

## DM1 Ao Longo da Vida: Position Statement da American Diabetes Association

Fonte: ADA



### Metas do Tratamento

### Considerações Gerais

A hiperglicemia define o Diabetes e está diretamente relacionada à incidência de complicações. Portanto, o controle glicêmico é fundamental para a administração do Diabetes. O Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) foi um estudo prospectivo, randomizado, controlado que comparou o controle glicêmico intensivo com controle padrão em pacientes recentemente diagnosticados com o DM1.

O DCCT demonstrou que ao alcançar um A1c <7% houve redução da incidência de complicações microvasculares do DM1 em comparação com o controle padrão, o qual alcançou uma A1c de ~9% durante o período do estudo. O estudo Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) foi um follow-up dos grupos do DCCT. O estudo EDIC demonstrou notadamente benefícios microvasculares e cardiovasculares duradouros em sujeitos que tinham recebido previamente o tratamento intensivo, apesar de seu controle glicêmico ter se deteriorado com o passar do tempo.

Mesmo que haja necessidade de se buscar alvos de A1c e de glicemia, a ADA enfatiza que os alvos glicêmicos devem ser individualizados com o objetivo de alcançar o melhor controle possível e ao mesmo tempo minimizar o risco de hiperglicemia e hipoglicemia graves (Quadro). Os objetivos devem ser individualizados com base na duração do Diabetes, idade/expectativa de vida, condições de comorbidade, DCV (Doença Cardiovascular) conhecida ou complicações microvasculares avançadas, hipoglicemia assintomática e considerações individuais do paciente. Os objetivos glicêmicos mais ou menos rigorosos podem ser apropriados para determinados pacientes. Pode-se também determinar alvos para a glicose pós-prandial caso a meta de A1c não seja alcançada, apesar de alcançar os alvos de glicose pré-prandial.

### Quadro 7: Alvos de HbA1c

Jovens (<18 anos)	<7.5%
Adultos	<7.0%
Idosos	
Saudável†	<7.5%
Complexo/Intermediário	<8.0%
Muito complexa/saúde fraca	<8.5%

- As metas devem ser individualizadas com base nas circunstâncias de cada paciente.
- † Nenhuma comorbidade, expectativa de vida longa

### Recomendação

- Estilo de vida, circunstâncias psicossociais e médicas devem ser considerados ao recomendar objetivos glicêmicos para todas as idades-grupos. (E)

### Objetivos de Controle Glicêmico em Pediatria

Como o DCCT inclui apenas pacientes pediátricos com idade de ≥13 anos (195 adolescentes com idade de 13-17 anos ao início), as orientações de tratamento para pacientes pediátricos tiveram como base quase que exclusivamente em conselhos de profissionais e de especialistas. Além disso, apesar do objetivo de A1c geral <7% para adultos com DM1, pacientes pediátricos, de idade de 13-19 anos, tiveram uma meta de A1c de <7,5%. Esta meta levemente mais alta de A1c para adolescentes com DM1 teve como base recomendações de especialistas e a realidade clínica que otimizou o controle glicêmico em pacientes adolescentes com DM1 é especialmente desafiador, dados os desafios fisiológicos e comportamentais que confrontam este grupo-idade.

Os alvos de glicemia da ADA tradicionalmente foram desenvolvidos a partir de ou tiveram como base a idade da população infantil, mas agora é o momento de mudar esses objetivos tradicionais com base nos dados recentes. As recomendações tradicionais objetivam um alvo de A1c <8,5% para jovens abaixo de 6 anos, <8% para aqueles entre 6-12 anos de idade, e <7,5% para aqueles entre 13-19 anos de idade. As metas baixas de glicemia e de A1c devem ser seguidas enquanto o paciente conseguir evitar hipoglicemia grave e recorrente.

---

Portanto, as recomendações gerais aconselham que se alcance níveis de glicemia e de A1c mais próximos possível do normal, desde que não haja ocorrência de hipoglicemia grave e recorrente.

