeitos mais pronunciados no peso corporal, estudos vêm sendo realizados com a semaglutida especificamente para o tratamento da obesidade.

Algumas evidências sugerem que a fluoxetina exerça efeitos benéficos em alguns componentes da SM. Em pacientes diabéticos, a utilização dessa substância está associada à diminuição significativa nos níveis de HbA1c e à discreta perda de peso. Além disso, a utilização de altas doses de fluoxetina (60 mg/dia) já se mostrou relacionada à melhora da RI, quando avaliada por *clamp*, independentemente da perda de peso. Embora os estudos específicos sobre obesidade não mostrem um benefício claro da fluoxetina em longo prazo, ainda são necessários estudos em pacientes com SM para que seu valor possa ser corretamente avaliado.

A bupropiona é um fármaco aprovado para o tratamento de depressão e na dependência ao tabagismo. Tem estrutura semelhante à da dietilpropiona, substância simpaticomimética aprovada nos Estados Unidos para o tratamento da obesidade. Seu mecanismo de ação ocorre provavelmente por meio da modulação de ação da norepinefrina. Em um ensaio de 6 meses, pacientes foram avaliados quanto ao uso de bupropiona SR na dose de 300 ou 400 mg e comparados ao placebo. Ambas as doses foram associadas a perda ponderal significativamente maior que o placebo, com manutenção do peso corporal em *follow up* de 6 meses.

A naltrexona/bupropiona (NB) é a segunda terapia combinada para o tratamento da obesidade nos Estados Unidos, aprovada no final de 2014. Em um estudo de 1 ano, na dose recomen-

dada de 32/360 mg/dia, a redução de peso da associação foi de 3,3% a 4,8% em comparação ao placebo. Essa combinação, entretanto, ainda não está disponível no Brasil. A náusea é um efeito adverso muito frequente e negativo da terapia com essa medicação, levando a altas taxas de abandono. A combinação também está associada à elevação da frequência cardíaca (FC) e da PA, que deve ser acompanhada.

A lorcaserina é um fármaco serotoninérgico com seletividade para receptores 5-HT<sub>2c</sub>. Em três ensaios clínicos randomizados, o tratamento com lorcaserina alcançou de 3% a 3,6% de perda de peso quando comparada ao placebo. Em geral, é bem tolerada, mas sua eficácia parece ser inferior à de outras medicações disponíveis. O estudo Behavioral Modification and Lorcaserin for Obesity and Overweight Management in Diabetes Mellitus (BLOOM-DM) avaliou 499 pacientes com DM2 em uso de metformina, sulfonilúria ou ambos, com HbA<sub>1c</sub> entre 7 e 10% e IMC entre 27 e 45 kg/m<sup>2</sup>. Os pacientes foram randomizados para o uso de lorcaserina e placebo, e, após *follow up* de 52 semanas, o grupo que utilizou a substância apresentou melhor controle glicêmico, além de melhora importante nos valores de colesterol LDL e TG, sem diferenças significativas nos valores de PA sistólica e FC em repouso. Em estudo maior, realizado em mais de 3 mil obesos com média de IMC de 36 kg/m<sup>2</sup>, o uso da lorcaserina, além da perda ponderal, foi associado a redução discreta dos níveis sistólicos e diastólicos da PA e da FC, assim como níveis séricos de proteína C reativa (PCR), fibrinogênio, glicemia e insulinemia de jejum. Os pacientes devem ser avaliados para presença de doença cardíaca valvar; se presente, o uso do medicamento é contraindicado e deve ser descontinuado. É indicada a suspensão da terapia caso não ocorra perda de peso de pelo menos 5% do valor basal após 12 semanas.

A fentermina é uma das medicações antiobesidade mais prescritas nos Estados Unidos, talvez devido ao seu baixo custo e facilidade de uso. Em dois estudos recentes de 12 semanas, ambos conduzidos na Coreia, fentermina 30 mg/dia foi associada a mais de 6% de perda de peso em relação ao placebo. Em outro estudo com duração de 28 semanas, realizado nos Estados Unidos, fentermina 15 mg/dia levou a 4,4% de perda de peso comparada ao placebo. Os efeitos adversos comuns da fentermina e de outras drogas dessa classe são boca seca, constipação e insônia, porém ela ainda não está disponível no Brasil para comercialização (embora exista um projeto para tal).

A associação da fentermina, uma substância catecolaminérgica que aumenta a liberação de noradrenalina no sistema nervoso central (SNC), ao topiramato – que atua no SNC potencializando a ação do ácido gama-aminobutírico (GABA) –, foi liberada pelo Food and Drug Administration (FDA) para comercialização nos Estados Unidos em 2012. O estudo CONQUER avaliou pacientes entre 18 e 70 anos, com IMC = 27 a 45 kg/m<sup>2</sup> e pelo menos duas outras condições associadas, como HAS, dislipidemia, alterações no metabolismo da glicose, medida da cintura acima de 102 cm em homens e acima de 88 cm nas mulheres. Os pacientes foram acompanhados por 56 semanas, e os que utilizaram a combinação na dose de 15/92 mg apresentaram perda ponderal de 12,4% do peso inicial; na dose de 7,5/46 mg, a perda foi de 9,6%. Já os pacientes que fizeram uso do placebo tiveram perda de 1,6%. Houve, ainda, melhora estatisticamente significativa nos níveis tensionais, na HbA<sub>1c</sub> e nos níveis séricos de TG. O medicamento é contraindicado na presença de DAC estabelecida, hipertiróidismo e glaucoma e deve ser utilizado com cautela em mulheres em idade fértil, pelo risco de malformações fetais associado ao topiramato. Assim como a lorcaserina, deve ser suspenso se não houver perda ponderal de pelo menos 5% do basal após 12 semanas de tratamento.

A cirurgia bariátrica é indicada aos pacientes com IMC acima de 40 kg/m<sup>2</sup>, aos indivíduos com IMC acima de 35 kg/m<sup>2</sup> apresentando comorbidades associadas ao excesso de peso e àqueles que não respondem ao tratamento conservador. Segundo o posicionamento da IDF, a cirurgia também deveria ser considerada opção terapêutica aos pacientes com DM2 e IMC de 30 a 35 kg/m<sup>2</sup>, sobretudo aos indivíduos com outros fatores de risco maiores para doença aterosclerótica. Nesse grupo, são crescentes as evidências de benefício. As melhoras no perfil metabólico têm sido documentadas, presumidamente como resultado da redistribuição da adiposidade corporal. Em médio prazo, dados evidenciam que a remissão do DM pode atingir taxa de até 95% nas populações obesas estudadas, o que se associou a melhora da resistência à ação da insulina no fígado e músculo esquelético, atribuída à redução do conteúdo gorduroso intramiocelular.

### **Tratamento da hiperglicemia**

#### *Paciente com diabetes mellitus*

A metformina é o fármaco de primeira escolha pela ADA para o tratamento inicial do DM2, salvo contraindicações, e constitui a principal opção no tratamento do DM2 em pacientes com SM. Um dos seus mais importantes aspectos está no efeito neutro ou até na diminuição do peso corporal, e sua ação sobre a glicemia ocorre basicamente por meio da diminuição da liberação de glicose pelo fígado (inibição da gliconeogênese e da glicogenólise) e do aumento da sua captação periférica. A metformina também parece induzir a diminuição da concentração e da oxidação dos AGL, reduzindo, assim, a toxicidade nas células beta. Com relação à dislipidemia, a metformina exerce efeitos benéficos; sua utilização já foi associada à diminuição nos níveis de TG, colesterol VLDL, colesterol HDL e colesterol total, além de um pequeno aumento no colesterol HDL. Além disso, a metformina parece ocasionar uma melhora na fibrinólise por meio da diminuição dos níveis de PAI-1 e do fator de von Willebrand, assim como reduz a agregação plaquetária. Embora possua todas essas propriedades, sua ação independente na mortalidade cardiovascular ainda precisa ser mais bem estudada.

Embora seja amplo o arsenal disponível para que essa meta seja atingida, alguns medicamentos podem trazer benefícios adicionais aos pacientes com SM. É cada vez maior o número de trabalhos publicados apontando a hiperinsulinemia como fator de risco cardiovascular isolado. Dessa forma, devemos dar preferência à utilização de medicamentos que atuem primariamente na RI sem elevar os níveis de insulina. Sulfonilureias, glinidas e a própria insulina devem ser usadas apenas quando os sensibilizadores de insulina ou a perda de peso não forem suficientes para a obtenção das metas de controle metabólico.

A pioglitazona, outra opção para o tratamento do DM2 em pacientes com SM, está associada à redução significativa da HbA1c, mesmo com discreto aumento de peso. Tal aumento, entretanto, parece ser relacionado a diminuição da gordura visceral e aumento significativo da gordura subcutânea. Dentre outros efeitos benéficos da pioglitazona, podem ser citados o aumento dos níveis de colesterol HDL e a redução dos TG (pela provável ativação do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma alfa – PPAR-alfa), redução do LDL pequeno e denso e até mesmo redução de albumina na excreção urinária. Sua utilização também se mostrou associada à redução da PA e nos marcadores da esteato-hepatite não alcoólica (NASH). Inúmeros outros efeitos foram descritos associados às tiazolidinedionas (TZD):

melhora em marcadores de inflamação (por exemplo, PCR) e na função endotelial. Esses medicamentos têm ação direta na placa aterosclerótica, diminuindo sua formação e melhorando a estabilidade da placa. Além disso, análises *post hoc* do estudo ProActive (que avaliou os efeitos da pioglitazona sobre eventos cardiovasculares) sugerem que seu uso em algumas populações específicas (sobretudo naquelas de prevenção secundária) possa se associar à redução de eventos cardiovasculares. Um dos principais fatores limitantes da pioglitazona são seus efeitos colaterais, como aumento do risco de fratura (maior incidência em mulheres do que em homens), retenção hídrica (podendo agravar o quadro de insuficiência cardíaca congestiva), edema de membros inferiores, anemia e câncer de bexiga.

Dois classes de medicamentos parecem propiciar uma série de benefícios nos pacientes com DM: os inibidores de SGLT-2 e os agonistas/análogos de GLP-1. Embora ambas só estejam indicadas para o tratamento de pacientes com DM, é cada vez maior a discussão de seu uso também nas pessoas com intolerância à glicose. Além de seu efeito sobre a glicemia, esses fármacos apresentam um excelente perfil de segurança, com baixo risco de hipoglicemia e possível efeito de preservação de células beta em longo prazo. Do ponto de vista cardiovascular, as duas medicações apresentaram estudos de grande impacto.

Existem três estudos principais com os análogos de GLP-1. O estudo Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) avaliou desfechos cardiovasculares em pacientes com DM2 e DCV. Os resultados demonstraram que a liraglutida, em comparação com placebo e tratamento-padrão, reduziu desfechos como IAM, AVC e morte cardiovascular em indivíduos com doença aterosclerótica estabelecida, além de morte por todas as causas de forma estatisticamente significativa. O estudo SUSTAIN 6 (Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes) em pacientes com DM2 que apresentavam alto risco cardiovascular, a taxa de morte cardiovascular, IAM não fatal ou AVC não fatal foi significativamente menor entre os que receberam semaglutida do que entre os que receberam placebo. No caso da dulaglutida, o estudo REWIND (The Effect of Dulaglutide on Major Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes: Researching Cardiovascular Events With a Weekly INcretin in Diabetes) também demonstrou a superioridade da dulaglutida em comparação ao placebo na redução de eventos cardiovasculares.

Da mesma forma, três grandes estudos foram publicados com os inibidores de SGLT-2.

No estudo EMPA-REG OUTCOME, um total de 7.020 pacientes foram tratados (tempo médio de observação de 3,1 anos). O desfecho primário ocorreu em 10,5% dos pacientes no grupo empagliflozina e 12,1% no grupo placebo, um resultado significativo. Não houve diferenças significativas entre os grupos nas taxas de IAM ou AVC, mas no grupo de empagliflozina houve taxas significativamente mais baixas de morte por causas cardiovasculares (3,7% *versus* 5,9% no grupo placebo); redução do risco relativo de 38% na hospitalização por insuficiência cardíaca (2,7% e 4,1%, respectivamente); e óbito por qualquer causa (5,7% e 8,3%, respectivamente; redução do risco relativo de 32%). Entre os pacientes que receberam empagliflozina, houve aumento da taxa de infecção genital, mas nenhum aumento de outros eventos adversos.

No estudo DECLARE-TIMI, foram avaliados 17.160 pacientes, incluindo 10.186 sem DCV aterosclerótica, acompanhados por uma média de 4,2 anos. Na análise do desfecho primário de segurança, a dapagliflozina atendeu ao critério pré-especificado para não inferioridade ao placebo. Nas duas análises primárias de eficácia, a dapagliflozina não resultou em menor taxa

de MACE (8,8% no grupo dapagliflozina e 9,4% no grupo placebo;  $p = 0,17$ ), mas resultou em menor taxa de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca (4,9% *versus* 5,8%;  $p = 0,005$ ), refletindo menor taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca.

No estudo CANVAS, a taxa de desfecho primário foi menor com canagliflozina do que com placebo (em 26,9 *versus* 31,5 participantes por 1.000 pacientes-ano). Embora, com base na sequência de testes de hipóteses pré-especificadas, os resultados renais não sejam considerados estatisticamente, mostraram um possível benefício da canagliflozina em relação à progressão de albuminúria e o desfecho composto de uma redução sustentada de 40% na taxa de filtração glomerular estimada, necessidade de terapia de substituição renal ou morte por causas renais. As reações adversas foram consistentes com os riscos relatados anteriormente associados à canagliflozina, exceto por um aumento do risco de amputação (6,3 *versus* 3,4 participantes por 1.000 pacientes-ano; *hazard ratio* = 1,97; IC de 95% = 1,41 para 2,75); amputações foram feitas especialmente ao nível do dedo do pé ou metatarsal.

Os três estudos vêm sugerindo um benefício inquestionável da classe na proteção renal e na hospitalização por insuficiência cardíaca, com possível redução de eventos cardiovasculares em pacientes de prevenção secundária. Segundo orientações da ADA e da Diretriz Brasileira Baseada em Evidências sobre Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Pacientes com Diabetes, com base em grandes estudos de segurança cardiovascular, em pessoas com DM2 e DCV aterosclerótica estabelecida a terapia anti-hiperglicêmica deve começar com o manejo do estilo de vida e a metformina e, posteriormente, incorporar um agente comprovadamente capaz de reduzir eventos cardiovasculares adversos maiores e mortalidade cardiovascular (considerar as classes de agonistas de GLP-1 e inibidores da SGLT-2), após avaliar fatores relacionados aos medicamentos e pacientes.

#### *Paciente com pré-diabetes mellitus*

O tratamento medicamentoso do paciente com intolerância glicídica (glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dL e pós-sobrecarga oral de glicose entre 140 e 200 mg/dL) ainda é objeto de discussão. Embora as modificações no estilo de vida sejam imprescindíveis em casos como esse, a utilização de alguns medicamentos pode trazer benefícios adicionais. Três intervenções farmacológicas já foram estudadas em pacientes com pré-diabetes: a metformina, a pioglitazona e a liraglutida.

Já foi demonstrado que a utilização da metformina pode estar relacionada com a redução na incidência do DM2, principalmente nas mulheres com história prévia de diabetes gestacional, população abaixo de 65 anos, IMC acima de 35 kg/m<sup>2</sup> e aquelas com aumento dos níveis de HbA<sub>1c</sub>, mesmo com a implementação das mudanças de estilo de vida. Esses efeitos, entretanto, seriam mais discretos que os obtidos com mudanças no estilo de vida. Dados do Diabetes Prevention Program demonstram que redução da incidência de DM com metformina permanece mesmo após 15 anos de tratamento em comparação com o placebo. Com base nesses resultados, a bula da metformina foi alterada, e hoje ela está liberada para pacientes com pré-diabetes. Vale ressaltar que as diretrizes da ADA sugerem que seu uso aconteça principalmente nas quatro populações descritas neste parágrafo, nas quais os benefícios são mais evidentes.

Um grande estudo também demonstrou excelentes resultados de prevenção de DM com a pioglitazona, com resultados superiores até mesmo a mudanças intensivas de estilo de vida e metformina (acima de 80% de prevenção). O impacto do tratamento com pioglitazona nos desfechos cardiovasculares também já foi estudado em pacientes com pré-DM. O estudo IRIS

envolveu pacientes sem diabetes que tinham RI com história recente de AVC isquêmico ou ataque isquêmico transitório (AIT) randomizados para pioglitazona ou placebo. Na população que recebeu a medicação, o risco de AVC ou IAM foi significativamente menor. A pioglitazona também foi associada a menor risco de diabetes, mas com maiores riscos de ganho de peso, edema e fratura. Vale a pena ressaltar que, mesmo com esses estudos (e outros demonstrando os benefícios da pioglitazona sobre a DHGNA), seu uso nessa população ainda não foi aprovado.

Os dados sobre liraglutida em pacientes com pré-DM também são de grande relevância para a prática clínica. Uma subanálise do estudo SCALE comparou os efeitos da liraglutida 3 mg em pacientes com pré-DM (1.505 pacientes) em comparação com o placebo (749 indivíduos). Após 3 anos de tratamento, a incidência de DM foi 80% menor no grupo tratado com liraglutida 3 mg, sugerindo que esse tratamento reduziria o tempo de progressão do pré-DM para o DM em até 2,7 vezes. Além disso, a liraglutida mostrou melhora de diversos parâmetros cardiovasculares relacionados à SM, incluindo redução da PCR ultrasensível, fibrinogênio e TG, além de aumento do colesterol HDL.

Existem, ainda, estudos que avaliam a eficácia de medicamentos antiobesidade na prevenção do DM2. Mesmo que os resultados obtidos com o orlistate sejam consideráveis – pacientes obesos tratados com orlistate apresentam diminuição de 37% do risco de desenvolvimento de DM após 4 anos –, é cedo para afirmar que existe uma maneira efetiva de prevenir o DM, sobretudo porque, em nossa sociedade, os custos ao paciente devem ser sempre considerados, já que é fator limitante para a completa adesão ao tratamento.

### Tratamento da hipertensão arterial

A HAS é o fator de risco mais prevalente para DAC prematura. O estudo Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) avaliou mais de 9 mil pacientes com mais de 55 anos, com alto risco cardiovascular e/ou DM sem outros fatores de risco, em uso de ramipril *versus* placebo. Evidenciou-se, após 4,5 anos de acompanhamento, redução importante nos eventos cardiovasculares – IAM e AVC fatais.

Ainda não há recomendações específicas para o tratamento da HAS em pacientes com SM; portanto, devem ser seguidas as recomendações das diretrizes atuais. Em 2016, a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) publicou a 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Assim como para a dislipidemia, a estratificação de risco é extremamente importante nesses pacientes. A Tabela 17.4 apresenta as duas principais metas de HAS, dependendo da estratificação de risco.

Tabela 17.4. Metas a serem atingidas em conformidade com as características individuais, conforme a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)

Categoria	Meta recomendada	Classe	Nível de evidência
Hipertensos estágios 1 e 2, com risco cardiovascular baixo a moderado e hipertensão arterial estágio 3	< 140x90 mmHg	I	A
Hipertensos estágios 1 e 2 com risco cardiovascular alto	< 130x80 mmHg*	I	A**

\* Para pacientes com doenças coronarianas, a PA deve ficar inferior a 120x70 mmHg, particularmente com a diastólica abaixo de 60 mmHg, pelo risco de hipoperfusão coronariana, lesão miocárdica e eventos cardiovasculares.

\*\* Para pacientes com diabetes, a classe de recomendação é IIb.

As classes consideradas terapia de primeira linha são os diuréticos tiazídicos, bloqueadores de canais de cálcio (BCC), inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor de Angiotensina II (BRA). O painel reforça, ainda, que os dois últimos não devem ser utilizados de maneira simultânea. Beta e alfabloqueadores, vasodilatadores diretos, agonistas centrais, diuréticos de alça e antagonistas aldosterona são considerados terapia de segunda e terceira linhas. Os IECA e os BRA são primeira escolha nos pacientes com doença renal crônica, exceto nos indivíduos acima de 75 anos, pelo risco de deterioração da função renal e hipercalcemia; a recomendação para esses casos é o uso de tiazídicos ou BCC. Os diuréticos tiazídicos devem ser usados com cautela no paciente com SM, uma vez que podem estar associados à piora do perfil lipídico e ao efeito indireto na piora da RI.

Os IECA e os BRA são uma boa opção, já que atuam diretamente em marcadores de risco cardiovascular. Esses medicamentos exercem importantes efeitos na proteção renal, sendo relacionados à diminuição da microalbuminúria e à melhora da RI. Em estudos de prevenção cardiovascular, estão associados à redução da incidência de diabetes ao menor risco cardiovascular. A utilização dessas substâncias também pode ocasionar a diminuição dos níveis de PAI-1 e, por consequência, a melhora da fibrinólise, sobretudo devido à redução nos níveis de angiotensina II.

### **Tratamento da dislipidemia**

O tratamento da dislipidemia tem por foco a prevenção das DCV. Já existem evidências que apontam a dislipidemia como principal fator de risco modificável na redução desses desfechos. Diversos estudos randomizados e controlados com placebo já demonstraram que a diminuição dos níveis do colesterol total e colesterol LDL está associada a menor incidência de eventos cardiovasculares (IAM e AVC). É interessante observar que, mesmo sendo a dislipidemia típica da SM caracterizada por HDL baixo e TG elevados, o alvo terapêutico deve ser sempre o colesterol LDL, uma vez que os estudos que avaliaram a eficácia de intervenções farmacológicas específicas para o HDL e TG tiveram resultados neutros.

O colesterol LDL é fator independente para a mortalidade cardiovascular, e a redução de seus níveis séricos está associada à redução do risco cardiovascular. Porém, mesmo nesses pacientes que atingem o alvo desejado do colesterol LDL, persiste o risco residual, sugerindo que outras medidas modificadoras do perfil lipídico sejam necessárias. Entretanto, permanece indefinido se a adição de um segundo medicamento com foco em HDL e TG (ácido nicotínico ou fibrato) teria algum efeito a mais, sobretudo se forem consideradas as estatinas mais potentes em doses mais elevadas.

Outras características dos pacientes com SM precisam ser discutidas. A associação do aumento da apolipoproteína B (apo-B) e a presença da fração pequena e densa do colesterol LDL estão intimamente relacionadas à gordura visceral, RI e, por consequência, SM. Essa combinação é intensamente aterogênica e, junto com a hiperinsulinemia, está associada a maior risco de doença isquêmica que os fatores de risco tradicionais (colesterol, TG e colesterol HDL). Além disso, as análises *post hoc* de alguns dos grandes estudos de prevenção de risco cardiovascular sugerem que os pacientes com a dislipidemia mista, típica da SM, obtiveram maior redução dos riscos do que aqueles com aumento isolado do colesterol LDL.

No estudo VA-HIT, a redução de risco foi maior nos pacientes com RI do que nos não resistentes. No Helsinki Heart Study, a maior redução do risco ocorreu nos sujeitos com maior IMC e aspectos da SM.

Em pacientes com SM, o aumento do colesterol LDL não é a anormalidade primária, e sim o aumento dos TG associado a colesterol HDL diminuído. Por isso, hoje, cresce a importância do emprego do colesterol não HDL no manejo desses pacientes, como evidenciado na última diretriz. É utilizado como estimativa do número total de partículas aterogênicas no plasma (VLDL + IDL + LDL), referindo-se também a níveis de apo-B. O cálculo é feito pela subtração do colesterol HDL do colesterol total (CT); assim, o colesterol não HDL pode fornecer melhor informação do risco em comparação com o LDL, principalmente nos casos de hipertrigliceridemia associada à SM.

A definição quanto à necessidade ou não de terapia antilipemiante e que meta de LDL deve ser atingida depende da estratificação de risco do paciente. De acordo com Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose de 2017, o risco de cada paciente deverá ser calculado de acordo com a presença de comorbidades ou pelo score de risco global (ERG), ferramenta que permite a estimativa do risco de AVC, IAM, insuficiência cardíaca ou insuficiência vascular periférica em 10 anos. Os pacientes deverão ser classificados conforme segue:

- Risco muito alto: indivíduos com doença aterosclerótica significativa (coronariana), cerebrovascular, vascular periférica, com ou sem eventos clínicos, ou obstrução  $\geq 50\%$  em qualquer território arterial;

- Risco alto: portadores de aterosclerose na forma subclínica documentada por metodologia diagnóstica:

- Ultrassonografia de carótidas com presença de placa; índice tornozelo-braço (ITB)  $< 0,9$ ; score de cálcio arterial coronariano (CAC)  $> 100$  ou presença de placas ateroscleróticas na angiotomografia (ângio-TC) de coronárias;

- Aneurisma de aorta abdominal;

- Doença renal crônica definida por taxa de filtração glomerular (TFG)  $< 60$  mL/min e em fase não dialítica;

- Colesterol LDL  $\geq 190$  mg/dL;

- Pacientes com colesterol LDL entre 70 e 189 mg/dL, do sexo masculino, com risco calculado pelo ERG  $> 20\%$  e nas mulheres  $> 10\%$ ;

- Presença de DM1 e DM2, com colesterol LDL entre 70 e 189 mg/dL e presença de estratificadores de risco (ER) ou doença aterosclerótica subclínica (DASC). Definem-se ER e DASC no diabetes como:

- \* ER: idade  $\geq 48$  anos no homem e  $\geq 54$  anos na mulher; tempo de diagnóstico do diabetes  $> 10$  anos; história familiar de parente de primeiro grau com DCV prematura ( $< 55$  anos para homem e  $< 65$  anos para mulher); tabagismo (pelo menos um cigarro no último mês); HAC; SM, de acordo com a IDF; albuminúria  $> 30$  mg/g de creatinina e/ou retinopatia; TFG  $< 60$  mL/min;

- \* DASC: ultrassonografia de carótidas com presença de placa  $> 1,5$  mm; ITB  $< 0,9$ ; score de CAC  $> 10$ ; presença de placas ateroscleróticas na ângio-TC de coronárias.

Risco intermediário: indivíduos com ERG entre 5 e 20% no sexo masculino e entre 5 e 10% no sexo feminino ou pacientes com diabetes sem os critérios de DASC ou ER listados anteriormente;



- Risco baixo: pacientes do sexo masculino e do sexo feminino com risco em 10 anos < 5%, calculado pelo ERG.

Uma vez definida a categoria de risco do paciente, as metas devem ser definidas conforme a Tabela 17.5. Depois da definição da meta e/ou do percentual de redução do colesterol LDL, deverá ser escolhida a terapia, conforme a Tabela 17.6.

Tabela 17.5. Metas terapêuticas absolutas e redução porcentual do colesterol da lipoproteína de baixa densidade e do colesterol não HDL para pacientes com ou sem uso de estatinas, conforme a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)

Risco	Redução (%): sem estatinas	Meta LDL (mg/dL): com estatinas	Meta de não LDL (mg/dL): com estatinas
Muito alto	> 50	< 50	< 80
Alto	> 50	< 70	< 100
Intermediário	> 30 a 50	< 100	< 130
Baixo	> 30	< 130	< 160

Tabela 17.6. Intensidade do tratamento hipolipemiante, conforme a SBC

	Baixa	Moderada	Alta
<b>Redução do colesterol LDL esperada com dose diária (%)</b>	< 30	30 a < 50	≥ 50
<b>Exemplos e doses diárias (mg)</b>	Lovastatina 20 Sinvastatina 10 Pravastatina 10 a 20 Fluvastatina 20 a 40 Pitavastatina 1	Lovastatina 40 Sinvastatina 20 a 40 Pravastatina 40 a 80 Fluvastatina 80 Pitavastatina 2 a 4 Atorvastatina 10 a 20 Rosuvastatina 5 a 10	Atorvastatina 40 a 80 Rosuvastatina 20 a 40 Sinvastatina 40/ ezetimiba

As estatinas estão indicadas como primeira opção terapêutica para prevenção primária e secundária dos eventos cardiovasculares. Além dos benefícios pelos efeitos pleiotrópicos, promovem redução nos níveis de colesterol LDL (até 63%), queda nos níveis de TG (até 28%) e aumento discreto nos níveis de colesterol HDL (até 10%). A magnitude na redução nos níveis lipídicos varia de acordo com a potência do medicamento (rosuvastatina > atorvastatina > sinvastatina) e da dose inicial empregada, e redução adicional de 6 a 7% é obtida com o dobro da dose. O efeito colateral mais comum é a miopatia, que pode variar desde elevação isolada das enzimas musculares a rabdomiólise. Não possui relação com a dose, e, na prática clínica, cerca de 10% dos pacientes queixam-se de dor muscular. A toxicidade hepática é rara, apenas 1% dos pacientes apresenta elevação das enzimas hepáticas maiores que 3 vezes o limite superior. Elevações séricas estáveis das transaminases e creatinoquinases (CK) em assintomáticos não são contraindicações ao início ou à manutenção do fármaco. Recentemente, um estudo associou o uso de estatinas a um aumento de 9% na incidência de DM. Porém, um estudo publicado em 2012 evidenciou que os benefícios maiores de prevenção cardiovascular superam o risco de desenvolvimento de DM; portanto, não há nenhuma res-

trição ao seu uso nos pacientes com indicação, e a ADA o preconiza aos pacientes com DM que necessitam de tal terapia.

Os fibratos são os fármacos mais eficientes na redução dos TG, promovendo queda de até 50% dos valores basais, além de discreto aumento de HDL (5 a 15%) e queda nos níveis de colesterol LDL (10 a 20%). Também foram relatados efeitos anti-inflamatórios, com redução de marcadores como PCR, IL-6 e fibrinogênio. Entretanto, seu benefício cardiovascular ainda não está bem estabelecido. O estudo Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) avaliou se a adição do fibrato à terapia com estatinas nos pacientes com DM reduziria o risco cardiovascular. Após *follow up* de 4,7 anos, a análise de subgrupo de homens com TG acima de 204 mg/dL e HDL abaixo de 34 mg/dL obteve redução de 31% dos eventos cardiovasculares (IAM e AVC fatais e não fatais). São indicados no tratamento da hipertrigliceridemia não responsiva à dieta e estatinas e, como primeira escolha, já no início do tratamento, se TG for superior a 999 mg/dL, devido ao risco de pancreatite nesse grupo. Deve-se evitar a associação do genfibrozila às estatinas devido ao maior risco de rabdomiólise; além disso, nos pacientes com insuficiência renal, o bezafibrato é uma boa escolha devido ao seu perfil de eliminação.

A niacina é o fármaco com maior potencial de aumento do HDL (15 a 35%), além de redução dos TG (20 a 50%) e do colesterol LDL (5 a 25%). O estudo Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH), que avaliou o benefício da adição da niacina aos pacientes com DCV já tratados com estatinas e colesterol LDL na meta, não mostrou nenhum benefício na redução do risco cardiovascular. Entretanto, permanece controverso o real benefício, uma vez que tal estudo possui limitações em seu desenho e poder estatístico. Na prática clínica, o principal fator limitante para o uso do medicamento são seus efeitos colaterais, como o *flushing* e os distúrbios gastrintestinais. A apresentação associada ao laropipranto, um antagonista seletivo do receptor PGD<sub>2</sub>, tinha a grande vantagem de não estar associado ao *flushing*, mas foi retirado do mercado em 2013, após o estudo Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS2-THRIVE) ter evidenciado aumento da incidência de eventos cardiovasculares graves no grupo que utilizou a substância.

O ezetimiba, inibidor da absorção intestinal do colesterol, reduz os níveis de colesterol LDL em até 20% se utilizado isoladamente e em até 50% se utilizado em associação a estatinas, uma vez que têm efeito sinérgico. Entretanto, ainda não há evidências clínicas robustas de seu benefício cardiovascular. Enquanto o Study of Heart and Renal Protection (SHARP) mostrou benefício do uso combinado de sinvastatina e ezetimiba nos eventos cardiovasculares em pacientes com doença renal em tratamento conservador ou diálise, o estudo ARBITER 6-HALS evidenciou aumento da espessura íntima média carotídea, na avaliação da associação de ezetimiba ou niacina à terapia com estatina, a despeito da redução dos níveis de colesterol LDL. O estudo IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT), com mais de 18 mil pacientes com histórico de síndrome coronariana aguda, mostrou superioridade no benefício nos desfechos cardiovasculares da associação ezetimiba-sinvastatina em relação à terapia isolada com sinvastatina.

Os ácidos graxos ômega-3, sendo os mais importantes o eicosapentaenoico (EPA) e o docosa-hexaenoico (DHA), reduzem a produção hepática de TG. Em doses de 3 g ao dia, promovem redução de 30% dos níveis de TG. A discussão sobre o impacto dessas medicações sobre as DCV parece não ter fim. Em novembro de 2018, foram apresentados os resultados do estudo REDUCE-IT com 4 g/dia de EPA. Os resultados mostraram redução de quase 25% na incidên-

cia de eventos cardiovasculares em pacientes com alto risco cardiovascular, em uso de estatina e com níveis elevados de TG. A ADA incorporou essa recomendação a pacientes com risco residual. Entretanto, permanece uma série de discussões sobre a reprodutibilidade desse estudo.

Finalmente, uma nova classe aparece como opção aos pacientes com história de eventos cardiovasculares e níveis de LDL acima da meta. O estudo ODYSSEY avaliou aqueles que haviam tido síndrome coronariana aguda entre 1 e 12 meses antes da randomização. Todos estavam tratados com estatinas de moderada e alta potência, associadas ou não à ezetimiba. Esse estudo demonstrou significativa redução de IAM não fatal, angina instável e AVC isquêmico naqueles que foram randomizados para receber o inibidor PCSK9 alirocumabe, uma serinoprotease que degrada os receptores de LDL. Achado interessante foi que o subgrupo de indivíduos com colesterol LDL maior ou igual a 100 mg/dL (já tratados com estatinas) e que recebeu alirocumabe apresentou o maior benefício, inclusive com redução da mortalidade total em 29%, comparado com o placebo. A recentemente atualizada Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose recomenda os I-PCSK9 (evolocumabe e alirocumabe) somente àqueles com risco cardiovascular elevado, em tratamento otimizado com estatinas na maior dose tolerada, associado ou não à ezetimiba, e que não tenham alcançado as metas do colesterol LDL ou colesterol não HDL recomendadas.

## Conclusões

Talvez ainda não exista um critério ideal para o diagnóstico da SM. Entretanto, os critérios mais recentes já nos permitem identificar pacientes que apresentam elevado risco cardiovascular. O tratamento agressivo é a única maneira de minimizar a mortalidade consequente a esse conjunto de alterações metabólicas associadas à distribuição da gordura corporal. Orientações sobre mudanças no estilo de vida, dieta e atividade física são consideradas indispensáveis a esses indivíduos. Se a obesidade abdominal é considerada um marcador da SM, então deve ser agressivamente tratada. Da mesma forma, medidas farmacológicas devem ser utilizadas para o tratamento de RI, dislipidemia e hipertensão arterial. Não existe apenas um medicamento disponível; portanto, a terapia combinada deve ser implementada para todos aqueles que não obtenham resposta satisfatória com as mudanças comportamentais.

---

## Bibliografia recomendada

1. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-59.
2. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011;365(24):2255-67.
3. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-5.
4. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet.* 2005;366(9491):1059-62.

5. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM, Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003;52(5):1210-4.
6. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S81-S90.
7. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1):S73-S85.
8. Anderson JW, Greenway FL, Fujioka K, Gadde KM, McKenney J, O'Neil PM. Bupropion SR enhances weight loss: a 48-week double-blind, placebo- controlled trial. *Obes Res* 2002;10(7):633-41.
9. Arca M, Gaspardone A. Atorvastatin efficacy in the primary and secondary prevention of cardiovascular events. *Drugs*. 2007;67 Suppl 1:29-42.
10. Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, DeYoung MB, Darsow T, et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. *Clin Ther*. 2012;34(6):1247-58.
11. Barbieri M, Ragno E, Benvenuti E, Zito GA, Corsi A, Ferrucci L, et al. New aspects of the insulin resistance syndrome: impact in haematological parameters. *Diabetologia*. 2001;44(10):1232-7.
12. Bastard JP, Piéroni L. Plasma plasminogen activator inhibitor 1, insulin resistance and android obesity. *Biomed Pharmacother*. 1999;53(10):455-61.
13. Bastard JP, Piéroni L, Hainque B. Relationship between plasma plasminogen activator inhibitor 1 and insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16(3):192-201.
14. Beltowski J. Adiponectin and resistin: new hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit*. 2003;9(2):RA55-61.
15. Betteridge DJ, DeFronzo RA, Chilton RJ. PROactive: time for a critical appraisal. *Eur Heart J*. 2008;29(8):969-83.
16. Bonadeo J, Vogt J, Chielle E. Avaliação da concentração sérica de resistina em obesos adultos jovens: um estudo transversal. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*. 2015;54(9):265-71.
17. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2002;112(4):298-304.
18. Caglayan E, Blaschke F, Takata Y, Hsueh WA. Metabolic syndrome-interdependence of the cardiovascular and metabolic pathways. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5(2):135-42.
19. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8(6):1245-55.
20. Christou GA, Katsiki N, Blundell J, Fruhbeck G, Kiortsis DN. Semaglutide as a promising antiobesity drug. *Obes Rev*. 2019.
21. Cigolini M, Targher G, Agostino G, Tonello M, Muggeo M, De Sandre G. Liver steatosis and its relation to plasma haemostatic factors in apparently healthy men: role of the metabolic syndrome. *Thromb Haemost*. 1996;76(1):69-73.
22. Deedwania PC, Volkova N. Current treatment options for the metabolic syndrome. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2005;7(1):61-74.
23. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1104-15.
24. 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.
25. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365(9468):1415-28.
26. Engeli S, Schling P, Gozzelniak K, Boschmann M, Janke J, Ailhaud G, et al. The adipose-tissue renin- angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol*. 2003;35(6):807-25.
27. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
28. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afune Neto A et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol* 2017;109(2 Supl 1):1-76.
29. Filippatos TD, Kiortsis DN, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Elisaf MS. A review of the metabolic effects of sibutramine. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(3):457-68.
30. Folli F, Pontiroli AE, Schwesinger WH. Metabolic aspects of bariatric surgery. *Med Clin North Am*. 2007;91(3):393-414, x.
31. Francis GA, Annicotte JS, Auwerx J. PPAR agonists in the treatment of atherosclerosis. *Curr Opin Pharmacol*. 2003;3(2):186-91.

32. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwierts ML, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9774):1311-52.
33. Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: pathophysiology and management. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(1):69-84.
34. Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, De Ferrari GM, Park JG, Murphy SA, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Achieving Very Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol: A Prespecified Analysis of the IMPROVE-IT Trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2(5):547-55.
35. Granberry MC, Fonseca VA. Cardiovascular risk factors associated with insulin resistance: effects of oral anti-diabetic agents. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5(3):201-9.
36. Haddock CK, Poston WS, Dill PL, Foreyt JP, Ericsson M. Pharmacotherapy for obesity: a quantitative analysis of four decades of published randomized clinical trials. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(2):262-73.
37. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145-53.
38. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*. 2004;164(10):1066-76.
39. International Diabetes Federation [Internet]. IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Available from: <http://www.idf.org/metabolic-syndrome>.
40. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24(4):683-9.
41. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-20.
42. James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LJ, Maggioni AP, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med*. 2010;363(10):905-17. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S102-38.
43. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e1369.
44. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014:943162.
45. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langset G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2015;36(43):2996-3003.
46. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1321-31.
47. Kreisberg RA, Oberman A. Lipids and atherosclerosis: lessons learned from randomized controlled trials of lipid lowering and other relevant studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):423-37.
48. Krejs GJ. Metabolic benefits associated with sibutramine therapy. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26 Suppl 4:S34-7.
49. Kuller LH. Metformin use among individuals at risk for type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2012 Jun;12(3):265-73.
50. Kullo IJ, Cassidy AE, Peyer PA, Turner ST, Sheedy PF 2nd, Bielak LF. Association between metabolic syndrome and subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic adults. *Am J Cardiol*. 2004;94(12):1554-8.
51. Kurtz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2004;22(12):2253-61.
52. Lakka HM, Laakonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288(21):2709-16.
53. Lester JW, Fernandes AW. Pioglitazone in a subgroup of patients with type 2 diabetes meeting the criteria for metabolic syndrome. *Int J Clin Pract*. 2005;59(2):134-42.
54. Lind M. Incretin therapy and its effect on body weight in patients with diabetes. *Prim Care Diabetes*. 2012;6(3):187-91.
55. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44.

56. Masmiquel L, Leiter LA, Vidal J, Bain S, Petrie J, Franek E et al. LEADER 5: prevalence and cardiometabolic impact of obesity in cardiovascular high-risk patients with type 2 diabetes mellitus: baseline global data from the LEADER trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15:29.
57. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(1):29-33.
58. Mavri A, Alessi MC, Juhan-Vague I. Hypofibrinolysis in the insulin resistance syndrome: implications in cardiovascular diseases. *J Intern Med.* 2004;255(4):448-56.
59. McCarty MF. Hyperinsulinemia may boost both hematocrit and iron absorption by up-regulating activity of hypoxia-inducible factor-1alpha. *Med Hypotheses.* 2003;61(5-6):567-73.
60. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Heiss G, Golden SH, Duncan BB, et al. Prevalence of coronary heart disease and carotid arterial thickening in patients with the metabolic syndrome (The ARIC Study). *Am J Cardiol.* 2004;94(10):1249-54.
61. Moreira RO, Ellinger VCM. Alterações hematológicas e da coagulação na síndrome metabólica. In: Matos AFG, editor. *Síndrome metabólica.* São Paulo: Atheneu; 2005.
62. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(14):1113-32.
63. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57.
64. Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest.* 2004;113(11):1582-88.
65. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Kim C, et al. Efficacy of pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2004;164(13):1395-404.
66. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, Fidler MC, Sanchez M, Zhang J, et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(7):1426-36.
67. Olijhoek JK, van der Graaf Y, Banga JD, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FL, et al. The metabolic syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J.* 2004;25(4):342-8.
68. Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, Hanley AJ, Fortmann SP, Haffner SM, et al. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care.* 2004;27(3):788-93.
69. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):275-86.
70. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet.* 2012;380(9841):565-71.
71. Rizzo M, Berneis K. Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment. *QJM.* 2006;99(1):1-14.
72. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ, et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285(12):1585-91.
73. Smith JD, Borel AL, Nazare JA, Haffner SM, Balkau B, Ross R, et al. Visceral adipose tissue indicates the severity of cardiometabolic risk in patients with and without type 2 diabetes: results from the INSPIRE ME IAA study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1517-25.
74. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med.* 2010;363(3):245-56.
75. Snijder MB, Dekker JM, Visser M, Bouter LM, Stehouwer CD, Kostense PJ, et al. Associations of hip and thigh circumferences independent of waist circumferences with the incidence of type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(5):1192-7.
76. Tenkanen L, Mänttari M, Manninen V. Some coronary risk factors related to the insulin resistance syndrome and treatment with gemfibrozil. Experience from the Helsinki Heart Study. *Circulation.* 1995;92(7):1779-85.
77. Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Turco M, Miller M, Weissman NJ, et al. The ARBITER 6-HALTS Trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis): final results and the impact of medication adherence, dose, and treatment duration. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(24):2721-6.

78. Wang Q, Chair SY, Wong EM, Li X, Liu M, Zhang Y. Comparing the predictive abilities of different metabolic syndrome definitions for acute coronary syndrome: a case-control study in Chinese adults. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014;12(7):390-6.
79. Whelton PK, Williams B. The 2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension and 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guidelines: More Similar Than Different. *JAMA*. 2018;320(17):1749-50.
80. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57.
81. 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. Department of Non Communicable Disease Surveillance, WHO: Geneva; 1999.
82. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2013;101(4 Suppl1).
83. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.

2019 © Clannad Editora Científica. Todos os direitos reservados.



## Capítulo 18

# Síndrome metabólica e doenças aterotrombóticas

Wellington Santana da Silva Jr  
Ivan C. Cruz  
Alexander K. Benchimol  
Érika P. Guedes  
Rodrigo O. Moreira

### Introdução

A redução na biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) no ambiente periendotelial caracteriza a disfunção endotelial, um dos eventos mais precoces no desenvolvimento da aterosclerose. A ocorrência de comprometimento precoce da função endotelial em indivíduos com síndrome metabólica (SM) sugere a existência de mecanismos fisiopatológicos comuns e reforça a possibilidade de uma relação causal entre resistência à insulina (RI) e disfunção endotelial. Distribuição desfavorável de gordura corporal, dislipidemia aterogênica, estresse oxidativo, aumento dos níveis pressóricos, mudança no padrão de adipocinas, inflamação e hipercoagulabilidade são outros elementos da fisiopatologia da SM que explicam a sua associação com as doenças aterotrombóticas. Esse conjunto de alterações metabólicas, ocorrendo em um indivíduo, parece conferir-lhe um risco cardiovascular maior do que a soma dos riscos associados a cada uma dessas alterações isoladamente.

Aproximadamente 30 a 40% dos pacientes com síndrome coronariana aguda apresentam SM e/ou diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). Entre aqueles que sofreram infarto agudo do miocárdio (IAM), a presença de SM e DM2 acarreta um risco substancialmente elevado para um novo evento aterotrombótico. Além disso, assim como ocorre com as doenças aterotrombóticas, a prevalência da SM aumenta com o envelhecimento – até a sexta década de vida, predomina na população masculina; a partir de então, as mulheres passam a apresentar maior prevalência. Essa mudança de padrão em idades mais avançadas pode ser decorrente do chamado “efeito do sobrevivente”, uma vez que a maior proporção de SM em homens mais jovens pode determinar maior risco para óbito por doenças aterotrombóticas em idades mais precoces nessa população. Dessa forma, a SM apresenta-se como preditora de eventos cardiovasculares, e o melhor conhecimento da sua fisiopatologia é fundamental para o aprimoramento de estratégias visando à redução do risco cardiometabólico.



Fisiopatologia da aterotrombose associada à síndrome metabólica

**O papel pró-aterogênico da adiposidade na síndrome metabólica: foco na distribuição de gordura corporal**

O papel da adiposidade relacionada à SM como fator de risco para doenças aterotrombóticas deve ser avaliado criteriosamente, considerando que a distribuição da gordura corporal parece ser mais relevante do que a quantidade global de gordura na determinação desse risco. Essa é a provável explicação para os resultados dos estudos epidemiológicos que demonstraram correlações inversas entre índice de massa corporal (IMC) e eventos cardiovasculares e/ou mortalidade, o que ficou conhecido como “paradoxo da obesidade”. Esse aparente paradoxo se desfaz com medidas que avaliam a centralização (circunferência da cintura abdominal) ou a distribuição (relação cintura-quadril) de gordura, demonstrando não apenas que a adiposidade visceral está claramente relacionada ao aumento do risco cardiovascular e à mortalidade, mas também que a adiposidade subcutânea se associa à proteção cardiometabólica.

A relação entre os tipos de tecido adiposo e as suas respectivas funções pode ser compreendida a partir da chamada “teoria da expansibilidade da gordura subcutânea” (Figura 18.1). A expansão do tecido adiposo subcutâneo, notadamente o da região gluteofemoral, associa-se a menores concentrações de ácidos graxos livres (AGL) circulantes (proteção contra a lipotoxicidade) e a um melhor perfil de adipocinas, levando, conseqüentemente, à melhora da sensibilidade à insulina e do metabolismo lipídico. Por isso, não é incomum na prática clínica a identificação dos chamados “obesos metabolicamente magros”, ou seja, indivíduos obesos, com predomínio de gordura na região gluteofemoral, sem outras alterações que caracterizem o espectro da SM. Esse fenótipo tem sido associado a menor mortalidade, inclusive em pacientes com história prévia de evento cardiovascular.

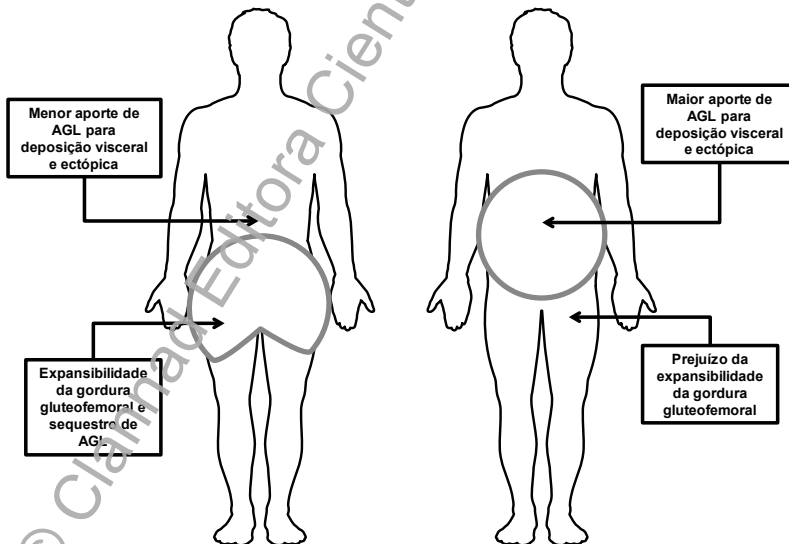


Figura 18.1. Teoria da expansibilidade da gordura subcutânea. A expansão da gordura subcutânea gluteofemoral previne a deposição visceral e ectópica de ácidos graxos. O prejuízo à expansão favorece a adiposidade visceral e as doenças cardiometabólicas  
AGL: ácidos graxos livres.

A capacidade de expandir o tecido adiposo subcutâneo diante de um maior aporte calórico dietético é limitada por fatores genéticos e ambientais, e, infelizmente, alguns indivíduos apresentam essa capacidade seriamente comprometida. A redução da expansibilidade da gordura gluteofemoral acarreta maior aporte de ácidos graxos para outros tecidos, promovendo RI, dislipidemia aterogênica e outros fatores de risco para as doenças aterotrombóticas. O curioso é que os riscos associados à piora dos índices de distribuição de gordura se dão mesmo nas pessoas de peso normal, constituindo os chamados “indivíduos de peso normal metabolicamente obesos”, um fenótipo reconhecidamente pró-aterogênico.

### ***Resistência à insulina e doenças aterotrombóticas: prejuízo aos efeitos endoteliais da insulina***

A RI é clinicamente definida como a inabilidade de uma quantidade conhecida de insulina (exógena ou endógena) de aumentar a captação e a utilização de glicose em um determinado indivíduo como o faria na população normal. É um componente fisiopatológico essencial para o desenvolvimento da SM, também conhecida como síndrome de resistência à insulina.

A insulina exerce efeitos vasculares a partir da ligação ao seu receptor tirosina-quinase no endotélio, promovendo a fosforilação e a ativação do substrato-1 do receptor de insulina (IRS-1). Este, por sua vez, ativa a chamada via metabólica da insulina ou via da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K). A PI3K promove a geração do fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato e a fosforilação e ativação da quinase-1 dependente de fosfatidilinositol (PDK1). Ambas as substâncias são capazes de fosforilar e ativar a Akt, a qual estimula a atividade da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e, conseqüentemente, a produção de NO. Por esse mecanismo, a insulina pode promover recrutamento capilar e aumento do fluxo sanguíneo para áreas específicas, o que fisiologicamente funciona como um elo entre as ações hemodinâmicas e metabólicas desse hormônio.

Por outro lado, a insulina também é capaz de estimular, nas células endoteliais, a expressão do gene da endotelina-1 (ET-1), um potente vasoconstritor. A vasoconstrição mediada pela insulina ocorre apenas quando a eNOS ou a PI3K se encontram inibidas, o que se dá na vigência de RI.

A RI promove a ativação preferencial da via mitogênica da insulina ou via da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) em detrimento da via metabólica. Conseqüentemente, ocorrem o comprometimento da produção de NO e o favorecimento da produção de ET-1 e das respostas vasoconstritoras, inflamatórias e mitogênicas na parede vascular, o que pode contribuir para o surgimento de doenças aterotrombóticas (Figura 18.2).

Contribuintes adicionais para a RI incluem anormalidades na secreção de insulina e na sinalização do receptor insulínico, comprometimento da disposição de glicose, mudanças no padrão de secreção de adipocinas e aumento de citocinas pró-inflamatórias.

Em suma, a insulina apresenta ações hemodinâmicas, embora de pequena magnitude em comparação às suas ações metabólicas. Entretanto, ambas as ações se encontram acopladas de maneira tal que a disfunção endotelial pode provocar RI, assim como esta pode agravar a disfunção endotelial.

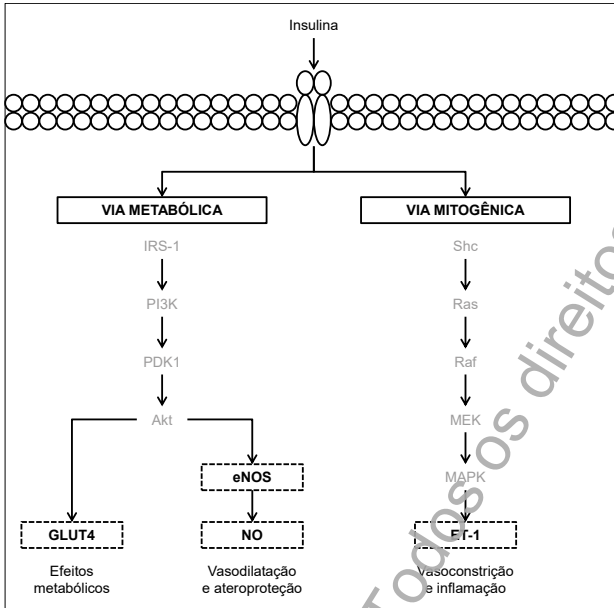


Figura 18.2. Vias de sinalização intracelular da insulina e seus efeitos metabólicos e endoteliais. Em condições de resistência à insulina, há favorecimento da via mitogênica em detrimento da via metabólica e da produção de óxido nítrico pelo endotélio. IRS-1, substrato-1 do receptor de insulina; PI3K, fosfatidilinositol 3-quinase; PDK1, proteína quinase-1 dependente da PI3K; GLUT4, transportador de glicose tipo 4; eNOS, óxido nítrico sintase endotelial; NO, óxido nítrico; MEK, quinase ativadora da MAPK; MAPK, proteína quinase ativada por mitógeno; ET-1, endotelina-1. Adaptada de Kim JA, 2006.

### Hiperglicemia, estresse oxidativo e disfunção endotelial

A relação entre RI e o comprometimento da tolerância à glicose já é bem documentada. Para compensar os defeitos na atividade insulínica, a secreção de insulina e/ou seu *clearance* precisam ser modificados a fim de sustentarem a normoglicemia. Logo, a falha desses mecanismos resulta em hiperglicemia.

A hiperglicemia compromete as ações vasculares da insulina mediante múltiplos mecanismos celulares e bioquímicos, que compreendem o aumento do estresse oxidativo e do fluxo nas vias biossintéticas dos polióis e da hexosamina, a formação dos produtos finais de glicação avançada (AGE) e a ativação do diacilglicerol e da proteína quinase C (PKC). A glicemia elevada também diminui a ativação da Akt e da eNOS, bem como aumenta a geração de espécies reativas de oxigênio (ERO). Estas, por sua vez, diminuem a biodisponibilidade do NO, reduzem os níveis intracelulares de tetraidrobiopterina e promovem a geração de superóxido pela eNOS, caracterizando o estresse oxidativo. As ERO também ativam a PKC- $\alpha$ , PKC- $\beta$  e PKC- $\delta$ , levando à diminuição da expressão da eNOS e ao aumento da expressão de ET-1 no endotélio.

O aumento do fluxo na via biossintética da hexosamina é outro mecanismo pelo qual a hiperglicemia compromete os efeitos vasculares da insulina. A glutamina:frutose-6-fosfato aminotransferase (GFAT) é a enzima limitante dessa via. A diminuição da ex-

pressão da GFAT está associada à reversão do comprometimento da atividade da eNOS secundária à hiperglicemia.

A formação dos AGE é estimulada pela hiperglicemia e pelo estresse oxidativo. Por meio da sua ligação a receptores específicos, os AGE também são capazes de promover a geração de ERO, a partir da ativação da NADPH oxidase; portanto, induzem estresse oxidativo, em um círculo vicioso. Essas substâncias também inibem a via da PI3K e, logo, a ativação a Akt, reduzindo os efeitos vasculares da insulina. Mediante a ativação de NF- $\kappa$ B, favorecem a expressão da ET-1 nas células endoteliais, beneficiando a vasoconstrição e a disfunção endotelial.

### **Síndrome metabólica e dislipidemia aterogênica**

O comprometimento da expansibilidade da gordura subcutânea acarreta maior aporte de ácidos graxos para outros órgãos e tecidos, incluindo o tecido adiposo visceral e o fígado. Na presença de RI, o adipócito visceral torna-se mais sensível às ações lipolíticas dos glicocorticoides e das catecolaminas, aumentando ainda mais a liberação de ácidos graxos no sistema porta. Esse excesso de ácidos graxos serve de substrato para a síntese hepática de triglicerídeos e de partículas de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) ricas em triglicerídeos. Além disso, a resistência hepática à insulina também compromete o efeito inibitório desse hormônio sobre a secreção das partículas de VLDL, resultando na hipertrigliceridemia típica da SM.

Em vigência de hipertrigliceridemia, a proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP) promove a troca de triglicerídeos por colesterol esterificado entre as partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e de VLDL, bem como entre as partículas de VLDL e de lipoproteínas de alta densidade (HDL). Isso acarreta modificações nas partículas de LDL, que se tornam pequenas e densas, bem como o surgimento de partículas de HDL ricas em triglicerídeos, mas depletadas de colesterol, as quais são mais facilmente catabolizadas. Considerando que a própria RI já promove indiretamente uma menor produção hepática de apo A (o principal componente do HDL), o resultado final é a redução das concentrações plasmáticas de HDL.

