

Posicionamento Oficial SBD

nº 02/2018

**CONDUTA TERAPÊUTICA NO
DIABETES TIPO 2:
ALGORITMO SBD 2018**

SBD
SOCIEDADE
BRASILEIRA DE
DIABETES

Sumário

- 4 -

PREFÁCIO

- 6 -

MÓDULO 1

NOVAS DIRETRIZES DA AMERICAN DIABETES ASSOCIATION 2018.

Resumos das principais recomendações da ADA 2018¹

- 11 -

MÓDULO 2

OBJETIVOS E LIMITAÇÕES DAS DIRETRIZES E CONSENSOS MÉDICOS

- 12 -

MÓDULO 3

DIAGNÓSTICO DO PRÉ-DIABETES – DIAGNÓSTICO E PREVENÇÃO DO DIABETES

- 15 -

MÓDULO 4

PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO DO CONTROLE GLICÊMICO

- 18 -

MÓDULO 5

ALGORITMO SBD 2018 PARA O TRATAMENTO DO DIABETES

- 22 -

MÓDULO 6

RESUMO DO PERFIL TERAPÊUTICO DOS FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2

- 30 -

MÓDULO 7

ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA PARA INSULINIZAÇÃO NO DIABETES TIPO 2

- 35 -

MÓDULO 8

OS NOVOS ESTUDOS SOBRE DESFECHOS CARDIOVASCULARES

- 38 -

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

PREFÁCIO

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) é solicitada por instituições públicas e privadas a se posicionar oficialmente quanto a vários conceitos e recomendações relativos a importantes aspectos da assistência à pessoa com diabetes na prática clínica diária. Além disso, médicos especialistas e clínicos não especialistas têm uma urgente necessidade de atualizar seus conhecimentos e suas condutas clínicas, recorrendo a orientações da SBD sob a forma de atividades presenciais de atualização, consensos e, mais recentemente, por meio dos Posicionamentos Oficiais sobre os aspectos mais importantes relacionados à boa prática clínica na assistência ao portador de diabetes.

Os Posicionamentos Oficiais SBD-2018 têm por objetivo divulgar os pareceres oficiais da SBD em relação a aspectos preventivos, diagnósticos e terapêuticos do diabetes e das doenças comumente associadas. Outro objetivo igualmente importante é o de propiciar aos associados o recebimento, via correio, dos Posicionamentos Oficiais da SBD, como mais uma prestação de serviços que visa atualizar continuamente os médicos e os gestores de serviços de atenção ao portador de diabetes.

São Paulo, março de 2018.

DRA. HERMELINDA C. PEDROSA

Presidente da Sociedade Brasileira de Diabetes
Biênio 2018/2019

Conduta Terapêutica no Diabetes Tipo 2:
Algoritmo SBD 2018

Coordenação Editorial

Dr. Augusto Pimazoni Netto

CREMESP 11.970

Doutor em Ciências (Endocrinologia Clínica) pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP. Coordenador do Grupo de Educação e Controle do Diabetes do Hospital do Rim da UNIFESP.

Editores Médicos

Dr. Antonio Carlos Pires

CREMESP 27.611

Professor Adjunto Doutor da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade Estadual de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP.

Dr. José Egídio Paulo de Oliveira

CRM-RJ 52-16.765/1

Professor Titular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ e Chefe do Serviço de Diabetes e Nutrologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ.

Dra. Silmara Aparecida de Oliveira Leite

CRM-PR 11.654

International Fellowship em Diabetes, IDC, Park Nicollet Health Institute, MN, EUA. Doutorado em Ciências Médicas e Biológicas pela UNIFESP. Presidente da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – Regional Paraná. Diretora Clínica do Centro de Ensino e Pesquisa – Cline Research Center – Curitiba, PR.

Dr. Walter J. Minicucci

CREMESP 20.820

Médico Assistente da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas – UNICAMP. Ex-Presidente da Sociedade Brasileira de Diabetes.

