ISSN 1517-6428

Diabetes Clínica

REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

Impresso Especial
9912171802 DR/SPM
ANAD
CORREIOS

Apoio:

SUA SAÚDE É A NOSSA META

Conselho de Secretários Municipais
de Saúde do Estado de São Paulo
"Dr. Sabastião de Moraes"
Fundado em março de 1988

5

DESTAQUES:

Declaração de Consenso AACE* e ADA* sobre o Controle Glicêmico de Pacientes Hospitalizados 314

Pré-Diabetes, Diabetes e Doença Cardiovascular: Compreendendo a Hiperglicemia 334

69º Congresso ADA – New Orleans, Jun 2009 Diagnóstico de Diabetes com Teste A1c 336

69º Congresso ADA – New Orleans, Jun 2009 Nova droga contra diabetes também pode interromper eventos cardiovasculares 337

Ainda não há "culpado" pelo excesso de mortalidade devido a controle glicêmico rigoroso 341

Rosiglitazona aumenta risco de insuficiência cardíaca, mas não aumenta mortalidade 344

Alad 2009: Guias y consensos de diabetes en America Latina 352

www.anad.org.br

Nova apresentação

Galvus™ Met

vildagliptina+metformina

Ação sinérgica.
Potência ampliada.[1,3]

Agora, eficácia e segurança combinam com praticidade.

Galvus™Met em comprimido único.[2]

- Mesma eficácia e segurança de Galvus™Met Combi-Pack[1,3,4]
- Nova apresentação de 50 mg/1000 mg

Nova posologia

1 comprimido pela manhã

+

1 comprimido à noite

Galvus™Met 50 mg/500 mg

Galvus™Met 50 mg/850 mg

Caixas com 56 comprimidos

Contraindicações: Vildagliptina: hipersensibilidade à Vildagliptina ou a qualquer um dos excipientes. **Metformina:** contraindicada em pacientes com doença renal. **Interações medicamentosas: Vildagliptina:** não houve interação medicamentosa relevante. **Metformina:** pode causar interação quando coadministrada com fármacos catiônicos de eliminação renal.

Referência Bibliográfica: 1. Halimi S, Sxhweizer A, Minic B, Foley J, Dejager S. Combination treatment in the management of T2DM: focus on vildagliptin and metformin as a single tablet. Vasc Health Risk Manag 2008; 4(3): 481-492. **2.** Bula GalvusTM Met.**3.** Bosi E, Dotta F, Jia Y, Goodman M. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes mellitus. Diab Obes Metabol 2009; epub ahead. **4.** He Y-L, Paladini S, Sabia H, Campestrini J, Zhang Y, Leon S, Ligueros-Saylan M, Jarugula V. Bioequivalence of vildagliptin/metformina fixed-dose combination tablets and a free combination of vildagliptin and metformina in healthy subjects. Inter J Clin Pharmacol Ther 2008; 46(5): 259-267.

GALVUS™ MET vildagliptina + cloridrato de metformina. **Formas farmacêuticas e apresentações –** Comprimidos revestidos – via oral. Galvus Met 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg ou 50 mg/1.000 mg – embalagens contendo 56 comprimidos revestidos. **Indicações – GALVUS™ MET** é indicado como adjuvante à dieta e ao exercício para melhorar o controle glicêmico em pacientes com *v* tipo 2, cujo diabetes não esteja adequadamente controlado com cloridrato de metformina ou vildagliptina sozinhos ou com a combinação de vildagliptina e cloridrato de metformina em comprimidos separados. **Posologia –** Dose inicial para pacientes controlados inadequadamente com vildagliptina em monoterapia: 50 mg/500 mg, duas vezes ao dia titulado gradualmente após avaliação da resposta terapêutica. A dose inicial para pacientes controlados inadequadamente com cloridrato de metformina em monoterapia ou terapia combinada de vildagliptina mais cloridrato de metformina em comprimidos separados: 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg ou 50 mg/1000 mg, uma ou duas vezes ao dia. Deve ser administrado com as refeições. Dose máxima diária para vildagliptina: 100 mg. **Contraindicações –** Hipersensibilidade conhecida à vildagliptina, ao cloridrato de metformina ou a qualquer um dos excipientes, doença renal, insuficiência cardíaca congestiva, acidose metabólica aguda ou crônica incluindo cetoacidose diabética com ou sem coma. **Precauções/Advertências –** Risco de acidose láctica, monitoramento da função renal, cautela com o uso concomitante de medicações que possam afetar a função renal ou a disponibilidade do cloridrato de metformina. Deve ser temporariamente descontinuado em pacientes com hipoxiemia e que se submeterão a estudos radiológicos com administração intravascular de contrastes iodados ou procedimentos cirúrgicos. Deve-se evitar ingestão excessiva de álcool. Não é recomendado a pacientes com insuficiência hepática incluindo pacientes com ALT ou AST >2.5x o limite superior da normalidade antes do ínicio do tratamento. Monitorização hepática deve ser realizada antes do início do tratamento, em intervalos de três meses durante o primeiro ano e a partir daí periodicamente. Interromper definitivamente o tratamento com Galvus Met caso ocorra um aumento persistente da AST ou ALT ≥ a 3x o limite superior de normalidade. O uso de metformina pode ocasionar risco de hipovitaminose B_{12}. Não deve ser utilizado em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1. Deve somente ser utilizado em pacientes idosos com função renal normal. Não é recomendado à pacientes pediátricos. **Gravidez:** não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que os benefícios à mãe sejam superiores aos riscos potenciais ao feto. **Lactação:** não deve ser utilizado durante a lactação. **Interações –** vildagliptina: baixo potencial para interações com fármacos. Não foi observada nenhuma interação de relevância clínica na coadministração da vildagliptina com outros antidiabéticos orais (glibenclamida, pioglitazona, cloridrato de metformina), anlodipino, digoxina, ramipril, sinvastatina, valsartana ou varfarina. cloridrato de metformina: interação com furosemida, nifedipino, fármacos catiônicos, fármacos com tendência a produzir hipoglicemia, álcool. **Reações adversas –** vildagliptina em monoterapia – Comum: vertigem. Incomum: cefaleia, constipação, edema periférico. Casos raros: angioedema, disfunção hepática, (incluindo hepatite). metformina em monoterapia – Muito comum: náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, perda do apetite. Comum: gosto metálico. Muito Rara: diminuição da absorção de vitamina B_{12}, acidose lática, anormalidades no teste da função hepática, hepatite, reações cutâneas como eritema, prurido e urticária. Outros efeitos com a combinação de vildagliptina e cloridrato de metformina – comum: cefaleia, tremor e vertigem. USO ADULTO. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. *REG MS nº 1.0068.1052. Informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação ao Departamento Médico da Novartis.*

Produzido em Maio/09

SIC
SERVIÇO DE INFORMAÇÕES AO CLIENTE
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com

Novartis Biociências S.A.
www.novartis.com.br

NOVARTIS

Diabetes Clínica

REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES, OBESIDADE E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

Vol. 13 | nº 05 | 2009

Índice

Editorial 313

Diretrizes 314

Declaração de Consenso AACE* e ADA* sobre o Controle Glicêmico de Pacientes Hospitalizados 314

Resumos 331

Poucos estudos apóiam combinação de drogas na redução do colesterol 331

Risco de Diabetes Ligado à Proteína de Hormônio Sexual 332

Pré-Diabetes, Diabetes e Doença Cardiovascular: Compreendendo a Hiperglicemia 334

Porque o clínico geral não prescreve medicação para redução de lipídeos aos pacientes diabéticos: um estudo qualitativo 335

69º Congresso ADA – New Orleans, Jun 2009 Diagnóstico de Diabetes com Teste A1c 336

69º Congresso ADA – New Orleans, Jun 2009 Nova droga contra diabetes também pode interromper eventos cardiovasculares 337

Fenofibrato diminui risco de amputação relacionada ao diabetes 339

ADA: Impacto da Mortalidade do Controle Glicêmico Intensivo 340

Ainda não há "culpado" pelo excesso de mortalidade devido ao controle glicêmico rigoroso 341

Medidas do metabolismo glicêmico podem prever o diabetes com anos de antecedência 343

Rosiglitazona aumenta risco de insuficiência cardíaca, mas não aumenta mortalidade 344

Metabolismo da glicose e risco para Mal de Alzheimer e demência: estudo baseado em follow-up de 12 anos em população de idosos 346

Encaminhamento para verificação laboratorial de diabetes neonatal em 3 paises da Europa com pelo menos 1 em 260.000 nascimentos 346

Diferenças étnicas no progresso natural da nefropatia em pacientes da Nova Zelândia portadores de diabetes: taxa de internação hospitalar por complicações renais e incidência de insuficiência renal de estágio final e falência renal 350

Comunicado Roche 351

Comunicados ALAD 2009: GUIAS Y CONSENSOS DE DIABETES EN AMERICA LATINA 352

Produtos e Novidades 354

Saúde na Imprensa 358

Pioneirismo em nanotecnologia 358

Reprogramadas, células de pele fabricam insulina 358

Muito além da sonolência 359

Diabéticos não sabem como usar produtos diet e light, indica pesquisa 362

Proteína do intestino pode ajudar no combate ao diabetes, diz pesquisa 362

Pesquisa genética abre novas possibilidades contra diabetes 362

Contra a cegueira 363

Artigos Originais 366

Diagnóstico e Acompanhamento Nutricional do Diabetes Relacionado à Fibrose Cística 366

Normas de publicação 372

Calendário de eventos 2009/2010 374

Diabetes Clínica

REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES, OBESIDADE E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

ISSN 1517-6428

Diabetes Clínica é uma revista multidisciplinar sobre os aspectos médicos e multiprofissionais do diabetes, bem como da obesidade e dos distúrbios associados. Para os especialistas, Diabetes Clínica é um veículo de informação e formação continuada sobre o conhecimento científico da doença e a atualidade da prática clínica no seu tratamento. Diabetes Clínica edita artigos selecionados por seu editor científico, por seu conselho consultivo e profissionais de reconhecidos saber na área. O objetivo da revista é favorecer a discussão interdisciplinar em todas as questões relativas à diabetologia, bem como, através de suas diferentes sessões idealizadas por seu editor científico, informar de maneira rápida, atual e sintética, os múltiplos aspectos dos estudos em diabetes.

Editor Científico:
Professor Doutor Fadlo Fraige Filho, presidente da FENAD e ANAD, Professor Titular de Endocrinologia da Faculdade de Medicina do ABC

Diretora Comercial:
Prof.ª Lílian Fanny de Castilho

Conselho Consultivo:
Prof. Dr. Adolpho Milech
Prof. Dr. Airton Golbert
Dra. Alcina Vinhais Bittencourt
Dr. Amélio F.G. Matos
Prof. Dr. Antônio Carlos Lerário
Prof. Dr. Arual Augusto da Costa
Prof. Dr. Balduíno Tschiedel
Dr. Celso Amoedo
Prof. Dr. Edgar d'Avilla Niclewicz
Prof. Dr. Freddy Goldberg Eliaschewitz
Prof.ª Dra. Geisa Macedo
Dr. Gustavo Caldas
Prof.ª Dra. Hermelinda Pedrosa
Prof. Dr. João Roberto de Sá
Prof. Dr. José Egídio Paulo de Oliveira
Dr. Juan José Gagliardino
Dr. Laércio Joel Franco
Prof. Dr. Laerte damasceno
Prof. Dr. Leão Zagury
Prof. Dr. Levimar Rocha Araújo
Prof. Dr. Luís Henrique Paschoal
Prof. Dr. Marcos Antônio G. de S. Pinto
Prof. Dr. Marcos Tambascia
Dra. Maria Tereza Zanella
Prof. Dr. Mário José Saad
Dra. Mauren G. Papadopol
Prof. Dr. Mauro Sancovski
Prof. Dr. Maximino Ruiz
Dr. Miguel Issa
Prof. Dr. Nairo Sumita
Prof. Dr. Nelson Rassi
Prof. Dr. Orsine Valente
Prof. Dr. Paulo Henrique Morales
Dr. Raimundo Sotero de Menezes Filho
Prof.ª Dra. Reine Marie Chaves
Prof. Dr. Roberto tadeu Barcellos Betti
Prof. Dr. Ruy Lira
Prof. Dr. Saulo Cavalcanti da Silva
Prof. Dr. Sérgio Atala Dib
Prof. Dr. Simão Augusto Lottemberg
Dr. Walmir Ferreira Coutinho

Multiprofissionais
Dr. Alexandre Fraige
Dra. Ana Mirian Gebara
Dr. Walmyr Ribeiro de Melo
Profª. Dra. Enfermeira Odete Oliveira
Profª. Dra Enfermeira Sônia Aurora Grossi
Enfermeira Paula Pascali
Prof. Ed. Física Cláudio Cancelliéri
Prof. Ed. Física William Komatsu
Nut. Sônia Tucunduva Philippi

Apoios:
IDF – International Diabetes Federation
SACA - South And Central America
FMABC – Faculdade de Medicina do ABC
FENAD – Federação Nacional das Associações de Diabéticos
ANAD – Associação Nacional de Assistência ao Diabético
COSEMS-SP – Conselho das Secretarias Municipais de Saúde – São Paulo

FENAD e ANAD
Rua Eça de Queiroz, 198 – Vila Mariana
Cep: 04.011-031 - São Paulo – SP
Tel.: (11) 5572-6559/Fax: (11) 5549-6704
Site: www.anad.org.br
E-mail: anad@anad.org.br

Revista Diabetes Clínica
Publicação Bimestral da ANAD
ISSN 1517-6428
Tiragem: 6 mil exemplares

Atendimento ao Assinante e Endereço para Correspondência:
Rua Eça de Queiroz, 198 – Vila Mariana
Cep: 04.011-031 - São Paulo – SP
Tel.: (11) 5572-6559
E-mail: mkt@anad.org.br
Segunda a Sexta das 9 às 17 hrs

Assistente de Marketing:
Bruna Pelligotti
E-mail: mkt@anad.org.br

Revisão médica:
Equipe Médica de Pós Graduandos em Endocrinologia do Hospital Beneficência Portuguesa

Tradução e Revisão:
Profª Eloisa Hashimoto

Projeto gráfico/Editoração:
Roni Chira Tel: (11) 3326-7412

Impressão e Acabamento:
WT Indústria Gráfica Ltda
Tel.: (11) 3966-4719

I.P. (Informação Publicitária) Todas as informações publicitárias são de total responsabilidade dos anunciantes. Copyright © ANAD - Associação Nacional de Assistência ao Diabético. Nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida, arquivada ou distribuída por qualquer meio eletrônico, mecânico, digital, fotocópia ou outro, sem a permissão por escrito do proprietário do copyright, ANAD. A editora não assume qualquer responsabilidade por eventuais prejuízos a pessoas ou propriedades ligadas à confiabilidade dos produtos, métodos, instruções ou idéias expostas no material publicado. Em razão do rápido avanço das ciências médicas, a editora recomenda que uma verificação independente do diagnóstico e doses dos medicamentos seja realizada. Apesar de todo o material publicitário estar de acordo com os padrões de ética médica, sua inserção na revistas não é uma garantia ou endosso da qualidade ou do valor do produto ou das asserções de seu fabricante. Os textos assinados são de total responsabilidade de seus respectivos autores.

Editorial

NOVOS CONCEITOS DO CONTROLE GLICÊMICO HOSPITALAR - Congresso ADA – AAEC – Junho 2009

- Após a publicação do estudo ACCORD em 2008 e do estudo NICE SUGAR, em março deste ano, ficou uma dúvida sobre o controle restrito e intensivo das glicemias dos pacientes diabéticos internados nas UTIs.

Ficou evidente que um maior controle intensivo leva ao aumento das hipoglicemias severas < 40 mg/dl, aumentando a taxa de mortalidade nesses pacientes, principalmente considerando-se que a maioria está sob sedação, entubada ou em recuperação pós-anestésica e pós-operatória.

Assim, em junho deste ano, durante o 69º Congresso da ADA, em New Orleans, com publicação concomitante no Endocrine Practice (Vol. 4, Jun 2009) foram divulgadas as principais diretrizes do Consenso entre as duas entidades ADA e AAEC, que resumimos abaixo para os nossos leitores:

- **Declaração do Consenso AACE/ADA**
- **Resumo das Recomendações:**

I - Pacientes Críticos:

- A insulinoterapia deve ser iniciada quando o nível glicêmico atingir **180 mg/dl.**
- Uma vez iniciada a insulinoterapia, recomenda-se faixa glicêmica entre **140 e 180 mg/dl.**
- A **infusão IV** é o método preferido para controle glicêmico em pacientes criticamente doentes .
- Recomenda-se o uso de protocolos de infusão de insulina seguros e eficazes, e com **baixa taxa de ocorrência de hipoglicemia.**

II - Pacientes Não-Críticos:

- A meta glicêmica pré-prandial deve ser **< 140 mg/dl** , com valores glicêmicos randômicos **<180** mg/dl.
  - Metas mais rigorosas são indicadas para pacientes com controle prévio glicêmico intensivo;
  - Metas **menos rigorosas** estão indicadas para pacientes com comorbidades, graves ou pacientes terminais.
- A administração da **insulina subcutânea basal – bolus é o método mais indicado** para atingir e manter o controle glicêmico.

III - Segurança:

- Os principais problemas são: **sub-tratamento e sobre- tratamento.**
- É essencial a **educação** dos funcionários do hospital envolvidos no tratamento do paciente.
- Recomenda-se precaução na interpretação dos resultados de glicosímetros em pacientes com anemia, policitemia ou hipoperfusão.
- É necessário haver apoio financeiro da administração do hospital na promoção do uso de sistemas racionais para o controle glicêmico do paciente hospitalizado.
  - Não se recomenda Terapia prolongada de *SSI* (Insulina por *Sliding Scale – escalas de glicemia*) como **regime único.**
  - Agentes anti-hiperglicêmicos não-insulínicos **não são indicados** para a maioria dos pacientes hospitalizados com hiperglicemia.
  - Avaliação clínica e avaliação contínua para tomada de decisão de rotina no tratamento da hiperglicemia.

Como observamos, os critérios dos controles glicêmicos foram revistos, agora com maior flexibilidade, bem como níveis maiores, principalmente para pacientes críticos onde ficou demonstrado que as hipoglicemias severas aumentaram a mortalidade.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Fadlo Fraige Filho
Presidente

Declaração de Consenso AACE* e ADA* sobre o Controle Glicêmico de Pacientes Hospitalizados

Dr. E. Moghissi FACP, FACE[1]; Dra. M. Korytkowski[2]; M. DiNardo CRNP CDE[3]; Dr. D. Einhorn FACP, FACE[4]; Dr.R. Hellman FACP, FACE[5]; Dr. Irl Hirsch[6]; Dr. S. Inzucchi[7]; Dr. F. Ismail-Beigi, PhD[8]; Dr. M. Sue Kirkman[9]; Dr. G. Umpierrez, FACP, FACE[10]

FONTE: © 2009 Este relatório está sendo publicado simultâneamente na "Endocrine Practice" e "Diabetes Care" pela **"American Association of Clinical Endocrinologists - AACE" (www.aace.com)** *e pela* **"American Diabetes Association - ADA" (www.diabetes.org).**

Abreviações:

AACE *American Association of Clinical Endocrinologists,* ***ACE*** *American College of Endocrinology,* ***ADA*** *American Diabetes Association,* ***AMI*** *Acute Myocardial Infarction* **(IAM – Infarto Agudo do Miocárdio)** ***BG*** *Blood Glucose* **(Glicemia),** ***DIGAMI*** *Diabetes and Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction,* ***ICUs*** *Intense Care Units* **(UTI – Unidade ou Centro de Tratamento Intensivo)**, ***IV*** *Intravenous* **(IV _ Intravenoso)**, ***LOS*** *Length of Stay* **(PI – Período de Internação)** ***NICE-SUGAR*** *Normoglycemia in Intensive Care Evaluation – Survival Using Glucose Algorithm Regulation,* ***POC*** *Point –of-care,* ***RCTs*** *Randomized Controlled Trials* **(PCR – Pesquisa Clínica Randômica)**, ***SSI*** *Sliding Scale Insulin*

PARTE 1 - Introdução

Os pacientes portadores de diabetes estão mais propensos a serem hospitalizados e com tempo de internação mais longa do que os não diabéticos.

Uma pesquisa recente estima que 22% dos dias de internação sejam com pacientes portadores de diabetes e que o tratamento hospitalar seja responsável pela metade do total das despesas médicas dos EUA, montante este que foi de US$ 174 bilhões de dólares com o diabetes. (1)

Essas descobertas são conseqüência da contínua expansão da epidemia do Diabetes Tipo 2 (DM2) em todo o mundo. Somente nos EUA há aproximadamente 1,6 milhões de novos casos anualmente, com uma prevalência total de 23,6 milhões de pessoas (7,8% da população com ¼ de casos permanecendo não-diagnosticados), considerando-se ainda um adicional de 57 milhões de adultos norte-americanos com risco para DM2 (2). Apesar de não serem conhecidos os custos relacionados ao stress da hiperglicemia, estes custos são consideráveis face a um prognóstico deficiente nesses pacientes. (3-6)

Há evidência observacional substancial ligando a hiperglicemia em pacientes hospitalizados (com ou sem diabetes) a resultados pobres. Os estudos de coorte, bem como algumas **p**esquisas clínicas **r**andômicas **c**ontroladas (PRC) sugeriram que o tratamento intensivo da hiperglicemia melhora os resultados hospitalares. (5-8)

Em 2004, esta evidência levou o "American College of Endocrinology" – **ACE** e a "American Association of Clinical Endocrinologists" – **AACE**, com colaboração da "American Diabetes Association" – **ADA** e de outras organizações médicas, a desenvolverem recomendações para o tratamento de pacientes hospitalizados com hiperglicemia. (9) Em 2005 a **ADA** complementou as recomendações para o tratamento da hiperglicemia nos hospitais em seu anuário de tratamento "Standards of Medical Care". (10)

As recomendações da **ACE** e da **ADA**, geralmente endossam o controle glicêmico rígido nas unidades de tratamento intensivo. Para pacientes de clínica geral e das unidades cirúrgicas onde faltava evidência da PCR com relação às metas de tratamento, foram recomendadas metas glicêmicas semelhantes àquelas indicadas aos pacientes ambulatoriais. (9, 10)

Em 2006 a **ACE** e a **ADA** se uniram em uma ação conjunta chamada "***Call to Action***" para o controle glicêmico de pacientes hospitalizados. (11)

Tais esforços contribuíram para um movimento nacional, crescente, de controle da hiperglicemia em pacientes hospitalizados, como medida de qualidade de tratamento.

Apesar de a hiperglicemia estar associada a resultados adversos, a intervenção para normalizar a glicemia levou a resultados pouco consistentes.

De fato, pesquisas recentes feitas com pacientes criticamente doentes não mostraram uma melhora significativa da mortalidade com o controle glicêmico intensivo (12,13), nem apresentaram redução no risco de mortalidade. (14)

Ademais, essas PRCs apresentaram risco de hipoglicemia grave resultante desses esforços. Tais resultados contribuíram para uma confusão entre as metas glicê-

micas específicas, e os meios para atingi-las em pacientes com estado de saúde crítico e não-crítico. (12-17)

O reconhecimento da importância do controle glicêmico no tratamento contínuo fez com que a **AACE** e a **ADA** unissem forças para elaborar esta declaração de consenso sobre o controle glicêmico de pacientes hospitalizados.

O principal objetivo foi identificar metas glicêmicas **razoáveis, atingíveis** e **seguras**, bem como descrever protocolos, procedimentos e melhora do sistema para facilitar sua implementação.

Este documento é direcionado aos profissionais da saúde, administradores hospitalares, gestores e outros agentes envolvidos no desenvolvimento do controle da hiperglicemia em hospitais.

Os membros do painel do consenso revisaram cuidadosamente a maior parte de toda literatura atual e colocaram as seguintes questões:

1. Um melhor controle glicêmico melhoraria também resultados clínicos de pacientes com hiperglicemia?
2. Quais metas glicêmicas podem ser recomendadas para diferentes populações?
3. Quais opções de tratamento estão disponíveis para atingir com segurança e eficácia metas glicêmicas ótimas em situações clínicas específicas?
4. O controle da hiperglicemia do paciente hospitalizado representa uma preocupação com segurança?
5. Quais sistemas necessitam estar organizados para que estas recomendações se concretizem?
6. O tratamento do paciente hiperglicêmico internado oferece custo-benefício?
7. Quais são as estratégias ótimas de transição para tratamento de paciente ambulatorial?
8. Quais são as áreas para pesquisas futuras?

Questão 1: Um melhor controle glicêmico melhoraria também os resultados clínicos de pacientes com hiperglicemia?

A hiperglicemia em pacientes hospitalizados, independentemente da causa, está associada de forma inequívoca a resultados adversos (5, 6, 18-25). A hiperglicemia acomete pacientes com diabetes sabida ou não diagnosticada, ocorre durante uma doença aguda naqueles indivíduos com prévia tolerância normal à glicose (o chamado “stress hiperglicêmico”). (8,26)

Alguns estudos, mas não todos, demonstraram que a intervenção dirigida para a redução dos níveis glicêmicos resultou em melhora. (5, 18, 25)

Diversas pesquisas clínicas recentes feitas com pacientes criticamente doentes, relataram não haver nenhuma redução na mortalidade do grupo submetido a tratamento intensivo com meta euglicêmica próxima, versus meta glicêmica de controle convencional (<180 mg/dl; <10,0 mmol/l).

São preocupantes os relatórios sobre as altas taxas de hipoglicemia e mesmo de mortalidade aumentada (14), resultantes de controle glicêmico intensivo (12-14, 16, 27, 28). Esta diversidade de resultados pode ser atribuída a vários fatores, incluindo diferença nos protocolos do tratamento de insulina intravenosa e sua implementação, metas glicêmicas, população de pacientes, métodos de monitoramento glicêmico e ajuste da insulina. (12,29)

A seção a seguir aborda, primeiramente, os resultados de estudos recentes com desenho de PCR que investigou os resultados do paciente com protocolos de metas próximas à normalização glicêmica.

Para maiores detalhes de estudos anteriores que apóiam o controle glicêmico dos pacientes hospitalizados (9), recomendamos que leiam a Declaração de Posicionamento da ACE (11) e a Declaração de Consenso da ACE/ADA (8).

Dados obtidos de Unidades Cirúrgicas e de Centros de Tratamento Intensivo

Estudos observacionais documentaram que a hiperglicemia após procedimentos cirúrgicos cardiotorácicos, está associada a taxas mais elevadas (aproximadamente o dobro) de infecção da incisão. (20,30)

As intervenções para redução da hiperglicemia neste ambiente com terapia de infusão de insulina, diminuíram as taxas de infecção (19,21,31) e a mortalidade cardíaca relativa, em comparação aos indivíduos de controle histórico. (5,32)

Os resultados de diversas PCRs feitas em pacientes criticamente doentes em UTIs e centros cirúrgicos encontram-se resumidos na Tabela 1: (5, 13, 14, 16, 27, 28, 33, 36)

A terapia intensiva de insulina com metas glicêmicas de 80 a 110 mg/dl em pacientes de UTI de cirurgia primária, resultou em uma diminuição significativa na morbidade e na mortalidade. Entretanto, a implementação de um protocolo idêntico em 1.200 pacientes de UTI médica elaborado pelos mesmos investigadores, na mesma instituição, diminuiu a morbidade, mas não reduziu a mortalidade (5).

Tabela 1- Dados resumidos de pesquisas controladas randômicas selecionadas de terapia intensiva de insulina em pacientes criticamente doentes (>200 pacientes randômicos)[a]

			Meta Glicêmica mg/dl (mmol/l)		Meta glicêmica atingida [b] Mg/dl (mmol/l)		Resultado Primário	Taxa de desfecho				Odds Ratio [c]
Pesquisa	N	Local	Intensiva	Convenc.	Intensiva	Con-venc.		Intensiva	Convenc.	ARR[c]	RRR[c]	95% CI
DIGAMI 1995	620	CCU (AMI)	126-196 (7-10,9)	Tratamento normal	173 (9,6)	211 (11,7)	Mortalida-de1 ano	18,6%	26,1%	7,5%	d	
Van den Berghe et al, 2001	1548	SICU	80-110 (4,4-6,1)	180-200 (10-11)	103 (5,7)	153 (8,5)	Mortalidade UTI	4,6%	8,0%	3,4%		d
DIGAMI 2, 2005	1253	CCU (AMI)	126-180 (7-10) Grupo1&2	Tratamento normal (grupo 3)	164 (9,1)	180 (10)	Mortalidade 2 anos	Grupo 1 23,4% Grupo 2 21,2%	Grupo 3 17,9%	----[e]	----[e]	NR
Van den Berghe et al, 2006	1200	MICU	80-110 (4,4-6,1)	180-200 (10-11)	111 (6,2)	153 (8,5)	Mortalidade Hospitalar	37,3%	40,0%	2,7%	7,0%	0,94e (0,84-1,06)
HI-5, 2006	240	CCU (AMI) (GIK)	72-180 (4-10)	Tratamento normal <288(<16)	149 (8,3)	162 (9)	Mortalidade 6 meses	7,9%	6,1%	-1,8%e	e	NR
Glu Control,[f] 2007	1101	UTI	80-110 (4,4-6,1)	140-180 (7,8-10)	118 (6,5)	144 (8)	Mortalidade UTI	16,7%	15,2%	-1,5%		1,10e (0,84-1,44)
Gandhi et al, 2007	399	Sala de Cirurgia	80-110 (4,4-6,1)	<200(<11)	114(6,3)	157(8,7)	Composto [g]	44%	46%	2%		1,0e (),81,2)
VISEP, 2008	537[h]	UTI	80-110 (4,4-6,1)	180-200 (10-11)	112 (6,2)	151 (8,4)	Mortalidade 28 dias	24,7%	26,0%	1,3%		0,89ei (0,58-1,38)
De La Rosa et al [f], 2008	504	SICU MICU	80-110 (4,4-6,1)	180-200 (10-11)	117 (6,5)	148 (8,2)	Mortalidade 28 dias	36,6%	32,4%	-4,2%e	e	NR
NICE-SUGAR, 2009	6104	UTI	81-108 (4,5-6)	≤180 (≤10)	115 (6,4)	145 (8,0)	Mortalidade 3 meses	27,5%	24,9%	-2,6%		1,14d (1,02-1,28)

Legenda da Tabela:

AMI – Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)
ARR – Redução de Risco Absoluto (RRA)
CCU – Unidade de Tratamento Coronariano (UTC)
CI – Intervalo de Confiança (IC)
GIK – Glicose-Insulina-Potássio (GIP)
ICU – Unidade de Tratamento Intensivo (misto) (UTI)
MICU – Unidade médica de Tratamento Intensivo (UMTI)
NR – Não Relatado (NR)
RRR – Redução de Risco Relativo (RRR)
SICU – Unidade Cirúrgica de Tratamento Intensivo (UCTI)

(b) Média das concentrações glicêmicas matinais (exceto para GluControl, que relatou média total das concentrações glicêmicas
(c) Grupo Intensivo versus Grupo Convencional
(d) P < .05
(e) Não significativo (P > .05)
(f) Somente Resumo foi apresentado
(g) Composto: óbito, infecção do esterno, ventilação prolongada, arritmias cardíacas, AVC e insuficiência renal em 30 dias
(h) Somente pacientes com sepsis
(Dados do Dr. Frank Brunkhorst)

Observou-se um aumento seis vezes maior nos eventos hipoglicêmicos graves (Glicemia <40 mg/dl [2,2 mmol/l]) no grupo de tratamento intensivo (18,7% versus 3,1%), sendo que a hipoglicemia foi identificada como um fator de risco independente para mortalidade (16).

O Estudo VISEP (*Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis*) não relatou nenhuma diminuição na mortalidade, mas relatou taxas mais elevadas de hipoglicemia grave nos pacientes sob terapia intensiva de insulina (17% versus 4,1%; P<,001) (13). A hipoglicemia, nível glicêmico <40 mg/dl (<2,2 mmol/l), foi definida como fator de risco independente para mortalidade (risco relativo 2,2 no dia 28; 95% intervalo de confiança, 1,6 a 3,0) (Dr. Frank Brunkhorst, 2009).

Da mesma forma, o controle glicêmico feito em UTI mista, médica e cirúrgica, não apresentou diminuição na morbidade ou mortalidade, enquanto a taxa de hipoglicemia aumentou 5 vezes (28).

O estudo NICE-SUGAR ("Normoglycemia in Intensive Care Evaluation – Survival Using Glucose Algorithm Regulation"), randômico, controlado, multicentro e multinacional, testou o efeito de um controle glicêmico rígido nos resultados de 6.104 participantes criticamente doentes, aonde a maioria (>95%) necessitou de ventilação mecânica. (14)

A mortalidade no dia 90 foi significantemente mais elevada no grupo tratado intensivamente em comparação ao grupo de tratamento convencional (78 óbitos a mais; 27,5% contra 24,9%; P = .02), tanto nos pacientes médicos como nos pacientes cirúrgicos.

As causas de mortalidade de origem cardiovascular foram mais comuns no grupo tratado com intensidade (76 óbitos; 41,6% contra 35,8%; P=.02). A hipoglicemia grave também foi comum no grupo tratado intensivamente (6,8 contra 0,5%; P<.001).

Uma meta análise de pesquisas clínicas controladas randômicas, relatou a comparação entre a terapia intensiva de insulina com metas glicêmicas de 72 a 126 mg/dl (4,0 a 7,0 mmol/l) (comumente 80 a 110 mg/dl [4,4 a 6,1 mmol/l]) e na terapia menos intensiva com metas de <150 a 220 mg/dl (<8,3 a 12,2 mmol/l) (comumente, 180 a 200 mg/dl [10,0 a 11,1 mmol/l). Entre os 8.432 pacientes criticamente doentes, não houve diferença significativa de mortalidade entre a terapia intensiva e os grupos de controle (21,6% contra 23,3%, respectivamente) (12).

Foi observada uma redução da septicemia e um aumento quintuplicado da hipoglicemia (13,7% contra 2,5%).

Na segunda meta-análise (17), que incluiu 13.567 pacientes criticamente doentes, foi observado um efeito favorável da terapia intensiva na mortalidade, somente nos pacientes cirúrgicos da UTI (risco relativo, 0,63; intervalo de confiança, 0,44 a 0,91). Foi observado um aumento de 6 vezes na taxa de ocorrência da hipoglicemia com terapia intensiva em todos os pacientes da UTI (17).

Taxas mais elevadas de hipoglicemia grave associadas à terapia intensiva (12-14,16,27,28) de insulina, levantam possibilidade de eventos adversos graves ocorrerem com o subgrupo de pacientes, que apresentou diminuição no número de episódios de hipoglicemia. Pelo menos em parte, os benefícios foram devido a um controle glicêmico rígido em um subgrupo bem maior de pacientes, que não apresentou eventos hipoglicêmicos (13,16); eventos estes que raramente estão ligados à mortalidade. Esses achados sugerem que a hipoglicemia grave possa ser um marcador para doenças subjacentes ainda mais graves (13, 14, 16).

Dados obtidos de pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio

Apesar de a hiperglicemia estar associada a eventos adversos após um infarto agudo do miocárdio, a redução glicêmica por si, não necessariamente o uso de insulina, está associada à melhora nos resultados. Ainda há dúvidas se a hipoglicemia é um marcador do estado de saúde subjacente, ou um mediador das complicações após infarto agudo do miocárdio (IAM). A hipoglicemia não-iatrogênica também foi associada a resultados adversos e a um preditor para mortalidade mais elevado (7,42,43).

Inúmeros estudos tentaram reproduzir os resultados favoráveis observados com implementação precoce de terapia de insulina relatada no primeiro estudo DIGAMI (33).

O Estudo DIGAMI 2, multicentro, randômico e controlado, com 1.253 pacientes IAM e diabetes, não conseguiu mostrar uma diminuição na mortalidade com esta intervenção (34).