Historicamente, a ADA recomenda metas de A1c mais altas para crianças mais novas. Esta recomendação surgiu de uma combinação de duas linhas de evidências sem muita base. A primeira, um corpo antigo da literatura, representando a terapia na era pré-moderna, desprovida de análogos de insulina, monitores de glicemia de fácil utilização, “bombas inteligentes” e dispositivos CGM (Monitorização Contínua de Glicose), indicaram que a hipoglicemia grave recorrente com convulsões e/ou coma em crianças novas foi associada com condições neurocognitivas. A segunda linha de evidência surgia de uma literatura que questionou qual, caso houvesse, o impacto dos níveis de glicemia e de A1c antes da puberdade sobre o risco para o desenvolvimento de complicações a longo prazo do Diabetes. Com a combinação destas duas linhas independentes de relatos, não é de se surpreender que as primeiras recomendações com relação às metas glicêmicas focassem em evitar a hipoglicemia grave para reduzir o risco de disfunção neuro-cognitiva, especialmente em crianças pequenas e em crianças com idade escolar.

Atualmente, as estratégias de tratamento para crianças recomendam a substituição fisiológica da insulina com modernas estratégias e ferramentas de tratamento. Investigações mais recentes e atividades de pesquisa em progresso dissiparam preocupações com relação a hipoglicemia e disfunção neuro-cognitiva.

Os estudos avaliando a função neuro-cognitiva falharam em identificar efeitos adversos em um histórico de hipoglicemia em crianças pequenas; no entanto, como sempre, é necessário realizar maiores estudos.

Também há questões com relação à premissa de que os anos anteriores à puberdade não impactam no risco futuro de complicações. Muitos investigadores e clínicos acreditam na importância do controle dos níveis de glicemia e de A1c antes da puberdade para reduzir os riscos de complicações microvasculares e macrovasculares. Além disto, há

evidências crescentes que os níveis elevados de glicemia e a variabilidade glicêmica em crianças pequenas com Diabetes pode produzir resultados adversos a curto prazo na função neuro-cognitiva e no sistema nervoso central. Estes artigos recentes sugerem que a hiperglicemia e variabilidade glicêmica está associada com alterações na massa branca do sistema nervoso central, conforme observado em imagens de ressonância magnética.

Levando em consideração a combinação das evidências anteriores relacionadas a efeitos adversos da hipoglicemia no desenvolvimento do cérebro e a evidência crescente das investigações recentes focadas nos riscos potenciais de hiperglicemia e variabilidade glicêmica no sistema nervoso central, a ADA decidiu alterar as recomendações para metas glicêmicas em pacientes pediátricos com DM1 e padronizá-las com outras organizações. A International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) utiliza um nível A1c único de <7,5% para todos os grupos-idade pediátricos. Esta recomendação tem como base estudos clínicos e opiniões de especialistas, já que evidências precisas não existem no momento. Especificamente, a recomendação é derivada de uma combinação de experiências clínicas e estratégias de tratamento intensivas que fornecem oportunidade para alcançar um controle glicêmico o mais próximo do normal possível sem a ocorrência de hipoglicemia grave.

Em vista da evidência acima, a ADA padronizará os objetivos glicêmicos com os da ISPAD (bem como com a Pediatric Endocrine Society e a International Diabetes Federation) utilizando um único objetivo de A1c <7,5% para todos os grupos de idade pediátrica.

No entanto, conforme mencionado acima, deve ser enfatizado que a ADA acredita fortemente que as metas de glicemia e de A1c devam ser individualizadas com o objetivo de alcançar o melhor o controle possível e ao mesmo tempo minimizar o risco de hiperglicemia e hipoglicemia graves e manter o crescimento e desenvolvimento normais.