MÓDULO 1

NOVAS DIRETRIZES DA AMERICAN DIABETES ASSOCIATION 2018. Resumos das principais recomendações da ADA 2018¹

Novas recomendações na edição de 2018 dos Padrões de Assistência Médica em Diabetes (*Standards of Medical Care in Diabetes*) da Associação Americana de Diabetes (ADA) contemplam avanços no gerenciamento de riscos de doenças cardiovasculares, incluindo hipertensão; um algoritmo atualizado de cuidados focados no paciente; a integração de novas tecnologias no gerenciamento de diabetes; e a triagem de rotina para diabetes tipo 2 (DM2) em jovens de alto risco. Os Padrões de Cuidados são os principais recursos para o ótimo gerenciamento do diabetes e incluem diretrizes atualizadas para o diagnóstico, a prevenção e as complicações relacionadas ao diabetes.



American Diabetes Association Diabetes Care. Standards of Medical Care in Diabetes – 2018.
Disponível em: http://care.diabetesjournals.org/content/41/Supplement_1. Acesso em: 12 de janeiro de 2018.

- **Doença cardiovascular e diabetes**
- Com base nos achados de vários ensaios de resultados cardiovasculares (CVOTs=*CardioVascular Outcome Trials*), existem novas recomendações de tratamento para adultos com diabetes tipo 2, sugerindo um caminho para pessoas com doença cardíaca que, após gerenciamento de estilo de vida e metformina, deve incluir uma medicação validada para melhorar a saúde cardíaca.
- Os CVOTs que demonstraram benefício cardiovascular foram: EMPA-REG OUTCOME com empaglifozina, CANVAS com canaglifozina e LEADER com liraglutida. No entanto, o benefício cardiovascular associado à redução de morte cardiovascular só foi demonstrado com empaglifozina e liraglutida.

- Quatro grandes ensaios controlados e randomizados que compararam as estratégias de tratamento intensivo *versus* padrão de hipertensão são resumidos e delineados em uma nova tabela, fornecendo suporte para as recomendações da ADA de que a maioria dos adultos com diabetes e hipertensão deve ter uma pressão arterial alvo <140/90 mmHg e que a individualização baseada em risco para metas menores, como 130/80 mmHg, pode ser apropriada para alguns pacientes.
- Foi adicionado um novo algoritmo que ilustra a abordagem recomendada de tratamento anti-hipertensivo para adultos com diabetes e hipertensão confirmada (pressão arterial \geq 140/90 mmHg).
- **Triagem de diabetes tipo 2 em jovens**
- As recomendações atualizadas enfatizam que os testes de pré-diabetes e de diabetes tipo 2 devem ser considerados em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos com excesso de peso ou obesidade (IMC >85% para idade e sexo, peso para altura >85% ou peso >120% do ideal para a altura) e tem um ou mais fatores de risco adicionais para diabetes, tais como:
 1. história materna de diabetes ou diabetes gestacional durante a gestação da criança;
 2. história familiar de diabetes tipo 2 em parentes de primeiro ou segundo grau;
 3. raça/etnia (nativo americano, afro-americano, latino, asiático-americano, insular do Pacífico);
 4. sinais de resistência à insulina ou condições associadas à resistência à insulina (acantose nigricans, hipertensão, dislipidemia, síndrome dos ovários policísticos ou peso baixo ao nascimento).
- **Tecnologia da saúde e gestão do diabetes**
- A ADA recomenda a inclusão de métodos baseados em tecnologia, juntamente com configurações individuais e grupais para ações de educação e suporte de autogestão em diabetes.
- À medida que a tecnologia contínua de monitoramento de glicose (CGM) permanece evoluindo, a ADA ajustou suas recomendações para alinhar com dados recentes, mostrando que CGM ajuda a melhorar o controle glicêmico para adultos com diabetes tipo 1 a partir dos 18 anos de idade.
- **Considerações sobre o teste de A1C**
- Foi utilizada uma linguagem e recomendações adicionais para ajudar a garantir o uso adequado do teste de A1C para diagnosticar diabetes e monitorar o controle glicêmico em pessoas com diabetes. O teste de A1C pode dar resultados distorcidos em pessoas com certos traços genéticos que alteram as moléculas em seus glóbulos vermelhos. A ADA enfatiza que os prestadores de cuidados de saúde precisam estar cientes dessas limitações,

usar o tipo correto de teste de A1C e considerar testes de diagnóstico alternativos (teste de glicemia plasmática em jejum ou teste de tolerância oral à glicose) se houver desacordo entre A1C e níveis de glicemia.