Convém ressaltar que as partículas de LDL pequenas e densas apresentam propriedades pró-aterogênicas, como aumento do tempo na circulação, em virtude de menor *clearance* hepático; maior penetração pela barreira endotelial, acarretando maior retenção na parede arterial; e suscetibilidade aumentada à oxidação.

Em resumo, a dislipidemia da SM caracteriza-se pela combinação de hiperprodução de VLDL (apo B-100), redução do catabolismo das partículas contendo apo B e aumento do catabolismo das partículas de HDL (apo A-I), alterações diretamente relacionadas à RI. O aumento dos triglicerídeos plasmáticos e a diminuição das concentrações de colesterol HDL, acompanhados pela presença das partículas LDL pequenas e densas, compõem a chamada “dislipidemia aterogênica”, diretamente associada às doenças aterotrombóticas.

### **Síndrome metabólica e pressão arterial: a hipótese insulínica da hipertensão**

A hipertensão é um fator de risco clássico para as doenças aterotrombóticas. A fisiopatologia da hipertensão relacionada à SM é complexa e condicionada por múltiplos fatores,

listados no Quadro 18.1. O aumento do tônus simpático, a expansão de volume do fluido extracelular e a redução da biodisponibilidade do NO parecem ser a via final para onde convergem todos eles.

**Quadro 18.1.** Fatores associados ao desenvolvimento da hipertensão na síndrome metabólica

• Adiposidade visceral;
• RI;
• Modulação do sistema nervoso autônomo;
• Estresse oxidativo;
• Disfunção endotelial;
• Ativação do sistema renina-angiotensina;
• Adipocinas e mediadores inflamatórios;
• Apneia obstrutiva do sono.

Adaptado de Yanai *et al.*, 2008

A participação da insulina na regulação pressórica ocorre pelos efeitos sobre o endotélio (hemodinâmicos) e pelos efeitos sistêmicos independentes do endotélio. Como já comentado, a insulina é um hormônio antiaterogênico cujo efeito sobre o endotélio envolve a ativação da via da PI3K. Em casos de RI, a insulina perde suas propriedades antiaterogênicas; há comprometimento da via da PI3K e da síntese de NO, além do favorecimento da produção de ET-1 e das respostas vasoconstritoras na parede vascular. Portanto, é provável que o desequilíbrio entre a liberação de NO e de ET-1 esteja envolvido na fisiopatologia da hipertensão e da aterosclerose relacionada à SM. Esse mecanismo é agravado pela redução da biodisponibilidade do NO secundária à hiperglicemia e ao estresse oxidativo, condições fortemente associadas à SM.

Adicionalmente, a insulina exerce efeitos sistêmicos independentes do endotélio, conhecidos como a “hipótese insulínica da hipertensão”. A hiperinsulinemia compensatória, consequente à RI, promove maior reabsorção de sódio, favorecendo a expansão volumétrica do fluido extracelular, e aumento substancial da ativação simpática. Em conjunto, esses efeitos predis põem à hipertensão arterial.

O sistema renina-angiotensina (SRA) desempenha um papel crucial na regulação dos níveis pressóricos, ao modificar a hemodinâmica renal e a modulação do tônus vascular. O tecido adiposo visceral dispõe de toda a maquinaria enzimática envolvida no SRA. Há elevada expressão de genes relacionados à síntese de angiotensinogênio, enzima conversora da angiotensina e do receptor da angiotensina I no tecido adiposo humano. Além disso, a síntese de angiotensina II e de angiotensinogênio está aumentada em indivíduos obesos, particularmente naqueles com aumento da adiposidade visceral. A angiotensina II também é capaz de interferir na sinalização da insulina, comprometendo a síntese de NO pela via PI3K. A ativação do SRA parece contribuir, portanto, para o desenvolvimento de hipertensão na SM.

Vale ressaltar que os adipócitos também secretam fatores liberadores de mineralo-corticoides, chamados de adipogensinas ou fatores de liberação de aldosterona, os quais atuam diretamente sobre as células adrenocorticais.

As altas concentrações circulantes de AGL no sistema porta de pacientes obesos, a partir da lipólise da gordura visceral, podem participar da ativação do sistema nervoso simpático e explicar a forte associação entre adiposidade visceral e aumento do tônus adrenérgico. A adiposidade visceral também compromete a natriurese pressórica, promovendo retenção de sódio e, conseqüentemente, elevação da PA.

Finalmente, a apneia obstrutiva do sono, condição altamente prevalente em indivíduos com SM, também está associada à hiperatividade simpática e à hipertensão arterial. Disfunção barorreflexa e ativação simpática via estimulação de quimioceptores arteriais, em virtude de episódios noturnos de hipóxia e hipercapnia, parecem ser os mecanismos envolvidos.

### **Adipocinas, inflamação e disfunção vascular: evidências de uma interação adipócito-endotelial**

Indivíduos com SM apresentam mudanças típicas no perfil de adipocinas, em geral condicionadas por alterações na distribuição de gordura. Essas mudanças corroboram para o desenvolvimento de um estado pró-inflamatório e pró-aterogênico.

A adiponectina, um hormônio secretado pelos adipócitos, desempenha um papel importante na modulação do metabolismo glicídico e lipídico e, quando em baixas concentrações, mostra-se um marcador de deslaque da SM. A hipoadiponectinemia resulta em RI e DM2 e está associada à adiposidade visceral, dislipidemia e doença cardiovascular aterotrombótica.

Pacientes obesos com SM apresentam baixas concentrações de adiponectina e altas concentrações de fatores relacionados a aterotrombose, como proteína C reativa, fibrinogênio e inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1). Foi evidenciado, também, que a adiponectina apresenta relação direta com o HDL e relação inversa com trigliceridemia e marcadores de RI. Esses achados, aliados à evidência de que a adiponectina está associada à melhora da função endotelial após a utilização de glitazona em pacientes não diabéticos com SM, sugerem que uma interação adipócito-endotelial possa desempenhar um importante mecanismo de inflamação, disfunção vascular e aumento do risco cardiometabólico. No Quadro 18.2, estão listadas algumas das ações benéficas da adiponectina sobre a sensibilidade insulínica, o metabolismo lipídico e a aterogênese.

Quadro 18.2. Efeitos metabólicos da adiponectina

Fígado
• ↑ utilização de glicose;
• ↓ produção de glicose;
• ↑ sensibilidade insulínica;
• ↑ oxidação de ácidos graxos;
• ↓ inflamação.

Musculatura esquelética
• ↑ sensibilidade insulínica;
• ↑ utilização de glicose;
• ↑ oxidação de ácidos graxos;
• ↓ gordura intramiocelular.
Sistema cardiovascular
• ↓ aterosclerose;
• ↓ remodelamento cardíaco pós-infarto.
Monócitos e macrófagos
• ↓ inflamação;
• ↓ formação de células espumosas.

Adaptado de Swarbrick; Ravel, 2008

Outras adipocinas e mediadores inflamatórios oriundos do tecido adiposo visceral e, possivelmente, do tecido adiposo perivascular sugerem uma forte associação entre SM, inflamação e aterosclerose. A leptina parece constituir um elo entre a obesidade e a hiperatividade simpática. Além de seus efeitos sobre o apetite e o metabolismo, essa adipocina age nos núcleos ventromedial e dorsomedial do hipotálamo e aumenta a pressão arterial por meio da ativação do sistema nervoso simpático. As citocinas pró-inflamatórias fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) promovem um aumento na expressão das moléculas de adesão VCAM-1, ICAM-1 e E-selectina na superfície das células endoteliais *in vitro* e comprometem a dilatação venosa endotélio-dependente *in vivo*. Em culturas de células endoteliais, mediadores pró-inflamatórios se mostraram capazes de induzir a expressão da NO sintase induzível (isoforma H ou iNOS), responsável pela produção de grandes quantidades de NO com efeito citostático (não relacionado à vasodilatação), e de diminuir a expressão de enzimas do citocromo P450 (CYP), relacionadas à síntese do fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF), sabidamente associado ao relaxamento de células musculares lisas e à vasodilatação.

A PCR, um marcador sensível e objetivo de inflamação, também se mostrou indutora da expressão de moléculas de adesão, sugerindo um efeito direto pró-inflamatório em células endoteliais humanas. Entretanto, esse efeito pode ser secundário ao fato de a PCR ser também um marcador final da atividade de várias citocinas pró-inflamatórias, as quais também podem afetar a função endotelial. Curiosamente, recentemente foi demonstrado que, durante estados inflamatórios, a ativação de uma isoforma do receptor Fc $\gamma$  pela PCR compromete a ação da insulina sobre o endotélio de vasos da musculatura esquelética, causando prejuízo à oferta muscular de glicose e resistência muscular à insulina. Portanto, além de um importante marcador de risco para doenças aterotrombóticas, a PCR parece se constituir em um novo efetor relacionado à inflamação e à disfunção endotelial na fisiopatologia da SM.

### **Síndrome metabólica e hipercoagulabilidade**

A RI está relacionada a maiores concentrações de fatores pró-coagulantes (fator VII, VIII, subunidade B do fator XIII, fator de von Willebrand e fibrinogênio), ao aumento de fatores

antifibrinolíticos (PAI-1) e a uma maior agregação plaquetária. Esses elementos, associados à disfunção endotelial, determinam um estado de hipercoagulabilidade em indivíduos com SM.

O PAI-1 é um inibidor de serina endopeptidase secretado por adipócitos viscerais, pelas plaquetas e pelo endotélio vascular. É responsável por promover redução da fibrinólise e da resposta fibrinolítica à trombose, induzindo o desenvolvimento de uma trombose exagerada e persistente. Hiperglicemia, hipertrigliceridemia, aumento de AGL, PCR, interleucina-1 (IL-1), TNF- $\alpha$  e fator transformador de crescimento- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) são fatores que estimulam a liberação do PAI-1, e seus níveis séricos encontram-se expressivamente aumentados em pacientes com obesidade central e RI.

Ainda é incerta a relação causal entre hipercoagulabilidade e o desenvolvimento da aterosclerose, bem como ainda não há estudos que comprovem a participação ativa do estado pró-trombótico em eventos cardiovasculares agudos. Talvez, a presença de fatores pró-coagulantes e antifibrinolíticos não seja essencial na patogênese da aterosclerose, mas contribua para o agravamento dos eventos aterotrombóticos.

A Figura 18.3 representa um resumo dos principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da SM e sua relação com a aterosclerose.

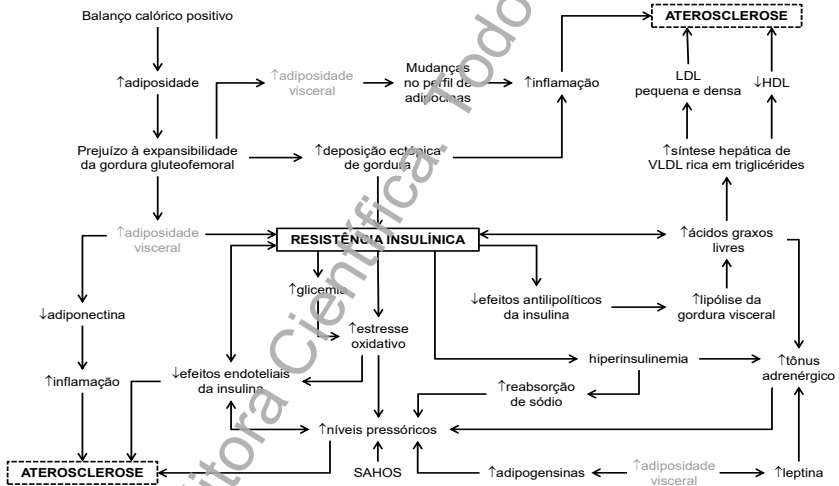


Figura 18.3. Fisiopatologia da síndrome metabólica e sua relação com a aterosclerose  
 VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; SAHOS: síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono.

## Conclusões

A SM apresenta íntima relação fisiopatológica com as doenças aterotrombóticas. A distribuição desfavorável de gordura corporal típica dos pacientes com essa síndrome promove mudanças no padrão de adipocinas e RI, resultando em hiperglicemia, dislipidemia aterogênica e aumento dos níveis pressóricos. Esses fatores de risco desencadeiam e/ou são agravados por estresse oxidativo, disfunção endotelial, inflamação e hipercoagulabilidade, atuando sinergicamente na promoção de eventos cardiovasculares. O reconhecimento dessa fisiopatologia é fundamental para o aprimoramento de estratégias visando à redução de risco cardiometabólico.



## Bibliografia recomendada

1. Aguilar D, Fisher MR, O'Connor CM, Dunne MW, Muhlestein JB, Yao L, et al. Metabolic syndrome, C-reactive protein, and prognosis in patients with established coronary artery disease. *Am Heart J*. 2006;152(2):295-304.
2. Angerås O, Albertsson P, Karason K, Råmunddal T, Matejka G, James S, et al. Evidence for obesity paradox in patients with acute coronary syndromes: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *Eur Heart J*. 2013;34(5):345-53.
3. Bahia L, Aguiar LG, Villela N, Bottino D, Godoy-Matos AF, Geloneze B, et al. Adiponectin is associated with improvement of endothelial function after rosiglitazone treatment in non-diabetic individuals with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2007;195(1):138-46.
4. Bahia L, Aguiar LG, Villela N, Bottino D, Godoy-Matos AF, Geloneze B, et al. Relationship between adipokines, inflammation, and vascular reactivity in lean controls and obese subjects with metabolic syndrome. *Clinics (Sao Paulo)*. 2006;61(5):433-40.
5. Bhagat K, Vallance P. Inflammatory cytokines impair endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. *Circulation*. 1997;96(9):3042-7.
6. Boyer NM, Laskey WK, Cox M, Hernandez AF, Peterson ED, Bhatt DL, et al. Trends in clinical, demographic, and biochemical characteristics of patients with acute myocardial infarction from 2003 to 2008: a report from the American Heart Association Get With the Guidelines Coronary Artery Disease Program. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(4):e001206.
7. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615-25.
8. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care*. 2003;26(8):2442-50.
9. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2008;29(7):777-822.
10. Correia ML, Haynes WG. Obesity-related hypertension: is there a role for selective leptin resistance? *Curr Hypertens Rep*. 2004;6(3):230-5.
11. Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, Carter RE, Hodge DO, Kragelund C, et al. Combining body mass index with measures of central obesity in the assessment of mortality in subjects with coronary disease: role of "normal weight central obesity". *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(5):553-60.
12. Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, Kragelund C, Kanaya AM, Zeller M, et al. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(19):1877-86.
13. Deedwania P, Barter P, Carmena R, Fruchart JC, Grundy SM, Haffner S, et al. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet*. 2006;368(9539):919-28.
14. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365(9468):1415-28.
15. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114(12):1752-61.
16. Grandl G, Wolfrum C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. *Semin Immunopathol*. 2018;40(2):215-24.
17. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2595-600.
18. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev*. 2010;11(1):11-8.
19. Incalza MA, D'Orta R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol*. 2018;100:1-13.
20. Kessler P, Popp R, Busse R, Schini-Kerth VB. Proinflammatory mediators chronically downregulate the formation of the endothelium-derived hyperpolarizing factor in arteries via a nitric oxide/cyclic GMP-dependent mechanism. *Circulation*. 1999;99(14):1878-84.
21. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006;113(15):1888-904.

22. Kohler HP. Insulin resistance syndrome: interaction with coagulation and fibrinolysis. *Swiss Med Wkly*. 2002;132(19-20):241-52.
23. Kolovou G, Anagnostopoulou K, Cokkinos D. Pathophysiology of dyslipidaemia in the metabolic syndrome. *Postgrad Med J*. 2005;81(956):358-366.
24. Krug AW, Ehrhart-Bornstein M. Newly discovered endocrine functions of white adipose tissue: possible relevance in obesity-related diseases. *Cell Mol Life Sci*. 2005;62(12):1359-62.
25. Krychtiuk KA, Kastl SP, Speidl WS, Wojta J. Inflammation and coagulation in atherosclerosis. *Hamostaseologie*. 2013;33(4):269-82.
26. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109 Suppl 2:S135-48.
27. Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(6):949-59.
28. Marui N, Offermann MK, Swerlick R, Kunsch C, Rosen CA, Ahmad M, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) gene transcription and expression are regulated through an antioxidant-sensitive mechanism in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest*. 1993;92(4):1866-74.
29. Mauvais-Jarvis F. Novel link between inflammation, endothelial dysfunction, and muscle insulin resistance. *Diabetes*. 2013;62(3):688-90.
30. Mendizábal Y, Llorens S, Nava E. Hypertension in metabolic syndrome: vascular pathophysiology. *Int J Hypertens*. 2013;2013:230868.
31. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Cardiovascular actions of insulin. *Endocr Rev*. 2007;28(5):463-91.
32. Natali A, Ferrannini E. Endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(6):1559-63.
33. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000;102(18):2165-8.
34. Rizzo M, Kotur-Stevuljevic J, Berneis K, Spinaz G, Rim GB, Jelic-Ivanovic Z, et al. Atherogenic dyslipidemia and oxidative stress: a new look. *Transl Res*. 2009;153(5):217-23.
35. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet*. 2006;368(9536):666-78.
36. Schneider DJ. Abnormalities of coagulation, platelet function, and fibrinolysis associated with syndromes of insulin resistance. *Coron Artery Dis*. 2005;16(8):473-6.
37. Schwartz GG, Olsson AG, Szarek M, Sasiela WJ. Relation of characteristics of metabolic syndrome to short-term prognosis and effects of intensive statin therapy after acute coronary syndrome: an analysis of the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) trial. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2508-13.
38. Stenvinkel P. Endothelial dysfunction and inflammation-is there a link? *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(10):1968-71.
39. Swarbrick MM, Havel PJ. Physiological, pharmacological, and nutritional regulation of circulating adiponectin concentrations in humans. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008;6(2):87-102.
40. Thaman RG, Arora GP. Metabolic syndrome: definition and pathophysiology – the discussion goes on! *J Phys Pharm Adv*. 2013;3(3):48-56.
41. Varghese JF, Patel R, Yadav UCS. Novel insights in the metabolic syndrome-induced oxidative stress and inflammation-mediated atherosclerosis. *Curr Cardiol Rev*. 2018;14(1):4-14.
42. Wautier MP, Chappay O, Corda S, Stern DM, Schmidt AM, Wautier JL. Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280(5):E685-94.
43. Yanai H, Tomono Y, Ito K, Furutani N, Yoshida H, Tada N. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. *Nutr J*. 2008;7:10.
44. Zeller M, Steg PG, Ravisy J, Laurent Y, Janin-Manificat L, L'Huillier I, et al. Prevalence and impact of metabolic syndrome on hospital outcomes in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2005;165(10):1192-8.



## Capítulo 19

# Aspectos epidemiológicos da doença cardiovascular no diabetes *mellitus*

Bianca de Almeida Pititto

Marilía Izar Helfenstein Fonseca

Sandra Roberta Gouvea Ferreira Vivolo

### Introdução

A doença cardiovascular aterosclerótica (DCV) e o diabetes *mellitus* (DM) são doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) que estão entre as 15 principais morbidades com impacto na saúde mundial. A doença da artéria coronária (DAC) é líder entre as causas de anos de vida perdidos por incapacidade, o acidente vascular cerebral (AVC) ocupa a 3ª posição, e o DM a 14ª. As manifestações da DCV são causas importantes de morte em populações, sobretudo em indivíduos com DM. Estes, comparados à população geral, apresentam risco 3 a 4 vezes maior de sofrer evento cardiovascular e o dobro do risco de morrer devido a esse evento.

Dados nacionais e internacionais têm revelado declínio na mortalidade por DCV (IBGE/DATASUS). Essa tendência tem sido atribuída ao melhor controle de certos fatores de risco, como o tabagismo, a hipertensão e a dislipidemia. Porém, estratégias para controlar outros fatores, como a obesidade e o DM, têm falhado, e discretas reduções na mortalidade de origem cardiovascular foram observadas em indivíduos com DM quando o controle intensivo da doença foi instituído em estágios mais precoces da sua história natural.

A incidência e a prevalência crescentes de DM na população mundial são atribuídas ao envelhecimento populacional, aos avanços no tratamento da doença e, principalmente, ao estilo de vida atual, caracterizado por baixa atividade física e hábitos alimentares inadequados, os quais predis põem ao acúmulo de gordura corporal. Os dados da prevalência crescente de excesso de peso no mundo e no Brasil corroboram essa hipótese. A consequência direta da maior longevidade de indivíduos com esse quadro clínico é o risco elevado para eventos cardiovasculares.

### Epidemiologia

À semelhança de outros países, no Brasil as DCNT são responsáveis por quase 2/3 das causas de mortes, sendo que o DM representa 5,2% destas. Além disso, o DM representa importante fator de risco para DCV, as quais respondem por 31,3% dos óbitos no país.

A relevância do DM como carga de doença, ou seja, seu impacto na mortalidade e morbidade que afetam a qualidade de vida dos portadores, pode ser expressa por meio dos Disability-Adjusted Life Years (DALY ou anos de vida perdidos ajustados por incapacidade). Observou-se que, em 2008, tal doença apresentou taxa de 9,2 por mil habitantes, figurando entre as 10 principais causas de DALY (a 3ª em mulheres e a 6ª em homens), superada pelo grupo das doenças infecciosas e parasitárias, neuropsiquiátricas e cardiovasculares. Ressalte-se que, nesse cenário, o DM como única entidade está sendo comparado a grupos de doenças, denotando sua grande importância. Mais recentemente, o Global Burden of Disease (GBD 2016) reforçou o papel deletério da hiperglicemia nos DALY e apontou o DM como a 7ª causa de Years of Life Lost (YLL ou anos de vida perdidos) e a 11ª causa de Years Lived with Disability (YLD ou anos de vida vividos com incapacidade) no Brasil. Além do dano à saúde, o impacto negativo em produtividade, renda e custos financeiros à sociedade põe em risco o desenvolvimento socioeconômico do país.

Em saúde pública, a relevância do DM também pode ser avaliada considerando-se as estimativas do número de indivíduos afetados. Em termos mundiais, 135 milhões de pessoas apresentavam DM em 1995, que passou a cerca de 425 milhões em 2017; projeta-se que esse número se elevará para cerca de 629 milhões até 2045, sendo que 2/3 serão habitantes de países em desenvolvimento. Assim, grande número de procedimentos diagnósticos e terapêuticos dirigidos às complicações crônicas, hospitalizações, absenteísmo e invalidez elevará substancialmente os custos diretos e indiretos da assistência à população diabética.

Dados brasileiros sobre prevalência de DM representativos da população de 9 capitais datam de 1992. Estimou-se que, em média, 7,6% dos brasileiros entre 30 e 69 anos de idade apresentavam DM, que incidia igualmente nos dois sexos, mas que aumentava com a idade e a adiposidade corporal. As maiores taxas foram observadas em cidades como São Paulo e Porto Alegre, sugerindo o papel da urbanização e da industrialização na patogênese do DM2. Achado relevante foi o de que cerca da metade dos indivíduos diagnosticados diabéticos desconhecia sua condição, o que significa que os serviços de saúde têm diagnosticado casos de DM tardiamente, dificultando o sucesso do tratamento em termos de prevenção das complicações crônicas.

Uma estimativa sobre a prevalência de DM no Brasil foi feita pelo sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), implantado em 2006 em 27 capitais. Em 2016, 8,9% dos entrevistados  $\geq$  18 anos referiram ter DM; as cifras aumentam com a idade, chegando a 27,2% naqueles com mais de 64 anos, e diminuem quanto maior a escolaridade – 16,5% em quem estudou de 0 a 8 anos e 4,6% no grupo com escolaridade maior do que 12 anos (Vigitel, 2016). Essa pesquisa relatou, ainda, prevalência de 25,7% de hipertensão arterial com cifras crescentes com o envelhecimento e decrescentes com a escolaridade. Considerando o papel do DM e da hipertensão arterial na aterogênese, a consequência esperada para esse cenário é de alta prevalência de DCV na nossa população. Análises dos dados de 2006 a 2016 revelaram que o número de brasileiros com DM aumentou 61,8%.

Os estudos de Framingham já chamavam atenção para o fato de o DM dobrar o risco de DCV em homens e triplicar em mulheres. Posteriormente, o Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) comprovou esse achado em indivíduos diabéticos na presença de outros fatores de risco associados. De fato, a exposição crônica à hiperglicemia causa danos significativos ao sistema circulatório. No Brasil, um estudo de base populacional envolvendo dados de 1.000 indivíduos com DM analisou a frequência de complicações vasculares crônicas do DM.

Constatou-se que 29% apresentavam pelo menos uma complicação microvascular, 17% pelo menos uma complicação macrovascular, e 16% pelo menos uma microvascular e uma macrovascular. Cerca de 70% reportavam DAC, sendo que grande parte deles também apresentava hipertensão arterial (80%) e hipercolesterolemia (70%). Outros autores relataram que cerca de 13% dos indivíduos diabéticos acima de 65 anos tiveram AVC e que o DM aumenta o risco de doença arterial periférica (DAP) em 2 a 4 vezes.

A elevação de risco conferido pelo DM levou investigadores a considerar seu nível de risco como equivalente coronariano, com base na constatação de que a presença de DM aumentava o risco de evento coronariano de forma similar à daqueles indivíduos não diabéticos com IAM prévio. Foi verificada igual incidência de IAM em 7 anos (20%) no grupo sem DM mas com evento prévio, comparado ao grupo de indivíduos com DM sem evento prévio. Estudos subsequentes relataram resultados controversos. O INTERHEART mostrou que o risco populacional de IAM atribuível ao DM foi de cerca de 10%, considerando-se diferentes regiões geográficas e etnias. Metanálise revelou que indivíduos com DM sem IAM prévio apresentavam risco 43% menor do que aqueles com IAM prévio, mas sem diagnóstico de DM. Hoje, aceita-se que a condição diabética aumenta sobremaneira esse risco, devido em grande parte à sua associação a outros fatores de risco. Essa combinação é mais importante do que a hiperglicemia isoladamente.

É reconhecida maior importância do efeito da hiperglicemia nas complicações microvasculares; cada aumento de um ponto percentual da hemoglobina glicada (HbA1c) eleva em 70% o risco de retinopatia, 20% o de proteinúria e 10% o de complicações macrovasculares. Apesar disso, 70% das mortes em diabéticos são decorrentes de eventos cardiovasculares. Metanálise que avaliou o impacto da HbA1c na DCV em indivíduos diabéticos mostrou que, no DM1, cada ponto percentual de aumento nesse parâmetro elevava o risco relativo em 15% para DAC e em 32% para DAP. No DM2, o risco relativo foi de 1,18 para uma composição de desfechos cardiovasculares e cerebrovasculares e de 1,28 para a DAP.

O impacto do DM na saúde do indivíduo, particularmente em relação aos eventos cardiovasculares, repercute em altos custos econômicos para os sistemas de saúde. O controle medicamentoso diante da concomitância do DM e da DCV já exige um arsenal terapêutico grande, dispendioso e que dura a vida toda. Há, ainda, procedimentos diagnósticos visando à prevenção secundária. A complexidade e a gravidade do quadro, associadas à irregularidade na adesão ao tratamento, podem requerer hospitalizações e intervenções de alto custo, como cateterismo cardíaco, angioplastia, *bypass*, transplante, entre outros. Também devem ser contabilizados como custos indiretos aqueles relacionados ao absenteísmo, aposentadorias precoces e mesmo a mortalidade prematura. No Brasil, o custo do tratamento e acompanhamento do DM2 em 2015 foi de US\$ 22 bilhões, com projeção de US\$ 29 bilhões para 2040. Calcula-se, ainda, que os gastos com saúde de indivíduos com DM sejam de 2 a 3 vezes maiores do que daqueles sem a doença. A estimativa mundial do gasto anual de um indivíduo para o controle do DM em 2015 foi de US\$ 1.622 a US\$ 2.886. Estimativas brasileiras sobre despesas com o tratamento ambulatorial de indivíduos com DM no Sistema Único de Saúde foram da ordem de US\$ 2.108 por indivíduo, dos quais US\$ 1.335 (63,3%) são custos diretos. Os custos aumentavam de acordo com a duração do DM, e a presença de complicações macrovasculares implica maiores gastos com a saúde, tanto de forma direta como indireta. Estudos internacionais sobre custos do DM que consideraram gastos com hospitalizações revelaram que cerca de metade dos recursos é empregada em inter-

nações decorrentes da doença e/ou de suas complicações. No Brasil, entre 1999 e 2001, as taxas de internação devido ao DM (49,3/104) eram expressivas, representando 2,2% do recurso financeiro disponibilizado para o Ministério da Saúde no período; dados do IBGE/DATASUS apontam que as taxas de internação permaneceram estáveis na última década.

## Fatores de risco cardiovascular e marcadores de aterogênese

Diante desse quadro alarmante sobre a DCV e o DM no mundo, tem-se buscado compreender fatores determinantes, na tentativa de minimizar a progressão dessa epidemia. O Framingham Heart Study definiu os fatores de risco clássicos como sendo DM, hipertensão arterial, hipercolesterolemia, tabagismo, além de fatores de risco não modificáveis, como idade, sexo masculino e história familiar de DCV. Uma vez com DM, o indivíduo apresenta comumente uma agregação desses fatores, situação denominada síndrome metabólica.

Dentre os fatores de risco associados ao DM, a obesidade apresenta papel-chave no desenvolvimento da resistência à insulina e está associada a fatores como dieta inadequada e sedentarismo. Em particular, o acúmulo de gordura visceral gera mecanismos pró-inflamatórios que deterioram a sensibilidade à insulina. No Brasil, a Pesquisa de Orçamentos Familiares revela que a frequência de excesso de peso aumentou consideravelmente ao longo dos anos, em ambos os sexos. Segundo dados do Vigitel de 2016, 53,8% dos brasileiros adultos relatam sobrepeso, condição mais prevalente em homens (57,7%), do que em mulheres (50,5%). Esse quadro ocorre em paralelo à observação de hábitos de vida não saudáveis, implicados na geração de distúrbios fisiopatológicos do DM e da aterosclerose. Dentre os principais fatores de risco ambientais estão a ingestão excessiva de calorias, especialmente oriundas de gorduras saturadas e açúcares, e a inatividade física. As frequências desses fatores de risco foram associadas a sexo, idade e nível educacional, indicando que essas variáveis devem ser consideradas em programas de promoção de saúde e estratégias de prevenção.

Tanto na fisiopatologia do DM2 como na da aterosclerose estão envolvidas inflamação crônica de baixo grau e resistência à insulina. O estado inflamatório crônico que caracteriza essas duas doenças tem sido mais frequentemente demonstrado por meio da determinação das concentrações de proteína C reativa, cuja contribuição para melhorar a predição de eventos foi documentada principalmente em indivíduos sem DM, mas também naqueles com DM e/ou síndrome metabólica. Informações relativas à história familiar e valores de proteína C reativa já foram incorporadas em escore de risco cardiovascular, capazes de reclassificar em risco alto ou baixo cerca de 40 a 50% dos indivíduos sem DM considerados de risco intermediário.

Medidas de resistência à insulina não fazem parte da rotina laboratorial da investigação de risco cardiovascular em indivíduos com DM. Porém, há evidências de que esta seja mais um fator de risco independente no DM2. Hiperinsulinemia, empregada como *proxy* de resistência à insulina, mostrou-se independentemente associada à mortalidade cardiovascular.

Nesse sentido, vem sendo ressaltada a importância da estratificação de risco baseada na presença de fatores de risco cardiovascular a indivíduos com DM. A diretriz brasileira para a prevenção de DCV no DM de 2017 propôs a estratificação de risco com base em idade, presença dos fatores de risco tradicionais, existência de marcadores de aterosclerose subclínica e ocorrência de eventos cardiovasculares. A diretriz recomenda estratificar o risco em 4 categorias: baixo, intermediário, alto e muito alto, de acordo com as taxas de incidência de doença coronariana em 10 anos, as quais correspondem, respectivamente, a < 10%, 10 a 20%, 20 a 30% e > 30%.

## Controle glicêmico do diabetes *mellitus* e risco cardiovascular

Embora exista consenso de que o indivíduo diabético está sob alto risco cardiovascular, ainda se discute o quão rigoroso deve ser o controle da glicemia em diferentes estratos da população diabética. Também para os demais fatores de risco tradicionais (hipertensão arterial e dislipidemias), as sociedades científicas têm discutido as metas que, em geral, são mais rígidas em se tratando de indivíduos com DM. Evidências comprovam que a progressão da aterosclerose é mais grave não apenas nos indivíduos com DM, mas também naqueles com alterações mais discretas do metabolismo glicídico, quando marcadores precoces de aterogênese já podem ser identificados, reforçando a importância de programas de prevenção primária. O Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe (DECODE) avaliou prospectivamente a associação dos níveis glicêmicos à mortalidade, fornecendo resultados convincentes sobre a importância de se obter também a normalização da glicemia pós-prandial como uma das metas essenciais para a redução do risco cardiovascular.

Está claro que o bom controle da glicemia e dos demais fatores de risco cardiovascular previnem complicações crônicas, em particular as microangiopatias e neuropatias. O UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), já no século XX, questionou se a eficácia do controle glicêmico intensivo preveniria as complicações crônicas diabéticas em indivíduos recém-diagnosticados. Apesar de comprovar benefícios significativos do controle da glicemia na prevenção da microangiopatia (retino e nefropatia) e da neuropatia, à semelhança do previamente documentado em portadores de DM1 no Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), não revelou redução de eventos cardiovasculares e morte. As razões para esses achados foram, em parte, justificadas; não se atingiu um controle glicêmico estrito com as alternativas medicamentosas disponíveis na ocasião. Além disso, desfechos duros requerem tempo ainda maior de seguimento. Em um subgrupo do UKPDS tratado com a metformina, esse fármaco comprovou efeito protetor.

Outro marco importante na prevenção de complicações crônicas foi a divulgação do estudo Steno-2, que apontou a necessidade de tratar intensivamente os múltiplos fatores de risco (níveis glicêmicos, pressóricos, perfil lipídico e microalbuminúria) para obter redução marcante também dos eventos cardiovasculares e da mortalidade em indivíduos com DM2. Esse esquema de tratamento intensivo dos múltiplos fatores de risco em indivíduos com DM2 e microalbuminúria reduziu o risco de eventos cardiovasculares e microvasculares em cerca de 50% após 8 anos de intervenção. Posteriormente, demonstrou-se que os benefícios em prevenção de DCV persistiram após 5 anos, totalizando 13 anos de seguimento.

Mesmo diante dos resultados do UKPDS, do DCCT, do Steno-2 e de outros, restavam dúvidas sobre o quanto reduzir a HbA1c para trazer benefícios no risco de eventos cardiovasculares de indivíduos com DM. Ensaio clínico, randomizados e controlados, desenvolvidos para responder a essa questão (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – ACCORD –, Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon-MR Controlled Evaluation – ADVANCE – e Veterans Affairs Diabetes Trial – VADT) trouxeram resultados inesperados que levaram, inclusive, à interrupção prematura de alguns ensaios clínicos. Houve relato de aumento na mortalidade cardiovascular com controle glicêmico rigoroso nos grupos de tratamento intensivo. Esses três ensaios clínicos incluíram indivíduos entre 55 e 62 anos, com DM2 de longa duração, controle glicêmico inadequado, complicações microvasculares e 30% deles com macroangiopatia instalada. Apesar de os métodos e

desfechos não serem idênticos nos três estudos, similaridades das amostras e da intervenção permitiram a discussão dos seus resultados em conjunto. Elas mostraram que a busca do controle glicêmico rigoroso em indivíduos com tais características se associa a aumento de episódios de hipoglicemias e do risco de eventos cardiovasculares.

Estudos posteriores analisaram desfechos nos participantes do UKPDS e do DCCT após sua finalização. Com o fim da intervenção, a diferença entre os níveis de controle glicêmico entre os grupos estudados foi perdida, embora o risco de complicações microvasculares tenha se mantido menor naqueles previamente alocados para o grupo de controle intensivo. Além disso, foi verificada redução no risco de IAM e morte por qualquer causa após 10 a 15 anos de seguimento observacional de indivíduos com DM1 e DM2.

A interpretação dos resultados desses ensaios clínicos foi que a intervenção intensiva é mais efetiva quando implementada precocemente no curso clínico do DM e que, se essa busca pelo controle glicêmico for tardia, perde-se o momento ideal para prevenir as complicações crônicas da doença. O fato de o efeito protetor do tratamento intensivo contra eventos cardiovasculares ter sido constatado depois de encerrada a intervenção e pelo menos 10 anos após a perda de diferença de glicemia entre os grupos foi interpretado como uma “memória metabólica” benéfica duradoura (*legacy effect*). Com base nesses achados, reconhecem-se hoje o nível glicêmico e a duração do DM como os fatores determinantes centrais na gênese tanto da microangiopatia como da aterosclerose.

## Estudos epidemiológicos de prevenção em diabetes mellitus e doença cardiovascular

Uma vez que, na história natural dessas doenças, o “moderno” estilo de vida está precocemente envolvido, medidas comportamentais têm sido recomendadas visando à prevenção primária tanto do DM como da DCV.

Ensaio clínico de grande porte, conduzidos em diferentes partes do mundo, provaram que hábitos de vida mais saudáveis (dieta balanceada associada a atividade física) são capazes – em indivíduos de risco – de reduzir em 58% o risco de DM2. Mais interessante é o estudo desenvolvido pelo Diabetes Prevention Program Research Group, conduzido nos Estados Unidos, no qual a tentativa de prevenção farmacológica da doença, por meio da metformina, trouxe resultados piores que os observados com a mudança intensiva do estilo de vida, com reduções no risco de DM de 31 e 58%, respectivamente. Outros estudos de prevenção primária de DM2 com intervenção farmacológica, conduzidos em diferentes populações, empregando medicamentos destinados ao tratamento da obesidade ou do DM, obtiveram sucesso na redução desse risco. Um exemplo foi o estudo XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENOS), que objetivou avaliar a redução de risco de DM2 em população com pré-diabetes e obesidade por meio da intervenção com orlistate ou placebo 3 vezes ao dia em combinação à mudança de estilo de vida. Após 4 anos de seguimento, observou-se redução no risco de diagnóstico de DM2 em 45%. Outro estudo interessante de 3 anos de seguimento com liraglutida 3 mg em combinação à mudança de estilo de vida em portadores de excesso de peso ou obesidade e pré-diabetes confirmou redução no risco de desenvolvimento de DM2 em 79% em comparação ao placebo. Dessa forma, a perda de peso em portadores de excesso de peso e pré-diabetes parece fundamental na prevenção da evolução para DM2 em curto prazo. Já o acompanhamento de longo prazo (de 7 a 20 anos) das populações que participaram dos



estudos de prevenção primária de DM por mudança de estilo de vida confirma redução relativa do risco de DM de 27% (Diabetes Prevention Program Outcomes Study) até 43%. Porém, o impacto em desfechos cardiovasculares ainda não foi relatado.

O desafio que se impõe diante dos resultados descritos está na tradução e reprodução para a prática clínica em longo prazo, pois mudanças de estilo de vida de forma sustentável são necessárias para se atingir tais benefícios. A viabilidade de programas dessa natureza no âmbito da rede pública de saúde em países emergentes como o Brasil também precisa ser avaliada. Enquanto isso, programas de prevenção primária de DM de cunho acadêmico foram desenvolvidos em nosso país. Esses estudos mostraram resultados benéficos no controle de fatores de risco cardiovascular utilizando-se recursos humanos e financeiros factíveis à nossa realidade em saúde pública. Porém, não foram delineados para avaliação de impacto sobre a incidência de DM ou de evento cardiovascular que requerem longos períodos de acompanhamento.

O estudo Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) investigou a hipótese de que uma intervenção intensiva em mudança de estilo de vida, com foco em perda de peso, reduziria eventos cardiovasculares em indivíduos com DM. Apesar de melhor controle de peso e de outros fatores de risco, não houve redução na taxa de eventos ao final de 8 anos de acompanhamento. Os autores chamam atenção para o fato de que, apesar de o grupo de intervenção ter atingido meta de perda de peso similar à encontrada em estudos de prevenção primária de DM (cerca de 4%), essa redução pode não ser suficiente para a prevenção de evento cardiovascular. A duração do seguimento pode também não ter sido suficiente, hipótese reforçada pelos relatos de que complicações macrovasculares no UKPDS e DCCT só foram detectadas 10 a 15 anos após a finalização das intervenções. Além disso, no Look AHEAD a hipertensão e a dislipidemia foram cuidadosamente tratadas em ambos os grupos, o que pode ter atenuado os benefícios da intervenção comportamental, ressaltando ainda mais a importância do controle dos vários fatores de risco para prevenção primária de eventos cardiovasculares. Dados mais recentes do estudo Look AHEAD sugerem que a população que apresentou perda de pelo menos 10% do peso corporal em 1 ano tenha se beneficiado com redução de 21% de eventos cardiovasculares em 10,2 anos de seguimento. Mais estudos são necessários para comprovar que uma intervenção eficaz no peso corporal resulte em redução de risco cardiovascular no longo prazo.

### Estudos de desfecho cardiovascular em diabetes *mellitus*

Estudos de segurança cardiovascular com novos fármacos para tratamento do DM foram exigidos pelo Food and Drug Administration (FDA) desde que a rosiglitazona foi considerada suspeita de ocasionar aumento de IAM e morte cardiovascular. Fármacos como inibidores da DPP-4 mostraram-se seguros para o tratamento do DM2, sem aumentar o risco de desfechos cardiovasculares. Mais recentemente, estudos envolvendo o uso de alguns agonistas do receptor de GLP-1 e de inibidores de SGLT-2 relataram não apenas segurança, mas também benefício cardiovascular. No EMPA-REG OUTCOME, o uso da empagliflozina em população com DCV preexistente resultou em 14% de redução de eventos cardiovasculares maiores (MACE, um composto de morte cardiovascular, IAM não fatal e AVC não fatal) e 38% de redução de mortalidade cardiovascular em comparação ao tratamento-padrão. O estudo Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER), conduzido em uma população de mais de 9.000 pacientes de alto risco, confir-

mou redução de 13% de MACE e 22% de redução de morte cardiovascular *versus* tratamento-padrão do DM2 e dos demais fatores de risco. Reduções de complicações renais também foram observadas em 39% no EMPA-REG OUTCOME e em 22% no LEADER. Vale ressaltar que a diferença no controle glicêmico entre os grupos placebo e fármaco ativo nos dois estudos foi muito pequena para justificar os benefícios cardiovascular e renal, sugerindo efeito direto das drogas além do controle glicêmico. De forma semelhante, no estudo Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes (SUSTAIN-6), em população de alto risco cardiovascular, mas não necessariamente com evento prévio, observou-se redução de MACE em 26% e de AVC não fatal em 39% com a semaglutida em comparação com o grupo placebo. Outros estudos com canagliflozina e dapagliflozina mostraram-se positivos do ponto de vista cardiovascular, de tal forma que, hoje, a prevenção de DCV parece possível com novos fármacos para tratamento do DM e controle dos demais fatores de risco cardiovascular.

## Conclusões

Está consagrado o conhecimento sobre a importância de atuar sobre os múltiplos fatores de risco que estão presentes concomitantemente com a hiperglicemia em indivíduos com DM. O reconhecimento do alto risco dos indivíduos diabéticos tem levado sociedades científicas a recomendarem o controle estrito dos tradicionais fatores de risco cardiovascular, com metas similares às dos indivíduos que de fato sofreram evento cardiovascular prévio. Porém, em idosos e portadores de complicações crônicas, faz-se importante individualizar as metas, para não agravar os riscos dos desfechos.

O panorama atual do DM nas populações reflete a necessidade de instituir medidas de prevenção em todos os níveis, com base em evidência científica que se renova, buscando instrumentalizar profissionais de saúde, bem como orientar órgãos governamentais para o estabelecimento de políticas públicas que minimizem os riscos de suas complicações.

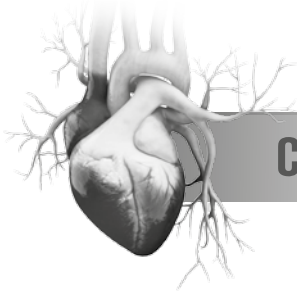
## Bibliografia recomendada

1. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-59.
2. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-72.
3. Almeida-Pittito B, Griffin SJ, Sharp SJ, Hirai AT, Gimeno SG, Ferreira SR. A behavioral intervention in a cohort of Japanese-Brazilians at high cardiometabolic risk. *Rev Saude Publica.* 2012;46(4):602-9.
4. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US 2007. *Diabetes Care.* 2008;31(3):596-615.
5. Azad N, Agrawal L, Emanuele NV, Klein R, Bahn GD, Reaven P. VADT Study Group. *Diabetologia.* 2014;57(6):1124-31.
6. Bahia LR, Araujo DV, Schaan BD, Dib AS, Negrato CA, Leao MP, et al. The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian Public Health System. *Value Health.* 2011;14(5 Suppl 1):S137-40.
7. Barceló A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Organ.* 2003;81(1):19-27.
8. Ferrros CR, Cezaretto A, Salvador EP, Santos TC, Siqueira-Catania A, Ferreira SRG. Um programa estruturado, factível e promissor de hábitos de vida saudáveis para redução de risco cardiometabólico. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57(1):7-18.

9. Bertoluci MC, Moreira RO, Faludi A, Izar MC, Schaan BD, Valerio CM, et al. Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:53.
10. Bertoluci MC, Pimazoni-Netto A, Pires AC, Pesaro AE, Schaan BD, Caramelli B, et al. Diabetes and cardiovascular disease: from evidence to clinical practice - position statement 2014 of Brazilian Diabetes Society. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6:58.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2010: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico - estimativas sobre frequência e distribuição sócio-demográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados e no Distrito Federal em 2010. Brasília, DF, 2011.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico - estimativas sobre frequência e distribuição sócio-demográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados e no Distrito Federal em 2016. Brasília, DF, 2017.
13. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2007;115:114-126.
14. Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld M, Josse RG, Karasik A, Laakso M. The STOP-NIDDM Trial: an international study on the efficacy of an alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. *Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care*. 1998;21(10):1720-5.
15. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*. 2001;161(3):397-405.
16. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
17. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(11):866-75.
18. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction of the incidence of type 2 diabetes with life style intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
19. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg*. 2000;31(1 Pt 2):S1-S296.
20. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368(9541):1096-105.
21. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129-39.
22. Ferreira SR. Revisiting clinical trials on glycemic control and cardiovascular risk. *Diabetol Metab Syndr*. 2009;1(1):12.
23. Ferreira SRG, Moura EC, Malta DC, Sarno F. Frequência de hipertensão arterial e fatores associados: Brasil, 2006. *Rev Saude Publica*. 2009;43(2):98-106.
24. Gaede P, Lund-Andersen T, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(6):580-91.
25. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348(5):383-393.
26. 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 Feb 20;353(9153):617-22.
27. GBD 2016 Brazil Collaborators. Burden of disease in Brazil, 1990-2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;392(10149):760-775.
28. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018.
29. 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;354(9179):617-21.

30. Haffner SM, D'Agostino R Jr, Mykkanen L, Tracy R, Howard B, Rewers M, et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*. 1999;22(4):562-8.
31. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9;359(15):1577-89.
32. IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares, 2008-2009: análise nutricional da disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2010. Available from: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv47310.pdf>.
33. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
34. International Diabetes Federation [Internet]. IDF Diabetes Atlas - 8th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 1996.
35. Iser BPM, Yokota RTC, Sá NNB, Moura L, Malta DC. Prevalência de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais do Brasil - principais resultados do Vigitel 2010. *Cien Saude Colet*. 2012;17(9):2343-56.
36. Jönsson B; CODE-2 Advisory Board. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia*. 2002;45(7):S5-12.
37. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1961;55:33-50.
38. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham Study. *Circulation*. 1979;59(1):8-13.
39. Kuller LH on behalf of the National Diabetes Data Group. Stroke and diabetes. In: *Diabetes in America*. Bethesda: National Institutes of Health/National Institute of Diabetes/Digestive and Kidney Diseases; 1995.
40. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999;48(5):937-42.
41. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288(21):2709-16.
42. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lou DCW, Van Gaal L, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;389(10077):1399-1409.
43. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*. 2008;371(9626):1783-9.
44. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135-43.
45. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*. 2006;368(9548):1673-9.
46. Look AHEAD Research Group, Gregg EW, Jakicic JM, Blackburn G, Bloomquist P, Bray GA, et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(11):913-921.
47. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(2):145-54.
48. Malerbi D, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care*. 1992;15(11):1509-16.
49. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004; 110(10):1245-50.
50. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(9):839-848.
51. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-44.
52. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.

53. Masmiquel L, Leiter LA, Vidal J, Bain S, Petrie J, Franek E, et al. LEADER 5: prevalence and cardiometabolic impact of obesity in cardiovascular high-risk patients with type 2 diabetes mellitus: baseline global data from the LEADER trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:29.
54. Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in diet-treated type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(5):1344-50.
55. Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med*. 2013;369(5):448-57.
56. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2643-53.
57. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2457-71.
58. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1578-84.
59. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107(3):363-9.
60. Sartorelli DS, Sciarra EC, Franco LJ, Cardoso MA. Primary prevention of type 2 diabetes through nutritional counseling. *Diabetes Care*. 2004;27(12):3019.
61. Schmidt MI, Duncan BB, Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011;377(9781):1949-61.
62. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004;141(6):421-31.
63. Suissa S. Mortality Reduction in EMPA-REG OUTCOME Trial: Beyond the Antidiabetes Effect. *Diabetes Care*. 2018;41(2):219-23.
64. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2009;32(1):187-92.
65. Torgerson JS1, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström 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(1):155-61.
66. Torquato MTCG, Montenegro Jr RN, Viana LAL, Souza RAHG, Lanna CMM, Lucas JCB, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirao Preto (Sao Paulo), Brazil. *Sao Paulo Med J*. 2007;121(6):224-30.
67. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valkeinen T, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343-50.
68. The ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2011;364(9):818-28.
69. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry. Diabetes mellitus – Evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071627.pdf>
70. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Matthews M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-34.
71. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047-53.
72. Yusuf S, Hawken S, Qunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):957-52.
73. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.



## Capítulo 20

# Mecanismos das complicações macrovasculares

Renan Magalhães Montenegro Jr

### Introdução

O diabetes *mellitus* é a quinta maior causa de morte no mundo e contribui para as principais causas de morte, como câncer e doenças cardiovasculares (DCV), incluindo doenças coronarianas, acidente vascular cerebral (AVC), doença vascular periférica (DVP) e outras doenças vasculares. Embora o manuseio da glicemia continue a ser preponderante no tratamento do diabetes, a participação de fatores como hipertensão, dislipidemia, dentre outros, tem influência direta na sobrevivência em longo prazo. Evidências de ensaios clínicos demonstram a importância do controle glicêmico, da terapia de redução do colesterol LDL e da redução da pressão arterial nesse contexto. Vários mecanismos fisiopatológicos, que serão discutidos neste capítulo, contribuem para essa relação do diabetes com as doenças macrovasculares.

### Papel do diabetes na progressão da doença cardíaca e vascular

A aterosclerose é uma doença comum e abrangente em pessoas com diabetes, sobretudo em portadores de diabetes tipo 2 (DM2), por isso a mortalidade é maior após um evento cardiovascular, como infarto agudo do miocárdio (IAM), AVC ou DVP nesses pacientes. Os portadores de diabetes têm, ainda, maior incidência de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e maior perda da função contrátil cardíaca após um IAM.

### **Aterosclerose no diabetes**

A aterosclerose é o desenvolvimento de lesões complexas carregadas de lipídios na vasculatura que contribui para os eventos cardiovasculares, como IAM, AVC e DVP. A parede do vaso sanguíneo é revestida pelo endotélio, que recobre as células de músculo liso vascular, enquanto o próprio vaso é rodeado por adventícia (fibroblastos, adipócitos e outras células). O modelo clássico de progressão da aterosclerose inclui lesão do endotélio desencadeada por

alguns fatores, como hiperglicemia, hiperlipidemia, citocinas inflamatórias, espécies reativas de oxigênio, excesso de estresse fluxo mediado, tabagismo etc.

O endotélio lesado muda o fenótipo celular vascular. O fenótipo das células endoteliais normais é antiestrogênico. As células endoteliais saudáveis possuem junções apertadas que impedem a entrada de lipoproteínas no espaço subendotelial, em resposta ao estresse; essas células secretam óxido nítrico (ON), levando a vasodilatação mediada pelo fluxo. Além disso, as plaquetas e os monócitos não aderem às células endoteliais saudáveis, e o ativador tecidual do plasminogênio, uma proteína trombolítica, é secretado pelas células endoteliais normais. Uma vez o endotélio lesado, suas junções são enfraquecidas, o que permite a ida de lipoproteínas para dentro do espaço subendotelial. Assim, há uma diminuição da função do óxido nítrico sinetas endoteliais (ONSe), levando a diminuição da secreção de ON e aumento da expressão de endotelina-1, desencadeando com isso um quadro de vasoconstrição. As células endoteliais expressam moléculas de adesão que atraem e ativam as plaquetas e os monócitos/macrófagos. Além disso, a produção de inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1), uma proteína protrombótica, aumenta quando o endotélio está lesado. Em conjunto, essa série de alterações na função endotelial conduz a um fenótipo pró-inflamatório.

Além dos eventos explicitados, ocorre um aumento de espécies reativas de oxigênio (ROS), citocinas e fatores de crescimento, que levam à proliferação de células da musculatura lisa e à formação de células espumosas. Colaboram para o quadro de lesão vascular e progressão da placa aterosclerótica a adventícia, o recrutamento de células inflamatórias e a estimulação da neovascularização da adventícia.

### ***Hiperglicemia, estresse oxidativo e doença vascular***

As alterações na homeostase vascular, em razão da disfunção endotelial e de células da musculatura, são os principais fatores da doença vascular diabética, favorecendo um estado protrombótico inflamatório que acaba por conduzir à aterotrombose. Complicações diabéticas macrovasculares são decorrentes, sobretudo, da exposição prolongada à hiperglicemia, juntamente com outros fatores de risco, como hipertensão arterial, dislipidemia e suscetibilidade genética. Já os efeitos prejudiciais da glicose ocorrem com níveis glicêmicos abaixo do limiar para o diagnóstico de diabetes, o que é explicado pelo conceito de *continuum* glicêmico ao longo de todo o espectro, desde o pré-diabetes até o diabetes e o risco cardiovascular.

A disglucemia precoce, causada pela resistência à insulina e/ou à secreção deteriorada de insulina, é responsável por alterações funcionais e estruturais da parede do vaso, culminando em complicações vasculares diabéticas. O gatilho inicial, em que altas concentrações de glicose alteram a função vascular, é o desequilíbrio entre o ON biodisponível e o acúmulo de ROS, que levam à disfunção endotelial. De fato, a geração de ânion superóxido induzida pela hiperglicemia inativa o ON para formar o peroxinitrito, um oxidante poderoso que penetra facilmente nas membranas de fosfolipídios e induz o substrato nitrosilado. A proteína nitrosilada compromete a atividade de enzimas antioxidantes e o ONSe. Vale ressaltar que a redução do ON biodisponível é um forte preditor de desfechos cardiovasculares.

A superprodução de ROS pela mitocôndria é considerada umnexo de causalidade entre a hiperglicemia e as principais vias bioquímicas envolvidas no desenvolvimento de complicações vasculares do diabetes. De fato, a superprodução de ROS induzida pela hiperglicemia desencadeia a produção de vários mecanismos celulares de agressão, como vias do poliol, hexosamina,

produtos finais de glicação avançada (AGE, do inglês *advanced glycation end-products*), proteína quinase C (PKC), bem como inflamação vascular mediada por NF- $\kappa$ B. A hiperglicemia induz uma elevação crônica de níveis de diacilglicerol nas células endoteliais, com subsequente translocação de membrana das isoformas da PKC convencionais e não convencionais. Uma vez ativada, a PKC é responsável por diferentes alterações estruturais e funcionais na vasculatura, incluindo alterações na permeabilidade celular, inflamação, angiogênese, crescimento celular, expansão da matriz extracelular e apoptose. Consequência importante de ativação da PKC é a geração de ROS. Em células endoteliais vasculares, a ativação da PKC induzida pela hiperglicemia aumenta a produção de superóxido por meio da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase. A PKC afeta a biodisponibilidade do ON não só pela acumulação intracelular de ROS, também pela diminuição da atividade da ONSe. A PKC também induz aumento da produção de endotelina 1 (ET-1), favorecendo a vasoconstrição e agregação plaquetária.

A função de ET-1 na fisiopatologia das complicações diabéticas é confirmada pela observação de que a atividade endógena de ET-1 nos receptores ET é aumentada na resistência vascular em portadores de DM2. Na parede do vaso, a produção do ROS PKC-dependente também participa do processo aterosclerótico, desencadeando inflamação vascular. Na verdade, as ROS induzem sobre-regulação e translocação nuclear de NF- $\kappa$ B; portanto, desencadeando a transcrição de genes pró-inflamatórios que codificam para a proteína de monócitos-1 (MCP-1), selectinas, bem como moléculas de adesão VCAM-1 e ICAM-1. Este último processo facilita a adesão de monócitos ao endotélio vascular, rolamento, diapedese no subendotélio, com a consequente formação de células espumosas. A secreção de IL-1 e TNF- $\alpha$  a partir de macrófagos ativos mantém a sobre-regulação de moléculas de adesão, aumentando a sinalização de NF- $\kappa$ B no endotélio e promovendo o crescimento de células da musculatura lisa e proliferação.

## Resistência à insulina e aterotrombose

A resistência à insulina é uma característica importante do DM2 e se desenvolve em vários órgãos, incluindo o músculo esquelético, o fígado, o tecido adiposo e o coração. O aparecimento de hiperglicemia nos portadores de DM2 frequentemente é precedido por muitos anos de resistência à insulina. A obesidade desempenha uma função fundamental, fornecendo uma ligação importante entre DM2 e acúmulo de gordura. A obesidade é uma doença complexa, que leva a alterações no metabolismo lipídico, desregulamentação dos eixos hormonais, estresse oxidativo, inflamação sistêmica e distribuição de gordura ectópica. O tecido adiposo representa uma fonte ativa de mediadores inflamatórios e ácidos graxos livres (AGL). Assim, pacientes obesos com DM2 apresentam aumento dos níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios.