### Recomendação

- Uma meta de A1c de <7,5% é recomendada para todos os grupos-idade pediátricos. (E)

## Objetivos de Controle Glicêmico em Adultos

Similar aos níveis em crianças, o cuidado de idosos com Diabetes é complicado devido a sua heterogeneidade clínica e funcional. Diferente da maior parte da população de idosos com DM2, o que inclui pacientes tanto com Diabetes de longa data e recém diagnosticados, a maioria dos idosos com DM1 possuem a doença de longa data. Da mesma forma, há um amplo espectro de saúde por estes indivíduos mais velhos. Eles podem ter complicações avançadas, ou eles podem ter vivido com o Diabetes por muitos anos sem o desenvolvimento de complicações. Alguns pacientes mais velhos possuem múltiplas comorbidades e/ou deficiências físicas ou de funcionamento cognitivo, enquanto outros possuem poucas comorbidades e bom estado funcional. A expectativa de vida é altamente variável e é definida mais pela presença de comorbidades e de seu estado funcional do que pela idade.

Os profissionais de saúde que cuidam de idosos com Diabetes devem levar em consideração a heterogeneidade deste grupo quando estiverem estabelecendo e priorizando os objetivos de tratamento. Os benefícios das intervenções tais como controle glicêmico rigoroso podem não ser aplicados a aqueles com complicações avançadas da Diabetes ou a aqueles com uma expectativa de vida inferior ao prazo antecipado do benefício. Contrariamente, os riscos das intervenções como o controle glicêmico rígido (hipoglicemia, ônus de tratamento) podem ser maiores em pacientes idosos. Embora a individualização seja crucial, em geral, pacientes idosos com expectativa de vida longa e pouca comorbidade devem ter metas de tratamento similares a adultos de meia idade ou adultos jovens. Em pacientes mais frágeis, as metas de tratamento podem ser razoavelmente relaxadas, porém a hiperglicemia sintomática ou o risco de CAD (Cetoacidose Diabética) devem ser evitados.

## Recomendações

- A redução da meta de A1c para abaixo ou aproximadamente 7% apresentou redução de complicações microvasculares do Diabetes, e, caso obtida logo após o diagnóstico do Diabetes, é associada com a redução de longo prazo de doença microvascular. Portanto, uma meta A1c razoável para muitos adultos não-gestantes com DM1 é < 7%. (B)

- Os profissionais de saúde podem sugerir metas A1c mais estritas (tal como < 6,5%) para pacientes individualmente escolhidos, caso esta possa ser alcançada sem hipoglicemia significativa ou outros efeitos adversos de tratamento. Pacientes adequados podem incluir aqueles com uma duração curta do Diabetes, uma expectativa de vida longa, hipoglicemia sintomática e nenhuma DCV significativa. (C)
- Metas de A1c menos rigorosas (tal como <8,5%) podem ser adequadas para aqueles pacientes com um histórico de hipoglicemia grave, hipoglicemia assintomática, expectativa de vida limitada, complicações microvasculares/macrovaskulares avançadas, ou condições de comorbidade extensas. (B)
- O controle glicêmico para aqueles de qualquer idade com o DM1 deve ser avaliado com base nos níveis de monitorização capilar (SMBG) frequente (e dados CGM, caso disponíveis), além da A1c para direcionar as mudanças na terapia. (B)

## Monitorização

### SMBG

O DCCT demonstrou os benefícios do controle glicêmico intensivo com SMBG para as complicações do Diabetes como parte de uma intervenção multifatorial, sugerindo que o SMBG seja um componente crucial de uma terapia efetiva. O SMBG permite que os pacientes avaliem suas respostas pessoais a terapias e avaliem se as metas glicêmicas estão sendo alcançadas. Os resultados do SMBG são úteis na prevenção da hipoglicemia, ajuste de medicamentos (particularmente doses de insulina prandial), e compreensão do impacto da terapia de nutrição adequada e atividade física.

A realização frequente de monitorização dos níveis glicêmicos está correlacionada a níveis baixos de A1c.