- **Gestão do diabetes em grupos específicos**

- Três novas recomendações foram adicionadas para destacar a importância da terapia farmacológica individualizadora para adultos mais velhos com diabetes para reduzir o risco de hipoglicemia, evitar o tratamento excessivo e simplificar os regimes complexos, mantendo metas de glicose no sangue personalizadas.
- Uma nova orientação recomenda que todas as mulheres grávidas com diabetes tipo 1 ou tipo 2 pré-existente considerem o ácido acetilsalicílico diário de baixa dose (81 mg/dia) a partir do final do primeiro trimestre, a fim de reduzir o risco de pré-eclâmpsia.

- **Atenção centrada no paciente e reconhecimento do impacto do custo de atendimento**

- Uma nova tabela resume os fatores específicos de drogas que podem afetar o tratamento de pacientes com diabetes. A tabela inclui as considerações mais relevantes, tais como risco de hipoglicemia, efeitos de peso, efeitos renais e custos para todos os medicamentos preferidos para o diabetes, para orientar a escolha de agentes anti-hiperglicêmicos como parte da tomada de decisão compartilhada pelo paciente.
- As diretrizes recomendam maior conscientização e seleção de determinantes sociais da saúde, como a capacidade financeira de pagar medicação, acesso a alimentos saudáveis e apoio comunitário.

- **Outras atualizações importantes**

- As necessidades de vacinação para pessoas com diabetes foram esclarecidas e atualizadas.
- Uma nova seção descreve evidências emergentes de que medicamentos específicos para baixar a glicose atrasam o aparecimento e a progressão da doença renal.
- Uma tabela que destaca os componentes de uma avaliação médica abrangente foi redesenhada e reorganizada.

- **Triagem e teste para diabetes tipo 2 e pré-diabetes em adultos assintomáticos – ADA 2018²**

Triagem para pré-diabetes e diabetes tipo 2 por meio de uma avaliação informal de fatores de risco, tal como o teste de risco de diabetes proposto pela ADA, é recomendada para orientar os profissionais de saúde para

que decidam sobre a realização ou não de testes diagnósticos confirmatórios. O pré-diabetes e o diabetes tipo 2 preenchem os critérios para a caracterização de condições nas quais a detecção precoce é apropriada. Ambas as condições são comuns e impõem uma pressão significativa do ponto de vista clínico e de saúde pública. Muitas vezes há um longo período de pré-sintomatização, como fase anterior do diagnóstico de diabetes tipo 2. Testes simples para detectar a doença pré-clínica estão prontamente disponíveis.

A duração da carga glicêmica é um forte preditor de desfechos adversos. Existem intervenções efetivas que podem prevenir a condição de pré-diabetes para diabetes e reduzir o risco de complicações do diabetes.

A **tabela 1** apresenta os critérios de uma triagem baseada no risco de desenvolver diabetes tipo 2 ou pré-diabetes em adultos assintomáticos.

Tabela 1. CRITÉRIOS PARA TESTAR O RISCO DE DIABETES E PRÉ-DIABETES EM ADULTOS ASSINTOMÁTICOS²

1. Testes de avaliação do risco de diabetes e pré-diabetes em adultos assintomáticos devem ser aplicados em indivíduos obesos (IMC \geq 23 kg/m²) que apresentem um ou mais dos seguintes fatores de risco:

- Parentes de primeiro grau com diabetes.
- Risco aumentado em função da raça ou de fatores étnicos.
- História de doença cardiovascular.
- Hipertensão (\geq 140/90 mmHg) ou em terapia para hipertensão.
- Nível de colesterol HDL $<$ 35 mg/dL e/ou nível de triglicérides $>$ 250 mg/dL.
- Mulheres com síndrome do ovário policístico.
- Inatividade física.
- Outras condições clínicas associadas à resistência à insulina (por exemplo: obesidade intensa, acantose nigricans).