Os AGL ligam-se ao receptor *Toll-like* (TLR), ativando o NF- $\kappa$ B por meio da degradação do complexo inibitório I $\kappa$ Ba pela IKK $\beta$ -quinase. Como resultado, o NF- $\kappa$ B provoca a inflamação do tecido, devido à sobre-regulação de genes inflamatórios de IL-6 e TNF- $\alpha$ . A ativação TLR pelos AGL interfere na fosforilação do substrato-1 do receptor de insulina (IRS-1), alterando, assim, sua capacidade de ativar a fosforilação em tirosina da PI3-quinase e da Akt. Esses eventos moleculares resultam na diminuição da regulação dos transportadores de glicose GLUT-4 e, consequentemente, a resistência à insulina.



A resistência à insulina está diretamente envolvida na disfunção vascular em pacientes com DM2. Com efeito, a regulação negativa da via PI3-quinase/Akt leva a inibição de ONSe e, com isso, à diminuição da produção de ON. Juntamente com a redução da síntese de ON, a oxidação intracelular dos AGL armazenados gera ROS, levando a inflamação vascular, síntese de AGE, redução da atividade da PG12 sintase e ativação da PKC. O aumento dos níveis de ROS associado à resistência à insulina deteriora a produção de NO e produz peróxido nítrico, com uma redução adicional de biodisponibilidade. Níveis celulares reduzidos de ON facilitam as vias pró-inflamatórias desencadeadas pelo aumento da produção de citocinas.

O TNF- $\alpha$  e a IL-1 aumentam a atividade do NF- $\kappa$ B e a expressão de moléculas de adesão. O TNF- $\alpha$  também estimula a expressão de proteína C reativa (PCR), que regula negativamente a ONSe e aumenta a produção de moléculas de adesão e ET-1. Estudo em modelo animal demonstrou claramente que a perda de sinalização de insulina no endotélio vascular conduz a disfunção endotelial, expressão de moléculas de adesão e lesões ateroscleróticas. Esses achados reforçam o papel central do endotélio na obesidade induzida pela resistência à insulina, sugerindo que o bloqueio da inflamação vascular e o estresse oxidativo possam ser uma abordagem promissora na prevenção de distúrbios metabólicos. Consideravelmente, a melhoria farmacológica em sensibilidade à insulina para pacientes com DM2 e síndrome metabólica está associada à recuperação de vasodilatação mediada pelo fluxo.

Os efeitos aterogênicos de resistência à insulina também são decorrentes das alterações no perfil lipídico, como triglicérides elevados, colesterol HDL baixo, aumento de lipoproteínas remanescentes, apolipoproteína B (ApoB) elevada, bem como partículas pequenas e densas de LDL. Uma vez que AGL circulantes atingem o fígado, as lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) são reunidas e solubilizadas pelo aumento da síntese de ApoB. As VLDL são processadas pela *cholesteryl ester transfer protein* (CETP), que permite a transferência de triglicérides para o LDL, que o torna pequeno e denso e, portanto, mais aterogênico. Dislipidemia aterogênica é um indicador confiável do risco cardiovascular, e sua modulação farmacológica reduz os eventos vasculares em pacientes com DM2 e síndrome metabólica.

Eventos coronarianos em indivíduos com resistência à insulina também colaboram para um estado pró-trombótico. Sob condições fisiológicas, a insulina inibe a agregação de plaquetas e a trombose por meio da inibição do fator tecidual (TF) e pela ação fibrinolítica reforçada em decorrência da modulação do PAI-1. Os pacientes com IAM que recebem terapia fibrinolítica junto a 48 horas de infusão de insulina apresentaram diminuição acentuada nos níveis do PAI-1. Em contraste, a resistência à insulina facilita a aterotrombose em razão do aumento da síntese celular de PAI-1, do fibrinogênio e da redução do fator de ativação do plasminogênio tecidual. Nas plaquetas, a falta de insulina leva a sub-regulação da via IRS-1/Akt, resultando no acúmulo de cálcio em condições basais. Este último mecanismo pode explicar por que as plaquetas de diabéticos apresentam resposta mais rápida e de maior agregação em comparação com os de indivíduos saudáveis. Além disso, a reatividade plaquetária e a excreção de metabólitos do tromboxano são aumentadas em indivíduos obesos com resistência à insulina, fenômeno que pode ser revertido com a perda de peso.

A hiperglicemia e a resistência à insulina por si só não podem responder por todo o ônus do risco cardiovascular persistente associado ao DM2. Apesar de estes serem os fatores que compõem boa parte do risco para o aparecimento das DCV nos pacientes com diabetes, outros fatores também colaboram, em graus variáveis, nessa população.

## Trombose e coagulação

Os portadores de DM2 apresentam aumento do risco de eventos coronarianos e mortalidade cardiovascular quando comparados com não diabéticos. Um dos importantes fatores que explicam essa associação é a alteração dos fatores envolvidos na coagulação e na ativação plaquetária. Tanto a resistência à insulina quanto a hiperglicemia participam da patogênese desse estado protrombótico. Como já mencionado, a resistência à insulina aumenta a PAI-1 e o fibrinogênio e reduz os níveis de ativador do plasminogênio tecidual. Estudos sinalizam para uma elevação do PAI-1 em diabéticos com controle glicêmico inadequado. A hiperinsulinemia induz a expressão TF em monócitos de pacientes com DM2, que levam ao aumento da atividade pró-coagulante TF e a geração de trombina, eventos que são reforçados pela hiperglicemia. A inflamação também induz a expressão TF no endotélio vascular de pacientes com diabetes, contribuindo para a aterotrombose. Tem sido demonstrado que as micropartículas (MP), vesículas liberadas na circulação a partir de vários tipos celulares após sua ativação ou apoptose, estão elevadas em portadores de diabetes e predizem risco cardiovascular. As MP de pacientes com DM2 têm mostrado aumentar a atividade de coagulação nas células endoteliais. Além disso, as MP transportando TF promovem a formação de trombos nos locais de lesão, que representam um mecanismo adicional de trombose coronariana em diabéticos.

Dentre os fatores que contribuem para o estado protrombótico diabético, a hiper-reatividade de plaquetas apresenta grande relevância. Diversos mecanismos contribuem para a disfunção plaquetária, afetando a adesão, a ativação e a agregação de plaquetas mediada por trombose. A hiperglicemia altera  $Ca^{2+}$  homeostase de plaquetas, levando a alterações do citoesqueleto e aumento da secreção de fatores pró-agregantes. Além disso, a sobre-regulação de glicoproteínas Ib e IIb/IIIa em indivíduos com diabetes é um gatilho para trombose, em razão da interação com o fator de von Willebrand (vWF) e moléculas de fibrina.

## Conclusões

Enquanto estudos epidemiológicos têm demonstrado associação entre o mau controle glicêmico e o desenvolvimento de DCV, uma série de outros fatores poderia colaborar com o desenvolvimento dessa complicação, como hipertensão, dislipidemia, ganho de peso etc. As doenças vasculares, particularmente a aterosclerose, são as principais causas de incapacidade e morte em portadores de DM2. O DM aumenta substancialmente o risco de desenvolver IAM, AVC e DVP. A fisiopatologia da doença vascular no diabetes envolve anormalidades endoteliais, células da musculatura lisa vascular e disfunção plaquetária. As anormalidades metabólicas que caracterizam o diabetes, como hiperglicemia, AGL elevados e resistência à insulina, isoladamente e sobretudo quando agrupados, podem provocar mecanismos moleculares que contribuem para a disfunção vascular, que incluem diminuição do ON biodisponível, aumento do estresse oxidativo, alterações de transdução de sinal intracelular e ativação de receptores para os AGE. Além disso, a função plaquetária é anormal, com elevação na produção de vários fatores protrombóticos. Essas anormalidades contribuem para os eventos celulares que causam a aterosclerose e, subsequentemente, para a elevação do risco de eventos cardiovasculares. Uma melhor compreensão dos mecanismos que levam a disfunção vascular pode desvendar novas estratégias para reduzir a morbidade e mortalidade cardiovasculares em portadores de DM2.

## Bibliografia recomendada

1. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Eur Heart J*. 2013;34(31):2444-52.
2. Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH, Stevenson LW, Gersh BJ. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(2):421-8.
3. El-Osta A, Brasacchio D, Yao D, Pocai A, Jones PL, Roeder RG, et al. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *J Exp Med*. 2008;205(10):2409-17.
4. Lorber D. Importance of cardiovascular disease risk management in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014;7:169-83.
5. Majesky MW, Dong XR, Høglund V, Daum G, Mahoney WM Jr. The adventitia: a progenitor cell niche for the vessel wall. *Cells Tissues Organs*. 2012;195(1-2):73-81.
6. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation*. 2000;102(9):1014-9.
7. Meng L, Park J, Cai Q, Lanting L, Reddy MA, Natarajan R. Diabetic conditions promote binding of monocytes to vascular smooth muscle cells and their subsequent differentiation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;298(3):H736-45.
8. Moreno PR, Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(12):2293-300.
9. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care*. 2001;24(9):1614-9.
10. Otsuka A, Azuma K, Iesaki T, Sato F, Hirose T, Shimizu T, et al. Temporary hyperglycaemia provokes monocyte adhesion to endothelial cells in rat thoracic aorta. *Diabetologia*. 2005;48(12):2667-74.
11. Pandolfi A, Giaccari A, Cilli C, Alberti MM, Morviducci L, De Filippis EA, et al. Acute hyperglycemia and acute hyperinsulinemia decrease plasma fibrinolytic activity and increase plasminogen activator inhibitor type 1 in the rat. *Acta Diabetol*. 2001;38(2):71-6.
12. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J*. 2013;34(31):2436-43.
13. Reusch JE, Draznin BB. Atherosclerosis in diabetes and insulin resistance. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(4):455-63.
14. Reusch JE, Wang CC. Cardiovascular disease in diabetes: where does glucose fit in? *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):2367-76.
15. Sitia S, Tomasoni L, Atzeni F, Ambrosio G, Cordiano C, Catapano A, et al. From endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Autoimmun Rev*. 2010;9(12):830-4.
16. Tanaka K, Nagata D, Hirata Y, Tebata Y, Nagai R, Sata M. Augmented angiogenesis in adventitia promotes growth of atherosclerotic plaque in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis*. 2011;215(2):366-73.
17. Velusamy T, Jain SK. Effects of high glucose and ketosis (acetoacetate, ss-hydroxybutyrate) on PAI-1 secretion in human umbilical vascular endothelial cells. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011;17(3):288-92.
18. Wang CC, Reusch JE. Diabetes and cardiovascular disease: changing the focus from glycemic control to improving the long-term survival. *Am J Cardiol*. 2012;110(9 Suppl):58B-68B.
19. Zuurbier CJ, Demirci C, Koeman A, Vink H, Ince C. Short-term hyperglycemia increases endothelial glycocalyx permeability and acutely decreases lineal density of capillaries with flowing red blood cells. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99(4):1471-6.



## Capítulo 21

# Hipoglicemia e doença cardiovascular

João Eduardo Nunes Salles  
Mônica de Aguiar Medeiros

### Introdução

Hipoglicemia clínica é a concentração de glicose plasmática baixa o suficiente para causar sinais e/ou sintomas, incluindo o comprometimento da função cerebral. A hipoglicemia deve ser investigada em pacientes que apresentem a tríade de Whipple: sinais ou sintomas de hipoglicemia, associados a concentrações baixas de glicose plasmáticas, e que se resolvem quando os níveis da glicemia são restabelecidos. Na ausência dessa tríade, o paciente pode ser exposto a avaliação desnecessária, com altos custos e sem benefício claro. A exceção seria um indivíduo fisicamente incapaz de comunicar seus sintomas.

Didaticamente, dividem-se os sintomas da hipoglicemia em neuroglicopenia e sintomas neurogênicos. Neuroglicopenia é a queda da glicemia no sistema nervoso central (SNC) e inclui sinais de confusão mental, cansaço, escurecimento da visão ou diminuição da acuidade visual, fadiga e perda de consciência. Os sintomas neurogênicos, por sua vez, são manifestações do sistema nervoso autônomo, gerados pela hipoglicemia. Em sua maioria, os sintomas de origem adrenérgica são causados pela presença de noradrenalina e adrenalina secretadas pela medula adrenal, sendo eles: palpitações, tremores, taquipsiquismos e sintomas colinérgicos, como sudorese, sensação de fome e parestesias. Aparentemente, a recuperação completa após aumentar o nível de glicose é a regra, embora, em raras ocasiões, a recuperação neurológica possa ser atrasada. Hipoglicemia prolongada pode causar morte cerebral.

A hipoglicemia induzida pelo tratamento é o fator limitante no controle glicêmico do diabetes, o que leva a morbidades recorrentes na maioria das pessoas com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) e em muitos com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) avançado (ou seja, deficiência, endógena absoluta de insulina) e que às vezes é fatal. Ela impede a manutenção da euglicemia ao longo da vida do diabético e, assim, atrapalha o controle das complicações micro e microvasculares e outros benefícios do controle glicêmico em longo prazo. Isso compromete as defesas fisiológicas e comportamentais contra as baixas concentrações de glicose no plasma subsequentes e, dessa forma, provoca um ciclo vicioso de hipoglicemia recorrente (Quadro 21.1).

**Quadro 21.1.** Fatores de risco para hipoglicemia em diabéticos

Fatores de risco convencionais: excesso absoluto ou relativo de insulina	Fatores de risco associados à hipoglicemia por falha autonômica
As doses de insulina ou seus secretagogos são excessivos, inoportunos ou errados.	Deficiência de insulina endógena absoluta.
Oferta de glicose exógena e reduzida (por exemplo, após pular refeições ou durante o jejum noturno).	História de hipoglicemia severa, não percepção de hipoglicemia, ou ambos. Antecedente recente de hipoglicemia, exercício prévio e sono.
A utilização de glicose é aumentada (por exemplo, durante o exercício).	Terapia glicêmica agressiva (menores níveis de hemoglobina glicada – HbA1c – metas glicêmicas mais baixas, ou ambos).
A produção endógena de glicose está diminuída (por exemplo, após a ingestão de álcool).	
A sensibilidade à insulina é aumentada (por exemplo, após perda de peso, aumento de exercício físico regular ou melhoria do controle glicêmico, e no meio da noite).	-
O <i>clearance</i> de insulina está diminuído (insuficiência renal).	-

Adaptado de Cryer PE, *et. al*, 2009.

Pacientes idosos são especialmente mais vulneráveis à hipoglicemia. Estudos epidemiológicos mostram que essa é a complicação metabólica mais frequente vivida por adultos mais velhos nos Estados Unidos. Os fatores de risco principais dessa doença são idade avançada, hospitalização recente e polifarmácia, como mostrado no estudo de Shorr e colaboradores. Diminuição da função renal e das atividades das enzimas hepáticas, relacionadas à idade, pode interferir no metabolismo das sulfonilureias e insulinas, potencializando seus efeitos hipoglicêmicos. A vulnerabilidade das pessoas idosas à hipoglicemia grave pode ser parcialmente relacionada a diminuição progressiva da função do receptor beta-adrenérgico, ligada à idade.

Idosos com diabetes têm um número desproporcionalmente alto de complicações clínicas e comorbidades, que podem ser agravadas por ou, às vezes, contribuem para episódios de hipoglicemia. Idosos com diabetes apresentam risco muito maior para a síndrome geriátrica, a qual inclui quedas, incontinência, fraqueza, déficit cognitivo e sintomas depressivos.

Vários estudos têm demonstrado os benefícios da monitorização contínua na diminuição da Hb1Ac e da hipoglicemia em adultos. Recentemente, o estudo REPLACE-BG confirmou que a monitorização contínua de glicose pode substituir de maneira eficaz as glicemias capilares em adultos com DM1 e bom controle metabólico, sem risco de hipoglicemia grave.

### Fisiopatologia

A hipoglicemia normalmente é o resultado da interação de excesso terapêutico de insulina somado às defesas fisiológicas e comportamentais comprometidas contra a queda das concentrações de glicose no plasma em DM1 e DM2 de longa data.

As defesas fisiológicas contra essa queda contemplam: 1) decréscimos na secreção de insulina; 2) aumento da secreção de glucagon; na ausência deste último, 3) aumento da secreção de adrenalina. A defesa comportamental é a ingestão de carboidratos. Esse comportamento é motivado pela percepção de sintomas, principalmente os neurogênicos mediados pela ativação neural simpática.

Deficiências nas respostas hormonais contrarregulatórias têm sido descritas em pacientes idosos com diabetes, especialmente no que diz respeito ao glucagon (quase inexistente) e ao hormônio do crescimento. Os sintomas de neuroglicopenia são mais prevalentes.

Todas essas defesas, não só a secreção de insulina, estão comprometidas no DM1 e no DM2 de longa data. No DM1, na ausência de resposta das células beta, incluindo diminuição nos níveis de insulina na ilhota, a resposta da célula alfa com glucagon à hipoglicemia também é perdida. Na ausência da primeira (insulina) e da segunda (glucagon) defesas, as pessoas com DM1 são criticamente dependentes da terceira defesa, a secreção de adrenalina. No entanto, a resposta desse hormônio à hipoglicemia é frequentemente mais fraca. Por meio de mecanismos ainda não claramente definidos, mas provavelmente de origem cerebrais, o limiar glicêmico para a ativação simpatoadrenal é deslocado para as concentrações de glicose no plasma menores por hipoglicemias recentes, bem como por exercício e pelo sono. No contexto de decréscimos ausentes da insulina e incrementos ausentes do glucagon, na hipoglicemia provocada pela hiperinsulinemia exógena a resposta à adrenalina diminuída provoca a síndrome clínica da contrarregulação deficiente da glicose, que aumenta o risco de hipoglicemia grave em 25 vezes ou mais. Além disso, a resposta neural simpática atenuada provoca a síndrome clínica de hipoglicemia não responsiva com até mesmo a perda dos sintomas de alerta. Hipoglicemia não responsiva está associada a risco de hipoglicemia grave aumentado em 6 vezes.

O conceito de insuficiência autonômica associada à hipoglicemia (HAAF) em diabetes foi documentado pela primeira vez no DM1. Ele postula que antecedente de hipoglicemia recente causa dois defeitos na resposta contrarregulatória (mediante redução da resposta de adrenalina no ajuste da resposta ausente da insulina e do glucagon) e hipoglicemia não responsiva (em grande parte, pela redução da resposta neural simpática, resultando em sintomas neurogênicos) e, assim, um ciclo vicioso de hipoglicemia recorrente. A importância da constatação de HAAF é o fato de que um tratamento, evitando ao máximo a hipoglicemia por apenas 2 a 3 semanas, já consegue revertê-la, melhorando a resposta contrarregulatória nos pacientes mais afetados.

Mais recentemente, o conceito de HAAF foi estendido a pacientes com DM2 de longa data e deficiência de insulina absoluta. Como afirmado, HAAF decorre, fundamentalmente, da falência das células beta. Inicialmente, o DM2 é caracterizado pela resistência à insulina e pela hipoinsulinemia relativa, condições que permitem decréscimos nos níveis de insulina e aumento dos níveis de glucagon enquanto as concentrações de glicose plasmática caem. Ao longo do tempo, no entanto, a deficiência absoluta de insulina endógena se desenvolve. Assim, os pacientes vão apresentando deficiência de insulina, tipicamente ao longo de vários anos, e as suas respostas de insulina e glucagon aos níveis de glicose em queda são perdidas, como no DM1. Além disso, seus limiares glicêmicos para respostas simpatoadrenais são deslocados para as concentrações menores de glicose no plasma pelo antecedente de hipoglicemias recentes, como no DM1. Assim, pacientes com DM2 de longa data também estão em risco para HAAF.

Em resumo, embora a fisiopatologia da contrarregulação da glicose seja a mesma no DM1 e no DM2, desenvolve-se rapidamente no DM1 (como a deficiência absoluta de insulina se desenvolve rapidamente), mas lentamente no DM2 (como a deficiência absoluta de insulina se desenvolve lentamente). Essa diferença, no decurso do tempo da evolução da HAAF, explica, pelo menos em parte, uma frequência relativamente baixa de hipoglicemia induzida pelo tratamento no início do curso de DM2.

## Impacto

A hipoglicemia é um fato na vida da maioria das pessoas com DM1. O paciente com DM1 sofre, em média, dois episódios de hipoglicemia sintomática por semana e pelo menos um episódio de hipoglicemia grave por ano. Estima-se que de 2 a 4% das pessoas com DM1 morram de hipoglicemia.

Hipoglicemia grave e prolongada pode causar dano neurológico e, portanto, morte cerebral. O(s) mecanismo(s) de morte súbita durante a hipoglicemia mais leve é(são) desconhecido(s), mas pode(m) envolver arritmia cardíaca. As arritmias cardíacas que ocorrem durante a hipoglicemia foram descritas pela primeira vez em pacientes psiquiátricos tratados com choque de insulina durante a década de 1930. A hipoglicemia provoca prolongamento do intervalo QT, um efeito provavelmente mediado pela resposta simpatoadrenal à hipoglicemia. Além disso, um intervalo QT prolongado foi associado a episódios de hipoglicemia noturna em pacientes com DM1. Assim, é razoável sugerir que uma arritmia fatal desencadeada pela hipoglicemia possa explicar a “síndrome de morte na cama”, a morte inesperada, durante a noite, de uma pessoa com DM1.

A causa dos intervalos QT prolongados e aumento da dispersão QT observados durante a hipoglicemia provavelmente é complexa e multifatorial. Baixa glicose no sangue, ativação simpatoadrenal, altos níveis de catecolaminas circulantes, diminuição de íons de potássio e níveis elevados de insulina de forma inadequada são alguns dos fatores que podem estar envolvidos. Muitos investigadores postulam que a hipocalemia seja a principal razão para as alterações eletrocardiográficas observadas durante a hipoglicemia. No estudo de Marques e colaboradores, sugere-se que a combinação de hipocalemia e ativação simpatoadrenal aumente o comprimento do intervalo QT durante a hipoglicemia e que tal combinação possa aumentar também o risco de precipitação de arritmias significativas.

Os efeitos cardiovasculares da sulfonilureias também estão sob discussão.

A associação do uso de sulfonilureias a maior ocorrência de eventos cardíacos é controversa. A glibenclâmida é um bloqueador potente dos canais de  $K^+$ , ATP dependentes, não só no pâncreas, mas também no miocárdio. Em um estudo transversal do Japão, pacientes tratados com glibenclâmida apresentaram QT significativamente mais longos do que aqueles em tratamento dietético, mas não mais do que outros em uso de insulina isolada. As sulfonilureias mais recentes – glimepirida e gliclizida –, com maior seletividade para receptores das células beta, parecem estar associadas a menor mortalidade e menor risco de infarto do miocárdio em relação às mais antigas – clorpropamida e glibenclâmida.

No estudo Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), 10.251 pacientes com DM2 com alto risco cardiovascular (mas sem histórico de eventos hipoglicêmicos graves frequentes ou recentes) foram randomizados para terapia intensiva

da glicemia com meta da HbA1c inferior a 6% ou para terapia menos agressiva, com HbA1c entre 7 e 7,9%. A grande polêmica do estudo ocorreu em fevereiro de 2008, quando o comitê de ética do trabalho declarou que o grupo de participantes alocados no controle da glicemia intensiva (HbA1c < 6%) apresentou maior mortalidade (14 mortes/1.000 pacientes *versus* 11 mortes/1.000 pacientes) em comparação ao grupo de controle-padrão da glicemia (HbA1c de 7 a 7,9%), uma diferença estatisticamente significativa de 3 mortes/1.000 pacientes-ano. A causa do aumento da mortalidade durante o tratamento intensivo da glicemia no ACCORD não é conhecida; pode ter sido o acaso, como pode ter sido o resultado de um efeito não glicêmico do regime de terapia intensiva. No entanto, a causa mais plausível do excesso de mortalidade durante a terapia intensiva do ACCORD é a hipoglicemia iatrogênica: 1) a glicemia média (HbA1C) foi intencional e comprovadamente mais baixa no grupo de terapia intensiva; 2) os níveis mais baixos de HbA1c são conhecidos por estarem associados a uma maior ocorrência de hipoglicemia em DM2 – na verdade, a prevalência de hipoglicemia grave foi mais do que 3 vezes maior no grupo de terapia intensiva do ACCORD; 3) a hipoglicemia pode ser fatal em pacientes com DM2, que inclui morte súbita, presumivelmente por arritmia cardíaca; 4) mais pacientes morreram no grupo de terapia intensiva.

Outro estudo controlado randomizado de terapia glicêmica intensiva em DM2 é o Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT), apresentado na reunião 2008 da American Diabetes Association (ADA). A incidência de hipoglicemia grave foi maior no grupo tratado intensivamente, e uma história de hipoglicemia grave foi um preditor significativo da morte cardiovascular.

O aumento de eventos cardiovasculares também foi observado no Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in NIDDM (VACSDM), após a instituição do controle glicêmico rígido. É possível que a hipoglicemia aguda provoque isquemia e eventos cardiovasculares. Hipoglicemia e alterações bruscas de glicose no sangue podem aumentar hormônios contrarregulatórios como adrenalina e noradrenalina, que podem induzir vasoconstrição, agregação de plaquetas e, assim, levar a isquemia.

Estudos em animais têm documentado o efeito da hipoglicemia na lesão isquêmica do miocárdio. Embora seja difícil documentar uma associação entre a hipoglicemia e a isquemia cardíaca em seres humanos, a literatura está repleta de casos esporádicos de eventos cardíacos desencadeados pela primeira. Outros possíveis mecanismos incluem o metabolismo intracelular anormal ou respostas endoteliais anormais ao estresse em pacientes que têm DM2 e doença coronariana estabelecida. Muitos deles são usuários de betabloqueadores, o que pode mascarar os sintomas induzidos por catecolaminas. Antecedente de hipoglicemia também provoca diminuição da sensibilidade do barorreflexo, o que indica prejuízo na modulação vagal cardíaca. Em um estudo com DM1, as respostas de adrenalina e noradrenalina para o exercício e postura ereta estavam intactas quando havia antecedente de hipoglicemia. Reduções da função autonômica vagal podem levar a atenuação da proteção vagal contra a morte súbita por arritmia. Controle vagal cardíaco prejudicado, determinado pela variabilidade da frequência cardíaca reduzida, está associado a aumento do risco de mortalidade do pós-infarto. Além disso, a diminuição da sensibilidade dos barorreceptores tem sido associada a efeitos adversos em estudos clínicos e pré-clínicos.

Outras populações em que as consequências do antecedente de hipoglicemia na função autonômica podem ser mais aparentes são pacientes críticos e pessoas com diabetes e maior



risco de eventos cardiovasculares. Há um aumento significativo da mortalidade em indivíduos criticamente doentes que sofrem de hipoglicemia.

No geral, a hipoglicemia é menos frequente no DM2 do que no DM1; no entanto, torna-se progressivamente mais frequente ao longo do tempo no DM2. O estudo UK Hypoglycaemia Study Group mostrou que, em pacientes com DM2 tratados com insulina há menos de 2 anos ou há mais de 5 anos, a prevalência de hipoglicemia grave foi de 7 e 25%, e a incidência, de 10 a 70 episódios por 100 pacientes-ano, respectivamente. Assim, enquanto o risco de hipoglicemia é relativamente baixo nos primeiros anos de tratamento com insulina, aumenta substancialmente mais tarde, no decurso do DM2.

Relatos de hipoglicemia grave estão associados a aumento de 3,4 vezes na mortalidade em 5 anos. O autorrelato de hipoglicemia grave é, portanto, um importante indicador de prognóstico a ser incluído na avaliação clínica de cada paciente com diabetes.

### Recomendações

O American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia recomenda que pessoas com diabetes se preocupem com a possibilidade de desenvolver hipoglicemia quando a concentração de glicose no sangue está caindo rapidamente ou é menor do que 70 mg/dL (3,9 mmol/L). Esse valor se aproxima do limite inferior da glicose plasmática no período de jejum que ativa os mecanismos fisiológicos contrarregulatórios de glicose e é baixo o suficiente para reduzir as defesas contra hipoglicemias posteriores em indivíduos não diabéticos. Além disso, é mais elevado do que os níveis de glicose necessários para produzir sintomas de hipoglicemia [ $< 55$  mg/dL (3 mmol/L)] ou prejudicar a função cerebral em não diabéticos. Assim, o uso desse corte de 70 mg/dL geralmente oferece ao paciente tempo para tomar medidas que impeçam um episódio de hipoglicemia sintomática. O ADA Workgroup on Hypoglycemia também recomenda uma classificação de hipoglicemia no diabetes grave (Quadro 21.2).

Quadro 21.2. ADA Workgroup on Hypoglycemia – classificação da hipoglicemia em pacientes com diabetes

<b>Hipoglicemia grave</b>	Evento que requer a assistência de outra pessoa para administrar ativamente carboidratos, glucagon ou outras ações de ressuscitação. Medições de glicose no plasma podem não estar disponíveis durante um evento como esse, mas a recuperação neurológica atribuível à restauração da glicose plasmática para o nível normal é considerada prova suficiente de que o evento foi induzido por uma concentração baixa de glicose no plasma.
<b>Hipoglicemia sintomática documentada</b>	Sintomas típicos da hipoglicemia são acompanhados por concentração de glicose no plasma $\leq 70$ mg/dL (3,9 mmol/L).
<b>Hipoglicemia assintomática</b>	Evento não acompanhado por sintomas típicos da hipoglicemia, mas com uma concentração de glicose no plasma $\leq 70$ mg/dL (3,9 mmol/L).
<b>Hipoglicemia sintomática provável</b>	Sintomas típicos de hipoglicemia não são acompanhados por uma glicemia determinada (mas que foi provavelmente causada por uma concentração de glicose no plasma $\leq 70$ mg/dL).
<b>Hipoglicemia relativa</b>	A pessoa com diabetes relata quaisquer dos sintomas típicos de hipoglicemia e interpreta-os como indicativos dela, com uma concentração de glicose no plasma $> 70$ mg/dL (3,9 mmol/L).

Adaptado de Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association, 2005.

Dados os benefícios microvasculares estabelecidos em longo prazo com o controle glicêmico, recomenda-se que a meta glicêmica terapêutica seja a média mais baixa de glicemia, obtida com segurança para um determinado paciente. Ensaios clínicos randomizados têm demonstrado que a terapia glicêmica intensiva previne ou atrasa as complicações microvasculares, como retinopatia, nefropatia e neuropatia do diabetes, ainda que às custas de um aumento da frequência de hipoglicemia. Ela também parece reduzir a frequência de complicações microvasculares no DM1. Ensaios clínicos randomizados recentes não demonstraram, em curto prazo, um benefício macrovascular de terapia intensiva da glicemia em DM2; no entanto, eles não excluem essa possibilidade, se o controle glicêmico puder ser realizado de forma segura durante um longo período de tempo. De qualquer forma, dado o benefício microvascular estabelecido, a recomendação é que os níveis de glicose no plasma sejam o mais próximos possível da faixa da normalidade.

## Conclusões

O bom controle glicêmico é parte importante do tratamento dos portadores de DM. Para adultos, as recomendações de HbA1c variam de 6,5 a 7%, dependendo das diferentes sociedades, mas sempre é importante individualizar o tratamento. Em casos selecionados, entretanto, a meta pode ser mais rígida (< 6,5%), desde que isso seja seguro ao paciente e com baixa frequência de hipoglicemias. Por exemplo, a ADA recomenda um nível de HbA1c  $\leq 7\%$ , desde que obtido com segurança. A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), em alinhamento com as principais sociedades médicas, recomenda que a meta para a HbA1c seja inferior a 7%. Ressalte-se, ainda, que a SBD mantém a recomendação de que os níveis de HbA1c sejam mantidos nos valores mais baixos possíveis, sem aumentar desnecessariamente o risco de hipoglicemias, sobretudo em paciente com doença cardiovascular e em uso de insulina. No entanto, a possibilidade de hipoglicemia ou sua ocorrência não devem ser usadas como desculpa para a falta de controle glicêmico em pessoas com diabetes.

Em algumas situações clínicas, como insuficiência renal ou hepática, que predis põem ao aparecimento de hipoglicemia, o alvo glicêmico pode ser um pouco mais elevado do que o habitual. O mesmo pode ser preconizado para indivíduos com hipoglicemias assintomáticas ou graves, idosos e pacientes com baixa expectativa de vida ou complicações micro ou macrovasculares significativas.

## Bibliografia recomendada

1. Abaira C, Colwell JA, Nuttal FQ, Sawin CT, Nagel NJ, Comstock JP, et al. Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type II diabetes (VA CSDM). Results of the feasibility trial. Veterans Affairs Cooperative Study in Type II Diabetes. *Diabetes Care*. 1995;18(8):1113-23.
2. ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2011;364(9):818-28.
3. Adler GK, Bonyhay I, Failing H, Waring E, Dotson S, Freeman R. Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycemic control. *Diabetes*. 2009;58(2):360-6.
4. Aleppo G, Ruedy KJ, Riddlesworth TD, Kruger D, Peters A, Hirsh I, et al. REPLACE-BG: a randomized trial comparing continuous glucose monitoring with and without routine blood glucose monitoring in well-controlled adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(4):538-45.

5. Azad N, Agrawal L, Emanuele NV, Klein R, Bahn GD, Reaven P, et al. Association of blood glucose control and pancreatic reserve with diabetic retinopathy in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetologia*. 2014;57(6):1124-31.
6. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):709-28.
7. Desouza C, Salazar H, Cheong B, Murgo J, Fonseca V. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1485-9.
8. Fonseca VA, Grunberger G, Anhalt H, Bailey TS, Blevins T, Garg SK, et al. Continuous glucose monitoring: a consensus conference of the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. *Endocr Pract*. 2016;22(8):1008-21.
9. Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, Ninomiya T, Cooper M, Hamet P, et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2359-65.
10. Johnsen SP, Monster TB, Olsen ML, Thisted H, McLaughlin JK, Sørensen HT, et al. Risk and short-term prognosis of myocardial infarction among users of antidiabetic drugs. *Am J Ther*. 2006;13(2):134-40.
11. Landstedt-Hallin L, Englund A, Adamson U, Lins PE. Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Intern Med*. 1999;246(3):299-307.
12. Marques JL, George E, Peacey SR, Harris ND, Macdonald IA, Cochrane T, et al. Altered ventricular repolarization during hypoglycaemia in patients with diabetes. *Diabet Med*. 1997;14(8):648-54.
13. McCoy RG, Van Houten KH, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2012;35(9):1897-901.
14. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1384-95.
15. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med*. 1997;157(15):1681-6.
16. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007;50(6):1140-7.
17. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1245-9.



## Capítulo 22

# Estudos clínicos de segurança e eficácia dos novos antidiabéticos

Andrei C. Sposito  
Íkaro Breder

### Introdução

A prevalência de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) tem aumentado progressivamente, e estima-se que aproximadamente 425 milhões de adultos com idade entre 20 e 79 anos tenham diabetes em todo o mundo. Suscetibilidade genética, envelhecimento e obesidade são os maiores estímulos para esse aumento da prevalência. Danos em longo prazo na micro e na macrovasculatura são observados precocemente e progridem aceleradamente, de forma a categorizar pacientes com DM2 como portadores de risco aumentado de morte cardiovascular ou eventos aterotrombóticos não fatais.

Nas últimas duas décadas, vários estudos demonstraram reduções no risco de desfechos cardiovasculares em pacientes com DM2 com melhor controle da glicose e da pressão arterial e terapias redutoras de colesterol. Nesse período, também houve relatos de risco cardiovascular aumentado, potencialmente atrelados às terapias antidiabéticas. Assim, estudos de segurança cardiovascular foram delineados para investigar a existência de não inferioridade no risco de eventos cardiovasculares quando comparados à terapia-padrão vigente. Estudos dessa natureza buscam uma resposta simples: há ou não segurança? Qualquer evento cardiovascular desproporcionalmente incidente responderia negativamente a essa pergunta. Assim, os desfechos combinados identificados como “Major Cardiovascular Endpoints” (MACE) frequentemente incluem eventos pouco precisos, como hospitalização por angina instável ou insuficiência cardíaca (IC); são os MACE de 4 ou 5 pontos ou, simplesmente, 4P-MACE ou 5P-MACE. Além disso, quando falamos em eventos adversos, não esperamos uma frequência tão alta que mude a média ou mediana do efeito. Esses eventos provocam alargamento do intervalo de confiança, cuja borda direita se distancia da neutralidade, ou seja, do número 1.

Arbitrariamente, um intervalo de confiança que ultrapasse 1,8 passou a ser considerado indicativo de insegurança, e aquele aquém de 1,3, de segurança. Os casos cujo intervalo de confiança atinjam valores intermediários devem motivar a realização de estudos com maior tamanho amostral e capacidade de dirimir a dúvida. Outra característica marcante desses

estudos é o delineamento em *equipoise*, isto é, ambos os braços devem ter controle dos fatores de risco similares. Assim, caso haja alguma diferença, esta pode ser atribuída ao medicamento, e não a seu efeito sobre glicemia, pressão arterial, peso corpóreo ou outros fatores de risco.

Estudos com estatinas, anti-hipertensivos ou mesmo de controle intensivo da glicemia foram baseados na hipótese de benefício da terapia a ser testada. Assim, a precisão etiológica e diagnóstica no MACE é crucial. A doença aterotrombótica é manifesta, clinicamente, por infarto do miocárdio (IM), acidente vascular cerebral (AVC) ou morte súbita como decorrência de IM fatal na fase pré-hospitalar. De fato, cerca de 50% dos pacientes com IM morrem na primeira hora após a oclusão coronariana e são diagnosticados como morte súbita. Hospitalizar por angina instável também decorre da doença aterotrombótica, mas os critérios para diagnóstico e internação são subjetivos e sujeitos a falhas de dimensionamento. Logo, a combinação de IM ou AVC não fatais com morte súbita, isto é, 3P-MACE, tem sido vista como padrão-ouro nos ensaios randomizados controlados de superioridade para investigar o efeito de terapias sobre a doença aterotrombótica.

Na IC, a morte súbita habitualmente não resulta de oclusão coronariana, mas sim de arritmias ventriculares deflagradas por alterações estruturais ou funcionais no tecido miocárdico disfuncional. Idealmente, o desfecho combinado para IC deveria ser morte súbita por arritmias ventriculares de etiologia não isquêmica, morte por falência ventricular ou hospitalização por IC. Como parte desses pacientes são coronariopatas e a etiologia ou confirmação da arritmia ventricular inexistente, discernir se a morte súbita foi prevenida por um efeito na parede arterial ou nos cardiomiócitos é meramente impossível.

Esse preâmbulo deve nortear a leitura criteriosa dos estudos que resumiremos a seguir e aprimorar a identificação de sua aplicabilidade. Descreveremos os grandes estudos recentes realizados em pacientes com DM2 com alto risco de doença cardiovascular (DCV), fornecendo uma visão geral crítica dos resultados e discutindo possíveis implicações.

## Inibidores de dipeptidil peptidase 4

### **SAVOR-TIMI 53**

O SAVOR foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que incluiu 16.492 pacientes com DM2, hemoglobina glicada (HbA1c) entre 6,5 e 12% e história de DCV manifesta ou múltiplos fatores de risco. Os desfechos primários de segurança e eficácia incluíam morte de origem cardiovascular, IM não fatal ou AVC isquêmico não fatal, ou seja, o 3P-MACE. Como desfecho de eficácia secundário, definiu-se 3P-MACE mais hospitalização por IC ou por angina instável ou revascularização coronariana. O estudo também foi delineado para superioridade, embora, para tal, houvesse hierarquicamente a necessidade de comprovação de não inferioridade a priori. Não houve inferioridade nem superioridade nos pacientes tratados com saxagliptina ( $p < 0,001$  e  $p = 0,99$ , respectivamente). Quanto aos desfechos secundários, não houve superioridade ou inferioridade, exceto maior incidência de hospitalização por IC no grupo tratado com saxagliptina ( $p = 0,007$ ). Cumpre ressaltar que não houve aumento da mortalidade nesses pacientes e que o efeito desapareceu após os primeiros meses de tratamento, o que deixou pouco clara a interpretação desse achado até o presente. Hipoglicemia foi mais comum no grupo com saxagliptina ( $p = 0,047$ ).

## EXAMINE

Foi um estudo multicêntrico, prospectivo, duplo-cego, que avaliou a não inferioridade da alogliptina em 5.400 pacientes com DM2, HbA1c entre 6,5 e 11% e evento cardiovascular de 15 a 90 dias antes da randomização. Os pacientes foram randomizados para receber placebo ou alogliptina, este último nas doses de 6,25 a 25 mg/dia. A mediana de duração do tratamento foi de 1,5 ano. Análises de segurança do estudo foram planejadas após 80, 100, 125 e 150 eventos, e, caso a borda do intervalo de confiança não ultrapassasse 1,8, o estudo poderia continuar. De qualquer forma, o tamanho amostral foi calculado para testar se o tratamento com alogliptina geraria um intervalo de confiança inferior a 1,3 e, assim, poderia ser considerado seguro e aprovável pela Food and Drug Administration (FDA). Além disso, os autores previram que, se obtivesse um poder estatístico superior a 20% após os primeiros 550 eventos, o estudo deveria continuar para testar a superioridade. Não houve inferioridade, mas também não houve superioridade em relação ao placebo, tanto para o 3P-MACE quanto para os desfechos secundários, tampouco diferença quanto à evolução da taxa de filtração glomerular estimada (TFG-e) ou incidência de eventos adversos.

## TECOS

O TECOS foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que incluiu 14.735 pacientes com DM2, com idade superior a 50 anos, DCV estabelecida e HbA1c entre 6,5 e 8%. DCV foi definida como sendo doença arterial coronariana (DAC), AVC e doença aterosclerótica arterial periférica (DAP). Pacientes foram excluídos se: (1) apresentassem TFG-e menor que 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou (2) dois ou mais episódios de hipoglicemia grave no último ano ou (3) se fizessem uso de agonista do receptor de GLP-1 ou outro inibidor de DPP-4, nos 3 meses que antecederam a randomização. Pacientes foram randomizados para usar sitagliptina 100 mg/dia, ou se a TFG-e fosse inferior a 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, na dose de 50 mg/dia. O desfecho primário foi definido como 3P-MACE mais internação por angina instável. Foram calculados 611 desfechos cardiovasculares primários, o suficiente para obter um poder estatístico de 90% na análise de não inferioridade. Para superioridade, 1.300 eventos cardiovasculares primários levariam a um poder de 81%. A mediana de seguimento dos pacientes foi de 3 anos. Não houve inferioridade da sitagliptina ( $p < 0,001$ ) nem superioridade em relação ao placebo ( $p = 0,65$ ) quanto à incidência do desfecho primário ou à composição de desfechos secundários. Houve uma melhora pequena, mas significativa, da TFG no grupo tratado com sitagliptina *versus* placebo ( $-4 \pm 18,4$  e  $-2,8 \pm 18,3$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ).

## CARMELINA

Este foi um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo que incluiu 6.979 pacientes que receberam pelo menos 1 dose de medicação, com avaliação contínua até 611 eventos primários. Os pacientes tinham DM2, HbA1c entre 6,5 e 10% e alto risco cardiovascular ou renal. Alto risco cardiovascular foi definido por história de evento cardiovascular, AVC, doença vascular periférica e renal, com micro ou macroalbuminúria. Alto risco renal foi definido por: TFG-e de 45 a 75 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> associado a albuminúria maior que 200 mg/g, ou TFG-e entre 15 e 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, independentemente da albuminúria. Para alcançar valores comparáveis de glicemia, os investigadores puderam prescrever medicações adicionais,

exceto iDPP-4, aGLP-1 e iSGLT2. O desfecho primário foi definido como 3P-MACE, e o desfecho secundário foi composto de: (1) estágio renal final, (2) morte por insuficiência renal ou (3) redução sustentada de pelo menos 40% na TFG em relação à randomização.

A análise estatística foi previamente estabelecida, obedecendo a uma hierarquia de análises iniciando-se pela não inferioridade da linagliptina. Se essa hipótese se mostrasse verdadeira, duas avaliações de superioridade seriam feitas, envolvendo (1) 3P-MACE e (2) avaliação renal. A linagliptina mostrou-se não inferior ( $p < 0,001$ ), porém não superior ( $p = 0,74$ ) ao placebo quanto à incidência de 3P-MACE. Houve menor taxa de progressão de albuminúria no grupo tratado ( $p = 0,003$ ) e de desfechos microvasculares ( $p = 0,003$ ), embora não tenha havido menor incidência de lesão em retina com necessidade de tratamento ( $p = 0,15$ ).

Inibidores do glicotransportador dependente de sódio tipo 2

### **EMPA-REG OUTCOME**

Estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, destinado a avaliar a não inferioridade da empagliflozina nas doses de 10 ou 25 mg/dia em relação ao placebo. Como desfecho primário, foi definida a combinação de morte por causas cardiovasculares, IM não fatal (excluindo IM silencioso) e AVC não fatal, isto é, 3P-MACE. O desfecho secundário de não inferioridade incluía a combinação do desfecho primário à hospitalização por angina instável. Foi definida *a priori* uma organização hierárquica nas análises, pela qual novas hipóteses somente poderiam ser testadas se a hipótese precedente obtivesse significância estatística. Pacientes elegíveis tinham 18 anos ou mais, DM2, índice de massa corpórea (IMC)  $< 45 \text{ kg/m}^2$ , TFG-e  $\geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  e DCV manifesta. O estudo arrolou 7.200 pacientes com uma mediana de seguimento de 2,6 anos que flagrou 691 desfechos. A empagliflozina reduziu o desfecho primário em 38%, uma diferença significativa para não inferioridade ( $p < 0,001$ ) e superioridade ( $p = 0,04$ ). Houve uma redução de 35% nas hospitalizações por IC e 32% de redução de mortalidade por quaisquer causas. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à incidência de IAM ou AVC. Também não houve diferença para os desfechos supramencionados, entre as doses de 10 mg e 25 mg.

### **CANVAS**

Estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, multicêntrico, cujo objetivo primário seria provar a não inferioridade da canagliflozina em relação ao placebo, no desfecho de 3P-MACE. Com a finalidade de ampliar o poder estatístico e, assim, testar superioridade, os estudos CANVAS e CANVAS-Renal (CANVAS-R) foram fundidos, gerando um total de 10.142 pacientes. Os pacientes apresentavam-se com DM2, HbA1c entre 7 e 10,5%, idade superior a 30 anos com história de doença aterosclerótica sintomática ou idade superior a 50 anos, com dois ou mais dos seguintes fatores de risco para DCV: DM2 há mais de 10 anos, pressão arterial sistólica maior que 140 mmHg, tabagismo, micro ou macroalbuminúria ou HDL  $< 38,7 \text{ mg/dL}$ . A TFG-e limítrofe para inclusão foi de  $30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , sendo esse um ponto relevante quando comparado ao estudo DECLARE. Participantes do CANVAS foram randomizados para placebo e canagliflozina 100 mg ou 300 mg. No estudo CANVAS-R, os pacientes foram randomizados para placebo ou canagliflozina 100 mg, com a opção de

ajuste de dose para 300 mg após 13 semanas de tratamento. Considerando os estudos agregados, o tempo de tratamento médio foi de 188,2 semanas, e a mediana, de 126,1 semanas. O tempo de seguimento no CANVAS foi de 295,9 semanas e 108 semanas no CANVAS-R, quase 4 anos a mais de seguimento no primeiro.

Apesar de ser um estudo que incluiu pacientes em prevenção primária, no geral havia alta prevalência de lesões em órgãos-alvo. Por exemplo, 22,6% dos pacientes apresentavam microalbuminúria, 7,6% macroalbuminúria e 65,6% história de DCV. Houve uma redução nos eventos primários cardiovasculares no grupo tratado com canagliflozina ( $p < 0,001$  para não inferioridade e  $p = 0,02$  para superioridade). O estudo também foi delineado com a análise de eventos secundários seguindo uma estratégia hierárquica sob a qual a ordem de análise de cada evento secundário foi definida *a priori*. Os desfechos secundários planejados para testes de hipóteses condicionais sequenciais foram morte por qualquer causa, morte por causas cardiovasculares, progressão da albuminúria e o composto de morte por causas cardiovasculares e hospitalização por IC. Como não houve superioridade para o desfecho secundário morte de todas as causas ( $p = 0,24$ ), os demais desfechos não foram considerados; no entanto, participantes em uso de canagliflozina tiveram maior risco de amputações de membros inferiores (6,3 *versus* 3,4 participantes com amputação por 1.000 pacientes-ano), mais fratura óssea, sintomas de depleção volumétrica e diurese osmótica.

### DECLARE-TIMI 58

Estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, multicêntrico, destinado a avaliar a não inferioridade e superioridade da dapagliflozina 10 mg em relação ao placebo, em pacientes com DM2 e DCV estabelecida ou múltiplos fatores de risco para DCV ateroesclerótica. Foram considerados 2 desfechos primários de superioridade 3P-MACE e o desfecho composto de morte cardiovascular e hospitalização por IC. Dois desfechos de segurança secundários foram pré-especificados: redução sustentada de 40% ou mais na TFG-e e morte por qualquer causa. Pacientes elegíveis tinham mais de 40 anos e DM2, HbA1c entre 6,5 e 12%, TFG-e  $\geq 60$  mL/minuto, doença ateroesclerótica estabelecida ou múltiplos fatores de risco. O estudo sucedeu até que 1.390 eventos ocorressem entre os 17.160 arrolados. A dapagliflozina mostrou-se não inferior em relação à incidência de MACE ( $p < 0,001$ ), mas não superior. Com relação à morte por DCV ou hospitalização por IC, houve superioridade da dapagliflozina ( $p = 0,005$ ). Não houve diferença neste último efeito entre os pacientes com ou sem DCV prévia, indicando ser um efeito independente da doença macrovascular e possivelmente um efeito miocárdico. Como a dapagliflozina levou a redução significativa na mortalidade cardiovascular e hospitalização por IC, mas não resultou em menor incidência de MACE, a análise de desfechos adicionais foi apenas geradora de hipóteses, sem possibilidade de avaliação estatística.

Agonistas de receptores de *glucagon-like peptide-1*

### EXSCEL

O estudo alocou aleatoriamente pacientes com DM2, com ou sem DCV prévia, para receber injeções subcutâneas de exenatida de liberação prolongada na dose de 2 mg ou placebo 1 vez por semana. O desfecho composto primário foi a primeira ocorrência de morte por cau-



sas cardiovasculares, IM não fatal ou AVC não fatal. As hipóteses coprimárias eram a de que a exenatida, administrada 1 vez por semana, seria não inferior ao placebo em relação à segurança e superior ao placebo em relação à eficácia. O ensaio EXSCEL incluiu a maior e mais inclusiva população de pacientes de qualquer estudo de resultado cardiovascular da classe GLP-1RA, incluindo 26,9% sem eventos cardiovasculares conhecidos. Em geral, o estudo mostrou segurança cardiovascular; no entanto, a exenatida não mostrou superioridade ao placebo. Não foram identificadas diferenças significativas na hipoglicemia grave, pancreatite, câncer de pâncreas ou câncer de tireoide medular entre o tratamento e o placebo.

## **ELIXA**

O ELIXA foi o primeiro ensaio cardiovascular randomizado, duplo-cego, de não inferioridade de um GLP-1RA a ser relatado. Apenas pacientes com eventos coronarianos agudos prévios foram incluídos no estudo. O ensaio incluiu indivíduos aleatorizados para receberem lixisenatida (dose inicial de 10 mcg durante 2 semanas, dose máxima de 20 mcg) ou placebo que foram seguidos durante uma mediana de 25 meses. O desfecho primário foi o tempo para o primeiro 4P-MACE, e o estudo foi desenvolvido para testar a não inferioridade e, caso esta fosse demonstrada, testar a superioridade. Os resultados indicaram taxas semelhantes do desfecho composto primário em ambos os grupos, sem diferenças significativas entre eles quando os componentes do desfecho primário foram avaliados de forma independente. Além disso, não houve diferenças significativas entre os grupos em relação às internações por IC; esse padrão persistiu quando analisado com a inclusão de internações por revascularização coronariana. A lixisenatida não foi associada a taxa aumentada de eventos adversos graves ou hipoglicemia grave e exibiu benefício modesto no controle do peso.

## **LEADER**

O estudo LEADER investigou desfechos cardiovasculares em pacientes com DM2 tratados com liraglutida ou placebo, em adição ao tratamento-padrão. Os indivíduos foram randomizados para receber 1,8 mg de liraglutida (ou dose máxima tolerada) ou placebo 1 vez ao dia. O acompanhamento médio para cada grupo foi de 3,8 anos. Aproximadamente 80% dos pacientes em cada braço tinham DCV ou doença renal crônica (DRC) manifesta, e os demais não tinham DCV estabelecida, mas sim fatores de risco cardiovascular. O desfecho primário foi o tempo para a ocorrência de um 3P-MACE, usando um composto de três desfechos cardiovasculares. Nos que receberam liraglutida, houve redução na mortalidade por todas as causas e 3P-MACE. Embora esses pacientes tenham um risco global menor de morte por causas cardiovasculares, as taxas de IM não fatal (-12%) e AVC não fatal (-11%) permaneceram semelhantes. Em pessoas com DCV estabelecida, as taxas de desfecho primário foram de 14% no grupo liraglutida e 16,7% no grupo placebo, o que corresponde a uma redução do risco absoluto de 2,7% ou um número necessário para tratar (NNT) de 37. Também não houve diferença entre os grupos nas taxas de hospitalização por IC. A incidência de um desfecho composto de eventos microvasculares renais ou retiniais foi menor no grupo liraglutida, impulsionada por uma menor taxa de eventos de nefropatia nesse grupo do que no grupo placebo (-22%).

As curvas de eventos cumulativos de Kaplan-Meier para 3P-MACE começaram a separar-se, ultimamente, em 12 a 18 meses da randomização. O mesmo ocorreu com a morte por causas cardiovasculares e morte por qualquer causa, o que pode sugerir que

pelo menos parte do efeito da liraglutida em eventos cardiovasculares foi mediada pelo seu efeito antiaterosclerótico. No entanto, em comparação com estudos clássicos de diabetes (visando atingir quase normoglicemia) em pacientes com DM2, os efeitos cardiovasculares do GLP-1RA foram detectados relativamente cedo. No United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), terapia intensiva de redução de glicose em pacientes com DM2 foi associada a um risco reduzido de complicações microvasculares clinicamente evidentes. Um acompanhamento prolongado pós-ensaio sugeriu que redução significativa em eventos macrovasculares pode ocorrer, mas somente em longo prazo. Da mesma forma, o Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) mostrou que a redução de glicose intensiva, em comparação com a terapia-padrão, não reduziu significativamente a taxa de eventos cardiovasculares maiores entre 1.791 veteranos militares. Após quase 10 anos de acompanhamento prolongado pós-estudo, os pacientes com DM2 aleatoriamente alocados para o controle intensivo de glicose tiveram menos eventos cardiovasculares maiores, embora nenhuma melhora tivesse sido observada na taxa de sobrevivência global. Os efeitos benéficos do liraglutida nos eventos cardiovasculares e na morte parecem ser independentes da menor incidência de hipoglicemia grave, relatada numa análise *post hoc* do estudo LEADER.

### SUSTAIN-6

O estudo randomizado, controlado por placebo, SUSTAIN-6, foi desenvolvido para avaliar a não inferioridade da semaglutida em comparação ao placebo para a segurança cardiovascular em pacientes com DM2. A DCV basal estava presente em 83% dos indivíduos. Apesar de ter sido dimensionado para testar não inferioridade, o estudo demonstrou que o tratamento com o semaglutida 1 vez por semana 0,5 ou 1 mg por via subcutânea durante 2 anos reduziu significativamente o risco cardiovascular. Essa redução no 3P-MACE foi impulsionada por um número significativamente maior de AVC não fatais no grupo placebo do que no grupo com semaglutida. As taxas de nefropatia foram menores com semaglutida: nefropatia nova ou piora foi 34% inferior ao placebo. Além disso, as complicações da retinopatia foram inesperadamente maiores com o uso de semaglutida (3% *versus* 1,8% no grupo placebo; HR 1,76; IC 95% 1,11-2,78; P = 0,02). Análises de subgrupos mostraram que as complicações da retinopatia foram mais prováveis em pacientes que tiveram redução rápida da HbA1c durante o estudo, independentemente do braço de tratamento.

### HARMONY

O estudo HARMONY foi o mais recente grande estudo do Cardiovascular Outcome Trial publicado. Incluiu 9.463 doentes para receber albiglutida, administrado por via subcutânea 1 vez por semana ou placebo numa razão de 1:1 durante um período médio de 1,6 ano. Os pacientes incluídos tinham DM2, 40 anos ou mais e diagnóstico de doença coronariana, cerebrovascular ou periférica. Indivíduos com DRC grave foram excluídos. A albiglutida reduziu o risco de 3P-MACE em 22% quando adicionada ao tratamento-padrão em pacientes com DM2 e DCV. Tolerabilidade e segurança foram aceitáveis. Apesar da curta duração do acompanhamento, este estudo acrescentou mais evidências para apoiar a hipótese de que os agonistas dos receptores GLP-1 podem melhorar os desfechos cardiovasculares em pacientes com DM2.