O Estudo HI-5 "Hyperglycemia Intensive Insulin Infusion in Infarction" foi uma pesquisa que designou de forma randômica, pacientes IAM para infusão de insilina de 24 horas, mais glicose por 24 horas (meta glicêmica < 180 mg/dl [<10,0 mmol/l]), ou tratamento convencional. Não foram observadas diferenças significativas na mortalidade. Observou-se redução na incidência da insufi-

ciência cardíaca congestiva e na reincidência de infarto aos 3 meses no grupo de tratamento intensivo (35).

A pesquisa clinica de grande porte ***CREATE-ECLA*** (*Clinical Trial of Reviparin and Metabolic Modulation in Acute Myocadial Infarction Treatment Evaluation – Estúdios Cardiológicos Latin América*), com 20.201 pacientes que testou a eficácia da infusão glicose-insulina-potássio em pacientes pós-IAM, não observou redução na mortalidade (44). O fato de não atingir a meta glicêmica esperada com a terapia intensiva, que diferiu daqueles que participaram do grupo de controle, pode ter contribuído para os resultados negativos (34,44).

Dados obtidos de outros pacientes criticamente doentes

Diversos estudos retrospectivos investigaram a relação entre os resultados clínicos e glicêmicos nos pacientes que sofreram queimadura extensa, traumas corporais ou lesão traumática cerebral, ou naqueles submetidos a tratamento cirúrgico devido a aneurisma cerebral (45-53). Nos pacientes com hemorragia subaracnóidea, a hiperglicemia foi associada à disfunção cognitiva e déficits na função neurológica no mês 3 (52).

Pacientes não portadores de diabetes que tinham sofrido hiperglicemia (Glicemia > 200 mg/dl [11,1 mmol/l]) apresentaram taxa de mortalidade 2,2 vezes mais elevada do que aqueles admitidos com glicemia inferior a 200 mg/dl (11,1 mmol/l) (54).

Achados semelhantes foram relatados por alguns investigadores (55,56), mas não por outros (57,58).

Em pesquisa clínica controlada randômica de controle glicêmico rígido em 97 pacientes com lesão cerebral traumática (59), não foram observadas diferenças significativas nas infecções, na mortalidade de 6 meses, nem nos resultados neurológicos. A taxa de ocorrência da hipoglicemia dobrou com o uso de terapia intensiva de insulina.

Dados obtidos de outros pacientes transplantados

O diabetes que acomete pacientes transplantados, tem muitas semelhanças com o diabetes tipo 2 e está fortemente associado à doença cardiovascular e ao óbito cardíaco (60).

Fuji et al (61) investigaram os efeitos da hiperglicemia durante períodos neutropênicos em 112 pacientes submetidos a transplante de célula-tronco. A hiperglicemia foi associada ao risco de insuficiência do órgão, artéria coronária aguda versus doença parasitária grau II a IV, e mortalidade não relapsa relatada, mas sem infecção ou febre.

Um estudo semelhante com 382 pacientes relatou que naqueles não tratados com glicocorticóides durante a neutropenia, à cada aumento de 10 mg/dl (0,6 mmol/l) na glicemia, associava-se um aumento de 1,15 vezes ao *odds ratio* da bacteremia (62). *Hammer et al* (63) analisaram os níveis glicêmicos de 1,175 pacientes adultos que receberam transplantes de células hematopoiéticas alogênicas. A hiperglicemia, hipoglicemia e variabilidade glicêmica, estão todas correlacionadas à mortalidade não recidiva nos 200 primeiros dias após o transplante.

Dados de estudos de controle glicêmico intraoperativo

Observou-se em pesquisa clínica randômica, duplo cega, controlada por placebo, com 82 adultos ministrados com infusão intraoperativa glicose-insulina-potássio, durante procedimento cirúrgico de revascularização, que não houve redução no dano ao miocárdio, na mortalidade nem no período de internação (64).

Em outro estudo com 399 pacientes submetidos a procedimentos de cirurgia cardíaca, a terapia intensiva de insulina (meta glicêmica 80-100 mg/dl [4,4 a 5,6 mmol/l), não apresentou nenhuma diferença nos resultados intraoperatórios. O tratamento pós-operatório de ambos os grupos foi com metas glicêmicas semelhantes. (36)

Dados obtidos de UTI Pediátrica

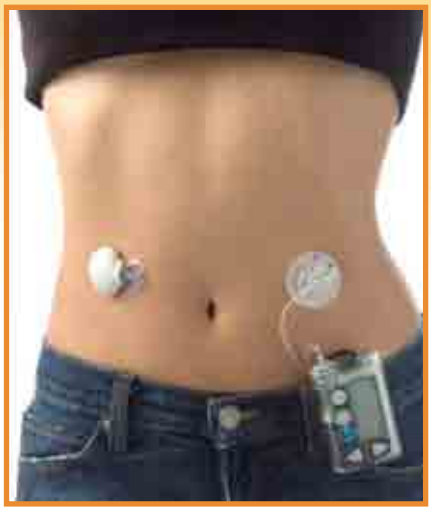
Apesar de não fazer parte do âmbito desta declaração de consenso, vale a pena lembrar que a hiperglicemia (sem diabetes) também é comum em pacientes pediátricos com doença crítica (65-70) e está correlacionada à mortalidade (70). Uma PCR internacional multicentro que testou o efeito do controle glicêmico intensivo em recém-nascidos de baixo peso, descobriu taxas muito mais elevadas de hipoglicemia grave sem diferença significativa de mortalidade ou de morbidade (71). Outra pesquisa randômica com 700 crianças criticamente doentes mostrou diminuição na mortalidade, nos marcadores inflamatórios e no período de internação (PI) com tratamento intensivo de insulina, apesar da freqüência para hipoglicemia grave ser maior (25% contra 5%) (72).

Hiperglicemia em pacientes internados não UTI - cirúrgicos e médicos

Nenhuma PCR investigou até o presente o efeito do controle glicêmico intensivo nos resultados de pa-

Agora, eu posso

Primeiro sistema integrado de infusão de insulina com monitorização **contínua** de glicose em **TEMPO REAL**.

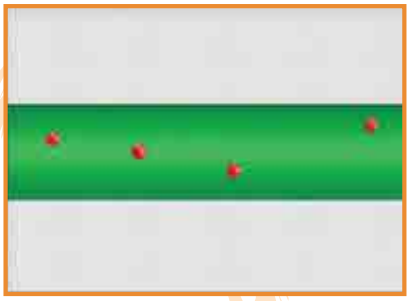


Mais liberdade para quem tem diabetes viver como deseja

Para prevenir possíveis situações de hipo ou hiperglicemia, o novo sistema Paradigm® REAL-Time combina uma pequena e discreta bomba de insulina "inteligente" com a monitorização contínua de glicose em TEMPO REAL. Dessa forma, o paciente pode acompanhar como seu estilo de vida, refeições, exercícios e medicamentos afetam os seus níveis glicêmicos, controlando-os da melhor maneira possível.

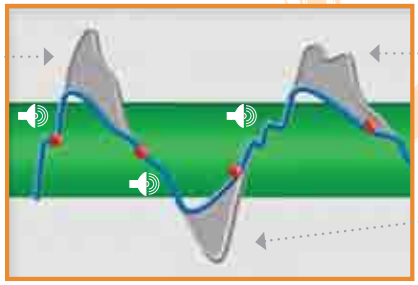
De 5 em 5 minutos, o sistema mostra um valor de glicose e gráficos com a tendência e a velocidade de oscilação da glicose.

Fig. 1 – Glicemias capilares
Exames pontuais, isolados



4 glicemias capilares por dia dentro da meta glicêmica

Fig. 2 – Paradigm® REAL-Time revela cenário completo dia e noite



Alarme Sonoro: fazer glicemia capilar e tomar medida preventiva

Paradigm® REAL-Time

Medtronic Comercial Ltda.
Rua Joaquim Floriano, 100 – 7° andar
Itaim Bibi - São Paulo - SP
Fone: (11) 2182 9200
www.medtronicbrasil.com.br

Medtronic
Aliviando a Dor | Restabelecendo a Saúde | Estendendo a Vida

cientes hospitalizados não internados em UTIs. Diversos estudos observacionais apontam, entretanto, para uma forte associação entre a hiperglicemia e os resultados pobres, incluindo-se período de internação prolongado, infecção, incapacidade após alta hospitalar e óbito (4,7,35,73-81).

Diversos estudos descobriram que a variabilidade glicêmica é um preditor independente da mortalidade em pacientes criticamente doentes (63,66,82). Não se sabe se a intervenção para controlar a variabilidade glicêmica, melhora por si só os resultados. (83).

PARTE 2- Resumo das Pesquisas Clínicas

Revisão Questão 1

De forma geral, apesar de uma meta glicêmica rígida (80-110 mg/dl [4,4 a 6,1 mmol/l]) ter sido benéfica na população cirúrgica predominantemente de UTI (5), tem sido difícil atingir esta meta em estudos subseqüentes, incluindo-se o *NICE-SUGAR* (14), sem aumentar o risco de hipoglicemia grave (12,12,16,27,28).

Também não foi observada redução consistente na mortalidade com controle glicêmico intensivo (12,17). Foi constatado um grau de mortalidade aumentado no maior estudo publicado até o momento (14).

As razões desta inconsistência não estão muito claras. Os resultados positivos de estudos iniciais podem ser atribuídos a diferentes medições e valores glicêmicos, à seleção dos participantes, à variabilidade glicêmica, ou ao suporte nutricional (12,17,84). Entretanto, tentativas recentes para atingir um controle glicêmico rigoroso, não aumentaram, nem diminuíram a mortalidade nas pesquisas clínicas multicentro, mas elevaram as taxas de hipoglicemia (13,14,16).

Apesar das inconsistências, seria um grave erro concluir que o controle razoável e de bom senso na glicemia de pacientes criticamente doentes e em pacientes não-UTI em geral, não seja recomendado. Primeiramente, um grande número de estudos de pacientes hospitalizados com patologias diversas, mostrou que a hiperglicemia não controlada está associada a resultados pobres. Em segundo lugar, apesar de eventos de hipoglicemia grave serem observados em um número, inaceitavelmente, grande de pacientes que recebem tratamento de insulina intensivo com protocolos de meta glicêmica de 80 a 110 mg/dl (4,4 a 6,1 mmol/l) (12), este risco pode ser minimizado com o relaxamento das metas com a melhora e a padronização dos protocolos e implementação criteriosa. Em terceiro lugar, talvez o mais benéfico efeito nos resultados seja um consequente limite de meta glicêmica superior a 80-110 mg/dl em comparação à hiperglicemia não controlada.

Finalmente, até que tenhamos dados mais detalhados, seria prudente que se continuasse a enfatizar a importância do controle glicêmico nos pacientes hospitalizados, com doenças criticas ou não-criticas, com metas inferiores a 80-110 mg/dl, assunto este que discutiremos a seguir.

Questão 2: Quais são as metas glicêmicas indicadas para as diferentes populações de pacientes?

O controle da hiperglicemia no hospital apresenta os únicos desafios que se originam das diversidades às quais os pacientes estão submetidos, como: status nutricional, nível de consciência, limitações práticas para monitoramento glicêmico intermitente e o mais importante, a segurança do paciente. Desta forma, as metas glicêmicas razoáveis no ambiente hospitalar, também são ligeiramente mais elevadas do que as rotineiras recomendadas aos pacientes portadores de diabetes em ambiente ambulatorial. (85,86).

Definição de Anormalidade Glicêmica

Neste relatório a hiperglicemia está definida como valor glicêmico >140mg/dl (>7,8 mmol/l). Níveis significativamente e persistentemente acima destes, podem demandar tratamento para pacientes hospitalizados.

Naqueles pacientes sem diagnóstico prévio para diabetes, concentrações glicêmicas elevadas podem ocorrer devido à hiperglicemia de stress, uma condição que pode ser estabelecida por uma análise feita em registros médicos anteriores ou HbA1c, pois seus valores >6,5%-7,0% sugerem que o diabetes era anterior à hospitalização (87).

A hipoglicemia está definida como nível glicêmico <70 mg/dl (<3,9 mmol/l) (88). Esta é a definição padrão para pacientes laboratoriais e está correlacionada ao limite inicial para a liberação de hormônios contra-reguladores. A hipoglicemia grave em pacientes hospitalizados foi definida por muitos clínicos como <40 mg/dl (2,2 mmol/dl), apesar de este valor ser mais baixo do que o nível ~50 mg/dl (2,8 mmol/l), onde inicia o desajuste cognitivo das pessoas normais (89-91).

Como a hiperglicemia, a hipoglicemia nos pacientes hospitalizados também está associada a resultados adversos de curto e de longo prazo. Diagnóstico precoce e tratamento de hipoglicemia leve a moderado (40 e 69 mg/dl [2,2 e 3,8 mmol/l], respectivamente,

podem prevenir que o episódio se agrave com potencial adverso de seqüela (91,92).

Tratamento de hiperglicemia em pacientes criticamente doentes

Com base em evidências, a infusão da insulina deve ser utilizada para controlar a hiperglicemia na maioria dos pacientes criticamente doentes internados na UTI, com limite inicial que não seja superior a 180 mg/dl (10,0 mmol/l). Uma vez iniciada a terapia IV de insulina, o nível glicêmico deve ser mantido entre 140 e 180 mg/dl (7,8 e 10,0 mmol/l), sendo que um maior benefício pode ser observado no limite mais baixo. Apesar de haver necessidade de maior evidência, as metas glicêmicas mais baixas podem ser adequadas para alguns pacientes escolhidos. Metas inferiores a 110 mg/dl (6,1 mmol/l) não são recomendadas. Recomenda-se o uso dos protocolos de infusão de insulina com segurança e eficácia demonstrada, que resultem em taxas de ocorrência mais baixas de hipoglicemia.

Tratamento de hiperglicemia em pacientes que não estão criticamente doentes

Sem dados de PCR (Pesquisa Randômica Controlada) prospectivas para estabelecer diretrizes específicas para pacientes não-críticos, nossas recomendações se baseiam na experiência clinica. Para a maioria dos pacientes não-críticos tratados com insulina, as metas glicêmicas pré-prandiais devem ser <140 mg/dl (<7,8 mmol) em conjunto com valores glicêmicos <180 mg/dl (<10,0 mmol/l), desde que possam ser atingidas com segurança. Para evitar a hipoglicemia, deve-se considerar uma reavaliação do regime da insulina caso os níveis glicêmicos fiquem abaixo de 100 mg/dl (5,6 mmol/l). A modificação do regime é necessária quando os valores glicêmicos forem <70 mg/dl (3,9 mmol/l), salvo o evento seja explicado por outros fatores (como por exemplo, não ter feito uma das refeições).

Pacientes clinicamente estáveis, com história anterior de controle glicêmico rigoroso bem sucedido em ambiente ambulatorial, devem ter nível glicêmico mantido abaixo dos pontos de corte supra citados.

Por outro lado, limites glicêmicos mais elevados podem para aceitáveis nos pacientes em estado terminal ou com comorbidades graves, bem como naqueles pacientes aonde o monitoramento glicêmico, ou a supervisão constante de enfermeiros não seja viável.

Enfatizamos que o julgamento clínico em conjunto com avaliação continuada do status clínico do paciente, incluindo as alterações no trajeto das medidas glicêmicas, grau de gravidade, status nutricional, ou uso concomitante de medicações que podem afetar os níveis glicêmicos (por exemplo corticosteróide ou octreotide), devem ser incorporados às decisões do dia-a-dia no que se refere à dose de insulina (93,94).

Medição glicêmica do paciente hospitalizado

Hospitais que buscam melhorar a qualidade de seu controle glicêmico e investigadores clínicos que analisam o controle glicêmico, necessitam medidas glicêmicas padronizadas para avaliação do desempenho basal e do efeito causado pelas intervenções (11). Muitos métodos foram propostos para determinar a adequação do controle glicêmico nos hospitais. Um estudo recente mostrou que uma simples medida de média glicêmica (39), provê informação semelhante àquela com medições mais complexas (índice hiperglicêmico, glicose "time-averaged") (14,48).

A unidade de medida "pacient-day" é outra forma de medir os dados glicêmicos no hospital, em especial quando há uma variação substancial durante o período de internação (95) e que pode produzir uma avaliação mais precisa na freqüência da hipoglicemia e dos eventos hipoglicêmicos graves, com abordagem que permite a obtenção de medidas de desempenho para investigação clínica (95).

A definição absoluta do controle glicêmico de alta qualidade não foi determinada, mas é claro que todos devemos esperar que um percentual cada vez mais elevado de pacientes esteja dentro da faixa da meta glicêmica pré-especificada.

O oposto também é verdadeiro no que diz respeito à hipoglicemia.

Não foi estudado o que seria uma meta razoável para o hospital atingir, nem com que consistência. Necessitamos de maiores informações com relação às boas práticas nesta área.

Questão 3: Quais são as opções de tratamento disponíveis para atingir metas glicêmicas seguras e eficazes nas situações clínicas específicas?

No ambiente hospitalar, a terapia de insulina é o melhor método para se obter um controle glicêmico na maioria das situações clínicas (8). Na UTI, a infusão IV de insulina é a mais indicada. Em outras unidades de tratamento de pacientes não-críticos, a administração de insulina subcutânea é muito mais freqüente.

Os agentes orais têm um papel limitado no tratamento de pacientes hospitalizados.

Insulina Intravenosa

Este método foi o que apresentou maior eficácia na obtenção das metas glicêmicas em pacientes com doenças críticas (8). Devido à meia-vida curta da insulina circulante, a aplicação IV permite ajustes rápidos da dosagem para compensar alterações do status do paciente.

A terapia com insulina IV ideal deveria ser administrada por meio de protocolos informatizados ou escritos, validados, que permitissem ajustes de dose pré-definidos baseados na taxa de infusão da insulina, com base nas flutuações glicêmicas e na dose de insulina. A educação continuada do staff, com revisão contínua dos dados do paciente é um aspecto crítico para o sucesso da implementação de todo e qualquer protocolo de insulina (97-101).

Os pacientes administrados com infusões de insulina IV, normalmente necessitarão de uma transição para administração subcutânea assim que começarem a se alimentar regularmente, ou quando forem transferidos da UTI.

O mais comum é que se divida um percentual (normalmente de 75% a 80%) da dose total diária de infusão IV em componente basal e prandial (vide material subseqüente). Importante lembrar que a insulina administrada de forma subcutânea deve passar por um período de 1 a 4 horas antes de ser descontinuada a terapia com insulina IV, para prevenir a hiperglicemia (102). Apesar destas recomendações, não há até o momento um regime de transição eficaz e seguro determinado.

Insulina Subcutânea

A administração programada de insulina subcutânea é o método mais indicado para atingir e manter o controle glicêmico dos pacientes portadores de diabetes, ou com stress hiperglicêmico, não-internados em UTI. Os componentes recomendados dos regimes de insulina para pacientes hospitalizados são: basal, nutricional e elemento suplementar (corretiva) (8,103).

Cada componente pode ser encontrado por um dos diversos produtos de insulina disponíveis, dependendo da situação particular do hospital. Há diversas publicações que descrevem preparações de insulina disponíveis e protocolos atuais (101-106).

Um tópico que merece uma atenção particular é o uso persistente do que chamamos de "SSI-Insulina por *Sliding Scale*" para o controle da hiperglicemia.

O termo correção da insulina, que se refere ao uso adicional de insulina de ação rápida em conjunto com doses de insulina programadas para tratar níveis glicêmicos acima das metas desejadas, é o recomendado (8).

Uma terapia prolongada com SSI como regime único é ineficaz para a maioria dos pacientes (e potencialmente perigosa para portadores de diabetes tipo 1) (106-112).

Agentes não-insulínicos

Os agentes não-insulínicos são impróprios para a maioria dos pacientes hospitalizados. O uso contínuo desses agentes pode ser adequado para pacientes estáveis selecionados que devem se alimentar em intervalos regulares. Entretanto, é necessário que se tenha cautela no uso da metformina devido a potenciais contraindicações durante a hospitalização, como: insuficiência renal, status hemodinâmico instável ou necessidade de estudos de imagem com radio contraste (8,113).

As terapias de insulina não-injetável como exenatide e pramlintide apresentam limitações semelhantes àquelas dos agentes orais administrados em ambiente hospitalar.

SITUAÇÕES CLÍNICAS ESPECÍFICAS

Pacientes com bomba de insulina

Os pacientes não-hospitalizados que utilizam terapia de infusão contínua de insulina subcutânea (bomba) podem ser candidatos ao auto-controle do diabetes quando hospitalizados, desde que apresentem capacidade física e mental de fazê-lo (8,103,114,115). É fundamental que a enfermeira responsável anote regularmente (pelo menos uma vez ao dia) a taxa basal e as doses do bolus e que o staff do hospital tenha experiência com este tipo de infusão por bomba. (115)

Pacientes com nutrição enteral

A hiperglicemia é um efeito colateral comum de pacientes hospitalizados que recebem nutrição enteral (116, 117). Um estudo recente aplicou uma combinação de insulina basal e insulina corretiva e obteve valor de média glicêmica de 160 mg/dl (8,9 mmol/l). Resultados semelhantes foram obtidos no grupo randomizado para receber somente SSI (Insulina por *Sliding Scale*), entretanto, 48% dos pacientes precisou adicionar insulina de ação intermediária para atingir as metas glicêmicas (109).

Pacientes com nutrição parenteral

A carga glicêmica elevada da nutrição parenteral padrão, frequentemente resulta em hiperglicemia, que está associada a maior incidência de complicações e mortalidade em pacientes criticamente doentes na UTI (118).

A terapia de insulina com metas glicêmicas conforme definido anteriormente, com base na gravidade da doença está altamente recomendada.

Paciente sob terapia glicocorticoide

A hiperglicemia é uma complicação comum da terapia com corticóides (93) e diversas abordagens foram propostas para o tratamento desta condição, mas nenhum estudo ou protocolo publicado investigou a eficácia dessas abordagens. Um enfoque razoável é instituir o monitoramento glicêmico de no mínimo 48 horas para todos os pacientes sob tratamento com corticóides, iniciando a terapia com insulina quando adequado (94). Em pacientes que já tenham sido tratados para hiperglicemia, recomenda-se um ajuste precoce nas doses de insulina (119). É importante que ao diminuir os corticosteróides a dose de insulina seja ajustada de forma proativa para evitar a hipoglicemia.

Questão 4: Quais são as opções de tratamento disponíveis para atingir metas glicêmicas seguras e eficazes nas situações clínicas específicas?

O sobre-tratamento (*overtreatment*) e o sub-tratamento (*undertreatment*) da hiperglicemia representam os principais problemas de segurança nos pacientes hospitalizados com ou sem diabetes (90, 120, 121).

Preocupação excessíva com a hipoglicemia, inércia clínica e erros médicos são as principais barreiras para a obtenção de um controle glicêmico ótimo (90, 122-131).

Na maioria das situações clínicas, um controle glicêmico seguro e razoável pode ser obtido com o uso adequado da insulina, que deve ser ajustada de acordo com os resultados do monitoramento glicêmico *bed-side* (102, 106, 109).

As situações clínicas que aumentam o risco para hipoglicemia e hiperglicemia no hospital são as seguintes:

1. Mudanças calóricas ou ingestão de carboidratos (status “nothing by mouth”, nutrição enteral ou nutrição parenteral) (94,128);
2. Alteração no status clinico ou medicações (ex.: corticosteróides ou vasopressor);
3. Falha do clínico em fazer os ajustes da terapia glicêmica com base nos padrões glicêmicos diários (102, 128);
4. Uso prolongado de SSI como monoterapia (107, 108);
5. Monitoramento pobre do teste glicêmico e administração de insulina com alimentação (121, 129);
6. A falta de comunicação entre o staff do hospital durante transferência do paciente
7. Uso de sulfoniluréias de ação prolongada em pacientes idosos e em pacientes com insuficiência renal ou hepática;
8. Erros na emissão de pedidos e erros de transcrição (102, 120);

A hipoglicemia é mais preocupante no que se refere ao item segurança no uso da insulina e dos secretagogos da insulina, pois pode ocorrer de forma espontânea em pacientes com diagnóstico de sepse (130), ou em pacientes administrados com certos medicamentos como antibióticos do grupo quinolonas e agonistas beta-adrenérgicos.

Apesar de não se poder evitar todos os episódios hipoglicêmicos, a aplicação dos protocolos de tratamento para hipoglicemia feito pelos enfermeiros com terapia precoce e imediata para níveis glicêmicos <70 mg/dl (<3,9 mmol/l), certamente evitará a deterioração de eventos potencialmente leves, como por exemplo, valores glicêmicos de 60 a 69 mg/dl (3,3 a 3,8 mmol/l), e eventos mais graves com concentrações glicêmicas <40 mg/dl (<2,2 mmol/l) (90-92, 98,131). Entretanto, os pacientes de alto risco demandam especial atenção, estando entre eles pacientes desnutridos, da terceira idade, com história de hipoglicemia grave (88,132), ou disfunção hepática e renal autonômica e insuficiência cardíaca.

A inércia clínica pode ser definida como falta de tratamento de ajuste glicêmico em resposta aos resultados anormais persistentes na determinação glicêmica (123).

O que geralmente ocorre nos hospitais é a falta de um profissional responsável pelo controle glicêmico do paciente diabético, particularmente para aqueles internados com outro diagnóstico primário, que não o diabetes (123,133). Este problema pode ser sanado com educação contínua e treinamento adequado do staff (134, 135).

Erros da Insulina

A insulina vem sendo constantemente designada como uma medicação de alerta elevado devido ao risco de danos que podem ser ocasionados por erros de transcrição, prescrição e dosagem (136). Não

sabemos ao certo qual seria o nível exato de incidência destes erros, uma vez que dependem de relatos voluntários (102, 137) e de mecanismos para análise da raiz do problema em tempo real que não se encontram disponíveis nos hospitais.

Monitoramento glicêmico

A maioria dos pacientes hospitalizados que estão se alimentando normalmente, passam por um monitoramento glicêmico tipo "bedside" com uso de glicosímetro tipo "POC", que é feito antes das refeições e na hora de dormir. Entretanto, é importante que se evite uma rotina no uso da insulina de correção na hora de dormir, pois nos pacientes com nutrição enteral ou parenteral contínua, o monitoramento glicêmico ótimo deve ser feito a cada 4 a 6 horas. Os pacientes que estejam recebendo nutrição parenteral ou enteral em ciclos o programa de monitoramento glicêmico deve ser individualizado e com freqüência suficiente para detectar hiperglicemia durante as refeições e risco de hipoglicemia nos intervalos das refeições (109,112).

Para pacientes administrados com insulina injetável (IV), recomendamos teste glicêmico mais freqüente, que pode ser feito à cada 30 minutos, ou à cada 2 horas.

Glicosímetros

O controle glicêmico racional e seguro reside na precisão das edições glicêmicas feitas com o uso de glicosímetro tipo "POC", que apresenta inúmeras limitações relevantes. Apesar de o FDA admitir um percentual de erro de ±20% para glicosímetros, há duvidas se o critério é apropriado (138). As medidas glicêmicas diferem sobremaneira no plasma e no sangue total, terminologia que se aplicada da mesma forma pode levar a interpretações errôneas. A maioria dos glicosímetros capilares disponíveis no mercado introduz um fator de correção de aproximadamente 1,12 para relatar um valor de "plasma ajustado" (139).

Foram observadas discrepâncias significativas entre as amostras plasmáticas, venosas e capilares de pacientes com concentração de hemoglobina baixa ou elevada, hipoperfusão ou presença de substancias interferentes (139,140).

A variabilidade analítica tem sido descrita com diversos glicosímetros do tipo POC (141).

Todos os resultados glicêmicos que não estejam correlatos com o status clínico do paciente, devem ser confirmados através de amostra laboratorial convencional de glicemia plasmática.

Apesar de a medida laboratorial da glicemia plasmática apresentar variabilidade e interferência menores, as flebotomias diárias múltiplas não são práticas, lembrando que o uso contínuo de cateteres é fonte para risco de infecção.

Estudos feitos com o uso de sistemas de monitoramento glicêmico intersticial contínuo em ambientes críticos (142,143), estão atualmente limitados, devido à falta de confiabilidade das medidas glicêmicas na hipoglicemia devido também a seu custo.

Questão 5: Como atingir estas recomendações

A complexidade do controle glicêmico de pacientes hospitalizados requer uma abordagem que facilite uma prática segura, reduzindo o risco de erros (120,121). Os sistemas que auxiliam o uso apropriado do tratamento de insulina programado com suporte institucional para o staff de pacientes internados são essenciais para que se atinja um nível de controle glicêmico razoável e seguro.

Sugerimos consultar a "Declaração de Consenso ACE/ADA 2006" que mostra os sistemas que devem ser utilizados para promover um controle glicêmico efetivo em pacientes hospitalizados (11). Algumas destas recomendações encontram-se resumidas nos parágrafos a seguir.

O sucesso de todo e qualquer controle glicêmico depende da capacidade que se tenha de obter apoio financeiro da administração do hospital, que deve estar ciente da redução nos custos com morbidades durante o período de internação e também dos custos de uma eventual readmissão. Este apoio é fundamental para cobrir os gastos com a educação e treinamento de funcionários, com aquisição de equipamentos e contratação e treinamento de pessoal para supervisionar o paciente internado dentro do programa de controle do diabetes.

A criação de um comitê local multidisciplinar coordenado por especialistas em diabetes permite estabelecer metas de controle glicêmico razoáveis e passíveis de serem atingidas, com o uso de protocolos e blocos de pedidos (90). Os blocos de pedidos já impressos, ou os formulários de pedido computadorizados com suporte técnico adequado, são ferramentas úteis que proporcionam uma terapia glicêmica apropriada (8, 11, 145). Essas ferramentas podem executar pedidos com contingências para segurança do paciente, como insulina prandial caso o paciente não vá se alimentar (102).

Os protocolos necessitam revisão periódica de acordo com evidência disponível.

Geralmente, os gestores do procedimento de internação, raramente têm conhecimento suficiente sobre a variedade de aspectos que envolvem a internação de um paciente portador de diabetes (133); por isto, a educação do staff é essencial, especialmente durante a fase de implementação do programa (101, 127). A comunicação formal entre as várias disciplinas e serviços ajuda a contar com o apoio de funcionários do hospital na aplicação das novas práticas e protocolos, identificando, simultaneamente problemas pontuais in loco.

Muitos hospitais sofrem com o problema de falta de uma boa coordenação na entrega das refeições, na administração da insulina prandial (130), e na variedade dos carboidratos oferecidos nas refeições (94). Para que se possa assegurar uma administração de insulina apropriada às refeições, necessita-se que haja uma coordenação entre o departamento nutricional juntamente e o dos serviços de enfermagem (122). Uma abordagem do sistema também pode promover a coordenação do monitoramento glicêmico, da administração da insulina e entrega das refeições, particularmente durante as trocas de plantão de funcionários e das transferências de pacientes (121,122).

Registros eletrônicos e sistemas computadorizados de pedidos médicos oferecem uma melhora na troca de informações, incluindo-se os resultados glicêmicos POC e a administração de medicação associada, que pode contribuir na redução de erros médicos. Esses sistemas também podem acessar algoritmos, protocolos e ferramentas de suporte de decisão que auxiliam na orientação terapêutica (146, 147).

Questão 6: O tratamento da hiperglicemia do paciente internado oferece custo-benefício?

Um programa de controle glicêmico de paciente hospitalizado com metas glicêmicas pré-estabelecidas, terá custos associados devido a um aumento no tempo que médicos, enfermeiras, farmacêuticos e outros profissionais e serviços necessitarão. Esses custos são vistos como investimentos de curto-prazo, que no longo prazo promovem uma economia devido a melhores resultados clínicos, com períodos de internação mais curtos e com diminuição das complicações causadas pelas hospitalizações e redução na necessidade de novas internações. (148-155).

As análises fármaco-econômicas investigaram o custo-benefício do controle glicêmico melhorado dentro do âmbito hospitalar (148, 149). No Projeto "Portland Diabetic", um estudo não-randômico, prospectivo com 4.864 pacientes diabéticos submetidos a procedimentos de cirurgia cardíaca com insulina IV contínua para atingir os níveis glicêmicos de metas pré-determinadas, reduziu a incidência das infecções em 66% por paciente (148).

Um outro estudo com controle glicêmico intensivo em 1.600 pacientes tratados em UTI, foi associado a uma economia total nos custos de US$ 1.580 por paciente (149).

Van de Berghe et all (150) também reportaram uma economia de US$ 3.476 por paciente, através de normalização rigorosa dos níveis glicêmicos, com o uso de uma análise de utilização de recurso de tratamento "post hoc" dos pacientes cirúrgicos da UTI com ventilação mecânica. Uma análise retrospectiva de pacientes submetidos a desvio arterial coronariano, cada aumento de 50mg/dl (2,8mmol/l) nos valores glicêmicos no dia da cirurgia e após o procedimento cirúrgico, foi associado a um aumento de US$ 1.769 no custo hospitalar, juntamente com uma elevação de 0,76 dias no período de internação (151).

No centro de tratamento terciário de trauma, a implementação do programa do controle de diabetes para redução da média glicêmica mensal para 26mg/dl (1,4 mmol/l) (177 mg/dl – 151 mg/dl) [9,8-8,4 mmol/l) resultou em reduções significativas no período de internação (0,26 dias).

Juntamente com o que foi economizado do hospital, mais de US$ 2 milhões/ano (152). Em outro estudo a implementação de um protocolo de insulina subcutâneo para tratamento de pacientes com hiperglicemia no pronto-socorro, resultou em uma redução subsequente ao período de internação de 1,5 dias (153).

O uso de um protocolo intensificado de paciente internado feito pela equipe de controle do diabetes, resultou no tratamento de pacientes com hiperglicemia previamente desconhecida. O período de permanência no hospital foi reduzido tanto no diagnóstico primário do diabetes como no secundário e as taxas de readmissão também caíram (154).

Em um estudo diferente, o uso de consultas feito pela equipe do diabetes, resultou em uma redução de 56% no tempo de internação, com uma redução de US$ 2.353 no custo por paciente (155).

Portanto, programas de controle glicêmico intensivos reportaram uma economia substancial nos custos, primeiramente devido à redução nos custos com laboratórios, farmácia e radiologia, depois na redução das complicações durante internação, redução no número de dias com ventilação e redução de tempo na UTI e no período de internação.

Esses relatórios demonstram que a otimização do controle glicêmico do paciente internado não é só eficaz na redução da morbidade e da mortalidade, mas oferece também bom custo-benefício.

O "business case" para o hospital manter programas de controle glicêmico se baseia nas oportunidades de melhorar a precisão na documentação com estatísticas de diagnósticos relacionados ao diabetes.

O "case" para geração de renda através de serviços clínicos se baseia nas oportunidades de aumentar a provisão dos serviços de controle glicêmico dentro do hospital. É fundamental que a administração hospitalar esteja envolvida para dar o suporte financeiro necessário para o desenvolvimento de programas de controle glicêmico que resultarão em economia financeira acompanhada dos resultados de melhora do paciente.

Questão 7: Quais são as estratégias consideradas ótimas para transição do tratamento de internação para o tratamento ambulatorial?

A preparação para a transição da saída do hospital é uma meta importante do controle do diabetes nos pacientes internados, processo este que se inicia no dia da internação, e mostra a mudança fundamental da responsabilidade de uma situação aonde o hospital provê todo o tratamento do diabetes, para uma outra situação aonde o paciente terá que ser capaz de fazer seu próprio controle. Para que esta fase de transição seja bem sucedida há necessidade de se ter uma abordagem de equipe, que envolva médicos, enfermeiros, auxiliares, nutricionistas e assistentes sociais (8). Os hospitais com educadores em diabetes certificados, se beneficiarão de sua especialização durante o processo de alta.

A avaliação na internação fornecerá informações referentes à história do diabetes, ou da hiperglicemia antes da internação, seu controle e o nível glicêmico controlado. Deve-se fazer uma valiação precoce das capacidades cognitivas do paciente, grau de escolaridade, acuidade visual, agilidade, destreza, contexto cultural e recursos financeiros para aquisição de suprimentos viabilizar tempo suficiente e preparar o paciente para atacar áreas problemáticas.

A hospitalização oferece uma oportunidade única de lidar com a educação do paciente no auto-controle de seu diabetes (3). Devido à média do período de internação hospitalar ser, normalmente, inferior a 5 dias (2) e a capacidade de aprender a lidar com materiais novos pode ser limitada durante uma doença aguda, a educação relacionada ao diabetes normalmente se reduz a um inventário de "lições básicas de sobrevivência".