2. Pacientes com pré-diabetes (A1C \geq 5,7%, IGT* ou IFG) devem ser testados anualmente.**

3. Mulheres que foram diagnosticadas com diabetes gestacional devem realizar o teste de risco para diabetes a cada 3 anos por toda a vida.

4. Para todos os outros pacientes, os testes devem ser realizados aos 45 anos.

5. Se os resultados forem normais, os testes deverão ser repetidos em intervalos mínimos de 3 anos, levando-se em consideração um esquema mais frequente de testes dependendo dos resultados iniciais e do estado de risco.

* IGT = Impaired Glucose Tolerance; ** IFG = Impaired Fasting Glucose

• Como aplicar o teste de risco de diabetes: respostas ao questionário clínico

O paciente deverá responder as sete perguntas do questionário clínico, registrando os pontos referentes a cada questão na coluna à direita do texto.

1. Qual a sua idade? <ul style="list-style-type: none"> • Menos de 40 anos = 0 ponto • 40 – 49 anos = 1 ponto • 50 – 59 anos = 2 pontos • Acima de 60 anos = 3 pontos 	
2. Você é um homem ou uma mulher? <ul style="list-style-type: none"> • Homem = 1 ponto • Mulher = 0 ponto 	
3. Se você for mulher, já apresentou diagnóstico de diabetes gestacional? <ul style="list-style-type: none"> • Sim = 1 ponto • Não = 0 ponto 	
4. Você tem mãe, pai, um irmão ou uma irmã com diabetes? <ul style="list-style-type: none"> • Sim = 1 ponto • Não = 0 ponto 	
5. Você já foi diagnosticado como tendo hipertensão? <ul style="list-style-type: none"> • Sim = 1 ponto • Não = 0 ponto 	
6. Você é fisicamente ativo? <ul style="list-style-type: none"> • Sim = 0 ponto • Não = 1 ponto 	
7. Qual é o seu peso corpóreo? Para este tópico, anote seus pontos de acordo com a tabela à direita	

Altura	Peso		
1,47	54-64	65-86	87+
1,50	56-67	67-89	90+
1,52	58-69	69-92	93+
1,55	60-71	72-95	96+
1,57	62-74	74-98	99+
1,60	64-76	77-102	102+
1,63	66-78	79-105	105+
1,65	68-81	82-108	109+
1,68	70-84	84-112	112+
1,70	72-86	87-115	116+
1,73	74-89	89-118	119+
1,75	77-92	92-122	122+
1,78	79-94	95-126	126+
1,80	81-97	98-129	130+
1,83	83-100	100-133	133+
1,85	86-103	103-137	137+
1,88	88-105	106-141	141+
1,91	91-108	109-144	144+
1,93	93-111	112-148	149+

	1 ponto	2 pontos	3 pontos
--	----------------	-----------------	-----------------



Número total dos pontos: Somatória dos valores individuais referentes às 7 questões enumeradas acima	
--	--

Se o total de pontos for **igual ou superior a 5** você está sujeito a um risco aumentado de desenvolver o diabetes tipo 2. Entretanto, somente o seu médico pode dizer com certeza se você apresenta diabetes tipo 2 ou pré-diabetes. Converse com seu médico para constatar se testes adicionais são necessários para esclarecer o diagnóstico.