## REWIND

O ensaio REWIND foi delineado para avaliar o efeito da adição de dulaglutida administrada 1 vez por semana no tratamento-padrão a pacientes com DM2 sobre a incidência de eventos cardiovasculares. Foram incluídos aqueles com HbA1c  $\leq$  9,5% usando no máximo duas classes de antidiabéticos, com 50 anos ou mais se tivessem DCV prévia ou 60 anos ou mais se tivessem pelo menos dois outros fatores de risco cardiovascular. Indivíduos com TFG-e  $< 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, anomalia de esvaziamento gástrico, pancreatite prévia, doença hepática ou carcinoma medular da glândula tireoide foram excluídos. O desfecho cardiovascular primário do estudo REWIND foi o 3P-MACE, ou seja, morte cardiovascular ou IM não fatal ou AVC não fatal. Os desfechos secundários foram cada componente do desfecho composto primário, doença retiniana ou renal, hospitalização por angina instável, IC que requer hospitalização e mortalidade por todas as causas. Os desfechos de segurança incluíram pancreatite aguda, dor gastrointestinal grave, câncer pancreático, tireoide ou de outro tipo, hipoglicemia grave. O estudo foi concluído, e seu resultado positivo na redução do evento combinado primário foi liberado preliminarmente. Detalhes de seus resultados devem ser publicados no final deste ano.

## Conclusão

Um grande número de estudos foi realizado com a finalidade de verificar a segurança cardiovascular dos novos antidiabéticos. Surpreendentemente, esses estudos mudaram a terapêutica não só por documentar segurança, mas também por definir terapias capazes de prevenir eventos aterotrombóticos e IC de forma independente do efeito glicêmico. Ressaltam-se a redução de eventos aterotrombóticos na prevenção secundária com os GLP1-RA e a prevenção de IC com os inibidores de SGLT2.

Muitas perguntas continuam sem resposta, como o alvo ideal glicêmico com esses fármacos ou o efeito das associações entre eles, mas, sem precedentes ou dívidas, a prevenção da DCV no DM2 possui um lastro de evidência de notável robustez.

## Bibliografia recomendada

1. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular Complications in veterans with Type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360:129-39.
2. Gallwitz B, Nitschmann S. [New antihyperglycemic drugs. Examination of cardiovascular outcomes with alogliptin versus standard of care (EXAMINE) and saxagliptin assessment of vascular outcomes recorded in patients with diabetes mellitus-thrombolysis in myocardial infarction (SAVOR-TIMI 53)]. *Internist (Berl).* 2014;55(7):859-62.
3. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:42-9.
4. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232-42.
5. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392:1519-29.

6. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:1228-39.
7. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834-44.
8. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311-22.
9. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-657.
10. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Lawson FC, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373:2247-57.
11. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(1):69-79.
12. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369:1317-26.
13. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1327-35.
14. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-357.
15. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.

2019 © Clannad Editora Científica. Todos os direitos reservados.



## Capítulo 23

# Avaliação do risco cardiovascular no diabético assintomático

Ana Paula Marte  
Marcio Hiroshi Miname  
Raul Dias Santos

### Introdução

O diabetes *mellitus* (DM) é uma doença crônica, de acometimento micro (nefropatia e retinopatia) e macrovascular, que inclui doença arterial coronariana (DAC), doença cerebrovascular, aneurisma de aorta abdominal e doença arterial periférica.

As manifestações cardiovasculares representam a causa predominante de morbimortalidade nessa população, que tem como substrato etiopatogênico a aterosclerose. Quando comparadas às de não diabéticos, as taxas de mortalidade são mais prevalentes nos pacientes com DM, em grande parte pelo maior risco de acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio. O risco relativo de mortalidade por doença cardiovascular (DCV), quando estratificado por gênero, chega a ser três vezes maior em homens e de duas a cinco vezes maior em mulheres, em comparação àqueles sem DM. O excesso de risco resulta, em grande parte, da associação do diabetes a fatores de risco tradicionais como dislipidemia, hipertensão, tabagismo, dentre outros, que atuam sinergicamente no desenvolvimento da doença aterosclerótica. Esse risco, identificável em estágios pré-diabéticos, soma-se ao risco atribuível aos outros componentes clássicos da síndrome metabólica.

Numerosos estudos demonstraram eficácia no controle individual dos múltiplos fatores de risco, principalmente se abordados simultaneamente, na redução do risco cardiovascular nessa população. Medidas para o cálculo do risco e metas de tratamento evoluíram na última década. Diversos escores de risco têm sido elaborados para os pacientes diabéticos, que incluem avaliações sistemáticas dos fatores de risco como obesidade/sobrepeso, hipertensão, dislipidemia, tabagismo, história familiar de DAC precoce, doença renal crônica, presença de microalbuminúria, além de métodos de imagem, a fim de estabelecer o risco de eventos futuros, bem como o tratamento de acordo com o risco. Todos esses esforços na prevenção primária se intensificaram nos últimos anos, resultando em maior adesão às práticas preventivas, além de melhor controle dos fatores de risco, com redução de desfechos cardiovasculares.

O risco do paciente com diabetes *mellitus* é igual ao de um paciente não diabético com doença arterial coronariana prévia?

Pela elevada prevalência de DAC no DM2, em 1998 Haffner *et al.* demonstraram que diabéticos de prevenção primária e sem manifestação de DCV apresentavam risco cardiovascular comparável ao de pacientes não diabéticos, portadores de DAC manifesta. A partir dessa publicação, tanto o National Cholesterol Education Program (NECP)/Adult Treatment Panel (ATP) 2001 quanto diretrizes nacionais e internacionais abordaram o DM como um “equivalente de risco” de DAC, impondo metas terapêuticas estabelecidas para indivíduos de alto risco cardiovascular.

Entretanto, uma metanálise publicada em 2009 de 13 estudos, incluindo 45.108 pacientes, observou que a presença de diabetes não era um equivalente de risco de DAC. Na ausência de histórico de infarto do miocárdio, esses pacientes apresentaram risco 43% menor de DAC se comparados aos não diabéticos com infarto prévio. Essa questão permaneceu controversa, já que a metanálise incluiu estudos relativamente pequenos e que compreendiam coortes mais antigas, da década de 1990. Esse mesmo paradigma do diabetes como equivalente de risco para DAC permeou outros estudos com resultados controversos, como a presença de vieses de seleção (limitando-se a um único sexo) ou o não ajuste dos resultados para fatores de confusão. Pouquíssimos estudos avaliaram o impacto do tempo de diabetes na mortalidade cardiovascular. A escassez de dados entre diabéticos mais jovens (de 30 a 40 anos) foi outro fator limitante na avaliação do risco cardiovascular.

Nesse cenário, o estudo Kaiser Permanente Northern California (KPNC) representou a evidência atualizada de uma população contemporânea para a avaliação do risco cardiovascular. Esse estudo comparou o risco de eventos coronarianos entre indivíduos com e sem história de diabetes ou doença coronariana prévia, em uma coorte de 1.586.061 pacientes, etnicamente diversa, em tratamento habitual para as várias comorbidades, por um período de 10 anos. Durante o seguimento, o grupo com DM apresentou risco significativamente menor de doença coronariana em todos os estratos de idade e sexo, em comparação ao grupo com DAC prévia (12,2 *versus* 22,5 por 1.000 pessoas-ano). Apenas quando o diabetes era de longa duração ( $\geq 10$  anos), o risco de eventos coronarianos foi semelhante ao dos pacientes com DAC prévia. Em contrapartida, foram demonstradas taxas desses eventos extremamente baixas em diabéticos com idades entre 30 e 40 anos (taxas de eventos de 0,5% e 0,3% para homens e mulheres, respectivamente).

Esse estudo explorou a heterogeneidade do risco cardiovascular em portadores de DAC e diabéticos, incluindo homens e mulheres na ampla faixa etária de 30 a 90 anos. Tais achados diferiram substancialmente dos achados relevantes do estudo de Haffner, possivelmente pelos esforços intensivos na prevenção primária para a redução do risco de doença coronariana, em indivíduos com DM, nos últimos 15 anos.

## Heterogeneidade do risco no paciente diabético

A heterogeneidade do risco no paciente diabético está relacionada às diferenças nas características próprias da doença, que incluem idade de início, duração e gravidade, além do risco cardiometabólico, dentre outros. Subgrupos de pacientes com risco relativamente baixo podem estar sendo excessivamente tratados, enquanto outros, com risco alto, necessitam de modifica-

ções mais intensas dos fatores de risco. Essas diferenças traduzem a variabilidade da carga de placa aterosclerótica nessa população.

Apesar de os fatores de risco metabólicos presentes, principalmente no DM2, contribuírem para maior risco de DAC, um estudo observacional demonstrou que 30% dos diabéticos com síndrome metabólica se encontravam na categoria de baixo risco cardiovascular. Esses resultados motivaram o estudo que investigou o risco de DCV em 10 anos, em uma população americana com DM, provenientes do The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2006. A avaliação foi realizada por meio das equações de risco global para DCV, categorizadas por gênero e etnia, tipo de diabetes e tratamento, bem como as diferenças de fatores de risco e alcance de metas pelas categorias de risco global. Do total, 60% dos diabéticos estavam na categoria de alto risco em 10 anos, com predomínio do DM2, etnia branca e uso de insulina. Nas categorias de risco baixo/intermediário, mais de 50% apresentavam síndrome metabólica e 7% doença renal crônica.

Esse estudo demonstrou que o diabetes possui espectro de risco variável, mas a estratificação pode estar subestimada, com implicações terapêuticas e prognósticas. Em curto prazo, houve predomínio de diabéticos com síndrome metabólica nas categorias de risco menor, mas o risco em longo prazo pode estar subestimado, especialmente na presença de fatores de risco não utilizados no cálculo do risco global de Framingham, como obesidade, triglicérides elevados ou alterações da glicose/hemoglobina glicada (HbA1c).

Reconhecer o risco do paciente com DM como variável implica que a estratificação de risco deve utilizar ferramentas precisas para a determinação do cálculo do risco e das metas de tratamento.

### Uso de escores clínicos nos pacientes com diabetes *mellitus*

O método para avaliação do risco de doença coronariana em pacientes diabéticos e de prevenção primária se fundamenta em escores clínicos de previsão de risco, os quais estabelecem a categoria de risco do paciente, além de informar sobre prognóstico, bem como riscos e benefícios de tratamentos preventivos individuais. O escore de risco de Framingham (ERF) ou o escore do UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) utilizam fatores de risco tradicionais para o cálculo do risco de infarto ou morte por DAC em 10 anos. Essas equações multivariáveis foram derivadas da população em geral ou de populações com diabetes e têm sido utilizadas em várias coortes.

No estudo ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation), os pacientes foram estratificados por meio do ERF e do escore do UKPDS. Quando comparadas, ambas superestimaram o risco na população diabética, além de apresentarem limitado poder de discriminação entre indivíduos de alto e baixo risco. Esse é um dos exemplos que confirmam a dificuldade de se estratificar o risco por meio de escores clínicos, já que a maioria dos eventos coronarianos continua a ocorrer em pacientes considerados de risco baixo ou intermediário.

A limitação dos escores clínicos de risco decorre da própria fisiopatologia da aterosclerose. Estudos de randomização mendeliana, estudos de coorte longitudinais com populações jovens, além de estudos de autópsias, demonstraram que a exposição ao risco de aterosclerose ocorre precocemente, varia de intensidade ao longo da vida e inclui fatores genéticos e ambientais não contabilizados. Uma medida única dos fatores de risco tradicionais, no indivíduo já adulto, não consegue quantificar a

exposição ao risco dependente do tempo. O risco de DCV seria expresso de forma mais precisa, em função da exposição cumulativa a todos esses determinantes de risco, durante a vida.

Nesse contexto, novos marcadores de aterosclerose subclínica, laboratoriais ou métodos de imagem vêm sendo utilizados como ferramenta para melhor discriminação e reclassificação do risco cardiovascular, além de melhorar a precisão terapêutica.

O que as diretrizes recomendam na estratificação de risco do paciente diabético

Atualmente, as diretrizes da ACC/AHA de 2013, da American Diabetes Association (ADA), da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e da European Society of Cardiology (ESC) de 2016 não consideram o diabetes equivalente de risco de DAC. Segundo essas diretrizes, os pacientes diabéticos são estratificados a partir do escore global de risco, considerando-se os limites de idade, tempo de diabetes, disfunção renal ou microalbuminúria, dentre outros estratificadores de risco, além dos métodos de imagem.

A Diretriz Brasileira Baseada em Evidências sobre Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Pacientes com Diabetes, publicada em 2017, considerou as categorias de risco para pacientes com DM1 e DM2, a saber, em riscos baixo, intermediário, alto e muito alto (Quadro 23.1), com base na idade e presença dos fatores a seguir relacionados.

Quadro 23.1. Categorias de risco cardiovascular em pacientes com diabetes

Categoria de risco	Taxa de evento de DAC em 10 anos (%)	Idade (anos)	Condição
Baixo	< 10	Homem < 38	Sem ER, DASC e DACL
		Mulher < 46	
Intermediário	10 a 20	Homem 38 a 49	
		Mulher 46 a 56	
Alto	20 a 30	Homem > 49	ER, DASC Sem DACL
		Mulher > 56 anos ou qualquer idade se ER ou DASC	
Muito alto	> 30	Qualquer idade se DACL	DACL

DAC: doença arterial coronariana; DACL: doença aterosclerótica clínica; DASC: doença aterosclerótica subclínica; ER: estratificação de risco.

Adaptado de Bertoluci Mc *et al.*, 2017.

1. Estratificadores de risco (ER): idade > 49 anos para homens ou > 56 anos para mulheres; duração do diabetes superior a 10 anos; história familiar de DAC prematura, síndrome metabólica, hipertensão arterial tratada ou não tratada, tabagismo vigente, taxa de filtração glomerular estimada abaixo de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, albuminúria > 30 mg/g de creatinina, neuropatia autonômica e retinopatia diabética.
2. Doença aterosclerótica subclínica (DASC): escore de cálcio arterial coronariano > 10 Unidades Agatston; placa carotídea (espessura íntima-média > 1,5 mm), angiotomografia coronariana com a presença de placa com obstrução menor do que 50%; índice tornozelo-braço < 0,9 e aneurisma de aorta abdominal.



3. Doença aterosclerótica clínica (DACL): síndrome coronariana aguda, infarto agudo do miocárdio ou angina instável, angina estável ou antecedente de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral aterotrombótico ou ataque isquêmico transitório, revascularização coronariana, carotídea ou periférica, insuficiência vascular periférica ou amputação de membros e doença aterosclerótica grave (estenose > 50%) em qualquer território vascular.

As taxas de eventos cardiovasculares de 10 anos para os riscos baixo, intermediário, alto e muito alto foram de, respectivamente, < 10, 10 a 20, 20 a 30 e > 30%.

As categorias de risco baixo e intermediário consideram apenas a idade, com base em estudo retrospectivo realizado na população de Ontário, que incluiu 379.003 indivíduos com diabetes acompanhados por 8 anos em média, até a ocorrência do primeiro infarto do miocárdio ou de morte por todas as causas. A transição do risco baixo para intermediário ocorreu aos 38 e 46 anos, respectivamente, para homens e mulheres. A transição do risco intermediário para alto risco ocorreu nas idades de 49 e 56 anos, respectivamente, para homens e mulheres. As categorias de risco alta e muito alta foram baseadas em ER, DASC e DACL.

### Papel dos biomarcadores na estratificação de risco do diabético

A avaliação de um biomarcador na estratificação de risco exige grandes estudos com tempo de seguimento adequado e validação em diferentes populações para poder ser incorporado rotineiramente na prática clínica. Um novo marcador de risco deve, de preferência, ser relativamente fácil de medir, acrescentar informação adicional aos fatores de risco tradicionais e ter a capacidade de alterar a forma como os pacientes são tratados. Além disso, deve ter boa relação custo-efetividade, ser seguro e apresentar resultados aplicados com sucesso em diferentes coortes prospectivas.

Uma vez identificado um potencial novo marcador de risco, devem-se testar a *performance* e a acurácia. Existem várias formas de avaliar um marcador de risco, cada uma com vantagens e desvantagens. O risco relativo é a forma mais comum e intuitiva de entender a associação de determinado marcador com o evento em análise. Trata-se de uma medida de associação que indica em quantas vezes aumenta a probabilidade de o evento ocorrer nos indivíduos que têm determinado marcador alterado, comparando com quem o marcador é normal ou ausente. A estatística C é um modelo de discriminação de risco, ou seja, procura medir com que poder, em função de sensibilidade e especificidade, determinado marcador de risco consegue discriminar os indivíduos que terão evento em comparação com aqueles que não o apresentarão. A avaliação da calibração do modelo procura verificar se o risco absoluto estimado é semelhante ao risco observado. O teste estatístico em geral utilizado para avaliar a calibração do modelo é o de Hosmer-Lemeshow. Mais recentemente, foi proposta por Pencina *et al.* uma nova metodologia para avaliar novos marcadores de risco cardiovascular. Trata-se da reclassificação de risco, ou seja, determinar o poder de um novo marcador de risco alterar o estrato de risco do paciente, o que na prática clínica poderia ter grande importância para estabelecer metas de tratamento. Aqui entra o conceito do NRI (*net reclassification improvement*), que foca a reclassificação baseada em tabelas, dividido em pacientes com e sem evento cardiovascular, procurando quantificar o movimento correto de reclassificação, tanto para cima como para baixo. Na leitura de trabalhos e avaliação dos biomarcadores para estratificação de risco nos diabéticos, devem-se sempre ter esses conceitos em mente.

Diversos biomarcadores já foram estudados com o objetivo de avaliar sua associação ao risco cardiovascular no diabético. Os biomarcadores podem ser divididos nos seguintes grupos: relacionados a estresse cardíaco (NT-proBNP e troponina T ultrasensível), inflamação (proteína C reativa – PCR – de alta sensibilidade, interleucina-6, interleucina-15), remodelamento de matriz (metaloproteinases de matriz, osteopontina), lipídicos, disfunção endotelial (albuminúria) e fisiopatologia do DM (AGE). Alguns marcadores inflamatórios, como PCR e interleucina-6, já foram implicados no risco de desenvolvimento de DM.

A PCR de alta sensibilidade foi avaliada em três estudos de seguimento: o primeiro mostrou aumento progressivo no risco relativo de evento cardiovascular em homens diabéticos com maiores quartis de PCR, mesmo corrigido para os fatores de risco tradicionais; o segundo estudo mostrou maior risco relativo de morte coronariana nos diabéticos com PCR > 3 mg/L, mesmo corrigido para fatores de confusão; o terceiro estudo mostrou maior risco relativo de mortalidade total e cardiovascular para os diabéticos com PCR > 3 mg/L. O estudo ADVANCE mostrou superioridade da interleucina-6 sobre a PCR e sobre o fibrinogênio na predição de evento macrovascular e morte. Após ajustes para fatores de confusão, apenas a IL-6 foi preditora independente de evento macrovascular (HR = 1,37; IC de 95% = 1,24-1,51) e morte (HR = 1,35, IC de 95% = 1,23-1,49). O mesmo estudo mostrou que o NT-proBNP e a troponina T ultrasensível também estavam associados a evento cardiovascular nos diabéticos. O NRI para NT-proBNP foi de 39% e, para troponina T ultrasensível, de 46%. O Women's Health Study mostrou que a pequena elevação da troponina T ultrasensível estava associada a evento cardiovascular nas mulheres diabéticas (HR = 1,79; p = 0,036), o que não ocorreu nas não diabéticas. Existe, ainda, evidência de a fosfolipase A2 elevada estar associada à incidência de doença coronariana no diabético (aumento no risco relativo de doença coronariana de 1,39 para o tercil mais elevado de fosfolipase A2 em estudo prévio). Porém, faltam grandes estudos que permitam associar esses biomarcadores incorporadores aos fatores de risco tradicionais na estratificação de risco dos diabéticos assintomáticos.

Pesquisa de doença cardiovascular subclínica no diabetes *mellitus*

### **Escore de cálcio coronariano**

A calcificação da artéria coronária (CAC) detectada pela tomografia computadorizada cardíaca é um indicador da presença de aterosclerose, como já demonstrado em estudo anatomopatológico prévio. A sua presença e intensidade estão relacionadas com a carga total de placas ateroscleróticas, o que significa que, quanto maior a carga de cálcio coronariano, maior a carga de placas mistas e não calcificadas que o escore de cálcio isoladamente não visualiza. Os estudos MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) e Heinz Nixdorf Recall demonstraram que a CAC é preditora independente de eventos coronarianos e seu emprego auxilia na estratificação de risco cardiovascular de pacientes de prevenção primária, agregando valor ao escore clínico. Achados similares são encontrados para pacientes diabéticos.

Uma metanálise de oito estudos prospectivos publicada por Kramer *et al.* com 6.521 indivíduos diabéticos (seguimento médio de 5,18 anos) analisou a predição do escore de cálcio na mortalidade total e eventos cardiovasculares. Durante o período de seguimento, ocorreram 802 eventos (12,3%). O estudo mostrou que o risco relativo para a mortalidade por todas as causas ou evento

cardiovascular, comparando escore de cálcio  $\geq 10$  com  $< 10$ , foi de 5,47 (IC de 95% = 2,59-11,53;  $p < 0,001$ ). O escore de cálcio  $\geq 10$  apresentou sensibilidade de 94% e especificidade de 34% para o desfecho composto de mortalidade total e eventos cardiovasculares. Para os indivíduos com escore de cálcio  $< 10$ , a probabilidade pós-teste de eventos para o desfecho composto foi de 1,8%, o que representa uma redução de 6,8 vezes da probabilidade pré-teste. O estudo concluiu que o escore de cálcio baixo ( $< 10$ ) pode auxiliar a detectar indivíduos de baixo risco nessa população considerada de alto risco cardiovascular. Já o inverso é verdadeiro; o escore de cálcio elevado indica alto risco de eventos cardiovasculares e morte. Mesmo em longo prazo o escore de cálcio pode ter implicância prognóstica, em particular para um bom prognóstico nos indivíduos diabéticos com cálcio zero. Isso foi demonstrado em seguimento médio de 11 anos do estudo MESA. A taxa de evento coronariano para os diabéticos com escore de cálcio zero foi de 3,7 por mil pessoas-ano, e aqueles com escore de cálcio acima de 400 apresentaram risco 6,24 vezes maior.

O escore de cálcio também pode agregar valor na estratificação de risco dos diabéticos sobre o escore clínico de risco. O estudo PREDICT acompanhou, por cerca de 4 anos, 589 diabéticos sem DCV preestabelecida e mostrou que, quanto maior o escore de cálcio, maior o risco de eventos cardiovasculares. A área sob a curva ROC para discriminação de risco utilizando o escore clínico do UKPDS foi de 0,63, o qual se elevou para 0,73 com escore de cálcio agregado ( $p = 0,03$ ). De forma similar, o Diabetes Heart Study também mostrou melhor discriminação de risco com uso do escore de cálcio (melhora da área sob a curva ROC de 0,7 para 0,75), com uma melhora no índice de reclassificação (NRI = 0,13).

A CAC está associada a alteração perfusional na cintilografia miocárdica. Estudo de Anand *et al.* mostra que 48,3% dos diabéticos com escore de cálcio entre 401 e 1.000 unidades apresentavam defeito perfusional, e esse número subia para 71,4% naqueles com escore de cálcio  $> 1.000$ .

A utilidade do escore de cálcio na estratificação de risco do paciente diabético foi ressaltada na Diretriz Brasileira Baseada em Evidências sobre Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Pacientes com Diabetes, que estabelece que o paciente diabético com escore de cálcio acima de 10 unidades Agatston deve ser classificado como de alto risco cardiovascular e, portanto, apresenta meta de colesterol LDL abaixo de 70 mg/dL.

### **Angiotomografia de coronárias**

O único estudo randomizado em pacientes assintomáticos nesse tema é o FACTOR 64. Esse estudo avaliou se a angiotomografia de artérias coronárias em pacientes assintomáticos com DM1 ou DM2 poderia trazer benefício em reduzir eventos clínicos. Os pacientes foram randomizados para realizar ou não angiotomografia de artérias coronárias, sendo o resultado utilizado na sua condução clínica. No total, foram randomizados 900 pacientes, 452 para o grupo da angiotomografia, com tempo médio de seguimento de 4 anos. A duração média do diabetes no grupo sem angiotomografia foi de 13,5 anos, enquanto no grupo com angiotomografia foi de 12,3 anos. A taxa de eventos do desfecho primário (mortalidade total, infarto não fatal ou angina instável) não foi diferente entre os dois grupos, sendo de 6,2% no grupo angiotomografia e de 7,6% no grupo controle (HR = 0,8; IC de 95% = 0,49 a 1,32;  $p = 0,38$ ). Não houve, também, diferença em relação ao desfecho secundário (eventos isquêmicos cardíacos maiores). A taxa de eventos observada esteve abaixo do previsto para o cálculo do tamanho amostral, o que pode ter interferido no resultado negativo do estudo. De qualquer forma, pode-se concluir

que pacientes com diabetes assintomáticos, e apresentando fatores de risco bem controlados, não parecem ser beneficiados com o rastreamento por angiotomografia de artérias coronárias.

### **Espessura íntima-média carotídea**

A espessura íntima-média carotídea (EIMC) foi avaliada em estudos prévios, sendo demonstrada sua relação com eventos cardiovasculares na população geral. Estudo prévio com 229 diabéticos sem DCV avaliou o teste ergométrico, a aferição da EIMC e a avaliação de risco cardiovascular pelo escore de Framingham. A EIMC mostrou-se preditor independente de eventos cardiovasculares ( $p = 0,045$ ), e sua combinação ao escore de Framingham melhorou o modelo de predição de risco cardiovascular. Outro estudo de Yoshida *et al.* também avaliou a EIMC em 783 diabéticos, seguidos por 5,4 anos. A análise multivariada mostrou que a idade, o sexo masculino e a EIMC foram preditores independentes de evento cardiovascular. Entretanto, ainda faltam estudos grandes e conclusivos sobre a utilidade da EIMC, bem como a padronização do método, na avaliação do risco cardiovascular dos pacientes diabéticos. As vantagens da EIMC seriam a ausência de radiação e o custo relativamente menor, comparado ao escore de cálcio coronariano.

A diretriz brasileira de prevenção cardiovascular no diabético considera a presença de placa carotídea (definida por EIMC acima de 1,5 mm) como um fator estratificador de risco, e os diabéticos portadores dessa alteração devem ser classificados como de alto risco cardiovascular.

### **Índice tornozelo-braço**

O DM é um dos principais fatores de risco para doença arterial obstrutiva periférica (DAOP). O índice tornozelo-braço (ITB) é o método-padrão de referência para o rastreamento da DAOP, uma vez que detecta tanto casos sintomáticos como assintomáticos da doença. Quando realizado por pessoas bem treinadas, o ITB tem confiabilidade excelente e altas sensibilidade ( $\approx 90\%$ ) e especificidade ( $\approx 98\%$ ). Trata-se de um método não invasivo que pode ser usado frequentemente na prática clínica devido ao fácil e rápido manuseio e baixo custo. A razão entre as pressões tornozelo-braço varia de 1 a 1,4 em indivíduos normais e geralmente é menor que 0,9 em indivíduos com DAOP. Mesmo nos diabéticos existem evidências de que um ITB  $< 0,9$  está associado a maior risco de DCV e mortalidade. Estudo prévio com 262 diabéticos em tempo de seguimento de 10 anos mostrou risco relativo de 2,32 (IC de 95% = 1,27-4,22) de DCV nos diabéticos com ITB  $< 0,9$ . O estudo HOORN mostrou que a associação entre mortalidade cardiovascular e mortalidade total foi semelhante em indivíduos com e sem DM. Um estudo sueco de pacientes idosos com DM, por sua vez, mostrou que a taxa de eventos cardíacos foi de 102 por 1.000 pacientes/ano em pacientes com ITB  $< 0,9$  versus 28,4 para aqueles com ITB normal. Há, ainda, evidências de que um ITB acima de 1,4 está associado a maior taxa de eventos cardiovasculares.

A diretriz brasileira de prevenção cardiovascular no diabético considera ITB  $< 0,9$  fator estratificador de risco, e os diabéticos portadores dessa alteração devem ser classificados como de alto risco cardiovascular.

### **Conclusões**

Embora, em longo prazo, diabéticos tenham risco elevado de DCV, este é heterogêneo. Parâmetros clínicos como tempo da doença, presença de outros fatores de risco e lesão de

órgão-alvo indicam maior risco. Exames de imagem como o escore de cálcio coronariano podem ser úteis na estratificação de risco desses pacientes. A presença do alto risco implicaria um tratamento hipolipemiante mais agressivo.

## Bibliografia recomendada

1. Agarwal S, Morgan T, Herrington DM, Xu J, Cox AJ, Freedman BI, et al. Coronary calcium score and prediction of all-cause mortality in diabetes: the diabetes heart study. *Diabetes Care*. 2011;34(5):1219-24.
2. Akazawa S, Tojikubo M, Nakano Y, Nakamura S, Tamai H, Yonemoto K, et al. Usefulness of carotid plaque (sum and maximum of plaque thickness) in combination with intima-media thickness for the detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes. *J Diabetes Investig*. 2016;7(3):396-403.
3. Akosah KO, Schaper A, Cogbill C, Schoenfeld P. Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III guidelines perform? *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(9):1475-79.
4. Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*. 2006;27(6):713-21.
5. Bertoluci MC, Moreira RO, Faludi A, Izar MC, Schaan BD, Valerio CM, et al. Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:53.
6. Bertoluci MC, Pimazoni-Netto A, Pires AC, Pesaro AE, Schaan BD, Caramelli B, et al. Diabetes and cardiovascular disease: from evidence to clinical practice – position statement 2014 of Brazilian Diabetes Society. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6:58.
7. Bertoluci M, Rocha VZ. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:25.
8. Blaha MJ, Silverman MG, Budoff MJ. Is there a role for coronary artery calcium scoring for management of asymptomatic patients at risk for coronary artery disease? Clinical risk scores are not sufficient to define primary prevention treatment strategies among asymptomatic patients. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:398-408.
9. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006;368(9529):29-36.
10. Bown MJ, Sutton AJ, Bell PR, Sayers RL. A meta-analysis of 50 years of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg*. 2002;89(6):714-30.
11. Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2009;26(2):142-8.
12. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2014: Estimates of diabetes and its burden in the United States. Atlanta: US Department of Health and Human Services; 2014.
13. Chamnan P, Simmons RK, Sharp SJ, Griffin SJ, Wareham NJ. Cardiovascular risk assessment scores for people with diabetes: a systematic review. *Diabetologia*. 2009;52(10):2001-14.
14. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073-81.
15. Cook NR, Paynter NP, Eaton CB, Manson JE, Martin LW, Robinson JG, et al. Comparison of the Framingham and Reynolds Risk scores for global cardiovascular risk prediction in the multiethnic Women's Health Initiative. *Circulation*. 2012;125(14):1748-56.
16. Daniels LB, Grady D, Mosca L, Collins P, Mitlak BH, Amewou-Atisso MG, et al. Is diabetes mellitus a heart disease equivalent in women? Results from an international study of postmenopausal women in the Raloxifene Use for the Heart (RUTH) Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(2):164-70.
17. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. 2008;358(13):1336-45.

18. Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD, Rubens MB, Roughton M, Nugara F, et al. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. PREDICT Study Group. *Eur Heart J*. 2008;29(18):2244-2251.
19. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22.
20. Erbel R, Möhlenkamp S, Moebus S, Schmermund A, Lehmann N, Stang A, et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(17):1397-406.
21. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769-818.
22. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
23. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Bianco HT, Chacra APM, Bertolucci MC, et al. Diretriz brasileira baseada em evidências sobre prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes: posicionamento da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). *Arq Bras Cardiol* 2017; 109(6Supl.1):1-31.
24. Gerstein HC, Ambrosius WT, Danis R, Ismail-Beigi F, Cushman W, Calles J, et al. Diabetic retinopathy, its progression, and incident cardiovascular events in the ACCORD trial. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1266-71.
25. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001;286(4):421-6.
26. Glimaker H, Holmberg L, Elvin A, Nybacka O, Almgren B, Björck CG, et al. Natural history of patients with abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Surg*. 1991;7(2):125-30.
27. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S49-73.
28. Grundy SM, Benjamin EJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999;100(10):1134-46.
29. Guzder RN, Gatling W, Mullee MA, Menta RL, Byrne CD. Prognostic value of Framingham Cardiovascular Risk Equation and the UKPDS Risk Engine for coronary heart disease in newly diagnosed type 2 diabetes: results from a United Kingdom study. *Diabet Med*. 2005;22(5):554-62.
30. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229-34.
31. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990;263(21):2893-8.
32. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med*. 2001;161(14):1717-23.
33. Huang ES, Laiteerapong N, Liu JY, John PM, Moffett HH, Karter AJ. Rates of complications and mortality in older diabetes patients: the diabetes and aging study. *JAMA Intern Med*. 2014;174(2):251-8.
34. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-20.
35. Juutilainen A1, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care*. 2005;28(12):2901-7.
36. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*. 1979;59(1):8-13.
37. Kengne AP, Patel A, Colagiuri S, Heller S, Hamet P, Marre M, et al; ADVANCE Collaborative Group. The Framingham and UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk equations do not reliably estimate the probability of cardiovascular events in a large ethnically diverse sample of patients with diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation (ADVANCE) Study. *Diabetologia*. 2010;53(5):821-31.

38. Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL, Azevedo MJ. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care*. 2011;34(5):1238-44.
39. Kramer CK, Zinman B, Gross JL, Canani LH, Rodrigues TC, Azevedo MJ, et al. Coronary artery calcium score prediction of all cause mortality and cardiovascular events in people with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f1654.
40. Li J, Luo Y, Xu Y, Yang J, Zheng L, Hasimu B, et al. Risk factors of peripheral arterial disease and relationship between low ankle—brachial index and mortality from all-cause and cardiovascular disease in Chinese patients with type 2 diabetes. *Circ J*. 2007;71(3):377-81.
41. Matheus AS, Tannus LR, Cobas RA, Palma CC, Negrato CA, Gomes MB. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update. *Int J Hypertens*. 2013;2013:653789.
42. Min JK, Labounty TM, Gomez MJ, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, et al. Incremental prognostic value of coronary computed tomographic angiography over coronary artery calcium score for risk prediction of major adverse cardiac events in asymptomatic diabetic individuals. *Atherosclerosis*. 2014;232(2):298-304.
43. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1113-32.
44. Njølstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation*. 1996;93(3):450-6.
45. Pajunen P1, Koukkunen H, Ketonen M, Jerkkola T, Immonen-Räihä P, Kärjä-Koskenkari P, et al. Myocardial infarction in diabetic and non-diabetic persons with and without prior myocardial infarction: the FINAMI Study. *Diabetologia*. 2005;48(12):2519-24.
46. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
47. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1578-84.
48. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(9):1663-1669.
49. Rana JS, Liu JY, Moffet HH, Jaffe M, Karter AJ. Diabetes and prior coronary heart disease are not necessarily risk equivalent for future coronary heart disease events. *J Gen Intern Med*. 2016;31(4):387-93.
50. Rivellese AA, Riccardi G, Vaccaro O. Cardiovascular risk in women with diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20(6):474-80.
51. Santos RD, Nasir K. Insights into atherosclerosis from invasive and non-invasive imaging studies: should we treat subclinical atherosclerosis? *Atherosclerosis*. 2009;205(2):349-56.
52. Schramm TK, Gislason GH, Køber L, Rasmussen S, Rasmussen JN, Abildstrøm SZ, et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation*. 2008;117(15):1945-54.
53. Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2016;39 Suppl 1:S4-5.
54. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
55. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med*. 2011;171(5):404-10.
56. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47.
57. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Brasil Cardiol*. 2013;101:1-22.
58. Yoshida M, Mita T, Yamamoto R, Shimizu T, Ikeda F, Ohmura C, et al. Combination of the Framingham risk score and carotid intima-media thickness improves the prediction of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(1):178-80.



## Capítulo 24

# Dislipidemia diabética, redução do colesterol LDL e prevenção do risco macrovascular

Francisco Antonio Helfenstein Fonseca  
Maria Cristina de Oliveira Izar

### Introdução

Os distúrbios metabólicos associados ao diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) incluem alterações no padrão de lipoproteínas, caracterizado pelo aumento de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) pequenas e densas, hipérlipidemia e níveis baixos de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL). Condições frequentemente associadas ao DM2, entre as quais obesidade, sedentarismo e dieta inadequada, contribuem ou agravam esse padrão de alterações, classicamente denominado tríade lipídica. Essas alterações sugerem comprometimento do transporte reverso de colesterol e padrão mais aterogênico de lipoproteínas, favorecendo o desenvolvimento da doença macrovascular. Análise multivariada do United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) mostrou que a concentração aumentada do colesterol LDL foi o mais importante preditor de risco cardiovascular em pacientes com diabetes de recente início, seguido pela concentração mais baixa do colesterol HDL. Interessantemente, reduções no colesterol LDL estão associadas a robusta diminuição de desfechos cardiovasculares em pacientes com diabetes, mas, com relação ao aumento do colesterol HDL ou redução de triglicérides, os dados são menos consistentes.

### Mecanismos da dislipidemia diabética

A eficiência no transporte reverso de colesterol depende de várias etapas. Sua mobilização da parede vascular depende do transportador *ATP-binding cassette A1* (ABCA1), fundamental no efluxo de colesterol de macrófagos para a HDL, considerado um dos principais mecanismos de prevenção da aterosclerose. Na maioria dos pacientes com DM2, coexiste alta concentração de albumina glicada (AGE-ALB) que compromete essa etapa inicial do transporte reverso. Tal aumento de AGE-ALB induz maior estresse oxidativo e reduz os níveis de ABCA-1, contribuindo para o acúmulo de lipídios na íntima vascular.



O aumento de triglicérides em pacientes com DM2 estimula maior expressão de atividade da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP) e da lipase hepática, o que determina maior transferência de éster de colesterol das HDL para lipoproteínas ricas em triglicérides e dos triglicérides destas para as HDL. Assim, formam-se HDL com menor conteúdo de colesterol e mais ricas em triglicérides, influenciando os níveis mais baixos de colesterol HDL. Essas HDL ricas em triglicérides sofrem ação da lipase hepática que determina o catabolismo dos triglicérides dessas partículas, formando partículas de HDL menores e mais frequentemente dissociadas da apolipoproteína A1, a qual sofre maior taxa de excreção renal, o que explica seus níveis séricos mais baixos em pacientes com diabetes.

Alterações importantes ocorrem com as LDL enriquecidas de triglicérides, que também sofrem ação da lipase hepática, determinando a formação de partículas ricas em colesterol, mas pobres em triglicérides, originando partículas pequenas e densas, típicas da dislipidemia diabética. Embora a determinação de subclasses de LDL ou do colesterol nas partículas pequenas e densas não seja rotineira na prática clínica, pode-se estimar sua presença por meio da dosagem de apolipoproteína B, uma vez que existe apenas uma apolipoproteína B por lipoproteína, embora não seja exclusiva da LDL, mas também presente em lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) ou de densidade intermediária (IDL).

Nos últimos anos, muitos avanços no metabolismo de lipoproteínas ricas em triglicérides permitiram melhor compreensão de sua relevância na doença cardiovascular, ampliando possibilidades de intervenção com novas terapias e resultados iniciais promissores. Além disso, evidenciou-se o valor dos triglicérides com base em estudos de randomização mendeliana e sua mensuração fora do jejum, como preditor de risco cardiovascular.

## Efeitos da dislipidemia diabética no metabolismo de glicose

Além dos efeitos do diabetes no metabolismo de lipoproteínas, as alterações das lipoproteínas também influenciam os níveis glicêmicos. Curiosamente, as HDL possuem ações antidiabéticas como maior captação periférica de glicose pela musculatura esquelética e notável estímulo ao aumento da síntese e secreção de insulina pelas células betapancreáticas. Além disso, o controle glicêmico se associou a aumento da concentração de colesterol HDL quando se utilizou torcetrapibe, inibidor da CETP. Assim, com o desenvolvimento do diabetes, os níveis de colesterol HDL se reduzem pelos vários mecanismos descritos e agravam o controle da glicemia, o que, em conjunto, aumenta o desenvolvimento potencial da doença macrovascular.

## Colesterol HDL baixo e doença macrovascular

Em adição aos efeitos na glicemia, vários mecanismos de proteção vascular são afetados com o comprometimento funcional das HDL em pacientes com DM2, como ações antioxidantes, antitrombóticas e anti-inflamatórias. Além disso, as HDL melhoram a função endotelial e a biodisponibilidade do óxido nítrico, reparam o endotélio danificado e participam do desenvolvimento de vasos colaterais. Uma nova visão da relevância da HDL sugere múltiplos mecanismos de proteção cardiovascular, muito além do transporte reverso. De fato, aspectos funcionais da HDL parecem associados à maior proteção da célula betapancreática, aumen-

tando a transcrição do gene que codifica a insulina e tornando essa célula menos vulnerável à apoptose celular.

## Efeitos de mudanças de estilo de vida na dislipidemia diabética

A atividade física aeróbica se associa a níveis mais elevados de colesterol HDL. Particularmente em pacientes com sobrepeso, o aumento na atividade física eleva a concentração de colesterol HDL, possivelmente pelo crescimento da atividade da lipase lipoproteica e redução dos níveis de triglicérides. O exercício físico reduz a obesidade visceral e os marcadores inflamatórios, além de propiciar melhor controle glicêmico. Uma metanálise de 12 estudos mostrou que o exercício está associado a aumento do colesterol HDL em pacientes com diabetes e menor mortalidade cardiovascular.

Embora o álcool também induza algum aumento nos níveis de colesterol HDL (possivelmente secundário à inibição da CETP), ele se acompanha de aumento de triglicérides, e não há evidência de menor risco cardiovascular que fundamente a recomendação de consumo de álcool a pacientes diabéticos com colesterol HDL baixo.

A cessação do fumo constitui medida importante para redução do risco cardiovascular e aumento nos níveis de colesterol HDL. Estudo recente mostrou que, mesmo ocorrendo algum ganho de peso, o benefício dessa cessação na doença cardiovascular foi significativo em populações não diabéticas. O mesmo estudo mostrou tendência similar desses achados no subgrupo de indivíduos com diabetes.

A maioria dos pacientes com sobrepeso possui níveis baixos de colesterol HDL. A redução do peso aumenta os níveis desse colesterol e reduz os de triglicérides, possivelmente pela mudança de constituintes da dieta e adoção de um estilo de vida mais saudável, que inclua maior gasto calórico. Com a redução de triglicérides e o aumento do colesterol HDL pelas medidas citadas, o padrão de LDL também se modifica para maior concentração de colesterol em partículas maiores e menos densas de LDL.

## Tratamento farmacológico da dislipidemia diabética

Fibratos podem reduzir eficientemente os níveis de triglicérides, embora aumentam modestamente os de colesterol HDL e são pouco efetivos no alcance de metas de colesterol LDL. Entretanto, esses fármacos reduzem o risco cardiovascular em pacientes com dislipidemia aterogênica, tanto em indivíduos diabéticos como em não diabéticos. De forma interessante, os benefícios vistos com os fibratos nesses estudos não parecem relacionados com as modificações no colesterol HDL ou nos triglicérides, embora esses parâmetros identifiquem indivíduos que se beneficiam do tratamento com esses agentes.

As estatinas, por outro lado, ainda que sejam mais modestas nas modificações de colesterol HDL e de triglicérides, contam com ação robusta, proporcional ao grau de redução do colesterol LDL em pacientes com e sem diabetes. Esses dados têm influenciado recomendações para o tratamento com esses agentes à maioria dos pacientes com DM2, particularmente aqueles em prevenção secundária da aterosclerose, com lesão em órgãos-alvo, ou mesmo aqueles em prevenção primária da doença aterosclerótica, sobretudo quando outros fatores de risco clássicos estão presentes e a partir dos 40 anos de idade. Essas diretrizes recomendam valores de colesterol LDL

inferiores a 70 mg/dL aos com diabetes de maior risco cardiovascular e valores de colesterol LDL menores do que 100 mg/dL aos demais. Novamente, os benefícios parecem independentes das modificações sobre colesterol HDL ou triglicérides, uma vez que o aumento do colesterol HDL induzido por estatinas parece menor em diabéticos do que em não diabéticos. Além disso, as estatinas apresentam efeito adverso na glicemia, associando-se a aumento da incidência de novos casos de diabetes, mais alta naqueles tratados com doses mais elevadas. Os mecanismos envolvidos não são completamente compreendidos, mas pacientes com níveis mais baixos de colesterol LDL e componentes da síndrome metabólica parecem mais suscetíveis. Embora os resultados da maioria dos estudos com diferentes estatinas sugiram que não haja heterogeneidade entre elas, a pitavastatina parece associada a menor risco de incidência de diabetes em pacientes com pré-diabetes, embora dados dessas observações ainda precisem de maior comprovação. Seu efeito mais pronunciado sobre o colesterol HDL pode estar relacionado com um efeito favorável sobre os níveis de glicose. De todo modo, o amplo benefício das estatinas não justifica a restrição de seu uso, em pacientes com diabetes ou pré-diabéticos. Nesse aspecto, houve, na diretriz norte-americana de 2013, a sugestão de que o regime terapêutico com estatinas de alta efetividade em doses mais elevadas seja mais restrito a pacientes com risco elevado de desfechos cardiovasculares, com o objetivo de reduzir o colesterol LDL (> 50%), buscando, para os de risco menor, um regime terapêutico com estatinas que propiciem reduções apenas moderadas no colesterol LDL (30 a 50%), levando-se em conta essa maior incidência de diabetes com as doses mais elevadas.

Na mesma diretriz, pacientes diabéticos com risco global para infarto ou acidente vascular cerebral em 10 anos < 7,5% devem receber terapia com estatinas moderada, e aqueles com risco > 7,5%, preferencialmente tratamento mais intensivo. Outras considerações, como idade, outros fatores de risco, comorbidades e possibilidades de interação farmacocinética também devem ser levadas em conta. De todo modo, os benefícios cardiovasculares do uso de estatinas amplamente superam o pequeno risco de diabetes ou de elevação da glicemia. Mais recentemente, a nova diretriz norte-americana de 2018 sugeriu o tratamento com ezetimiba ou com inibidores da PCSK9 a pacientes de alto risco cardiovascular que mantenham colesterol LDL > 70 mg/dL. Além disso, apesar de ter ampliado o risco intermediário para pacientes com risco global entre 7,5% e 19,9%, aqueles com diabetes mereceram consideração especial, sendo não reclassificados como de menor risco, mesmo que apresentassem ausência de aterosclerose subclínica (como escore de cálcio coronariano zero). O novo posicionamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), realizado com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), também considera que os pacientes diabéticos não sejam considerados de baixo risco, mesmo sem fatores de risco adicionais.

A niacina é um medicamento que eleva de maneira mais efetiva os níveis de colesterol HDL do que fibratos ou estatinas, principalmente pela redução do catabolismo de HDL, aumento de apo A1 e provável redução da atividade da CETP, além de ser efetiva na redução de triglicérides. Também traz alguns efeitos não lipídicos que incluem ações anti-inflamatórias e melhora da função endotelial. De forma interessante, HDL isoladas de pacientes com diabetes se mostraram com comprometimento funcional, reduzindo a vasodilatação endotelial, a produção de óxido nítrico, além de diminuição do estresse oxidativo e mobilização de células endoteliais progenitoras, alterações pelo menos em parte revertidas com o uso da niacina. Entretanto, apesar do potencial benefício na doença cardiovascular, um recente estudo falhou em demonstrar vantagem, e outro, além de não demonstrar benefício cardiovascular, mostrou aumento de eventos adversos graves, como infecções e hemorragias.

Novos agentes hipolipemiantes da classe dos inibidores da CETP, como anacetrapibe e evacetrapibe, também tiveram resultados discretos ou foram inefetivos, somando-se aos resultados de futilidade do dalcetrapibe e até prejudiciais do torcetrapibe, a despeito da efetividade desses fármacos no aumento do colesterol das HDL. Outras terapias inovadoras incluem a ação sobre proteínas inibidoras do metabolismo de triglicérides (como a angiopoytina-like 3), antissenso anti-Apo-CIII, terapias apomiméticas, entre outras. Todavia, possivelmente, a maior contribuição do tratamento hipolipemiante após as estatinas veio com os inibidores da PCSK9 (pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9).

No estudo FOURIER com o evolocumabe (anticorpo monoclonal anti-PCSK9), foi realizada uma análise dos efeitos do tratamento em população de alto risco cardiovascular que permanecia acima das metas de colesterol LDL ou de colesterol não HDL (70 ou 100 mg/dL, respectivamente). O estudo mostrou efetividade do fármaco na redução de desfechos cardiovasculares combinados em pacientes no topo de tratamento com estatinas ou estatina combinada ao ezetimiba e permitiu melhor avaliação dos efeitos desse tratamento em ampla população de pacientes com diabetes. Dos 27.564 incluídos no estudo, 11.031 (40%) eram diabéticos. O estudo mostrou que nesses pacientes o evolocumabe foi efetivo, reduzindo os desfechos cardiovasculares sem aumentar a incidência de novos casos de diabetes ou piorar parâmetros glicêmicos, em diabéticos ou não diabéticos. Dados recentes de metanálise com outro inibidor da PCSK9, alirocumabe, também confirmou a segurança dessa terapia, confirmando os dados obtidos com o evolocumabe em termos de não afetar o perfil glicêmico e manter a sua efetividade na terapia hipolipemiante.

## Conclusões

A dislipidemia diabética é caracterizada principalmente por níveis baixos de colesterol HDL e aumento de triglicérides, uma vez que partículas pequenas e densas de LDL não são de determinação rotineira. Entretanto, curiosamente, o principal determinante da doença macrovascular em pacientes com DM2 parece ser o colesterol LDL, e, de fato, o maior benefício para esses casos foi mostrado àqueles expostos ao tratamento com estatinas, fármaco com ação discreta sobre os níveis de colesterol HDL e apenas moderada sobre os de triglicérides, bem como pela combinação com ezetimiba ou com inibidores da PCSK9. Mudanças no estilo de vida exercem grande impacto, não apenas na correção da dislipidemia diabética, mas também na diminuição do risco cardiovascular e no melhor controle dos distúrbios do metabolismo de glicose.

## Bibliografia recomendada

1. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1563-74.
2. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011;365(24):2255-67.
3. Barter PJ. High density lipoprotein: a therapeutic target in type 2 diabetes. *Endocrinol Metab.* 2013;28(3):169-77.
4. Barter PJ. Metabolic abnormalities: high-density lipoproteins. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33:393-403.
5. Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res.* 2010;51(6):1546-53.

6. Barter PJ, Rye KA. Is there a role for fibrates in the management of dyslipidemia in the metabolic syndrome? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;1(1):28:39-46.
7. Barter PJ, Rye KA, Tardif JC, Waters DD, Boekholdt SM, Breazna A, et al. *Circulation.* 2011;124(5):555-62.
8. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2000;102(1):21-7.
9. Budoff M. Triglycerides and Triglyceride-Rich Lipoproteins in the Causal Pathway of Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol.* 2016;118(1):138-45.
10. Castilho G, Okuda LS, Pinto RS, Iborra RT, Nakandakare ER, Santos CX, et al. ER stress is associated with reduced ABCA-1 protein levels in macrophages treated with advanced glycated albumin - reversal by a chemical chaperone. *Int J Biochem Cell Biol.* 2012;44(7):1078-86.
11. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-81.
12. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371(9607):117-25.
13. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012;380(9841):581-90.
14. Clair C, Rigotti NA, Porneala B, Fox CS, D'Agostino RB, Pencina MJ, et al. Association of smoking cessation and weight change with cardiovascular disease among adults with and without diabetes. *JAMA.* 2013;309(10):1014-21.
15. Dewey FE, Gusarova V, O'Dushlaine C, Gottesman O, Trejos J, Hunt C, et al. Inactivating Variants in ANGPTL4 and Risk of Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2016;374(12):1123-33.
16. Drew BG, Duffy SJ, Formosa MF, Natoli AK, Henstridge DC, Penfold SA, et al. High-density lipoprotein modulates glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2009;119(15):2103-11.
17. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011;32(14):1769-818.
18. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Bianco HT, Chacra APM, Bertoluci MC, et al. Diretriz brasileira baseada em evidências sobre prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes: posicionamento da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). *Arq Bras Cardiol.* 2017;109:1-31.
19. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinolampi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1987;317(20):1237-45.
20. Fryirs MAJ, Barter PJ, Appavoo M, Tuch BE, Tabet F, Heather AK, et al. Effects of high-density lipoproteins on pancreatic beta-cell insulin secretion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(8):1642-8.
21. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/lovastatin: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J.* 2013;34(17):1279-91.
22. Kajani S, Curley S, McGillicuddy FC. Unravelling HDL-Looking beyond the Cholesterol Surface to the Quality Within. *Int J Mol Sci.* 2018;19(7).
23. Kantor MA, Cullinane EM, Sady SP, Herbert PN, Thompson PD. Exercise acutely increases high density lipoprotein-cholesterol and lipoprotein lipase activity in trained and untrained men. *Metabolism.* 1987;36(2):188-92.
24. Keech A, Simes J, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9500):1849-61.
25. Khetarpal SA, Rader DJ. Triglyceride-rich lipoproteins and coronary artery disease risk: new insights from human genetics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(2):e3-9.
26. Kodama S, Tanaka S, Saito K, Shu M, Sone Y, Onitake F, et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007;167(10):999-1008.
27. Leiter LA, Timahones FJ, Karalis DG, Bujas-Bobanovic M, Letierce A, Mandel J, et al. Alirocumab safety in people with and without diabetes mellitus: pooled data from 14 ODYSSEY trials. *Diabet Med.* 2018;35(12):1742-1751.

28. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med.* 2003;37(4):283-90.
29. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet.* 2014;384(9943):626-35.
30. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA.* 2011;305(24):2556-64.
31. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deewanania P, De Ferrari GM, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(12):941-950.
32. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010;375(9716):735-42.
33. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, Kaaks R, Teucher B, Johnsen NF, et al. Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2012;172(17):1285-95.
34. Sorrentino SA, Besler C, Rohrer L, Meyer M, Heinrich K, Bahlmann FH, et al. Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy. *Circulation.* 2010;121(1):110-22.
35. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
36. Tonkin A, Hunt D, Voysey M, Kesäniemi A, Hamer A, Waites J, et al. Effects of fenofibrate on cardiovascular events in patients with diabetes, with and without prior cardiovascular disease: The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Am Heart J.* 2012;163(3):508-14.
37. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ.* 1998;316(7134):823-8.
38. Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, Khera A, Kosinski AS, Kuvin JT, et al. Systematic Review for the 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APha/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018. pii: S0735-1097(18)39035-1.
39. Wong NKP, Nicholls SJ, Tan JTM, Bursill CA. The Role of High-Density Lipoproteins in Diabetes and Its Vascular Complications. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6).
40. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(4 Suppl 1):1-20.

2019 © Clannad Editora Científica Ltda. Todos os direitos reservados.



## Capítulo 25

# Ácido acetilsalicílico e outros antiplaquetários na prevenção cardiovascular no diabetes

Ruy Lyra

Mônica Oliveira

Bruna Burkhardt Costi

Alexandre de Matos Soeiro

Marcus B. Gaz

Carlos Vicente Serrano Jr

Raul Dias Santos

### Introdução

O diabetes *mellitus* (DM) é uma doença grave, caracterizada por hiperglicemia que causa dano endotelial e suas repercussões maléficas. A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de mortalidade em portadores de DM, responsável por 65 a 80% das mortes nesse grupo. Os eventos coronarianos associados ao DM e à elevada incidência de outras complicações macrovasculares, como infarto do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) e amputações, são causa de incapacidade funcional e acarretam, além do prejuízo individual, importantes danos econômicos à sociedade.

Pacientes com DM tipo 2 (DM2) têm risco de doença cardiovascular de 2 a 6 vezes maior que aqueles sem DM. Além disso, o evento cardiovascular no paciente com DM ocorre mais precocemente e assume maior gravidade quando comparado ao de pessoas sem a doença. O conceito de DM2 como um equivalente de DCV surgiu a partir de um estudo observacional que sugeriu que pacientes com DM sem DCV estabelecida tinham um risco de evento coronariano semelhante ao de indivíduos sem a doença com passado de IAM. Embora estudos mais recentes tenham colocado esse conceito em dúvida, é indiscutível que as DCV sejam a principal causa de morte no DM2 e devem ser prevenidas.

O ácido acetilsalicílico (AAS), conhecido como aspirina, provavelmente é a substância mais barata e utilizada no mundo. O valor dos extratos de *willow bark* em controlar a dor e a febre é conhecido desde 400 anos antes de Cristo, por Hipócrates. Em 1899, Felix Hoffmann sintetizou o ácido, posteriormente denominado AAS. No século XX, o AAS atraiu a atenção dos pesquisadores interessados em DCV pela descoberta de que ele inibia, de maneira irreversível, a cicloxigenase plaquetária, bloqueando a produção de tromboxano, a agregação

plaquetária e a vasoconstrição, mesmo quando utilizada em doses baixas, podendo beneficiar pacientes com doença arterial.

Metanálise de grandes estudos clínicos demonstraram que a AAS é capaz de reduzir o risco para eventos cardiovasculares maiores em cerca de 25% nos indivíduos de alto risco. Além disso, outros antiagregantes plaquetários estão disponibilizados e podem ser utilizados na prevenção cardiovascular nos portadores de DM. A possibilidade de alterações em fatores de risco potencialmente modificáveis tem tornado o uso desses fármacos uma estratégia eficaz no intuito de reduzir a elevada morbimortalidade dos eventos cardiovasculares.

## Doença cardiovascular diabética e ácido acetilsalicílico

A patogênese da aterosclerose nos pacientes com DM é complexa e multifatorial. A arteriopatia diabética engloba disfunção endotelial, hipercoagulabilidade, modificações no fluxo sanguíneo e anormalidades plaquetárias. Essas alterações contribuem para a evolução precoce e de maior gravidade de eventos macrovasculares, como IAM, AVC e doença arterial periférica oclusiva, fazendo da doença macrovascular aterosclerótica a maior causa de mortalidade na população com DM.

Uma das bases fisiopatológicas do DM2 é a síndrome da resistência insulínica, composta de numerosas covariáveis que incluem aumentado fluxo de ácidos graxos livres (AGL), dislipidemia, hiperglicemia, hipertensão e a própria hiperinsulinemia, todos fatores lesivos ao endotélio vascular.