Recomendamos que essas áreas a seguir sejam revistas e consultadas antes de o paciente ter alta (8):

- Nível de compreensão relacionado ao diagnóstico do diabetes;
- Auto-monitoramento glicêmico e explicação das metas glicêmicas em casa;
- Definição, reconhecimento, tratamento e prevenção da hiperglicemia e da hipoglicemia;
- Identificação do médico responsável pelo paciente, e pelo tratamento do diabetes após alta hospitalar;
- Informações sobre padrão de alimentação consistente;
- Quando e como tomar medicações para baixar o nível glicêmico, incluindo administração de insulina (caso o paciente esteja tomando insulina no controle feito em casa);
- Controle do dia que o paciente estiver doente;
- Uso adequado de seringas e agulhas e descarte destes materiais.

Os erros de medicação e os eventos adversos das drogas foram ligados à falta de comunicação e à falta de instruções adequadas para o paciente na ocasião de sua alta (156,157). Isto é particularmente verdade no que tange os regimes de insulina, que são inerentemente mais complexos. Devido ao dia da alta hospitalar ser um dia aonde a comunicação verbal pode ser mais difícil (158), poderiam ser entregues por instruções escrito para os pacientes e seus acompanhantes terem como referência. Um estudo recente apresentou um formulário de alta específico para insulina que foi bem mais esclarecedor com instruções mais consistentes para dosagem de insulina e auto-controle glicêmico do que os formulários de alta comuns (159).

O acompanhamento do paciente pelo atendimento médico primário, pelo endocrinologista ou educador em diabetes é recomendado após 1 mês da alta para todos os pacientes que tiveram hiperglicemia no hospital (8). Uma comunicação clara e sucinta com os profissionais que acompanharão o paciente fora do hospital facilita a transição e promove a segurança.

Informações referentes à causa, ou plano para determinação da causa da hiperglicemia, complicações relacionadas e comorbidades, bem como tratamentos recomendados podem ajudar os profissionais que auxiliarão o paciente fora do hospital a manterem os mesmos cuidados que ele estava tendo quando internado.

Questão 8: Quais são as áreas para futuras pesquisas?

Os pontos a seguir são tópicos selecionados e questões propostas para orientar o controle dos pacientes com hiperglicemia nas diversas áreas do hospital.

Hiperglicemia de Stress

- Quais são os mecanismos subjacentes?
- Quais anormalidades levam à variabilidade da resistência à insulina observada em alguns pacientes criticamente doentes?
- Quais modalidades terapêuticas, além do controle glicêmico, podem melhorar os resultados nos pacientes criticamente doentes com hiperglicemia?
- As metas glicêmicas ótimas e seguras são específicas de certas populações de pacientes criticamente doentes?

Hipoglicemia Grave

- Qual é o perfil dos pacientes internados com maior risco para hiperglicemia?
- Quais são os resultados de curto prazo e de longo prazo dos pacientes que estão sofrendo de hipoglicemia grave?
- Quais são os verdadeiros custos da hipoglicemia para pacientes internados?

Metas glicêmicas na prática médica geral e nos centros cirúrgicos

- Quais são as metas glicêmicas ótimas e seguras para os pacientes que não estão criticamente doentes?

Os pontos recomendados para um RTC incluem taxas de hipoglicemia, infecções adquiridas no hospital, outras complicações durante internação, tempo da internação e re-internação.

Variabilidade Glicêmica

- Qual é o efeito da variabilidade glicêmica e da taxa de alteração glicêmica nos resultados de curto prazo e de longo prazo, tantos para pacientes internados de UTI como de outras áreas?

Sistema Hospitalar e Segurança

- Qual sistema hospitalar e qual medida de segurança são importantes para melhorar o controle glicêmico e os resultados do paciente?
- Quais equipes e sistemas de apoio são necessários para que haja uma transição segura e eficiente dos pacientes quando estes saem do hospital?

Tratamento de insulina e instrumentos de monitoramento

- Quais são as estratégias seguras e eficientes para o paciente utilizar insulina e seus análogos fora do ambiente hospitalar?
- Qual é o papel do sistema de monitoramento glicêmico contínuo nos pacientes internados?

População de pacientes pediátricos internados

- Quais são as metas glicêmicas consideradas ótimas e seguras em pacientes infantis hospitalizados que não estejam criticamente doentes?

RESUMO DAS RECOMENDAÇÕES DECLARAÇÃO DO CONSENSO AACE/ADA

I - Pacientes Gravemente Doentes

- A insulinoterapia deve ser iniciada para tratar a hiperglicemia persistente quando o nível glicêmico atingir 180 mg/dl (10,0 mmol/l);
- Uma vez iniciada a insulinoterapia, recomendada para a maioria dos pacientes criticamente doentes, faixa glicêmica entre 140 e 180 mg/dl (7,8 a 10,0 mmol/l);
- A infusão IV é o método de preferência na obtenção e manutenção do controle glicêmico em pacientes criticamente doentes;
- Recomenda-se o uso de protocolos de infusão de insulina validados, comprovadamente seguros e eficazes, e com baixa taxa de ocorrência de hipoglicemia;
- Com a terapia de insulina IV, é essencial que se faça monitoramento glicêmico freqüente para minimizar a ocorrência da hipoglicemia e atingir um controle glicêmico ótimo;

II - Pacientes Não-Críticos (pacientes que não estão gravemente doentes)

- A meta glicêmica pré-prandial para a maioria dos pacientes não-críticos tratados com insulina, deve ser < 140 mg/dl (<7,8 mmol/l), junto com valores glicêmicos randômicos <180 mg/dl (10,0 mmol/l), desde que estas metas sejam atingidas com segurança;
- Metas mais rigorosas são mais apropriadas aos pacientes com controle glicêmico intensivo prévio;
- Metas menos rígidas podem ser mais apropriadas para pacientes com comorbidades graves, ou em pacientes terminais;

- A administração da insulina subcutânea programada com componente basal, nutricional e corretivo é o método mais indicado para atingir e manter o controle glicêmico;
- Não se recomenda Terapia prolongada de *SSI* (Insulina por *Sliding Scale*) como regime único;
- Agentes anti-hiperglicêmicos não-insulínicos não são indicados para a maioria dos pacientes hospitalizados que necessitarem terapia para hiperglicemia;
- Julgamento clínico e avaliação continua do status clínico devem ser atitudes incorporadas às decisões do dia-a-dia no tratamento da hiperglicemia.

III - Segurança

- Os principais problemas com relação à hiperglicemia são: sub-tratamento e sobre- tratamento;
- É essencial a educação e treinamento dos funcionários do hospital envolvidos no tratamento do paciente internado, com hiperglicemia;
- Recomenda-se precaução na interpretação dos resultados de glicosímetros POC nos pacientes com anemia, policitemia, hipoperfusão, ou uso de medicamentos;
- Licitação e apoio financeiro da administração do hospital são necessários para promover a abordagem de sistemas racionais para o controle glicêmico do paciente hospitalizado.

IV - Custo

- Há custo benefício efetivo no controle apropriado da hiperglicemia em pacientes hospitalizados.

Planejando a Alta

- A preparação da transição de paciente internado para paciente ambulatorial deve iniciar quando de sua internação;
- O planejamento da alta, a educação do paciente e uma comunicação clara são pontos críticos no controle glicêmico, que ameaçam a segurança e o sucesso dessa transição;

É necessário pesquisar

- São propostas algumas questões selecionadas para pesquisa e alguns tópicos para orientar o controle do paciente ambulatorial hiperglicêmico em vários ambientes hospitalares. ■

Referências

1. **American Diabetes Association.** Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007 [published correction appears in *Diabetes Care*. 2008;31:1271]. *Diabetes Care*. 2008;31:596-615.
2. **Centers for Disease Control and Prevention.** National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2007. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2008.
3. **Levetan CS, Passaro M, Jablonski K, Kass M, Ratner RE.** Unrecognized diabetes among hospitalized patients. *Diabetes Care*. 1998;21:246-249.
4. **Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, ThalerLM, Kitabchi AE.** Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:978-982.
5. **Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al.** Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001; 345:1359-1367.
6. **Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, et al.** 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;99:2626-2632.
7. **Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, et al.** The relationshipbetween spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction [abstract]. *Circulation*. 2008;118(suppl):S1109.
8. **Clement S, Braithwaite SS, Magee MF (American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee).** Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals [published corrections appear in *Diabetes Care*. 2004;27:856 and *Diabetes Care*. 2004;27:1255]. *Diabetes Care*. 2004;27:553-591.
9. **Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED Jr, et al (American College of Endocrinology Task Force on Inpatient Diabetes and Metabolic Control).** American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract*. 2004;10: 77-82.
10. **American Diabetes Association.** Standards of medical care in diabetes [published correction appears in *Diabetes Care*. 2005;28:990]. *Diabetes Care*. 2005;28(suppl 1):S4-S36.
11. **ACE/ADA Task Force on Inpatient Diabetes.** American College of Endocrinology and American Diabetes Association consensus statement on inpatient diabetes and glycemic control. *Endocr Pract*. 2006;12:458-468.
12. **Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ.** Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis [published correction appears in *JAMA*. 2008;301:936]. *JAMA*. 2008;300:933-944.
13. **Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al (German Competence Network Sepsis [SepNet]).** Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008;358:125-139.
14. **Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al (NICE-SUGAR Study Investigators).** Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360: 1283-1297.
15. **Krinsley JS, Grover A.** Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med*. 2007;35:2262-2267.
16. **Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al.** Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354:449-461.
17. **Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al.** Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data [published online ahead of print March 24, 2009]. *CMAJ*. doi: 10.1503/cmaj.090206.
Consensus: Inpatient Hyperglycemia, *Endocr Pract*. 2009;15(No. 4) 13
18. **Malmberg K (DIGAMI [Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction] Study Group).** Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ*. 1997;314:1512-1515.
19. **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 [with discussion]. *Ann Thorac Surg*. 1999;67:352-362.
20. **Latham R, Lancaster AD, Covington JF, Pirolo JS, Thomas CS.** The association of diabetes and glucose control with surgical site infections among cardiothoracic surgery patients. *Infec Control Hosp Epidemiol*. 2001;22:607-612.
21. **Sala J, Masiá R, González de Molina FJ, et al (REGICOR Investigators).** Short-term mortality of myocardial infarction patients with diabetes or hyperglycaemia during admission. *J Epidemiol Community Health*. 2002;56:707-712.
22. **Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, et al.** Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:1007-1021.
23. **Krinsley JS.** Effect of intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients [published correction appears in *Mayo Clin Proc*. 2005;80:1101]. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:992-1000.
24. **Pittas AG, Siegel RD, Lau J.** Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Arch Intern Med*. 2004;164:2005-2011.
25. **Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, et al (Japanese Acute Coronary Syndrome Study Investigators).** Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am Heart J*. 2005;150:814-820.
26. **Mizock BA.** Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am J Med*. 1995;98: 75-84.
27. **Devos P, Preiser JC, Mélot C (GluControl Steering Committee).** Impact of tight glucose control by intensive insulin therapy on ICU mortality and the rate of hypoglycaemia: final results of the GluControl study [abstract]. *Intensive Care Med*. 2007;33:S189.
28. **De La Rosa GD, Donado JH, Restrepo AH, et al (Grupo de Investigacion en Cuidado Intensivo [GICIHPTU]).** Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. *Crit Care*. 2008;12:R120.
29. **Finfer S, Delaney A.** Tight glycemic control in critically ill adults. *JAMA*. 2008;300:963-965.
30. **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;22:1408-1414.

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;63:356-361.
32. **Krinsley JS.** Glycemic control, diabetic status, and mortality in a heterogeneous population of critically ill patients before and during the era of intensive glycemic management: six and one-half years experience at a universityaffiliated community hospital. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;18:317-325.
33. **Malmberg K, Rydén L, Efendic S, et al.** Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:57-65.
34. **Malmberg K, Rydén L, Wedel H, et al (DIGAMI 2 Investigators).** 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;26:650-661.
35. **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;29:765-770.
36. **Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, et al.** Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:233-243.
37. **Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC.** Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*. 2000;355:773-778.
38. **Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, et al.** Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation*. 2005;111: 3078-3086.
39. **Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, et al.** Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation*. 2008;117:1018-1027.
40. **Goyal A, Mahaffey KW, Garg J, et al.** Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J*. 2006;27:1289-1297.
41. **Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al (American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism).** Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and *Metabolism*. Circulation. 2008;117:1610-1619.
42. **Pinto DS, Skolnick AH, Kirtane AJ, et al (TIMI Study Group).** U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:178-180.
43. **Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M.** Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J*. 2005;26:1255-1261.
44. **Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, et al (CREATE-ECLA Trial Group Investigators).** Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:437-446. **14 Consensus: Inpatient Hyperglycemia, *Endocr Pract.* 2009;15(No. 4)**
45. **Laird AM, Miller PR, Kilgo PD, Meredith JW, Chang MC.** Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients. *J Trauma*. 2004;56:1058-1062.
46. **Jeremitsky E, Omert LA, Dunham CM, Wilberger J, Rodriguez A.** The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. *J Trauma*. 2005;58:47-50.
47. **Gale SC, Sicoutris C, Reilly PM, Schwab CW, Gracias VH.** Poor glycemic control is associated with increased mortality in critically ill trauma patients. *Am Surg*. 2007;73: 454-460.
48. **Vogelzang M, van der Horst ICC, Nijsten MW.** Hyperglycaemic index as a tool to assess glucose control: aretrospective study. *Crit Care*. 2004;8:R122- R127.
49. **Duane TM, Ivatury RR, Dechert T, et al.** Blood glucose levels at 24 hours after trauma fails to predict outcomes. *J Trauma*. 2008;64:1184-1187.
50. **Cochran A, Davis L, Morris SE, Saffle JR.** Safety and efficacy of an intensive insulin protocol in a burn-trauma intensive care unit. *J Burn Care Res*. 2008;29:187-191.
51. **Wahl WL, Taddonio M, Maggio PM, Arbabi S, Hemmila MR.** Mean glucose values predict trauma patient mortality. *J Trauma*. 2008;65:42-47.
52. **Pasternak JJ, McGregor DG, Schroeder DR, et al (IHAST Investigators).** Hyperglycemia in patients undergoing cerebral aneurysm surgery: its association with longterm gross neurologic and neuropsychological function. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:406-417.
53. **Mowery NT, Gunter OL, Guillamondegui O, et al.** Stress insulin resistance is a marker for mortality in traumatic brain injury [with discussion]. *J Trauma*. 2009;66:145-153.
54. **Sung J, Bochicchio GV, Joshi M, Bochicchio K, Tracy K, Scalea TM.** Admission hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *J Trauma*. 2005;59:80-83.
55. **Bochicchio GV, Joshi M, Bochicchio KM, et al.** Early hyperglycemic control is important in critically injured trauma patients. *J Trauma*. 2007;63:1353-1358.
56. **Yendamuri S, Fulda GJ, Tinkoff GH.** Admission hyperglycemia as a prognostic indicator in trauma. *J Trauma*. 2003;55:33-38.
57. **Collier B, Diaz J Jr, Forbes R, et al.** The impact of a normoglycemic management protocol on clinical outcomes in the trauma intensive care unit [with discussion]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2005;29:353-359.
58. **Shin S, Britt RC, Reed SF, Collins J, Weireter LJ, Britt LD.** Early glucose normalization does not improve outcome in the critically ill trauma population. *Am Surg*. 2007;73:769-772.
59. **Bilotta F, Caramia R, Cernak I, et al.** Intensive insulin therapy after severe traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *Neurocrit Care*. 2008;9:159-166.
60. **Davidson JA, Wilkinson A (International Expert Panel on New-Onset Diabetes After Transplantation).** New- Onset Diabetes After Transplantation 2003 International Consensus Guidelines: an endocrinologist's view. *Diabetes Care*. 2004;27:805-812.
61. **Fuji S, Kim SW, Mori S, et al.** Hyperglycemia during the neutropenic period is associated with a poor outcome in patients undergoing myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation*. 2007;84:814-820.
62. **Derr RL, Hsiao VC, Saudek CD.** Antecedent hyperglycemia is associated with an increased risk of neutropenic infections during bone marrow transplantation. *Diabetes Care*. 2008;31:1972-1977.
63. **Hammer MJ, Casper C, Gooley TA, O'Donnell PV, Boeckh M, Hirsch IB.** The contribution of malglycemia to mortality among allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15: 344-351.
64. **Shim YH, Kweon TD, Lee JH, Nam SB, Kwak YL.** Intravenous glucose-insulin-potassium during off-pump coronary artery bypass surgery does not reduce myocardial injury. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50:954-961.
65. **Wintergerst KA, Buckingham B, Gandrud L, Wong BJ, Kachce S, Wilson DM.** Association of hypoglycemia, hyperglycemia, and glucose variability with morbidity and death in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics*. 2006; 118:173-179.
66. **Palacio A, Smiley D, Ceron M, et al.** Prevalence and clinical outcome of inpatient hyperglycemia in a community pediatric hospital. *J Hosp Med*. 2008;3:212-217.
67. **Faustino EV, Apkon M.** Persistent hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr*. 2005;146:30-34.
68. **Branco RG, Garcia PC, Piva JP, Casartelli CH, Seibel V, Tasker RC.** Glucose level and risk of mortality in pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:470-472.
69. **Tuggle DW, Kuhn MA, Jones SK, Garza JJ, Skinner S.** Hyperglycemia and infections in pediatric trauma patients. *Am Surg*. 2008;74:195-198.
70. **Falcao G, Ulate K, Kouzekanani K, Bielefeld MR, Morales JM, Rotta AT.** Impact of postoperative hyperglycemiafollowing surgical repair of congenital cardiac defects. *Pediatr Cardiol*. 2008;29:628-636.
71. **Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, et al.** Early insulin therapy in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2008;359:1873-1884.
72. **Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, et al.** Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study. *Lancet*. 2009;373: 547-556.
73. **Pomposelli JJ, Baxter JK III, Babineau TJ, et al.** Early postoperative glucose control predicts nosocomial infectionrate in diabetic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1998;22:77-81.
74. **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;32:2426-2432.
75. **Bruno A, Gregori D, Carepreso A, Lazzarato F, Petrinco M, Pagano E.** Normal glucose values are associated with a lower risk of mortality in hospitalized patients. *Diabetes Care*. 2008;31:2209-2210.
76. **Norhammar AM, Rydén L, Malmberg K.** Admission plasma glucose: independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care*. 1999;22:1827-1831.
77. **Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW.** Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA*. 2003;290: 2041-2047. **Consensus: Inpatient Hyperglycemia, *Endocr Pract.* 2009;15(No. 4) 15**
78. **Montori VM, Bistrian BR, McMahon MM.** Hyperglycemia in acutely ill patients. *JAMA*. 2002;288:2167-2169.
79. **Noordzij PG, Boersma E, Schreiner F, et al.** Increased preoperative glucose levels are associated with perioperative mortality in patients undergoing noncardiac, nonvascular surgery. *Eur J Endocrinol*. 2007;156:137-142.
80. **McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, Rowe BH, Romney J, Marrie TJ.** The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Diabetes Care*. 2005;28:810-815.
81. **Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, et al.** Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006;61:284-289.
82. **Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G.** Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology*. 2006; 105:244-252.
83. **Hirsch IB, Brownlee M.** Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? *J Diabetes Complications*. 2005;19:178-181.
84. **Inzucchi SE, Siegel MD.** Glucose control in the ICU—how tight is too tight? *N Engl J Med*. 2009;360:1346-1349.
85. **American Diabetes Association.** Standards of medical care in diabetes—2009. *Diabetes Care*. 2009;32(suppl 1): S13-S61.
86. **Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, et al (AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force).** American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus [published correction appears in *Endocr Pract*. 2008;14:802-803]. *Endocr Pract*. 2007;13(suppl 1): 1-68.
87. **Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, Bergenstal RM, Edelman D, Davidson MB.** A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2447-2453.
88. **Cryer PE, Davis SN, Shamoon H.** Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:1902-1912.
89. **Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, et al.** Hierarchy of glycemic thresholds for counter-regulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol*. 1991;260(1, pt 1):E67-E74.
90. **Korytkowski MT, DiNardo M, Donihi AC, Bigi L, DeVita M.** Evolution of a diabetes inpatient safety committee. *Endocr Pract*. 2006;12(suppl 3):91-99.
91. **DiNardo MM, Noschese M, Korytkowski MT, Freeman S.** The medical emergency team and rapid response system: finding, treating, and preventing hypoglycemia. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2006;32:591-595.
92. **DiNardo M, Donihi AC, DeVita M, Siminerio L, Rao H, Korytkowski MT.** A nurse directed protocol for recognition and treatment of hypoglycemia in hospitalized patients. *Pract Diabetol*. 2005;22:37-40.
93. **Donihi AC, Raval D, Saul M, Korytkowski MT, DeVita MA.** Prevalence and predictors of corticosteroid-related hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocr Pract*. 2006;12:358-362.
94. **Curll M, DiNardo M, Noschese M, Korytkowski MT.** Menu selection, glycaemic control, and satisfaction with standard and patient-controlled consistent carbohydrate meal plans in hospitalized patients with diabetes. *Qual Saf Health Care*. 2009. In press.
95. **Goldberg PA, Bozzo JE, Thomas PG, et al.** "Glucometrics" —assessing the quality of inpatient glucose management. *Diabetes Technol Ther*. 2006;8:560-569.

96. **Donihi A, Rea R, Mihalko M, Korytkowski M.** Comparison of different methods of transitioning MICU patients from intravenous to subcutaneous insulin [abstract]. *Diabetes*. 2007;57:A542.
97. **Moghissi ES.** Insulin strategies for managing inpatient and outpatient hyperglycemia and diabetes. *Mt Sinai J Med*. 2008;75:558-566.
98. **Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, et al.** Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care*. 2004;27: 461-467.
99. **Rea RS, Donihi AC, Bobeck M, et al.** Implementing an intravenous insulin infusion protocol in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64:385-395.
100. **Nazer LH, Chow SL, Moghissi ES.** Insulin infusion protocols for critically ill patients: a highlight of differences and similarities. *Endocr Pract*. 2007;13:137-146.
101. **DeSantis AJ, Schmeltz LR, Schmidt K, et al.** Inpatient management of hyperglycemia: the Northwestern experience. *Endocr Pract*. 2006;12:491-505.
102. **Noschese M, Donihi AC, Koerbel G, et al.** Effect of a diabetes order set on glycaemic management and control in the hospital. *Qual Saf Health Care*. 2008;17:464-468.
103. **Noschese M, Donihi A, Ruppert K, et al.** A guideline for diabetes self management in the hospital: experience with 50 patients using continuous insulin infusions. Paper presented at: 67th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 22-26, 2007; Chicago, IL.
104. **Umpierrez GE, Hor T, Smiley D, et al.** Comparison of inpatient insulin regimens with detemir plus aspart versus neutral protamine Hagedorn plus regular in medical patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:564-569.
105. **Moghissi ES, Hirsch IB.** Hospital management of diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34:99-116. 106. **Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, 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;30:2181-2186.
107. **Umpierrez GE, Palacio A, Smiley D.** Sliding scale insulin use: myth or insanity? *Am J Med*. 2007;120:563-567.
108. **Queale WS, Seidler AJ, Brancati FL.** Glycemic control and sliding scale insulin use in medical inpatients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 1997;157:545-552.
109. **Korytkowski MT, Salata RJ, Koerbel GL, et al.** Insulin therapy and glycemic control in hospitalized patients with diabetes during enteral nutrition therapy: a randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care*. 2009;32:594-596.
110. **Schnipper JL, Barsky EE, Shaykevich S, Fitzmaurice G, Pendergrass ML**. Inpatient management of diabetes and hyperglycemia among general medicine patients at a large teaching hospital. *J Hosp Med*. 2006;1:145-150. **16 Consensus: Inpatient Hyperglycemia, *Endocr Pract.* 2009;15(No. 4)**
111. **Hirsch IB.** Sliding scale insulin—time to stop sliding. *JAMA*. 2009;301:213-214.
112. **Umpierrez GE.** Basal versus sliding-scale regular insulin in hospitalized patients with hyperglycemia during enteral nutrition therapy. *Diabetes Care*. 2009;32:751-753.
113. **Donihi AC, Yang E, Mark SM, Sirio CA, Weber RJ.** Scheduling of pharmacist-provided medication education for hospitalized patients. *Hosp Pharm*. 2008;43:121-126.
114. **Cook CB, Boyle ME, Cisar NS, et al.** Use of continuous subcutaneous insulin infusion (insulin pump) therapy in the hospital setting: proposed guidelines and outcomes measures [published correction appears in *Diabetes Educ*. 2006;32:130]. *Diabetes Educ*. 2005;31:849-857.
115. **Bailon RM, Partlow BJ, Miller-Cage V, et al.** Continuous subcutaneous insulin infusion (insulin pump) therapy canbe safely used in the hospital in select patients. *Endocr Pract*. 2009;15:24-29.
116. **Pancorbo-Hidalgo PL, García-Fernandez FP, Ramírez- Pérez C.** Complications associated with enteral nutrition by nasogastric tube in an internal medicine unit. *J Clin Nurs*. 2001;10:482-490.
117. **Arinzon Z, Shabat S, Shuval I, Peisakh A, Berner Y.** Prevalence of diabetes mellitus in elderly patients received enteral nutrition long-term care service. *Arch Gerontol Geriatr*. 2008;47:383-393.
118. **Nylen ES, Muller B.** Endocrine changes in critical illness. *J Intensive Care Med*. 2004;19:67-82.
119. **Reider J, Lin H, Dinardo M, Donihi A, Saul M, Korytkowski M.** Efficacy of a guideline for treatment of corticosteroid related hyperglycemia in the hospital [abstract]. *Diabetes*. 2008;57:A574.
120. **Hellman R.** A systems approach to reducing errors in insulin therapy in the inpatient setting. *Endocr Pract*. 2004; 10(suppl 2):100-108.
121. **Hellman R.** Patient safety and inpatient glycemic control: translating concepts into action. *Endocr Pract*. 2006; 12(suppl 3):49-55.
122. **Cryer PE.** Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of the critically ill? *Diabetologia*. 2006;49:1722-1725.
123. **Cook CB, Castro JC, Schmidt RE, et al.** Diabetes care in hospitalized noncritically ill patients: more evidence forclinical inertia and negative therapeutic momentum. *J Hosp Med*. 2007;2:203-211.
124. **Braithwaite SS, Buie MM, Thompson CL, et al.** Hospital hypoglycemia: not only treatment but also prevention. *Endocr Pract*. 2004;10(suppl 2):89-99.
125. **Knecht LA, Gauthier SM, Castro JC, et al.** Diabetes care in the hospital: is there clinical inertia? *J Hosp Med*. 2006;1:151-160.
126. **Flansbaum B.** Management of hyperglycemia. *J Hosp Med*. 2006;1:382-385.
127. **Cook CB, Jameson KA, Hartsell ZC, et al.** Beliefs about hospital diabetes and perceived barriers to glucose management among inpatient midlevel practitioners. *Diabetes Educ*. 2008;34:75-83.
128. **Smith WD, Winterstein AG, Johns T, Rosenberg E, Sauer BC.** Causes of hyperglycemia and hypoglycemia in adult inpatients. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62:714-719.
129. **Seley J, Wallace M.** Meeting the challenge of inpatient diabetes education: an interdisciplinary approach. In: Weinger K, Carver C, eds. *Educating Your Patient With Diabetes*. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2009: 81-96. http:// www.springerlink.com/content/m646r4l21x476x45/. Accessed for verification April 7, 2009.
130. **van der Crabben SN, Blümer RM, Stegenga ME, et al.** Early endotoxemia increases peripheral and hepatic insulin sensitivity in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:463-468.
131. **Taylor BE, Schallom ME, Sona CS, et al.** Efficacy and safety of an insulin infusion protocol in a surgical ICU. *J Am Coll Surg*. 2006;202:1-9.
132. **Cryer PE.** Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med*. 2004;350: 2272-2279.
133. **Rubin DJ, Moshang J, Jabbour SA.** Diabetes knowledge: are resident physicians and nurses adequately prepared to manage diabetes? *Endocr Pract*. 2007;13:17-21.
134. **Lansang MC, Harrell H.** Knowledge on inpatient diabetes among fourth-year medical students. *Diabetes Care*. 2007;30:1088-1091.
135. **Baldwin D, Villanueva G, McNutt R, Bhatnagar S.** Eliminating inpatient sliding-scale insulin: a reeducation project with medical house staff. *Diabetes Care*. 2005;28: 1008-1011.
136. **Cohen MR, Proulx SM, Crawford SY**. Survey of hospital systems and common serious medication errors. *J Healthc Risk Manag*. 1998;18:16-27.
137. **Amori RE, Pittas AG, Siegel RD, et al.** Inpatient medical errors involving glucose-lowering medications and their impact on patients: review of 2,598 incidents from a voluntary electronic error-reporting database. *Endocr Pract*. 2008;14:535-542.
138. **Scott MG, Bruns DE, Boyd JC, Sacks DB.** Tight glucose control in the intensive care unit: are glucose meters up to the task? *Clin Chem*. 2009;55:18-20.
139. **D'Orazio P, Burnett RW, Fogh-Andersen N, et al (International Federation of Clinical Chemistry Scientific Division Working Group on Selective Electrodes and Point of Care Testing).** Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose (abbreviated). *Clin Chem*. 2005;51:1573-1576.
140. **Dungan K, Chapman J, Braithwaite SS, Buse J.** Glucose measurement: confounding issues in setting targets for inpatient management. *Diabetes Care*. 2007;30:403-409.
141. **Boyd JC, Bruns DE.** Quality specifications for glucose meters: assessment simulation modeling of errors in insulin dose. *Clin Chem*. 2001;47:209-214.
142. **Goldberg PA, Siegel MD, Russell RR, et al.** Experience with the continuous glucose monitoring system in a medical intensive care unit. *Diabetes Technol Ther*. 2004;6: 339-347.
143. **Murakami A, Gutierrez MA, Lage SH, Rebelo MF, Guiraldelli RH, Ramires JA.** A continuous glucose monitoring system in critical cardiac patients in the intensive care unit. *Comput Cardiol*. 2006;17-20:233-236. **Consensus: Inpatient Hyperglycemia, *Endocr Pract.* 2009;15(No. 4) 17**
144. **Page A, ed. (Committee on the Work Environment for Nurses and Patient Safety, Board on Health Care Services, Institute of Medicine of the National Academies).** *Keeping Patients Safe: Transforming the Work Environment of Nurses*. Washington, DC: National Academies Press, 2004.
145. **Bates D, Clark NG, Cook RI, et al (Writing Committee on Patient Safety and Medical System Errors in Diabetes and Endocrinology).** American College of Endocrinology and American Association of Clinical Endocrinologists position statement on patient safety and medical system errors in diabetes and endocrinology. *Endocr Pract*. 2005;11:197-202.
146. **Bates DW, Leape LL, Cullen DJ, et al.** Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medical errors. *JAMA*. 1998;280: 1311-1316.
147. **Bates DW, Gawande AA.** Improving patient safety with information technology. *N Engl J Med*. 2003;348: 2526-2534.
148. **Furnary AP, Wu Y, Bookin SO.** Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures: the Portland Diabetic Project. *Endocr Pract*. 2004;10(suppl 2):21-33.
149. **Krinsley JS, Jones RL.** Cost analysis of intensive glycemic control in critically ill adult patients. *Chest*. 2006;129: 644-650.
150. **Van den Berghe G, Wouters PJ, Kesteloot K, Hilleman DE.** Analysis of healthcare resource utilization with intensive insulin therapy in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2006;34:612-616.
151. **Estrada CA, Young JA, Nifong LW, Chitwood WR Jr.** Outcomes and perioperative hyperglycemia in patients with or without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:1392-1399.
152. **Newton CA, Young S.** Financial implications of glycemic control: results of an inpatient diabetes management program. *Endocr Pract*. 2006;12(suppl 3):43-48.
153. **Munoz C, Villanueva G, Fogg L, et al.** Impact of a subcutaneous insulin protocol in the emergency department: Rush Emergency Department Hyperglycemia Intervention (REDHI) [published online ahead of print September 29, 2008]. *J Emerg Med*. 2008.
154. **Olson L, Muchmore J, Lawrence CB.** The benefits of inpatient diabetes care: improving quality of care and the bottom line. *Endocr Pract*. 2006;12(suppl 3):35-42.
155. **Levetan CS, Salas JR, Wilets IF, Zumoff B.** Impact of endocrine and diabetes team consultation on hospital length of stay for patients with diabetes. *Am J Med*. 1995;99:22-28.
156. **Kripalani S, Jackson AT, Schnipper JL, Coleman EA.** Promoting effective transitions of care at hospital discharge: a review of key issues for hospitalists. *J Hosp Med*. 2007;2:314-323.
157. **Forster AJ, Murff HJ, Peterson JF, Gandhi TK, Bates DW.** The incidence and severity of adverse events affecting patients after discharge from the hospital. *Ann Intern Med*. 2003;138:161-167.
158. **Large BE.** Providing timely discharge counseling. *Am J Health Syst Pharm*. 1999;56:1074-1077.
159. **Lauster CD, Gibson JM, DiNella JV, DiNardo M, Korytkowski MT.** Implementation of standardized instructions for insulin at hospital discharge. *J Hosp Med. In press.*

Poucos estudos apóiam combinação de drogas na redução do colesterol

Medpage Today; Agosto/2009

Fonte principal: *"Annals of Internal Medicine": Dr. Mukul Sharma et al "Systematic review: Comparative effectiveness and harms of combinations of lipid-modifying agents and high-dose statin monotherapy"*

Objetivo:

- Informar aos pacientes interessados que a revisão não encontrou evidência suficiente de que as estatinas reduzam os níveis de colesterol com maior eficiência quando combinadas com Ezetimibe.
- Considerar que a revisão encontrou pouca evidência que indicasse que a ingestão de drogas combinadas para baixar o nível do colesterol melhorasse os resultados do paciente, em comparação às estatinas administradas isoladamente.

A monoterapia de estatina de dose elevada geralmente reduz o colesterol tanto quanto a estatina combinada com outras drogas; entretanto, uma revisão sistemática mostra que há evidências de que a estatina combinada com ezetimibe, em pacientes de alto risco, seja um pouco mais eficiente do que as estatinas isoladas.

O relatório "September *Annals of Internal Medicine*" mostrou que de 102 pesquisas clínicas incluídas na revisão, duas descobriram que os pacientes com prescrição combinada de estatina e ezetimibe apresentaram maior eficiência na redução dos níveis do LDL (*low-density lipoprotein cholesterol*) em comparação aos pacientes com prescrição para estatina como monoterapia (*odds ratio* 7,21, 95% CI 4,30 a 12,08).

Os estudos também sugeriram que as combinações estatina-ezetimibe e estatina-fibrato não reduziram as taxas de mortalidade mais do que o fez a monoterapia de estatina de dose elevada em pacientes de alto risco.

"Evidências limitadas sugerem que as combinações de agentes redutores de lipídeos não são mais eficientes na melhora de resultados clínicos do que a monoterapia de estatina de dose elevada", afirmou o Dr. Mukul Sharma e seus colaboradores do Hospital de Ottawa no Canadá.

"Muito pouca evidência de qualidade é favorável ao tratamento combinado estatina-ezetimibe para atingir as metas de colesterol LDL".

De acordo com o estudo, mais de 28 milhões de norte-americanos sofrem de algum tipo de doença cardiovascular com gastos médicos e perda de produtividade que chegaram a um custo anual estimado de US$ 431,8 bilhões de dólares em 2007.

Baixar os níveis de colesterol LDL reduz as taxas de doenças coronarianas e AVC isquêmico e as diretrizes terapêuticas recomendam tratamento agressivo para os pacientes de alto risco.

"Entretanto, somente 1/3 de todos os pacientes e proporcionalmente um número menor de pacientes com doença coronariana estabelecida atingiu as metas da diretriz," afirmaram os autores, "Necessitamos estratégias eficientes para indivíduos que precisem de redução intensiva de lipídeos", completaram os autores.

Após mudanças nutricionais e de estilo de vida, as estatinas são frequentemente prescritas isoladas ou combinadas a outras medicações de redução dos lipídeos como: ezetimibe, niacina, seqüestradores de ácidos biliares, fibratos e ácidos graxos ômega 3 para tratar o colesterol elevado.