A frequência e o horário da monitorização devem ser ditados pelas necessidades e objetivos do paciente. Ao prescrever o SMBG, os profissionais de saúde devem assegurar que os pacientes recebam as instruções contínuas e avaliação regular das técnicas de SMBG e de suas habilidades para utilizar os dados SMBG para ajustar a terapia (insulina e/ou alimentos).

---

Além disto, os resultados do SMBG devem ser revisados a cada consulta.

O SMBG é especialmente importante para pacientes com DM1 para monitorar e prevenir a hipoglicemia assintomática e hiperglicemia. Os pacientes com DM1 devem realizar SMBG antes de, e algumas vezes após, as refeições e lanches, antes de dormir, antes e depois de realizar exercícios físicos, quando suspeitarem hipoglicemia, após correção da hipoglicemia até que atinjam níveis normoglicêmicos, e antes de tarefas críticas como dirigir. Para muitos pacientes, isto exigirá entre 6-10 testes ao dia, embora isso possa variar de pessoa para pessoa. Por exemplo, crianças que estejam doentes podem precisar de até 10 ou mais testes por dia.

Um estudo de crianças e adolescentes com DM1 mostrou que, após ajuste para múltiplos confundidores, uma maior frequência de SMBG foi significativamente associada com A1c baixa. Em uma média de 0-5 testes por dia, a A1c diminuiu cerca de 0,46% para cada teste adicional por dia. O aumento de testes foi associado significativamente com menos CAD e (provavelmente devido a causalidade inversa) significativamente mais hipoglicemia.

A precisão do SMBG é dependente tanto do instrumento quanto do usuário, então é importante avaliar a técnica de monitorização de cada paciente, tanto no início como em intervalos regulares. A utilização aprimorada do SMBG requer uma revisão e interpretação adequada dos dados pelo paciente e pelo profissional de saúde.

## CGM

O CGM em tempo real se dá através da medição da glicose intersticial (a qual está relacionada com a glicose plasmática). Estes sensores exigem a calibração com o SMBG e os usuários do CGM ainda precisam do SMBG para realizar decisões de tratamento agudo. Os dispositivos de CGM possuem alarmes para excursões hipoglicêmicas e hiperglicêmicas que incluem alertas de nível absoluto e de alteração de taxa. Um estudo aleatório de 26 semanas com 332 pacientes DM1 mostrou que adultos com idade de  $\geq 25$  anos utilizando terapia intensiva de insulina e CGM apresentaram uma redução de 0,5% na A1c (de  $\sim 7,6\%$  para  $7,1\%$ ) em comparação com os pacientes em terapia intensiva de insulina e monitorização com SMBG. Os participantes com idade  $< 25$  anos (crianças, adolescentes e adultos jovens) aleatoriamente

submetidos à utilização do sensor não alcançaram uma redução significativa do A1c.

No entanto, estes pacientes jovens não utilizaram o CGM consistentemente. O maior prognóstico da redução do A1c para todos os grupos de idade foi a frequência do uso do sensor, o qual foi menor nos pacientes entre 15 e 24 anos de idade. Não houve diferença significativa na hipoglicemia em qualquer grupo de idade. Em um pequeno estudo randomizado controlado com 129 adultos e crianças A1c  $< 7,0\%$  na linha de base, resultados combinando A1c e hipoglicemia favoreceram o grupo utilizando o CGM, sugerindo que o CGM é benéfico para pacientes pediátricos e adultos com DM1 que já alcançaram um controle excelente.