A hiperglicemia causa aumento nas taxas de oxidação e glicosilada proteica. O excesso de glicose oxida os grupamentos amino das proteínas, gerando maior produção de radicais livres, com acúmulo consequente de produtos finais de glicosilação avançada, substâncias que aumentam a agregação das plaquetas humanas *in vitro*. Da mesma forma, ocorre aumento na peroxidação de lipídios e lipoproteínas, processo que contribui para a formação de células gordurosas na parede arterial, precursoras das lesões ateroscleróticas.

A disfunção endotelial *per se* não corresponde à aterosclerose propriamente dita, mas é um importante precursor. O processo de inflamação também está aumentado no DM. Especula-se que tal processo inflamatório esteja relacionado com o excesso de tecido adiposo, geralmente observado nos portadores de DM2. O tecido adiposo é uma importante fonte de citocinas e moléculas de adesão, como a interleucina 6 (IL-6). As citocinas não só contribuem para o metabolismo oxidativo nos tecidos, como também geram fatores de crescimento, que são importantes na resposta à lesão endotelial. Tais fatores estimulam a proliferação e a migração de células musculares lisas e induzem a agregação plaquetária, contribuindo para a manutenção do processo inflamatório.

O DM é caracterizado por um desequilíbrio nos mecanismos protrombóticos e fibrinolíticos. Os portadores parecem ter plaquetas de tamanho maior e com número aumentado de receptores da glicoproteína IIb/IIIa. Também tem sido descrito um incremento na população de plaquetas circulantes ativadas, expressando, entre outras substâncias, a P-selectina e a trombospodina. Essas moléculas de adesão medeiam interações entre leucócitos e plaquetas, gatilhos potenciais de resposta inflamatória e trombose. Outro ponto a ser salientado é que, com frequência, a atividade fibrinolítica é reduzida em indivíduos com DM. Há alteração, sobretudo, nas vias inibitórias da fibrinólise, exercidas pelo inibidor 1 do ativador



do plasminogênio (PAI-1), que está elevado em estados de resistência insulínica e hipertriglicidemia, contribuindo para a hipercoagulabilidade do portador de DM2.

Tem-se observado que as plaquetas dos pacientes com DM são mais sensíveis a agentes agregantes, quando comparadas às de outros pacientes. Tal fato tem sido apontado como uma das explicações para a condição mais protrombótica observada nos indivíduos com a doença. O maior mecanismo de contribuição para a hipersensibilidade das plaquetas de pacientes com DM é a produção aumentada de tromboxano, vasoconstritor potente, além de agregante plaquetário.

O AAS possui propriedades analgésica, antipirética, antitrombótica e anti-inflamatória. Deriva da síntese química de uma substância natural isolada do salgueiro branco, a *Salix alba*, da família *Sapindaceae*. O mecanismo de ação do AAS em prevenir eventos trombóticos funciona por meio da redução da agregação plaquetária. O AAS é um anti-inflamatório não esteroide (AINE) que inibe de maneira irreversível a enzima cicloxigenase (COX).

Existem duas formas de COX: COX-1 e COX-2. A COX-1 é responsável pela síntese de tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) pelas plaquetas e de prostaciclina pelo endotélio. O TXA<sub>2</sub> é um agente vasoconstritor e agregante plaquetário, enquanto a prostaciclina age como vasodilatador e inibidor das plaquetas. A COX-1 regula as prostaglandinas na mucosa gástrica e nos rins, enquanto a COX-2 regula prostaglandinas responsáveis por inflamação, dor e febre, sendo importante também na função renal por conta da vasodilatação da artéria renal aferente. Plaquetas maduras expressam quase exclusivamente a COX-1, mais sensível ao AAS que a COX-2.

O AAS suprime a produção de tromboxano com doses tão baixas quanto 30 mg/dia, resultando em inibição irreversível das plaquetas, que perdura por 10 a 14 dias. Tem-se descrito que baixas doses de AAS bloqueiam mais de 95% da atividade da cicloxigenase-1 plaquetária. Não há evidências convincentes de que o efeito antitrombótico do AAS seja dose-dependente.

O AAS é convertido em seu principal metabólito, o ácido salicílico, durante e após a absorção. O metabolismo é limitado pela capacidade das enzimas hepáticas. A ligação a proteínas plasmáticas é dose-dependente (de 66 a 98% de ácido salicílico), e a meia-vida de eliminação varia de 2 a 3 horas após doses baixas e cerca de 12 horas após doses analgésicas. Apesar da eliminação relativamente curta, é importante salientar que a inibição da COX-1 é irreversível, fazendo com que a ação da substância esteja presente até haver a completa renovação das plaquetas circulantes, o que justifica o uso do AAS em doses diárias. O AAS tem eliminação renal, atravessa a placenta e é excretado no leite materno.

## **Dose**

O objetivo do AAS na prevenção de eventos cardiovasculares é produzir uma baixa relação tromboxano/prostaciclina capaz de reduzir a agregação plaquetária enquanto mantém a vasodilatação coronariana. Esforços no sentido de determinar a dose de AAS que bloqueia a produção de TXA<sub>2</sub> sem inibir a síntese de prostaciclina têm sido conflitantes. Doses de 1.000 mg de AAS por dia inibem tanto a produção de tromboxano quanto a de prostaciclina, enquanto doses mais baixas (75 a 325 mg/dia) inibem primariamente a síntese de tromboxano. O AAS é um agente antitrombótico efetivo nas doses de 75 a 1.500 mg por dia; contudo, doses menores do que 300 mg por dia produzem menos efeitos colaterais gastrintestinais do que doses mais elevadas.

O estudo Antiplatelet Trialists, metanálise já descrita, explorou os resultados alcançados com várias doses de AAS isoladas ou combinadas com outros agentes antiplaquetários. Enquanto foram vistas reduções de risco de  $21 \pm 4\%$  em eventos cardiovasculares em 30 estudos nos quais as doses de 500 a 1.500 mg foram utilizadas, houve uma tendência a reduções maiores ( $29 \pm 7\%$ ) em mais de 5 mil pacientes que fizeram uso de doses de 75 mg por dia. Ainda procurando avaliar a dose ideal, observou-se não haver diferença na redução do risco quando os pacientes que utilizaram doses de 75 mg por dia foram comparados àqueles que utilizaram 160 a 325 mg por dia ( $28 \pm 3\%$ ), como observado em 12 estudos.

A dose recomendada para portadores de DM pode oscilar de 75 a 325 mg por dia. Tendo em vista o fato de que doses baixas de aspirina (75 a 162 mg/dia), embora seja controverso, pareçam ser tão efetivas quanto doses mais elevadas, com possivelmente menor incidência de efeitos colaterais, a American Diabetes Association e a American Heart Association (AHA) mantêm a recomendação do uso de doses baixas. Entretanto, estudos conduzidos em pessoas com DM sugerem a necessidade de doses mais elevadas, uma vez que se postula a presença da resistência ao AAS nesses pacientes. Mais estudos nessa área de investigação podem vir a modificar as doses preconizadas para prevenção de eventos macrovasculares.

## Resistência ao ácido acetilsalicílico

Diversos estudos apontam para uma heterogeneidade na resposta ao AAS entre os indivíduos, medida por meio do tempo de sangramento e de uma ativação plaquetária residual em doses habituais de AAS (75 a 325 mg/dia). Tais pacientes são classificados como resistentes ao AAS. O termo tem sido utilizado para relatar uma grande variedade de diferentes fenômenos fisiológicos e farmacológicos de não efetividade da substância em produzir os efeitos esperados em vários testes de função plaquetária, podendo ocorrer em indivíduos com e sem DM, tendo como resultado a inabilidade do AAS em proteger indivíduos de alto risco da ocorrência de fenômenos tromboembólicos.

Tanto fatores ambientais quanto hereditários têm sido sugeridos como de contribuição para a resistência ao AAS, incluindo a farmacocinética da substância, o papel dos lipídios, a inflamação, os efeitos de AINEs e os polimorfismos da COX-1, enzima importante na produção de TXA<sub>2</sub>. Contudo, nenhum desses fatores pareceu indiscutivelmente responsável pela resistência, permanecendo incerta a origem do fenômeno.

A frequência da resistência ao AAS varia de modo significativo, dependendo do grupo estudado e do método de avaliação aplicado; estima-se que cerca de 5% da população americana seja resistente aos efeitos antiplaquetários do AAS com base em testes de agregação plaquetária. Sua importância clínica está no fato de a reduzida sensibilidade das plaquetas ao AAS influenciar a efetividade da terapia empregada, tornando-a menos eficaz. Tal fato pode ser observado com o achado de que pacientes com DCV e resistência ao AAS têm risco mais elevado de apresentar eventos cardiovasculares do que respondedores ao AAS.

Além da grande variabilidade individual das plaquetas em responderem à terapia com AAS, há uma considerável heterogeneidade no campo da proteção contra fenômenos tromboembólicos. Essa variabilidade individual contribui para a falta de um critério firme de definição e reconhecimento da resistência ao AAS. Apesar de as respostas variáveis ao fármaco serem demonstradas, testes de função plaquetária para avaliar a responsividade ao AAS não

devem ser empregados rotineiramente. Os mecanismos que tentam explicar a resistência ao ácido são diversos e estão listados a seguir.

As plaquetas podem ser ativadas por vias que não são bloqueadas pelo AAS. Existem funções plaquetárias que podem estar envolvidas na trombose e que não são sensíveis à inibição da COX-1 pelo AAS. Pode ocorrer, por exemplo, ativação plaquetária via adenosina difosfato (ADP), que pode ser inibida por substâncias como a ticlopidina, ou por meio da ligação do fibrinogênio a sítios plaquetários específicos, os quais podem ser bloqueados pelos antagonistas do complexo da glicoproteína IIb/IIIa. Esse mecanismo é muito importante em portadores de DM, já que eritrócitos metabolicamente comprometidos (como por meio da glicosilação não enzimática) podem liberar ADP capaz de estimular as plaquetas. Além disso, a extensa glicação proteica que ocorre em indivíduos com DM mal controlados pode atenuar a habilidade do AAS de acetilar proteínas plaquetárias, levando a redução do efeito do fármaco.

Tem sido sugerido que doses mais altas que as normalmente utilizadas (75 a 325 mg/dia) sejam necessárias em alguns pacientes para alcançar um excelente efeito antitrombótico. A liberação do PAI-1 plaquetário é bloqueada apenas na presença de altas doses de AAS, fazendo com que a ação do PAI-1 possa se contrapor aos efeitos do ácido na trombose vascular. Pacientes com DM parecem ter um *turnover* plaquetário mais acelerado, lançando na circulação um maior número de plaquetas jovens quando comparados com indivíduos saudáveis. Nesse sentido, também tem sido demonstrado que o *turnover* do fibrinogênio dos portadores de DM é alto, sendo observados níveis de fibrinogênio plasmático frequentemente elevados nessa população. A ligação do fibrinogênio às plaquetas também está aumentada nos indivíduos com DM. Apesar das últimas considerações, não há, no momento, evidência clínica que comprove o benefício do uso de doses mais elevadas de AAS.

Embora não haja dados que possam modificar protocolos clínicos, recentemente um grupo chinês publicou estudo que avalia a relação da dose de AAS e o desenvolvimento de resistência em pacientes portadores de doença arterial coronariana (DAC) em geral, não em pessoas com DM. O estudo avaliou 468 pacientes com DAC estável, que vinham fazendo uso de AAS na dose de 80 a 325 mg/dia há pelo menos 4 semanas. Por meio de avaliação da disfunção plaquetária induzida por AAS e medida pelo VerifyNow Aspirin (Ultegra RPPA-ASA, Accumetrics Inc., San Diego, Califórnia), foi observado que 128 pacientes (27,4%) apresentavam resistência ao AAS. Uma análise multivariada revelou que dose inferior ou igual a 100 mg/dia foi associada a aumento da resistência ao AAS, quando comparada a doses de 150 a 300 mg/dia. Assim, o estudo concluiu que doses inferiores a 100 mg/dia estão associadas a resistência ao AAS em portadores de doença arterial, apesar de mais estudos randomizados e prospectivos serem necessários para elucidar a dose ótima de AAS capaz de prevenir as complicações isquêmicas da doença aterosclerótica.

Na população com DM, a lista dos possíveis mecanismos moleculares deve considerar, ainda, que a acetilação não específica mediada por AAS parece competir com outras modificações não enzimáticas das proteínas, sobretudo a glicação proteica, tão comumente vista nos processos hiperglicêmicos. Buscando avaliar a influência do controle metabólico na ação do AAS, um estudo avaliou a relação entre a sensibilidade das plaquetas ao AAS e o controle glicêmico. Observou-se que na maioria dos pacientes-controles (69%) e na minoria dos portadores de DM (29%) o uso de AAS na dose de 150 mg por dia por 1 semana reduziu de maneira significativa a adesividade plaquetária, assim como a reatividade (78% nos controles e 14,1% nos indivíduos

com DM). A resposta reduzida das plaquetas de pacientes com DM esteve associada a níveis mais elevados de hemoglobina glicada (HbA1c), menores concentrações de colesterol HDL e maiores de colesterol total. Dessa forma, concluiu-se que um pobre controle metabólico pode desempenhar papel importante na reduzida sensibilidade plaquetária ao AAS de pacientes com DM. Tal fato ratifica ainda mais a necessidade de um controle metabólico próximo do normal aos portadores da doença. Esse estudo questiona ainda a possibilidade de esquemas posológicos alternativos, mas é preciso salientar que, até o momento, não há evidências de que doses mais elevadas de AAS sejam mais efetivas em acometidos por DM.

Outro estudo teve por objetivo elucidar se a ativação plaquetária é uma mera consequência da maior prevalência de lesões ateroscleróticas ou se reflete a influência dos distúrbios hemodinâmicos e metabólicos na função e na bioquímica plaquetárias. Foram avaliados 64 pacientes com doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), comparando-os com controles saudáveis, pareados para idade e sexo. A biossíntese de TXA<sub>2</sub> foi investigada em relação a fatores de risco cardiovascular, por meio da medida da excreção urinária por radioimunoensaio de seu maior metabólito enzimático, o 11-desidro-tromboxano B<sub>2</sub> (11-desidro-TXB<sub>2</sub>). Observou-se que a concentração do metabólito urinário foi maior em pacientes com DAOP do que nos controles saudáveis. Cerca de 70% tinham excreção urinária do metabólito dois desvios-padrões acima da média dos pacientes do grupo-controle. Entretanto, observou-se que a excreção de 11-desidro-TXB<sub>2</sub> estava aumentada somente em associação a fatores de risco cardiovascular. A análise multivariada demonstrou que DM, dislipidemia e hipertensão foram associadas de maneira independente à excreção de 11-desidro-TXB<sub>2</sub>. Ou seja, em indivíduos com DAOP, só foi encontrado aumento no metabólito do TXA<sub>2</sub> quando estavam presentes outros fatores de risco cardiovasculares, enfatizando que DM, hipercolesterolemia e hipertensão, mas não a doença vascular *per se*, são associados a persistente ativação plaquetária *in vivo*. Portanto, a contribuição desse estudo foi o achado de que a DAOP em si não parece ser um gatilho da ativação plaquetária *in vivo*.

No mesmo sentido, um estudo prospectivo sueco realizou a medida do índice tornozelo-braço na avaliação de DAOP. Tal índice inferior a 0,9 é considerado um marcador potente de doença aterosclerótica generalizada. Não foi encontrada relação entre o referido índice com a excreção média de 11-desidro-TXB<sub>2</sub>, sugerindo-se, ainda, que a presença de lesões vasculares difusas em pacientes com doença arterial periférica de grandes vasos não fornece um estímulo mais potente a ativação plaquetária do que aquele fornecido por um grau menor de envolvimento vascular em controles saudáveis.

A resistência ao AAS tem sido relacionada a um risco maior de eventos adversos em longo prazo, como DCV, AVC e doença vascular periférica. Embora apresente um racional interessante para sugestão para uso de altas doses, não há evidência suficiente, até o momento, de recomendação do uso de doses mais elevadas de AAS ou se há superioridade de outros agentes antiplaquetários, como o clopidogrel.

## Segurança e efeitos colaterais

Eventos hemorrágicos são os efeitos adversos mais sérios da terapia crônica com o AAS. Hemorragias cerebrais e sangramentos gastrintestinais são considerados efeitos adversos maiores, enquanto púrpura e epistaxe são considerados efeitos colaterais menores.

## **Sangramentos gastrintestinais**

Alterações gastrintestinais são os efeitos colaterais mais comuns do AAS. A maioria dos efeitos adversos (indigestão, náuseas, azia, constipação) associados a terapia em longo prazo com o AAS parece estar relacionada à dose em uso. Contudo, o risco de hemorragia gastrintestinal séria não parece ser dose-dependente. Uma metanálise de 24 estudos controlados e randomizados demonstrou taxa de hemorragia gastrintestinal de 1,42% com placebo *versus* 2,47% com AAS, com risco relativo de 1,68. Embora os pacientes que utilizaram 50 a 162,5 mg de AAS por dia tenham um menor risco de hemorragia digestiva do que os que receberam 300 a 1.500 mg por dia, análises estatísticas de metarregressão não mostraram relação entre dose e risco.

Enquanto efeitos gastrintestinais adversos menores podem ser minimizados por meio do uso de preparações entéricas ou tamponadas e pela administração concomitante de antagonistas H<sub>2</sub>, o risco de hemorragia séria não se reduz com tais medidas. Já o misoprostol e os inibidores de bomba de prótons são medicamentos que, quando associados, podem reduzir o risco de sangramento gastrintestinal associado ao uso de AINE.

Os fatores associados a maior risco de sangramento são história de doença ulcerosa péptica ou hemorragia digestiva, idade superior a 60 anos, alta dose do anti-inflamatório, uso concomitante de corticosteroide e anticoagulantes, além de plaquetopenia.

## **Nefropatia**

Apesar de, em geral, o uso de AINEs poder aumentar o risco de doença renal crônica, assim como potencialmente piorar o controle da pressão arterial, uma baixa dose de AAS é um fraco inibidor da síntese de prostaglandina renal e não tem impacto clinicamente significativo na função renal ou no controle pressórico dos pacientes com DM.

## **Retinopatia**

O Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), estudo misto de prevenção primária e secundária, incluiu pacientes com DM1 e DM2. Foi observado que não houve aumento significativo no risco de hemorragia retiniana ou vítrea, mesmo com uma dose relativamente elevada de AAS (650 mg/dia) em pacientes com retinopatia estabelecida. Esse estudo atesta não haver grande risco para piora da retinopatia quando há uso desse fármaco.

## **Acidente vascular cerebral hemorrágico**

Os benefícios do AAS precisam ser analisados junto ao potencial para risco de AVC hemorrágico. Uma metanálise de 16 estudos envolvendo cerca de 55 mil participantes usuários de AAS em uma dose média de 273 mg/dia, por cerca de 3 anos, verificou aumento absoluto nos casos de AVC hemorrágico de 12 eventos por 10 mil pessoas. Contudo, os benefícios foram muito maiores. A redução de IAM foi de 137 eventos por 10 mil pessoas, e a de AVC, de 99 eventos por 10 mil pessoas. Tais resultados sugerem que os benefícios da terapia com AAS pareçam se sobrepor aos riscos, justificando seu uso rotineiro nas populações de alto risco para eventos cardiovasculares.

Pessoas com alergia ao AAS, tendência a hemorragia, sangramento gastrintestinal recente, doença hepática clinicamente evidente e em uso de terapia anticoagulante podem

não ser candidatas a terapia com AAS, mas podem ser beneficiadas com o uso de outros agentes antiplaquetários.

Apesar de todo o incentivo ao uso do AAS, é necessário aconselhamento médico para fazê-lo. Muitos pacientes não consideram o AAS um medicamento e, dessa forma, muitas vezes não informam ao médico que vêm fazendo uso dele. É preciso estar atento à possibilidade de efeito cumulativo com outros produtos contendo AAS (por exemplo, Alka-Seltzer), que também podem estar sendo usados e não informados. Da mesma forma, é aconselhável suspê-lo de 7 a 10 dias antes da realização de procedimentos cirúrgicos.

## Considerações especiais

Estudos limitados têm sugerido que agentes como o clopidogrel e a ticlopidina possam ser substitutos em casos de alergia ao AAS. O clopidogrel é um derivado piridínico que inibe de maneira irreversível a agregação plaquetária induzida pelo ADP por se ligar ao receptor P2Y<sub>12</sub>. É aprovado para uso em prevenção secundária nos pacientes de alto risco, incluindo portadores de DM como alternativa ao AAS em intolerantes, ou em associação a esta antes dos procedimentos coronarianos percutâneos ou depois de uma síndrome coronariana aguda. O estudo Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE) comparou o AAS (325 mg/dia) com o clopidogrel (75 mg/dia) quanto aos eventos macrovasculares.

Como resultado, o clopidogrel mostrou-se ligeiramente mais efetivo do que o AAS em reduzir o risco combinado de AVC isquêmico, IAM ou morte por causas vasculares, uma vez considerados os pacientes como um todo (redução do risco relativo para causas combinadas de morte de 8,75%). Entretanto, quando avaliado apenas o subgrupo de portadores de DM, houve tendência à redução dos desfechos macrovasculares no grupo do clopidogrel, embora sem significância estatística ( $p = 0,42$ ). Significativamente menos sangramento gastrointestinal foi visto com clopidogrel (1,99 *versus* 2,66%), demonstrando maior segurança em relação ao AAS. Entretanto, o custo do clopidogrel é bastante elevado em relação ao do AAS, e seu é uso reservado aos casos de alergia ao medicamento-padrão.

## Síndromes coronarianas agudas e procedimentos percutâneos

Além do clopidogrel, outros inibidores dos receptores P2Y<sub>12</sub> podem ser utilizados no tratamento das síndromes coronarianas agudas e depois de procedimentos coronarianos percutâneos em portadores de DM. Entre eles, podem-se citar o prasugrel, o ticagrelor e o cangrelor. Isso decorre da possibilidade de uma menor resposta antiplaquetária ao clopidogrel em muitos indivíduos, entre eles os que têm DM. Esses medicamentos contêm melhor resposta farmacológica em inibir a agregação plaquetária que o clopidogrel.

Estudos como o Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions (CURRENT OASIS-7), Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel (TRITON-TIMI 38) e Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) demonstraram a superioridade dos medicamentos para redução de eventos cardiovasculares, inclusive em indivíduos com DM, quando comparados ao clopidogrel. Contudo, o maior benefício veio às custas de um maior risco de sangramento com os novos medicamentos. Especificamente, subavaliações dos estudos TRITON-TIMI 38 e PLATO

indicam melhor resposta clínica dos portadores de DM com o prasugrel em relação ao clopidogrel após um evento coronariano agudo: redução relativa de 30 e 22%, respectivamente, nos eventos ateroscleróticos maiores, incluindo-se mortalidade por todas as causas e trombose de *stents* coronarianos. Devido a isso, alguns autores sugerem que o prasugrel seja o medicamento de escolha a ser associado ao AAS para pessoas com DM com um evento coronariano agudo. Entretanto, ainda não existe um estudo que compare a eficácia clínica do ticagrelor e do prasugrel.

## Ácido acetilsalicílico no diabetes *mellitus* e estudos de prevenção primária e secundária para doença cardiovascular

### **Prevenção primária**

No tocante à prevenção primária em portadores de DM2, diversos estudos têm evidenciado seus resultados, permitindo uma visão mais clara com relação aos riscos e benefícios de seu uso.

O US Physicians' Health Study foi um estudo de seguimento que utilizou baixas doses de AAS (325 mg em dias alternados) em homens e as comparou com placebo. Houve uma redução do risco relativo para IAM de cerca de 44% no grupo que utilizou o medicamento. A análise do subgrupo com DM revelou uma redução de 10,1% (grupo placebo) para 4% (AAS), demonstrando um risco relativo de 0,39 para homens com DM em uso de AAS.

O ETDRS foi um estudo que envolveu homens e mulheres com DM1 e DM2, incluindo pacientes de prevenção primária e secundária. Cerca de 43% tinham história de DCV. O risco relativo para IAM nos primeiros 5 anos de seguimento foi reduzido para 0,72 no grupo que fez uso do AAS.

Outro estudo que embasa as recomendações para o uso do AAS foi o The Hypertension Optimal Treatment Trial (HOT), que examinou os efeitos de 75 mg por dia de AAS *versus* placebo em 18.790 pacientes (homens e mulheres) com hipertensão randomizados para obter metas de pressão diastólica de 90, 85 e 80 mmHg. Desses pacientes, 1.501 eram portadores de DM. O AAS reduziu de maneira significativa, em 15%, os eventos cardiovasculares e, em 36%, os casos de IAM. Os efeitos relativos ao AAS foram similares em indivíduos com e sem a doença. Vale ressaltar que, nesse estudo, os casos de sangramentos fatais, inclusive os intracerebrais, não apresentaram diferenças significativas entre usuários ou não do AAS; entretanto, os sangramentos menores e não fatais foram mais comuns no grupo em uso do AAS. O estudo forneceu evidência da eficácia e da segurança da terapia com AAS em pacientes com DM de ambos os sexos com pressão sistólica inferior a 160 mmHg.

O Primary Prevention Project (PPP), um estudo aberto, avaliou o efeito do AAS e da vitamina E na incidência de eventos cardiovasculares em 4.495 pacientes de elevado risco (hipertensão, dislipidemia, DM, obesidade, história familiar de IAM e idade acima de 65 anos). O estudo foi interrompido precocemente com um seguimento médio de 3,5 anos, por demonstrar benefício significativo do AAS na redução de morte cardiovascular (redução de risco relativo de 44%) e de eventos cardiovasculares (redução de risco relativo de 23%) quando considerada a população estudada como um todo. No subgrupo de pacientes com DM, que avaliou 1.031 indivíduos, o estudo não demonstrou redução significativa nos desfechos combinados, quando comparados aos não usuários do AAS. Todavia, tais dados devem ser analisados com cautela, já que certamente o estudo não teve poder estatístico suficiente para justificar o uso do AAS nessa população. Essa conclusão pode ser tomada considerando-se a

estimativa de que seriam necessárias cerca de 4 mil pessoas com DM para reduzir em 25% o risco de eventos em um período de 5 anos. Como já mencionado, o estudo foi interrompido prematuramente por conta dos significativos efeitos benéficos do AAS na população geral, impossibilitando a análise correta dos dados referentes à população com DM.

Alguns ensaios clínicos analisando o uso do AAS em prevenção primária para DCV em portadores de diabetes foram publicados nos últimos anos. O estudo POFADAD randomizou 1.276 pacientes com DM1 ou DM2 com índice de pressão tornozelo-braço de 0,99, mas sem DCV sintomática, com um período médio de acompanhamento de 6,7 anos. Foi comparado o uso do AAS 100 mg/dia e terapia antioxidante *versus* placebo, como resultado, o uso do AAS não encontrou diferença significativa para o desfecho composto de morte por DCV ou AVC, IAM não fatal ou amputação acima do tornozelo para isquemia crítica do membro, nem na avaliação isolada de morte por DCV ou AVC.

Já o estudo JPAD incluiu 2.567 pacientes com DM2 sem nenhum histórico de doença aterosclerótica, incluindo DCV, AVC e doença vascular periférica, aleatoriamente designado para baixa dose do AAS (81 ou 100 mg/dia) *versus* placebo, por um seguimento médio de 4,4 anos. Mais uma vez, esse fármaco em baixas doses não conseguiu reduzir o risco de eventos cardiovasculares ou do desfecho primário (doença cardíaca isquêmica fatal ou não fatal, AVC fatal ou não fatal, doença arterial periférica). Por outro lado, o desfecho composto de AVC hemorrágico e sangramentos gastrintestinais importantes também não diferiu significativamente entre os grupos. Depois disso, o período de acompanhamento foi estendido para uma mediana de 10,3 anos, sem tentar mudar a terapia previamente atribuída, com o objetivo de elucidar a eficácia e segurança da terapia em longo prazo com baixa dose do AAS em pacientes com DM2. Como resultado, nem no estudo JPAD ou mesmo seu seguimento com o estudo de coorte JPAD2, a baixa dose do AAS não conseguiu reduzir os eventos cardiovasculares na coorte por protocolo (RR: 1,14; IC 95%: 0,91-1,42); por outro lado, os sangramentos gastrintestinais foram encontrados mais significativamente nos pacientes no grupo aspirina (2%) *versus* aqueles sem aspirina (0,9%) ( $p = 0,03$ ), enquanto a incidência de AVC hemorrágico não diferiu entre os grupos.

Os dados da literatura, entretanto, mostram alguns resultados discrepantes. Metanálise publicada por Kunutsor *et al.*, que incluiu três estudos conduzidos especificamente em pacientes diabéticos e sete outros em que pacientes com diabetes representaram uma proporção da população do estudo, relatou uma redução significativa no risco de eventos adversos cardiovasculares maiores (RR: 0,90; IC 95%: 0,81-0,99) nos que tomaram AAS em comparação com placebo ou nenhum tratamento. Entretanto, houve também um risco aumentado de eventos hemorrágicos e gastrintestinais, embora as estimativas tenham sido imprecisas e não significativas. A conclusão foi que os dados emergentes não apoiam claramente as diretrizes que encorajam o uso de aspirina para prevenção primária de DCV em adultos com diabetes e aumento do risco de DCV, já que há um risco não significativo de sangramento gastrointestinal.

A United States Preventive Services Task Force (USPSTF) também realizou revisões sistemáticas atualizadas do uso de AAS para prevenção primária de DCV aterosclerótica e sangramento. Na meta-análise envolvendo um total de 18.445 pacientes com seguimento entre 5 e 10 anos, o uso da aspirina *versus* controle foi associado a reduções nos casos de IAM não fatal (RR: 0,78; IC 95%: 0,0,71-0,87) e mortalidade por todas as causas (RR: 0,94; IC 95%: 0,89-0,99), com reduções não significativas no AVC não fatal (RR: 0,95; IC 95%: 0,85-1,06) e mortalidade cardiovascular (RR: 0,94; IC 95%: 0,86-1,03). Detectou-se, ainda, pequeno



aumento no risco de AVC hemorrágico, bem como significativa elevação no risco de sangramento gastrointestinal com o uso desse fármaco na dose de 100 mg/dia) (RR: 1,58; IC 95%: 1,29-1,95).

Um estudo interessante, denominado ASCEND e publicado no final de 2018, reitera o risco de sangramentos com o uso da AAS. Nele foram randomizados adultos portadores de diabetes sem nenhuma DCV evidente para receber AAS 100 mg/dia ou placebo. O desfecho primário de eficácia foi o primeiro evento vascular grave (isto é, IAM, AVC ou ataque isquêmico transitório, ou morte por qualquer causa vascular, excluindo qualquer hemorragia intracraniana confirmada), e o desfecho primário de segurança foi o primeiro grande evento hemorrágico (ou seja, hemorragia intracraniana, evento hemorrágico com ameaça da visão, sangramento gastrointestinal ou outro sangramento grave). Os desfechos secundários incluíram câncer do trato gastrointestinal. Um total de 15.480 participantes randomizados foram seguidos por uma média de 7,4 anos. Como resultados, os eventos vasculares graves ocorreram em um percentual significativamente menor no grupo aspirina do que no grupo placebo (RR 0,88; IC 95%: 0,79-0,97;  $P = 0,01$ ). Por outro lado, ocorreram notavelmente mais eventos hemorrágicos grandes no grupo aspirina *versus* placebo (RR 1,29; IC 95%: 1,09-1,52;  $P = 0,003$ ), a maior parte do excesso por sangramento gastrointestinal e outros sangramentos extracranianos. Não houve diferença significativa entre o grupo AAS e o grupo placebo na incidência de câncer do trato gastrointestinal.

Os autores concluíram que o uso do AAS evitou eventos vasculares graves em portadores de sem DCV prévia, entretanto causou grandes eventos hemorrágicos. Os benefícios absolutos foram amplamente contrabalançados pelo risco de sangramento. Recentemente foi publicada uma metanálise que avaliou 10 ensaios clínicos randomizados, selecionados usando bases de dados MEDLINE, EMBASE e CENTRAL até 27 de setembro de 2018. Como resultado, em 33.679 pacientes, o AAS não reduziu significativamente o risco de desfechos cardiovasculares adversos maiores (RR 0,93; IC 95%: 0,87-1,00;  $P = 0,06$ ), mortalidade cardiovascular (RR 0,95; IC 95%: 0,83-1,09;  $P = 0,49$ ), IAM (RR 0,91; IC 95%: 0,75-1,11;  $P = 0,36$ ) ou AVC (RR 0,91; IC 95%: 0,76-1,10;  $P = 0,33$ ). Além disso, o uso desse fármaco se acompanhou de um risco significativamente maior para sangramento total, quando comparado àqueles sem uso de AAS (RR 1,29; IC 95%: 1,07-1,55;  $P = 0,01$ ). Os autores concluíram que o uso de desse fármaco para a prevenção primária de DCV em pacientes com DM aumenta de forma significativa o risco de sangramento total sem reduzir o risco de desfechos cardiovasculares adversos maiores.

### **Prevenção secundária**

Os estudos de prevenção secundária são organizados por meio de uma metanálise denominada Antiplatelet Trialists, a qual avaliou 145 estudos prospectivos e controlados que utilizavam terapia antiplaquetária em homens e mulheres após IAM, AVC isquêmico, acidente isquêmico transitório ou história positiva para DCV, como cirurgia vascular e angioplastia. Foi encontrada redução significativa de eventos vasculares de cerca de 25% em todos os grupos, sendo comparáveis os resultados quando avaliado apenas o subgrupo de pacientes com DM. Foi estimado que  $38 \pm 12$  eventos vasculares por mil pacientes com DM seriam prevenidos se fossem tratados com AAS como prevenção secundária, demonstrando o claro benefício do seu uso.

## Eficácia do ácido acetilsalicílico e recomendações

### Ácido acetilsalicílico no diabetes mellitus e diretrizes

Estão disponíveis numerosas diretrizes nacionais e internacionais sobre o uso de aspirina para prevenção de DCV. Quanto à prevenção secundária, quase todas ou todas as sociedades recomendam o uso de aspirina. No entanto, no tocante à prevenção primária, as recomendações são conflitantes, o que reflete diferenças na seleção de evidências e no momento da publicação. As diretrizes de 2016 da European Society of Cardiology (ESC) para a prevenção de DCV não recomendam o AAS para prevenção primária em pacientes com diabetes, se não houver DCV evidente. Em contraste, o grupo de trabalho da ESC sobre trombose emitiu uma recomendação de classe IIa para o uso do AAS para prevenir eventos cardiovasculares em pacientes com alto risco de eventos cardiovasculares maiores, mas nenhuma evidência clara de um risco aumentado para sangramento. O American College of Chest Physicians (ACCP) e a USPSTF não diferenciam suas recomendações de prevenção primária com base na presença ou ausência de diabetes e defendem o início de uma dose baixa de aspirina com base na idade (> 50 anos). Em particular, uma declaração recente da USPSTF recomenda a aspirina para adultos de 50 a 59 anos de idade com > 10% de risco cardiovascular de 10 anos, sem risco aumentado de sangramento e expectativa de vida > 10 anos, e que estejam dispostos a tomar uma dose baixa de aspirina diariamente por pelo menos 10 anos.

A USPSTF forneceu uma recomendação de grau B (certeza moderada de benefício líquido) para o uso de baixa dose de aspirina (75 a 81 mg/dia) para a prevenção primária de DCV aterosclerótica e câncer colorretal em adultos com idade entre 50 e 59 anos que atendem a todos os seguintes critérios:

- Risco de 10 anos de doença cardiovascular aterosclerótica de pelo menos 10%;
- Pelo menos 10 anos de expectativa de vida e disposição para tomar aspirina;
- Ausência de aumento do risco de sangramentos (sem sangramento recente, sem história recente de úlceras gastrintestinais, sem uso de medicamentos como anticoagulantes e antiagregantes plaquetários que aumentem o risco de sangramento);
- Para adultos com idade entre 60 e 69 anos que atendem aos critérios anteriores, a USPSTF forneceu uma recomendação de grau C (não recomendada rotineiramente, mas uma decisão individualizada) e, para todos os adultos com idade inferior a 50 anos ou 70 anos, foi considerada a evidência insuficiente (nota I).

Recentemente, a ADA publicou suas recomendações do ano de 2019. São elas:

- Use a terapia com AAS (75 a 162 mg/dia) como estratégia de DCV aterosclerótica;
- Para pacientes com DCV aterosclerótica e alergia ao AAS documentada, o clopidogrel (75 mg/dia) deve ser usado;
- A terapia antiplaquetária dupla (com baixa dose de AAS e um inibidor P2Y12) é razoável por 1 ano após uma síndrome coronariana aguda e pode proporcionar benefícios além desse período;

- A terapia com AAS (75 a 162 mg/dia) pode ser considerada uma estratégia de prevenção primária naqueles com diabetes que estejam em risco cardiovascular aumentado, após uma discussão com o paciente sobre os benefícios *versus* aumento do risco de sangramento.

### Ausência de recomendação

O AAS não deve ser recomendado a pacientes com menos de 21 anos por conta do aumento no risco de apresentarem síndrome de Reye, a qual está associada ao uso de AAS nessa população. Os efeitos da terapia com AAS em pessoas abaixo de 30 anos não têm sido bem estudados – nível de evidência E.

Pessoas com alergia ao AAS, tendência a sangramento, terapia anticoagulante, sangramento gastrointestinal recente e doença hepática clinicamente ativa não são candidatas à terapia com AAS – nível de evidência E.

### Conclusões

Apesar do risco cardiovascular elevado entre os adultos com DM, a utilização do AAS permanece baixa. Um estudo realizado em diversos estados americanos avaliou o uso de AAS em pacientes com DM acima de 35 anos e observou que, apesar do aumento do uso quando se compara o ano de 1971 com o de 2001 (de 37,5 para 48,7%), apenas 74,2% dos indivíduos com DM e com DCV tomavam AAS regularmente em 2001, ou seja, um quarto das pessoas com DM e com DCV estabelecida não usavam AAS. Dos portadores de DM sem DCV estabelecida, apenas 37,9% usavam AAS estando nesse grupo incluídos cerca de 40% dos que tinham outros fatores de risco, como hipertensão, dislipidemia ou tabagismo. O estudo verificou ainda que o uso do AAS foi menor em mulheres de 35 a 49 anos quando comparadas com mulheres de 50 a 64 anos e homens das mesmas faixas etárias. Portanto, apesar de o uso do AAS estar aumentando, muitos pacientes de alto risco, sobretudo mulheres com menos de 50 anos, ainda não vêm utilizando essa terapia efetiva e de baixo custo.

### Bibliografia recomendada

1. Alexopoulos D. p2y12 receptor inhibitors in acute coronary syndromes: from the research laboratory to the clinic and vice versa. *Cardiology*. 2014;127(4):211-9.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care*. 2012;35 Suppl 1:S11-63.
3. Angiolillo DJ, Suryadevara S. Aspirin and clopidogrel: efficacy and resistance in diabetes mellitus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(3):375-88.
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002 Jan 12;324(7329):71-86.
5. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1529-1539.
6. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report 14. ETDRS Investigators. *JAMA*. 1992;268(10):1292-300.
7. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840.

8. Bulughapitiya U, Siyambalapatiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2009;26(2):142-8.
9. Butalia S, Leung AA, Ghali WA, Rabi DM. Aspirin effect on the incidence of major adverse cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2011;10:25.
10. Cambria-Kiely JA, Gandhi PJ. Possible mechanisms of aspirin resistance. *J Thromb Thrombolysis.* 2002;13(1):49-56.
11. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996;348(9038):1329-39.
12. Colwell JA. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(12):3349-50.
13. Colwell JA, Nesto RW. The platelet in diabetes: focus on prevention of ischemic events. *Diabetes Care.* 2003;26(7):2181-8.
14. Davi G, Gresele P, Violi F, Basili S, Catalano M, Giammarresi C, et al. Diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and hypertension but not vascular disease per se are associated with persistent platelet activation in vivo. Evidence derived from the study of peripheral arterial disease. *Circulation.* 1997;95(1):69-75.
15. de Gaetano G; Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet.* 2001;357(9250):89-95.
16. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal hemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ.* 2000;321:1183-7.
17. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation.* 2002;105(14):1650-5.
18. Gerstein HC. Reduction of cardiovascular events and microvascular complications in diabetes with ACE inhibitor treatment: HOPE and MICRO-HOPE. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18 Suppl 3:S82-5.
19. Grundy SM, Howard B, Smith S Jr, Eckel R, Redberg R, Bonow RO. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: executive summary: conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. *Circulation.* 2002;105(18):2231-9.
20. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA.* 2001;285(14):1291-7.
21. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Senger CA, O'Connor EA, Whitlock EP. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2016;164(12):804-13.
22. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(6):961-5.
23. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339(4):229-234.
24. He J, Whelton PK, Vu B, Klag M. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 1998;280(22):1930-5.
25. Hovens MM, Snoep JD, Eikelboom JC, van der Bom JG, Mertens BJ, Huisman MV. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. *Am Heart J.* 2007;153(2):175-81. Jaffe EA, Weksler BB. Recovery of endothelial cell prostacyclin production after inhibition by low doses of aspirin. *J Clin Invest.* 1979;63(3):532-5.
26. Khan SU, Ul Abideen Asad Z, Khan MU, Talluri S, Ali F, Shahzeb Khan M, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular outcomes in diabetes mellitus: An updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;2047487319825510.
27. Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Aspirin for primary prevention of cardiovascular and all-cause mortality events in diabetes: updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med.* 2017;34(3):316-27.
28. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(11):2037-46.
29. Lee PY, Chen WH, Ng W, Cheng X, Kwok JY, Tse HF, et al. Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease. *Am J Med.* 2005;118(7):723-7.
30. Leggio M, Bendini MG, Caldaroni E, Lombardi M, Severi P, D'Emidio S, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: Benefit or risk? *Diabetes Metab.* 2018;44(3):217-225.

31. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300(18):2134-41.
32. Patrono C, Collier B, Dalen JE, FitzGerald GA, Fuster V, Gent M, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest*. 2001;119(1):39S-63S.
33. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2005;353(22):2373-83.
34. Persell SD, Baker DW. Aspirin use among adults with diabetes: recent trends and emerging sex disparities. *Arch Intern Med*. 2004;164(22):2492-9.
35. Santilli F, Rocca B, De Cristofaro R, Lattanzio S, Pietrangelo L, Habib A, et al. Platelet cyclooxygenase inhibition by low-dose aspirin is not reflected consistently by platelet function assays: implications for aspirin "resistance". *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(8):667-77.
36. Saseen JJ. ASHP therapeutic position statement on the daily use of aspirin for preventing cardiovascular events. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62(13):1398-405.
37. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med*. 1989;321(3):129-35.
38. Watala C, Golanski J, Pluta J, Boncler M, Rozalski M, Luzak B, et al. Reduced sensitivity of platelets from type 2 diabetic patients to acetylsalicylic acid (aspirin): its relation to metabolic control. *Thromb Res*. 2004;113(2):101-13.
39. Whitlock EP, Burda BU, Williams SB, Guirguis-Blake JM, Evans CV. Bleeding risks with aspirin use for primary prevention in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2016;164(12):826-35.
40. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1999;340(24):1888-99.
41. Zanchetti A, Hansson L, Clement D, Elmfeldt D, Julius S, Rosenthal T, et al. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens*. 2003;21(4):797-804.



## Capítulo 26

# Abordagem do diabético com síndrome isquêmica coronariana aguda

Thiago Quinaglia A. C. Silva  
Luiz Felipe Rodrigues dos S. Carvalho  
Otavio Rizzi Coelho  
Andrei C. Sposito

### Prevalência e apresentação clínica

Cerca de 20 a 30% dos pacientes admitidos por síndrome coronariana aguda (SCA) sem supradesnivelamento do segmento ST (SCASSST) são portadores de diabetes *mellitus* (DM), e quase a mesma proporção de pacientes tem DM não diagnosticada ou intolerância à glicose. Com relação aos pacientes acometidos por uma SCA com supradesnivelamento do segmento ST (SCACSST), 23% são diabéticos. Até há pouco tempo, considerava-se que pacientes com DM2 tinham risco coronariano similar ao de indivíduos com doença coronariana prévia, sem diabetes. Entretanto, uma meta-análise incluindo diversos estudos em populações etnicamente variadas mostrou haver grande heterogeneidade no risco coronariano em pacientes com DM2, indicando a existência de subgrupos de pessoas de menor risco. Dessa forma, passou a ser necessário estratificar o risco cardiovascular de pacientes com DM, para evitar o subtratamento daqueles de maior risco ou o tratamento exacerbado daqueles de menor risco. A diretriz brasileira para prevenção de doença cardiovascular no diabetes de 2017 propõe a estratificação de risco com base em idade, presença dos fatores de risco tradicionais, existência de marcadores de aterosclerose subclínica e ocorrência de eventos cardiovasculares.

Pacientes diabéticos são, de forma geral, mais idosos, do sexo feminino e apresentam comorbidades com maior frequência (por exemplo, hipertensão arterial e insuficiência renal). A forma de apresentação clínica da SCA também é peculiar. Sintomas atípicos ou isquemia silenciosa são mais frequentes, e o risco de complicações é maior, particularmente sangramentos, nefropatia induzida por contraste e insuficiência cardíaca. Portanto, pacientes diabéticos são, em geral, mais graves e de diagnóstico mais difícil; assim, na presença dessa condição, deve-se reduzir o limiar para o diagnóstico de SCA e atentar-se para complicações.

### Prognóstico e complicações clínicas

O impacto da presença de DM no prognóstico da SCASSST e da SCACSST é significativo e eleva o risco de eventos cardiovasculares no curto e no longo prazos. Além disso, o diagnóstico de DM associa-se ao dobro da mortalidade de não diabéticos, independentemente

de outros fatores de risco cardiovasculares, e o risco aumenta com a progressão da doença. Pacientes com intolerância à glicose ou glicemia de jejum alterada têm pior prognóstico do que os euglicêmicos, porém melhor do que aqueles com diagnóstico confirmado de DM. A hiperglicemia *per se* também está ligada a um prognóstico adverso, independentemente da presença ou não de DM. Seja à admissão ou em outro período da internação, esse marcador parece estar mais fortemente ligado à mortalidade do que o próprio diagnóstico de DM.

Em um estudo que avaliou as lesões não culpadas (e não tratadas) de SCA, por angiografia e ultrassonografia intravascular após angioplastia percutânea com sucesso, diabéticos apresentaram maiores áreas de placas e núcleo necrótico. Tais lesões tiveram maior associação com posterior evento cardiovascular mais extenso, e as características que tiveram maior correlação com o evento subsequente foram os maiores núcleos necróticos e conteúdo de cálcio, revelados na avaliação basal.

A incidência de nefropatia induzida por contraste em pacientes com DM é significativamente maior. Assim, a prevenção dessa complicação é importante naqueles submetidos a angiografia e/ou angioplastia. Idade avançada e insuficiência renal são outros fatores de risco importantes. Os resultados de estudos fundamentam apenas a recomendação de hidratação antes (12 horas) e depois (24 horas) do procedimento, além de limitar o uso de contraste a 4 mL/kg.

Tratamento

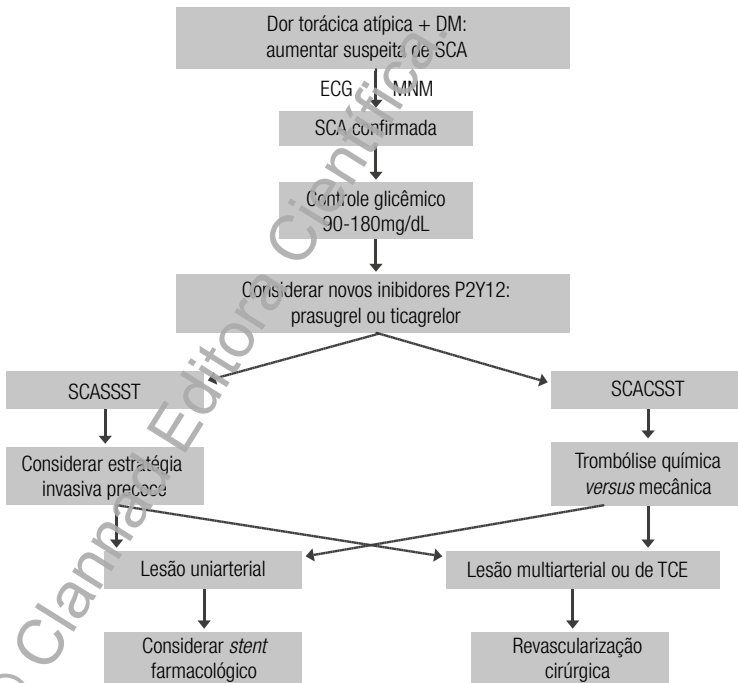


Figura 26.1. Tratamento clínico a ser empregado no diabético com síndrome coronariana aguda

Adaptada de Dotevall, 2005.

Apesar dos riscos de eventos cardiovasculares e de mortalidade consistentemente maiores na presença de DM, existem claras evidências de que esses pacientes não são tratados a contento. Nos registros europeus de SCA, pacientes diabéticos foram submetidos com menor frequência a procedimentos de revascularização, terapia de reperfusão e tratamento com tienopiridínicos e inibidores da glicoproteína (GP) IIb/IIIa do que pacientes sem o diagnóstico da doença. O sumário do tratamento clínico a ser empregado no diabético com SCA está disposto na Figura 26.1.

### Controle glicêmico

Hiperglicemia à admissão de paciente acometido por SCA é um forte preditor de mortalidade e complicações intra-hospitalares – em diabéticos e não diabéticos. Por outro lado, glicose plasmática elevada pode resultar de controle irregular crônico da glicemia, diagnóstico desconhecido de DM ou intolerância à glicose. Devido à alta prevalência desse diagnóstico, é desejável obter pelo menos uma glicemia de jejum ou uma hemoglobina glicada (HbA1C) em pacientes sem diagnóstico prévio estabelecido; e, no caso de resultado inconclusivo, solicita-se teste de tolerância oral após a alta.

Apesar de as evidências claramente indicarem que a hiperglicemia e a hipoglicemia (mesmo quando não induzidas de forma iatrogênica) estejam associadas a maior mortalidade, ainda não está estabelecida a faixa ideal de glicemia a ser mantida na vigência de uma SCA. Também não é conhecido se a hiperglicemia *per se* é apenas um marcador de gravidade da SCA ou se é, de fato, um mediador de complicações. Os resultados de estudos significativos, no entanto, convergem para a indicação do tratamento da hiperglicemia com uso de insulina por infusão endovenosa, no ambiente de cuidados intensivos.

No estudo DIGAMI (n = 620), foi demonstrada uma redução de 30% da mortalidade após 1 ano do evento (SCACSST) para os pacientes que tiveram um controle rigoroso da glicemia (126 a 198 mg/dL) com infusão endovenosa de insulina a partir da internação e até 3 meses após o evento, usando insulina subcutânea. No entanto, o estudo DIGAMI-2 (n = 1.253) não confirmou esses resultados. Nesse trabalho, o protocolo estabelecia um controle glicêmico ainda mais rigoroso (90 a 126 mg/dL), apesar de esses valores não terem sido efetivamente atingidos durante o seguimento do estudo. Um 3º estudo clínico, aleatorizado e controlado (n = 240) (estudo HI-5), também não encontrou benefício em perseguir a meta de 72 a 180 mg/dL em pacientes diabéticos admitidos por SCA. NICE-SUGAR, o maior dos estudos clínicos (n = 6.104), conduzido para controle de glicemia no ambiente de unidades de terapia intensiva (nesse caso, não necessariamente infartados), revelou um aumento de 2,6% no risco de morte após 90 dias no grupo de tratamento intensivo da glicemia (81 a 108 mg/dL). A mortalidade foi, na maior parte, de causa cardiovascular, e houve de fato maior proporção de episódios de hipoglicemia nesse grupo, entretanto a contribuição da hipoglicemia para o excesso de mortalidade não foi evidente.

Em razão de as evidências serem conflitantes, não há consenso para as recomendações de tratamento agudo da glicemia. No entanto, as diretrizes americana e europeia coincidem em indicar um limite superior para glicemia de 180 mg/dL. Com relação à hipoglicemia, essas diretrizes sugerem que seja evitada, porém não há um valor consensual para o limite inferior. Assim, até que evidências contundentes estejam disponíveis, recomenda-se evitar a hiperglicemia (> 180 mg/dL) e a hipoglicemia (< 90 mg/dL), uma vez que ambas as condições têm clara associação com mortalidade.



## **Medicações concomitantes**

No cenário das SCA, não há evidências para retardar a angiografia coronariana em pacientes tratados com metformina, considerando-se que o risco de acidose láctica é desprezível. Outrossim, em estudo caso-controle, as sulfonilureias também não foram associadas a maior número de eventos ou maior incidência de insuficiência cardíaca se usadas dentro dos 100 dias que antecediam um episódio de SCA em pacientes diabéticos. Recentemente, um estudo avaliou um agonista duplo de PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors) alfa e gama-aleglitazar, com ação de sensibilização à insulina e de redução glicêmica durante SCA. Não foi demonstrada redução dos desfechos cardiovasculares testados.

Acreditava-se que não havia dados suficientes para recomendar tratamento específico no momento da alta hospitalar aos pacientes que apresentavam hiperglicemia na fase aguda da SCA ou que tinham diagnóstico prévio de DM, em termos de terapia ideal ou de alvo terapêutico. Entretanto, resultados de novos estudos de segurança cardiovascular dos anti-hiperglicemiantes modificaram essas indicações, voltando a atenção para a classe dos agonistas do receptor do peptídeo tipo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT-2). No caso dos agonistas do receptor do GLP-1, demonstraram superioridade a liraglutida, no estudo LEADER; a semaglutida, já aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) – apesar de ainda indisponível no mercado brasileiro –, no estudo SUSTAIN-6; e inibidores do SGLT-2, a empaglifozina, no estudo EMPA-REG, e a canaglifozina, no estudo CANVAS, no que se refere à redução do risco cardiovascular. Esses quatro fármacos antidiabéticos mostraram redução significativa da incidência de eventos cardiovasculares adversos maiores em doentes com DM2 com doença cardiovascular estabelecida. Além disso, a evidência atual demonstra que o benefício cardiovascular não é necessariamente efeito de classe, quer pelos resultados obtidos nos diferentes estudos, quer pelas propriedades individuais das moléculas.

Com relação a medicações não específicas para DM, não há muitas recomendações formais. Os resultados de subanálise do estudo EPHESUS demonstraram redução adicional do desfecho primário (um composto de morte cardiovascular e internação de causa cardiovascular) de 5,1% no grupo de pacientes diabéticos (*versus* 3% dos não diabéticos), a partir de 16 meses do evento de SCACSST, com o uso do eplerenona em pacientes com fração de ejeção  $\leq 40\%$ . Portanto, aqueles com fração de ejeção reduzida e diagnóstico de diabetes ou sintomas de insuficiência cardíaca devem receber eplerenona (ou, por extrapolação, outro antagonista dos receptores de aldosterona).

## **Antiplaquetários**

No contexto da doença aterosclerótica coronariana, a ativação e a agregação plaquetárias estão aumentadas nos pacientes diabéticos em relação aos não diabéticos. Porém, até o momento, não existem estudos que abordam a melhor estratégia antiplaquetária para diabéticos durante a vigência de uma SCA. Em análises de subgrupos de diabéticos, dos estudos TRITON-TIMI 38 e PLATO, existe um favorecimento ao uso dos novos antagonistas do receptor P2Y<sub>12</sub> associados ao ácido acetilsalicílico por pelo menos 1 ano após o evento. Um estudo mecanístico demonstrou que, em acometidos por SCA, pré-tratados com clopidogrel, e submetidos a angioplastia coronariana percutânea, o ticagrelor atinge maiores níveis de

inibição plaquetária que o prasugrel, avaliada por ensaio de reatividade plaquetária. Não se sabe, no entanto, se há uma tradução clínica para esses achados.

O prasugrel surgiu com o intuito de promover uma inibição plaquetária mais efetiva, rápida e consistente (irreversível) quando comparado ao clopidogrel, evitando a conhecida resistência à ação do clopidogrel presente em parcela da população (cerca de 25 a 30%). O uso do prasugrel na SCASSST está indicado nos casos de angioplastia primária após o conhecimento da anatomia coronariana. O fármaco, por outro lado, está contraindicado aos casos de trombólise química, nos pacientes acima de 75 anos e naqueles com antecedente de acidente vascular cerebral (AVC)/acidente isquêmico transitório. O ticagrelor, inibidor reversível do receptor P2Y<sub>12</sub> da ADP e um medicamento que não depende da metabolização primária, tem efeito mais rápido e eficiente na antiagregação plaquetária em comparação ao clopidogrel. O medicamento também está contraindicado em associação à trombólise química.

Em uma subanálise pré-especificada do estudo TRITON-TIMI 38, houve redução significativa de 30% do desfecho primário (um composto de morte cardiovascular e infarto ou acidente vascular não fatal) com o uso do prasugrel comparado ao do clopidogrel. Não foram encontradas, na análise, interações entre tratamento e a presença de DM que pudessem causar um viés no resultado positivo favorecendo o prasugrel. O estudo PLATO, em uma análise *post hoc*, não demonstrou o mesmo desfecho, mas encontrou resultados favoráveis ao ticagrelor em pacientes com HbA<sub>1c</sub> acima da mediana (> 6%). O órgão americano FDA permite que, em diabéticos e outros casos de alto risco, o prasugrel seja utilizado, exceto em cenários nos quais o fármaco não poderia ser indicado (por exemplo, idade > 75 anos ou risco elevado de sangramento), devido ao potencial benefício para esse paciente de risco elevado.