Dr. Mukul Sharma e seus colaboradores compararam riscos e benefícios da monoterapia com estatina de dose elevada com os riscos/benefícios de terapia combinada para eventos clínicos, medidas sub-rogadas, tolerabilidade e aderência ao tratamento em indivíduos que necessitam terapia intensiva de redução do conteúdo lipídico.

Os pesquisadores analisaram 102 estudos anteriores dos quais 98 eram pesquisas clínicas controladas randômicas e 4 não randômicas, aonde buscaram associações possíveis entre o tratamento com droga para colesterol elevado mantendo metas de colesterol mais baixas, mortalidade por todas as causas e morte vascular.

De modo geral as pesquisas clínicas foram de curta duração, concentraram-se em resultados sub-rogados e incluíram pacientes que representavam uma gama limitada para doença coronariana. A combinação de tratamentos nos estudos foi tipicamente limitada a uma mistura de estatinas e ezetimibe.

Os pesquisadores descobriram que os estudos incluíram pouquíssima diversidade racial, ou sub-grupos

étnicos, mulheres e idosos para proporcionar um melhor discernimento das tendências significativas nesta população.

Não foi descoberta diferença nos resultados entre as estatinas isoladas e a terapia combinada para mortalidade, infarto do miocárdio, AVC e procedimentos de revascularização.

Foi limitada a evidência de que qualquer uma das cinco drogas combinadas apresentasse melhor desempenho na redução do colesterol LDL do que a monoterapia com estatina em pacientes que necessitem terapia intensiva de redução de lipídeos.

Duas destas pesquisas clínicas descobriram uma redução adicional de 10% a 20% nos níveis de LDL de pacientes de alto risco ministrados com combinação de simvastatina e ezetimibe de dose baixa em comparação à monoterapia de estatina de dose elevada.

Esta revisão sistemática foi cerceada pelas limitações dos próprios estudos, incluindo sua natureza de curto prazo e a falta de um braço de tratamento de combinação, bem como a falta de capacidade de executar meta-análises para muitas questões.

"Evidências que apóiem o uso de terapias combinadas em detrimento da monoterapia com estatina de dose elevada incluindo benefícios clínicos de longo-prazo e riscos reduzidos, não é suficiente para direcionar muitas das decisões clínicas", concluíram os autores.

"A eficácia das estatinas na redução dos eventos cardiovasculares sugere que os benefícios das terapias adicionais necessitem ser definidos com clareza, juntamente com os seus riscos e custos, antes de se defender abertamente o uso de tratamentos combinados".

Este estudo contou com o patrocínio da "Agency for Healthcare Research and Quality", sendo que o Dr. Mukul Sharma teve seus honorários pagos pelos laboratórios Merk & Co. e Schering-Plough. Dr. Teik C. Ooi foi o assistente desta pesquisa investigativa. ■

Risco de Diabetes Ligado à Proteína de Hormônio Sexual

Medpage Today; Agosto/ 2009

Fonte: "New England Journal of Medicine", Dra. Liu S, et al

Revisores: Dr. Zalman S. Angus, Escola de Medicina da Universidade da Pensilvânia e

Enfermeira Dorothy Caputo (MA – Nurse Planner)

Novo estudo descobre que indivíduos com níveis baixos de uma proteína no sangue, responsável por regular os hormônios sexuais, apresentam maior risco para o diabetes, sendo que a genética pode desempenhar um papel importante na determinação tanto de nível como de risco.

- Observar que pacientes com variantes do gene da globulina de ligação do hormônio sexual podem ter risco variante para diabetes tipo 2.
- Observar que os níveis de globulina de ligação do hormônio sexual podem ser previsores para risco de diabetes tipo 2.

Homens e mulheres com os níveis de globulina de ligação do hormônio sexual mais baixos no sangue (SHBG) apresentaram propensão dez vezes maior para desenvolverem DM2 do que aqueles com níveis mais elevados de proteína ($P<0.001$ *trend*), conforme estudo publicado *online* no periódico médico "*New England Journal of Medicine*".

A Dra. Simin Liu e colaboradores da Universidade da Califórnia em Los Angeles, EUA, constataram que a associação foi interrompida após ajuste de fatores como: peso, fumo, exercício físico e pressão arterial elevada e que os níveis de SHBG tinham um componente genético com carregadores de dois polimorfismos de nucleotídeo simples (SNPs) rs6259 e rs6257 com níveis 10% mais baixos, ou mais elevados de SHBG, respectivamente, do que os indivíduos que carregam o alelo mais comum ($P=0{,}005$ para rs6259, $P=0{,}004$ para rs6257).

As variantes de ambos SNPs também foram associadas ao risco para diabetes tipo 2 com rs6259 diminuindo o risco e rs6257 aumentando o risco.

"Esses achados consistentes obtidos com o uso de abordagens analíticas múltiplas e análise de sub-grupo em dois coortes independentes, apoiam a noção de que a globulina de ligação do hormônio sexual pode ter um papel importante no desenvolvimento do

diabetes tipo 2 ao nível do genoma e do fenótipo, sendo que a globulina de ligação do hormônio sexual pode ser uma meta importante na estratificação do risco do diabetes tipo 2 da intervenção precoce", afirmaram os pesquisadores.

Há muito se tem conhecimento das ligações do SHBG dos hormônios sexuais que circulam no sangue para regular sua ação, mas desde meados dos anos 90 surgiu evidência de que eles sejam mediadores de outros aspectos da função celular e do metabolismo.

Estudos clínicos indicam que níveis baixos de SHBG foram associados ao mau controle glicêmico e mesmo quando os hormônios sexuais estão ligados à SHBG, eles estão associados ao risco de diabetes.

Entretanto, alguns estudos prospectivos de longo-prazo, examinaram o papel da SHBG, diretamente no desenvolvimento do diabetes tipo 2, principalmente em mulheres.

A Dra. Simin Liu e seus colaboradores mediram os níveis plasmáticos da SHBG em 718 mulheres pós-menopausa do estudo "Women's Health Study", que tinha como objetivo principal a prevenção de doença cardiovascular e câncer em mulheres.

Metade das mulheres foram recém diagnosticadas como portadoras de DM2 e a outra metade serviu como controle.

Os pesquisadores verificaram ainda, através da medição dos níveis de SHBG de rs6259 e rs6257, dois polimorfismos do gene de SHBG que está associado aos níveis da proteína.

Os pesquisadores também replicaram o estudo em um coorte independente para homens (170 recém diagnosticados para diabetes e 170 controles) da pesquisa clínica de longo prazo para doença cardiovascular e câncer, intitulada "Physicians' Health Study II".

Os participantes do estudo foram divididos em 4 grupos com base nos níveis de SHBG.

Quando comparados às mulheres com níveis de proteína mais baixos (5,8 a 24,7 nmol/l), o *odds ratio* para DM2 de outros três grupos de níveis mais baixos a níveis mais elevados, foram conforme segue ($P<0.001$ tendência):

- Quartil 2 (24,8 a 34,6 nmol/l): 0,16 (95% intervalo de confiança 0,08 a 0,33)
- Quartil 3 (34,7 a 44,3 nmol/l): 0,04 (95% IC 0,01 a 0,12)
- Quartil 4 (44,4 a 122,4 nmol/l): 0,09 (95% IC 0,03 a 0,21)

Nos homens as associações foram semelhantes, com *odds ratio* de 0,10 (95% IC 0,03 a 0,36) para diabetes no grupo com nível de SHBG mais elevado, em comparação ao grupo de níveis mais baixos ($P<0.001$ trend).

As ligações entre os dois SHBG SNPs e as taxas de proteína no sangue, a análise randômica de Mendelian mostrou que os *odds* do diabetes tipo 2 diminuíram enquanto os níveis de SHBG aumentaram.

Cada aumento do desvio padrão nos níveis plasmáticos da proteína resultaram em uma redução de 0,28 no *odds ratio* do diabetes em mulheres (95% IC 0,13 a 0,58) e de 0,29 em homens (95% IC 0,15 a 0,58).

Os pesquisadores observaram que a força estatística de seu estudo foi limitada pelo seu tamanho, especialmente no que concerne as associações genéticas, mas que as ligações entre os níveis de sangue de SHBG, os dois SHBG SNPs, e diabetes foram consistentes entre os dois coortes do estudo.

"Nossos estudos prospectivos com mulheres pós-menopausa e homens mostraram que os níveis mais elevados da globulina ligada ao hormônio sexual circulante, foram associados ao risco de diminuição de DM2", afirmaram. "Também foram identificadas duas variantes da linha germe no gene SHBG identificadas como diretamente associadas a ambos: níveis plasmáticos da globulina ligada ao hormônio do sexo e ao risco para DM2."

O estudo teve o patrocínio do "National Institutes of Health", "American Diabetes Association", "Paul and Daisy Soros fellowship" e "Burroughs Wellcome Fund". ■

Pré-Diabetes, Diabetes e Doença Cardiovascular: Compreendendo a Hiperglicemia

Fonte: Bayer HealthCare & Bayer Schering Pharma

Pré-diabetes: IGT e IFG

- A hiperglicemia é uma doença contínua progressiva que se estende desde o período do pré-diabetes até estabelecer-se o diabetes tipo 2 (DM2);
- O pré-diabetes pode ser definido como **Intolerância à Glicose – IGT**:
  - IGT é o nome dado para definir o nível glicêmico acima do normal, mas abaixo do nível do indivíduo considerado portador de diabetes;
  - O IGT é uma combinação de disfunção na secreção da insulina com sensibilidade reduzida à insulina, ou resistência à insulina.
  - O IGT é determinado quando a glicemia plasmática pós-glicose (75g) fica acima de 7,8 mmol/l (nível normal), mas permanece abaixo de 11,1 mmol/l (nível de diabetes). O nível plasmático da glicemia pós-prandial é medido através de um teste de Tolerância à Glicose chamado TTGO.
  - A hiperglicemia pós-prandial parece ser um fator de risco independente para a doença cardiovascular.
  - Estima-se que o número de adultos com IGT suba de 308 milhões para 418 milhões em 2025 (uma prevalência de 7,5% para 8,1%).
  - Normalmente o IGT permanece não detectado. Na pesquisa clínica norte-americana "3rd National Health and Nutrition Examination Survey" os adultos sem história de diabetes foram testados para IGT (usando critério de diagnóstico da OMS) e os resultados demonstraram que 15,6% dos participantes da pesquisa tinham IGT.

Glicemia de Jejum Alterada – IFG

- O IFG também é um estado de pré-diabetes da hiperglicemia, associado à resistência à insulina, apesar de apresentar menor risco do que o IGT. No desafio IFG com TTGO, os níveis glicêmicos normais são mantidos após 2 horas, diferentemente do que ocorre com o IGT. Portanto, estágios precoces da hiperglicemia ocasionados pelos valores da glicemia plasmática elevada de 2 horas, são melhor diagnosticados por um TTGO.
- O IFG é determinado através da glicemia plasmática de jejum (FPG) com nível de 6,1-6,9 mmol/l (110-125 mg/dl) e nível de glicemia plasmática de horas (2hPG) <7,8 mmol/l (140 mg/dl).

Diabetes Tipo 2:

- O Diabetes Tipo 2 é diagnosticado quando:
  - Nível 2hPG ≥ 11,1 mmol/l (≥ 200 mg/dl)
  - Nível de FPG ≥ 7,0 mmol/l (≥ 126 mg/dl)
- Os níveis glicêmicos pós-prandiais são registrados 2 horas após TTGO com ingestão de 75g de glicose.

Progresso de IGT para Diabetes

- O IGT provoca o desenvolvimento de DM2 e por esta razão é cada vez mais chamado de "pré-diabetes", inclusive pela ADA - *American Diabetes Association*.
- A perda da secreção de insulina precoce no IGT e o DM2 são resultado de um mau funcionamento das células beta pancreáticas. Ao longo prazo os níveis glicêmicos elevados passam a ser tóxicos para as células beta, resultando em maior deterioração de sua função, piorando o controle glicêmico.
- Aproximadamente 40-50% dos indivíduos com IGT desenvolverão DM2 (com risco cardiovascular aumentado e complicações microvasculares) dentro de um período de 10 anos.
- A IDF (*International Diabetes Federation*) divulgou uma estratégia de 3 etapas para a prevenção de DM2 incluindo diagnóstico básico e recomendações terapêuticas:
- **Etapa 1**: identificar através de testes, indivíduos com alto risco para desenvolver DM2 com testes.
- **Etapa 2**: medir o nível de risco do indivíduo através da glicemia de jejum que deve ser seguido de TTGO para confirmar a presença de pré-diabetes, ou de diabetes.
- **Etapa 3**: intervenção para reduzir o risco do indivíduo, primeiramente através de mudança do estilo de vida (dieta saudável, perda de peso e mais exercícios físicos).

Entretanto, a IDF recomenda que para os pacientes que não conseguirem mudar seu estilo de vida de forma satisfatoriamente, sejam utilizados medicamentos como acarbose e metformina.

Pré-diabetes e riscos cardiovasculares relacionados:

- O pré-diabetes está normalmente associado a um agrupamento de fatores de risco cardiovascular inter-relacionados chamados de síndrome metabólica, que inclui a hipertensão, colesterol LDL elevado e colesterol HDL baixo.
- O pré-diabetes também é por si só um fator de risco cardiovascular.
- As diretrizes da AACE (*American Association of Clinical Endocrinologists*) enfatizam os resultados de estudos epidemiológicos que mostram que a hiperglicemia está fortemente associada ao desenvolvimento subseqüente de doença cardiovascular e que pacientes com intolerância à glicose frequentemente apresentam fatores de risco cardiovasculares.
- Vários estudos mostraram que os dados da glicemia pós-prandial fornecem informações mais consistentes sobre o risco futuro de doença cardiovascular do que os dados da glicemia de jejum e hiperglicemia pós-prandial, também prediz risco cardiovascular aumentado em indivíduos com glicemia normal de jejum.
- O estudo DECODE (*Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe*), com 25.000 participantes, mostrou que a glicemia elevada a um nível específico de 2 horas após ingestão de 75 de glicose (TTGO) é um fator de risco independente para óbito pré-maturo. O estudo também descobriu que:
  - ➢ Portadores de diabetes tipo 2 apresentaram o dobro de chances de falecerem durante o período de follow-up em comparação aos pacientes com controle glicêmico normal;
  - ➢ Pessoas com IGT apresentaram 50% mais chance de morrer de complicações cardiovasculares durante o período de follow-up do que pessoas com controle glicêmico normal;
  - ➢ Foi diagnosticado um número 4 vezes maior de pessoas com IGT do que com diabetes e foram observadas mais mortes prematuras devido ao IGT do que ao diabetes.
- Evidências da pesquisa "Euro Heart Survey" e da "China Heart Survey" mostram que o pré-diabetes e o DM2 são comuns e frequentemente não diagnosticados em indivíduos com doença cardiovascular estabelecida.
- Como resultado, recente diretriz da "European Society of Cardiology / European Association for the Study of Diabetes" – ESC / EASD sobre hiperglicemia e doença cardiovascular recomendam intervenção precoce desses pacientes de risco para evitar o progresso da doença. ■

Porque o clínico geral não prescreve medicação para redução de lipídeos aos pacientes diabéticos: um estudo qualitativo

Elisabeth AB; Petra Denig; Tom van Vliet; Janny Dekker

Fonte: *www.biomedcentral.com*

Resumo

Histórico:

Os medicamentos que reduzem o nível de lipídeos ainda são subutilizados, mesmo nas populações de alto risco. O objetivo deste estudo foi determinar os fatores que fazem com que os médicos de clinica geral não prescrevam estas drogas aos pacientes portadores de diabetes tipo 2 (DM2).

Métodos:

Foi feito um estudo qualitativo com entrevistas semi-estruturadas que aplicavam casos reais para investigar as razões pelas quais os medicamentos para redução do nível dos lipídeos não era prescrito após distribuição de uma diretriz que recomendava o uso de estatinas para a maioria dos pacientes DM2.

Foram feitas 7 entrevistas com clínicos gerais da Holanda, as quais foram analisadas aplicando-se uma abordagem indutiva analítica.

Resultados:

As razões para não prescreverem o medicamento poderiam ser dividida em fatores atribuídos ao médico e fatores atribuídos ao paciente. De acordo com os médicos alguns pacientes não tomam o medicamento conforme prescrito e outros se recusam a tomar medicamentos para redução do nível de lipídeos por seus efeitos colaterais esperados, ou percebidos. Ademais, os próprios médicos demonstraram reservas na

prescrição de tais drogas para pacientes com curta expectativa de vida, expectativa de problemas, ou com níveis de lipídeos próximo à meta.

Os médicos algumas vezes adiaram o início do tratamento devido a outras prioridades. Finalmente, foram observadas barreiras na organização prática dos clínicos e na interface de tratamento primário e secundário.

Conclusão:

Alguns dos impedimentos citados pelos clínicos parecem ser válidos e mostram que a não aderência às diretrizes pode ser uma decisão racional; por outro lado, a qualidade do tratamento poderia melhorar se fossem observados aspectos como falta de conhecimento e falta de motivação tanto por parte do médico como por parte do paciente.

Acreditamos que uma melhor estruturação na prática da clínica geral possa levar a uma melhora na qualidade do tratamento oferecido. ■

69º Congresso ADA – New Orleans, Jun 2009

Diagnóstico de Diabetes com Teste A1c

Escrito por K. Fiore com supervisão médica da Dra. Zalman Agus da Escola de Medicina da Universidade da Pensilvânia e da Enfermeira Dorothy Caputo, Nurse Planner

O teste de hemoglobina glicada A1c deve ser o novo teste padrão adotado para diabetes porque é uma medida de longo prazo dos níveis glicêmicos crônicos com um diagnóstico melhor do que os atualmente utilizados.

Ações:

- Explicar que um comitê internacional recomendou o teste A1c para o diagnóstico do diabetes ao invés do teste de glicemia de jejum, ou do teste de tolerância à glicose.
- É bom observar que o comitê recomenda que os pacientes com A1c igual ou superior a 6.5% sejam diagnosticados portadores de diabetes.

A recomendação do comitê é que pacientes com valor de A1c igual ou superior a 6.5% sejam diagnosticados diabéticos; entretanto o comitê alerta para o fato de não haver uma "linha absoluta separando a glicemia normal do diabetes".

"Este é o ponto principal de partida, para mudarmos a forma como vínhamos diagnosticando o diabetes há 30 anos", foi o que disse o Dr. David M. Nathan, da Escola de Medicina da Universidade de Harvard, para a imprensa na abertura do evento "Annual Meeting" da ADA (*American Diabetes Association*).

O teste da A1c substituirá o teste padrão de glicemia plasmática de jejum (FPG) ou o teste, menos comum, de tolerância à glicose. Diferentemente de outros testes, a A1c fornece as medidas das médias glicêmicas dos 2 meses anteriores e não somente a glicemia naquele momento. As principais vantagens seriam:

- "Os valores da A1c variam menos do que os valores da glicemia plasmática de jejum, com inúmeras vantagens técnicas em comparação ao teste de glicemia", afirmou o Dr. David Nathan.
- "Devemos levar em consideração que o teste da A1c é mais conveniente para os pacientes e mais fácil, uma vez que não terão que se submeter ao teste de jejum, ou ao de tolerância à glicose", completou o médico.

As recomendações feitas por uma convenção da ADA (*American Diabetes Association*), da IDF (*International Diabetes Federation*) e da EASD (*European Association for the Study of Diabetes*), estão publicadas online no site da "*Diabetes Care*".

Muitos médicos do atendimento primário já fazem uso do teste da A1c como ferramenta de 1ª linha para diagnóstico, enquanto outros a usam em combinação com o Teste de Glicemia de Jejum (FBG), devido à falta de padronização no teste da A1c. "Pela minha experiência clínica, se um teste de glicemia de jejum for superior a 125, no retorno do paciente será pedido um teste confirmatório, o da A1c. Acho que este é um procedimento típico", afirmou o Dr. Gregory J. Anderson, médico da família da Clínica Mayo.

"Acho que o teste da A1c está melhor padronizado agora e desta forma podem ser reconsiderado como uma ferramenta útil, pois reflete o nível glicêmico de um período bem mais longo . . . sem citar que é mais prático para os pacientes que não precisam ficar em jejum", completou.

Atualmente, os pacientes portadores de diabetes fazem o teste da A1c duas vezes por ano para medir seu controle sobre a doença. A dú-

vida maior dos médicos é determinar quando os pacientes precisam iniciar o tratamento para diabetes.

"A alteração glicêmica apresenta uma faixa contínua e o problema é escolher um valor específico dentro desta faixa para início do diabetes. Isto é arbitrário", alegou o Dr. Nathan. "Entretanto, os indivíduos com nível de A1c próximo a 6.5%, apresentam, sem dúvida, um risco bem mais elevado."

O painel do diabetes também observou que não há um teste único relacionado à hiperglicemia que possa ser considerado "padrão ouro" e que o teste de glicemia de jejum e de tolerância à glicose terão seu papel no diagnóstico e tratamento do diabetes.

"O teste A1c proporcionará ao clínico e ao paciente uma visão mais bem integrada da média glicêmica", afirmou o Dr. Joel Zonszein, Diretor do Centro de Diabetes Clinica do "Montefiore Medical Center" em Nova York.

Uma vez que a A1c seja padrão, o painel recomenda que ela seja utilizada para todos os adultos que estejam com sobrepeso, ou que apresentem fatores de risco como história de família, pressão arterial elevada ou lipídeos anormais.

O Dr. Zonszein afirmou que os médicos há muito esperavam que isto acontecesse, como tantos outros já vinham utilizando o teste da A1c para diagnosticar o diabetes extra-oficialmente.

"Muitos médicos já fazem uso deste teste há tempos, não será nenhuma surpresa", comentou o Dr. Richard Kahn, chefe da área científica da ADA.

Alguns clínicos afirmam que os especialistas em diabetes estão mais propensos a utilizar as medidas indiscutíveis da glicemia de jejum e da tolerância glicêmica, enquanto médicos do atendimento primário estão mais receptivos ao teste da A1c.

O Dr. Thomas L. Schwenk, professor de medicina da família na Universidade de Michigan, disse que isto reflete abordagens para diferentes populações de pacientes e que o teste da A1c faz mais sentido dentro de sua prática.

"Estamos lidando com pacientes que possuem muitos problemas crônicos e que obviamente necessitam mudanças radicais de seu estilo de vida, como também precisam gerenciar a administração de 6 a 8 medicamentos para a síndrome metabólica, sem que tomem deliberadamente a decisão de ajustar algumas unidades em sua dose de insulina", declarou o médico.

De um ponto de vista prático, o Dr. Christopher D. Saudek, endocrinologista do instituto Johns Hopkins afirmou gostar da idéia de ter um teste que apresente os resultados glicêmicos de um período de tempo ao invés de só ter o resultado do momento. Concluiu, dizendo ainda, que o teste da A1c faz com que os pacientes fiquem menos suscetíveis a "ajustes" antes da consulta médica, controlando sua dieta por um dia ou dois. Este teste ajudará a diagnosticar esses 40% de portadores de diabetes que desconhecem terem a doença. ■

69º Congresso ADA – New Orleans, Jun 2009

Nova droga contra diabetes também pode interromper eventos cardiovasculares

MedPage Today (5/6/2009)

Fonte: *American Diabetes Association*

Fonte de Referência: "Wolf R, et al "Evaluation of CV risk in the saxagliptin clinical trials" *ADA* 2009"

Escrito por C. Pend com supervisão médica do Dr. Robert Jasmer, Professor de Medicina da Universidade da California e da Enfermeira Dorothy Caputo, Nurse Planner

De acordo com uma meta-análise a saxagliptina, um inibidor investigativo da DPP4 pode oferecer prevenção cardiovascular como benefício de seu tratamento.

Ação

- Explicar aos pacientes interessados que a meta-análise não apresentou provas concretas sobre a prevenção de eventos cardiovasculares, pois para tanto necessitariam de pesquisa prospectiva.
- Observar que este estudo foi publicado como resumo e apresentado como pôster na conferência. Os dados e as conclusões devem ser considerados como preliminares até sua publicação em periódico, com revisão pelos pares.

O Dr. Robert Wolf da Bristol-Myers Squibb de New Jersey e seus colaboradores, descobriram que os principais eventos cardiovasculares foram 55% menos freqüentes no grupo saxagliptina do que no placebo, ou na metformina (taxa de incidência 0,45, 95% IC 0,24 a 0,83).

Os pesquisadores relataram na reunião da ADA (*American Diabetes Association*), que a saxagliptina apresentou um número bem mais baixo de eventos cardiovasculares adversos com taxas comparáveis aos controles, em quase todos os grupos.

"Esses achados foram gratificantes", afirmou o Dr. Wolf, cujo grupo vinha buscando sinais de dano cardiovascular nos dados agrupados de todas fases dos estudos II e III da saxagliptina.

Caso este dado seja prospectivamente confirmado, um efeito cardioprotetor seria "um avanço considerável", afirmou o médico, que continuou: "Não há prova definitiva de que qualquer medicamento para diabetes promova um benefício cardiovascular."

Vale observar que em 2007 os resultados do estudo de rosiglitazona (Avandia) trouxeram preocupações, pois alguns agentes estavam causando aumento nas taxas de eventos cardiovasculares, acima do risco cardiovascular típico do diabetes. (vide Meta-análise faz ligação de rosiglitazona (Avandia) com risco para infarto do miocárdio).

Desde então, o FDA vem se preocupando e investigando a segurança cardiovascular das novas drogas para o diabetes.

Os pesquisadores analisaram os eventos adversos relatados pelos 4.607 pacientes das 8 pesquisas clínicas randômicas, duplo-cegas fase II ou III de saxagliptina no tratamento do diabetes tipo 2.

Mais de 3.758 pacientes/ano foram expostos à saxagliptina nesses estudos. Os pesquisadores não observaram nenhum risco aumentado para eventos cardiovasculares na população geral, nos estudos individuais nem nos sub-grupos de pacientes com características de risco mais elevadas.

Apesar de as taxas do fator de risco cardiovascular serem semelhantes entre os grupos de tratamento, a incidência dos principais eventos cardiovasculares, composto por morte cardiovascular, infarto do miocárdio não-fatal e AVC não-fatal, entre os pacientes tratados com saxagliptina, metade estava entre o grupo do controle (0,7% versus 1,4%).

Os eventos cardiovasculares agudos, os procedimentos de revascularização e os eventos isquêmicos reversíveis e irreversíveis, foram igualmente menos freqüentes com a saxagliptina (1,1% versus 1,8%).

A Saxagliptina também foi associada a taxas mais baixas para mortalidade geral e mais especificamente cardiovascular com os controles (0,3% versus 1,0% e 0,2% versus 0,8%, respectivamente).

Nas populações de pacientes com risco elevado esperado, o principal evento adverso cardiovascular teve incidência mais baixa com a saxagliptina para todos os sub-grupos, exceto para com os adultos de idade mais avançada.

As taxas comparadas com os controles foram:

- 9,2% versus 46,3% naqueles pacientes com história de doença cardiovascular.
- 7,0% versus 15,8% naqueles com pelo menos um fator de risco cardiovascular além do diabetes.
- 9,1% versus 18,4% naqueles com pelo menos 2 fatores de risco cardiovascular além do diabetes.
- 8,8% versus 22,5% naqueles com história de hipertensão.
- 8,0% versus 13,2% naqueles com história de níveis elevados de colesterol.
- 7,7% versus 22,5% para indivíduos do sexo masculino.
- 11,4% versus 9,9% entre os indivíduos com 65 anos de idade ou mais.

Parece que este estudo excluiu a possibilidade de dano cardiovascular excessivo com o agente experimental, mas não conseguiu provar o benefício cardiovascular potencial, alertou o Dr. Wolf.

Necessitamos de um estudo prospectivo mais aprofundado para testar esta hipótese. Um estudo de fase III/IV está sendo desenhado para iniciar após aprovação da droga pelo FDA.

As empresas que estão desenvolvendo a saxagliptina: Bristol-Myers Squibb e AstraZeneca, encaminharam uma nova droga para aprovação do FDA e espera-se mais detalhes sobre o assunto até o mês de julho.

Este estudo foi patrocinado pelos laboratórios Bristol-Myers Squibb e AstraZeneca. O Dr. Wolf e seus colaboradores são funcionários destas empresas. ■

Fenofibrato diminui risco de amputação relacionada ao diabetes

MedPage Today (5/6/2009)

Escrito por Todd Neale, com supervisão médica da Dra. Zalman Agus da Escola de Medicina da Universidade da Pensilvania e da Enfermeira Dorothy Caputo, Nurse Planner

O fenofibrato reduz o risco de amputação nos pacientes portadores de diabetes tipo 2 (DM2). É o que mostra uma pesquisa clínica randomizada de grande porte.

Ação:

- Explicar aos pacientes interessados que este estudo descobriu que o risco de amputações menores com ausência de doença nos grandes vasos em pacientes DM2, foi menor naqueles pacientes administrados com fenofibrato.
- Mostrar que a amputação era um objetivo terciário desta pesquisa clínica randômica e controlada.

Segundo o Dr. Kushwin Rajamani, da University de Sidney e seus colaboradores, o benefício se deu por uma redução de 47% no risco de amputações menores, sem doença dos vasos grandes ($P<0.027$). Na edição de maio do periódico médico "The Lancet", os pesquisadores relataram ter havido uma redução absoluta de 0,5% no risco de todas as amputações.

Apesar de não estar claro o funcionamento do mecanismo de ação, os pesquisadores declararam que é pouco provável que ele envolva lipídeos porque nenhuma das variáveis de lipídeos esteve associada ao risco de amputação após controle para diversos fatores.

"Essas descobertas podem levar a uma mudança no tratamento padrão para a prevenção de amputações dos membros inferiores relacionadas ao diabetes," concluíram os pesquisadores. Seus achados foram divulgados em junho na reunião da ADA (*American Diabetes Association*) que aconteceu em New Orleans, EUA.

Considerando-se a falha das estatinas na prevenção de amputações relacionadas ao diabetes, eles registraram: "Ficaremos boquiabertos com os efeitos inesperados que proporciona o tratamento com fibrato".

Segundo o Dr. Rajamani e seus colaboradores, aproximadamente 10% dos pacientes portadores de diabetes sofrerão pelo menos uma amputação. O custo/ano destas amputações está estimado nos EUA em US$1,6 bilhões de dólares. Para avaliar a eficácia do fibrato no risco de amputação, os pesquisadores se voltaram para o estudo FIELD "Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes".

O estudo FIELD foi uma pesquisa randômica com 9.795 diabéticos com idades entre 50 e 75 anos (média etária 62,2) administrados com fibrato 200 mg / dia, ou placebo, com follow-up de 5 anos. Todos os pacientes receberam tratamento médico ótimo. O fenofibrato falhou na redução do risco de morte cardiovascular ou infarto do miocárdio, endpoint primário, comparado ao placebo. (vide *AHA: Fibrate Fails to Reduce Heart Disease Deaths in Diabetics*); entretanto, fenofibrato reduziu a necessidade de tratamento com lazer para retinopatia. (vide *Fenofibrate May Protect Against Diabetic Retinopathy*). O risco de amputação foi um endpoint terciário pré-especificado da pesquisa e de modo geral 115 pacientes sofreram pelo menos uma amputação de membro inferior devido ao diabetes.

O risco de amputação foi 36% mais baixo nos pacientes ministrados com fenofibrato (HR 0,64, 95% CI 0,44 a 0,94), atribuídos a 47% na redução do risco para amputações menores, abaixo do tornozelo, com ausência conhecida de doença nos grandes vasos (HR 0,53, 95% CI 0,30 a 0,94).

O risco de amputações importantes, acima do tornozelo e amputações menores com doença de vasos grandes não diferiu entre os grupos.

O benefício do fenofibrato não foi modificado pelo uso dos inibidores de ACE (enzima conversora de angiotensina), pelos bloqueadores do receptor de angiotensina, nem pelo nível de controle glicêmico.

Os previsores mais fortes para amputação foram história de amputação não-traumática, ou úlcera cutânea, neuropatia e doença vascular periférica ($P<0,0001$ para todos). Ademais, a cada 10cm adicionais na altura, foi associado um aumento de risco de 60% ($P<0,0001$) e à cada 3 anos adicionais na idade este aumento foi de 30%

($P<0,0001$). "Em 197 pacientes tratados com fenofibrato por 5 anos, previne-se 1 amputação em pelo menos 1 paciente, e previnem-se 25 amputações em pacientes com úlcera plantar e albuminúria," afirmaram os pesquisadores.

O Dr. Fazio e o Dr. Linton questionam se os efeitos benéficos do fenofibrato pode incluir uma melhor cicatrização de ferimentos. "Esse efeito, além de anti-inflamatório, anti-oxidante e mediado pelo endotélio, posicionaria os fibratos de muitos agentes (estatinas, anti-hipertensivos, aspirina e vitamina E), que até então não conseguiram reduzir o número de amputações nos portadores de diabetes."

Este estudo foi limitado pela falta de teste de rotina de status vascular na linha basal. O patrocínio foi dos laboratórios "Laboratoires Fournier SA" e do "National Health and Medical Research Council" (NHMRC) da Austrália. ■

ADA: Impacto da Mortalidade do Controle Glicêmico Intensivo

MedPage Today, 9 de junho de 2009

Crystal Phend

O foco desta discussão são as novas análises que tem por objetivo explicar a falta de benefício e o aparente aumento na mortalidade com o controle glicêmico rigoroso feito nas pesquisas clínicas ACCORD e VADT.

O Dr. Richard Bergenstal, do "International Diabetes Center" de Minneapolis, e presidente eleito de medicina e ciência da ADA, foi o moderador de uma conferência da imprensa aonde apresentou esses achados e falou em entrevista à *MedPage Today* sobre as implicações dos procedimentos na prática clínica.

"Na conferência os pesquisadores não revelaram nenhuma evidência das pesquisas clínicas. A hipoglicemia e os níveis mais baixos da A1c não podem explicar por si só as taxas de mortalidade elevadas observadas nos pacientes portadores de diabetes tratados com meta para hemoglobina A1c inferior ao padrão de 7,0%."

De acordo com o Dr. Bergenstal, esses resultados reforçam a necessidade de individualizar a meta de tratamento dos pacientes. ■

Retinopatia Diabética pode estar crescendo

MedPage Today (5/6/2009)

Escrito por C. Pend com supervisão médica do Dr. Robert Jasmer, Professor de Medicina da Universidade da California e da Enfermeira Dorothy Caputo, Nurse Planner

Após duas décadas de crescimento a retinopatia afeta agora mais de um terço de todos os pacientes portadores de diabetes.

Ações

- Explicar aos pacientes interessados que os níveis glicêmicos elevados devido a um pobre controle do diabetes pode causar danos às retinas e com o tempo levar à cegueira.
- Observar que este estudo foi publicado como coorte de um resumo e apresentado oralmente na conferência. Os dados e conclusões devem ser considerados como preliminares até sua publicação em periódico revisado pelos pares.

A prevalência da condição pareceu aumentar nos grupos etno-raciais entre 1988-1994 e 2005-2006 conforme dados da pesquisa "National Health and Nutrition Examination Survey", e achados da Dra. Jinan Saaddine, do CDC e seus colaboraradores.

Os negros não-hispânicos apresentaram o nível de prevalência mais elevado para retinopatia diabética e o maior aumento foi relatado pelos pesquisadores na reunião da ADA (*American Diabetes Association*).

"Parece que não estamos fazendo um bom trabalho no controle do diabetes," afirmou a Dra. Saaddine que enfatizou a necessidade de um bom controle glicêmico e da pressão arterial, juntamente com os esforços de prevenção do diabetes. "Todos os estudos têm mostrado que o controle destes dois fatores de risco irão retardar o progresso da retinopatia diabética e a conseqüente perda da visão", observou a médica, que, entretanto, chamou afirmou que a comparação entre as pesquisas era dificultada pelas diferenças metodológicas e pela amostra de pequeno porte da ultima pesquisa. O estudo NHANES III (1988-1994) usou somente uma foto de um dos olhos para diagnosticar a retinopatia, enquanto o último NHANES usou duas imagens coloridas de fundo do olho, 45°, de cada olho, com câmera digital não midriática.