MÓDULO 2

OBJETIVOS E LIMITAÇÕES DAS DIRETRIZES E CONSENSOS MÉDICOS

Ao contrário do que muita gente pensa, o conceito de medicina baseada em evidências (MBE) não se restringe apenas a conceitos derivados de grandes estudos clínicos da literatura internacional. Estes são apenas componentes importantes de uma concepção muito mais ampla de MBE que também leva em consideração a experiência pessoal do médico e as preferências individuais dos pacientes para a elaboração de condutas terapêuticas mais personalizadas e com maior probabilidade de sucesso. A **figura 1** resume esse conceito ampliado de MBE, segundo o qual as decisões clínicas baseadas em evidência resultam da combinação harmônica entre seus três componentes básicos.



Como decorrência dessa moderna concepção da MBE, os documentos de consenso, as diretrizes e os posicionamentos oficiais das entidades médicas devem ser observados por essa mesma óptica racional, ou seja, devem ser encarados apenas e tão somente como abordagens de orientação geral e não como recomendações rígidas de condutas médicas que devam ser obrigatoriamente aplicadas a todos os pacientes, independentemente de suas características e preferências individuais e sem considerar os aspectos culturais, econômicos e sociais das comunidades onde vivem.

Os cuidados com as pessoas com diabetes devem ser individualizados levando-se em conta os aspectos de motivação, risco de hipoglicemia, duração da doença, expectativa de vida, outras doenças, complicações micro e macrovasculares e aspectos econômicos, além das abordagens mais específicas que incluem educação e preferências do paciente, efeitos colaterais e custos dos tratamentos prescritos, entre outros.^{3,4}

MÓDULO 3

DIAGNÓSTICO DO PRÉ-DIABETES – DIAGNÓSTICO E PREVENÇÃO DO DIABETES

Os critérios diagnósticos para diabetes propostos pela *American Diabetes Association*, em 2018 estão resumidos na **tabela 2**.²

Tabela 2. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA O DIABETES²

Critérios	Comentários
A1C ≥6,5% = ou =	O teste deve ser realizado por meio de método rastreável ao método do DCCT e devidamente certificado pelo <i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i> NGSP (http://www.ngsp.org/certified.asp).
glicemia de jejum ≥126 mg/dL = ou =	O período de jejum deve ser definido como ausência de ingestão calórica por pelo menos 8 horas. Na ausência de hiperglicemia comprovada, os resultados devem ser confirmados com a repetição dos testes.
glicemia 2 h após sobrecarga com 75 g de glicose: ≥200 mg/dL = ou =	Em teste oral de tolerância à glicose. Esse teste deverá ser conduzido com a ingestão de uma sobrecarga de 75 g de glicose anidra dissolvida em água em todos os indivíduos com glicemia de jejum entre 100 mg/dL e 125 mg/dL.
glicemia ao acaso ≥200 mg/dL	Em pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia, ou em crise hiperglicêmica.
<p>Importante: a positividade de qualquer um dos parâmetros diagnósticos descritos confirma o diagnóstico de diabetes. Na ausência de hiperglicemia comprovada, os resultados devem ser confirmados com a repetição dos testes, exceto no TTG e na hiperglicemia comprovada.</p>	

Os critérios para caracterização laboratorial de pré-diabetes estão resumidos na **tabela 3**. Essa condição clínica encaixa-se, modernamente, sob o título de categorias de risco aumentado de diabetes e engloba as condições anteriormente denominadas “glicemia de jejum alterada” e “tolerância diminuída à glicose”.²

As modificações positivas do estilo de vida podem ter papel decisivo na prevenção do diabetes, conforme demonstram estudos de grande porte, conduzidos em diferentes partes do mundo e que provaram que

hábitos de vida mais saudáveis (dieta balanceada, rica em fibras, visando peso corporal realisticamente adequado, associada à atividade física de, pelo menos, 150 minutos semanais) são capazes – em indivíduos pré-diabéticos – de reduzir seu risco de DM em 58%, conforme mostraram os resultados do estudo conduzido pelo *Finnish Diabetes Prevention Study Group* DPS sobre a prevenção do DM2 em pessoas com tolerância diminuída à glicose.⁵