Inibidores dos receptores da GP IIb/IIIa também podem ser considerados. Como segundo agente antiplaquetário, essa classe de medicamentos pode ser utilizada, pois há estudos que corroboram com a indicação. Entretanto, o uso prévio, amplamente recomendado a diabéticos e pacientes de alto risco em SCASSST, tem sido revisto após a publicação de alguns resultados conflitantes. No EARLY-ACS, não foi confirmado o benefício desses medicamentos (como 3º antiplaquetário) na vigência de terapia antiplaquetária dupla oral. Além disso, o eptifibatida foi associado a maior risco de hemorragia moderada a grave pelos critérios do estudo GUSTO. Em casos selecionados de alto risco, incluindo diabéticos, a classe de medicamentos pode ser considerada 3º antiplaquetário com uma avaliação prévia do risco de sangramento de cada paciente.

### **Terapia de reperfusão**

O tratamento da SCASSST em diabéticos segue as diretrizes que determinam o tratamento para os não diabéticos. Todo paciente, diabético ou não, admitido em serviço de emergência com queixa de precordialgia, deve ser submetido a uma eletrocardiografia de 16 derivações. A terapia de reperfusão deve ser realizada quando o início dos sintomas ocorreu há menos de 12 horas da admissão com critérios eletrocardiográficos. As terapias de reperfusão disponíveis atualmente são a trombólise química e a angioplastia primária (trombólise mecânica). Em hospitais em que a angioplastia primária não está disponível nos subsequentes 90 minutos ou quando a transferência para um hospital com serviço de hemodinâmica atrasa a reperfusão em mais de 120 minutos, a trombólise química deve ser realizada, desde

que consideradas suas contraindicações. Com a escolha da trombólise química, esta deve ser feita em no máximo 30 minutos da chegada ao hospital.

Pacientes diabéticos têm menor taxa de perfusão miocárdica tecidual (*blush*) após o restabelecimento do fluxo coronariano epicárdico (fenômeno de *no-reflow*) comparados a não diabéticos. Nesse sentido, existem evidências crescentes da superioridade da reperfusão com angioplastia primária em relação à trombólise química. Uma metanálise de Timmer *et al.* evidenciou que a mortalidade associada à angioplastia primária foi inferior quando comparada à trombólise química. Tal benefício ocorreu tanto em diabéticos (*odds ratio* de 0,49, com  $p = 0,004$ ) como em não diabéticos (*odds ratio* de 0,69, com  $p = 0,001$ ). A incidência de infarto do miocárdio recorrente e acidente vascular cerebral foi inferior nos dois grupos quando adotada a angioplastia primária como método de reperfusão. Após análise multivariada, a mortalidade em 30 dias foi inferior no grupo da angioplastia primária, com benefício mais evidente no grupo de pacientes diabéticos. Esse resultado pode ser atribuído ao início de tratamento mais tardio nesses indivíduos (período em que a angioplastia primária é superior à trombólise química), que, com maior frequência, apresentam sintomas atípicos à admissão. Outro fator que possivelmente colabora para a superioridade da angioplastia primária é o melhor resultado desta no restabelecimento do fluxo microvascular, quando em comparação à trombólise química.

### **Revascularização miocárdica**

Em geral, a doença coronariana é extensa e difusa na presença de DM, e as taxas de restenose e oclusão de enxerto são maiores após angioplastia ou revascularização cirúrgica, respectivamente. Isso justifica, em parte, a maior gravidade associada à presença do DM nas SCA. Assim, na vigência de SCASSST, alguns trabalhos sugerem que uma abordagem percutânea invasiva precoce traga melhores resultados ao paciente diabético, comparado ao não diabético, apesar de ocorrer um aumento na proporção de novas abordagens da lesão culpada – quando comparada à revascularização cirúrgica.

Em subanálises *post hoc* dos estudos FRISC-II e TACTICS-TIMI 18, o grupo de diabéticos alocados para a estratégia invasiva após SCASSST, comparados aos não diabéticos submetidos à mesma estratégia, teve maior redução de IM e morte no período de 1 ano de seguimento. Esses resultados devem ser avaliados criteriosamente, pois são análises de subgrupos realizadas após o final do estudo e estão sujeitas a vieses. De qualquer forma, a recomendação atual pelas diretrizes americanas é que se considere uma estratégia invasiva precoce na presença de DM por tratar-se de paciente de alto risco e passível de maior benefício na abordagem mais agressiva.

### **Revascularização percutânea: tipos de stent**

Ainda não foram publicados estudos prospectivos e aleatorizados, específicos para o grupo de diabéticos, comparando os diferentes tipos de *stent* no âmbito das SCA. Uma metanálise envolvendo 35 estudos em SCA, com um total de 3.852 pacientes diabéticos e 10.947 não diabéticos, revelou que novas abordagens da lesão-alvo foram consideravelmente menos frequentes após o implante de *stents* farmacológicos de primeira geração quando comparados a *stents* convencionais – com a condição de uso de dupla terapia antiplaquetária por um

prazo mínimo de 6 meses. Os estudos originais, no entanto, não foram dirigidos a diabéticos especificamente, e esses resultados foram obtidos a partir de uma análise *post hoc* assim, aguardam confirmação de um estudo clínico dirigido.

### Revascularização cirúrgica versus percutânea (doença multiarterial)

Ainda não há dados de sobrevida, em pacientes diabéticos, comparando tratamento por angioplastia percutânea ou revascularização cirúrgica após SCA. Na ausência de estudos prospectivos e controlados em SCA, extrapolam-se os resultados obtidos com portadores de doença coronariana estável. A grande maioria deles favorece a indicação de intervenção cirúrgica para diabéticos nos casos de doença multiarterial. Em uma metanálise compreendendo 7.812 pacientes diabéticos, provenientes de dez grandes estudos controlados e aleatorizados, a revascularização cirúrgica associou-se a menor mortalidade comparada ao tratamento percutâneo após aproximadamente 6 anos de seguimento. No estudo SYN TAX – para tratamento de obstrução em tronco de coronária esquerda e/ou doença multiarterial –, a coorte de diabéticos apresentou menor proporção de eventos vasculares cerebrais e cardíacos quando submetida a revascularização cirúrgica em comparação aos que receberam intervenção percutânea com implante de *stent* farmacológico. No entanto, não houve diferença nas taxas de morte ou infarto. Resultados semelhantes foram obtidos na análise do registro de Nova York, na qual foi demonstrada uma tendência para melhores resultados no grupo submetido a revascularização cirúrgica (também comparada à angioplastia com implante de *stent* farmacológico). Maiores detalhes a respeito do tema serão discutidos no próximo capítulo.

### Conclusões

Em muitos aspectos, o tratamento dos indivíduos com SCA com ou sem DM é integralmente equivalente. Algumas exceções foram detalhadas e estão enfatizadas no Quadro 26.1. É fundamental compreender que a mortalidade e o risco de recorrência da SCA são muito superiores nos indivíduos com DM. O risco de sangramentos também o é, mas, ainda assim, toda a evidência disponível indica claramente o benefício líquido em realizar tratamentos mais invasivos e mais intensamente antitrombóticos.

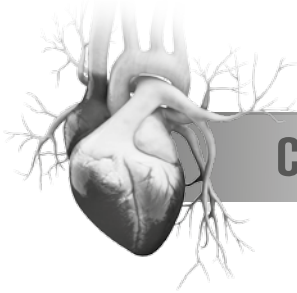
Quadro 26.1. Recomendações para pacientes diabéticos e SCASSST

	ESC	ACC/AHA
Tratamento e decisões clínicas na fase aguda da SCASSST devem ser semelhantes aos do paciente não diabético	I C	I A
Pacientes com SCASSST e doença multiarterial ou de tronco coronariano esquerdo, revascularização cirúrgica com uso da torácica interna pode ser melhor do que ATCP	I B	IIa B
ATCP pode ser a escolha em doença uniarterial e isquemia indutível	–	IIa B
Insulina em infusão contínua para atingir níveis glicêmicos < 180 mg/dL, evitando hipoglicemia	I B	IIa B
Estratégia invasiva precoce recomendada	I A	–
<i>Stents</i> farmacológicos são recomendados para reduzir taxas de repetição da revascularização	I A	–

## Bibliografia recomendada

1. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Mavronasiou E, Stavrou K, Siapika A, Tsoni E, et al. Randomized assessment of ticagrelor versus prasugrel antiplatelet effects in patients with diabetes. *Diabetes care*. 2013;36(8):2211-6.
2. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Sabaté M, Jimenez-Quevedo P, et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes*. 2005;54(8):2430-5.
3. Banning AP, Westaby S, Morice MC, Kappetein AP, Mohr FW, Berti S, et al. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(11):1067-75.
4. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryden L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2004;25(22):1990-7.
5. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. 2004;25(21):1880-90.
6. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001;344(25):1879-87.
7. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The hyperglycemia: intensive insulin infusion in infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2006;29(4):765-70.
8. De Caterina R, Madonna R, Sourij H, Wascher T. Glycaemic control in acute coronary syndromes: prognostic value and therapeutic options. *Eur Heart J*. 2010;31(13):1557-64.
9. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2007;298(7):765-75.
10. Dotevall A, Hasdai D, Wallentin L, Battler A, Rosengren A. Diabetes mellitus: clinical presentation and outcome in men and women with acute coronary syndromes. Data from the Euro Heart Survey ACS. *Diabet Med*. 2005;22(11):1542-50.
11. Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Circulation*. 2006;113(25):2943-6.
12. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, et al. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360(21):2176-90.
13. Haffner SM, Lehto S, Rönemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229-34.
14. Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med*. 2008;358(4):331-41.
15. Hasin T, Hochadel M, Gitt AK, Behar S, Bueno H, Hasin Y. Comparison of treatment and outcome of acute coronary syndrome in patients with versus patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2009;103(6):772-8.
16. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9670):1190-7.
17. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease investigators. *Lancet*. 1999;354(9180):708-15.
18. Investigators N-SC, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283-97.
19. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2010;31(24):3006-16.
20. Jantzi JL, Cannon CP, DiBattiste PM, Murphy S, Weintraub W, Braunwald E, et al. Effects of renal insufficiency on early invasive management in patients with acute coronary syndromes (The TACTICS-TIMI 18 Trial). *Am J Cardiol*. 2002;90(11):1246-9.

21. Lincoff AM, Tardif JC, Schwartz GG, Nicholls SJ, Rydén L, Neal B, et al. Effect of aloglitazar on cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus: the AleCardio randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(15):1515-25.
22. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin, Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ*. 1997;314(7093):1512-5.
23. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*. 2005;26(7):650-61.
24. Marso SP, Mercado N, Maehara A, Weisz G, Mintz GS, McPherson J, et al. Plaque composition and clinical outcomes in acute coronary syndrome patients with metabolic syndrome or diabetes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(3 Suppl):S42-52.
25. Marso SP, Miller T, Rutherford BD, Gibbons RJ, Qureshi M, Kalynych A, et al. Comparison of myocardial reperfusion in patients undergoing percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation acute myocardial infarction with versus without diabetes mellitus (from the EMERALD Trial). *Am J Cardiol*. 2007;100(2):206-10.
26. Masmiquel L, Leiter LA, Vidal J, Bain S, Petrie J, Franek E et al. LEADER 5: prevalence and cardiometabolic impact of obesity in cardiovascular high-risk patients with type 2 diabetes mellitus: baseline global data from the LEADER trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:29.
27. Nagendran J, Oudit GY, Bakal JA, Light PE, Dyck JR, McAlister FA. Are users of sulphonylureas at the time of an acute coronary syndrome at risk of poorer outcomes? *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(11):1022-8.
28. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
29. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):e78-e140.
30. O'Keefe JH, Abuissa H, Pitt B. Eplerenone improves prognosis in postmyocardial infarction diabetic patients with heart failure: results from EPHEUS. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(6):492-7.
31. Rasoul S, Ottervanger JP, de Boer MJ, Dambink JH, Hoorntje JC, Marcel Gosselink AT, et al. Predictors of 30-day and 1-year mortality after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2009;20(6):415-21.
32. Roe MT, Messenger JC, Weintraub WS, Cannon CP, Fonarow GC, Dai D, et al. Treatments, trends, and outcomes of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(4):254-63.
33. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD002967.
34. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1331.
35. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2010;31(20):2501-55.
36. Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ, Boersma E, Grines CL, Westerhout CM, et al. Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarction in diabetes mellitus: results from the Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis-2 trial. *Arch Intern Med*. 2007;167(13):1353-9.
37. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327-35.
38. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction 38. *Circulation*. 2008;118(16):1626-36.
39. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.



## Capítulo 27

# Revascularização miocárdica cirúrgica no diabético: quando realmente faz a diferença

Luiz Antônio Machado César  
Nilson Tavares Poppi

### Introdução

O diabetes *mellitus* (DM) é um fator de risco associado à doença arterial coronariana (DAC) crônica estável e confere risco aumentado para eventos cardiovasculares e morte nos indivíduos afetados pela doença, comparativamente aos não diabéticos. As taxas de mortalidade cardiovascular chegam a ser 3 vezes maiores em homens diabéticos e 2 a 5 vezes maiores em mulheres diabéticas.

Os principais objetivos no tratamento da DAC crônica são: 1) redução da mortalidade e prevenção do infarto do miocárdio; 2) redução dos sintomas e melhora da qualidade de vida. Apesar dos avanços no tratamento clínico medicamentoso, milhares de pacientes continuam a realizar procedimentos de revascularização miocárdica para alcançar tais objetivos em todo o mundo. Desses pacientes, ao menos 25% são diabéticos.

A cirurgia de revascularização miocárdica, introduzida em 1968, utiliza enxertos para as artérias coronárias, a partir da aorta ou da própria artéria nativa, o que revolucionou o tratamento da angina do peito a partir da década de 1970. Os primeiros ensaios clínicos, que compararam a cirurgia de revascularização miocárdica com o tratamento clínico medicamentoso, evidenciaram melhores desfechos clínicos com o tratamento cirúrgico em grupos de risco elevado, como aqueles com lesão de tronco da coronária esquerda e doença triarterial com disfunção ventricular esquerda. Desde então, outros estudos têm sido realizados em grupos de oligossintomáticos e de menor risco cardiovascular, para identificar outras situações clínicas que estaria implicadas em benefício adicional com a estratégia de tratamento cirúrgico.

Dentre esses estudos, destaca-se o Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS) II, unicêntrico, feito no Brasil, que randomizou 611 pacientes com DAC multiarterial, angina estável e função ventricular preservada, para tratamento clínico medicamentoso, cirurgia ou angioplastia. No seguimento de 10 anos, os submetidos inicialmente ao tratamento cirúrgico obtiveram menores taxas de eventos cardiovasculares: infarto do miocárdio e necessidade de revascularização adicional, comparativamente aos outros dois grupos de tratamento. No

entanto, as taxas de mortalidade nos três grupos foram semelhantes. Ressalte-se que muitos pacientes no grupo clínico e no grupo de angioplastia foram, ao longo do tempo, submetidos à revascularização cirúrgica do miocárdio.

No grupo de pacientes diabéticos, a comparação entre os procedimentos de revascularização miocárdica foi alvo de um número significativamente menor de ensaios clínicos randomizados, e a escolha da melhor estratégia persistia como um desafio clínico.

## Revisão da literatura

A primeira evidência que apontou para um benefício do tratamento cirúrgico de revascularização em comparação à angioplastia em pacientes diabéticos partiu de uma análise de subgrupo do estudo Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). Nesse trabalho, 1.829 pacientes com doença multiarterial documentada por angiografia coronariana foram randomizados entre 1988 e 1991, para cirurgia de revascularização miocárdica ou angioplastia coronariana por cateter-balão, antes da introdução dos *stents* coronarianos. Após um seguimento médio de 5,4 anos, não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida ou incidência de infarto do miocárdio entre os dois grupos.

No subgrupo de 353 pacientes (19% do total) diabéticos no estudo BARI, a sobrevida em 5 anos foi de 65,5% no grupo tratado inicialmente por angioplastia e 80,6% nos tratados por cirurgia ( $p = 0,003$ ). Essa diferença estatisticamente significativa na mortalidade direcionou as diretrizes subsequentes a recomendar a cirurgia de revascularização miocárdica como abordagem preferencial nos pacientes diabéticos com doença coronariana multiarterial.

No seguimento de 10 anos do estudo BARI, as taxas de mortalidade e infarto do miocárdio também não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos randomizados. No subgrupo de diabéticos, os randomizados para cirurgia de revascularização miocárdica apresentaram maior sobrevida do que os tratados por angioplastia (57,8% *versus* 45,5%, respectivamente,  $p = 0,025$ ). Um dado interessante e que foi demonstrado nesse estudo foi que os pacientes diabéticos que receberam ao menos um enxerto arterial apresentaram sobrevida em 10 anos de 64,3%, e os que receberam apenas enxertos venosos, 39,4%, destacando a importância do enxerto arterial no prognóstico desses indivíduos.

Uma metanálise de 10 ensaios clínicos randomizados que compararam a estratégia cirúrgica e percutânea de revascularização incluiu 7.812 pacientes em um seguimento mediano de 5,9 anos e não demonstrou diferença de mortalidade entre os grupos. Entretanto, no subgrupo de 1.233 pacientes diabéticos, a mortalidade foi de 23% naqueles randomizados para cirurgia e 29% nos randomizados para angioplastia ( $p = 0,014$ ). Nos seis ensaios clínicos mais antigos incluídos, a angioplastia foi feita apenas com balão, e, nos quatro mais recentes, o procedimento foi realizado com *stents* convencionais. A forte evidência de maior sobrevida após cirurgia de revascularização miocárdica em comparação à angioplastia nos diabéticos multiarteriais foi obtida em ambas as modalidades de angioplastia (balão e implante de *stent*) e permaneceu significativa após o ajuste para outras características clínicas e fatores de risco dos indivíduos.

Pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e DAC foram avaliados no estudo BARI 2D. Todos eram candidatos a intervenção coronariana percutânea ou cirurgia de revascularização miocárdica eletivas. Foram randomizados 2.368 pacientes para revascularização (percutânea ou cirúrgica) inicial associada a tratamento clínico intensivo ou tratamento clínico intensivo isolado. A randomização foi estratificada de acordo com o método de



revascularização (percutânea ou cirúrgica) considerado mais apropriado a cada paciente definido *a priori* pelo médico responsável.

Entre 765 submetidos à angioplastia, 34,7% receberam *stents* farmacológicos, e 56% convencionais; os demais 9,3% não receberam *stents*. Intervenção em mais de um vaso ocorreu em 20,7% dos pacientes. Os 347 submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica receberam uma média de três enxertos, sendo 36% das cirurgias sem circulação extracorpórea, e em 94,2% houve utilização de enxerto de artéria torácica interna (mamária). Em 5 anos, as taxas de sobrevida não foram significativamente diferentes entre o grupo submetido à revascularização (88,3%) e o que recebeu tratamento clínico isolado (87,8%,  $p = 0,97$ ). As taxas de sobrevida livre de eventos cardiovasculares (morte, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral [AVC]) também não foram significativamente diferentes entre os grupos: 77,2% entre os submetidos a intervenção e 75,9% entre os não submetidos a intervenção ( $p = 0,7$ ).

O subgrupo de pacientes randomizados para cirurgia de revascularização miocárdica ou tratamento clínico apresentava doença coronariana mais extensa, maior comprometimento triarterial e da porção proximal da artéria descendente anterior e mais oclusões coronarianas crônicas, quando em comparação ao subgrupo randomizado para angioplastia ou tratamento clínico. Não houve diferença significativa de mortalidade entre o grupo submetido à intervenção e o submetido ao tratamento clínico, realizada a cirurgia ou angioplastia. Todavia, os submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica apresentaram um número marcadamente menor de eventos cardiovasculares comparativamente ao grupo de tratamento clínico isolado ( $p = 0,01$ ). O mesmo não foi observado entre os randomizados para angioplastia comparativamente aos tratados apenas clinicamente.

Os achados do estudo BARI 2D sugeriram que os pacientes diabéticos, com evidência de isquemia miocárdica, e doença multiarterial extensa, poderiam beneficiar-se de revascularização miocárdica cirúrgica principalmente às custas de menor taxa de infarto do miocárdio não fatal. Vale ressaltar que esse estudo foi desenhado para comparar a revascularização miocárdica (cirúrgica ou percutânea) com tratamento clínico isolado, e não cirurgia com angioplastia.

Na era dos *stents* farmacológicos e perspectivas de menores taxas de reestenoses, a angioplastia com a utilização desses dispositivos foi encorajada e realizada naqueles com doença multiarterial mais complexa. O estudo SYNTAX (SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXUs and cardiac surgery) randomizou 1.800 pacientes com doença coronariana triarterial ou lesão de tronco da coronária esquerda para tratamento cirúrgico de revascularização ou percutâneo com paclitaxel.

A análise do subgrupo de diabéticos no estudo SYNTAX foi pré-especificada no protocolo, mas nenhuma hipótese havia sido definida *a priori*. Do total de randomizados, 452 eram diabéticos (40,3% tratados com insulina e 59,7% apenas com antidiabéticos orais). Esses pacientes apresentavam um perfil de risco significativamente maior do que os não diabéticos: Euroscore (uma ferramenta de avaliação de risco em coronariopatas) mais elevado, maior número de lesões coronarianas e tendência à doença mais difusa e vasos de fino calibre, apesar de o escore SYNTAX ser comparável nos dois grupos.

Na análise de 1 ano de seguimento, o desfecho primário composto de morte, infarto do miocárdio, necessidade de nova revascularização e AVC foi significativamente maior nos pacientes diabéticos tratados com angioplastia comparativamente ao grupo tratado com cirurgia, impulsionado pelas taxas mais elevadas de revascularizações repetidas no grupo de diabéticos, não havendo diferença nos demais desfechos clínicos nesse subgru-

po. A presença de diabetes foi associada a mortalidade significativamente maior após ambos os procedimentos de revascularização.

Pacientes diabéticos e não diabéticos com doença coronariana de maior complexidade anatômica (escore SYNTAX  $\geq 33$ ) apresentaram mortalidade significativamente maior com o tratamento percutâneo do que com o tratamento cirúrgico. Ao considerarmos o tratamento percutâneo com *stents* farmacológicos, os diabéticos apresentaram maiores taxas de revascularizações repetidas do que os não diabéticos. Essa diferença foi progressivamente maior, quanto maior o escore SYNTAX. No entanto, não foi encontrada diferença na ocorrência de novas revascularizações ao compararmos diabéticos e não diabéticos submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica.

Na análise de seguimento de 5 anos no subgrupo de diabéticos do estudo SYNTAX, foram encontrados resultados semelhantes. No entanto, no seguimento de 5 anos, os submetidos à angioplastia passaram a apresentar taxas maiores de morte cardiovascular do que os submetidos à cirurgia, tanto em diabéticos quanto em não diabéticos. Outra evidência importante surgiu no seguimento de 5 anos: os pacientes diabéticos insulínodos dependentes submetidos à angioplastia apresentaram taxas significativamente maiores do desfecho primário, do desfecho composto por morte, infarto e AVC e de morte cardiovascular do que os diabéticos em uso apenas de antidiabéticos orais submetidos ao mesmo procedimento. Portanto, de acordo com o estudo SYNTAX, a cirurgia de revascularização miocárdica deve permanecer como tratamento padrão-ouro para aqueles com DAC complexa, especialmente àqueles com diabetes.

O único estudo especificamente desenhado para comparar técnicas contemporâneas de angioplastia com *stents* farmacológicos e revascularização cirúrgica do miocárdio em diabéticos com doença coronariana multiarterial foi o FREEDOM (Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel Disease), o qual randomizou 1.900 pacientes, 63% com doença triarterial. As taxas de eventos do desfecho primário em 5 anos, composto por óbito, infarto do miocárdio não fatal e AVC não fatal, foram de 26,6% nos pacientes do grupo designado para angioplastia e 18,7% naquele designado para cirurgia ( $p = 0,005$ ). Houve maior mortalidade por todas as causas em 5 anos, no grupo designado para angioplastia (16,3%), quando comparado com o designado para cirurgia (10,9%),  $p = 0,049$ . Infarto do miocárdio não fatal também ocorreu mais comumente no grupo designado para angioplastia ( $p < 0,001$ ). No entanto, a taxa de AVC em 5 anos foi maior no grupo cirúrgico (5,2%) *versus* 2,4% (angioplastia),  $p = 0,03$ .

A vantagem da cirurgia sobre o procedimento percutâneo com relação ao desfecho primário foi semelhante nos três subgrupos de classificados pelo escore SYNTAX ( $\leq 22$ , 23 a 32, ou  $\geq 33$ ) e também se manteve independentemente se os *stents* farmacológicos usados eram revestidos com sirolimo ou paclitaxel. Diferentemente de estudos anteriores, em que as maiores taxas de eventos cardiovasculares nos pacientes com diabetes tratados por angioplastia foram impulsionadas pelas maiores taxas de novas revascularizações, no estudo FREEDOM o benefício da cirurgia foi resultado de menor incidência de infarto do miocárdio e óbito.

Meta-análise publicada recentemente com resultados dos estudos com diabéticos multiarteriais que compararam revascularização cirúrgica do miocárdio e angioplastia com *stents* farmacológicos confirmou os resultados do estudo SYNTAX sobre a superioridade da modalidade de tratamento cirúrgico nessa população.

## Conclusões

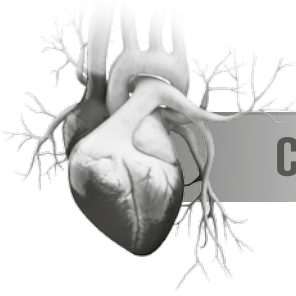
De maneira geral, se a angioplastia pode ser considerada estratégia de revascularização adequada a pacientes diabéticos uniarteriais, o tratamento cirúrgico é superior nos diabéticos multiarteriais e deve ser o método preferencial, desde que o risco cirúrgico seja aceitável e o leito coronariano, adequado ao procedimento. Há evidências de que a cirurgia de revascularização miocárdica seja progressivamente superior à angioplastia nos pacientes diabéticos e coronariopatas, quanto maior for o perfil de risco desses indivíduos, sobretudo nos insulínod dependentes, e quanto maiores forem a extensão e a complexidade das lesões anatômicas. Nesse cenário, o tratamento cirúrgico de revascularização realmente faz a diferença na redução das taxas de mortalidade e eventos cardiovasculares. Atualmente, para multiarteriais com comprometimento da artéria interventricular anterior, a indicação passa a ser a revascularização direta do miocárdio cirúrgica, ficando a intervenção percutânea para situações especiais de alto risco para cirurgia ou preferência do paciente.

## Bibliografia recomendada

1. Banning AP, Westaby S, Morice MC, Kappetein AP, Mohr FW, Berti S, et al. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(11):1067-75.
2. BARI Investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(15):1600-6.
3. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med*. 1996;335(4):217-25.
4. César LA, Mansur AP, Ferreira JF. Executive Summary of the Guidelines on Stable Coronary Disease. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(4):328-38.
5. Detre K, Peduzzi P, Murphy M, Hultgren H, Thomsen J, Oberman A, et al. Effect of bypass surgery on survival in patients in low- and high-risk subgroups delineated by the use of simple clinical variables. *Circulation*. 1981;63(6):1329-38.
6. Farkouh ME, Domanski M, Sliney LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2375-84.
7. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2503-15.
8. Hakeem A, Garg N, Bhatti S, Rajpurohit N, Ahmed Z, Uretsky BF. Effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents compared with bypass surgery in diabetics with multivessel coronary disease: comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(4):e000354.
9. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9670):1190-7.
10. Hucl W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2010;122(10):949-57.

11. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, Soares P, Machado LA, Jatene FB, et al. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2007;115(9):1083-9.
12. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, Banning AP, Serruys PW, Mohr FW, et al. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43(5):1006-13.
13. Passamani E, Davis KB, Gillespie MJ, Killip T. A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival of patients with a low ejection fraction. *N Engl J Med*. 1985;312(26):1665-71.
14. Patel MR, Calhoun JH, Dehmer GJ, Grantham JA, Maddox TM, Maron DJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(17):2212-2241.
15. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(10):961-72.
16. Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. *N Engl J Med*. 1984;311(21):1333-9.
17. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention*. 2015;10(9):1024-94.

2019 © Clannad Editora Científica. Todos os direitos reservados.



## Capítulo 28

# Cardiomiopatia diabética e insuficiência cardíaca no portador de diabetes

Antonio Carlos Pereira Barretto  
Carlos Henrique Del Carlo

### Introdução

Existe uma associação bem estabelecida entre o diabetes *mellitus* (DM) e as doenças cardiovasculares, em especial a insuficiência cardíaca (IC). O DM é um fator de risco independente para o desenvolvimento da IC. O estudo de Framingham documentou um aumento de 2,4 vezes na incidência de IC sintomática nos homens com DM e de 5 vezes nas mulheres com a doença, independentemente da coexistência de hipertensão ou doença coronariana. A frequência de IC nos pacientes com DM é maior em relação aos não afetados por DM. Em um estudo, foi observada prevalência de IC em 11,8% dos portadores de DM2 em comparação com 4,5% no grupo-controle. Ainda com relação à prevalência de IC nos indivíduos com DM, há maior incidência nos idosos, sendo observado que a prevalência da IC nos pacientes com DM com idade igual ou superior a 65 anos foi de 22,3%, e a incidência anual, de 12,6% ao ano.

O aumento da prevalência de IC entre pessoas com DM decorre, em parte, da maneira sinérgica como a doença acelera o desenvolvimento da aterosclerose, infarto agudo do miocárdio (IAM) e doença coronariana, a principal causa de IC no mundo. Outros fatores que contribuem para o aumento da prevalência da IC entre portadores de DM são maior frequência de hipertensão arterial, hiperlipidemia e hipertrofia cardíaca observadas nos indivíduos com DM, todos fatores reconhecidos como predisponentes ao desenvolvimento da IC. O DM e a IC, ao lado dessa relação de fatores de risco comuns, apresentam processos fisiopatológicos semelhantes, como a ativação do sistema nervoso simpático, a disfunção endotelial e o aumento no estresse oxidativo.

Por outro lado, o DM por si só pode afetar a estrutura cardíaca, sua função sistólica e diastólica, de maneira independente dos fatores de risco. Estudos experimentais e clínicos sugerem a existência de uma cardiomiopatia diabética, relacionada a microangiopatia, fatores metabólicos e fibrose miocárdica que, sem dúvida, contribui para a incidência aumentada e maior gravidade da IC entre indivíduos acometidos por DM.

## Cardiomiopatia diabética

O termo “cardiomiopatia diabética” foi descrito há mais de 40 anos, após o resultado de necropsia de quatro pacientes com DM e com cardiomegalia e IC em estágio avançado devido a fibrose miocárdica difusa na ausência de doença coronariana significativa. A cardiomiopatia diabética pressupõe um comprometimento miocárdico em decorrência de alterações induzidas pelo DM. Sua existência tem sido questionada devido à frequente associação do DM com insuficiência coronariana e hipertensão arterial, que fazem com que o achado de manifestações clínicas de comprometimento miocárdico sejam inicialmente relacionados a essas duas doenças. Entretanto, existem dados clínicos, epidemiológicos e anatomopatológicos que identificam uma verdadeira cardiomiopatia diabética em alguns desses pacientes.

A cardiomiopatia diabética é definida como uma disfunção miocárdica que ocorre no paciente com DM na ausência de uma causa reconhecida (por exemplo, lesões obstrutivas das artérias coronárias epicárdicas, hipertensão arterial) e caracterizada, fisiopatologicamente, por disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE) e por fibrose miocárdica. Entretanto, a incidência da cardiomiopatia diabética permanece controversa, e existem dados que sugerem que ela seja incomum nos pacientes com DM1.

Os dados do estudo Framingham, associados aos do Framingham Offspring, mostraram resultados que sinalizam a existência da cardiomiopatia diabética. Na análise dos dados ecocardiográficos de 4.500 homens e mulheres, constataram-se, nas mulheres com DM, maior frequência cardíaca (FC), maior espessura da parede do VE e maior massa do VE do que nas mulheres sem DM. A reanálise desses casos mostrou, que quanto maior é a intolerância à glicose, maior é a massa do VE; tais achados sinalizam a existência de comprometimento cardíaco relacionado ao DM.

Os dados de achados anatomopatológicos apontam nesse mesmo sentido, mostrando nos portadores de DM hipertrofia miocárdica, depleção de miofibrilas, fibrose intersticial, espessamento da membrana basal nos pequenos vasos, aumento da matriz e da membrana basal das arteríolas e microangiopatia intramiocárdica. Tais alterações, embora não sejam específicas de cardiomiopatia diabética, são mais expressivas do que as observadas nas pessoas sem DM.

A lesão miocárdica na cardiomiopatia diabética não tem uma única causa. O processo fisiopatológico decorre principalmente das anormalidades metabólicas associadas ao DM, como hiperglicemia, aumento dos níveis de ácidos graxos livres (AGL) e resistência à insulina (RI) – Figura 28.1. Essas alterações metabólicas são responsáveis pelo desenvolvimento da hipertrofia e da fibrose miocárdica, às quais se atribui a disfunção inicialmente diastólica e depois sistólica (nas formas mais acentuadas) que caracterizam a doença miocárdica.

A hiperglicemia está diretamente ligada à progressão do dano cardíaco por acentuar os fatores de risco cardiovascular e por aumentar o depósito de colágeno intersticial, resultando nas disfunções diastólica e sistólica. Além disso, aumenta o estresse oxidativo, estimula a atividade do sistema renina-angiotensina (SRA) e da via proteína quinase C, alterações que provocam ou acentuam a disfunção cardíaca.

A RI é outra alteração metabólica envolvida na gênese e na progressão da IC e da cardiomiopatia diabética. O real mecanismo pelo qual promove a doença não é de todo conhecido, mas contribui para a agressão ao músculo cardíaco pelo fato de promover aumento da estimulação simpática, dos níveis de TNF- $\alpha$  e dos AGL (todos fatores relacionados a menor eficiência cardíaca).

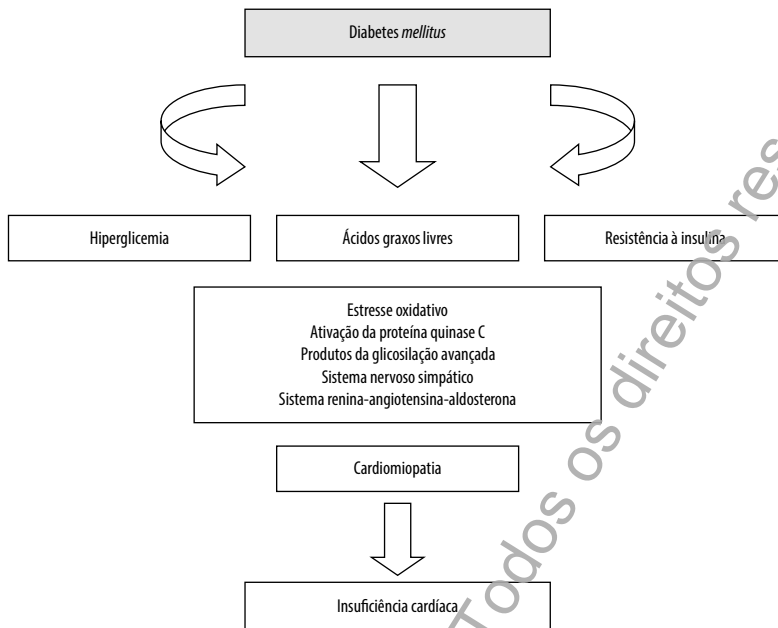


Figura 28.1. Fisiopatologia da cardiomiopatia diabética e da insuficiência cardíaca  
Adaptada de Giles TD *et al.*, 2004.

Assim como as alterações metabólicas, a lesão de pequenos vasos é um fator de acentuação do dano miocárdico. A doença de pequenos vasos foi evidente em 72% dos normotensos com DM, enquanto, entre pessoas sem DM, foi de somente 12%. As alterações de pequenos vasos do coração foram semelhantes às observadas em outros órgãos, compreendendo o espessamento da membrana basal do capilar miocárdico e microaneurismas. Tais alterações parecem ser mais intensas nos pacientes com formas mais sintomáticas de DM (insulinodependentes). As alterações de pequenos vasos provocam isquemia miocárdica e dano miocárdico.

Outra característica da cardiomiopatia diabética é a presença de disfunção diastólica, detectada já em pacientes em fase pré-DM. Naqueles com DM, as disfunções sistólica e diastólica estão associadas ao grau de infiltrado intersticial, da fibrose perivascular e intersticial e de degeneração de miócitos. A redução da complacência ventricular é observada com frequência nos indivíduos com DM e se correlacionaram às alterações intersticiais, e não às de pequenos vasos. Pacientes com IC manifesta apresentavam alterações semelhantes, porém mais extensas.

É importante ressaltar que, mesmo entre os acometidos por coronariopatia, a cardiomiopatia diabética parece interferir na evolução dos pacientes. Indivíduos com DM e com IAM têm mais IC e pior evolução do que pessoas sem DM. Em muitos, a pior evolução pode estar relacionada a maior intensidade das lesões coronarianas, achado comum nessa doença, mas em outros pacientes decorre da presença da cardiomiopatia que agrava o dano miocárdico provocado pelo infarto. Pacientes com DM com infarto apresentam maior intensidade de disfunção diastólica do que os indivíduos sem DM com grau semelhante de coronariopatia.

O conjunto desses achados permite concluir que o DM causa um comprometimento miocárdico relativamente frequente. Tais alterações são, na maioria, subclínicas, identificadas por meio de exames que analisam o desempenho cardíaco; nas formas mais intensas, são responsáveis pelos quadros de IC.

A origem da lesão miocárdica apresenta aspectos ainda não esclarecidos em sua totalidade. Assim, embora lesões de pequenos vasos, fibrose intersticial, alterações microvasculares e alterações metabólicas participem de sua gênese, não se sabe qual é o real papel da lesão miocárdica na patogênese da cardiomiopatia diabética. Do mesmo modo, o tipo, a duração e a intensidade do DM são importantes na indução de lesões miocárdicas, mas não se sabe como.

## Insuficiência cardíaca

A IC, cada vez mais prevalente, constitui-se em verdadeira epidemia no mundo, para a qual o DM muito contribui no aumento do número de casos com a doença.

A relação entre a IC e o DM pode ser constatada nos estudos epidemiológicos e nos grandes ensaios clínicos quando se observa grande prevalência de acometidos por DM entre os portadores de IC (26 a 47%), incidência pelo menos 3 vezes maior do que a da população em geral.

Normalmente, os portadores de DM não só apresentam IC com maior frequência, mas também com mais intensidade. Os indivíduos evoluem com pior prognóstico quando comparados às pessoas sem DM. O inverso também é verdade, em que os pacientes com IC apresentam incidência de 3 a 10 vezes maior do que a observada na população em geral.

Diversos autores documentaram, de maneira geral, a pior evolução dos pacientes com DM e IC. No estudo Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD), os pacientes com DM tiveram um risco de morte 1,55 vez maior do que aqueles sem DM. O risco aumentado parece ocorrer somente nos portadores de cardiomiopatia isquêmica (risco relativo, fato não documentado nos portadores de IC de outra etiologia; Figura 28.2). Quando os pacientes com doença isquêmica foram excluídos da análise, a evolução daqueles com IC com e sem DM foi parecida (risco relativo de 0,99). Resultados semelhantes foram encontrados por De Groot *et al.*, os quais observaram risco de 1,54 para os portadores de cardiomiopatia isquêmica e DM em relação aos não portadores de DM e uma sobrevida melhor para os afetados por DM e IC não isquêmicos do que para os indivíduos sem DM (risco relativo de 0,65).

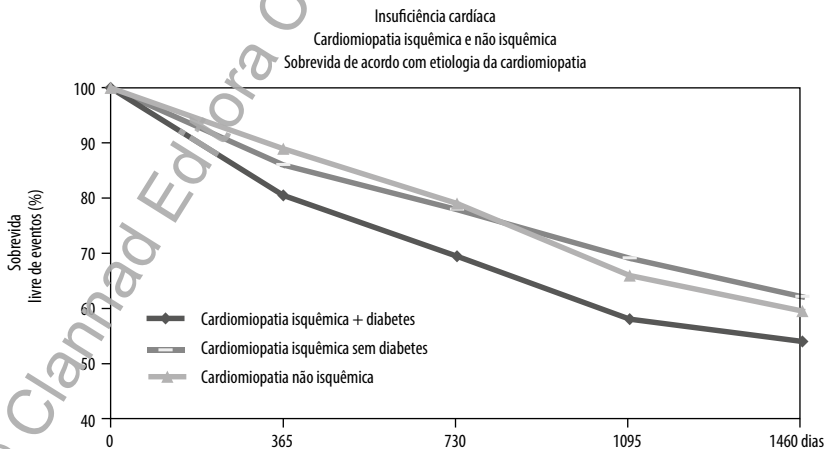


Figura 28.2. Pacientes com cardiomiopatia isquêmica e diabetes *mellitus* têm pior prognóstico do que indivíduos com cardiomiopatia isquêmica e sem diabetes *mellitus* e do que indivíduos com cardiomiopatia não isquêmica  
Adaptada do estudo SOLVD, Am J Cardiol, 1990.



A importância do DM no contexto da IC pode ser avaliada quando se observa que a incidência de IC se correlaciona com o grau de hiperglicemia. Os dados do United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) mostraram aumento da incidência de IC em 12% para cada aumento de 1% nos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) (Figura 28.3).

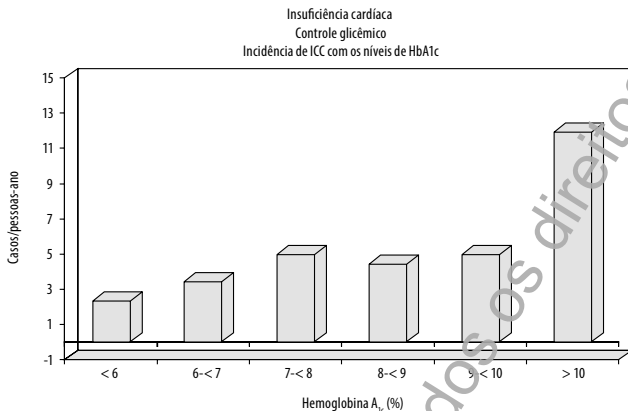


Figura 28.3. Quanto maiores os níveis de hemoglobina glicada, maior a incidência de insuficiência cardíaca durante o estudo UKPDS  
Adaptada de Stratton *et al.*, 2000.

## Métodos diagnósticos complementares

### Ecocardiograma

O ecocardiograma é o principal método para o diagnóstico da cardiomiopatia diabética, permitindo a avaliação das características iniciais da doença: fração de ejeção normal com alteração do enchimento do VE (disfunção diastólica) e hipertrofia ventricular. Além disso, pode auxiliar no acompanhamento da progressão da disfunção diastólica para sistólica e/ou resposta ao tratamento.

### Ressonância nuclear magnética

A ressonância nuclear magnética (RNM) permite uma avaliação estrutural precisa do tamanho das câmaras cardíacas, massa ventricular e fração de ejeção; além do mais, pode detectar alterações teciduais precoces relacionadas ao DM, como a presença de infiltrados gordurosos e fibróticos, antes do desenvolvimento da alteração funcional do músculo cardíaco na cardiomiopatia diabética.

### Peptídeo natriurético

Os peptídeos natriuréticos (BNP, NT-pro-BNP) são neuro-hormônios liberados pelo músculo cardíaco em resposta à sobrecarga de volume e/ou pressão. Em um estudo, o BNP demonstrou alto valor preditivo positivo para a identificação de disfunção ventricular em pacientes com DM (BNP > 90 pg/mL: sensibilidade = 81%, especificidade = 93%, valor preditivo positivo

= 96%). Assim, os peptídios natriuréticos podem ser um método útil na identificação da disfunção ventricular ainda em uma fase pré-clínica nos pacientes com cardiomiopatia diabética.

## Diagnóstico da insuficiência cardíaca

O diagnóstico da IC é fundamentalmente baseado nas manifestações clínicas (dispneia, edema etc.) e pode ocorrer, também, em pacientes com fração de ejeção normal (antigamente denominada de IC diastólica). Assim, é importante, ao diagnosticar a IC (pelos sintomas e sinais), fazer um ecocardiograma para verificar a fração de ejeção.

A Diretriz Europeia de IC de 2016 sistematizou a classificação caracterizando como portadores de IC com função sistólica reduzida (ICFER) aqueles com fração de ejeção do VE (FEVE) inferior a 40% e como portadores de IC com função sistólica preservada (ICFEP) aqueles com FEVE acima de 50%. Formaram um novo grupo aqueles com FEVE entre 40 e 49%, denominados como com fração de ejeção intermediária ou *middle-range* (Tabela 28.1).

Tabela 28.1. Tipos de insuficiência cardíaca de acordo com a fração de ejeção

Tipos de IC	ICFER	ICFEI	ICFEP
	1	Sintomas ± sinais	
	2	FEVE < 40%	FEVE ≥ 50%
Critério	3	–	–
		1 - Nível elevado de peptídeo natriurético 2 - Pelo menos um critério adicional a) Cardiopatias estruturais relevantes (HVE e/ou AAE) b) Disfunção diastólica	1 - Nível elevado de peptídeo natriurético 2 - Pelo menos um critério adicional a) Cardiopatias estruturais relevantes (HVE e/ou AAE) b) Disfunção diastólica

AAE: anormalidade atrial esquerda; HVE: hipertrofia ventricular esquerda.

Adaptada de Ponikowski P *et al.*, 2016

O tratamento da IC é diferente conforme a função ventricular; dessa forma, após o diagnóstico clínico da IC, deve-se avaliar a função cardíaca, pois a orientação terapêutica é diferente para cada um desses grupos. O tratamento da ICFER é todo fundamentado nos conceitos da Medicina Baseada em Evidências, e com sua prescrição é possível mudar a evolução dos pacientes. O grupo com fração de ejeção intermediária parece se comportar como o grupo com fração de ejeção reduzida, e devemos adotar o mesmo tratamento que discutiremos a seguir.

O mesmo não se aplica aos pacientes com ICFEP, para os quais não se identificou até o momento nenhum tratamento de eficácia comprovada. Para aqueles com ICFEP, os diuréticos são fundamentais para o controle da congestão e os sintomas, mas sem implicações no prognóstico. A espirolactona deve ser empregada, pois no estudo TOPCAT reduziu o número de hospitalizações.

### **Tratamento da insuficiência cardíaca com função sistólica reduzida no paciente com diabetes mellitus**

Apesar da maior incidência e da maior gravidade da IC nos portadores de DM, o tratamento da IC não difere sobremaneira do proposto para outras cardiomiopatias com disfunção sistólica e

diastólica, não sendo observada diferença na sobrevida entre os pacientes com o sem DM em uso de betabloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA). Entretanto, algumas peculiaridades devem ser consideradas. De acordo com as diretrizes as evidências publicadas, o tratamento moderno da IC deve incluir sempre um betabloqueador, um IECA e um antagonista dos receptores mineralocorticoides (Figura 28.4). Nos pacientes intolerantes aos IECA, deve haver substituição por um bloqueador dos receptores da angiotensina II (BRA). Nos que persistem sintomáticos com o tratamento prescrito e estão em ritmo sinusal com FC acima de 70 bpm, deve-se prescrever a ivabradina. Devem-se associar digoxina e diurético no tratamento dos sintomáticos.

Essa era a conduta até 2014, com a publicação do estudo PARADIGM-HF, que mostrou que o sacubitril/valsartana, inibidor da neprilisina e dos receptores da angiotensina (INRA), foi superior ao enalapril, aos IECA ou BRA, devendo ser substituídos nos pacientes que, com tratamento otimizado, persistem sintomáticos.

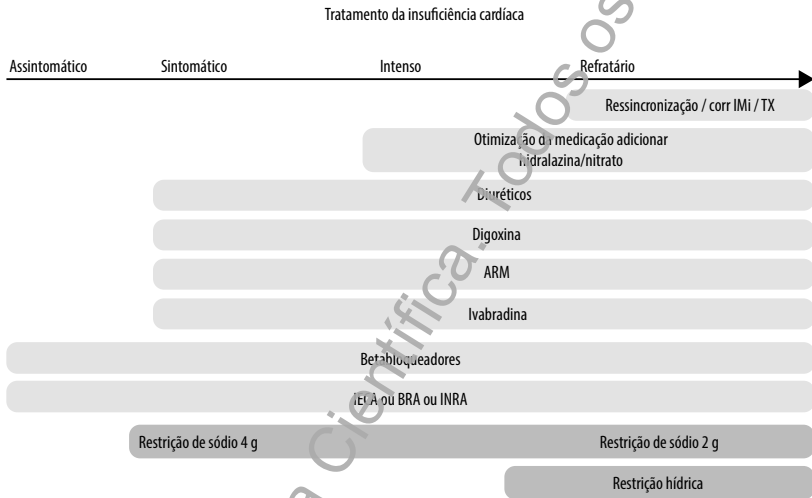


Figura 28.4. Tratamento da insuficiência cardíaca de acordo com as diretrizes para seu tratamento. Os pacientes com disfunção ventricular sintomáticos devem receber um IECA, BRA ou INRA, um betabloqueador e um antagonista dos receptores mineralocorticoides e ivabradina. Os assintomáticos devem receber um IECA, BRA ou INRA e um betabloqueador  
Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca, 2018.

Nos pacientes tratados de maneira otimizada que persistem sintomáticos, outros medicamentos poderão ser agregados. Considerando que a resistência periférica elevada é um dos grandes elementos fisiopatológicos da IC, a prescrição de vasodilatadores como nitratos e hidralazina pode ser de utilidade para a compensação dos pacientes. É importante ressaltar que a não resposta ao tratamento otimizado indica cardiopatia grave com prognóstico bastante reservado.

**Inibidores da enzima conversora da angiotensina**

Desde o final dos anos 1970, os IECA são medicamentos importantes para o tratamento da IC. Com fundamentação nos resultados dos estudos Cooperative North Scandinavian

Enalapril Survival Study (CONSENSUS), SOLVD e inúmeros outros posteriores a eles, os inibidores devem ser prescritos a todos os pacientes com disfunção ventricular. Para os sintomáticos, devem ser prescritos para reduzir sintomas e a alta mortalidade que caracteriza essa fase da doença. Para os assintomáticos, deve-se prescrever para prevenir o aparecimento das formas sintomáticas e reduzir a mortalidade. Tais benefícios foram observados com todos os inibidores mostrando efeito da classe.

Um ponto fundamental na prescrição desses medicamentos é a dose. Doses baixas não foram testadas, e não há provas de que sua eficácia. Por outro lado, diversos estudos documentaram que as doses plenas são eficazes e bem toleradas pela maioria dos pacientes. Em indivíduos na forma avançada da doença, essas doses promovem melhor evolução do que as subdoses; assim, recomenda-se procurar atingir as doses preconizadas pelos grandes estudos. Com relação aos inibidores prescritos com mais frequência, deve-se tentar atingir doses de 50 mg 3 vezes ao dia de captopril, 20 mg uma ou duas vezes ao dia de enalapril ou lisinopril ou 10 mg de ramipril. O paciente que não tolera essas doses deve ser mantido na maior dose de tolerância.

As principais causas de intolerância aos IECA são tosse, hipotensão, insuficiência renal e hiperpotassemia. Para os que apresentaram tosse, recomenda-se prescrever os BRA; nos casos de hipotensão, a redução da dose e a revisão das doses de diuréticos controlam o quadro da maioria. Nos casos de elevação de creatinina a níveis acima de 3 mg/dL, a redução da dose pode controlar o quadro. Persistindo a elevação, deve-se dar preferência ao tratamento com fármacos como a hidralazina e nitratos que não alteram a função renal.

Alguns estudos vêm demonstrando que os inibidores da enzima conversora parecem fazer mais efeito entre pessoas com DM do que nos indivíduos que não apresentam a doença, efeito que ocorre possivelmente pelo fato de o fármaco interagir com diversos mecanismos fisiopatológicos dessa peculiar doença miocárdica. Nos portadores de DM, a coexistência de insuficiência renal é mais frequente, sendo importante avaliar a função renal no início e durante o tratamento.

### ***Bloqueadores dos receptores da angiotensina II***

O efeito terapêutico dos BRA é muito semelhante ao dos IECA. Os estudos que compararam os IECA e os BRA mostraram que ambos os tipos promovem resultados muito semelhantes na redução da morbidade e da mortalidade em pacientes com IC. Os estudos de mortalidade mostraram que os BRA são não inferiores aos IECA.

O BRA é o medicamento de escolha para substituir os IECA quando provocam tosse nos pacientes. Em indivíduos que apresentam piora da função renal ou hiperpotassemia com o IECA, é muito provável que esse efeito colateral também seja observado com os BRA, já que seu mecanismo de ação nos rins é semelhante.

Os estudos vêm mostrando, à semelhança do observado com os IECA, que as doses plenas são fundamentais. Com doses baixas, a melhora clínica não tem sido observada. Assim, recomenda-se prescrever losartana 150 mg por dia, valsartana 320 mg por dia, candesartana 32 mg por dia ou irbesartana 300 mg por dia, citando os fármacos mais prescritos aos pacientes com IC.

### ***Inibidor da neprilissina e dos receptores da angiotensina (INRA)***

A publicação do estudo PARADIGM-HF, em 2014, que comparou os efeitos do enalapril com os do sacubitril/valsartana, um inibidor da neprilissina e dos receptores da angiotensina,

mostrou que a troca do enalapril pelo sacubitril/valsartana foi acompanhada da redução de 20% no objetivo composto de morte e hospitalização por IC e de 20% na mortalidade por todas as causas.

O estudo PARADIGM-HF incluiu 8.436 pacientes, todos sob tratamento otimizado e 94% em uso de betabloqueador. Esse estudo foi suspenso precocemente ao se verificar que os tratados com sacubitril/valsartana, 97/103 mg 2 vezes ao dia, apresentaram redução da mortalidade em relação aos tratados com enalapril a 10 mg, 2 vezes ao dia.

Ao bloquear o receptor da neprililina, ao lado de bloquear os receptores da angiotensina, o medicamento promove um aumento dos níveis de peptídeo natriurético, substância vasodilatadora e também promotora de diurese. Esse duplo mecanismo de ação promove maior vasodilatação arterial e se contrapõe a um dos mecanismos fisiopatológicos mais importantes para a manutenção da IC (a vasoconstrição). Aumentando a vasodilatação, o débito cardíaco melhorou, o que resultou em redução da mortalidade durante o seguimento.

Sendo superior ao enalapril, um dos medicamentos de eficácia comprovada na IC, a diretriz europeia para o tratamento da IC e a brasileira propõem que, se o paciente com IC permanecer sintomático com o tratamento otimizado, deve-se trocar o IECA ou BRA pelo INRA (sacubitril/valsartana) (Figura 28.4).

Na troca, devem-se suspender os IECA por 36 horas antes de administrar o INRA. A troca do BRA pelo INRA pode ser imediata; nela, se o paciente estiver tomando dose-alvo de IECA ou BRA, inicia-se o sacubitril/valsartana na dosagem de 49/51 mg, 2 vezes ao dia. Nos pacientes sem esses medicamentos ou tomando doses mais baixas, deve-se iniciar com 24/26 mg duas vezes ao dia. A dose deve ser aumentada a cada 10 a 14 dias, procurando-se atingir a dose de 97/103 mg, 2 vezes ao dia. A semelhança do sinalizado para os IECA ou BRA, as doses mais elevadas mostraram-se mais eficazes e devem ser sempre tentadas.

Na Europa, em vez da dose dos dois componentes da fórmula, o sacubitril/valsartana é apresentado nas doses de 50, 100 e 200 mg.

### **Betabloqueadores**

Os betabloqueadores são considerados, hoje, o principal medicamento para o tratamento da IC. Sua indicação é fundamentada em inúmeros ensaios clínicos que demonstraram que os betabloqueadores associados aos IECA reduzem ainda mais a morbidade e a mortalidade decorrentes da doença. A redução de mortalidade observada é superior a 30%, valor duas vezes maior que o observado com os IECA. Essa redução importante é um dos fatores que os transformaram no principal fármaco no tratamento da IC.

Outro ponto de grande importância do tratamento com os betabloqueadores é a reversão da remodelação ventricular. Esses fármacos vêm se mostrando capazes de reduzir a dilatação cardíaca e de aumentar a fração de ejeção de modo expressivo, revertendo a remodelação cardíaca em cerca de 75% dos que tomam o medicamento. Embora os IECA também modifiquem a remodelação cardíaca, seu impacto sobre ela é bem menos expressivo.

Os betabloqueadores, de maneira diferente do que o descrito para diuréticos, digoxina, IECA e BRA, não devem ser prescritos a pacientes descompensados. Devem ser iniciados após a compensação cardíaca, sempre com doses baixas e progressivamente aumentadas até atingir as preconizadas (doses-alvo). No início do tratamento, os betabloqueadores podem piorar a função cardíaca, mas, no longo prazo, melhoram-na de forma expressiva. Para mi-

nimizar esse efeito inotrópico negativo é que se inicia o tratamento com doses baixas. O aumento, dobrando-se a dose a cada 7 a 10 dias, é muito bem tolerado pelos pacientes e permite que, em 30 dias, a maioria esteja tomando as doses-alvo desejadas.

Quatro betabloqueadores tiveram sua efetividade comprovada para o tratamento da IC: bisoprolol, carvedilol, succinato de metoprolol e nebivolol. Ha dúvidas se seus benefícios seriam um efeito de classe, uma vez que não foram observados no tratamento com o bucindolol e com os betabloqueadores com atividade simpatomimética intrínseca. O propranolol também não foi testado em pacientes com IC e difere do carvedilol por ser um betabloqueador que bloqueia os receptores beta 1 e beta 2 sem o efeito vasodilatador (não bloqueia os receptores alfa 1); difere também do bisoprolol, do metoprolol e do nebivolol, que são cardiosseletivos (bloqueiam predominantemente os receptores beta 1).