A análise da pesquisa de 2005-2006 incluiu entrevistas e exames com fotos de fundo de olho, graduável,

de 349 participantes com idade igual ou superior a 40 anos, com diabetes auto-relatada.

A prevalência de retinopatia diabética dentre eles foi de 34,3%, sendo que a classificação racial das duas pesquisas foi a seguinte:

- Brancos não-hispânicos: 30,8% de prevalência (95% CI 22,6 a 40,5), em comparação aos 18,2% do NHANES III (95% CI 12,9 a 23,6)
- Negros não-hispânicos 47,8% (95% CI 35,7 a 60,2), em comparação aos 26,5% (95% CI 19,3 a 33,6)
- Americanos de origem Mexicana 40,0% (95% CI 25,9 a 56,0) em comparação aos 33,4% (95% CI 26,7 a 40,1) no NHANES III .

A prevalência de retinopatia diabética não-proliferativa, foi de 20%, com 10% de casos de prevalência moderada a grave, classificada aplicando-se o sistema "Airlie House".

A prevalência da retinopatia diabética proliferativa foi de somente 3%, enquanto o estágio da lesão da retina, retinopatia diabética de ameaça à visão, foi de 6%.

Um dos principais fatores de risco foi a duração do diabetes, pois a prevalência aumentou aproximadamente 10% naqueles pacientes que haviam sido diagnosticados há mais de 5 anos; 39% naqueles diagnosticados de 5-14 anos e 70% para os diagnosticados há mais de 15 anos. A cada 5 anos adicionais na duração do diabetes o odds para retinopatia diabética aumentou em 60% (OR 1,60, 95% CI 1,02 a 2,5).

Outros fatores de risco para a retinopatia diabética na análise multivariada incluem:

- Homens (OR 2,1, 95% CI 1,2 a 4,0)
- Maior gravidade do diabetes, indicada pelo uso de insulina e medicamento oral versus comprimidos somente (OR 2,5, 95% CI 1,1 a 5,7) ou use de comprimidos versus ausência de tratamento (OR 5,0, 95% CI 0,7 a 33,3)
- Pressão sistólica médica elevada (OR 1,3 /10 mm Hg, 95% CI 1,1 a 1.5)
- HbA1c mais elevada (OR 1,4 por 1%, 95% CI 1,1 a 1,7).

Se por um lado esses fatores de risco não apresentaram surpresas, por outro lado sugeriram que "aqueles que descobrimos como fatores de risco há 20 atrás, ainda são fatores de risco hoje, e de fato, não são bem controlados", afirmou a médica.

A tendência foi ter uma prevalência mais elevada entre as minorias raciais e os grupos étnicos na análise univariada, apesar de não ser significativa devido ao pequeno tamanho da amostra, concluiu a Dra. Saadine.

"O exame para retinopatia diabética é eficaz e oferece bom custo-benefício, mas tem ocorrido uma implementação abaixo do nível considerado como desejável," concluiu.

Fonte Primária: *American Diabetes Association*
Fonte de referência:
Saaddine JB, et al "Prevalence of diabetic retinopathy in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006" ADA 2009; Abstract OR 382 ■

Ainda não há "culpado" pelo excesso de mortalidade devido ao controle glicêmico rigoroso

Escrito por K. Fiore com supervisão médica da Dra. Zalman Agus da Escola de Medicina da Universidade da Pensilvânia e da Enfermeira Dorothy Caputo, Nurse Planner

Níveis mais baixos de hemoglobina A1c parecem não ser causadores do aumento do risco de mortalidade no controle glicêmico intensivo. É o que revelam duas pesquisas clínicas importantes de diabetes.

Nem a hipoglicemia grave esteve mais fortemente associada à mortalidade quando o tratamento apresentou meta inferior a 7,0% para HbA1c, relataram os pesquisadores dos estudos ACCORD e VA Diabetes na reunião da ADA (*American Diabetes Association*).

A eliminação destas causas suspeitas deixam os investigadores do estudo ACCORD sem saber como explicar o percentual no excesso de mortalidade de 22%, observado em sua pesquisa clínica com controle glicêmico rigoroso. Estas duas pesquisas clínicas, juntamente com uma terceira, intitulada ADVANCE, chamou a atenção da comunidade envolvida com o diabetes ao divulgar resultados cardiovasculares negativos para as 3, levantados na última reunião da ADA.

Ação:

- Explicar aos pacientes interessados que o controle glicêmico intensivo inclui terapias que tem por meta atingir níveis de HbA1c inferiores a 7,0%.
- Observar que estes estudos foram apresentados oralmente durante a conferência e que os dados e as conclusões devem ser considerados como

preliminares até sua publicação em periódico, revista pelos pares.

O estudo ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) que envolveu 10.251 pacientes, não apresentou uma redução significativa na composição: Infarto do Miocárdio (IM) não fatal, AVC não fatal e morte por causas cardiovasculares (hazard ratio 0,90, 95% intervalo de confiança 0,78 a 1,04). (vide: *ADA: ACCORD Diabetes Trial a Complete Bust*)

A Terapia Intensiva feita com 1.791 pacientes na pesquisa clínica VA Diabetes, também falhou no sentido de mostrar um impacto significativo nas taxas de eventos cardiovasculares. (HR 0.868, $P=0.12$). (Vide *ADA: VA Diabetes Trial Appears to Vindicate Rosiglitazone (Avandia) Safety*)

O controle glicêmico intensivo do ACCORD foi criticado por não oferecer benefício cardiovascular aparente em nenhuma das pesquisas, nem dano. (Vide: *ADA: Intensive Diabetes Treatment to Blame for Excess Mortality*).

Entretanto, a última análise do ACCORD revelou que, paradoxalmente, o mais baixo era de fato o melhor em ambos os grupos, mas particularmente para o grupo intensivo, foi o que relatou o Dr. Matthew C. Riddle, da Universidade "Oregon Health Science" de Portland, EUA.

Cada 1% a menos na média da HbA1c foi associado a uma redução de 56% no risco relativo de mortalidade, após ajuste para outros fatores no grupo de terapia intensiva ($P=0,0001$); enquanto o mesmo 1% menor na HbA1c reduziu o risco em um percentual insignificante de 14% no grupo de terapia padrão ($P=0,17$).

Ainda mais relevante foi o fato de que o risco de mortalidade aumentou de forma regular no grupo de terapia padrão, de uma HbA1c de 6% a 9% , mas subiu no grupo de terapia intensiva para aqueles com média de HbA1c superior a 7%.

"O excesso do risco de mortalidade nos pacientes tratados intensivamente aconteceu com os pacientes que não atingiram HbA1c próxima a 6% ou inferior a 7%", afirmou o Dr. Riddle. "Aqueles que se mantiveram com HbA1c elevada é que apresentaram risco."

Portanto, seria conveniente que os médicos voltassem atrás na meta intensiva para pacientes que não consigam atingir rapidamente e sustentar a HbA1c com um tratamento agressivo, que normalmente seria aparente dentro de um período de 3 meses, completou o médico.

"Não sabemos por que isto acontece" afirmou o médico,"mas achamos que suas implicações médicas são importantes", e que há uma população de pacientes para os quais a diminuição da glicemia intensiva parece segura.

Um aspecto importante na segurança foi a hipoglicemia grave, também correlacionada à mortalidade, relatou a médica Dra. Denise Bonds, do "National Heart, Lung and Blood Institute" da cidade norte-americana de Bethesda., durante a sessão da ADA.

Entretanto, o risco de hipoglicemia foi de fato mais baixo para os pacientes do grupo de controle intensivo, que caminharam em direção à meta mais rapidamente, em comparação àqueles pacientes do grupo de terapia padrão (HR 0,86 versus 0,72% para uma queda inicial da HbA1c de 2% contra 1% nos primeiros quatro meses).

A associação com a mortalidade também foi mais fraca para a hipoglicemia no grupo intensivo do que no grupo padrão (HR 1,28 versus 2,87), que tão pouco foi responsável pelos achados de mortalidade como um todo, conforme discutiu-se na reunião da ADA do ano passado. (Vide: *ADA: Intensive Diabetes Treatment to Blame for Excess Mortality*)

Da mesma forma, na Pesquisa Clínica VA Diabetes, a hipoglicemia grave foi associada a um risco excessivo relativamente maior para mortalidade cardiovascular e o primeiro infarto do miocárdio no padrão, versus braço de controle glicêmico intensivo, relatou o Dr. Stephen N. Davis, da Universidade de Nashville, durante a conferência.

Apesar de a hipoglicemia grave ter sido mais comum no controle rigoroso, parece não ter havido nenhum limite de proteção do nível da HbA1c contra a hipoglicemia grave, que, na realidade tendeu a aumentar com a A1c elevada, completou o médico.

"Houve uma preocupação de que estivéssemos indo longe demais", comentou o Dr. John Buse, da Universidade de Carolina do Norte, nos EUA, e membro do Conselho Diretor do ACCORD. "E talvez tenhamos nos excedido com aqueles que não conseguiam atingir a meta."

"Essas metas tem que ser individualizadas", completou, e esta foi a mensagem passada por muitos especialistas, e que faz parte das diretrizes da ADA.

A pesquisa clínica *VA Diabetes* revelou que uma chave importante para esta individualização pode ser a duração do diabetes, antes de considerar um controle glicêmico intensivo, ponderou o Dr. William C. Duckworth, do "VA Medical Center" da cidade de Phoenix.

Os pacientes portadores de diabetes apresentariam redução nos eventos cardiovasculares e nas taxas de mortalidade com controle glicêmico intensivo, caso iniciassem entre 4 e 15 anos após o diagnóstico.

O risco de uma terapia intensiva para os demais pacientes de uma curva U é mais elevado. Uma vez que a pesquisa VA incluiu somente os pacientes que não haviam sido bem sucedidos com os agentes orais máximos, ou com a insulina, os que foram admitidos na pesquisa nos primeiros 3 anos após o diagnóstico, podem ter um perfil adequado para um tratamento mais complexo, afirmou o Dr. Duckworth.

O risco de eventos cardiovasculares, e morte, também foi relativamente elevado naqueles que iniciaram a terapia intensiva pelo menos 15 anos após o diagnóstico e foi o dobro entre aqueles que iniciaram após 20 anos.

"A duração do diabetes a partir do 1º diagnóstico deve ser um fator a considerar-se antes de um controle glicêmico intensivo", recomendou o Dr. Duckworth que completou: "Tratar de forma precoce , mas tratar com cuidado e critério." ■

Medidas do metabolismo glicêmico podem prever o diabetes com anos de antecedência

Escrito por C. Phend com supervisão médica do Dr. Robert Jasmer da Escola de Medicina da Universidade da California e da Enfermeira Dorothy Caputo, Nurse Planner

A sensibilidade à insulina, a função da célula beta e a glicemia podem prevenir o inicio do diabetes tipo 2, afirmam os pesquisadores.

O marcador tradicional para o diagnóstico de diabetes e pré-diabetes, a glicêmica de jejum, aumentou nos 3 anos antes do diabetes se instalar, foi o que descobriu o Dr. Adam G. Tabak, da "University College London" e seus colaboradores em um estudo de 13 anos feito com funcionários públicos britânicos.

Entretanto, as anormalidades da função da célula beta surgiram 3 ou 4 anos antes do início da doença, e a sensibilidade à insulina caiu bruscamente nos 5 anos que antecederam o diagnóstico, foi o relatado na reunião da ADA (*American Diabetes Association*) e online no *The Lancet,* simultaneamente. As trajetórias destes bio-marcadores determinados por check-ups regulares, melhoraram a precisão dos modelos de previsão de risco permitindo que ocorressem esforços de prevenção precoce.

Ação:

- Explicar aos pacientes interessados que as células produtoras de insulina e seu uso da glicemia mudam mesmo antes de atenderem aos critérios do padrão determinado para diagnóstico de diabetes.
- Observar que foi feito um estudo longitudinal em uma população branca de homens, que poderiam ser generalizadas para outras populações.

Os modelos usam, tipicamente, medidas glicêmicas mais recentes, com prevenção focada para pacientes que atendam aos critérios baseados na glicemia do pré-diabetes; entretanto, intervir até que ocorra o pré-diabetes pode ser muito tarde, uma vez que encontram a trajetória glicêmica.

"Nossa hipótese é de que a prevenção seria mais eficaz antes deste período de instabilidade, mas ainda necessitamos mais pesquisas", completaram.

"Caso uma pessoa pudesse ser mantida na parte linear da trajetória da glicose de jejum (ou glicose pós-carga), o início do diabetes poderia ser substancialmente adiado."

Os resultados mostram "dados longitudinais únicos que trazem à luz o que há muito se suspeitava de dados seccionais cruzados", afirmaram os médicos Dr. David R. Matthews, e Dr. Jonathan C. Levy, ambos do "Oxford Centre for Diabetes" da Universidade de Oxford na Inglaterra.

Apesar de céticos sobre os resultados poderem ser usados para testes precoces por apresentarem previsões de sensibilidade e de especificidade pobres, eles afirmaram que a função da célula beta e a resistência à insulina poderiam ser valiosas na previsão do risco.

"Já provamos que podemos orientar e tratar os pacientes, agora temos que intensificar nossa

caçada para achar a patologia que causa a descompensação que precipita o diabetes".

A Dra. Sue Kirkman, vice-presidente para assuntos clínicos da ADA concorda que os achados podem não ser aplicáveis de imediato na prática clínica. Ela acredita que seria necessária uma pesquisa para comparar os testes precoces com a prática de testes usuais.

O grupo do Dr. Tabak examinou o estudo *Whitehall II* sobre a alteração do metabolismo da glicose com o passar do tempo, em 6.538 funcionários públicos britânicos, sendo 71% deles homens e 91% brancos, sem diabetes na linha basal, acompanhados com teste de medição glicêmica e teste de tolerância à glicose oral regulares.

Após mais de 13 anos de acompanhamento (média de 9,7 anos), 505 participantes foram diagnosticados diabéticos; dentre aqueles que não desenvolveram a doença, as alterações metabólicas foram graduais. A secreção da insulina sofreu pouca alteração e aumentos moderados e lineares ocorreram na glicemia de jejum (média de 0,004 mmol/L ao ano) e pequenas quedas na sensibilidade à insulina, um declínio de aproximadamente 15% durante 13 anos, que os médicos chamaram de "indubitavelmente o efeito da inatividade progressiva e da meia-idade."

Para os casos de diabetes incidente, a glicemia plasmática de jejum também declinou de forma linear até 3 anos antes do diagnóstico, mas com queda mais acentuada de 0,028-mmol/L ao ano, do que aquela observada nos não-diabéticos. Os últimos 3 anos, entretanto, levaram a um diagnóstico que mostrou uma rápida queda nos níveis da glicemia de jejum após trajetória quadrática.

Para os níveis glicêmicos pós-carga, a taxa de aumento até 6 anos que antecediam o final do acompanhamento, não se observou diferença significativa entre os participantes do estudo que desenvolveriam o diabetes incidentalmente e os que não o desenvolveriam.

Mais uma vez, os casos de diabetes apresentaram concentração de glicose pós-carga de uma vez e meia mais elevada, que se elevou em uma trajetória cúbica durante os 6 anos que antecederam o diagnóstico, até o final do acompanhamento. No Segundo ano que antecedeu ao diagnóstico, os casos apresentaram um aumento rápido nas concentrações da glicose, 7,60 a 11,90 mmol/L.

A sensibilidade à insulina declinou da mesma forma entre os grupos (1,11% ao ano) até 5 anos antes do diagnóstico. Após aquele ponto, o declínio foi nitidamente maior, 2,76%, entre os casos de diabetes até atingirem 86,7% no final do 13º ano de acompanhamento.

A medida da função da célula beta calculada pela medida da secreção de insulina 10,4% mais elevada em indivíduos que desenvolveriam o diabetes até 4 anos antes do diagnóstico, foi explicado pelos editorialistas como: "esforço compensatório de manter a normoglicemia em clima predominante de resistência."

Então, quase 3 anos antes do início do diabetes, a função da célula beta revelou mais uma última elevação, com um aumento quadrático antes de voltar ao normal de 62,4%.

As análises de sensibilidade incluindo ajuste do IMC tiveram um pequeno impacto na diferença da trajetória das alterações metabólicas de ambos os grupos.

Apesar de a população do estudo ser de maioria branca, o sexo masculino limitou a generabilidade. Os pesquisadores afirmaram que seus achados apóiam o desenvolvimento de um modelo de diabetes de estágio múltiplo, com um longo período compensatório, seguido de uma adaptação estável e finalmente de "um período de transição instável com rápida elevação da glicose, para então manifestar o diabetes." ■

Rosiglitazona aumenta risco de insuficiência cardíaca, mas não aumenta mortalidade

Escrito por K. Fiore com supervisão médica do Dr. Robert Jasmer da Escola de Medicina da Universidade da California e da Enfermeira Dorothy Caputo, Nurse Planner

Os resultados finais da pesquisa clínica RECORD apresentado na reunião da ADA não demonstraram aumento na morbidade cardiovascular nem na mortalidade associada ao uso de rosiglitazona (Avandia)

O Dr. Philip Home da Universidade de New Castle na Inglaterra, e presidente do comitê diretor da pesqui-

sa clínica RECORD, declarou à imprensa durante a reunião da ADA (*American Diabetes Association*) que foi observado um risco duas vezes maior para insuficiência cardíaca com um risco também aumentado para fratura distal em mulheres. Não houve evidência suficiente para que tirassem conclusões sobre o risco de infarto do miocárdio associado ao uso da rosiglitazona. "A resposta do infarto do miocárdio não mudou", afirmou o Dr. Home, fazendo referência a resultados ínterim da pesquisa publicados há 2 anos atrás. "Confirmamos um aumento de insuficiência cardíaca – o aumento foi o dobro no grupo rosiglitazona em comparação ao grupo controle".

Ação

- Explicar que os resultados finais da pesquisa RECORD mostraram o dobro de risco para insuficiência cardíaca associado ao uso de rosiglitazona, mas nenhum aumento na morte cardiovascular total.
- Observar que os achados referentes ao infarto do miocárdio contradizem aqueles da meta-análise publicada há 2 anos pelo periódico "New England Journal of Medicine" que apresentou efeitos profundos no uso da droga na prática clínica.

"Entretanto, em termos de risco cardiovascular total a droga é segura", afirmou o médico, observando uma taxa de risco de um entre os 2 grupos de estudo. "Não há risco aumentado nem risco diminuído e isto inclui o elemento de insuficiência cardíaca."

Todavia os críticos foram rápidos ao notar a falta da força estatística do estudo, e publicaram o fato online no *The Lancet.*

"Por ocasião da publicação da análise ínterim em 2007, aproximadamente 30% dos pacientes da pesquisa, originalmente designados para receber rosiglitazona, não estavam mais tomando o medicamento", afirmou o Dr. Steven E. Nissen da Clínica Cleveland, que publicou uma meta-análise no *New England Journal of Medicine* que descobriu um risco aumentado de 43% para infarto do miocárdio associado à droga. "No *Lancet* os autores não revelam o número de pacientes que ainda estavam tomando Avandia ao final do estudo", declarou. "Obviamente é impossível avaliar a segurança da droga quando os pacientes não estão, de fato, administrando o medicamento".

O Dr. Home disse que a pesquisa deixava uma lacuna estatística, pois a taxa do evento primário total em pacientes foi substancialmente mais baixa do que o calculo inicial previsto.

O Dr. Nissen também declarou que ainda não está claro se a rosiglitazona está associada ao risco de infarto do miocárdio.

O estudo descobriu risco 1,14 vezes maior para infarto do miocárdio, mas este dado não foi estatisticamente significante. Conclusões semelhantes foram tiradas pelo Dr. Ravi Retnakaran e pelo Sr. Bernard Zinman da Universidade de Toronto em um editorial extra do *The Lancet*.

"É complicado elaborarmos conclusões definitivas sobre a relação da rosiglitazona e da doença cardiovascular permanente, devido às limitações do estudo".

Os resultados do estudo RECORD (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes*) foram obtidos de uma avaliação feita com 4.447 pacientes portadores de diabetes tipo 2 (DM2) em 338 centros de 23 países da Europa, Austrália e Nova Zelândia, com cinco a sete anos de acompanhamento.

O estudo foi justificado em 1999 após acharem que a classe de tiazolidinediona causasse retenção de fluido e possivelmente insuficiência cardíaca nos pacientes diabéticos.

Os pacientes admitidos na pesquisa já estavam tomando metformina ou sulfoniluréia e apresentavam HbA1c de 7,9%, os quais foram randomizados para adicionar rosiglitazona a seu regime, ou a adicionar uma combinação de metformina e sulfoniluréia. Em sua análise final os pesquisadores observaram um aumento de risco para insuficiência cardíaca de 200% em comparação ao placebo (HR 2,10, 95% IC 1,35 a 3,27).

Os pesquisadores afirmaram que a rosiglitazona favoreceu, ainda que de forma leve, um composto de morte cardiovascular, AVC e infarto do miocárdico, mas que não foi estatisticamente significativo (HR 0,93, 95% CI 0,74 a 1,15).

A morte cardiovascular e todas as causas de morte também favoreceram, ainda que moderadamente, a droga, mas não foram significantemente diferentes dos resultados dos pacientes do controle (HR 0,84, 95% IC 0,59 a 1,18 e HR 0,86, 95% IC 0,68 a 1,08, respectivamente).

Os pesquisadores descobriram HbA1c melhorada no grupo da rosiglitazona aos 5 anos, em comparação ao tratamento de metformina e sulfoniluréia.

"Os médicos devem receitar rosiglitazona a seus pacientes sem preocupação," afirmou o Dr. Home. "Caso haja um risco, ele é baixo e não vai aumentar a taxa de fatalidade".

Os editorialistas, Dr. Retnakaran e Dr. Zinman tiveram uma abordagem de cautela e observaram que uma declaração conjunta da ADA (*American Diabetes Association*) e da EASD (*European Association for the Study of Diabetes*), recomenda o uso da pioglitazona, ao invés da rosiglitazona para a classe de tiazolidinediona.

Também afirmaram que os efeitos da pioglitazona e rosiglitazona nos resultados cardiovasculares, serão avaliados na comparação direta do estudo TIDE .

O Dr. Andy Basu, da "Mayo Clinic" afirmou que o estudo, basicamente, veio a confirmar algumas das reservas que temos com esta classe, de que aumentam o risco de insuficiência cardíaca e fratura, mas disse ser fundamental um estudo de longo prazo. Por outro lado, o Dr. Carl J. Lavie, do "Ochsner Heart and Vascular Institute", afirmou que o estudo nos fornece suporte de que a rosiglitazona não afeta a saúde cardiovascular em nenhum grau relevante." ■

Metabolismo da glicose e risco para Mal de Alzheimer e demência: estudo baseado em follow-up de 12 anos em população de idosos

E. Rönnemaa; B. Zethelius; J. Sundelöf; J. Sundstöm; M. Degerman; L. Lannfelt; C. Berne; L. Kilander
Universidade de Uppsala, Suécia
Fonte: *"Diabetologia" – Periódico da EASD (European Association for the Study of Diabetes), Agosto/2009*

Resumo

Objetivos: Evidências até então relatadas sugerem que o diabetes aumenta o risco para demência, mas poucos estudos abordaram os possíveis mecanismos subjacentes desta relação. O objetivo deste estudo foi proceder com uma investigação longitudinal do metabolismo da glicose, da secreção da insulina e ação da insulina no desenvolvimento da doença de Alzheimer e da demência vascular.

Métodos: O Estudo Longitudinal de Upsala com idosos do sexo masculino ("The Uppsala Longitudinal Study of Adult Men) foi um estudo observacional feito na Suécia com 1.125 homens de 71 anos de idade que não apresentavam demência, submetidos ao teste TTGO e a clamp euglicêmico de insulina entre 1990 e 1995. Durante um follow-up médio de 12 anos, 257 indivíduos desenvolveram demência, ou outro tipo de disfunção cognitiva, dos quais 81 desenvolveram Mal de Alzheimer e 26 desenvolveram demência vascular. As associações foram analisadas através do Método de Risco Proporcional de Cox.

Resultados: Resposta de insulina precoce baixa ao desafio da glicose oral, mas sem apresentar baixa sensibilidade à insulina foi associada a um risco mais elevado para doença de Alzheimer (HR para diminuição de 1 SD 1,32; 95% CI 1,02, 1,69) após ajuste para diabetes, pressão arterial, IMC, colesterol, fumo e nível de escolaridade. A sensibilidade baixa à insulina foi associada a um risco mais elevado para demência vascular (HR para diminuição de 1 SD 1,55; 95% CI 1,02, 2,35), que não ocorreu após ajustes múltiplos. O diabetes aumentou o risco de todo tipo de demência e de disfunção cognitiva em 63%.

Conclusão: Neste estudo baseado na comunidade, a resposta à insulina precoce baixa foi associada ao risco aumentado de doença de Alzheimer subseqüente, enquanto a sensibilidade à insulina não. A demência vascular não foi relacionada à resposta de insulina precoce. Sugerimos que os distúrbios metabólicos da glicemia sejam ligados de forma diferente à patogênese desses 2 principais subtipos de demência. ■

Encaminhamento para verificação laboratorial de diabetes neonatal em 3 paises da Europa com pelo menos 1 em 260.000 nascimentos

A. Slingerland; B. Shields; S. Flanagan; G. Bruinin; K. Noordam; A. Gach; W. Mlynarski; M. Malecki; A. Hatterley; S. Ellard (Escola de Medicina Península, Exeter, Inglaterra)

Fonte: *"Diabetologia" – Periódico da EASD (European Association for the Study of Diabetes), Agosto/2009*
"Research Letter"

Pesquisas de diabetes neonatal no Reino Unido e na Alemanha de mais de 10 anos atrás, relataram uma incidência de 1 em 400.000-450.000 nascimentos. A forma permanente de diabetes mellitus neonatal

(DMN) foi responsável por aproximadamente metade dos casos, levando a uma incidência de DMN de 1 em 800.000-900.000 nascimentos. A definição de diabetes neonatal usada nessas publicações foi um diagnóstico de diabetes feito nos bebês de 4 a 6 semanas. A análise do genótipo HLA mostrou que o diabetes permanente diagnosticado nas primeiras 6 semanas de vida é o DMN e não o diabetes Tipo 1 (DM1). Usando uma definição de diagnóstico antes de 6 meses, a incidência de DMN foi recentemente calculada em 1 em 214.000 nascimentos conforme o registro de diabetes da Eslováquia. Nós investigamos as taxas de incidência do DMN em outros 3 paises da Europa.

A incidência do diabetes neonatal de um país pode ser calculada a partir da taxa de encaminhamento de casos para diagnóstico laboratorial e a taxa anual de nascimento, caso todos os casos sejam encaminhados para laboratório. Se não tivermos todos os casos encaminhados, esta afirmativa não será verdadeira, mas ainda assim irá refletir uma incidência mínima. Em 2001 o Laboratório de Genética Molecular de Península Exeter, com base em Royal Devon e no Hospital de Exeter na cidade de Exeter na Inglaterra, começaram a recrutar pacientes de vários paises antes da descoberta relatada em 2004 de que as mutações KCNJ11 são a causa mais comum de DMN. As taxas de encaminhamento mais elevadas encontram-se na Inglaterra, Holanda e Polônia aonde houve iniciativas educacionais consideráveis que informavam os clínicos sobre um serviço de diagnóstico gratuito para pacientes diagnosticados diabéticos antes dos 6 meses de idade. Entre 2001 e 2009 amostras de 119 pacientes (50,4% meninos) nascidos entre 1950 e 2005, diagnosticados DMN e sem remissão documentada do diabetes, tiveram seus encaminhamentos nos paises citados.

Diabetes isolada foi diagnosticada em 60 pacientes, 3 destes tinham agenesia pancreática, 6 apresentavam características consistentes com a Síndrome de Wolcott-Rallison e 40 apresentavam sintomas neurológicos. Foi obtido um diagnóstico genético de 59 casos, sendo que as mutações mais comuns foram em KCNJ11 (n=32) e INS (n=10). Todos os procedimentos nos centros de participação foram conduzidos conforme estabelece a Declaração de Helsinki revisada em 2000, e os pacientes ou seus responsáveis assinaram o termo de consentimento informado.

Calculamos uma taxa de incidência anual mínima de DMN de 1950 a 2005 na Inglaterra, Holanda e Polônia, usando o número de pacientes encaminhados que haviam nascido em certo ano, dividindo pelo número de nascimentos naquele ano, utilizando dados da Divisão de População da ONU (http://esa.un.org/unpp/) acessado em 1 de março de 2009. Para evitar grandes influências de variação estocástica que poderiam ocorrer com os números baixos, os resultados dos 3 paises foram combinados e os dados foram analisados em grupos de 5 anos de 1950 a 2005. A incidência mínima observada para DMN foi de <0,5 casos por milhão de nascimentos entre 1950 e 1970, para aproximadamente 1 caso por milhão entre 1970 e 1985, aumentando entre 1985 e 2005 de 1,9 casos para 3,8 casos por milhão (vide Figura 1).

Os dados mais recentes (24 casos nascidos entre 2000 e 2005) mostraram uma incidência de 3,8 casos por milhão de nascimentos (1 em 260.000), comparável aos 4,6 casos por milhão de nascimentos calculados a partir dos 8 casos informados ao registro Eslovaco entre 1981 e 2004. Uma incidência de no mínimo 1 caso em 260.000 nascimentos nesses 4 paises europeus ainda é muito mais baixa do que em Omã, que relatou incidência de DMN mais elevada, com 1 em 45.000 nascimentos entre 1991 e 1995, onde são freqüentes os casamentos consangüíneos (55%) e consequentemente espera-se uma prevalência elevada de formas recessivas de DMN; que poderiam ser, outrossim, raras.

A incidência de diabetes neonatal relatada na Alemanha (12 casos entre 1977 e 1991) e na Inglaterra (2 casos em 1994-1995), foi consideravelmente mais baixa com 1 em 400.000-450.000 nascimentos, que corresponde a uma incidência de DMN de aproximadamente 800.000-900.000 nascimentos, uma vez que aproximadamente 50% dos casos de diabetes neonatal são remitentes.

Uma explicação parcial é de que a definição de diabetes neonatal para essas séries foi de diagnóstico nas primeiras 4 a 6 semanas, ao invés de aos 6 meses de vida.

Nosso banco de dados mostra que 62% dos pacientes haviam sido diagnosticados antes da 7ª semana. O achado de que pacientes diagnosticados para diabetes nos primeiros 6 meses sofrem mutações nos genes associados de DMN e uma prevalência semelhante de genótipos HLA que predispõe ao DM1 uma vez que os controles não diabéticos apóiam fortemente o ponto de vista de que é apropriado um ponto de corte aos 6 meses.

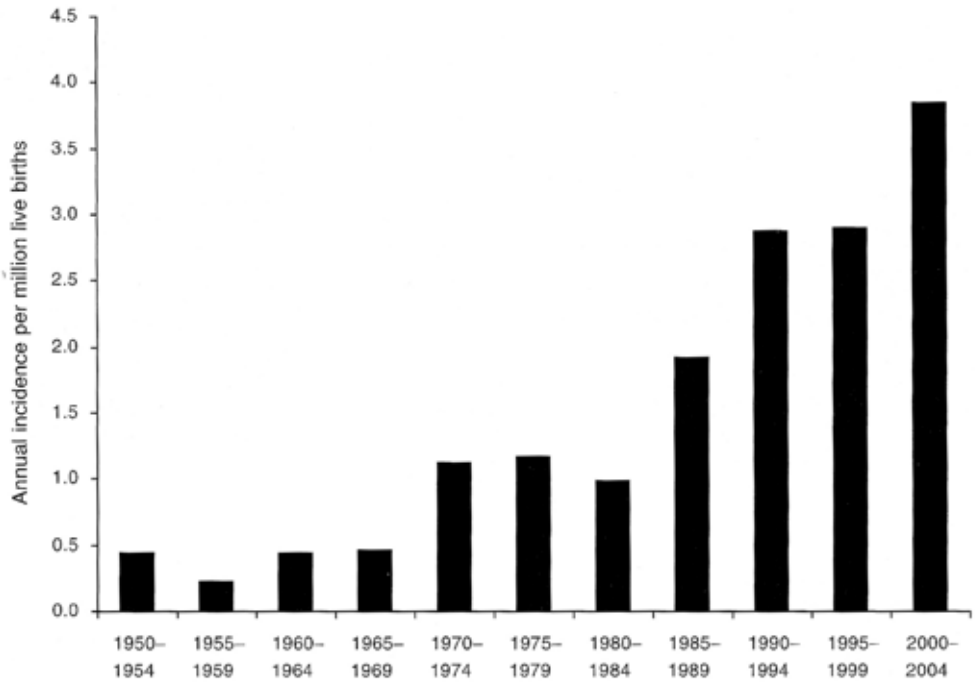


Figura 1: Incidência anual mínima de DMN observada por milhão de nascimentos/ano, em intervalos de 5 anos, de 1º de janeiro de 1950 a 31 de dezembro de 2004, na Polônia, Holanda e Inglaterra combinados.

A maior limitação de nosso estudo é o fato de os dados terem sido tirados de um só centro de encaminhamento, para o qual todos foram voluntariamente encaminhados.

É como se identificássemos todos os pacientes desses 3 paises, que tinham teste genético para DMN durante esse período. Entretanto, não pudemos ter certeza se os pacientes com DMN morreram, ou se por outras razões, não foram encaminhados para teste genético.

Os dados da incidência calculados representam a incidência mínima e não a incidência real e serão subestimados.

A incidência de DMN baseada em taxas de encaminhamento para teste de genética, parece ter aumentado progressivamente com o passar do tempo (Figura 1) e foi particularmente baixa antes de 1985. Há várias explicações para isto. Poderia refletir sobrevivência estendida com tratamentos mais adequados; entretanto, a incerteza sobre as taxas de encaminhamento para testes genéticos quer dizer que o aumento aparente na incidência com o passar do tempo, pode refletir meramente a diferença na proporção de casos encaminhados.

Para dar suporte a este fator, notamos que 66% dos pacientes nasceram após 1985 e provavelmente foram encaminhados para pediatras e não para clínicas de adultos. Os pediatras têm maior contato e estão mais atualizados sobre os avanços da etiologia genética do DMN e o impacto que tem no tratamento, com controle melhorado em aproximadamente 90% dos pacientes com mutações do canal K+ sensível a ATP (Canal K_{ATP}) quando a insulina é substituída pelas sulfoniluréias. Ademais, o pequeno número de pacientes portadores de DMN, provavelmente, não é diagnosticado como deveria, necessitando-se, assim de um esforço maior para identificação desses pacientes, especialmente porque alguns podem se beneficiar com o tratamento de transferência de insulina para sulfoniluréia.

Concluindo, com base no teste genético a incidência recente de DMN na Inglaterra, Holanda e Polônia é de pelo menos 1 em 260.000 nascimentos, taxa consideravelmente mais elevada do que nos estudos de incidência anteriores feitos na Inglaterra e na Alemanha há 10 anos atrás, que é parcialmente explicado pela abertura do grupo de idade diagnosticado, sugerindo assim aumento da sobrevivência, ou maior

Johnson & Johnson
MEDICAL BRASIL

JOHNSON & JOHNSON MEDICAL BRASIL É UMA DIVISÃO DE JOHNSON & JOHNSON DO BRASIL INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS PARA SAÚDE LTDA

Leve a vida colorida

Chegou OneTouch® UltraMini™, o novo medidor de glicose pequeno e fácil de levar.

três cores diferentes | medição precisa com uma pequena amostra de sangue | armazena até 500 resultados com data e hora
resultados rápidos em 5 segundos | utiliza as mesmas tiras reagentes do OneTouch® Ultra™ | Consulte seu médico.

Mude para o Novo OneTouch® UltraMini™, ligue: 0800 701 5433.

www.onetouch.com.br

ONETOUCH® UltraMini™

conscientização do diagnóstico resultante de avanços terapêuticos observados desde o descobrimento das mutações do canal K_{ATP}.