No geral, a meta-análises sugerem que, em comparação com o SMBG, a utilização do CGM está associada com a redução na A1c em  $\sim 0,26\%$  sem um aumento na hipoglicemia, embora estudos atuais possuam amostras pequenas e sejam de duração relativamente curta. A tecnologia pode ser particularmente útil para aqueles com hipoglicemia assintomática e/ou episódios hipoglicêmicos frequentes, embora os estudos não tenham mostrado reduções significativas na ocorrência de hipoglicemia grave. Um dispositivo CGM com recurso de suspensão automática para níveis baixos foi aprovado pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) em 2013. O Estudo Automation to Simulate Pancreatic Insulin Response (ASPIRE) com 247 pacientes mostrou que a terapia com bomba de insulina com sensor ampliado com recurso de suspensão automática para baixas de glicose reduziu significativamente a hipoglicemia noturna sem aumentar os níveis de A1c para indivíduos maiores de 16 anos de idade. Estes dispositivos podem oferecer a oportunidade de reduzir a hipoglicemia grave para aqueles com um histórico de hipoglicemia noturna, embora seja necessário realizar mais estudos clínicos.

## Recomendações

- Pacientes com DM1 devem realizar o SMBG antes de refeições e lanches, no mínimo, incluindo medições pós-prandial para avaliar as proporções de insulina/carboidratos; ao se deitar; durante o sono; antes de, durante e/ou após realizar exercícios; quando suspeitarem que a glicemia está baixa; após correção da hipoglicemia até que ela volte à normoglicemia; quando estiver corrigindo



hiperglicemia; antes de realizar tarefas críticas tal como dirigir; e em intervalos mais frequentes durante doenças agudas ou estresse. (B)

- Indivíduos com DM1 devem possuir acesso às tiras de teste glicose para realizar sua monitorização. Independente da idade, os indivíduos podem exigir 10 ou mais tiras diariamente para monitorar a hipoglicemia, avaliar a necessidade de insulina antes de se alimentarem, e determinar se seus níveis de glicose estão seguros o suficiente para uma noite de sono ininterrupto. (B)
- O CGM é uma ferramenta útil para reduzir os níveis de A1c em adultos sem aumentar a incidência de hipoglicemia e pode reduzir as excursões glicêmicas em crianças. Melhorias glicêmicas está correlacionada com a frequência da utilização do CGM em todas as idades. (A)
- Teste de A1c

A A1c reflete a glicemia média de 2-4 meses e é um preditor importante das complicações do Diabetes. Portanto, o teste de A1c deve ser realizado rotineiramente em todos os pacientes com Diabetes na avaliação inicial e como parte do cuidado contínuo. A A1c é um método conveniente para monitorar o controle do Diabetes; no entanto, há desvantagens. As taxas de glicação e, portanto, os níveis de A1c, podem variar dependendo da raça/etnia do paciente. No entanto, isto é controverso. Além disto, anemias, hemoglobinopatias, e situações de anormalidade das células vermelhas afetam a A1c.

A medição da A1c é realizada aproximadamente a cada 3 meses para determinar se as metas glicêmicas do paciente foram alcançadas e mantidas. Para qualquer paciente individual, a frequência do teste A1c deve ser dependente da sua situação clínica, do regime de tratamento utilizado, e do julgamento clínico. Pacientes tratados que são instáveis ou com tratamento intensivo (e.g. mulheres grávidas com DM1) podem precisar de testes com frequência maior do que 3 meses. Em pacientes com hemoglobinopatias que interferem com a avaliação da A1c ou com anemia hemolítica ou outras condições que encurtem o tempo de vida das células vermelhas do sangue, a A1c pode não refletir precisamente o controle glicêmico ou se correlacionar com os resultados dos testes SMBG. Em tais condições, a frutamina pode ser considerada como uma medida

substituta a longo prazo (média de 2 semanas) para o controle glicêmico.

### Recomendações

- Realize o teste trimestral de A1c na maioria dos pacientes com DM1 e mais frequentemente conforme clinicamente indicado (i.e., gravidez). (A)
- O laboratório onde se realiza o exame de A1c, deve utilizar exame padronizado pelo DCCT, pode fornecer uma oportunidade para alterações de tratamento mais pontuais. (E) ■