Para os betabloqueadores, as doses também têm se mostrado de importância. Os benefícios observados com o fármaco são mais evidentes com a dose plena. Dessa forma, a dose-alvo deve ser 25 mg, 2 vezes ao dia para o carvedilol, 200 mg, 1 vez ao dia para o succinato de metoprolol e 10 mg, 1 vez ao dia para o bisoprolol ou o nebivolol. O carvedilol deve ser iniciado na dose de 3,125 mg, 2 vezes ao dia, o succinato de metoprolol, iniciado na dosagem de 25 mg ao dia, e o bisoprolol ou o nebivolol, com 1,25 mg ao dia. Nas formas muito graves da doença, essas doses podem ser reduzidas pela metade; nas mais brandas ou nos hipertensos, pode-se iniciar com doses mais elevadas. A cada 7 a 10 dias, a dose é dobrada até atingir a dose-alvo, ou a maior dose tolerada pelos pacientes. Quanto mais os betabloqueadores são utilizados, mais se constata que são bem tolerados e de fácil administração. Em muitos pacientes, é possível programar o aumento progressivo das doses sem necessidade de reavaliação clínica.

Muitos clínicos perguntam se obter-se-ia o mesmo efeito com o propranolol, medicamento de menor custo e disponível nas farmácias municipais e estaduais. Não há trabalhos que documentem sua eficácia, e, por não haver estudos em portadores de IC, não se sabe com que dose e frequência deve ser administrado. Nos pacientes com DM, apesar de poderem interferir no tratamento da doença, dificultado o controle glicêmico, os betabloqueadores são fundamentais no tratamento da IC. Tais substâncias são os medicamentos de maior impacto na morbimortalidade da IC, de forma que não se deve deixar de prescrevê-los.

Alguns estudos procuraram verificar se a resposta dos pacientes com DM e IC aos betabloqueadores seria diferente daquela observada nos indivíduos sem DM e documentaram que são efetivos, não devendo, portanto, o DM ser uma justificativa para a não prescrição. O grau de benefício observado nos pacientes com IC e DM pode ser menos expressivo do que o observado nas pessoas sem DM, mas ainda assim de magnitude a justificar sua prescrição.

### ***Antagonistas dos receptores mineralocorticoides***

Completa o tratamento da IC a prescrição de espironolactona ou eplerenona, medicamentos que também promovem redução da morbidade e da mortalidade. Com os resultados dos estudos Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) e Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS), os antagonistas dos receptores mineralocorticoides passaram a ser indicados aos pacientes com IC sintomáticos em CF II a IV. O estudo Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) mostrou que a eplerenona reduz a mortalidade dos pacientes com disfunção

ventricular sistólica após IAM, ampliando para pacientes com IC, mesmo que assintomático. A dose testada, para ambos, foi de 25 a 50 mg. Não há documentação de que doses elevadas sejam mais eficazes, mas, sem dúvida, são acompanhadas de mais efeitos colaterais.

O uso conjunto do IECA, BRA ou INRA, do betabloqueador e do antagonista dos receptores mineralocorticoides pode ser acompanhado de quadros de hiperpotassemia, sendo mandatório o controle sanguíneo no início do tratamento para verificar se tal evento está ocorrendo. A hiperpotassemia pode ocorrer mesmo com a prescrição de doses elevadas de outros diuréticos. Portadores de DM são mais propensos a essa complicação, devendo-se monitorar com mais frequência a potassemia. Ainda não lançada no Brasil, a eplerenona deve ser prescrita àqueles que relatam sintomas de ginecomastia, pois não a provoca. Muitas vezes, é esse sintoma que impede a prescrição do medicamento.

Os diuréticos, de maneira geral, são fármacos indispensáveis na compensação dos pacientes com IC, mas devem ser prescritos somente aos realmente sintomáticos, pois, pela sua interferência na secreção de insulina, podem dificultar o controle do DM, além de acentuar as manifestações lipídicas frequentes nessa doença.

Em decorrência da hiperpotassemia e da disfunção renal, a prescrição dos antagonistas dos receptores mineralocorticoides é menor do que a de IECA/BRA e betabloqueadores que são, em geral, prescritos a 90% ou mais daqueles com IC. Nos estudos e registros, a prescrição desses antagonistas varia de 50% a 70%. Novos trocadores de cátions (quelantes de potássio), que provocam menos efeitos colaterais que o Kayexalate (poliestireno sulfonato) – Patiomer e o ZS-9 –, estão sendo testados, com bons resultados, reduzindo a incidência de hiperpotassemia e permitindo manter e prescrever os antagonistas dos receptores mineralocorticoides em percentual maior de pacientes. Esses novos trocadores de cátions são mais bem tolerados e podem ser prescritos por tempo prolongado. Devem ser prescritos aos indivíduos com níveis de potássio limítrofes ou que já tiveram hiperpotassemia, a fim de permitir a prescrição da espironolactona ou reduzir os casos em que é necessária a sua suspensão, pois é medicação de importância reconhecida no tratamento da IC.

### ***Ivabradina***

A ivabradina é um fármaco com mecanismo de ação peculiar que inibe os canais “f” do nó sinusal, modulando o influxo de correntes iônicas e promovendo redução da FC nos pacientes em ritmo sinusal. Está indicada àqueles com dose otimizada de betabloqueador que não atingiram a FC adequada ou aos que apresentaram efeitos colaterais com aumento da dose de betabloqueador, mesmo após uso de diferentes classes de betabloqueadores aprovados para o uso em IC. Sua eficácia no tratamento da IC foi documentada no Systolic Heart failure treatment with the IF inhibitor ivabradine Trial (SHIFT), em que os tratados com ivabradina em adição ao tratamento convencional promoveu redução de 18% na mortalidade cardiovascular e na taxa de hospitalizações por IC. É importante lembrar que esse medicamento só deve ser prescrito a pacientes em ritmo sinusal; portanto, a ivabradina pode ser usada na redução do risco de morte cardiovascular e hospitalização por IC em pacientes em ritmo sinusal com uma FEVE inferior a 35%, FC superior a 70 bpm e sintomáticos (NYHA II-IV), apesar do tratamento com IECA, betabloqueadores e antagonista dos receptores mineralocorticoides. Inicia-se o tratamento com 5 mg 2 vezes ao dia da ivabradina, aumentando-se para 7,5 mg, 2 vezes ao dia com base na FC. Busca-se nos pacientes com IC

a FC abaixo de 70 bpm. Sua prescrição é importante, pois inúmeros estudos vêm documentando que pacientes que apresentam FC acima de 70 bpm apresentam maior mortalidade no seguimento, de tal forma que devemos procurar reduzi-la. A ivabradina se mostrou eficaz na redução da mortalidade, como bem demonstrado no estudo SHIFT.

Tratamento do diabetes *mellitus* em pacientes com insuficiência cardíaca

O tratamento do diabetes em pacientes com IC vem sofrendo importantes mudanças nos últimos anos, em especial com a publicação dos estudos com os inibidores da SGLT2, família de medicamentos que promoveram redução das hospitalizações por IC no seguimento.

### **Medidas gerais**

As recomendações iniciais para o tratamento do DM nos pacientes com IC são os mesmos dos pacientes sem IC: dieta, controle do peso e atividade física regular.

### **Controle glicêmico**

O controle glicêmico rigoroso do DM, evitando-se grandes variações na glicemia, talvez seja a principal forma de prevenção da cardiopatia. Quando se comparam pacientes com valores normais de HbA1c a indivíduos com a taxa aumentada, os primeiros apresentam menor grau de disfunção ventricular. O tipo de tratamento (hipoglicemiante oral ou insulina) não parece ter importância para esses resultados, mas sim o controle da glicemia.

A Food and Drug Administration, propondo mudanças nos objetivos dos estudos com pacientes com diabetes, induziu a mudanças quanto ao papel do tratamento dos diabéticos. Antes de 2007, os efeitos cardiovasculares da redução da glicose não foram explicitamente estudados, e o foco estava principalmente no controle glicêmico. Em 2008, a FDA emitiu um regulamento pedindo a avaliação formal de segurança cardiovascular e forneceu recomendações sobre como os laboratórios farmacêuticos deveriam demonstrar que os novos agentes hipolipemiantes não promoveriam aumento do risco de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE): morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral. Com o crescente reconhecimento da importância da IC no DM, os estudos de segurança cardiovascular de agentes redutores de glicose incluíram hospitalização por IC como parte do desfecho composto ou como desfecho secundário.

### **Terapêutica farmacológica**

Na avaliação do impacto do tratamento do diabetes em cardiopatas, em especial, naqueles com IC, pode-se verificar que cada um dos principais medicamentos empregados para o tratamento do DM tem potenciais efeitos deletérios na IC. No entanto, deve-se evitar somente a prescrição das tiazolidinedionas e do inibidor da DPP-4 saxagliptina, por acentuarem as manifestações da IC, sobretudo nos mais sintomáticos (CF III e IV).

Desde os resultados dos estudos com os inibidores da SGLT2, eles passaram a ser o medicamento de escolha para tratar o diabetes de pacientes com IC ou com grande risco de desenvolvê-la.



### *Insulina*

O efeito da insulina na evolução da IC é controverso, pois, apesar de favorecer o metabolismo energético do cardiomiócito, há evidências que relacionam a administração de insulina exógena com aumento no risco de desenvolvimento da IC e aumento no risco de morte. Com o uso de insulina, têm-se descrito aumento da estimulação do sistema nervoso simpático, aumento da resistência vascular, acentuação da hipertrofia cardíaca e vascular e de disfunção endotelial.

### *Secretagogos de insulina*

Os hipoglicemiantes têm sido descritos com a prescrição de sulfonilureias (gliclazida, glibenclamida, glipizida, glimepirida), a abolição do pré-condicionamento à isquemia, deixando o miocárdio mais suscetível a lesão. As sulfonilureias podem também piorar a evolução dos pacientes com IC em decorrência do aumento dos níveis de insulina que promovem. O uso de sulfonilureias é acompanhado de aumento de eventos cardiovasculares nos pacientes do estudo University Group Diabetes Program (UGDP), mas não nos do estudo UKPDS. No entanto, no estudo em que foi avaliado o uso de sulfonilureias no tratamento da IC, não se observou aumento da mortalidade, independentemente da classe utilizada. A diretriz brasileira indica que elas possam ser utilizadas em pacientes com IC.

### *Biguanidas*

Acreditava-se que as biguanidas (metformina), quando administradas em pacientes com IC, pudessem aumentar o risco de acidose láctica fatal, chegando a ser contraindicadas na IC. Porém, verificou-se, posteriormente, que o risco de acidose láctica é muito raro, possível nos pacientes com IC que apresentem instabilidade hemodinâmica ou na IC aguda com risco de hipoperfusão ou hipoxemia. Fora essas situações, ou seja, nos pacientes com IC estáveis, bem compensados e sem disfunção renal significativa ( $FG > 30$  mL/min), o risco de a metformina elevar a acidose láctica é pequeno. Ademais, é considerada um agente seguro e eficaz no tratamento do DM, indicada pelas diretrizes europeias para tratamento da IC como agente de primeira escolha no tratamento da IC em obesos com DM2, sem doença renal significativa. Além disso, estudos observacionais relacionam a metformina com melhora da sobrevida na IC.

### *Tiazolidinedionas*

As tiazolidinedionas (TZD; pioglitazona, rosiglitazona) são agentes hipoglicemiantes altamente efetivos para o controle glicêmico em longo prazo do DM2, além de seus diversos outros efeitos, como melhora do perfil lipídico, propriedades anti-inflamatórias, vasodilatadores e redução da pressão arterial (PA). Apesar de, em tese, esses efeitos serem benéficos em pacientes com IC, os resultados de um estudo prospectivo que avaliou a morbidade e a mortalidade macrovasculares da pioglitazona em pacientes com DM2 de alto risco mostraram apenas leve melhora nos desfechos primários e secundários do estudo. Uma metanálise mostrou aumento na taxa de eventos coronarianos para a rosiglitazona, mas não para a pioglitazona.

Os resultados desses estudos levaram a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) a suspender o registro da rosiglitazona no Brasil. Além disso, existem evidências da relação das TZD com retenção hídrica, a qual pode precipitar a IC. Dessa forma, as TZD não são recomendadas aos pacientes com IC sintomática, sendo contraindicadas àqueles com IC classe III-IV da New York Heart Association (NYHA). A TZD (pioglitazona) pode ser considerada

no tratamento do DM em pacientes selecionados com IC, evoluindo em classe funcional I-II da NYHA, observando-se a monitoração cuidadosa de sinais de retenção hídrica.

Embora os estudos ainda sejam poucos, com os resultados do Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM), do Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT), do PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events (PROactive) e do Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD), há dados sobre o impacto do tratamento com TZD na evolução dos pacientes dentro da denominada Medicina Baseada em Evidências.

Os eventos adversos mais comentados com as TZD são edema, aumento de peso, redução dos níveis de hemoglobina e possibilidade de desencadear IC. Tais eventos foram observados nos principais estudos com as TZD (Tabela 28.2), indicando sua relação com esse tipo de medicamento.

Tabela 28.2. Porcentagem de eventos adversos com tiazolidinedionas e outros medicamentos empregados no controle da glicemia

	DREAM			ADOPT		PROactive	
	Placebo	Rosiglitazona	Glibenclamida	Metformina	Rosiglitazona	Placebo	Pioglitazona
Edema	4,9	6,8	8,5	7,2	14,1	12,9	21,5
Aumento de peso	0,6	1,9	3,3	1,2	6,9	–	–
Náusea	–	–	6,9	11,7	7,7	–	–
Diarreia	–	–	9,9	23,7	8,9	–	–
Hipoglicemia	–	–	38,7	11,6	9,8	20	28
IC	–	–	0,6	1,3	1,5	8	11

Adaptada de Dagenais GR *et al.*, 2008; Viberti G *et al.*, 2002; e Singaram V *et al.*, 2007.

Quando edema e IC são analisados, considerando-se a história natural do DM e das complicações cardiovasculares, pode-se observar que, quanto mais tempo de doença – e, portanto, de complicações cardiovasculares –, maior é a incidência de edema e IC, sugerindo uma relação desses eventos adversos com o grau de comprometimento cardíaco, renal ou de tempo da doença, fato confirmado pelo aumento observado também nos grupos-controle, permitindo supor que tais eventos não decorrem exclusivamente do efeito adverso dos medicamentos, mas do comprometimento cardíaco e renal próprio do DM e da idade dos pacientes.

Nos estudos com TZD, o edema foi descrito em 3 a 5% dos casos, mais frequente quando associado a outros hipoglicemiantes, sobretudo com a insulina. A maior incidência nos tratados com insulina pode estar relacionada à presença de doença cardiovascular (DCV) subclínica, comum nos que necessitam de insulina para o controle do DM.

No estudo ADOPT, o edema foi observado em 14,1% dos tratados com rosiglitazona, em 7,2% dos tratados com metformina e em 8,5% dos tratados com glibenclamida. No estudo PROactive, que envolveu pacientes mais graves, a incidência de edema não relacionada à IC foi descrita em 726 (27,8%) tratados com o TZD e em 528 (21,5%) que receberam placebo. Pode-

-se observar, no geral, que indivíduos tratados com TZD realmente apresentam mais edema, e que este provavelmente é mais comum nos casos com história mais prolongada de DM.

A retenção de água e sódio pode ocorrer como resultado do efeito direto das TZD sobre o duto coletor renal e, possivelmente, em resposta à modesta redução da PA. É provável que essa sobrecarga de volume seja responsável pelos quadros de IC nos pacientes suscetíveis. Além disso, é dose-dependente, reduzindo de magnitude com a redução da dose do medicamento.

Está bem documentado que as TZD não promovem alteração da função cardíaca, podendo mesmo melhorá-la. Em estudo de pacientes com DM e IC em CF II, a prescrição de rosiglitazona foi acompanhada de discreto aumento da fração de ejeção, o qual indica que as TZD não pioram a função cardíaca e que o edema deve estar relacionado somente com o efeito periférico do medicamento. Para o controle do edema, considerando que ele está relacionado à ação das TZD na porção final do néfron, a prescrição de tiazídicos e da espirolactona parece ser mais eficaz do que a prescrição de furosemida (diurético de alça).

Quando o tratamento do DM em pacientes com IC é abordado, é preciso lembrar que todos os tratamentos do DM têm efeitos potencialmente deletérios nos pacientes com IC. Dentre os eventos adversos, o aparecimento da IC, pela sua gravidade potencial, é o que mais preocupa. A apresentação dos estudos DREAM, ADOPT e PROactive foi fundamental para que se pudesse dimensionar o problema. Os dados dos estudos DREAM e ADOPT, em pacientes reconhecidamente de baixo risco para apresentar complicações cardiovasculares e, em geral, com pouco tempo da doença, documentaram que essas pessoas têm baixo risco de desenvolver IC. Embora ela seja mais frequente do que nos grupos tratados com outros medicamentos (com exceção da metformina), sua incidência pode ser considerada baixa (menos de 1%) e não foi acompanhada de pior prognóstico. Ao lado dos estudos ADOPT e DREAM, há os dados do estudo epidemiológico com base em informações das companhias de seguros, documentando, em um seguimento de 6 anos, que 4,5% dos pacientes apresentaram IC, contra 2,6% nos que receberam TZD (razão de chance 1,6;  $p < 0,001$ ). Embora o aumento relativo seja expressivo, o número absoluto de casos com IC é pequeno. No estudo PROactive, a incidência de IC foi bem maior, mas é importante ressaltar que o mesmo ocorreu no grupo placebo. Esse achado também foi observado no estudo RECORD, em que os tratados com a rosiglitazona tiveram 2,15 vezes mais casos de IC, fato que não foi associado a maior mortalidade nesse grupo. Estudo apresentado em Copenhague, no Congresso de Diabetes em 2007, documentou o aumento da incidência de IC nos tratados com TZD, mas documentou também que, apesar da maior incidência, esses quadros não foram acentuados, e a evolução dos indivíduos com IC tratados com TZD foi melhor do que os tratados com placebo (Figura 28.5).

Com base nos dados publicados, pode-se concluir que a prescrição das TZD é acompanhada de aumento do risco de aparecimento de descompensação cardíaca, maior nos pacientes com mais tempo de doença e naqueles com maior risco de apresentar complicações cardiovasculares. Enfim, o tema IC e tratamento do DM ainda não está totalmente dimensionado. É preciso aguardar mais estudos envolvendo pacientes com história mais prolongada de DM para que seja possível dimensionar melhor o problema.

De qualquer forma, as diretrizes para o tratamento do DM indicam que o medicamento não deve ser prescrito a pacientes com IC descompensada, mas pode ser prescrito com cuidado e acompanhamento aos pacientes com IC em CF I-II. É interessante relembrar que, nos Estados Unidos, apesar do alerta para os cuidados na prescrição das TZD e da metformina

para pacientes com IC, sua prescrição vem crescendo, provavelmente em decorrência dos seus efeitos benéficos no controle glicêmico. Em levantamento de 16.417 pacientes com DM beneficiários da Medicare, hospitalizados devido à IC, observou-se que a prescrição de TZD ou da metformina não foi acompanhada de aumento de mortalidade; detectou-se, na verdade, uma redução de eventos na evolução (Figura 28.6). Nesse levantamento, a mortalidade entre os tratados com TZD foi de 30,1% e de 36% nos que não receberam sensibilizadores da insulina. Tanto com a metformina como com as TZD, observou-se redução de mortalidade de 13%, fato não documentado com sulfonilureia ou insulina.

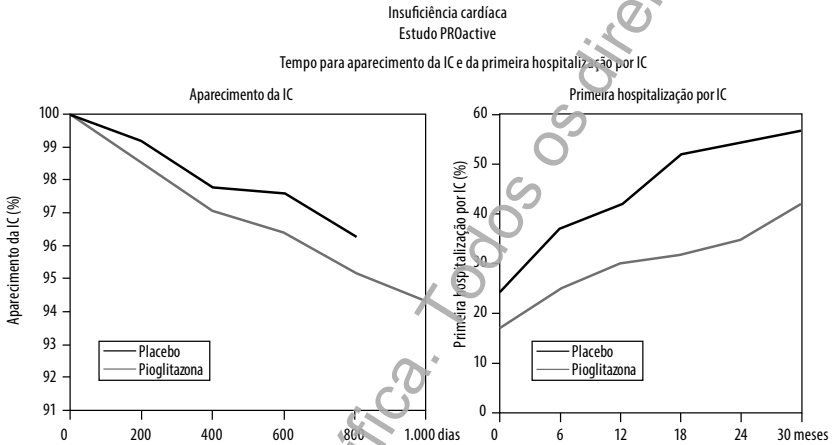


Figura 28.5. Incidência de insuficiência cardíaca do estudo PROactive e de hospitalizações de acordo com o tratamento com tiazolidinedionas ou placebo

Adaptada de Singaram *et al.*, 2007.

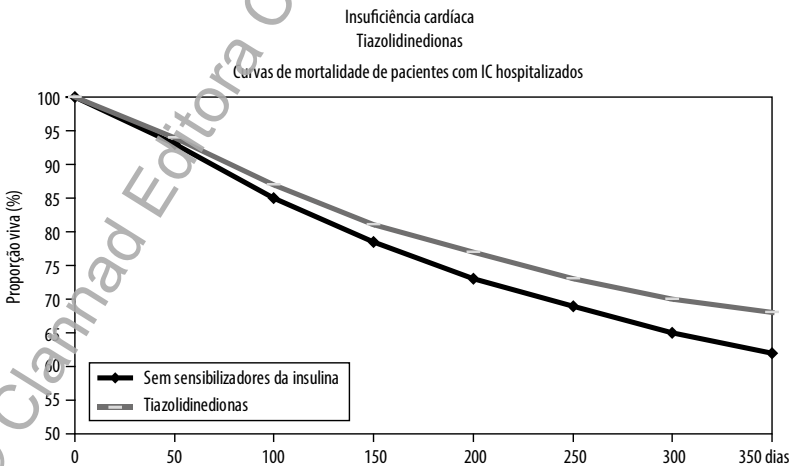


Figura 28.6. Pacientes com diabetes *mellitus* e insuficiência cardíaca tratados com tiazolidinedionas tiveram menor mortalidade do que os tratados sem sensibilizadores da insulina

Adaptada de Masoudi *et al.*, 2005.

### *Incretinas análogos de GLP-1*

A vantagem dos análogos de *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) é promover melhora do controle glicêmico, com risco baixo de hipoglicemia. Estudos em animais demonstraram um potencial efeito benéfico na função ventricular com os GLP-1.

### *Inibidores da dipeptidil peptidase-4*

Embora em número crescente, há poucos estudos com os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) em humanos cujo foco sejam a função cardíaca e a IC. Duas revisões sistemáticas que avaliaram os ensaios clínicos randomizados não identificaram benefício em relação à redução de eventos cardiovasculares, resultado confirmado nos estudos Vildagliptin in Ventricular Dysfunction Diabetes Trial (VIVID) e SAVOR-TIMI 53, apresentados em 2013. É válido ressaltar que, apesar do melhor controle glicêmico obtido com os inibidores da DPP-4, os estudos não vêm mostrando redução de eventos cardiovasculares.

Nos estudos com os inibidores da DPP-4, foi observado aumento dos casos de IC. Na análise do remodelamento cardíaco, observou-se um aumento dos diâmetros ventriculares. No estudo SAVOR-TIMI 53, um percentual maior de pacientes foi hospitalizado por IC do que no grupo-controle (3,5 versus 2,8%; HR 1,27;  $p = 0,007$ ). Resultados semelhantes culminaram na contra-indicação das TZD no tratamento de pacientes com IC mais acentuada (CF III e IV). Diante desses resultados, as incretinas vildagliptina e saxagliptina (inibidoras da DPP-4) deveriam ser contra-indicadas a pacientes com disfunção ventricular e IC.

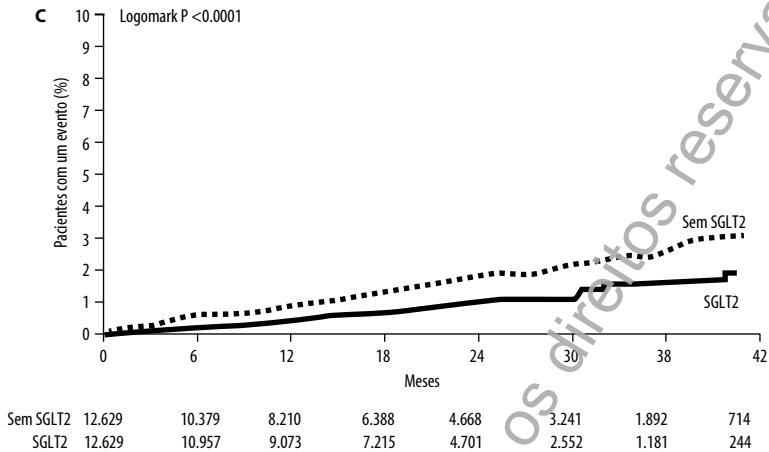
No entanto, os efeitos no coração não parecem ser iguais com todos os inibidores. Inibidores da DPP-4 (gliptinas) estimulam a liberação de insulina e podem aumentar o risco de eventos cardiovasculares e piorar a IC. Em pacientes com DM2 com história ou sob risco de eventos cardiovasculares, a saxagliptina associou-se a maior taxa de hospitalização por IC. As demais gliptinas (sitagliptina, alogliptina e linagliptina), no entanto, não provocaram aumento nas hospitalizações por IC.

### *Inibidores do cotransportador de sódio/glicose 2*

Os inibidores do cotransportador de sódio/glicose 2 (SGLT2) constituem uma nova estratégia para o controle glicêmico de pacientes diabéticos. Os estudos com esses inibidores vêm mostrando, repetidamente, que os pacientes apresentam menos hospitalizações por IC no seguimento, resultado diferente do observado com qualquer um dos outros hipoglicemiantes em uso atualmente.

Seu mecanismo de ação completo ainda é motivo de estudos, mas esses inibidores, incluindo empagliflozina, canagliflozina e dapagliflozina, reduzem a glicemia, aumentando a excreção renal de glicose. Efeitos adicionais desses agentes incluem um efeito diurético, resultando em perda de peso e redução da pressão arterial. Em ensaios clínicos randomizados, o tratamento com empagliflozina ou canagliflozina resultou na redução da hospitalização por IC em comparação com placebo.

O estudo EMPA-REG OUTCOME comparou a empagliflozina ao placebo em DM2 com DCV estabelecida, demonstrando redução no desfecho primário composto de morte cardiovascular, infarto e acidente vascular cerebral não fatais. Houve surpreendente redução nas hospitalizações por IC (NNT de 35 em 3 anos) com efeitos consistentes observados em subgrupos definidos, como em pacientes com ou sem IC prévias (Figura 28.7).



**Figura 28.7.** Redução dos casos de insuficiência cardíaca com a prescrição da empagliflozina  
Adaptada de Zinman *et al.*, 2015.

Resultados semelhantes no que tange à redução das hospitalizações por IC foram observados com a canagliflozina, a dapagliflozina e a empagliflozina. Pelo seu efeito diurético, devemos reavaliar a dose de furosemida que porventura venham tomando os pacientes, para evitar o excesso de diurese e sua consequência.

A canagliflozina, embora seja eficaz na redução de eventos cardiovasculares, promovendo redução de 14% do desfecho primário composto por morte cardiovascular, IAM e AVC não fatais, provocou aumento significativo no número de amputações (ao nível do hálux e metatarsos) e fraturas ósseas.

A redução importante de hospitalizações por IC, observada nos estudos, provavelmente pelo menos em parte, ou totalmente relacionados ao seu efeito diurético, levam à conclusão de que, na presença de IC ou de risco acentuado de seu aparecimento, devemos utilizar um inibidor de SGLT2 no tratamento do diabetes, tornando-se o medicamento de escolha para tal nos pacientes com IC.

## Conclusões

O tratamento da IC (com função sistólica reduzida) nos portadores de DM não difere do prescrito para indivíduos sem DM, devendo o paciente receber a prescrição de um betabloqueador, IECA, BRA ou INRA, antagonista dos receptores mineralocorticoides e ivabradina (quando indicada). Quanto aos medicamentos para o controle da glicemia, deve ser dedicado cuidado especial à prescrição das TZD e da saxagliptina por poderem acentuar as manifestações da IC, de preferência os inibidores da SGLT2, que comprovadamente reduziram a incidência de IC nos pacientes tratados com eles.

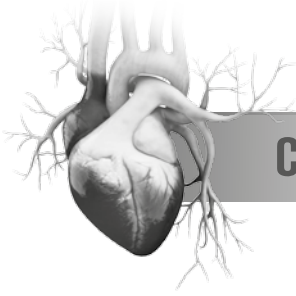
## Bibliografia recomendada

1. Aneja A, Tang WH, Bansilal S, Garcia MJ, Farkouh ME. Diabetic cardiomyopathy: insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options. *Am J Med.* 2008;121(9):748-57.

2. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC Jr. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(3):699-703.
3. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(3):436-539.
4. Dagenais GR, Gerstein HC, Holman R, Budaj A, Escalante A, Hedner T, et al. Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal Outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial. *Diabetes Care*. 2008;31:1007-14.
5. De Groote P, Lamblin N, Mouquet F, Plichon D, McFadden E, Van Belle E, et al. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2004;25(8):656-62.
6. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526-34.
7. Giles TD, Sander GE. Diabetes mellitus and heart failure: basic mechanisms, clinical features, and therapeutic considerations. *Cardiol Clin*. 2004;22(4):553-68.
8. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J*. 2003;146(5):848-53.
9. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Dargie H. Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD): study design and protocol. *Diabetologia*. 2005;48(9):1726-35.
10. Kulbertus H. The RALES study (randomized Aldactone evaluation study). *Rev Med Liege*. 1999;54(9):770-2.
11. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation*. 2005;111(5):583-90.
12. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004.
13. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(9):1062-73.
14. McMurray JJ, Ponikowski P, Bolli GB, Lukashevich V, Kozlovki P, Kothny W, et al. Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *JAAC Heart Fail*. 2018;6(1):8-17.
15. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2004;27(1):256-63.
16. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care*. 2001;24(9):1614-9.
17. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. 2010;170(14):1191-1201.
18. Oliveira JEP, Montenegro Jr. RMM, Vencio S, eds. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo: Clannad Editora Científica; 2017.
19. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, El-Shahawy MA, Roger SD, Block G, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med*. 2015;372(3):222-31.
20. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 2015;131(1):54-61.
21. Pereira Barretto AC. Cardiomiopatia diabética. *Rev SOCESP*. 1998;8:902-7.
22. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (TOPCAT). *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-92.

23. Pitt B, Williams G, Remme W, Martinez F, Lopes-Sendon J, Zannad F, et al. The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2001;1(1):79-87.
24. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
25. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1317-26.
26. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(9):1529-38.
27. Soeiro Ade M, Mansur Ade P, Schaan BD, Caramelli B, Rochitte CE, Serrano CV Jr, et al. I Diretriz sobre Aspectos Específicos de Diabetes (tipo 2) Relacionados à Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(5 Suppl 1):1-41.
28. Singaram V, Pratley R. The PROactive trial (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): what does it mean for primary care physicians? *Diab Vasc Dis Res.* 2007;3:237-40.
29. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321(7258):405-12.
30. Studies of left ventricular dysfunction (SOLVD)—rationale, design and methods: two trials that evaluate the effect of enalapril in patients with reduced ejection fraction. [No authors listed]. *Am J Cardiol.* 1990;66(3):315-22.
31. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376(9744):875-85.
32. Tillquist MN, Maddox TM. Update on diabetic cardiomyopathy: inches forward, miles to go. *Curr Diab Rep.* 2012;12(3):305-13.
33. Viberti G, Kahn SE, Greene DA, Herman WH, Zinman B, Holman RR, et al. A diabetes Outcome Progression trial (ADOPT): an International multicenter study of the comparative Efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed Type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:1737-43.
34. von Lueder TG, Sangaralingham SJ, Wang FH, Kompa AR, Atar D, Burnett JC Jr, et al. Renin-angiotensin blockade combined with natriuretic peptide system augmentation: novel therapeutic concepts to combat heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3):594-605.
35. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1327-35.
36. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147-239.
37. Zannad F, McMurray JJ, Drexler H, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, et al. Rationale and design of the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Eur J Heart Fail.* 2010;6:617-22.
38. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11-21.
39. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.





## Capítulo 29

# Hipertensão arterial, seu controle no portador de diabetes e redução do risco macro e microvascular

*Luiz Aparecido Bortolotto  
Antonio Carlos Pereira Barretto  
Carlos Henrique Del Carlo*

### Introdução

As diferentes diretrizes nacionais e internacionais definem hipertensão arterial quando os valores da pressão arterial (PA) são iguais ou superiores a 140 mmHg e/ou 90 mmHg, em pelo menos duas ocasiões distintas, independentemente da presença ou não de diabetes *mellitus* (DM). A hipertensão arterial e o diabetes coexistem com frequência na prática clínica, e, hoje, há um aumento na prevalência de ambas as condições, atribuído sobretudo ao aumento das taxas de sobrepeso e da obesidade, além do envelhecimento da população.

A hipertensão arterial é um fator de risco maior para doença cardiovascular aterosclerótica e complicações resultantes do acúmulo de grandes e pequenas artérias. Níveis pressóricos elevados são associados a risco aumentado de eventos cardiovasculares, mortalidade e estágio final de doença renal em pacientes com DM. A associação das duas condições aumenta o risco de eventos cardiovasculares, sobretudo infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) e também de mortalidade por todas as causas, assim como o risco de insuficiência cardíaca (IC), insuficiência renal e outras reconhecidas complicações microvasculares.

Ressalte-se que as principais complicações são associadas a lesões macrovasculares ateroscleróticas, e a base etiopatogênica da doença cardiovascular (DCV) que permeia o desenvolvimento dessas associações, assim como os principais fatores de risco metabólicos, quais sejam a hipertensão e o DM, apresentam determinantes comuns.

### Epidemiologia

A associação entre DM e hipertensão foi descrita pela primeira vez em residentes de uma cidade da Califórnia, em pacientes com idades entre 50 e 79 anos. Tal fato esteve presente em homens e mulheres de qualquer idade e foi mais evidente nos indivíduos com diagnóstico de DM baseado no histórico de glicemias ou em glicemias de jejum muito elevadas. Mesmo após o ajuste para obesidade ou sobrepeso, a associação se manteve consistente.

Cerca de 70% dos portadores de DM têm também hipertensão, e a prevalência de hipertensão arterial é de 2 a 3 vezes maior em indivíduos com DM do que na população geral. Entre os pacientes seguidos em estudo que envolveu indivíduos com o diagnóstico de hipertensão estágio 3, ou seja, hipertensão grave ( $> 180/110$  mmHg), cerca de 40% apresentavam diagnóstico de DM associado.

Além disso, o DM e a hipertensão dobram o risco cardiovascular, fatos parcialmente ligados ao sobrepeso e à obesidade, que são predominantes em ambas as condições; bem como ao aumento da população de idosos em nosso meio. A associação dessas condições clínicas também tem grande impacto sobre os principais eventos cardiovasculares, responsáveis pelas grandes causas de morte no Brasil, quais sejam o IAM e o AVC.

A mortalidade atribuível à elevação da pressão e da glicemia corresponde a 13% e 6%, respectivamente, da mortalidade global. Os fatores de risco cardiovascular tendem a ocorrer em múltiplas combinações, e a agregação de fatores de risco se associa a maior risco de doença do que o esperado individualmente na presença de cada fator, como no caso da hipertensão e do DM. Dados do estudo National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) mostraram que os riscos para doença arterial coronariana, em 21 anos de seguimento, aumentaram com a agregação de fatores de risco, independentemente de idade, raça e sexo. Indivíduos adultos com um, dois, três, quatro ou cinco fatores de risco – hipertensão arterial, DM, dislipidemia, sobrepeso e tabagismo – apresentaram risco relativo de 1,6; 2,2; 3,1 e 5, respectivamente, em comparação a apenas um fator de risco. A associação com maior impacto sobre a ocorrência de doença arterial coronariana incluía a presença de hipertensão arterial e DM. Um estudo realizado no sul do Brasil mostrou que a agregação de hipertensão arterial e DM se associou a maior magnitude de risco de DCV em mulheres, independentemente da idade ou de outros fatores de associação.

## Fisiopatologia da hipertensão arterial no diabetes e suas complicações vasculares

Os mecanismos que associam o DM2 à hipertensão arterial são complexos e envolvem vários sistemas, que também estão ligados intimamente à obesidade e suas consequências metabólicas. Esses mecanismos incluem inúmeras alterações, como resistência à insulina (RI), disfunção endotelial, liberação de adipocinas, hiperatividade dos sistemas renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), sistema nervoso simpático e sistema endocanabinoide, além da retenção de sódio e expansão volêmica.

O tecido adiposo é um órgão metabolicamente ativo que tem papel importante na homeostase energética, secretando diversos hormônios, denominados adipocinas ou adipocitocinas, que, em sua maioria, estão relacionados a processos que contribuem para aterosclerose, hipertensão, RI, DM e dislipidemias, ou seja, correlacionam a adiposidade aumentada ao desenvolvimento de síndrome metabólica e à ocorrência de DCV.

O tecido adiposo visceral de pacientes com DM2 é disfuncional e constitui fonte importante de citocinas inflamatórias. Quando em excesso, tem alterada a sua capacidade de secretar as adipocinas, como leptina, adiponectina e resistina, reforçando o conceito do tecido adiposo como um órgão endócrino, que interfere nos processos de inflamação sistêmica, estresse oxidativo e RI. A leptina e a resistina estão aumentadas nessas condições, como obesidade e DM, enquanto a adiponectina está reduzida. A leptina e a resistina estão associadas a aumento da atividade do sistema nervoso simpático e maior atividade inflamatória, enquanto a adiponecti-

na tem propriedades antiagregantes plaquetárias, vasodilatadoras e anti-inflamatórias. Assim, pode ocorrer um desequilíbrio na obesidade visceral e no DM, favorecendo inflamação e vasoconstricção e justificando, em parte, a maior ocorrência de hipertensão e eventos cardiovasculares. Outras citocinas também são secretadas em excesso pela maior quantidade de adipócitos viscerais, destacando-se o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), a interleucina 6 (IL-6), o inibidor de plasminogênio ativado 1 (PAI-1) e a proteína C reativa (PCR).

Por outro lado, a RI, ou hiperinsulinemia, é um mecanismo fisiopatológico que liga obesidade, intolerância à glicose (IGT) e hipertensão, pois está associado a diminuição da sinalização metabólica, o que resulta em aumento da resistência vascular periférica. Porém, outros fatores relacionados à RI – predisposição genética e mecanismos que envolvem inflamação sistêmica, aumento do estresse oxidativo, hiperatividade do sistema nervoso simpático, retenção de sódio pelos rins, remodelamento vascular e vasoconstricção – também participam da fisiopatogênese da hipertensão arterial associados à hiperinsulinemia presente no portador de DM.

Outro mecanismo importante, envolvido não só na hipertensão arterial presente no paciente com DM, mas também nas complicações cardiovasculares da doença, é o que inclui o SRAA. Inúmeras evidências revelam que esse sistema está intrinsecamente envolvido na associação de obesidade, dislipidemia, RI, doença crônica renal e hipertensão. O entendimento da participação desse mecanismo é fundamental para o melhor tratamento: nesse sentido, resultados de ensaios clínicos que utilizam os bloqueadores do SRAA mostram grandes benefícios na prevenção cardiovascular de indivíduos com DM, sobretudo quando na presença de hipertensão arterial.

A disfunção endotelial é um importante mecanismo na fisiopatogênese da hipertensão associada ao DM e também nas suas complicações macrovasculares. Alterações na função vascular estão implicadas no desenvolvimento e/ou na manutenção das complicações cardiovasculares em pacientes com DM2 e estão presentes na hipertensão arterial associada à obesidade. A característica mais notável de disfunção endotelial associada ao DM2 é a diminuição da produção de óxido nítrico, sendo o aumento do estresse oxidativo resultante dessa alteração capaz de desencadear muitas outras.

Finalmente, existem diversos mecanismos propostos ligando a obesidade com a ativação do sistema nervoso simpático, como a disfunção do barorreflexo, a disfunção do eixo hipófise-hipotálamo, a hiperinsulinemia/RI, a hiperleptinemia e altas concentrações de angiotensina II. Todas essas alterações têm participação importante tanto na hipertensão quanto nas complicações macrovasculares do DM. Além disso, existem evidências de que o aumento da absorção de sódio renal associado ao aumento de atividade simpática renal parece contribuir para a hipertensão relacionada com obesidade e DM em muitos indivíduos.

Complicações macrovasculares da associação de hipertensão arterial com diabetes

### ***Doença arterial periférica***

A doença arterial periférica pode acometer diferentes territórios vasculares e, em consequência do DM, se manifesta em vasos mais distais, como femorais, poplíteos e tibiais, ao passo que, na hipertensão arterial, no tabagismo e na hipercolesterolemia, há acometimento preferencial das artérias mais proximais, como aorta, ilíacas e femorais. As principais causas de doença arterial periférica identificadas no registro norte-americano Reduction of Atherothrombosis for Continued

Health (REACH) foram DM e hipertensão em hispânicos e afro-americanos; entre caucasianos, a causa principal foi a hipercolesterolemia. Em outro estudo, Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D), demonstrou-se que a duração do DM e a presença de micro/macroalbuminúria são preditivos importantes da gravidade da doença arterial periférica em pacientes com doença arterial coronariana (DAC).

A presença de doença arterial periférica também confere maior mortalidade cardiovascular, sobretudo em portadores de hipertensão e DM. Nesse contexto, naqueles com hipertensão e síndrome coronariana aguda, a mortalidade entre aqueles com doença arterial periférica foi maior do que entre aqueles sem a doença. Por isso, sua investigação em pacientes com hipertensão e DM é fundamental, de tal forma que as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão recomendam a indicação de medida do índice tornozelo-braço a todo paciente com hipertensão e DM acima de 50 anos.

### **Complicações cardíacas**

É reconhecido que os pacientes com hipertensão arterial têm um risco maior de desenvolver alterações cardíacas, mas, quando a hipertensão está associada ao DM, essas alterações, tanto as relacionadas à circulação coronariana quanto à falência do músculo cardíaco, são mais intensas e precoces. Diversos estudos mostraram que as alterações nas células miocárdicas, nos capilares e no interstício, que levam a disfunções sistólicas e/ou diastólicas, são muito mais pronunciadas nos pacientes com DM e com história prévia de hipertensão arterial.

Do ponto de vista fisiopatológico, tanto o DM quanto a RI causam alterações nos mecanismos biomoleculares e estruturais do coração. A incapacidade do miocárdio em metabolizar os piruvatos resulta em acúmulo lipídico no músculo cardíaco e em diminuição na captação da glicose pelos miócitos, favorecendo o desenvolvimento de disfunção, sobretudo em um coração já com carga de estresse elevado, como ocorre na hipertensão. A hiperinsulinemia também está associada ao aumento dos níveis de ácidos graxos livres (AGL) e da atividade simpática, fatores que induzem a maior hipertrofia cardíaca e maior acúmulo de triglicérides (TG) intracelulares. Quando os níveis de PA estão elevados, todas essas cadeias fisiopatológicas são acentuadamente exacerbadas, desencadeando novos mecanismos indutores de hipertrofia, fibrose e apoptose. Além disso, o estresse oxidativo presente no DM promove expressão anormal dos genes e alterações na transdução do sinal, causando a morte de miócitos hipertrofiados pela hipertensão, contribuindo ainda mais para a disfunção ventricular. Outros distúrbios participam da lesão ao miocárdio associada ao DM, como a neuropatia autonômica e a disfunção mitocondrial, que se tornam fatores coadjuvantes na redução da formação de energia para um desempenho adequado do coração. Em conjunto, todos esses mecanismos de lesão cardíaca contribuem para o pleno desenvolvimento de miocardiopatia, com a consequente IC clínica.

O distúrbio glicídico e a hipertensão são fatores de risco adjuvantes para a disfunção endotelial e a formação da placa de ateroma; logo, ocorrem mais eventos isquêmicos nos órgãos-alvo, com resultante doença isquêmica do coração. Análise de coortes do estudo de Framingham indicou que o risco de aterosclerose clinicamente aparente e obstrutiva nas artérias coronárias foi 4 vezes maior entre os portadores de DM, sobretudo em mulheres. Quando a doença coronariana ocorre em pacientes com DM, o curso da doença é agressivo e associado a resultados piores do que em indivíduos sem DM. Todas essas complicações coronarianas relacionadas ao paciente com DM tornam-se mais frequentes e com pior prognóstico quando a doença está associada à hipertensão arterial.

## Complicações cerebrovasculares

As doenças cerebrovasculares são a principal causa de morbidade no paciente com DM, e o AVC é responsável por 20% das mortes entre os indivíduos com a doença, sobretudo entre aqueles que apresentam hipertensão arterial associada. Assim como observado em pessoas sem DM, existe uma associação direta entre a PA e a mortalidade por AVC naqueles com DM, e essa associação aumenta com o avanço da idade. A evidência mais importante da associação é a de um grande estudo observacional, que demonstrou chance 2 vezes maior de AVC ao longo de 19 anos de seguimento nos que tinham hipertensão arterial e DM, quando comparados a indivíduos apenas com hipertensão. Além das doenças macrovasculares cerebrais, indivíduos com DM têm maior risco de demência, incluindo doença de Alzheimer. Quando o DM está associado à hipertensão, existe maior probabilidade de déficits cognitivos do que a existente em portadores de DM normotensos.

### Tratamento da hipertensão e redução de risco cardiovascular em portadores de diabetes *mellitus*

Diversas evidências têm demonstrado redução do risco cardiovascular com o controle da PA em pacientes com DM. Uma metanálise de 31 ensaios clínicos randomizados e controlados envolvendo 73.913 pacientes com DM comparou o efeito dos regimes de tratamento anti-hipertensivo intensivo ou menos intensivo na ocorrência de complicações macrovasculares. A metanálise encontrou reduções de risco consistentes e significativas de AVC e IAM com tratamento anti-hipertensivo quando em comparação com placebo, mas o tratamento mais intensivo não mostrou benefício adicional. A proteção foi progressiva para AVC, e não para o IAM, mas não houve aumento da incidência de infarto com o controle mais agressivo, sugerindo que as reduções em cerca de 130 mmHg possam ser atingidas com segurança.

O controle da PA é a meta prioritária para redução do risco de DCV e renal no DM. Foi demonstrado, no estudo United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), que a redução da PA para valores próximos de 140/80 mmHg reduziu significativamente o risco de morte em 32%, AVC em 44% e complicações microvasculares em 37%, relacionado ao diabetes.

A American Diabetes Association (ADA), em sua última diretriz (2019), recomenda a avaliação sistemática anual de todos os pacientes diabéticos para prevenção da DCV aterosclerótica. Para a estratificação de risco, essa mesma diretriz recomenda o escore de risco da American College of Cardiology/American Heart Association para a estimativa de risco da DCV aterosclerótica em 10 anos nessa população. Com base no escore de risco, foram feitas recomendações acerca da meta pressórica nesse grupo. Assim, em diabéticos de alto risco (risco de DCV > 15%), a PA-alvo seria < 130/80 mmHg. Naqueles com risco menor (< 15%), a PA-alvo seria < 140/90 mmHg. Por outro lado, a Sociedade Brasileira de Cardiologia considera que todos os hipertensos diabéticos são de alto risco, mas a meta é questionável, pois as evidências para valores mais baixos não são tão consistentes. O principal estudo que avaliou metas de controle pressórico em pacientes diabéticos foi o Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – Blood Pressure (ACCORD BP), que comparou diretamente os efeitos do tratamento anti-hipertensivo com pressão sistólica abaixo de 120 mmHg *versus* pressão sistólica abaixo de 140 mmHg em quase 5 mil pacientes com DM2 e alto risco cardiovascular, com acompanhamento de 4 anos e 7 meses. O principal desfecho composto (IAM fatal e não fatal, AVC e morte cardiovascular) não foi diferente entre os grupos. No desfecho secundário, porém, a incidência de AVC foi menor no

grupo intensivo, mas, neste, foi observada maior taxa de eventos adversos como hipotensão, hipocalemia e aumento de creatinina. Assim, em pacientes com DM de alto risco, recomenda-se que a redução da PA sistólica não seja inferior a 120 mmHg. A Sociedade Brasileira de Diabetes, a Sociedade Brasileira de Cardiologia e a European Society of Cardiology recomendam como meta pressórica da PA < 130/80 mmHg, se tolerado, mas não < 120/70 mmHg, o qual está associado a eventos cardiovasculares fatais e não fatais. Nos pacientes com 80 anos ou mais, a PAS-alvo < 150 mmHg parece razoável, visto que não existem evidências de benefícios da PAS < 140 mmHg nessa faixa etária. Nos hipertensos em estágio III (PA > 180/110 mmHg), a meta pressórica deve ser < 140/90 mmHg. Nos diabéticos hipertensos com albuminúria ( $\geq 30$  mg/g de creatinina), a meta pressórica recomendada é < 130/80 mmHg, e indica-se o tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou com bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA).

Com relação aos anti-hipertensivos, em uma metanálise de 27 estudos randomizados incluindo quase 40 mil pacientes com DM, os diuréticos, bloqueadores de canais de cálcio diidropiridínicos, IECA e BRA-II foram igualmente eficazes na redução de eventos cardiovasculares. A escolha do tratamento anti-hipertensivo no paciente diabético é baseada na sua capacidade de prevenir a mortalidade, eventos cardiovasculares adversos e a progressão da doença renal. Nos hipertensos diabéticos sem neuropatia, quaisquer das classes de anti-hipertensivos podem ser utilizadas. Na presença de albuminúria, recomenda-se um IECA ou BRA. Se uma segunda droga for necessária, deve-se associar preferencialmente um bloqueador de canais de cálcio (BCC) diidropiridínico. Não se deve combinar um IECA com um BRA ou bloqueador de renina, devido ao risco de agravamento da função renal, síncope ou hipercalemia. Se uma terceira medicação for necessária para atingir a meta pressórica, pode-se associar um diurético tiazídico.

## Bibliografia recomendada

1. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3333-41.
2. Arima H, Barzi F, Chalmers J. Mortality patterns in hypertension. *J Hypertens*. 2011;29 Suppl 1:S3-7.
3. Bertoluci MC, Pimazoni Netto A, Pires AC, Pesaro AE, Schaan BD, Caramelli B, et al. Diabetes and cardiovascular disease: from evidence to clinical practice - position statement 2014 of Brazilian Diabetes Society. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6:58.
4. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation*. 2007;115(25):3213-23.
5. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; 42 Suppl 1:S103-S106.
6. Deedwania PC. Blood pressure control in diabetes mellitus: is lower always better, and how low should it go? *Circulation*. 2011;123(24):2776-8.
7. Dobson AJ, Evans A, Ferrario M, Kuulasmaa KA, Moltchanov VA, Sans S, et al. Changes in estimated coronary risk in the 1980s: data from 38 populations in the WHO MONICA Project. World Health Organization. Monitoring trends and determinants in cardiovascular diseases. *Ann Med*. 1998;30(2):199-205.
8. Eberly LE, Cohen JD, Prineas R, Yang L, Intervention Trial Research group. Impact of incident diabetes and incident nonfatal cardiovascular disease on 18-year mortality: the multiple risk factor intervention trial experience. *Diabetes Care*. 2003;26(3):848-54.
9. Escobedo J, Rana JS, Lombardero MS, Albert SG, Davis AM, Kennedy FP, et al. Association between albuminuria and duration of diabetes and myocardial dysfunction and peripheral arterial disease among patients with stable coronary artery disease in the BARI 2D study. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(1):41-6.

10. Garcia-Touza M, Sowers JR. Evidence-based hypertension treatment in patients with diabetes. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2012;14(2):97-102.
11. Hu G, Sarti C, Jousilahti P, Peltonen M, Qiao Q, Antikainen R, et al. The impact of history of hypertension and type 2 diabetes at baseline on the incidence of stroke and stroke mortality. *Stroke*. 2005;36(12):2538-43.
12. Kawaguchi M, Techigawara M, Ishihata T, Asakura T, Saito F, Maehara K, et al. A comparison of ultrastructural changes on endomyocardial biopsy specimens obtained from patients with diabetes mellitus with and without hypertension. *Heart Vessels*. 1997;12(6):267-74.
13. Makdisse M, Pereira AC, Brasil DP, Borges JL, Machado-Coelho GL, Krieger JE, et al. Prevalence and Risk Factors Associated with Peripheral Arterial Disease in the Hearts of Brazil Project. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(6):402-14.
14. Malachias MVB, Souza WKSB, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3Supl.3):1-83.
15. Mendis S, Puska P, Norrving B, editors. *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*. Geneva: World Health Organization; 2011.
16. Moreira LB, Fuchs SC, Wiehe M, Neyeloff JL, Picon RV, Moreira MB, et al. Cardiovascular risk attributable to diabetes in southern Brazil: a population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2009;32(5):854-56.
17. Oliveira JEP, Montenegro Jr. RMM, Vencio S, eds. *Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018*. São Paulo: Clannad Editora Científica; 2017.
18. Peterson LR, McKenzie CR, Schaffer JE. Diabetic cardiovascular disease: getting to the heart of the matter. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012;5(4):436-45.
19. Petrova M, Prokopenko S, Pronina E, Mozheyko E. Diabetes type 2, hypertension and cognitive dysfunction in middle age women. *J Neurol Sci*. 2010;299(1-2):39-41.
20. Phipps MS, Jastreboff AM, Furie K, Kernan WN. The diagnosis and management of cerebrovascular disease in diabetes. *Curr Diab Rep*. 2012;12(3):314-23.
21. Prince MJ, Ebrahim S, Acosta D, Ferri CP, Guerra M, Huang Y, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control among older people in Latin America, India and China: a 10/66 cross-sectional population-based survey. *J Hypertens*. 2012;30(1):177-87.
22. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317(7160):703-13.
23. Yusuf HR, Giles WH, Croft JB, Anda RF, Casper ML. Impact of multiple risk factor profiles on determining cardiovascular disease risk. *Prev Med*. 1998;27(1):1-9.
24. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104.
25. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269-1324.



## Capítulo 30

# Nefropatia diabética e doença cardiovascular

Oswaldo Kohlmann Jr  
Carlos Botelho

### Introdução

Sabe-se que a presença do diabetes *mellitus* (DM) aumenta muito o risco de morte de um paciente em decorrência tanto das complicações renais quanto das cardiovasculares. Mais ainda, é reconhecido que existe uma potencialização do risco de eventos cardiovasculares quando a nefropatia se instala em pacientes com DM, o que torna a patologia de muito alto risco cardiovascular. A seguir, serão apresentadas as evidências do aumento de risco cardiovascular e renal do paciente com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2).

### Risco cardiovascular no paciente com diabetes *mellitus*

A doença aterosclerótica cardiovascular é a principal causa de morte em pacientes com DM, com incidência 2 a 4 vezes maior do que entre indivíduos sem a doença. Entre as razões para a maior incidência dessas complicações macrovasculares estão a hiperinsulinemia, a hiperglicemia crônica, a crescente epidemia de obesidade e a dislipidemia aterogênica, além da hipertensão arterial, que é muito frequente entre portadores de DM2. É comum afirmar que indivíduos com DM têm risco para eventos cardiovasculares equivalente ao de indivíduos sem DM que já tenham apresentado um evento isquêmico.

O estudo que demonstrou tal equivalência foi realizado por Haffner *et al.*, confirmado posteriormente por Whiteley *et al.* em uma população escocesa seguida por 25 anos. Observou-se que pacientes com DM2 sem histórico de infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio apresentavam risco de IAM, acidente vascular cerebral (AVC) e mortalidade cardiovascular tão alto quanto aqueles sem DM com doença aterosclerótica prévia, isto é, que já tinham apresentado um evento miocárdico isquêmico prévio. Em indivíduos com DM que tinham apresentado um IAM prévio, o risco foi ainda maior (Figura 30.1).



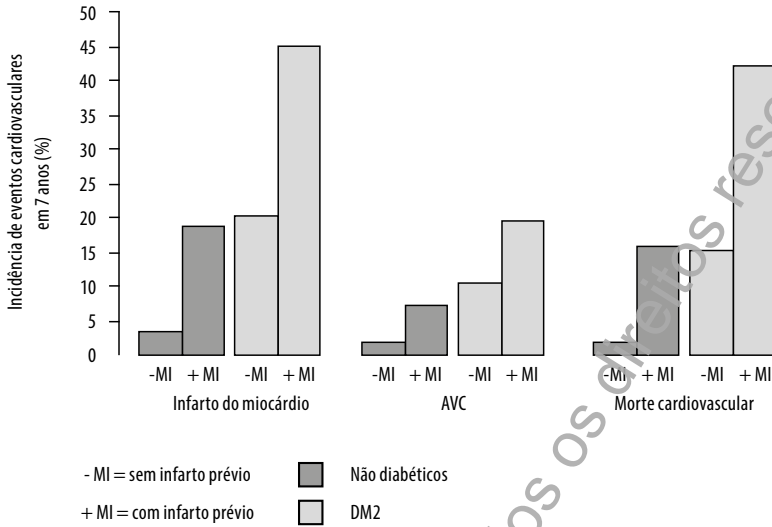


Figura 30.1. Incidência de eventos cardiovasculares ao longo de 7 anos de acompanhamento em relação à história de infarto agudo do miocárdio em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e em indivíduos sem diabetes Haffner *et al.*, 1998.

Outro exemplo do risco cardiovascular potencializado do paciente com DM pode ser visto no estudo de Stamler *J et al.*, que demonstrou que o impacto *per se* de um fator específico do risco cardiovascular (a pressão arterial sistólica) determina maior risco de mortalidade cardiovascular no paciente com DM quando comparado ao indivíduo sem a doença para qualquer nível da pressão arterial sistólica, desde a normotensão até a hipertensão arterial estágio 3 (Figura 30.2).