(Livre Acesso: este artigo foi distribuído sob os termos de "Material Criativo de Uso Não-Comercial" que permite seu uso, distribuição e reprodução através de qualquer meio de comunicação desde que dados os devidos créditos aos autores e fontes.) ■

Diferenças étnicas no progresso natural da nefropatia em pacientes da Nova Zelândia portadores de diabetes: taxa de internação hospitalar por complicações renais e incidência de insuficiência renal de estágio final e falência renal

G. Joshy; P. Dunn; M. Fisher; R. Lawrenson (Nova Zelândia)
Fonte: *"Diabetologia" – Periódico da EASD (European Association for the Study of Diabetes), Agosto/2009*

Resumo

Objetivos: Avaliamos a taxa de incidência de insuficiência renal crônica e insuficiência renal de estágio final e falência renal em pacientes de origem européia e nativos Maori da Nova Zelândia portadores de diabetes e fizemos a partir daí uma estimativa da diferença étnica no risco de desenvolver insuficiência renal.

Métodos: Um coorte de pacientes adultos diabéticos sem complicação renal registrou-se no serviço regional de diabetes de Waikato, os quais haviam sido diagnosticados para diabetes antes de 2003, com acompanhamento retrospectivo por 4 anos. Foram eventos de interêsse: internação por problema renal, incidência de insuficiência renal de estágio final e óbito codificado como insuficiência renal, os quais tiveram suas incidências calculadas para ambos os grupos: Europeu e Maori aonde estimou-se as diferenças étnicas e por sexo para o risco de resultados renais usando o Modelo de Risco Proporcional de Cox.

Resultados: Dos 7.900 pacientes acompanhados, 116 (1,5%) apresentaram internação hospitalar devido a problema renal; 42 (0,5%) iniciaram diálise/transplante e 21 (0,27%) entraram em óbito devido a complicações renais. Os pacientes Maori portadores de diabetes apresentaram incidências significantemente mais elevadas para diálise ou transplante, e para as taxas de internação hospitalar e de morte. Os ajustes para os riscos proporcionais indicam que os Maori apresentaram risco sensivelmente mais elevado do que os Europeus da Nova Zelândia:

- 46 vezes maior para a incidência de insuficiência renal de estágio final
- 7 vezes maior para a internação por problema renal
- 4 vezes maior para morte por falência renal.

Conclusão: Foram observadas grandes disparidades étnicas nos resultados para insuficiência renal. Recomendamos que sejam feitos testes precoces para insuficiência renal junto aos nativos Maori portadores de diabetes, juntamente com controle intensivo dos fatores de risco. Recomendamos também pesquisas mais aprofundadas sobre a etiologia da insuficiência renal nos nativos Maori. ■

São Paulo, 25 de agosto de 2009

Ref.: Sistemas de Monitoração de Glicemia Capilar Accu-Chek®

Roche

COMUNICADO AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

A **ROCHE DIAGNÓSTICA BRASIL LTDA**., reforça a importância de seguir as instruções de uso e de contra-indicação que constam na bula há mais de 10 anos sobre possíveis interferências em pacientes submetidos ao uso de soluções que contenham galactose ou maltose. Estas substâncias administradas somente em ambiente hospitalar, pouquíssimo utilizadas no Brasil: Orencia® (Abatacept), Octagam® (Imunoglobulina), Extraneal® (Icodextrin), podem induzir a uma leitura falsamente elevada nos monitores de glicemia.

Este comunicado se deve ao fato do FDA ter publicado, em 13 de agosto de 2009, a comunicação, que todos os monitores de glicemia baseados na metodologia GDH-PQQ (Glucose Dehydrogenase Pyrroloquinololinequinase) podem apresentar resultados falsamente elevados quando há presença de maltose ou galactose nas amostras testadas. O alerta está disponível em:

http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PatientAlerts/ucm177189.htm

Em dezembro de 2006 esta comunicação sobre possíveis interferências destas substâncias foi feita pelo FDA e também enviada à ANVISA, através do Alerta de Tecnovigilância n° 848, disponível em:

http://www.anvisa.gov.br/tecnovigilancia/alertas/index_2006.htm

A Roche Diagnóstica, motivada pelo compromisso com a transparência e responsabilidade, ressalta que todos os sistemas de monitorização de glicemia estão sujeitos à interferência, na interação com drogas, independente da química utilizada.

A química Glucose Dehydrogenase Pyrroloquinololinequinase (GDH-PQQ) fornece inúmeros benefícios, incluindo a comprovada exatidão, confiabilidade e estabilidade; escala larga de níveis de hematócrito; nenhuma sensibilidade a PO2 (oxigenoterapia); e além disso, a possibilidade de utilização de todos os tipos de amostra (venosa, arterial, capilar e neonatal).

Ressaltamos ainda que os monitores Accu-Chek® são os mais utilizados em ambiente hospitalar pela confiabilidade, segurança e benefícios que os mesmos proporcionam aos profissionais de saúde e seus pacientes.

Colocamo-nos à disposição para maiores esclarecimentos através do representante local e Accu-Chek Responde (0800 77 00 400).

Atenciosamente,

Roche Diagnostica Brasil Ltda.

Marta Martins	Ana Gomiero
Safety Officer	**Gerente de Produtos**
Roche Diabetes Care	**Roche Diabetes Care**

EDITORIAL

GUIAS Y CONSENSOS DE DIABETES EN AMERICA LATINA

Juan Rosas-Guzmán M.D.

La formación del médico en la universidad no le da todos los conocimientos y la práctica que necesita en su vida cotidiana para atender al paciente con diabetes mellitus.

Más aún cuando el médico de primer contacto se enfrenta a la realidad de proporcionar a sus pacientes recomendaciones alimentarias, de ejercicio o darle el tratamiento farmacológico más adecuado, suele omitir muchas acciones por falta de información sistematizada y basada en la evidencia.

En América Latina tenemos en la mayor parte de las personas con diabetes un nivel de información insuficiente de los diferentes aspectos que se requiere para conocer los detalles más importantes de todo lo que representa la diabetes en su vida presente y futura. Lo anterior aunado a una orientación inadecuada del médico nos lleva a tener porcentajes bajos de pacientes bien controlados no sólo en sus niveles de glucemia sino también en sus metas de control para colesterol, triglicéridos, presión arterial, peso, ejercicio cotidiano y alimentación adecuada.

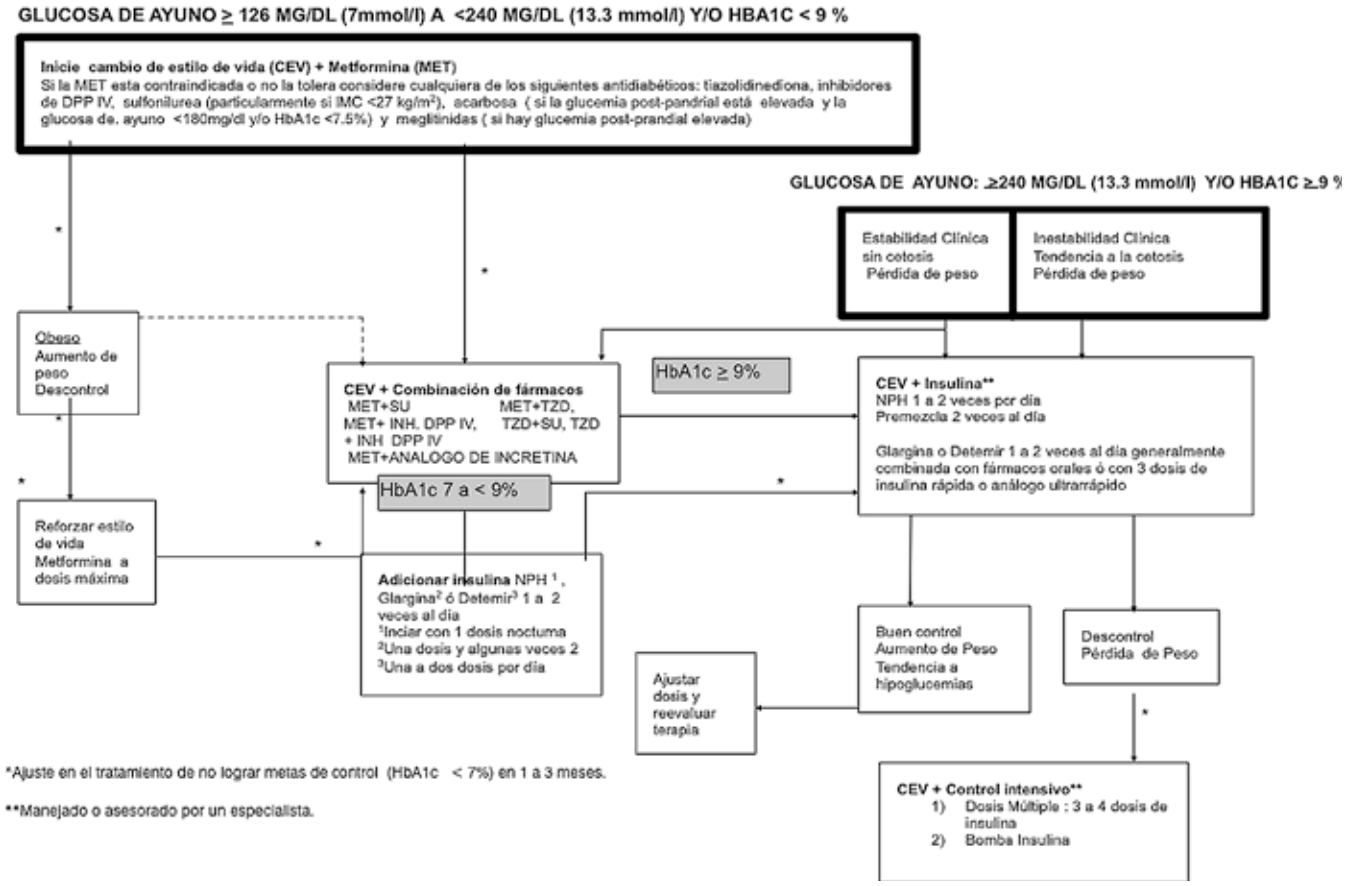
Las sociedades médicas en diferentes latitudes mediante documentos de posición tratan de dar a conocer sus mejores propuestas para que sirvan de guías para que los médicos logren mejores resultados terapéuticos.

Definitivamente cada región del mundo, cada país e inclusive cada pueblo tiene características que los hacen requerir consideraciones de manejo diferentes.

En términos generales en América Latina compartimos muchas características étnicas, sociales, alimentarias, culturales, etc., lo que ha llevado a la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) a generar documentos que durante los últimos 40 años hemos hecho llegar a los médicos de nuestra región

En el año 2006 publicamos las guías ALAD para el diagnóstico, control y tratamiento del paciente con diabetes tipo 2 que por sus características puede ser aplicable en todas nuestras poblaciones, siendo distinguido por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para que sean éstas las guías que recomienda OPS para todos los médicos en América Latina en el año 2008.

FIGURA 1. RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO FARMACOLÓGICO DEL PACIENTE CON DIABETES TIPO 2



Desde 2006 a la fecha se han reconocido nuevas estrategias, nuevos medicamentos y cada vez más información sobre diferentes aspectos en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Por esa razón la Asociación Latinoamericana de Diabetes convocó a Sociedades Nacionales de Diabetes y/o Endocrinología a generar un documento de consenso y que tuviera como base las guías ALAD para integrar la información que pueda ser importante para cada una de las organizaciones y así llegar a tener en breve una guías de tratamiento de diabetes comunes para ALAD y para toda Sociedad Nacional de Diabetes o Endocrinología en América Latina.

En este número presentamos el algoritmo tratamiento que ALAD con el aval de 20 Sociedades Nacionales plasman de una manera práctica, breve y sencilla el manejo de la diabetes tipo 2.

Las recomendaciones aquí expresadas son aplicables a prácticamente todos los pacientes, pudiendo existir alguna excepción. En principio todos deberán ser tratado por un equipo multidisciplinario conocedor de la diabetes y sus complicaciones. Los pacientes en quienes no se logre un control óptimo después de 6 meses de tratamiento por el médico de primer contacto deberán ser enviados al especialista o por lo menos buscar su asesoría.

¿Cuál es la diferencia esencial de nuestro consenso con otras guías internacionales?

1. Reconocemos la importancia de un tratamiento temprano y de aplicar toda la información ahí expresada para llegar a las metas de control en el tiempo más corto posible y sobre todo mantenerlo en valores adecuados de glucemia de ayuno, postprandial y en niveles de HbA1c en menos de 7%. Si las condiciones clínicas y particulares del paciente lo permiten se deberá buscar tener HbA1c $\leq$ 6.5%.
2. Orientamos para que el médico pueda estratificar en dos grandes grupos de pacientes en base a su nivel de glucemia y/o HbA1c, peso corporal representado como índice de masa corporal y grado de estabilidad clínica que expresaría su reserva pancreática de insulina.
3. Hacemos énfasis en el grupo de pacientes con obesidad y que no logran controlarse y antes bien siguen subiendo de peso. Observación clínica frecuente que no es analizada por otras guías.
4. Recomendamos desde una etapa temprana del tratamiento la combinación de fármacos orales y cuando éstos no logran metas de control a corto plazo, el médico debe adicionar insulina. Enumeramos las combinaciones que tienen evidencia de su efectividad.
5. Se incluyen recomendaciones para todas las insulinas y análogos disponibles.
6. De una manera práctica analizamos muy brevemente de cuando preferir alguno de los fármacos existentes en el mercado para las características individualizadas de cada paciente.
7. Aún cuando la determinación de HbA1c es nuestro estándar de oro para el control del paciente, en América latina aún no está tan difundido ni se realiza regularmente por los médicos de primer contacto. En su lugar sigue predominando la cuantificación de glucemia tanto venosa como capilar. Nuestra Guía da orientación tanto en términos de HbA1c como para glucemia de ayuno.
8. No excluimos a ningún fármaco porque consideramos que cada uno de ellos tiene sus indicaciones, sus contraindicaciones y es responsabilidad de las sociedades médicas como ALAD y FENAD enseñar sobre el manejo adecuado de todo medicamento.
9. **La diferencia más importante es que ha sido pensada, diseñada y avalada exclusivamente por médicos latinoamericanos líderes y expertos en a diabetes**
10. Sin lugar a dudas estamos poniendo en las manos del médico latinoamericano, un documento que seguramente se convertirá en su principal aliado para la toma de decisiones en el tratamiento del paciente con diabetes tipo 2.

11. A Multi-Center, Epidemiologic Survey of the Current Medical Practice of General Practitioners Treating Subjets with type 2 Diabetes Mellitus In Latin America. DEAL STUDY. Gloria L Stewart, Marcos Tambasia, Juan Rosas y col. Diabetes 2007, 56 (supppl 1) A 256.
12. Guías ALAD de Diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes 2006 Vol. XIV No. 3 y No. 4, 98-134 y 151-189
13. Guías ALAD en la página de OPS. http://www.paho.org/spanish/ad/dpc/nc/dia-guia-alad.htm
14. La Diabetes Mellitus tipo 2 en América Latina. Rev. de Endocrinología de Centroamérica y República Dominicana. Vol 2 No. 2, Pag 1-2.
15. Recomendaciones para el diagnóstico, estratificación del riesgo cardiovascular, prevención y tratamiento del síndrome metabólico EN PRENSA
16. Revista Mexicana de Cardiología Vol. 17 No. 1, 3-61, 2006.
17. Consenso para la prevención de complicaciones crónica de la diabetes mellitus tipo 2. Rosas Guzmán J., González A., y colaboradores. Annual Review del Colegio de Medicina Interna de México. 2005, 225-284. Intersistemas eds. ■

FRUTAS DESIDRATADAS

- Frutas desidratadas
- Sabores: abacaxi, banana, caqui, maça, mamão, manga, melão e pêra
- Ricos em sais minerais e vitaminas
- Embalagens de 35g, 40g e 50g (dependendo do sabor)
- Produto com selo de qualidade e confiança Anad.

ADOÇANTES DOCE MENOR

- Adoçante em Pó Doce Menor
- Edulcorante Pó: Ciclamato de Sódio e Sacarina Sódica Embalagem Pó: Cartuchos com 50 env com 0,8g cada
- Adoçante líquido Doce Menor:
- Edulcorante Líquido: Sorbitol, Ciclamato de Sódio e Sacarina Sódica Embalagem Líquido: Frascos com 100ml e 200ml. Agora com o selo de "qualidade e confiança" da ANAD!

PÉ DE MOLEQUE DIET

- Zero açúcar
- Com Splenda
- Fonte de fibras
- Sem lactose e glúten
- Com selo de qualidade e confiança Anad

PÃO SUECO SAPORE DI PUGLIA

- Contém fibras naturais
- Adição de lecitina de soja
- Contém Colina, Ômega 3 e 6
- Fabricado com azeite de oliva e farinha integral
- Não contém gorduras trans
- Ricas em proteínas e sais minerais
- Sabores: linhaça, parmesão, gergelim, alho, integral, orégano, tomate seco e páprica
- Embalagens de 180g
- Com selo de qualidade e confiança da Anad

Optium Xceed

DIABETES
SOB CONTROLE

Para controlar o diabetes de forma simples e rápida, nada melhor que um glicosímetro que cabe na palma da sua mão e ainda carrega funcionalidades que se adaptam às suas necessidades. **Optium Xceed** é o glicosímetro que facilita a vida do portador de diabetes.

1 NÚMEROS GRANDES

Facilidade na leitura.

2 VISOR LUMINOSO

Leitura a qualquer momento.

3 NAVEGAÇÃO SIMPLES

Ícones básicos facilitam a configuração.

4 TIRAS-TESTE EMBALADAS INDIVIDUALMENTE

Facilidade no uso. Segurança no resultado da glicemia.

Abbott On-Line Care
0800 703 0128
De 2ª a sábado das 8h às 20h
www.abbottdiabetes.com.br

unidos pelo diabetes

Abbott
Diabetes Care

Controle de 24h e atinge a meta de A1C com melhor qualidade de vida.[1-3]

LANTUS®
insulina glargina

24 horas de controle glicêmico.
Uma vez ao dia.
Sem pico de ação.[4]

"LANTUS® está contraindicada em pacientes com hipersensibilidade à insulina glargina ou a qualquer um dos componentes da fórmula. Um aumento no efeito de redução de glicemia e na suscetibilidade à hipoglicemia pode ocorrer no uso concomitante de antidiabéticos orais."

EURO RSCG LIFE

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: 1) Hamann A, et al. A randomized clinical trial comparing breakfast dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2003 Jun;26(6):1738-1744. 2) Riddle MC, et al. The trat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2003 Nov;26(11):3080-3086. 3) Fischer J, et al. The impact of insulin glargine on clinical and humanistic outcomes in patients uncontrolled on other insulin and oral agents: an office-based naturalistic study. Curr Med Res Opin. 2004 Nov;20(11):1703-10.4) Bula do produto.

LANTUS® (insulina glargina 100 UI/ml). INDICAÇÕES: LANTUS® (insulina glargina) é indicada para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 em adultos e também é indicada para o tratamento de diabetes mellitus tipo 1 em adultos e em crianças com 6 anos de idade ou mais que necessitam de insulina basal (longa duração) para o controle da hiperglicemia. **CONTRAINDICAÇÕES:** LANTUS® (insulina glargina 100 UI/ml) está contrandicada em pacientes com hipersensibilidade a insulina glargina ou a qualquer um dos componentes da fórmula. **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:** A terapia com insulina geralmente requer habilidades apropriadas para o autocontrole do diabetes, incluindo monitorização da glicemia, técnicas de injeção adequadas, medidas para o reconhecimento e controle de aumentos ou reduções nos níveis glicêmicos (hipoglicemia ou hiperglicemia). Os pacientes devem aprender como lidar com situações especiais como administração de doses de insulina inadvertidamente aumentadas, doses inadequadas ou esquecidas, ingestão inadequada de alimentos ou perda de refeições. Fatores como a aderência do paciente ao tratamento prescrito, a escolha do local de injeção ou técnicas inadequadas, o manuseio de aparelhagem para injeção e todos os outros fatores relevantes devem ser revistos antes de considerar um ajuste de dose. Hipoglicemia: o tempo para a ocorrência da hipoglicemia depende do perfil de ação das insulinas usadas. Cuidado particular e monitoração intensificada da glicemia é aconselhável em pacientes nos quais sequelas de episódios hipoglicêmicos podem ser de particular relevância clínica (estenoses significativas das artérias coronárias ou retinopatia proliferativa). Os sintomas iniciais que indicam o início da hipoglicemia ("sintomas de aviso") podem se alterar, ser menos pronunciados ou ausentes, por exemplo nas seguintes situações: controle glicêmico acentuadamente melhor, hipoglicemia de desenvolvimento gradual, idade avançada, na presença de neuropatia autonômica, em pacientes com história longa de diabetes, em pacientes com doenças psiquiátricas ou que estejam sob uso concomitante de outros medicamentos. Nestas circunstâncias, a hipoglicemia grave pode desenvolver-se sem que o paciente perceba. O efeito prolongado da insulina glargina subcutânea pode atrasar a recuperação de hipoglicemia. A presença de fatores que aumentam a suscetibilidade à hipoglicemia requer monitoração particularmente cuidadosa e pode necessitar ajuste da dose. Estes incluem: alteração da área da injeção; aumento na sensibilidade à insulina (por exemplo: remoção dos fatores de estresse); atividade física aumentada ou prolongada ou falta de hábito no exercício físico; doenças intercorrentes (por exemplo: vômito ou diarreia); ingestão inadequada de alimentos; consumo de álcool; certos distúrbios endócrinos não compensados; uso concomitante de outros medicamentos. Hipoglicemia pode ser corrigida geralmente pela ingestão imediata de carboidrato. Os pacientes devem transportar consigo pelo menos 20 g de carboidrato durante todo o tempo, bem como alguma informação que os identifiquem como diabéticos. Doenças intercorrentes: Em muitos casos, testes de urina para cetonas são indicados e frequentemente é necessário ajuste de dose da insulina. A necessidade de insulina é frequentemente aumentada. Em pacientes com diabetes tipo 1, o suprimento de carboidrato deve ser mantido mesmo se os pacientes forem capazes de comer ou beber apenas um pouco ou nenhum alimento, ou estiverem vomitando etc.; em pacientes com diabetes do tipo 1, a insulina não deve nunca ser omitida completamente. Como resultado de, por exemplo, hipoglicemia, hiperglicemia ou visão prejudicada a habilidade de concentração e reação pode ser afetada, possivelmente constituindo risco em situações onde estas habilidades são de particular importância. Os pacientes devem ser aconselhados a tomar precauções para evitar hipoglicemia enquanto dirigem. Risco de uso por via de administração não recomendada: Não há estudos dos efeitos de Lantus® administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser por injeção tecidual subcutânea. Não deve ser administrada intravenosamente. Uso durante a gravidez e lactação: Não há nenhum estudo clínico bem controlado com o uso de insulina glargina em mulheres grávidas. Um número limitado de gestantes expostas ao produto, determinado por dados de farmacovigilância no pós marketing, indicam que não há efeitos da insulina glargina em gestantes ou na saúde de fetos ou recém-nascidos. Não há nenhum outro dado epidemiológico relevante disponível até o momento. Estudos em animais, com doses de até 6 - 40 vezes a dose humana, não indicam efeitos prejudiciais diretos na gravidez. Os ajustes das doses de insulina e dieta podem ser necessários em mulheres que estão amamentando. Categoria de risco na gravidez: categoria B. Lantus® pode ser administrada em crianças com 6 anos de idade ou mais. Em pacientes com insuficiência renal ou hepática, as necessidades de insulina podem ser menores devido ao metabolismo de insulina reduzido. Em idosos, a deterioração progressiva da função renal pode levar a uma redução estável das necessidades de insulina. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Um aumento no efeito de redução de glicemia e na suscetibilidade à hipoglicemia pode ocorrer no uso concomitante de por exemplo: antidiabéticos orais, inibidores da ECA, salicilatos, disopiramida; fibratos; fluoxetina; inibidores da MAO; pentoxifilina; propoxifeno; antibióticos sulfonamídicos. Uma diminuição no efeito de redução de glicemia pode ocorrer com o uso concomitante de corticosteroides, danazol, diazoxido, diuréticos, agentes simpatomiméticos (como epinefrina, salbutamol, terbutalina), glucagon, isoniazida, derivados da fenotiazina, somatropina, hormônios da tireoide, estrógenos e progestágenos (por exemplo: em contraceptivos orais), inibidores da protease e medicações antipsicóticas atípicas (por exemplo: olanzapina e clozapina). Os beta-bloqueadores, clonidina, sais de lítio e álcool podem tanto potencializar ou diminuir o efeito de redução da glicemia da insulina. A pentamidina pode causar hipoglicemia, que pode algumas vezes ser seguida por hiperglicemia. Além disso, sob a influência de medicamentos simpatolíticos como, por exemplo, beta-bloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina, os sinais de contraregulação adrenérgica podem ficar reduzidos ou ausentes. **REAÇÕES ADVERSAS:** Hipoglicemia: Pode ocorrer hipoglicemia caso a dose de insulina seja muito alta em relação às necessidades de insulina. Ataques hipoglicêmicos graves, especialmente se recorrentes, podem levar a distúrbios neurológicos. Episódios hipoglicêmicos graves ou prolongados podem ser de risco à vida. Em muitos pacientes, os sinais e sintomas de neuroglicopenia são precedidos por sinais de contraregulaçãoadrenérgica. Geralmente, quanto mais rápido e maior o declínio na glicemia, mais acentuados são os fenômenos de contraregulação e os seus sintomas. Visão: Uma alteração acentuada nos níveis glicêmicos pode causar distúrbios visuais temporários, devido à alteração temporária na turgidez e índice de refração das lentes. O controle glicêmico melhorado a longo prazo diminui o risco de progressão de retinopatia diabética. Contudo, como com todos os tratamentos com insulina, a terapia intensificada com insulina com melhora repentina nos níveis de glicemia pode estar associada com a piora temporária da retinopatia diabética. Em pacientes com retinopatia proliferativa, particularmente se não forem tratados com fotocoagulação, episódios hipoglicêmicos graves podem causar perda transitória da visão. Lipodistrofia: pode ocorrer lipodistrofia no local da injeção e retardo da absorção da insulina. Em estudos clínicos, em tratamentos que incluíam insulina glargina, foi observada lipo-hipertrofia em 1 a 2% dos pacientes, enquanto que lipoatrofia era incomum. A rotação contínua do local de injeção dentro de determinada área pode ajudar a reduzir ou evitar essas reações.Local da injeção e reações alérgicas: Em estudos clínicos usando tratamentos que incluíam insulina glargina, reações no local das injeções foram observadas em 3 a 4% dos pacientes. Tais reações incluem rubor, dor, coceira, urticária, inchaço, inflamação. A maioria das pequenas reações geralmente é resolvida em poucos dias ou poucas semanas. Reações alérgicas do tipo imediata são raras. Tais reações à insulina (incluindo insulina glargina) ou aos excipientes podem, por exemplo, ser associadas com reações cutâneas generalizadas, angioedema, broncospasmo, hipotensão e choque, podendo ser de risco à vida. Outras reações: A administração de insulina pode causar a formação de anticorpos. Em estudos clínicos, os anticorpos que têm reação cruzada com insulina humana e insulina glargina foram observados tanto nos grupos de tratamento com NPH quanto nos grupos com insulina glargina, com incidências similares. Em casos raros, a presença de tais anticorpos pode necessitar ajuste de dose da insulina para corrigir a tendência à hiperglicemia ou hipoglicemia. Raramente, a insulina pode causar retenção de sódio e edema, particularmente após melhora significativa do controle metabólico em associação com a terapia intensificada por insulina.Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico. **POSOLOGIA E MODO DE USAR:** Insulina glargina é uma nova insulina humana recombinante análoga, equipotente à insulina humana. Devido ao perfil de redução de glicose sem pico com duração de ação prolongada da LANTUS® (insulina glargina 100 UI/ml), a dose é administrada por via subcutânea uma vez ao dia. Pode ser administrada a qualquer hora do dia, entretanto, no mesmo horário todos os dias. Os níveis desejados de glicemia, bem como as doses e intervalos das medicações antidiabéticas devem ser determinadas e ajustadas individualmente. Em regimes de injeção basal em bolus, geralmente 40-60% da dose diária é administrada como insulina glargina para cobrir os requerimentos de insulina basal. Num estudo clínico com pacientes diabéticos Tipo 2 sob tratamento com antidiabético oral, foi iniciada terapia com dose de 10 UI de insulina glargina, 1 vez ao dia, e subsequentemente o tratamento foi ajustado individualmente. LANTUS® (insulina glargina 100 UI/ml) não é a insulina de escolha para o tratamento de cetoacidose diabética. Nos estudos clínicos realizados quando os pacientes foram transferidos de insulina NPH uma vez ao dia ou insulina ultralenta para LANTUS® (insulina glargina 100 UI/ml) administrada uma vez ao dia, a dose inicial utilizada foi geralmente inalterada, a quantidade de unidades internacionais, UI, de LANTUS® (insulina glargina 100 UI/ml) por dia foi igual as UI de insulina NPH. Para aqueles que foram transferidos de insulina NPH duas vezes ao dia para LANTUS® (insulina glargina 100 UI/ml) uma vez ao dia na hora de dormir, a dose inicial (UI) foi geralmente reduzida em aproximadamente 20% (comparada com a dose total diária em UI de insulina NPH), dentro da primeira semana de tratamento e então ajustada com base na resposta do paciente. Um programa de monitorização metabólica cuidadosa sob supervisão médica é recomendado durante a transferência nas semanas iniciais posteriores. Pacientes que, devido aos anticorpos à insulina humana, necessitam de altas doses de insulina podem apresentar uma resposta acentuadamente melhor com insulina glargina. Um controle metabólico melhor pode resultar em aumento da sensibilidade à insulina (necessidades reduzidas de insulina) podendo ser necessário posterior ajuste das doses de LANTUS® (insulina glargina 100 UI/ml) e outras insulinas ou antidiabéticos orais. A monitorização da glicemia é recomendada para todos os pacientes com diabete. Uso pediátrico: LANTUS® (insulina glargina) pode ser administrada em crianças com 6 anos de idade ou mais.O perfil de segurança para pacientes 18 anos é similar ao perfil de segurança para pacientes com mais de 18 anos. Não há dados clínicos de segurança disponíveis em pacientes menores de 6 anos.Pacientes Idosos: Não há advertências e recomendações especiais sobre o uso adequado desse medicamento por pacientes idosos. Administração: LANTUS® (insulina glargina 100 UI/ml) é administrada por injeção tecidual subcutânea. Não deve ser administrada intravenosamente. A absorção de insulina glargina não é diferente entre as áreas de injeção subcutânea do abdômen, coxa ou deltoide. O início e a duração da ação podem ser afetados por exercício e outras variáveis. A prolongada duração de ação da insulina glargina é dependente da injeção no espaço subcutâneo. A administração intravenosa da dose subcutânea usual pode resultar em hipoglicemia grave. Instruções gerais para uso de LANTUS® (insulina glargina 100 UI/ml): Conservar o produto em sua embalagem original, protegido da luz, armazenado em temperatura entre 2 e 8°C. Não congelar. Evitar o contato direto do produto com o compartimento do congelador ou pacotes congelados. Antes de utilizar o produto, mantê-lo à temperatura ambiente por 1 a 2 horas.Inspecionar cada frasco, refil ou caneta descartável de LANTUS® (insulina glargina) antes do uso. Somente utilizar se a solução estiver clara, incolor, sem a presença de partículas visíveis e se estiver com a consistência de água. Instruções para uso dos frascos-ampolas de LANTUS® (insulina glargina 100 UI/ml): As seringas não devem conter quaisquer outros medicamentos ou vestígios de outros medicamentos (por exemplo, traços de heparina). LANTUS® (insulina glargina 100 UI/ml) não deve ser misturada ou diluída com qualquer outra insulina, pois pode alterar o perfil de tempo/ação da LANTUS® (insulina glargina 100 UI/ml) ou causar a sua precipitação. O prazo de validade da solução injetável após o primeiro uso é de 4 semanas. Instruções para uso de LANTUS® (insulina glargina 100 UI/ml) para Optipen: LANTUS® (insulina glargina 100 UI/ml) para Optipen deve ser utilizada no mecanismo de injeção da Optipen. O usuário deve saber operar o mecanismo corretamente e ter conhecimento dos possíveis problemas e medidas corretivas a tomar (ler o manual de instruções ao adquirir a caneta Optipen®). Não encher os refis vazios. Após a inserção de um novo refil, verificar se a caneta está funcionando corretamente antes de injetar a primeira dose. Veja o livro de instruções da caneta para maiores detalhes. O prazo de validade após o primeiro uso do refil é de 4 semanas. Instruções para uso de LANTUS® (insulina glargina) OPTISET®: LANTUS® (insulina glargina) OPTISET® não deve ser misturada ou diluída com qualquer outra insulina, pois existe risco de alterar o perfil de tempo/ação da LANTUS® (insulina glargina) OPTISET® ou causar a sua precipitação. Recomenda-se anotar a data do primeiro uso da caneta. O prazo de validade da solução injetável após o primeiro uso é de 4 semanas. LANTUS® (insulina glargina) OPTISET® libera insulina em quantidades de 2 UI até uma dose única máxima de 40 UI. A LANTUS® (insulina glargina) OPTISET® apresenta-se em refis lacrados nas canetas injetoras descartáveis. O manual para utilização da LANTUS® (insulina glargina) OPTISET® ensinará como utilizá-la. Mantenha a caneta em temperatura ambiente durante 1 ou 2 horas antes de utilizá-la. Antes da administração, remover todas as bolhas de ar. Assegurar que álcool,desinfetantes ou outras substâncias não contaminem a insulina. Não reutilizar canetas vazias. As canetas vazias não devem ser recarregadas, devendo ser adequadamente descartadas. Para evitar a transmissão de doenças, cada caneta deve ser utilizada somente por um único paciente. A data do primeiro uso da caneta deve ser anotada. A caneta pode ser mantida à temperatura de até 25ºC durante quatro semanas, protegida do calor e da luz direta. As canetas em uso não devem ser armazenadas sob refrigeração. Utilizar sempre uma nova caneta caso notar que o controle glicêmico estiver piorando inesperadamente. Isto ocorre porque a insulina pode ter perdido um pouco de sua eficácia. Acoplar uma agulha nova antes de cada aplicação. Remover a agulha após cada aplicação e armazenar a caneta sem agulha. A caneta para insulina não deve sofrer quedas ou impactos. Caso isto ocorra, utilize uma nova caneta. Instruções para uso de LANTUS® SOLOSTAR®: LANTUS® SOLOSTAR® não deve ser misturada ou diluída com qualquer outra insulina, pois existe risco de alterar o perfil de tempo/ação da LANTUS® SOLOSTAR® ou causar a sua precipitação. Recomenda-se anotar a data do primeiro uso da caneta. O prazo de validade da solução injetável após o primeiro uso é de 4 semanas. LANTUS® SOLOSTAR® libera insulina em quantidades de 1 UI até uma dose única máxima de 80 UI. A LANTUS® SOLOSTAR® apresenta-se em refis lacrados nas canetas injetoras descartáveis. O manual para utilização da LANTUS® SOLOSTAR® ensinará como utilizá-la. Mantenha a caneta em temperatura ambiente durante 1 ou 2 horas antes de utilizá-la. Antes da administração, remover todas as bolhas de ar. Assegurar que álcool, desinfetantes ou outras substâncias não contaminem a insulina. Não reutilizar canetas vazias. As canetas vazias não devem ser recarregadas, devendo ser adequadamente descartadas. Para evitar a transmissão de doenças, cada caneta deve ser utilizada somente por um único paciente. A data do primeiro uso da caneta deve ser anotada. A caneta pode ser mantida à temperatura de até 25ºC durante quatro semanas, protegida do calor e da luz direta. As canetas em uso não devem ser armazenadas sob refrigeração. Utilizar sempre uma nova caneta caso notar que o controle glicêmico estiver piorando inesperadamente. Isto ocorre porque a insulina pode ter perdido um pouco da eficácia. Acoplar uma agulha nova antes de cada aplicação. Remover a agulha após cada aplicação e armazenar a caneta sem agulha. A caneta para insulina não deve sofrer quedas ou impactos. Caso isto ocorra, utilize uma nova caneta. SUPERDOSAGEM: A superdosagem com insulina pode levar à hipoglicemia grave e algumas vezes prolongada e apresentar risco de vida. Controle: Episódios leves de hipoglicemia podem geralmente ser tratados com carboidratos por via oral. Episódios mais graves culminando em coma, convulsões ou danos neurológicos podem ser tratados com glucagon (intramuscular ou subcutâneo) ou solução de glicose intravenosa concentrada. A ingestão sustentada de carboidrato e observação podem ser necessárias devido a possibilidade de recorrência de hipoglicemia após aparente recuperação clínica. APRESENTAÇÕES: Solução Injetável – embalagem com 1 frasco-ampola com 10 mL e embalagem com 1 refil com 3 mL para utilização com a caneta Optipen®. Embalagem com 1 caneta (sistema de aplicação OPTISET®) contendo 3 mL de solução injetável. Embalagens com 1 caneta descartável pré-enchida (SoloStar®), contendo 3 mL de solução injetável **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. M.S 1.1300.0285.** Farm. Resp. Antonia A. Oliveira CRF-SP nº 5854 Data de revisão: 18/03/2009. "Para maiores informações antes de sua prescrição, favor ler bula completa do produto."