Tabela 3. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA O PRÉ-DIABETES E PARA RISCO AUMENTADO DE DIABETES²

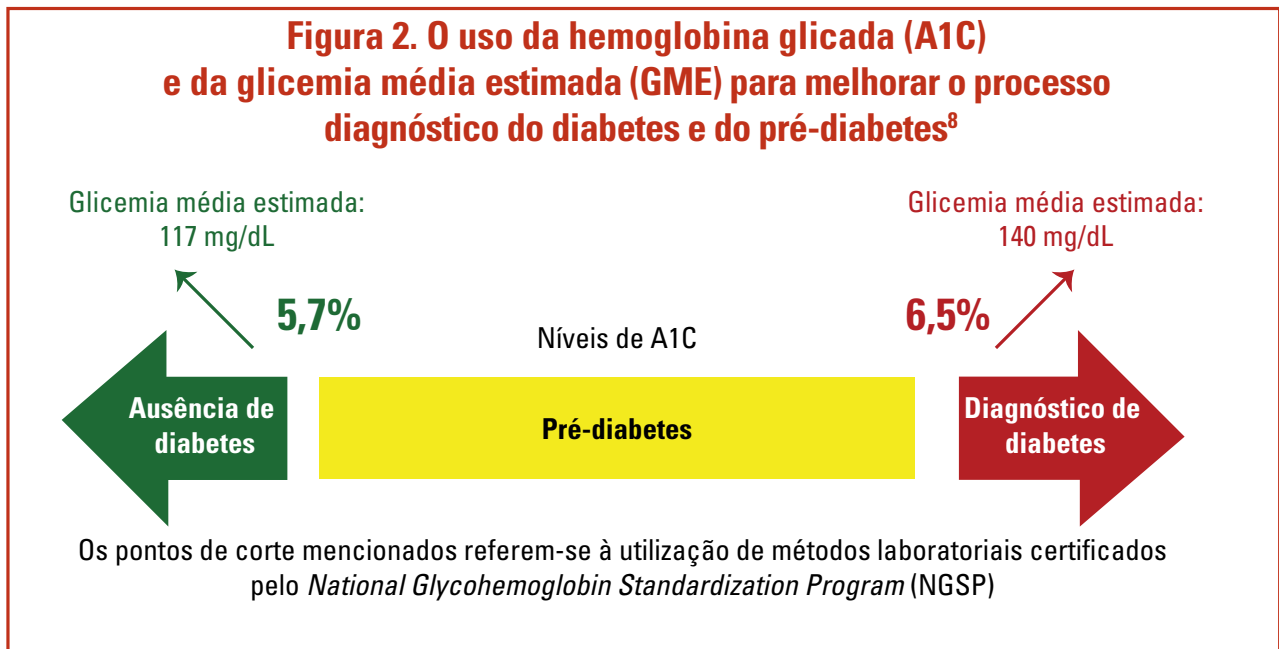
Critérios	Comentários
glicemia de jejum entre 100 mg/dL e 125 mg/dL = ou =	Condição anteriormente denominada “glicemia de jejum alterada”.
glicemia 2 h após sobrecarga com 75 g de glicose: entre 140 mg/dL e 199 mg/dL = ou =	Em teste oral de tolerância à glicose. Condição anteriormente denominada “tolerância diminuída à glicose”.
A1C entre 5,7% e 6,4%	De acordo com recomendação recente para o uso da A1C no diagnóstico do diabetes e do pré-diabetes.
Importante: a positividade de qualquer um dos parâmetros diagnósticos descritos confirma o diagnóstico de pré-diabetes.	