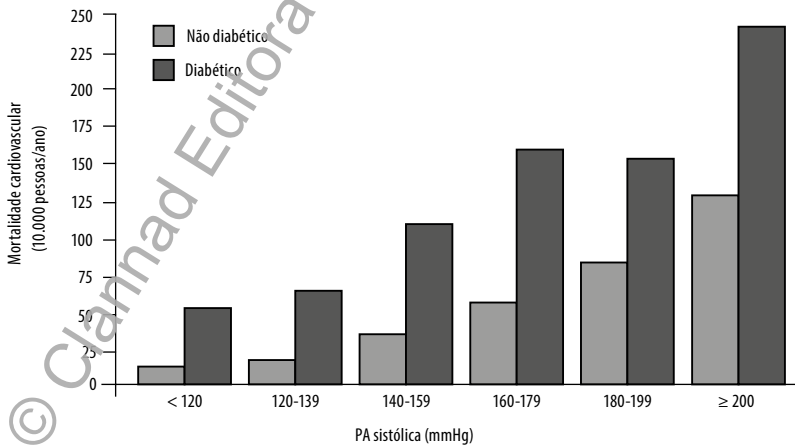


Figura 30.2. Impacto da pressão arterial sistólica na mortalidade cardiovascular de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 Stamler *et al.*, 1993.

A presença de síndrome metabólica, muito comum entre portadores de DM2, por sua vez, mostrou-se um amplificador do risco de eventos/mortalidade cardiovascular. De modo geral, os estudos mostraram que o risco de mortalidade por doença cardiovascular (DCV) aumentou em até 4 vezes nos que apresentavam DM ou síndrome metabólica, sendo muito mais importante quando as duas condições estavam associadas (HR de 9,40 nas mulheres e 2,50 nos homens).

No entanto, o risco não se restringe ao diagnóstico de DM. Diversos estudos apontaram que o risco de complicações cardiovasculares aumenta potencialmente na presença de tolerância diminuída à glicose, antes, portanto, do estabelecimento do diagnóstico de DM2. Porém, naqueles com diagnóstico estabelecido, o aumento de 1% na hemoglobina glicada corresponde a um aumento de 10% no risco de morte por evento isquêmico.

Com relação à obesidade, pode-se dizer que seu elo com o aumento do risco cardiometabólico se deve diretamente à alteração na secreção de adipocinas e indiretamente à resistência à insulina (RI). Para explicar o maior grau de lesão endotelial e lesão vascular, é preciso lembrar que a dislipidemia aterogênica acaba por interferir na progressão da placa aterosclerótica e, por consequência, na manifestação de DCV. Apesar de a redução do colesterol LDL possibilitar uma diminuição significativa no número de eventos cardiovasculares, sobretudo coronarianos, a dislipidemia aterogênica (hipertrigliceridemia, baixos níveis de colesterol HDL, predomínio de colesterol LDL pequeno e denso e apolipoproteína B) tem se mostrado muito relevante para a DCV. Sabe-se que existe uma relação íntima entre as concentrações de ácidos graxos livres (AGL) e a RI, pois os metabólitos provenientes da oxidação AGLs, tais como acetil-CoA, diacilglicerol e ceramidas tem o potencial de promover a ativação de uma proteína-quinase PKC, que comprovadamente causa a resistência à insulina, exacerbando a RI preexistente, em um ciclo vicioso, que facilita assim o aparecimento do DM. Além disso, ocorre aumento na síntese de triglicérides (TG) pelo fígado com modificação do colesterol LDL, resultando em maior quantidade do LDL pequeno e denso, sabidamente mais aterogênico.

Assim, o risco cardiovascular em pessoas com DM está fortemente ligado à interação dos diferentes componentes da síndrome metabólica, que, atuando de forma sinérgica, contribuem para o maior risco cardiovascular, sobretudo em âmbito coronariano nos pacientes com DM. Essas alterações, como mostraram os diversos estudos citados, ocorrem de forma precoce, na fase de intolerância à glicose, sugerindo que o padrão pós-prandial da glicemia e lipemia exercem um efeito deletério muito significativo.

Finalmente, a comorbidade com o envolvimento renal – quer pela presença de microalbuminúria (lesão microvascular), quer pela proteinúria e/ou diminuição na função renal – predispõe ao maior risco de DCV. Assim, o acometimento renal é, ao mesmo tempo, causa e causador do aumento do risco cardiovascular nessa população.

### Risco renal no paciente com diabetes *mellitus*

Considerando o total de pacientes com DM, até 45% desenvolverão ao longo da vida algum grau de comprometimento renal, que poderá se manifestar desde as formas mais leves até a necessidade de diálise e transplante renal. Além das complicações renais propriamente ditas, a hipertensão arterial (condição frequente em indivíduos com DM) é mais um fator de agravo e progressão da doença renal, e a combinação dessas condições gera um aumento no risco de DCV nessa população.

O desenvolvimento da lesão renal no DM (nefropatia diabética) envolve fatores hemodinâmicos (aumento da pressão hidrostática no capilar glomerular e hiperfiltração) e metabólicos (por meio de ação direta da hiperglicemia, aumento dos produtos de glicosilação final avançada e ativação da via dos polióis). Portanto, um aumento na taxa de excreção de albumina e/ou redução na taxa de filtração glomerular (TFG) são manifestações precoces da disfunção renal, descritas como preditivas da nefropatia clínica e morbimortalidade cardiovascular. A nefropatia diabética pode ser dividida em 3 fases:

- Microalbuminúria (excreção urinária de albumina 30 a 300 mg/24 horas);
- Macroproteinúria (> 300 mg/24 horas);
- Doença renal crônica terminal.

A microalbuminúria é a 1ª indicação de lesão renal no paciente com DM, sendo interpretada como precursora da progressão da lesão renal. A macroproteinúria, por sua vez, é indicativa de uma lesão renal mais grave que poderá, se não tratada de maneira adequada, evoluir para a doença renal terminal. Por representar a fase incipiente da lesão renal, a microalbuminúria tem sido usada como marcador prognóstico da lesão renal. Inicialmente, foi utilizada como marcador da evolução da nefropatia do DM1 e, após, também no DM2.

Como é possível observar na Tabela 30.1, em metanálise de estudos de Caramori *et al.*, que avaliaram a evolução da nefropatia do DM1 e do DM2, nota-se que cerca de um terço dos que apresentavam microalbuminúria evoluíram em um período de 6 a 8 anos de seguimento para a fase de macroalbuminúria, também conhecida como fase de proteinúria. De forma diferente, entre os pacientes que, no início do seguimento, apresentavam excreção de albumina na urina dentro da faixa de normalidade, apenas 4 a 8% evoluíram para essa fase mais avançada da nefropatia diabética, caracterizada pela excreção de albumina na urina em quantidades mais elevadas (macroalbuminúria ou proteinúria). Desse modo, nota-se que a microalbuminúria possibilita a previsão do risco de progressão da lesão renal.

Tabela 30.1. Incidência de proteinúria clínica – microalbuminúria: marcador precoce em portadores de diabetes *mellitus*

Diabetes	Seguimento	Estadiamento no início do seguimento	Incidência de proteinúria (%)
DM1	5,7 anos	Normoalbuminúricos (n = 1.164)	4,1
		Microalbuminúricos (n = 223)	35
DM2	6,3 anos	Normoalbuminúricos (n = 1.429)	8,3
		Microalbuminúricos (n = 434)	30,4

Caramori ML *et al.*, 2000.

Tais observações inicialmente feitas para a nefropatia diabética estenderam-se, com o passar dos anos, para as demais nefropatias e, em especial, para a nefrosclerose. Hoje, a microalbuminúria é utilizada como marcador importante da presença e evolução da lesão renal na hipertensão arterial primária, sendo a medida desse índice preconizada nas diretrizes mais atuais do tratamento do paciente com hipertensão, sobretudo aqueles com diversos fatores de risco cardiovascular.

## Nefropatia diabética como marcador de fator de risco cardiovascular

Sabe-se que eventos cardiovasculares como IAM, AVC e processos ateroscleróticos são muito comuns no paciente com insuficiência renal crônica. A incidência desses eventos é de 4 a 8 vezes maior nessa população quando comparada a indivíduos com função renal normal. Essas observações, inicialmente feitas em pacientes com insuficiência renal em fase terminal, isto é, em fase dialítica, foram estendidas às fases mais precoces da lesão renal, como em pacientes com aumentos medianos da taxa de creatinina no plasma.

Recentemente, demonstrou-se que mesmo em fases ainda mais precoces da lesão renal – como em pacientes com 20 a 30% de redução na sua TFG, nos quais, em geral, os níveis da creatinina sérica ainda se encontram dentro dos limites da normalidade –, já existe maior incidência de eventos cardiovasculares quando comparados a indivíduos de mesmo sexo, raça e idade, mas que apresentam filtração glomerular normal.

Com o uso mais frequente da microalbuminúria como marcador de nefropatia incipiente na última década, foi possível detectar uma forte e progressiva associação entre a presença e a quantidade de albumina na urina e as taxas de morbidade e mortalidade cardiovasculares. Essas observações foram feitas, inicialmente, em pessoas com DM nos estudos de Chan *et al.* (1995) e Miettinen *et al.* (1996), reconfirmadas ao longo dos anos.

Um exemplo recente da observação dessa associação foi feito no estudo ADVANCE, conforme a Figura 30.3, em que é possível observar, no painel da esquerda, que indivíduos com DM2 e microalbuminúria têm risco de eventos cardiovasculares significativamente maiores que pacientes com normoalbuminúria para qualquer faixa de filtração glomerular, mesmo quando esta se encontra acima de 90 mL/min (TFG normal). Esse risco é potencializado com a progressão da perda de albumina na urina para a faixa de macroalbuminúria. Relação semelhante e ainda mais intensa se observa entre a albuminúria elevada (micro e macroalbuminúria) e o risco de morte cardiovascular, mesmo quando a filtração glomerular é normal, como apontado no painel à direita na figura. Portanto, em pacientes com DM, quanto maior a excreção de albumina na urina, maior o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular, mesmo quando a filtração glomerular é normal. Esse risco é potencializado com a redução progressiva da TFG.

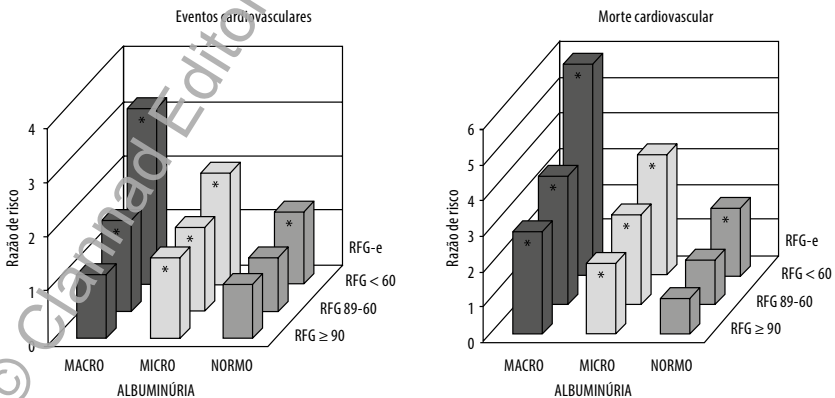


Figura 30.3. Albuminúria, morbidade e mortalidade cardiovascular em pacientes com diabetes mellitus tipo 2  
Ninomiya *et al.*, 2009.

É importante ressaltar que as observações feitas inicialmente em pacientes com DM de maior morbidade e mortalidade associada a maior excreção de albumina na urina foram estendidas, posteriormente, para nefropatias não diabéticas e, mais recentemente, para pacientes com hipertensão arterial primária e para a população geral em grandes estudos epidemiológicos.

Embora a fisiopatogenia do aumento do risco cardiovascular em pacientes com nefropatia incipiente ou manifesta não seja compreendida em sua totalidade, aceita-se, hoje, que a microalbuminúria reflete uma lesão vascular generalizada, e não restrita apenas ao capilar glomerular. Sabe-se que, na hipertensão arterial, assim como no DM e na doença aterosclerótica, o início da lesão vascular – base das lesões dos órgãos-alvo – se faz ao nível da camada endotelial, que passa a se apresentar como disfuncional com alteração de sua permeabilidade, permitindo, assim, o extravasamento de moléculas como proteínas de baixo peso molecular (por exemplo, albumina) para a camada média e adventícia. O acúmulo dessas moléculas, que normalmente não ultrapassam a membrana basal, nas camadas mais externas do vaso, gera processos catabólicos locais, com liberação de citocinas e atração de fagócitos; inicia-se, desse modo, um processo inflamatório vascular, que altera ainda mais a lesão vascular e propicia o processo de aterosclerose.

Tem sido relatada na literatura uma associação entre a presença de microalbuminúria e marcadores da inflamação vascular. Assim, em pacientes com RI, os níveis da proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR ultrasensível) eram significativamente maiores nos que também apresentavam microalbuminúria, quando comparados àqueles com excreção normal de albumina na urina. Os autores observaram também níveis mais elevados de fibrinogênio nos microalbuminúricos, alteração que faz parte do processo da lesão vascular (Figura 30.4).

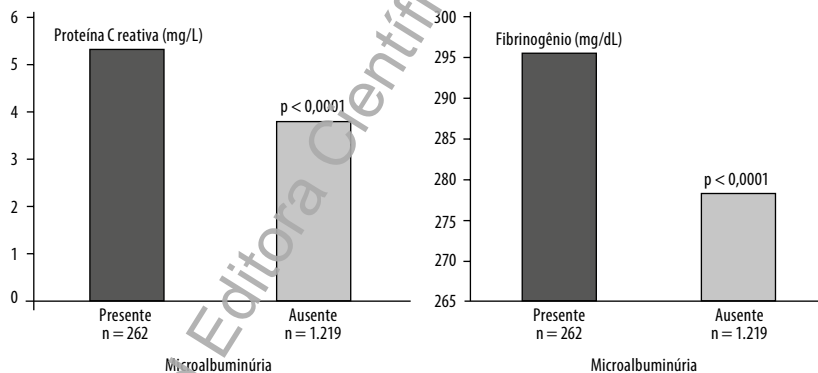


Figura 30.4. Microalbuminúria e marcadores de inflamação vascular  
Festa *et al.*, 2000.

Com base nessas observações, a literatura médica, hoje, coloca a microalbuminúria como um importante marcador do risco e do prognóstico cardiovascular e preconiza a sua determinação, sobretudo para pacientes com múltiplos fatores de risco cardiovascular. Outros autores, com base nas observações de que o extravasamento de maiores quantidades de albumina pela membrana basal propicia um processo inflamatório vascular, advogam que a presença de microalbuminúria seja vista como um fator independente do risco cardiovascular, além de um marcador.

Outros fatores de risco para a DCV também têm sido apontados como possíveis participantes do aumento do risco cardiovascular do paciente com nefropatia diabética: homocisteína, produtos de glicação avançada (AGE), dimetil-arginina assimétrica e anemia, via aumento da inflamação e do estresse oxidativo.

Em paralelo à aquisição desses conhecimentos, a literatura começou a ser provida de inúmeros estudos com diferentes estratégias terapêuticas visando à correção da excreção aumentada de albumina na urina e, conseqüentemente, à preservação da função renal e, talvez, uma possível redução do risco cardiovascular. Estratégias demonstradas como eficazes para esse fim incluem o adequado controle metabólico do paciente com DM, tratamento da dislipidemia, combate à ingestão excessiva de proteínas, ao tabagismo e a obesidade, adequado controle da pressão arterial, com alcance de metas mais rígidas (130/80 mmHg), e bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, uma vez que inúmeros estudos têm indicado a forte participação desse sistema hormonal na fisiopatogenia da albuminúria, da progressão da doença renal e cardiovascular.

Por fim, quanto à possibilidade de a redução da albuminúria/proteinúria ser acompanhada de redução da morbidade cardiovascular, os dados ainda são escassos na literatura, mas, em um estudo recente com bloqueador do receptor da angiotensina em pacientes de alto risco cardiovascular, incluindo portadores de DM, foi mostrado que reduções da albuminúria se associam a redução do risco de morbidade e mortalidade cardiovascular e renal. Embora essa possibilidade seja real, são necessários novos estudos que a avaliem de forma mais concreta.

## Conclusões

O paciente com DM apresenta riscos cardiovascular e renal aumentados, sendo o risco de eventos cardiovasculares fortemente potencializado quando a nefropatia diabética se instala desde as suas fases iniciais. A conjunção de uma série de fatores de risco vascular, em especial a disfunção endotelial personalizada pela albuminúria, compõe a base fisiopatogênica do grande aumento do risco cardiovascular desses pacientes.

## Bibliografia recomendada

1. Aso Y. Cardiovascular disease in patients with diabetic nephropathy. *Curr Mol Med*. 2008;8(6):533-43.
2. Bakker SJ, Gansevoort RT, Stuveling EM, Gans RO, de Zeeuw D. Microalbuminuria and C-reactive protein: similar messengers of cardiovascular risk? *Curr Hypertens Rep*. 2005;7(5):379-84.
3. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(3):646-61.
4. Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL, Meuwese MC, Verberne H, Holleman F, et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2010;53(11):2646-55.
5. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes*. 2000;49(9):1399-408.
6. Chan JC, Cheung CK, Cheung MY, Swaminathan R, Critchley JA, Cockram CS. Abnormal albuminuria as a predictor of mortality and renal impairment in Chinese patients with NIDDM. *Diabetes Care*. 1995;18(7):1013-6.
7. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Inflammation and microalbuminuria in non-diabetic and type 2 diabetic subjects: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Kidney Int*. 2000;58(4): 1703-10.

8. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339(4):229-34.
9. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(7):1129-34.
10. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP; San Antonio Heart Study. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation.* 2004;110(10):1251-7.
11. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke.* 1996;27(11):2033-9.
12. Nannipieri M, Rizzo L, Rapuano A, Pilo A, Penno G, Navalesi R. Increased transcapillary escape rate of albumin in microalbuminuric type II diabetic patients. *Diabetes Care.* 1995;18(1):1-9.
13. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(8):1813-21.
14. Ritz E. Albuminuria and vascular damage: the vicious twins. *N Engl J Med.* 2003;348(23):2349-52.
15. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, Gao P, Mancia G, Weber MA, et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(7):1353-64.
16. Schmieder RE, Schutte R, Schumacher H, Böhm M, Mancia G, Weber MA, et al. Mortality and morbidity in relation to changes in albuminuria, glucose status and systolic blood pressure: an analysis of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Diabetologia.* 2014;57(10):2019-29.
17. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care.* 1993;16(2):434-44.
18. Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, Isles C. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent?: results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley survey. *Diabetes Care.* 2005;28(7):1588-93.
19. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation.* 2004;110(8):921-7.



## Capítulo 31

# Abordagem do diabético hospitalizado: cirurgia e anestesia

Lucia Helena de Oliveira Cordeiro  
Ney Cavalcanti  
Maria Amazonas

### Introdução

O diabetes *mellitus* (DM) é uma doença crônico-degenerativa que afeta 25,8 milhões de americanos e 8,3% da população. No Brasil, as estatísticas estimam que 11 milhões de pessoas sejam portadoras de diabetes, sendo que 7,5 milhões já sabem que têm a doença. Por ser sujeita a complicações em longo prazo, os internamentos hospitalares são 3 vezes mais frequentes entre os pacientes diabéticos do que entre os não diabéticos. A hiperglicemia no ambiente hospitalar está associada a um aumento da morbidade e da mortalidade, principalmente em unidades coronarianas e de recuperação de cirurgia cardíaca. A prevalência da hiperglicemia na comunidade hospitalar encontra-se em torno de 30% e, entre os pacientes com síndromes coronarianas agudas e insuficiência cardíaca, chega a 41 e 44%, respectivamente, atingindo a incrível cifra de até 80% no período pré-operatório.

A história natural da hiperglicemia hospitalar é pouco clara. É importante identificar se o paciente é previamente diabético ou diabético de início recente ou portador de hiperglicemia induzida por estresse. O termo “hiperglicemia de início recente” refere-se àquela vista pela primeira vez, em um paciente com diabetes ainda não diagnosticado, não importando a razão que o levou ao hospital. A hiperglicemia do estresse refere-se exclusivamente àquela vista no ambiente hospitalar. O paciente não é diabético, e a glicemia ocorre em pacientes críticos (particularmente na sepse), secundária ao aumento de hormônios contrarreguladores e mediadores da inflamação, e constitui-se em um fator preditivo de mortalidade hospitalar.

O tratamento e o alvo glicêmico a ser alcançado também são motivos de discussão. A Endocrine Society e a American Diabetes Association (ADA) consideram hiperglicemia hospitalar uma concentração de glicose acima de 140 mg/dL. A ADA indica nível de HbA1c acima de 6,5% para diagnosticar pacientes com diabetes previamente não identificados. As condições em que a hiperglicemia de início recente pode ser encontrada são as mais variadas: paciente na urgência sem diagnóstico prévio de diabetes com hiperglicemia e sintomas de poliúria, polidipsia e polifagia, bem como uso de corticosteroide, fármacos



imunossupressores ou drogas antipsicóticas, aporte elevado de solução de glicose pela via parenteral e muitos outros.

Neste capítulo, serão abordados os principais aspectos da hiperglicemia no paciente hospitalizado, discutindo a importância do controle glicêmico, o nível de glicemia ideal e os riscos do controle glicêmico, além de sugestões de protocolo de uso de insulina e peculiaridades no manejo operatório.

## A importância do controle glicêmico

A hiperglicemia não é apenas um reflexo da gravidade do paciente. Os mecanismos deletérios da elevação da glicose incluem diurese osmótica que leva a hipovolemia, redução da taxa de filtração glomerular e azotemia pré-real. A hiperglicemia eleva taxas de infecção e a dificuldade de cicatrização, além de estar associada a alterações das funções dos leucócitos, incluindo redução da fagocitose, capacidade bactericida e quimiotática. A hiperglicemia também altera a síntese do colágeno e impede a cicatrização das feridas nos pacientes diabéticos pobremente controlados, bem como ativa citocinas inflamatórias que aumentam a permeabilidade vascular e a ativação plaquetária.

A hiperglicemia é particularmente deletéria nos pacientes com doença cardíaca isquêmica. Concentrações elevadas de glicose têm efeito sobre o miócito, aumentando a apoptose ou exagerando a injúria celular reperfusão-isquemia. A hiperglicemia no endotélio também reduz o óxido nítrico, que é um potente vasodilatador, altera a hemostasia, induzindo a agregação plaquetária, e aumenta as concentrações de ácido graxo livre (AGL), elevando o risco de arritmia cardíaca e de hiperatividade simpática, a pressão arterial (PA), o estresse oxidativo e a disfunção endotelial.

A fisiopatologia da hiperglicemia aguda ocorre, resumidamente, em especial no paciente crítico com liberação de hormônios contrarreguladores, resistência insulínica (RI), glicotoxicidade e mediadores inflamatórios, bem como em alguns pacientes com deficiência de insulina, como nos idosos e nos casos de pancreatite, hipotermia e hipóxia. Doenças como acidente vascular cerebral (AVC), infarto agudo do miocárdio (IAM), infecção severa ou sepse liberam adrenalina, glucagon, cortisol e hormônio do crescimento, os quais aceleram a lipólise, a gliconeogênese hepática e o catabolismo de proteínas, resultando no acúmulo de AGL, RI e elevação nos níveis de glicose. Hiperglicemia, cetonemia e elevação de AGL pioram a função da célula betapancreática, levando a insulinopenia. Mediadores pró-inflamatórios, especialmente representados pelo fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), também estão elevados na hiperglicemia de estresse e contribuem ainda mais para o aumento da glicose. O TNF- $\alpha$  aumenta o catabolismo proteico e tem papel na RI do fígado e do músculo cardíaco. Como fatores agravantes, cirurgia e doença grave levam a acidose láctica, que agrava a acidose pela produção dos corpos cetônicos, piorando ainda mais a RI.

Vários estudos observacionais realizados na última década incentivaram o estrito controle glicêmico, porém outros foram interrompidos precocemente, pelo risco de hipoglicemia. O estudo intitulado Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI), usando solução de insulina e glicose venosa nas primeiras 24 horas seguida de múltiplas doses de insulina subcutânea (SC), reduziu em 26% a mortalidade até 1 ano após o evento em comparação ao grupo controle, que usou o tratamento convencional. Outro estudo avaliou 60 pacientes com síndrome coronariana aguda nas primeiras 12 horas

de evolução; 20 deles eram sabidamente diabéticos tipo 2, outros 20 não tinham o diagnóstico de diabetes, mas se apresentavam hiperglicêmicos, e também 20 eram normoglicêmicos não diabéticos. O estudo mostrou que a hiperglicemia, associada ou não a história previa de diabetes, está relacionada ao aumento da geração de trombina local e ativação plaquetária, além de maior resistência a fibrinólise. Em cirurgia cardíaca, a hiperglicemia acima de 200 mg/dL é fator preditivo de complicações infecciosas e infecção associada ao sítio de cirurgia. A infusão contínua de solução de insulina e glicose durante a cirurgia reduziu o risco de infecção de ferida operatória.

Em pacientes internados na UTI, o controle glicêmico também se mostrou benéfico. No estudo pioneiro de van den Bergue *et al.*, os pacientes em pós-operatório e sob ventilação mecânica submetidos à infusão endovenosa (EV) de insulina, com alvo de glicemia entre 80 e 110 mg/dL, tiveram redução da mortalidade no grupo de tratamento intensivo em comparação ao tratamento convencional – de 8% versus 4,6%, respectivamente. Além de redução adicional na mortalidade intra-hospitalar em 34%, houve redução de sepse, de insuficiência renal aguda, com necessidade de diálise ou hemofiltração, da necessidade de hemotransfusão e de polineuropatia do paciente grave. Por contemplar pacientes cirúrgicos, o estudo recebeu muitas críticas e foi repetido posteriormente em pacientes clínicos de UTI, embora tenha sido relatada menor mortalidade hospitalar após 3 dias de tratamento. Esses dados corroboram os da Mayo Clinic, em que os pesquisadores utilizaram o protocolo em pacientes de UTI geral, incluindo cirúrgicos e clínicos, com alvo da glicemia entre 110 e 150 mg/dL. Estudos observacionais também relacionam a hiperglicemia com maiores morbidade e mortalidade e menor recuperação funcional naqueles que sofreram AVC. Ainda, o controle glicêmico tem mostrado melhora da relação custo-benefício no paciente hospitalizado. Furnary *et al.* mostraram que a permanência hospitalar aumentou em 1 dia a cada 50 mg/dL acima de 150 mg/dL.

Em pacientes não críticos, Umpierrez *et al.* também avaliaram a importância do controle glicêmico. A hiperglicemia também foi associada a piores desfechos clínicos, incluindo tempo de internamento hospitalar, infecções, sequelas após a alta hospitalar e morte. Foram avaliados 1.886 pacientes da comunidade admitidos em enfermaria do hospital, e detectou-se mortalidade maior entre aqueles com hiperglicemia recém-diagnosticada em comparação aos sabidamente diabéticos e normoglicêmicos: 10% versus 1,7% versus 0,8%, respectivamente. A hiperglicemia também foi pior naqueles com pneumonia adquirida na comunidade e naqueles com doença pulmonar obstrutiva crônica.

Interessantemente, os pacientes sem história prévia de diabetes (hiperglicemia por estresse) tiveram piores desfechos clínicos e maior mortalidade comparados a um mesmo nível de glicemia em pacientes diabéticos, sugerindo que os não diabéticos tenham dificuldade em se adaptar à hiperglicemia aguda e a seu estado inflamatório e oxidativo.

### Alvo da glicemia: recomendações da Endocrine Society/American Diabetes Association

Fica evidente que o controle glicêmico rigoroso < 110 mg/dL é benéfico em todas as esferas do ambiente hospitalar, unidades cirúrgicas, cardíacas, clínica geral, bem como reduz custos intra-hospitalares. No entanto, tem sido difícil alcançar esses níveis sem provocar hipoglicemia, causando a descontinuação precoce de muitos *trials* clínicos. O maior foi o NICE-SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation–Survival Using Glucose

Algorithm Regulation), um estudo multicêntrico que envolveu 6 mil pacientes de diferentes UTI, comparou o controle convencional (glicemia < 180 mg/dL) com o intensivo (glicemia entre 80 e 108 mg/dL) e relatou aumento de mortalidade entre os pacientes de tratamento intensivo em 90 dias (24,9 versus 27,5%,  $P = 0,02$ ) e maior incidência de hipoglicemia (6,8 versus 0,5%,  $P < 0,001$ ).

Sendo assim, os *guidelines* da Endocrine Society e da ADA foram revistos. Descreve-se, a seguir, o alvo para glicose em ambiente de pacientes críticos e não críticos:

- **Pacientes críticos:** o alvo recomendado está entre 140 e 180 mg/dL para a maioria dos pacientes e entre 110 e 140 mg/dL em UTI selecionadas, ou seja, grandes centros com mais experiência, suporte de enfermagem, cirurgia cardíaca e controle glicêmico estável. Alvos acima de 180 ou abaixo de 110 mg/dL não são recomendados;
- **Pacientes não críticos:** o alvo recomendado para antes da refeição é de 140 mg/dL, e de glicemia aleatória, <180 mg/dL. Ao alcançar glicemias entre 70 e 100 mg/dL, a dose basal e prandial de insulina deve ser reduzida.

Em pacientes terminais, nos centros não especializados e sem enfermagem treinada, pode-se tolerar glicemia de até 200 mg/dL.

A European Society of Cardiology (ESC) e a European Association for the Study of Diabetes (EASD) recomendam tratamento intensivo com insulina a pacientes com cirurgia cardíaca (nível de evidência B), pacientes admitidos nas unidades coronarianas (nível de evidência A) e pacientes com IAM (nível de evidência B); nos IAM com elevação de ST, a American Heart Association (AHA) sugere manter níveis normais de glicemia, isto é, de 90 a 140 mg/dL, evitando < 80 a 90 mg/dL. Em caso de glicemia > 180 mg/dL, deve-se tratar mesmo que o paciente não tenha história de diabetes.

O posicionamento da Sociedade Brasileira de Diabetes de 2016 preconiza o alvo glicêmico entre 140 e 180 mg e também faz uma consideração sobre o risco de hipoglicemia nesses pacientes. A hipoglicemia afeta de 5% a 20% dos hospitalizados, principalmente os tratados com antidiabéticos ou insulina, mas também pode ocorrer entre os não diabéticos com antecedente de cirurgia digestiva, câncer ou outras patologias graves.

## Manejo da hiperglicemia no ambiente hospitalar

Em ambiente hospitalar ou de terapia intensiva, muitos fatores ainda dificultam o controle glicêmico na prática clínica ou o tornam inadequado em pacientes criticamente doentes – entre eles, o fato de a hiperglicemia não ser o foco do tratamento desses indivíduos, mas sempre ser tratada como condição de comorbidade. Outra barreira importante é o temor de hipoglicemias, que podem ocorrer pelo uso inadvertido de insulina, trocas no teor nutricional, como dieta zero para exames, ou mudanças nas prescrições (por exemplo, na redução nas doses de corticosteroides).

A monitorização da glicemia à beira do leito é realizada por meio do glicosímetro, que deve ser calibrado, e a medida realizada é a da glicemia capilar, a qual é contraindicada se houver edema, hipoperfusão periférica ou choque, mas passível de substituição pela dosagem de glicemia feita em aparelhos de gasimetria, método mais confiável.

A frequência das medições a ser recomendada seria antes das refeições e ao deitar nos pacientes que estejam se alimentando. Para aqueles em nutrição enteral e dieta zero, as medições devem ser feitas com intervalo de 4 a 6 horas. A dieta parenteral está associada a maior mortalidade pela elevação dos níveis glicêmicos, porém esquemas mais seguros de insulinas em infusão contínua paralela ou na solução parenteral promovem melhor controle glicêmico.

A monitorização deve ser mais frequente naqueles sob insulino-terapia contínua. É importante considerar que há uma diferença aceitável de 20% para mais ou para menos no resultado da glicemia capilar em relação à dosagem plasmática. Muitos fatores inerentes ao paciente podem afetar a acurácia da ponta de dedo, incluindo alterações no pH, índice de saturação e baixo hematócrito.

A hemoglobina glicada (HbA1c) deve ser dosada em todos os diabéticos sem exame recente disponível para avaliar o controle prévio e auxiliar no planejamento da alta. Nos hiperglicêmicos sem DM prévio, níveis de A1c superiores a 6,5% permitem estabelecer o diagnóstico de DM. No entanto, perdas e transfusões sanguíneas, hemoglobinopatias, insuficiência renal e uso prolongado de corticoides reduzem a sensibilidade da HbA1c.

O uso dos hipoglicemiantes orais deve ser descontinuado. Como desvantagem, podem-se destacar a demora no início de ação das medicações orais, risco de hipoglicemia especialmente com sulfonilureias, acidose láctica com a metformina e insuficiência cardíaca com tiazolidinedionas. A nova classe de medicamentos para diabetes, chamados incretínicos, apresenta análogos do GLP-1 e os inibidores da enzima dipeptidil peptidase. Estes não dispõem de estudos de segurança para o seu uso intra-hospitalar; no entanto, um ensaio clínico não randomizado utilizou exenatida venosa em pacientes admitidos na unidade coronariana com níveis de glicemia entre 140 e 400; os pacientes obtiveram um bom controle glicêmico sem hipoglicemia, tendo como principal efeito colateral a náusea. O SITAGRAMI avaliou a sitagliptina em combinação com fator estimulador de colônia de granulócitos na função cardíaca global em unidade coronariana. Outros estudos são necessários para validar a eficácia e a segurança dessa nova classe de fármacos em pacientes críticos e intra-hospitalares.

## Protocolo de insulina contínua no hospital

A estratégia para o tratamento ótimo da hiperglicemia deve levar em conta alguns aspectos da rotina diária intra-hospitalar, listados na Tabela 31.1.

Tabela 31.1. Estratégias para o tratamento da hiperglicemia intra-hospitalar

<b>Avaliar o mecanismo da hiperglicemia</b>
- Início recente;
- Estresse.
<b>Tipos de diabetes</b>
- Tipo 1.
- Tipo 2.
<b>Uso de medicações</b>
- Esteroides;
- Antipsicóticos;
- Imunossupressores.

Tipos de nutrição
- Dieta zero;
- Infusão de soro glicosado;
- Nutrição parenteral ou enteral.
Rotina intra-hospitalar
- Horário das refeições;
- Horário dos procedimentos;
- Procedimentos que interrompam as refeições;
- Treinamento específico da enfermagem.
Condições inerentes ao paciente
- Náusea, vômitos;
- Anorexia;
- Mudança da dieta;
- Insuficiência renal ou hepática.

Muitos protocolos foram descritos como efetivos em manter o controle glicêmico e associados a melhora dos desfechos. O objetivo da terapia com insulina venosa é reduzir os níveis de glicemia em 4 a 8 horas após o início da infusão.

Três aspectos importantes devem ser considerados para obter sucesso no protocolo de insulinização contínua: (1) a taxa de ajuste da velocidade de infusão da insulina considera a taxa da glicose prévia e da atual; (2) a taxa de ajuste considera o grau de mudança, se houve variação marcante entre as medidas da glicose anterior e a atual; (3) a frequência de monitorização da glicemia deve ser horária, até a estabilização da glicemia, e depois a cada 2 a 3 horas. A seguir, descreve-se uma sugestão de protocolo de insulinização contínua.

Recentemente, *softwares* com algoritmos de correção da glicemia têm sido oferecidos com sucesso superior ao dos utilizados em protocolos manuais, reduzindo a variabilidade glicêmica. É importante lembrar que o uso da insulina SC não deve ser utilizado em pacientes de UTI, especialmente naqueles com hipotensão e choque.

### ***Protocolo de terapia com insulina venosa para pacientes na UTI***

Há alguns pontos importantes a serem abordados:

- Paciente em dieta zero: a solução glicosada deve ser iniciada para evitar a hipoglicemia. A necessidade basal pode ser estimada em 200 a 300 mg nas 24 horas ou 10 mg/h;
- O cuidado com a reposição de potássio é importante para evitar a hipocalemia;
- Paciente em dieta enteral ou oral: esquema de insulina SC pode ser implementado com insulina regular ou ultrarrápida a cada 6 horas;
- Paciente em nutrição parenteral: deve-se preferir a infusão paralela; a adição da insulina ao frasco da dieta deve ser feita quando houver estabilidade na oferta de dieta. Isso evita a perda da solução em caso de variações da glicose como hipoglicemia;

- Troca de insulina EV para SC: a dose deve ser 30 a 50% da infusão total nas 6 a 8 ou 24 horas anteriores. Recentemente, foi demonstrado que, após a descontinuação da insulina EV, a administração de insulina SC foi mais efetiva em atingir níveis glicêmicos entre 80 e 150 mg/dL, quando em dose equivalente a 80% da administrada por via EV, nas últimas 24 horas.

A insulina deve ser administrada no período da manhã, exceto a glargina, que pode ser administrada antes de café, almoço ou às 22 horas. A infusão venosa deve ser interrompida de 1 a 2 horas após a aplicação da insulina SC.

Na Tabela 31.2, é apresentada uma sugestão de protocolo manual para terapia com insulina venosa.

Tabela 31.2. Protocolo de terapia com insulina venosa

Glicose (mg/dL)	Aumento	Redução de menos de 30 mg/dL	Redução maior ou igual a 30 mg/dL
241 ou mais	Aumentar a infusão em 3 unidades/h	Aumentar a infusão em 3 unidades/h	Não mudar
211 a 240	Aumentar a infusão em 2 unidades/h	Aumentar a infusão em 2 unidades/h	Não mudar
181 a 210	Aumentar a infusão em 1 unidade/h	Aumentar a infusão em 1 unidade/h	Não mudar
141 a 180	Não mudar	Não mudar	Não mudar
110 a 140	Não mudar	Não mudar	Reduzir a infusão pela metade
91 a 109	Reduzir a infusão pela metade	Reduzir a infusão pela metade	1. Parar a infusão 2. Checar a glicose em 1 hora 3. Reiniciar a infusão com a metade da velocidade anterior
71 a 90	1. Parar a infusão 2. Checar a glicose a cada 60 minutos até a glicemia maior que 90 mg/dL 3. Reiniciar a infusão se glicemia maior que 180 mg/dL		
70 ou menos	1. Parar a infusão 2. Ofertar glicose a 50%; se 41 a 70 mg/dL, meia ampola; se > 40, 1 ampola 3. Repetir a glicose a cada 30 minutos até chegar a 70 mg/dL e depois de hora em hora, até alcançar 90 mg/dL 4. Glicose de 90 mg/dL; checagem a cada hora. Reiniciar infusão com metade da dose se glicemia maior que 180 mg/dL		

Observações:

- Preparação da solução: SF 100 mL + insulina regular humana 100 UI;

- Iniciar com 0,015 UI/kg/h ou 1 UI/h (70 kg);

- Duplicar a dose basal em caso de resistência extrema (obesidade, sepse severa ou uso de corticosteroide);

- Alvo: 140 a 180 mg/dL e 110 a 180 mg/dL se maior rigor;

- Em pacientes com dieta enteral, a infusão deverá ser mantida por 24 horas, evitando-se a hipoglicemia durante o repouso noturno.

Adaptada de McDonnell; Umpierrez, 2012.

**Terapia insulínica em paciente não crítico**

A escala de correção com insulina SC é amplamente utilizada no ambiente hospitalar, inicialmente para avaliar as necessidades diárias de insulina. A escala deve ser usada para corrigir a hiperglicemia juntamente com o esquema basal-*bolus* de insulina. Este é feito com insulina basal NPH 1 a 2 vezes ao dia ou análoga (glargina, detemir), em combinação com insulina de ação curta ou ultrarrápida administrada antes das refeições. A nova insulina degludeca, de ultralonga duração com perfil de ação sem picos e duração de ação > 42 horas, pode ser usada em DM1 e DM2, com evidências de menor risco de hipoglicemia. Estudos são necessários para comprovar sua ação no paciente agudo e em ambiente hospitalar.

Importante: a prática de manter o paciente no esquema corretamente conhecido como escala de HGT, que chamaremos, aqui, de escala de correção da glicemia, deve ser desaconselhada, por não apresentar evidências de controle adequado das excursões glicêmicas.

Um estudo recente de Umpierrez *et al.* comparou a eficácia e a segurança do regime basal-*bolus* às da escala de correção da glicemia em pacientes com DM2 em enfermaria. Os autores detectaram, entre 130 pacientes virgens de insulina com glicemias entre 140 e 400 mg/dL, que o uso da insulina basal-*bolus* mostrou grande melhora no controle glicêmico comparada à escala de correção da glicemia. O alvo da glicemia abaixo de 140 mg/dL foi alcançado em 66% dos pacientes com esquema basal-*bolus* com glargina e glulisina *versus* 38% no grupo da escala. Em estudo semelhante, mas com população de pacientes cirúrgicos, RABBIT 2 Surgery Trial (Randomized Study of Basal-Bolus Insulin Therapy in the Inpatient Management of Patients with Type-2 Diabetes Mellitus), os resultados mostraram que houve melhor controle glicêmico e desfechos como redução no índice de ferida operatória, pneumonia, insuficiência respiratória, insuficiência renal aguda e bacteriemia.

O início da terapia insulínica deve ser feito com 50% da insulina basal e 50% da insulina prandial (rápida ou ultrarrápida), divididas nas refeições. Uma sugestão para uso da escala encontra-se na Tabela 31.3.

Tabela 31.3. Esquema basal-*bolus* com insulina SC

Insulina basal	Café da manhã		Jantar	Antes de dormir*
	Dar __ unidades		Dar __ unidades	Dar __ unidades
	( ) NPH	Almoço	( ) NPH	( ) NPH
	( ) Glargina	Dar __ unidades	( ) Glargina	( ) Glargina
	( ) Detemir		( ) Detemir	( ) Detemir
Insulina prandial	Dar __ unidades	Dar __ unidades	Dar __ unidades	
	( ) Lispro	( ) Lispro	( ) Lispro	
	( ) Asparte	( ) Asparte	( ) Asparte	Dar __ unidades
	( ) Glulisina	( ) Glulisina	( ) Glulisina	
	( ) Regular	( ) Regular	( ) Regular	
Dieta enteral ou dieta zero (a cada 6 horas)	6 horas	12 horas	18 horas	24 horas
	Dar __ unidades	Dar __ unidades	Dar __ unidades	Dar __ unidades
	Insulina regular	Insulina regular	Insulina regular	Insulina regular

\* Em caso de risco de hipoglicemia, não corrigir antes de dormir.

Observações:

- Checar a glicemia capilar antes das refeições e ao deitar (e às 3 horas, opcionalmente). Caso o paciente esteja em jejum ou dieta enteral, realizar a glicemia capilar a cada 4 a 6 horas; escala de insulina SC (recomenda-se usar 50% da quantidade de insulina como basal e 50% como prandial); insulina suplementar para correção prandial.

Adaptada de McDonnell ME, *et al.*, 2012.

Tabela 31.4. Tabela de insulina suplementar para a correção prandial

Glicemia (mg/dL)	Insulinossensíveis*	Usual**	Insulinorresistentes***
< 141	0	0	0
> 140-180	1	2	3
181-220	2	4	6
221-260	4	6	8
261-300	6	8	10
301-350	8	10	12
351-400	10	12	14
> 400	12	14	16

\* Pacientes insulinossensíveis são aqueles idosos, magros e com insuficiência renal.

\*\* Pacientes com sensibilidade usual à insulina.

\*\*\* Pacientes em uso de corticoide, em sepse e obesos.

Adaptada de McDonnell ME, *et al.*, 2012.

### Links para consultas de protocolos disponíveis na internet

- University of Pittsburgh Medical Center (meta: 140 a 180 mg/dL): [http://inpatient.aace.com/sites/all/files/UPMC\\_140-180\\_IV\\_Insulin\\_Protocol.pdf](http://inpatient.aace.com/sites/all/files/UPMC_140-180_IV_Insulin_Protocol.pdf)
- Joslin Diabetes Center (meta: 140 a 180 mg/dL): [https://www.joslin.org/docs/Inpatient-management-of-surgical-patients-with-diabetes-\\_12-30-2015.pdf](https://www.joslin.org/docs/Inpatient-management-of-surgical-patients-with-diabetes-_12-30-2015.pdf)
- [https://www.joslin.org/Inpatient-management-of-surgical-patients-with-diabetes-\\_12-30-2015.pdf](https://www.joslin.org/Inpatient-management-of-surgical-patients-with-diabetes-_12-30-2015.pdf)
- Yale University (meta: 120 a 160 mg/dL): [http://inpatient.aace.com/sites/all/files/Yale\\_IIP\\_MICU120-160\\_2011.pdf](http://inpatient.aace.com/sites/all/files/Yale_IIP_MICU120-160_2011.pdf)

### Cirurgia em pacientes diabéticos

A população diabética é altamente exposta a procedimentos cirúrgicos. Estima-se que cerca de 50% dos pacientes diabéticos precisarão se submeter a alguma cirurgia durante a vida. A cirurgia, assim como outras formas de trauma, leva a uma descarga simpática (adrenérgica) que aumenta a secreção de hormônios contrarreguladores (hiperglicemiantes) e mediadores inflamatórios já com 2 a 4 horas após a incisão cirúrgica. Esses hormônios contrarreguladores aceleram a lipólise, a gliconeogênese hepática e o catabolismo proteico, resultando em um acúmulo de AGE que, associado à toxicidade de células beta, provoca resistência periférica à insulina e consequentes glicotoxicidade e lipotoxicidade. A presença de uma ou mais complicações relacionadas ao diabetes (retinopatia, vasculopatia, nefropatia ou neuropatia) aumenta o risco perioperatório e prolonga o tempo de hospitalização desses indivíduos, que chega a ser 30 a 50% maior do que no caso dos pacientes não diabéticos submetidos ao mesmo procedimento cirúrgico. Deve ser destacado, nos diabéticos, o risco de infecção de ferida operatória. A infecção de sítio cirúrgico é a terceira maior causa de infecção hospitalar, responsável por 14 a 17% das infecções hospitalares adquiridas. A infecção hospitalar é mais comum em pacientes



cirúrgicos, aumentando o tempo de hospitalização, a taxa de re-hospitalização e, dramaticamente, os custos emergenciais e de saúde.

### ***Pré-operatório do paciente diabético***

É necessário identificar pacientes em risco para disglucemia perioperatória e em UTI, focar na população de pacientes especiais, alertar para o perigo de episódios de hipoglicemia, mesmo que isolados ou curtos, bem como considerar técnicas para a medição de glicose e manutenção de um controle glicêmico razoável. Também se deve estabelecer uma rotina de normalização de níveis glicêmicos durante o tempo cirúrgico, que, apesar de curto – 4 a 8 horas –, é bastante dinâmico.

É fundamental, ainda, que o pré-operatório do paciente diabético seja metuculoso, pois, além do controle glicêmico adequado, deve-se procurar identificar complicações prévias desconhecidas e estabilizar aquelas já conhecidas antes de expor o indivíduo ao estresse cirúrgico. Uma das principais preocupações é a doença arterial coronariana silenciosa, bastante frequente entre os diabéticos. Além do eletrocardiograma, outros métodos mais sensíveis devem ser usados para uma avaliação cardiológica adequada. A função renal também é fundamental, principalmente quanto à administração de fluidos e insulino-terapia, pois a insuficiência renal comumente encontrada nesses casos pode levar a uma sobrecarga de volume e maior risco de hipoglicemia por aumentar a meia-vida da insulina. Investigar a presença de neuropatia autonômica é importante pela dificuldade em detectar sinais e sintomas de hipoglicemia nessas pessoas, exigindo uma monitorização mais intensa. A vasculopatia periférica deve ser investigada quando se pensa em anestesia local nesses pontos, devido ao risco de injúria vascular dificultando a cicatrização, assim como maior risco de infecção no pós-operatório. Os exames laboratoriais de rotina devem excluir anormalidades eletrolíticas, assim como hepáticas e hematológicas. Quanto mais próximo do ideal o controle glicêmico estiver, melhor.

O estudo PORTLAND evidenciou que a infusão EV no pré-operatório de submetidos a cirurgia cardíaca resultou numa redução de 60% de infecção do esterno. Além de maior risco de infecção, a hiperglicemia associada a baixa de insulina no miocárdio isquêmico, que enseja a lipólise e a betaoxidação dos ácidos graxos do músculo cardíaco, produz ATP em vez de lise da glicose (diferentemente do miocárdio sadio), bem como leva a um acúmulo de AGL e acidose láctica e aumento da demanda de oxigênio em uma situação em que já há a deficiência deste. Os efeitos tóxicos desses ácidos resultam em maior risco de arritmia e de insuficiência cardíaca por hipocontratilidade miocárdica. Outros efeitos da hiperglicemia também observados no sistema cardiovascular são aumentos da PA e da frequência cardíaca devido a maior secreção de catecolaminas.

#### *Peculiaridades no diabetes tipo 1*

No dia da cirurgia, o paciente com DM1 deve receber a dose usual de insulina intermediária, lenta ou glargina. Se ele faz uso de bomba de insulina, a dose durante a madrugada deve ser reduzida em 30%. Insulina em *bolus* só deve ser administrada durante a madrugada se a glicemia ultrapassar 200 mg/dL. Na manhã da cirurgia, ou o paciente se mantém na bomba de infusão até o momento em que esta for substituída por insulina EV, ou aplica-se uma dose de insulina glargina SC equivalente à sua necessidade diária, interrompendo a bomba de infusão de 90 minutos a 120 minutos após a administração. Caso se opte pela administração de

insulina regular em infusão contínua, a dose preconizada é de 0,02 UI/kg/hora. Não se pode esquecer que, quando se trata de cirurgia cardíaca, essa dose pode chegar a ser 5 vezes maior.

### *Peculiaridades no diabetes tipo 2*

Ao tratar DM2, a dose matinal de insulina no dia da cirurgia é 50% da dose habitual do paciente. Se este faz uso regular de hipoglicemiante oral, no dia da cirurgia a medicação não deve ser administrada e o ajuste rigoroso com insulina regular, deve ser instituído. No caso da metformina, devemos considerar a possibilidade de suspê-la 72 horas antes do procedimento, devido ao risco de acidose láctica perante estresse.

### **Transoperatório do paciente diabético**

Durante o ato cirúrgico, o DM1 requer de 1,5 a 2 UI/hora de insulina de ação rápida para cirurgias em geral; porém, em alguns casos, como transplante renal, essa necessidade chega a dobrar e, em cirurgias cardíacas, pode chegar a ser de 3 a 5 vezes maior. Mantém-se a infusão concomitante de solução glicosada, diminuindo o risco de hipoglicemia e a formação de corpos cetônicos. Naqueles em que se optou pelo controle de horário com insulina de ação rápida ou ultrarrápida (lispro, asparte ou glulisina), a glicemia capilar deve ser realizada a cada hora e, nas cirurgias cardíacas, a cada 30 minutos. Nos pacientes com DM2 em uso de hipoglicemiante oral, a dose de insulina é de, em média, 1 UI/hora, e o seguimento transoperatório deve ser semelhante ao do DM1. Quando se opta pela solução de glicose com insulina, pode-se diluir 0,5 UI de insulina de ação rápida em 500 mL de solução glicosada a 5%, resultando que cada 100 mL de solução corresponderão a 2 UI de insulina. Caso o paciente não suporte esse volume, deve-se alterar a proporção da diluição e usar a solução glicosada a 10%, expondo-o a menor volemia. Do ponto de vista fisiológico, deve-se entender que cada unidade de insulina metaboliza cerca de 8 g de glicose. Considerando que, em 100 mL de solução-padrão, se podem obter 5 g de glicose e que a produção hepática por hora é de aproximadamente 8 g de glicose, devem ser oferecidas, em média, 1,5 UI a 2 UI de insulina por hora.

### **Anestesia do paciente diabético**

A escolha do tipo de anestésico é importante, pois alguns deles, como o isoflurano, elevam a secreção do hormônio de crescimento (GH) e da glicose. Já o enflurano não demonstra nenhum efeito sobre a secreção de insulina, cortisol ou GH. Já foi citado que o halotano cursa com hiperglicemia moderada no transoperatório.

### **Pós-operatório do paciente diabético**

No pós-operatório, a monitorização com glicemia capilar deve permanecer de a cada hora até que haja a estabilização dos níveis glicêmicos, espaçando para a cada 4 horas, retornando em seguida para o esquema habitual. Ao chegar esse momento, deve-se observar se o paciente realmente necessitará da dose ambulatorial, pois fatores como dieta hospitalar podem subestimar as suas necessidades calóricas. Além disso, outros pontos devem ser considerados, como controle insatisfatório pré-internação e estresse cirúrgico, que podem ainda não estar totalmente superados. Diante disso, talvez o melhor parâmetro seja a dose de 24 horas pré-operatória, solicitada pelo indivíduo já em ambiente hospitalar.

A dose necessária de insulina de ação longa ou intermediária, em geral, corresponde à metade da dose de que o paciente necessitou nas últimas 24 horas. Se ele recebeu insulina de ação intermediária 2 vezes ao dia, devem ser administrados dois terços da dose pela manhã e um terço à noite. A glargina, insulina de longa ação, é uma boa opção para dar cobertura às necessidades basais do paciente por ter 24 horas de ação basal sem picos, expondo-o a menor risco de hipoglicemia, tão temida nessa fase. Já para os que faziam uso de hipoglicemiantes orais, assim que restabelecida a dieta e obtido um controle adequado, os medicamentos devem ser reintroduzidos. Uma consulta com o endocrinologista deve ser agendada para 2 semanas após a alta hospitalar, dando-se continuidade ao tratamento.

## Conclusões

A hiperglicemia aguda, tanto em pacientes diabéticos como em não diabéticos, constitui um fator de agravo durante o internamento hospitalar, em ambiente de ITI ou de enfermaria. A utilização da insulina para reduzir os níveis glicêmicos, respeitando a propriedade de cada paciente, deve ser estimulada. Beneficiam-se do uso da insulina pacientes cardíacos em síndrome coronariana aguda, cirúrgicos cardíacos ou não, principalmente com complicações infecciosas. A hiperglicemia é um fator de aumento da morbimortalidade. Esquemas de controle com glicemia capilar devem ser instituídos, e o treinamento de equipe multidisciplinar baseado em protocolos deve ser realizado para evitar hipoglicemias no ambiente hospitalar.

---

## Bibliografia recomendada

1. Abuannadi M1, Kosiborod M, Riggs L, House JA, Hamburg MS, Kennedy KF, et al. Management of hyperglycemia with the administration of intravenous exenatide to patients in the cardiac intensive care unit. *Endocr Pract.* 2013;19(1):81-90.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2008. *Diabetes Care.* 2008;31 Suppl 1:S12-54.
3. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008;358(2):125-39.
4. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and increased risk of myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet.* 2000;355(9206):773-8.
5. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke.* 2001;32(10):2426-32.
6. Furnary AP. Insulin infusion for cardiac surgery patients with diabetes: a call to reason. *Endoc Pract.* 2002;8:71-2.
7. Furnary AP, Chaugle H, Zerr KJ. Postoperative hyperglycemia prolongs length of stay in diabetic CABG patients. *Circulation.* 2000;102(#18):II-556.
8. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg.* 1999;67(2):352-60; discussion 360-2.
9. Glistler BC, Vigersky RA. Perioperative management of type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32(2):411-36.
10. Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WH, Brancati FL. Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22(9):1408-14.
11. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Mallhotra A, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ.* 2009;180(8):821-7.

12. Krebs J. Diabetes is still unrecognized in the 1990's: aspects of a hospital audit. *N Z Med J.* 2000;113(1103):42.
13. Krinsley JS. Effects of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(8):992-1000.
14. Latham R, Lancaster AD, Covington JF, Pirolo JS, Thomas CS Jr. The association of diabetes and glucose control with surgical-site infections among cardiothoracic surgery patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22(10):607-12.
15. Liu YQ, Jettton TL, Leaky JL. beta-Cell adaptation to insulin resistance. Increased pyruvate carboxylase and malate-pyruvate shuttle activity in islets of nondiabetic Zucker fatty rats. *J Biol Chem.* 2002;277(42):39163-8.
16. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation.* 1999;99(20):2626-32.
17. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J.* 2005;26(7):650-61.
18. Maree SM. Intraoperative management of the patient with diabetes mellitus. 3. Endocrine system. *AANA J.* 1982;50(4):382-92.
19. McDonnell ME, Umpierrez GE. Insulin therapy for the management of hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41(1):175-201.
20. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Mélot C, Annane D, Groeneveld J, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med.* 2009;35(10):1738-48.
21. Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B, Scherer P, Plum F. Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diagnosis of diabetes mellitus. *Am J Med.* 1983;74(4):540-4.
22. Sociedade Brasileira de Diabetes. Posicionamento Oficial SBD nº 03/2015. Controle da glicemia no paciente hospitalizado.
23. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: An independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):978-82.
24. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care.* 2011;34(2):256-61.
25. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). *Diabetes Care.* 2007;30(9):2181-6.
26. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):16-38.
27. Undas AI, Wiek I, Stépien L, Zmudka K, Tracz W. Hyperglycemia is associated with enhanced thrombin formation, platelet activation, and fibrin clot resistance to lysis in patients with acute coronary syndrome. *Diabetes Care.* 2008;31(8):1590-5.
28. Unger RH, Foster DW. Diabetes Mellitus. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology.* 9th ed. Philadelphia: Saunders; 1998. pp. 973-1060.
29. Van den Berghe G, Wimmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006;354(5):449-61.
30. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1359-67.
31. Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V, Starr A. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(2):356-61.

2019 © Clannad Editora Científica. Todos os direitos reservados.



# DIABETES MELLITUS

## UMA ABORDAGEM CARDIOVASCULAR

**Diabetes mellitus: uma abordagem cardiovascular** é uma obra atualizada de referência interdisciplinar para consulta prática, abrangente e didática, focada nos complexos desafios que envolvem o paciente com diabetes *mellitus* no contexto das doenças cardiovasculares.

Em 31 capítulos, são discutidos aspectos envolvendo pacientes diabéticos pertinentes à hipertensão arterial, dislipidemia, eventos coronarianos, mecanismos das complicações macrovasculares, revascularização miocárdica, cardiomiopatia diabética, bem como estudos clínicos de segurança e eficácia dos novos antidiabéticos.