BR-GLA-09.03.08

Agosto2009

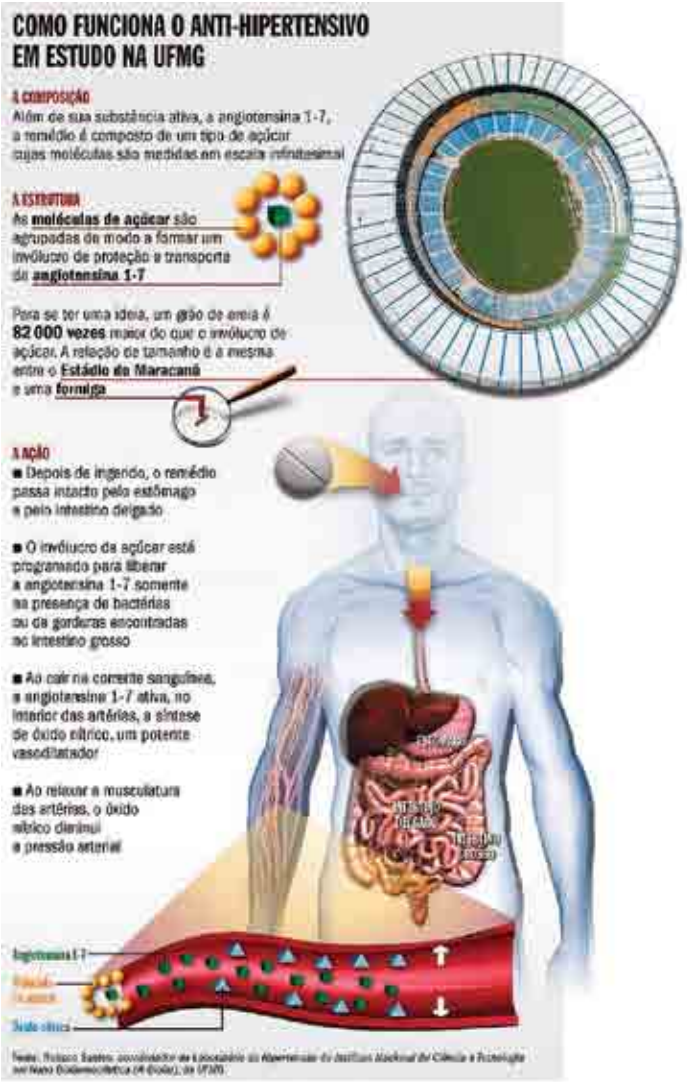
Pioneirismo em nanotecnologia

Com recursos da nanotecnologia, pesquisadores mineiros desenvolvem um remédio inovador contra a hipertensão – mais eficaz e com menos efeitos colaterais

Fonte: Veja – Medicina - agosto/09

Uma das frentes mais promissoras nos estudos para o combate à pressão alta é de tecnologia 100% brasileira. Pesquisadores do Laboratório de Hipertensão do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Nano-Biofarmacêutica (N-Biofar), da Universidade Federal de Minas Gerais, dedicam-se a criar um medicamento inédito contra o distúrbio – a principal causa de derrames e fator de risco para infartos, com 30 milhões de doentes no país. Com recursos da nanotecnologia, geneticistas, biólogos, químicos e físicos desenvolveram um remédio programado para agir em um dos mecanismos mais importantes no controle da pressão arterial, o circuito renina-angiotensina – uma cascata de reações químicas responsáveis pela contração e relaxamento das artérias. Nos hipertensos, tal sistema está fora de sintonia. O composto em experiência no laboratório mineiro tem por objetivo regular o processo da vasodilatação. O novo remédio já está sendo testado em seres humanos. Confirmado o sucesso obtido com ratos de laboratório, o medicamento deve chegar ao mercado em dois anos.

O impacto da nanotecnologia no desenvolvimento de remédios é enorme. Por trabalhar com partículas tão minúsculas quanto o bilionésimo do metro, esse ramo da ciência permite que se aumentem a segurança e a eficácia dos medicamentos. Foi nesse mundo invisível, em que as moléculas não podem ser vistas nem sob as lentes do microscópio, que os pesquisadores mineiros chegaram aos comprimidos de angiotensina 1-7, uma substância que ajuda a relaxar as paredes das artérias e que, em alguns hipertensos, não se apresenta em níveis adequados. Sob a coordenação do professor Robson Santos – que, enquanto fazia pós-doutorado na Cleveland Clinic Foundation, foi um dos descobridores da angiotensina 1-7 –, eles conseguiram encapsular a substância em um conjunto de moléculas de açúcar de proporções infinitesimais. Para se ter uma ideia, um grão de areia é 82.000 vezes maior do que esse transportador químico. Graças a essa proteção, o novo anti-hipertensivo consegue passar intacto pelo trato gastrointestinal.



Como o medicamento é feito a partir de uma substância produzida naturalmente pelo próprio organismo, a angiotensina 1-7, os especialistas acreditam que ele deva apresentar pouquíssimos efeitos colaterais – ou nenhum, a exemplo do que aconteceu com os ratos hipertensos usados nos experimentos pré-clínicos. ■

Reprogramadas, células de pele fabricam insulina

Fonte: Jornal Folha de São Paulo – setembro/09

Cientistas americanos conseguiram pela primeira vez reprogramar células da pele de pacientes com diabetes tipo 1 e convencê-las a produzir insulina. O expe-

rimento põe no horizonte a possibilidade de terapia futura contra a doença. Mas o que mais interessa aos pesquisadores é que agora eles poderão, finalmente, entender como o diabetes se origina.

O feito foi obtido por uma equipe liderada por Douglas Melton, do Instituto de Células-Tronco de Harvard, EUA. O grupo usou as chamadas células iPS, as células-tronco "éticas", cuja produção não demanda a destruição de embriões humanos.

Melton e seus colegas extraíram células da pele de dois diabéticos e converteram-nas em células-tronco com a ajuda de três genes. As células resultantes, por sua vez, foram convertidas em células beta, do pâncreas.

Estas células, que secretam insulina, são atacadas e destruídas pelo sistema imunológico dos portadores do diabetes tipo 1. Ninguém sabe como nem por que isso acontece. O diabetes 1, também chamado de diabetes juvenil, é uma doença na qual múltiplos genes estão envolvidos, e as condições ambientais que disparam a doença num portador desses genes não são conhecidas.

"As células iPS são o melhor ponto de partida, porque elas são derivadas de células do paciente e, portanto, capturam o genótipo da doença numa célula-tronco", escreveram os pesquisadores. Um artigo que apresenta os resultados do experimento foi publicado hoje no periódico "PNAS".

A eficiência da conversão de células iPS em células beta foi baixa, razão pela qual os pesquisadores ainda não estão muito otimistas quanto ao uso dessa técnica em terapia num futuro próximo.

No entanto, Melton afirma que o estudo é uma prova de princípio importante, porque agora poderá ser possível reproduzir, em laboratório, as condições nas quais o sistema imunológico do portador de diabetes juvenil começa a atacar as células de insulina. Como o genoma "doente" está presente em todas as células do portador de diabetes tipo 1, os cientistas planejam derivar outros tipos celulares --como células do sistema de defesa do corpo- e fazê-las interagir com as células beta.

Questão pessoal

Sabendo em que condições ocorre o ataque e o que o provoca, os pesquisadores poderão, no futuro, usar as células iPS derivadas dos próprios pacientes para repovoar o pâncreas de diabéticos com células beta sem risco de rejeição. Também poderão desenvolver maneiras de evitar o ataque imunológico, curando a doença.

Para Douglas Melton, mais do que uma busca científica, trata-se de uma questão pessoal. O cientista tem dois filhos diabéticos, Sam e Emma, e passou a estudar células-tronco, desafiando as restrições impostas pelo governo Bush, para buscar a cura da doença. ■

Muito além da sonolência

A falta de sono já é fator de risco isolado para diversas doenças. Ela pode ser tão decisiva para o aparecimento do diabetes quanto a má alimentação e o sedentarismo

Fonte: Veja – Saúde - setembro/09

Sabe-se agora que, sem o repouso noturno adequado, o corpo e a mente perdem muito mais do que a chance de repor as energias gastas durante o dia. A privação de sono leva o organismo a um descompasso cujas consequências vão muito além da sonolência. "As pesquisas mais recentes mostram que a falta de sono como fator de risco isolado para uma série de doenças". As noites em claro estão associadas a alguns dos mais comuns e perigosos distúrbios da modernidade, como a hipertensão, o infarto, o derrame e a depressão. No caso das doenças metabólicas, como a obesidade e o diabetes, dormir mal é tão perigoso quanto não se alimentar de forma equilibrada e não praticar exercícios físicos.

Um estudo publicado na revista científica *Clinical Endocrinology & Metabolism,* conduzido por pesquisadores da Universidade de Chicago, mostra quão estreita é a relação entre a privação de sono e a resistência à insulina, condição que predispõe ao diabetes e às doenças cardiovasculares. O trabalho de Chicago acompanhou onze homens e mulheres saudáveis de 39 anos, em média. A pesquisa foi dividida em duas etapas, com um intervalo de três meses entre elas. Na primeira fase, por catorze dias, os voluntários dormiram oito horas e meia por noite, comeram o que quiseram, nas quantidades que desejaram, e não praticaram nenhuma atividade física. Na segunda, também com duração de catorze dias, apenas os hábitos noturnos foram alterados. O período de sono dos participantes foi reduzido a cinco horas e meia. Ao término de cada uma das etapas do experimento, foram analisadas as

taxas de glicose dos voluntários. Na da diminuição do sono, a glicemia média do grupo depois das refeições atingiu 144 miligramas de glicose por decilitro de sangue – o normal é 140, no máximo. Ou seja, depois de duas semanas de pouco sono, os participantes do estudo de Chicago passaram da condição de saudáveis para a categoria dos pré-diabéticos.

A falta de sono produz o aumento da secreção dos hormônios cortisol, adrenalina e noradrenalina, associados ao stress. Nos tempos de nossos ancestrais das cavernas, na permanente vigilância contra animais ferozes e outras ameaças da natureza, grandes quantidades desses hormônios eram essenciais para a sobrevivência: elas significavam prontidão para a fuga ou o ataque. Nos dias atuais, em excesso, a trinca de hormônios só nos faz mal. Um artigo publicado em abril passado na revista *Sleep,* a mais prestigiosa na área da medicina do sono, estabeleceu de maneira conclusiva a relação entre poucas horas de descanso noturno e hipertensão. Quem dorme mal tem cinco vezes mais probabilidade de desenvolver um quadro de pressão alta do que uma pessoa sem problema para dormir. O motivo é simples: cortisol, adrenalina e noradrenalina têm ação vasoconstritora, o que favorece não só a hipertensão, como as arritmias cardíacas.

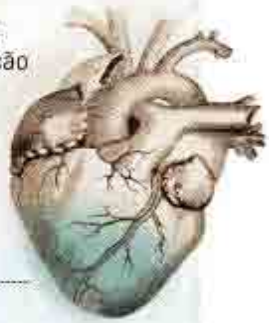
Pesquisas anteriores investigaram a conexão entre noites maldormidas e o diabetes e a hipertensão, mas, ao contrário das mais recentes, não utilizaram padrões de privação de sono próximos dos reais.

Os paulistanos passam 6,2 horas por noite na cama. É muito pouco. Ainda que o número de horas, por si só, não seja o único fator para a qualidade do sono, o fato é que dormir oito horas por noite é condição mínima para o descanso de 80% das pessoas. O sono ideal divide-se em quatro a seis ciclos, de uma hora e meia cada um. Em cada ciclo, alternam-se as fases REM, quando ocorrem os sonhos, e as fases não REM, que se subdividem em leve, intermediária e profunda. Dormir bem é dormir esse sono todo – até que os dedos cor-de-rosa da aurora surjam no céu, como diria o poeta grego Homero. ■

OS DISTÚRBIOS ASSOCIADOS À PRIVAÇÃO DE SONO

Resistência à insulina – Sem o repouso noturno adequado, o organismo aumenta a produção de cortisol, adrenalina e noradrenalina, hormônios associados ao stress. Em excesso, eles tornam as células resistentes à insulina, o que dificulta o processamento da glicose e predispõe ao diabetes tipo 2

Hipertensão – O cortisol, a adrenalina e a noradrenalina são também vasoconstritores. Quatro horas e meia de sono por noite, ao longo de cinco noites, reduzem em até 50% a capacidade de dilatação dos vasos sanguíneos, o que pode levar à hipertensão



Doenças do coração – Noites maldormidas podem alterar os impulsos elétricos que regulam os batimentos do coração. Com isso, aumentam os riscos de ocorrência de arritmias entre as pessoas com propensão ao problema

Obesidade – Durante o sono, o organismo reduz a síntese de grelina, o hormônio do apetite, e aumenta a de leptina, responsável pela saciedade. Quando uma pessoa se priva do repouso ideal, a fabricação dessas substâncias fica desregulada, o que favorece o ganho de peso

Baixa imunológica – A privação de sono provoca redução nos níveis de CD4, CD8 e células T, os principais agentes de defesa do organismo. Dormir pouco pode, portanto, aumentar a vulnerabilidade a doenças infecciosas

Dor crônica – Poucas horas de sono causam desequilíbrio na produção dos neurotransmissores responsáveis por ativar ou inibir a transmissão dos impulsos relacionados à dor, além de aumentar a percepção dolorosa. Estudos mostram que o controle da dor crônica é mais difícil entre as pessoas com distúrbios do sono

Roche

Accu-Chek Performa Nano: moderno como você e seus pacientes.

Incomparável **na** tecnologia.
Insuperável **no** design.

- Visor iluminado
- Marcadores de teste pré e pós-prandial
- Lancetador praticamente indolor

Apresente para seus pacientes um novo jeito de ver a vida.
www.**seu**jeito**nano**de**ver**a**vida**.com.br

ACCU-CHEK®

LONGPLAY

Accu-Chek Performa Nano é uma marca registrada Roche. Reg. Anvisa: 10287410821

Diabéticos não sabem como usar produtos diet e light, indica pesquisa

Fonte: Agência Estado – agosto/09

Uma pesquisa feita com pacientes com diabetes Mellitus tipo 2 revelou que, apesar dessas pessoas consumirem produtos diet e light com freqüência, elas não têm o hábito de ler o rótulo, nem controlar a quantidade utilizada. A nutricionista Paula Barbosa de Oliveira, autora do estudo da Universidade de São Paulo (USP), alerta que o consumo excessivo desses produtos pode interferir no controle glicêmico, com prejuízos para a saúde. "As pessoas com diabetes precisam restringir o uso de açúcar. Se o consumo for consciente, esses produtos podem facilitar a adesão ao tratamento e melhorar a qualidade de vida, suprindo as necessidades de doces", avalia.

Os produtos mais consumidos são os adoçantes líquidos, que costumam ser escolhidos pelo sabor. No entanto, os pacientes desconhecem informações importantes, como a necessidade de se fazer um rodízio de adoçantes, conforme recomenda a Organização Mundial da Saúde (OMS). Esse rodízio é recomendado para evitar o acúmulo de uma determinada substância no organismo. "Existe um limite diário recomendado pela OMS para cada edulcorante", orienta Paula.

A pesquisadora também ressalta que é necessário explicar o uso adequado de adoçantes e produtos dietéticos nas atividades assistenciais nos diversos níveis de atendimento do Sistema Único de Saúde (SUS). Uma das informações úteis é a diferença entre diet e light: alimentos diet não possuem algum dos nutrientes do produto convencional, como o açúcar, sódio ou gordura, por exemplo. Já o light é aquele que apresenta uma redução de, no mínimo, 25% do valor energético total ou de algum nutriente presente no produto convencional. ■

Proteína do intestino pode ajudar no combate ao diabetes, diz pesquisa

Fonte: Agência Estado – setembro/09

Um grupo internacional de pesquisadores descobriu que a ativação da proteína TGR5 no intestino é capaz de reduzir o ganho de peso e de tratar o diabetes. O estudo foi publicado hoje na revista "Cell Metabolism". No estudo, a Escola Politécnica Federal de Lausanne, na Suíça, examinou o papel da TGR5 no intestino, onde essa proteína é expressada em células especializadas na produção de hormônios. Os pesquisadores observaram que essas células controlam a secreção do hormônio GLP-1, que tem papel crítico no controle da função pancreática e na regulação dos níveis de açúcar no sangue.

O grupo demonstrou, por meio de testes com camundongos em condições laboratoriais - que a TGR5 pode efetivamente tratar o diabetes e reduzir a massa corporal. Segundo eles, os resultados apontam para uma nova abordagem no tratamento do diabetes tipo 2 e da obesidade. Em outro trabalho anterior, o mesmo grupo demonstrou que ácidos biliares (produzidos no fígado e que quebram as gorduras), por meio da ativação da TGR5 em tecidos musculares e adiposos marrom, foram capazes de aumentar o gasto de energia e de prevenir, ou até mesmo de reverter, obesidade induzida em camundongos. As informações são da Agência Fapesp. ■

Pesquisa genética abre novas possibilidades contra diabetes

Fonte: EFE – setembro/09

Cientistas do Imperial College de Londres identificaram o gene que controla a maneira com a qual o corpo responde à insulina, uma descoberta que abre novas possibilidades ao combate ao diabetes.

Os cientistas acham que uma variação genética deste gene está por trás da resistência à insulina, a principal causa do diabetes tipo 2, a variedade mais comum da doença.

Identificar esta variação, destacaram os pesquisadores, ao divulgar hoje seus resultados na edição online da revista científica "Nature", permitirá encontrar novos e mais eficazes tratamentos farmacológicos contra o diabetes.

A insulina controla a maneira com a qual as células absorvem a glicose do sangue e a utilizam para gerar energia, mas, no caso do diabetes tipo 2, embora o pâncreas continue produzindo este hormônio, não funciona da maneira adequada.

A variação do citado gene, o primeiro relacionado à resistência à insulina, foi encontrada depois que os cientistas estudaram o DNA de mais de 14 mil pessoas.

Identificaram milhares de variações no código genético associado com a doença e foram descartando até que encontraram a que prevalecia no processo de resistência à insulina.

Esta variação era a que afetava um gene chamado substrato 1 do receptor de insulina (IRS-1), alterando a quantidade de proteína que gerava, e que, conseqüentemente, provocava a doença.

O professor Philippe Froguel, um dos pesquisadores do Imperial College de Londres, afirmou: "estamos muito esperançosos com estes resultados. É a primeira evidência genética que um defeito na maneira na qual a insulina atua nos músculos pode influir no diabetes".

"Os tecidos musculares precisam produzir mais energia usando glicose do que outros tecidos. Achamos que, desenvolvendo um tratamento para o diabetes que melhore a maneira na qual a insulina funciona nos músculos, poderá ser de grande ajuda para as pessoas que têm diabetes tipo 2", disse Froguel.

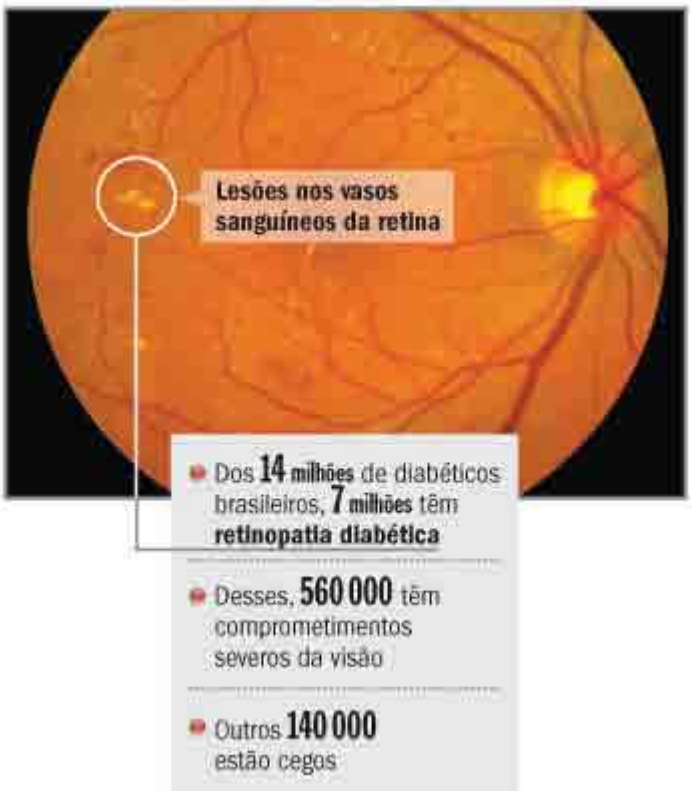
Segundo Froguel, outra conclusão deste estudo é que, frente à prática atual de combinar o uso de diversos remédios para controlar a doença, "agora poderão ser desenvolvidos tratamentos mais diretos e com um objetivo mais claro". ■

Contra a cegueira

Pesquisadores brasileiros descobrem que a retinopatia diabética pode ser detectada antes que ocorram as primeiras lesões na retina

Fonte: Veja – Medicina - setembro/09

Depois da catarata, a retinopatia diabética é a maior causa de cegueira no Brasil em pessoas com mais de 60 anos. Caracterizada por lesões nos vasos da retina, provocadas pelo excesso de glicose no sangue, a doença avança lenta e silenciosamente. Os pacientes descobrem-se portadores do distúrbio quando a visão já está, em menor ou maior grau, comprometida. Quem flagra a doença mais cedo, caso da metade dos pacientes, consegue retardar seus efeitos mais sérios. Os que recebem o diagnóstico tardiamente só conseguem controlar a retinopatia por meio de tratamentos invasivos, como injeções e aplicações de laser. Liderados pela neurocientista Mirella Gualtieri, pesquisadores da Universidade de São Paulo (USP) constataram que, antes de danificar os vasos sanguíneos, o diabetes interfere na comunicação elétrica entre os neurônios da retina. Essa interferência, que se manifesta antes que ocorram as primeiras lesões, pode ser identificada por exames específicos. A expectativa é que, com a descoberta



brasileira, tais exames entrem para os protocolos de prevenção da retinopatia.

De acordo com o Ministério da Saúde, o diabetes, em especial o do tipo 2, costuma ser diagnosticado entre sete e dez anos depois do início da enfermidade, com o aparecimento dos primeiros sintomas. Em cada quatro doentes, três não se tratam adequadamente. Ou seja, estão sujeitos às diversas complicações causadas pelas altas taxas de glicemia no sangue. Para se ter uma ideia do que isso representa, 7 milhões de brasileiros são portadores de retinopatia diabética. Já está provado que o monitoramento rigoroso do diabetes reduz em quase 80% os riscos de danos na retina. Quanto mais cedo conseguimos identificar essas alterações, maior é a chance de o paciente preservar a saúde da visão.

O trabalho brasileiro teve como ponto de partida experiências realizadas no exterior com ratos de laboratório. Nos animais, as falhas de comunicação entre os neurônios da retina começaram a ocorrer dois anos antes do surgimento das primeiras lesões nos vasos. Os pesquisadores da USP concluíram que, em seres humanos, o processo é semelhante. Para medir a atividade elétrica dos milhões de neurônios existentes na retina dos nossos olhos, eles recorreram, por exemplo, à eletrorretinografia multifocal. Em uso desde o início dos anos 2000, para o rastreamento de doenças congênitas raras e intoxicações por medicamentos, o exame funciona como um eletrocardiograma do olho. O paciente tem o olho anestesiado com um colírio e permanece por vinte minutos no escuro, de modo a reduzir ao máximo a atividade dos neurônios. Em seguida, por meio de uma lente de contato conectada a um eletrodo, ele é submetido durante vinte minutos a uma descarga de 101 flashes. O eletrodo registra como os neurônios da retina reagem aos estímulos luminosos e transfere essas informações para um computador. Os pesquisadores constataram que 55% dos pacientes diabéticos que não têm o diagnóstico de retinopatia pelo método tradicional, feito por lente de aumento, apresentam alterações quando submetidos a uma eletrorretinografia multifocal. Ou seja, estão a caminho de desenvolver a doença. Os resultados obtidos pela equipe serão publicados até o início de 2010 na revista americana *Investigative Ophthalmology and Visual Science,* uma das mais prestigiosas publicações da área oftalmológica. ■

Thioctacid® HR
ácido tióctico

NEUROPATIA DIABÉTICA

- Age na fisiopatologia[1]
- Age nos sintomas[2]

Apresentação:
caixa com 30 comprimidos revestidos de 600 mg

Posologia:
1 comprimido ao dia

Contraindicação: Hipersensibilidade conhecida ao ácido tióctico ou a qualquer componente da fórmula. Interação Medicamentosa: O efeito da cisplatina pode ser reduzido pela administração concomitante de Thioctacid® HR.

1. Relijanovic M, et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Free Radic Res. 1999 Sep;31(3):171-9. **2.** Ziegler D, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. Diabet Med. 2004 Feb;21(2):114-21.

Thioctacid HR® ácido tióctico 600mg - Embalagem contendo 30 comprimidos revestidos. USO ORAL – ADULTO. Registro M.S. 1.0089.0330. **Indicações:** Tratamento dos sintomas da polineuropatia diabética periférica. **Contraindicações:** Hipersensibilidade conhecida ao ácido tióctico ou a qualquer dos componentes da fórmula. **Cuidados e Advertências:** O consumo regular de álcool representa um fator de risco significativo para a ocorrência e progressão de quadros clínicos neuropáticos, podendo prejudicar o sucesso do tratamento com Thioctacid® 600 HR. Assim, recomenda-se que pacientes com polineuropatia diabética abstenham-se de bebidas alcoólicas o máximo possível, mesmo durante os intervalos de tratamento. **Gravidez e lactação:** testes toxicológicos não indicaram influência sobre a fertilidade ou no desenvolvimento embrionário. Não foram evidenciados efeitos embriotóxicos. Não se sabe se o ácido tióctico passa para o leite materno. O tratamento com Thioctacid® 600 HR em pacientes grávidas ou amamentando deve ocorrer apenas após cuidadosa avaliação do critério risco/benefício. Gestantes e lactantes só devem fazer uso do produto se expressamente indicado pelo médico. Na ausência de dados clínicos disponíveis, não utilizar o produto em crianças e adolescentes. **Interações medicamentosas:** O efeito da cisplatina pode ser reduzido pela administração concomitante de Thioctacid® 600 HR. Como o ácido tióctico é um quelante de metais, não utilizar simultaneamente com compostos metálicos, como produtos à base de ferro ou magnésio e derivados do leite, em função do seu conteúdo de cálcio. Se a administração de Thioctacid® 600 HR ocorrer 30 minutos antes do café da manhã, produtos contendo ferro e magnésio podem ser utilizados no horário do almoço ou ao anoitecer. Como o efeito hipoglicemiante da insulina e de antidiabéticos orais pode ser intensificado, recomenda-se acompanhamento regular da glicemia, particularmente durante o início do tratamento. Em casos isolados, pode ser necessário reduzir a dose de insulina ou do antidiabético oral, de forma a evitar sintomas de hipoglicemia. **Reações adversas:** Muito raras (< 0,01%): sintomas gastrintestinais: náusea, vômitos, diarréia, dor abdominal. **Reações alérgicas:** erupção cutânea ("rash"), urticária, prurido. Alterações do paladar. Diminuição da glicemia decorrente de um aumento da utilização da glicose, com ocorrência de sintomas semelhantes aos de hipoglicemia (vertigem, sudorese excessiva, cefaléia e alterações visuais). **Posologia:** Em geral, um comprimido (600 mg) uma vez ao dia, em dose única, aproximadamente meia-hora antes da primeira refeição. O uso crônico por via oral do produto foi estudado pelo período de 2 anos. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Maiores informações: Serviço de Atendimento ao Consumidor pelo tel.: 0800-7277293 ou na Internet: www.merck.com.br

Material destinado exclusivamente à classe médica. setembro/09

Merck S.A.
Estrada dos Bandeirantes, 1099 - 22710-571
Rio de Janeiro - RJ www.merck.com.br
SAC: 0800 727-7293

A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

MERCK SERONO

Diagnóstico e Acompanhamento Nutricional do Diabetes Relacionado à Fibrose Cística

Diagnostics and Nutrition Monitoring of Diabetes Related to Cystic Fibrosis

Diagnóstico y Nutrición Vigilancia de la diabetes relacionada con Fibrosis Quística

Título Resumido:

Nutrição no diabetes relacionado à fibrose cística

Nutrition in diabetes related to cystic fibrosis

Nutrición en la diabetes relacionada con fibrosis quística

Débora Lopes Souto

Graduada em Nutrição pela Sociedade Unificada de Ensino Superior Augusto Motta

Endereço para Correspondência:

Rua Felisbelo Freire, nº 360 – Apto 202 – Ramos

Rio de Janeiro – RJ – CEP: 21031-250

Telefones: (21) 2260-4139 / (21) 91423642/ (21) 94022184

deborasouto@openlink.com.br

Resumo: A fibrose cística é uma doença hereditária caracterizada por disfunção das glândulas exócrinas, com excessiva produção de muco e obstrução dos canais pancreáticos, podendo evoluir para intolerância à glicose ou diabetes. A maior expectativa de vida de pacientes com fibrose cística elevou a incidência deste tipo de diabetes, sendo a perda de peso sem explicação o sinal clínico informado com mais freqüência pelos pacientes antes do diagnóstico confirmatório da doença. As dietas restritivas são inapropriadas para pacientes portadores de diabetes relacionado à fibrose cística porque a desnutrição acarreta piora do estado geral, maior recorrência de infecções e aumento de morte precoce. Este trabalho tem como objetivo revisar os critérios para diagnostico e as atuais recomendações nutricionais, associando estes às melhores expectativas de vida destes pacientes.

Palavras Chaves: fibrose cística; diabetes; diagnóstico; recomendações nutricionais.

Abstract: Cystic fibrosis is a hereditary disease characterized by dysfunction of exocrine glands, with excessive production of mucus and obstruction of the pancreatic channel, can result in glucose intolerance or diabetes. The increasing life expectancy of patients with cystic fibrosis increased the incidence of this type of diabetes, and the weight loss without explanation the clinical information most frequently by patients before confirmatory diagnosis of this disease. The restrictive diets are inappropriate for patients with diabetes related to cystic fibrosis leads to malnutrition because of the general condition worsens, higher recurrence of infections and increased early death. This paper aims to review the criteria for diagnosis and the current nutritional recommendations, linking them to the best expectations of life of these patients.

Keywords: cystic fibrosis, diabetes, diagnostic; nutritional recommendations.

Resumen: La fibrosis quística es una enfermedad hereditaria caracterizada por la disfunción de las glándulas exocrinas, con una producción excesiva de moco y la obstrucción del canal pancreático, resultando en intolerancia a la glucosa o la diabetes. La creciente esperanza de vida de los pacientes con fibrosis quística aumento la incidencia de este tipo de diabetes, y la pérdida de peso inexplicable, la información clínica con más frecuencia por los pacientes antes de confirmar el diagnóstico de la enfermedad. Dietas restrictivas no son adecuados para los pacientes con diabetes relacionada con la fibrosis quística

lleva a la malnutrición debido a la condición general empeora, mayor recurrencia de las infecciones y el aumento de muerte prematura. Este documento tiene por objeto revisar los criterios para el diagnóstico y las recomendaciones nutricionales actuales, vinculando los a las mejores expectativas de vida de estos pacientes.

Palabras clave: fibrosis quística, diabetes, diagnóstico; recomendaciones nutricionales.

Abreviações: FC, fibrose cística; CFTR, gene cystic fibrosis trannsmembrane condutance regulator; TRI, tripsina imunorreativa; TTOG, teste de tolerância oral à glicose; DM, diabetes mellitus; IMC, índice de massa corporal; VET, valor energético total.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é caracterizada por diarréia crônica com evacuações volumosas, gordurosas, fétidas, de aparência amarelada e com freqüência superior a cinco vezes ao dia, podendo-se perceber restos alimentares não digeridos nas fezes[1]

Geneticamente, a FC é determinada por mutações no gene cystic fibrosis trannsmembrane condutance regulator (CFTR). Para manifestar a doença, o indivíduo precisa ter herdado dois genes alterados, um por intermédio paterno e outro materno. Quando apenas um dos genes, ou alelo, apresenta mutação, o indivíduo é portador, mas não desenvolve a doença. Assim, a probabilidade do nascimento de um filho com doença é apenas de 25%[2].

O CFTR é uma glicoproteína da família dos transportadores de membrana acoplados aos trifosfatos de adenosina (ATP), capazes de influenciar outras proteínas de membrana, canais iônicos e canais permutadores de íons. Alterações na ativação dos canais de cloro ou na superfície de membranas celulares afetam a transferência de eletrólitos e água em diversos órgãos e tecidos, ocasionando diversas complicações clínicas[3].

Das doenças genéticas, a FC é a doença autossômica recessiva mais comum entre os indivíduos caucasianos, com uma incidência na Europa e EUA que oscila entre 1:2.000 e 1:8.000 nascidos vivos[4]. No Brasil, no ano de 2006, a incidência era de 2.000 portadores de FC[5].

Diagnóstico da Fibrose Cística

Quando a FC foi identificada pela primeira vez, em 1930, a sobrevida acima dos cinco anos era muito rara, com 80% das crianças afetadas morrendo no primeiro ano de vida. Nos últimos 30 anos, com maior compreensão da doença e o diagnóstico precoce, aproximadamente 35% das crianças sobrevivem até a idade adulta[6].

Diagnóstico Clínico

A principal característica observada logo após o nascimento é o íleo meconial, um tipo de obstrução intestinal neonatal. O mecônio, uma substância de cor verde-escuro que aparece nas primeiras fezes de um recém-nascido, é espesso e seu trânsito é mais lento do que o normal. Quando o mecônio apresenta-se muito espesso, produz obstrução intestinal, o que poderá acarretar em perfuração da parede intestinal[7].

Quando o recém-nascido não apresenta íleo meconial, a FC pode ser detectada por meio do baixo ganho de peso nas quatro ou seis primeiras semanas de vida. As insuficientes secreções pancreáticas, essenciais para a digestão adequada, acarretam uma digestão deficiente. O lactente apresenta evacuações freqüentes, com eliminação de grandes quantidades de fezes gordurosas e fétidas, e tem um abdômen abaulado. O crescimento é lento e, apesar de a criança apresentar um apetite normal ou acima do normal, é magro e sua musculatura é flácida[7].

Diagnóstico Laboratorial

O teste da tripsina imunorreativa (TRI) é sensível, porém apresenta inespecificidade para a doença, ou seja, é capaz de diagnosticar, mas incapaz de separar populações sadias e populações que apresentam a possibilidade de ter a doença[8].

Muita polêmica ainda existe acerca do teste, porém relatório da Cystics Fibrosis Foundation relata que o diagnóstico precoce realizado pelo teste da TRI demonstra benefícios relacionados à expectativa de vida dos pacientes[9].

No primeiro ano de vida, a dosagem quantitativa de cloreto no suor, também conhecido como “Teste do Suor”, passa a ser o único procedimento preconizado para diagnosticar FC. A quantidade de suor necessária para realização do exame deve ser superior a 100 mg, contudo a coleta deve ser obtida sem estimulação a fim de não provocarem resultados falsos[9].