Por outro lado, os resultados do estudo Look AHEAD foram até mesmo surpreendentes, uma vez que uma intervenção intensiva no estilo de vida objetivando perda de peso, não reduziu a taxa de eventos cardiovasculares em adultos com diabetes tipo 2, obesos ou com sobrepeso.⁶ Estudos também demonstraram a eficácia glargina, orlistate, acarbose, metformina e pioglitazona na prevenção do DM2.⁷

• **Diante dessas considerações, recomenda-se:**

- O DM2 pode ser prevenido ou, pelo menos, retardado, por meio de intervenção em portadores de pré-diabetes. Esses pacientes devem alterar seu estilo de vida, com modificação dos hábitos alimentares, perda ponderal (redução de, ao menos, 5% a 10% do peso corporal) caso apresentem sobrepeso ou obesidade, bem como aumento da atividade física, por exemplo, caminhadas, pelo menos 150 minutos por semana.

- Além das medidas de estilo de vida, o uso da metformina (indicação prioritária, sobretudo em portadores de obesidade) ou, alternativamente, acarbose ou pioglitazona, podem ser considerados, desde que o paciente não apresente contraindicações para tais medicamentos. (Figura 2)



MÓDULO 4

PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO DO CONTROLE GLICÊMICO

• Metas laboratoriais para a caracterização do bom controle glicêmico

A SBD revisou as metas laboratoriais do controle glicêmico, assumindo uma posição mais flexível e individualizando o grau de controle desejável, de acordo com as características dos pacientes. A meta ideal de A1C para pessoas adultas com diabetes e na ausência de gravidez continua sendo ao redor de 7,0%. No entanto, um controle mais flexível aproximando-se de 8,5% pode ser apropriado para pacientes com menos motivação para o tratamento, maior risco de hipoglicemia, duração longa da doença, com idade mais avançada e menor expectativa de vida, presença de outras doenças, ou complicações macrovasculares.⁸ A **tabela 4** mostra os parâmetros tradicionais para a avaliação do controle glicêmico (hemoglobina glicada, glicemia de jejum e glicemia pós-prandial).

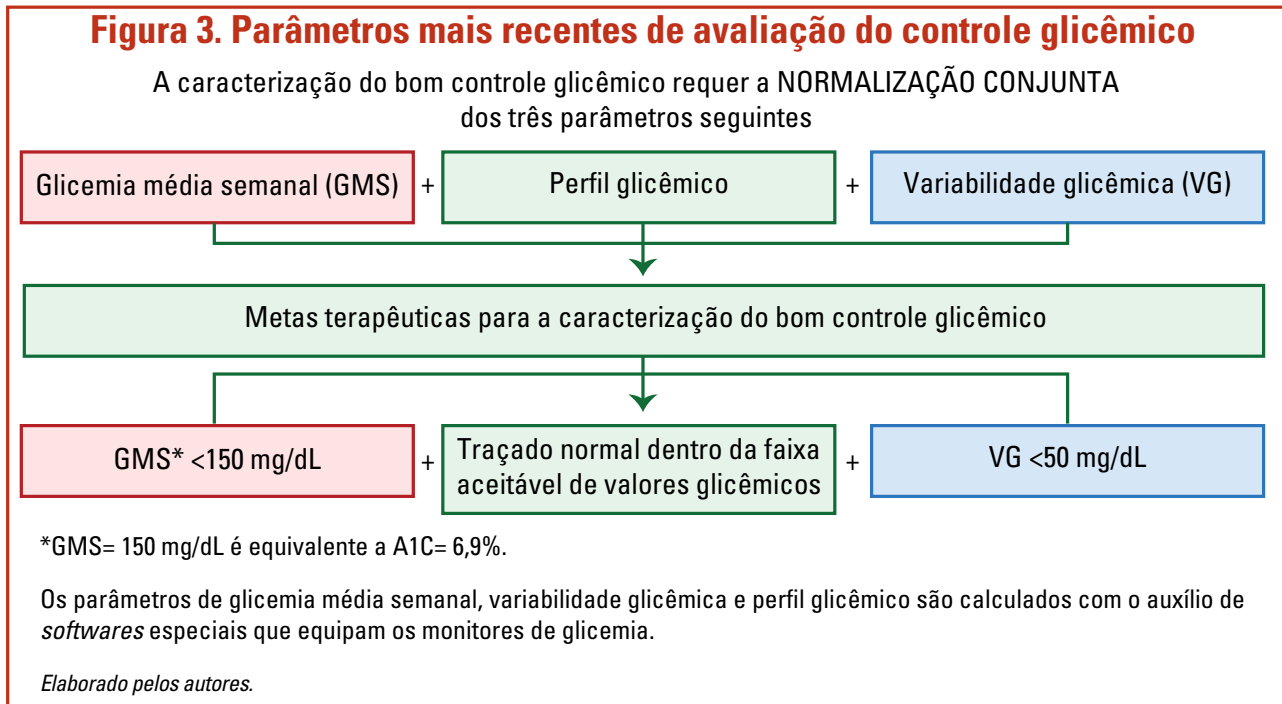
Tabela 4. METAS LABORATORIAIS PARA O TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2⁸