Resultados considerados normais são de no máximo 45 mEq/L, mas concentrações entre 45 e 60 mEq/L são facilmente detectadas em pacientes jovens, sendo consideradas duvidosas para diagnóstico. Valores acima de 60 mEq/L confirmam diagnóstico positivo. Porém, somente pode-se confirmar o diagnóstico com dois testes positivos realizados em momentos diferentes[9].

DIABETES RELACIONADO À FIBROSE CÍSTICA

Fisiopatologia

Produtos das secreções das glândulas exócrinas no trato gastrointestinal tornam estes órgãos espessos e viscosos[10]. A Obstrução dos canais pancreáticos por produtos da secreção das glândulas mucosas impedem a liberação das enzimas pancreáticas para o duodeno, causando má absorção de nutrientes[11].

Inicialmente, o tecido endócrino é preservado, mas aos poucos as células pancreáticas são perdidas e glândulas começam a ser substituídas por tecido fibroso[12], evoluindo para resistência à insulina ou diabetes[11].

Resistência à Insulina

A resistência à insulina deve-se ao fato de que algumas mutações na CFTR provocam alterações nas proteínas transportadoras de glicose 4 (GLUT-4), não permitindo que estas sofram translocação do meio intracelular para a membrana apical celular[13]. Já a diminuição da secreção de insulina está relacionada à superprodução de muco, causando obstrução e fibrose das células produtoras de insulina, glucagon e somatostatina (□, □ e □, respectivamente)[14].

O diagnóstico deve ser obtido por meio da técnica da hiperinsulinemia euglicêmica, que consiste na infusão simultânea de insulina e glicose. Quando a produção hepática de glicose for inibida pela infusão de insulina, então, a quantidade de glicose exógena necessária para manter a euglicemia será um reflexo da sensibilidade periférica tissular à insulina[2].

Diagnóstico

Mais de 15% dos pacientes portadores de FC apresentam DRFC a partir dos 35 anos, sendo reduzida a incidência em crianças com idade inferior a 10 anos[9].

Triagem anual para distúrbios no metabolismo da glicose por meio de exames de glicemia capilar ao acaso e teste de tolerância oral à glicose (TTOG) são preconizados pelo consenso da Cystic Fibrosis Foundation, recomendando que a pesquisa para detecção do DRFC seja iniciada aos 10 anos de idade[13].

Somente o exame de glicemia em jejum não pode ser considerado como parâmetro adequado para detecção da doença, já que alguns pacientes não apresentam quadros de hiperglicemia durante este período. Concentrações plasmáticas de hemoglobina glicosilada também podem apresentar valores falsamente normais devido ao alterado processo de glicação, acelerado processo de renovação celular e inflamação crônica[15].

Para o exame de TTOG, é fundamental que o paciente não esteja sendo tratado com corticóides, não ter contraído infecções pulmonares agudas há pelo menos um mês e estar em jejum de 12 horas. O exame é realizado após a ingestão de 1,75 g/kg de peso de glicose, sendo amostras de sangue coletadas nos tempos de 0, 30, 60, 90 e 120 minutos para medir a glicemia plasmática e as concentrações de insulina. Novos casos de DRFC devem ser confirmados com um novo TTOG após dois meses[8].

Para diagnosticar DRFC, o exame de TTOG é desnecessário quando o resultado da glicemia em jejum for igual ou superior a 126 mg/dL[8]. Os critérios utilizados para diagnóstico e classificação de DRFC apresentam-se expressos na tabela I.

Complicações do Diabetes Relacionado à Fibrose Cística

O DRFC difere do diabetes mellitus (DM) tipo 1 ou 2. A cetoacidose é rara, mas ocorre especialmente na época do diagnóstico do diabetes. Como no diabetes tipo 2, a maioria dos pacientes com DRFC produz insulina suficiente para bloquear a cetogênese. Além disso, a deficiência de glucagon poderia proteger contra a formação de cetonas[16].

Infecções estimulam a liberação de hormônios contraregulatórios (glucagon, cortisol, crescimento e catecolaminas), contribuindo para a resistência à insulina. Esta é também induzida nos tecidos periféricos pela liberação de citocinas em resposta à infecção. Todas essas mudanças levam a hiperglicemia. Os pacientes com FC que fazem tratamento insulínico para DRFC precisarão aumentar a dose de insulina freqüentemente durante uma infecção pulmonar grave[17].

Existem poucos relatos de complicações macrovasculares no DRFC, possíveis explicações incluem: reduzida incidência de dislipidemia e hipertensão[18]. É recomendado começar a fazer exames anuais para complicações microvasculares incluindo exames nos olhos e pés, bem como pressão sangüínea e exames de albuminúria, quando o diagnóstico de DRFC for confirmado[19].

Avaliação Nutricional do Paciente Portador de Diabetes Relacionado à Fibrose Cística

O exame físico é fundamental, buscando-se sinais de desnutrição, como: redução do tecido celular subcutâneo, palidez, hipotrofia muscular, edema, xerose dérmica, cabelos quebradiços e despigmentados, alterações do tônus muscular, icterícia e cianose[20].

A desnutrição em crianças até dois anos está associada ao rápido crescimento, e conseqüentemente aumento nas necessidades energéticas durante este período[21]. O reduzido ganho estatural, identificado por meio das curvas de crescimento[22], permite o reconhecimento precoce do agravamento clínico e do comprometimento nutricional do paciente com FC, propiciando assim intervenção e reabilitação oportunas[21].

No caso de adolescentes e adultos, a desnutrição está associada a causas multifatoriais: diminuída função respiratória ocasionando menor fluxo de oxigênio e nutrientes através do plasma; vômitos freqüentes; anorexia; acometimento biliar; disfunção na secreção pancreática ocasionando diminuição na absorção de nutrientes; esteatorréia; perda de vitaminas lipossolúveis nas fezes; e função imunológica comprometida[23].

Para avaliar a situação nutricional nesta faixa etária, pode-se utilizar o índice de massa corporal (IMC)[24], acompanhando-se o ganho ou perda de peso, uma vez que a perda recente de peso (mais de 10% nos últimos seis meses ou menos de 5% nos últimos trinta dias) está relacionada com menor tolerância ao exercício, diminuição da força muscular periférica e dos músculos respiratórios e mortalidade[25].

Terapia Nutricional no Diabetes Relacionado à Fibrose Cística

A orientação nutricional do DRFC difere do paciente com DM. Enquanto que, para o diabético, as condutas procuram retardar complicações cardiovasculares e renais, os objetivos no tratamento do DRFC visam minimizar doenças pulmonares, impedir a desnutrição e promover o crescimento e desenvolvimento das crianças. Portanto, é fundamental a recuperação nutricional do paciente com a manutenção simultânea do seu controle glicêmico[26].

A dieta deve ser hiperproteica e hiperlipídica. Dietas restritivas são inapropriadas porque a desnutrição acarreta piora do estado geral, maior recorrência de infecções e aumento de morte precoce[2].

A oferta energética de 30 a 50% acima das recomendações diárias[27] é necessária em virtude do gasto excessivo[19]. A ingestão de proteínas deve ser de 2 a 3 g/kg de peso, e os lipídios devem ser oferecidos nas concentrações de 30 a 40% do valor energético total (VET)[28].

O atendimento e acompanhamento nutricional destes pacientes de forma individualizada é de fundamental importância[28], devendo ser incentivada a suplementação de vitaminas lipossolúveis na insuficiência pancreática, e vitamina K se houver hepatopatia[29].

O método da contagem de carboidratos pode ser útil a fim de que a dose de insulina rápida seja calculada na proporção de 1 unidade para cada 15 gramas de carboidratos consumidos. Este método contribui para que o elevado aporte energético não favoreça o descontrole glicêmico destes pacientes[19;25].

Se o peso ou o desenvolvimento puberal não puder ser mantido por meio de dieta adequada ou com suplementação oral, deve-se avaliar a necessidade de dieta por sonda enteral nasogástrica temporariamente[28]. A nutrição parenteral encontra-se reservada para doença grave, pancreatites ou pós-operatório abdominal[27].

Controle Glicêmico no Diabetes Relacionado à Fibrose Cística

Segundo a Cystic Fibrosis Foundation, metas glicêmicas devem ser diferenciadas de acordo com faixa etária do paciente[13]. As metas glicêmicas podem ser observadas na Tabela II.

Administração de Insulina

Pacientes com DRFC normalmente necessitam da administração de insulina de ação rápida (regular) ou ultra-rápida (lispro ou aspart) a fim de evitar episódios hiperglicêmicos e melhorar seu estado nutricional[2]. Alguns fatores, como presença de infecções crônicas e má absorção de nutrientes, farão necessárias

administrações também de insulinas de ação basal (glardina) ou intermediária (NPH ou lenta) para inibir episódios hiperglicêmicos nos períodos de jejum[29].

A normalização da glicemia no DRFC deve ser alcançada pelo ajuste da dose de insulina administrada adequada ao aporte calórico suficientemente ofertado.

Hipoglicemiantes

A terapia com hipoglicemiantes orais não é indicada para estes pacientes, devido aos efeitos colaterais destes fármacos.

A metformina, cuja ação principal é reduzir a resistência insulínica, é contra indicada por aumentar os sintomas gastrointestinais e aumentar o risco de acidose lática em pacientes com insuficiência respiratória[18].

As tiazolinedionas, que reduzem a resistência insulínica periférica, têm elevado grau de hepatotoxicidade, não sendo recomendada para pacientes com FC, pois estes têm freqüentes anormalidades hepáticas[19]. A acarbose, que reduz a glicemia pósprandial, está associada a efeitos adversos gastrointestinais[18].

CONCLUSÃO

A melhora da perspectiva de vida de pacientes com fibrose cística elevou a incidência do diabetes relacionado à fibrose cística, sendo as complicações nutricionais e a perda de peso sem explicação, o sinal clínico mais freqüentemente informado pelos pacientes antes do diagnóstico confirmatório da doença.

O precoce diagnóstico deste tipo de diabetes proporciona que a terapia possa ser iniciada antes do agravamento dos sintomas, favorecendo adequado crescimento e desenvolvimento, assim como melhora das funções gastrointestinais, com conseqüente maior expectativa de vida.

O tratamento para o diabetes relacionado à fibrose cística visa prevenir complicações, sendo fundamental adequar às condições metabólicas e nutricionais destes pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Davis PB, Drumm M, Konstatan MW. Cystic Fibrosis. Am J Crit Care Med 1996; 154:1229-56.

Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. J Cyst Fibros 2004; 3(4):209-22.

Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso F, Cutting GR. Cystic Fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AL. eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease, volume II. New York: McGraw-Hill; 2002. p.5121-87.

World Health Organization. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis. Report of a joint meeting of WHO/ECFTN/ICF(M)A/ECFS; 2004.

Rozov T, Cunha MT, Nascimento O, Quittner AL, Jardim JR. Validação lingüística dos questionários de qualidade de vida em fibrose cística. J Pediatr 2006; 82(2):151-6.

Rosestein BJ. Diagnosis part A: diagnostic methods. In: Hodson ME,Guedes DM. eds. Cystic fiborsis, 2nd. ed. London: Arnold; 2000. P.178-88.

Farrel PM, Koscik RE. Sweat chloride concentrations in infants homozygous or heterozygous for F508 cystic fibrosis. Pediatrics 1996; 97(4):524-8.

Cystic Fibrosis Foundation. Annual report 2007 [acesso em 2009 Jan 15]. Disponível em:http://www.cff.org/UploadedFiles/aboutCFFoundation/Publications/AnnualReport/2007AnnualReport.pdf

Boucher RC. New concepts of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. Eur Respir J 2004; 23(1):146-58.

Park RW, Grand RJ. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: a review. Gastroenterology 1981; 81(6):1143-61.

Creveling S, Light M, Gardner P, Greene L. Cystic fibrosis, nutrition and the health care team. J Am Diet Assoc 2004; 97 Suppl 2:S186-91.

Hardin DS, Brunzell C, Schissel K, Schindler T, Moran A. Managing cystic fibrosis-related diabetes (CFRD): an instruction guide for patients & families. Third Annual North American CF Conference of Cystic Fibrosis Foundation, New Orleans 2002.

Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Understanding cystic-fibrosis-related diabetes: best thought of as insulin deficiency. J R Soc Med 2004; 97 Suppl 44:S26-35.

Costa M, Potvin S, Hammana I, Malet A, Berthiaume Y, Jeanneret A, et al. Increased glucose excursion in cystic fibrosis and its association with a worse clinical status. Journal of Cystic Fibrosis 2007; 2:376-83.

Manna TD. Avaliação do comprometimento endocrine do pancreas em crianças e adolescentes portadores de fibrose cística[Tese]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo 2005.

Lanng S. Glucose intolerance in cystic fibrosis patients. Paediatric Respiratory Reviews 2001; 2:253-59.

Alves CAD, Aguiar RA, Alves AC, Santana MA. Diabetes melito: uma importante co-morbidade da fibrose cística. Jornal Brasileiro de Pneumologia 2007; 33(2):213-21.

Costa M, Potvin S, Berthiaume Y, Gauthier L, Jeanneret A, Lavoie A, et al. Diabetes: a major co-morbidity of cystic fibrosis. Diabetes Metab 2005; 31:221-32.

Jelliffe DB. The assessment of the nutritional status of the community (with special reference to field surveys in developing regions of the world). Monogr Ser World Health Organ 1966; 53:3-271.

Ramsey BW, Farrell PM, Pencharz P. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. Am J Clin Nutr 1992; 55(1):108-16.

World Health Organization. Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length and body mass index-for-age. Methods and development. WHO (nonseral publication). Geneva, Switzerland 2006.

Castro LP, Dani R. Defeitos entéricos da absorção. In: Dani R, Castro LP. eds. Gastroenterologia clínica. 3nd. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1993. p.733-75.

World Health Organization. Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report Series nº 854. Geneva, Switzerland: WHO 1995.

Ionescu AA, Nixon LS, Luzio S, Lewis-Jenkins V, Evans WD, Stone MD, et al. Pulmonary function, body composition, and protein catabolism in adults with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:495-500.

Poustie VJ, Watling RM, Ashby D, Smyth RL. Reliability of percentage ideal weight for height. Arch Dis Child 2000; 83(2):183-4.

Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids 2002 [acesso em 2009 Fev 03]. Disponível em: http://www.nap.edu/catalog/10490.html

Moran A. Cystic fibrosis-related diabetes: an approach to diagnosis and management. Pediatr Diabetes 2000; 1(1):41-8.

Morlin C, Gomes LS, Morsoletto RHC, Pereira LC. Perfil nutricional dos pacientes atendidos no ambulatório de fibrose cística de um hospital público de Uberlândia – Minas Gerais . Rev Bras Nutr Clin 2006; 21(1):12-6.

Mackie AD, Thornton SJ, Edenborough FP. Cystic fibrosis-related diabetes. Diabet Med 2003; 20(6):425-36.

Tabela I – Critérios para diagnóstico e classificação do diabetes relacionado à fibrose cística

Classificação	**Glicemia em Jejum**	**Teste de Tolerância Oral à Glicose**
Normal	70 a 99 mg/dL	< 140 mg/dL
Resistência à Insulina	100 a 125 mg/dL	140 a 199 mg/dL
Diabetes Relacionado à Fibrose Cística	< 126 mg/dL	≥ 200 mg/dL
	≥ 126 mg/dL	------

Fonte: Adaptado de Hardin et al., 2002.

Tabela II – Metas glicêmicas para portadores de diabetes relacionado à fibrose cística

Horário	**2 a 12 anos**	**> 12 anos**
Pré-prandial (antes do desjejum)	80 a 180 mg/dL	80 a 120 mg/dL
Pós-prandial (2 horas após desjejum)	< 150 mg/dL	< 150 mg/dL
Pré-ceia (antes do lanche da noite)	100 a 160 mg/dL	100 a 140 mg/dL

Fonte: Adaptado de Hardin et al., 2002.

Normas de publicação

A revista Diabetes Clínica é uma publicação com periodicidade bimestral e está aberta para a publicação e divulgação de artigos científicos das áreas relacionadas ao Diabetes e patologias associadas.

Os artigos publicados em Diabetes Clínica poderão também ser publicados na versão eletrônica da revista (Internet) assim como em outros meios eletrônicos (CD-ROM) ou outros que surjam no futuro, sendo que pela publicação na revista os autores já aceitem estas condições.

A revista Diabetes Clínica assume o "estilo Vancouver" (Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals, N Engl J Med. 1997; 336(4): 309-315), preconizado pelo Comitê Internacional de Diretores de Revistas Médicas, com as especificações que são detalhadas a seguir.

Ver o texto completo em inglês desses Requisitos Uniformes no site do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), www.icmje.org, na versão atualizada de outubro de 2001.

Os autores que desejarem colaborar em alguma das seções da revista podem enviar sua contribuição (em arquivo eletrônico/e-mail) para nossa redação, sendo que fica entendido que isto não implica a aceitação do mesmo, que será notificado ao autor.

O Comitê Editorial poderá devolver, sugerir trocas ou retorno de acordo com a circunstância, realizar modificações nos textos recebidos; neste último caso não se alterará o conteúdo científico, limitando-se unicamente ao estilo literário.

1. Editorial

Trabalhos escritos por sugestão do Comitê Científico, ou por um de seus membros.

Extensão: Não devem ultrapassar 3 páginas formato A4 em corpo (tamanho) 12 com a fonte English Times (Times Roman) com todas as formatações de texto, tais como negrito, itálico, sobrescrito, etc.; a bibliografia não deve conter mais que 10 referências.

2. Artigos originais

São trabalhos resultantes de pesquisa científica apresentando dados originais de descobertas com relação a aspectos experimentais ou observacionais, e inclui análise descritiva e/ou inferências de dados próprios. Sua estrutura é a convencional que traz os seguintes itens: Introdução, Material e métodos, Resultados, Discussão e Conclusão.

Texto: Recomendamos que não seja superior a 12 páginas, formato A4, fonte English Times (Times Roman) tamanho 12, com todas as formatações de texto, tais como negrito, itálico, sobrescrito, etc.

Tabelas: Considerar no máximo 6 tabelas, no formato Excel/Word.

Figuras: Considerar no máximo 8 figuras, digitalizadas (formato. tif ou .jpg – em alta resolução) ou que possam ser editados em PowerPoint, Excel, etc.

Bibliografia: É aconselhável no máximo 50 referências bibliográficas.

Os critérios que valorizarão a aceitação dos trabalhos serão o de rigor metodológico científico, novidade, originalidade, concisão da exposição, assim como a qualidade literária do texto.

3. Revisão

Serão os trabalhos que versem sobre alguma das áreas relacionadas ao Diabetes, que têm por objeto resumir, analisar, avaliar ou sintetizar trabalhos de investigação já publicados em revistas científicas. Quanto aos limites do trabalho, aconselha-se o mesmo dos artigos originais.

4. Atualização ou divulgação

São trabalhos que relatam informações geralmente atuais sobre tema de interesse dos profissionais de Diabetes (novas técnicas, legislação, etc.) e que têm características distintas de um artigo de revisão.

5. Relato ou estudo de caso

São artigos de dados descritivos de um ou mais casos explorando um método ou problema através de exemplo. Apresenta as características do indivíduo estudado, com indicação de sexo, idade e pode ser realizado em humano ou animal.

6. Comunicação breve

Esta seção permitirá a publicação de artigos curtos, com maior rapidez. Isto facilita que os autores apresentem observações, resultados iniciais de estudos em curso, e inclusive realizar comentários a trabalhos já editados na revista, com condições de argumentação mais extensa que na seção de cartas do leitor.

Texto: Recomendamos que não seja superior a 3 páginas, formato A4, fonte English Times (Times Roman) tamanho 12, com todas as formatações de texto, tais como negrito, itálico, sobre-escrito, etc.

Tabelas e figuras: No máximo quatro tabelas em Excel e figuras digitalizadas (formato.tif ou .jpg – em alta resolução) ou que possam ser editados em PowerPoint, Excel, etc

Bibliografia: São aconselháveis no máximo 15 referências bibliográficas.

7. Resumos

Nesta seção serão publicados resumos de trabalhos e artigos inéditos ou já publicados em outras revistas, a cargo do Comitê Científico, inclusive traduções de trabalhos de outros idiomas.

8. Correspondência

Esta seção publicará correspondência recebida, sem que necessariamente haja relação com artigos publicados, porém relacionados à linha editorial da revista.

Caso estejam relacionados a artigos anteriormente publicados, será enviada ao autor do artigo ou trabalho antes de se publicar a carta.

Texto: Com no máximo 2 páginas A4, com as especificações anteriores, bibliografia incluída, sem tabelas ou figuras.

Preparação do original

1. Normas gerais

1.1 Os artigos enviados deverão estar digitados em processador de texto (Word), em página de formato A4, formatado da seguinte maneira: fonte Times Roman (English Times) tamanho 12, com todas as formatações de texto, tais como negrito, itálico, sobrescrito, etc.

1.2 Numere as tabelas em romano, com as legendas para cada tabela junto à mesma.

1.3 Numere as figuras em arábico e envie de acordo com as especificações anteriores.

As imagens devem estar em tons de cinza, jamais coloridas, e com resolução de qualidade gráfica (300 dpi). Fotos e desenhos devem estar digitalizados e nos formatos.tif ou.gif.

1.4 As seções dos artigos originais são estas: resumo, introdução, material e métodos, resultados, discussão, conclusão e bibliografia. O autor deve ser o responsável pela tradução do resumo para o inglês e também das palavras-chave (key-words).

O envio deve ser efetuado em arquivo, por meio de disquete, CD-ROM ou e-mail. Para os artigos enviados por correio em mídia magnética (disquetes, etc.) anexar uma cópia impressa e identificar com etiqueta no disquete ou CD-ROM o nome do artigo, data e autor.

2. Página de apresentação

A primeira página do artigo apresentará as seguintes informações:

- Título em português, inglês e espanhol.
- Nome completo dos autores, com a qualificação curricular e títulos acadêmicos.
- Local de trabalho dos autores.
- Autor que se responsabiliza pela correspondência, com o respectivo endereço, telefone e e-mail.
- Título abreviado do artigo, com não mais de 40 toques, para paginação.
- As fontes de contribuição ao artigo, tais como equipe, aparelhos, etc.

3. Autoria

Todas as pessoas consignadas como autores devem ter participado do trabalho o suficiente para assumir a responsabilidade pública do seu conteúdo.

O crédito como autor se baseará unicamente nas contribuições essenciais que são: a) a concepção e desenvolvimento, a análise e interpretação dos dados; b) a redação do artigo ou a revisão crítica de uma parte importante de seu conteúdo intelectual; c) a aprovação definitiva da versão que será publicada. Deverão ser cumpridas simultaneamente as condições a), b) e c).

A participação exclusivamente na obtenção de recursos ou na coleta de dados não justifica a participação como autor. A supervisão geral do grupo de pesquisa também não é suficiente.

Os Editores podem solicitar justificativa para a inclusão de autores durante o processo de revisão do manuscrito, especialmente se o total de autores exceder seis.

4. Resumo e palavras-chave (Abstract, Key-words)

Na segunda página deverá conter um resumo (com no máximo 150 palavras para resumos não estruturados e 200 palavras para os estruturados), seguido da versão em inglês e espanhol.

O conteúdo do resumo deve conter as seguintes informações:

- Objetivos do estudo.
- Procedimentos básicos empregados (amostragem, metodologia, análise).
- Descobertas principais do estudo (dados concretos e estatísticos).
- Conclusão do estudo, destacando os aspectos de maior novidade.

Em seguida os autores deverão indicar quatro palavras-chave para facilitar a indexação do artigo. Para tanto deverão utilizar os termos utilizados na lista dos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) da Biblioteca Virtual da Saúde, que se encontra no endereço Internet seguinte: http://decs.bvs.br.

Na medida do possível, é melhor usar os descritores existentes.

5. Agradecimentos

Os agradecimentos de pessoas, colaboradores, auxílio financeiro e material, incluindo auxílio governamental e/ou de laboratórios farmacêuticos devem ser inseridos no final do artigo, antes das referências, em uma seção especial.

6. Referências

As referências bibliográficas devem seguir o estilo Vancouver definido nos Requisitos Uniformes.

As referências bibliográficas devem ser numeradas por numerais arábicos entre parênteses e relacionadas em ordem na qual aparecem no texto, seguindo as seguintes normas:

Livros - Número de ordem, sobrenome do autor, letras iniciais de seu nome, ponto, título do capítulo, ponto, In: autor do livro (se diferente do capítulo), ponto, título do livro (em grifo - itálico), ponto, local da edição, dois pontos, editora, ponto e vírgula, ano da impressão, ponto, páginas inicial e final, ponto.

Exemplo: 1. Phillips SJ, Hypertension and Stroke. In: Laragh JH, editor. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New-York: Raven press; 1995. p.465-78.

Artigos – Número de ordem, sobrenome do(s) autor(es), letras iniciais de seus nomes (sem pontos nem espaço), ponto. Título do trabalho, ponto. Título da revista ano de publicação seguido de ponto e vírgula, número do volume seguido de dois pontos, páginas inicial e final, ponto. Não utilizar maiúsculas ou itálicos.

Os títulos das revistas são abreviados de acordo com o Index Medicus, na publicação List of Journals Indexed in Index Medicus ou com a lista das revistas nacionais, disponível no site da Biblioteca Virtual de Saúde (www.bireme.br).

Devem ser citados todos os autores até 6 autores. Quando mais de 6, colocar a abreviação latina et al.

Exemplo: Yamamoto M, Sawaya R, Mohanam S. Expression and localization of urokinase-type plasminogen activator receptor in human gliomas. Cancer Res 1994;54:5016-20.

2009

Setembro

XV Congresso Paulista de Nefrologia

Local: Campos do Jordão Convention Center - SP
Data: 23 a 26 de setembro de 2009
Informações: www.asconcongressos.com.br

45th Annual Meeting of the EASD European Association for the Study of Diabetes

Local: Viena – Áustria
Data: 29 de setembro a 2 de outubro de 2009
Informações: www.easd2009.org

Outubro

8th Continuing Professional Development (CPD) Series:"Diabetes Asia 2009" Conference

Local: Kuala Lumpur – Malaysia
Data: 7 a 11 de outubro de 2009
Informações: www.nadidiabetes.com.my

20th World Diabetes Congress - IDF

Local: Montreal – Canadá
Data: 18 a 22 outubro de 2009
Informações: www.idf2009.org

Novembro

Emirates Diabetes Congress 2009

Local: Dubai, Emirados Árabes Unidos
Data: 07 e 08 de novembro de 2009
Informações: www.edc2009.ae

36th World Hospital Congress

Local: Rio de Janeiro
Data: 10 a 12 de novembro de 2009
Informações: www.ihfrio2009.com

XVII Congresso da SBD

Local: Fortaleza – CE
Data: 18 a 21 de novembro de 2009
Informações: www.diabetes2009.com.br

ST. VINCENT Anniversary

Local: Glasgow
Data: 21 a 23 de novembro de 2009
Informações: www.stvincent2009.org

2010

Março

Diabetic Foot Global Conference

Local: Los Angeles, EUA
Data: 18 a 20 de março de 2010
Informações: www.DFCon.com

Abril

VIII Encontro São Paulo de Cirurgia Vascular

Local: São Paulo
Data: 09 e 10 de abril de 2010
Informações: www.sbacvsp.com.br/

Junho

70th Scientific Sessions of the American Heart Association

Local: Orlando, FL
Data: 25 a 29 de junho de 2010
Informações: www.diabetesconnect.org

Setembro

46th EASD Annual Meeting

Local: Estocolmo, Suécia
Data: 20 a 24 de setembro de 2010
Informações: www.easd.org

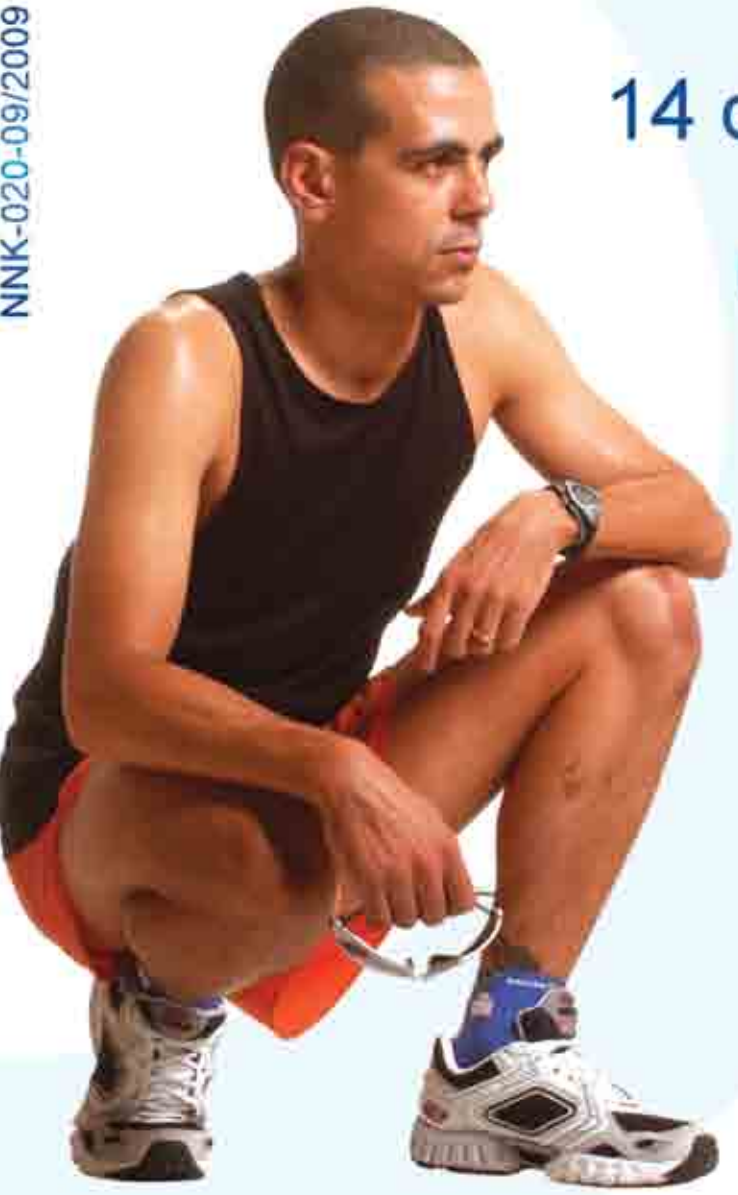
Outubro

1st International Diabetes and Obesity Forum

Local: Atenas, Grécia
Data: 21 a 23 de outubro de 2010
Informações: www.idof2010.com

Corrida Novo Nordisk
Mudando o Diabetes

NNK-020-09/2009



14 de novembro de 2009

USP - Cidade Universitária

Corrida 10K, 5K e Caminhada 5K

Inscrições: www.yescom.com.br

"Eu gostaria... de poder participar de qualquer desafio esportivo, sem que o diabetes fosse um impedimento."

Marcelo Bellon,
Triatleta
Diabetes Tipo 1
Curitiba – PR

mudandoodiabetes.com.br

Realização e Organização

novo nordisk® yescom

Apoio

Apoio Especial

Supervisão

Somente AVANDIA® provou oferecer controle glicêmico, em longo prazo, superior à sulfonilureia e à metformina.[1]

Avandia®
maleato de rosiglitazona
Resistência à insulina sob o seu controle[2]

Avandia® maleato de rosiglitazona. **Composição**: comprimido revestido: maleato de rosiglitazona, 4 mg e 8 mg; excipiente q.s.p.1 comp. **Indicações**: monoterapia, ou em combinação com metformina ou sulfonilureia no controle glicêmico do diabetes mellitus tipo 2. **Posologia**: em monoterapia ou em combinação com metformina ou sulfonilureia, a dose inicial usual é de 4 mg, em dose única diária. Após 8 a 12 semanas, conforme a glicemia, a dose pode ser aumentada para 8 mg, em dose única ou dividida em duas tomadas diárias, quando utilizado em monoterapia ou em combinação com metformina. **Avandia®** pode ser administrado com ou sem alimentos. **Insuficiência renal**: nenhum ajuste é necessário. Uma vez que a metformina é contraindicada nesses pacientes, a administração concomitante de metformina e **Avandia®** também é contraindicado em pacientes com insuficiência renal. **Insuficiência hepática**: o tratamento com **Avandia®** não deve ser iniciado se o paciente apresentar evidências clínicas de doença hepática ativa ou níveis aumentados de transaminase sérica (ALT > 2,5 vezes o limite máximo da normalidade). **Contraindicações**: pacientes com hipersensibilidade à rosiglitazona, síndrome coronariana aguda, pacientes com insuficiência cardíaca ou história de insuficiência cardíaca (classes I a IV da NYHA), comprometimento hepático, cetoacidose diabética ou pré-coma diabético. **Precauções**: diabetes mellitus tipo 1: não deve ser usado no tratamento do diabetes tipo 1 ou para cetoacidose diabética. Hipoglicemia: uma redução da dose do agente administrado concomitantemente pode ser necessária. Ovulação: o tratamento com **Avandia®** como com outras tiazolidinedionas, pode resultar em ovulação em algumas mulheres na fase anovulatória pré-menopausa. Hematológicas: alterações observadas podem estar relacionadas ao volume plasmático aumentado observado no tratamento com **Avandia®** , podem estar relacionadas à dose. **Edema**: **Avandia®** deve ser usado com cautela em pacientes com edema. Insuficiência cardíaca congestiva: **Avandia®**, como outras tiazolidinedionas, isoladamente ou em combinação com outros agentes antidiabéticos, poderá causar retenção de fluidos, que poderá exacerbar ou causar insuficiência cardíaca. Os pacientes deverão ser observados quanto aos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca. Em combinação com insulina, as tiazolidinedionas também poderão elevar o risco de ocorrência de outros eventos adversos cardiovasculares. **Avandia®** não é recomendado em pacientes que apresentam status cardíaco NYHA classes I a IV. **Avandia®** não é recomendado como terapia adicional a pacientes que já estejam recebendo insulina. Aumento de peso: o aumento de peso relacionado à dose foi observado com **Avandia®** como monoterapia e em combinação com outros agentes hipoglicêmicos. **Gravidez e lactação**: **Avandia®** não deve ser usado durante a gravidez, a menos que o benefício potencial justifique o risco potencial para o feto. **Uso pediátrico**: não é recomendado o uso de **Avandia®** em pacientes com menos de 18 anos. **Uso geriátrico**: nenhum ajuste na dose é necessário para os idosos. **Interações**: a rosiglitazona não parece inibir de forma significativa nenhuma das enzimas do sistema citocromo P450. **Reações adversas**: anemia, edema, hipercolesterolemia, hipoglicemia, aumento de peso e fratura óssea foram relatados. **Superdosagem**: adotar tratamento de suporte. **Apresentações**: caixa com 7, 14, 28 ou 56 comprimidos de 4 mg. Caixa com 7 comprimidos de 8 mg. **USO ADULTO. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. - Reg. M.S. nº 1.0107.0154 – Versão: mBL_Avand_GDS28_IPI18 Avandia®.**

Avandia® é CONTRAINDICADO em pacientes com insuficiência cardíaca ou história de insuficiência cardíaca (classes I a IV da NYHA). INTERAÇÕES: no caso de uso combinado com genfibrozil, recomenda-se reduzir a dose de Avandia®.

REFERÊNCIAS: 1) KAHN, SE. et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy. The New England Journal of Medicine, 355: 2427-43, 2006. **2)** LEBOVITZ, HE. et al. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 86(1): 280-88, 2001.

Informações destinadas exclusivamente para profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos. Recomenda-se a leitura da bula e da monografia do produto antes da prescrição de qualquer medicamento. Mais informações à disposição sob solicitação ao serviço de informação médica (DDG 0800 701 22 33 ou http://www.sim-gsk.com.br).

AVAASCM09 • SET/09 • REPENSE

sim Serviço de Informação Médica
0800 701 22 33 - www.sim-gsk.com.br

www.gsk.com.br
Estrada dos Bandeirantes, 8.484 • Jacarepaguá
Rio de Janeiro • RJ • CEP 22783-110
CNPJ 33247 743/0001-10

gsk GlaxoSmithKline