Parâmetro	Metas laboratoriais	
	Metas terapêuticas	Níveis toleráveis
hemoglobina glicada	<ul style="list-style-type: none">• ao redor de 7% em adultos.• entre 7,5% e 8,5% em idosos, dependendo do estado de saúde.	As metas devem ser individualizadas de acordo com: <ul style="list-style-type: none">• duração do diabetes;• idade/expectativa de vida;• comorbidades;• doença cardiovascular;• complicações microvasculares;• hipoglicemia não percebida.
glicemia de jejum	<100 mg/dL	<130 mg/dL
glicemia pré-prandial	<100 mg/dL	<130 mg/dL
glicemia pós-prandial	<160 mg/dL	<180 mg/dL

IMPORTANTE

As metas de A1C, seja para fins de avaliação do controle glicêmico ou para fins de diagnóstico do diabetes, são definidas **exclusivamente** com base na utilização de métodos laboratoriais rastreáveis ao DCCT e devidamente certificados pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP), conforme relacionados no link <http://www.ngsp.org/docs/methods.pdf>. Portanto, as referidas metas de A1C **não são** aplicáveis a métodos laboratoriais não certificados pelo NGSP.

Por sua vez, a **figura 3** mostra os parâmetros laboratoriais que podem e devem ser avaliados por meio de análises informatizadas com o auxílio de *softwares* gratuitamente disponibilizados pelas empresas fabricantes de monitores e tiras reagentes de glicemia.



• **Automonitorização da glicemia, conforme a ADA 2018⁸**

A automonitorização da glicemia (AMG) nos principais ensaios clínicos com pacientes tratados com insulina incluíram AMG como parte das intervenções multifatoriais para demonstrar o benefício do controle glicêmico intensivo sobre as complicações do diabetes. A AMG é, portanto, um componente integral da eficácia terapêutica.

A AMG permite que os pacientes avaliem sua resposta individual à terapia e avaliem se os alvos glicêmicos estão sendo alcançados. Integrando os resultados da AMG no gerenciamento de diabetes pode ser uma ferramenta útil para orientar a terapia médica nutricional e a atividade física, prevenindo hipoglicemia e facilitando o ajuste de medicamentos (particularmente doses de insulina prandial). Em pacientes com diabetes tipo 1 há uma correlação entre maior frequência da AMG e redução dos níveis de A1C. As necessidades e os objetivos específicos dos pacientes devem definir a frequência e os horários da automonitorização da glicemia.

• **Recomendações para a prática correta da automonitorização no DM2**

A prática da automonitorização glicêmica no diabetes tipo 2 desempenha um papel de grande importância no conjunto de ações dirigidas ao bom controle do diabetes. Com frequência, encontramos na literatura reco-

mendações equivocadas que promovem o conceito errôneo de que a automonitorização não é uma prática necessária para a devida avaliação do controle glicêmico.

Na prática clínica diária, verificamos a existência de um grande número de pessoas com DM2 que apresentam um significativo descontrole do perfil glicêmico, situação essa que decorre da não utilização da automonitorização glicêmica. Na verdade, a necessidade de uma frequência maior ou menor de testes glicêmicos é a recomendação mais inteligente para a prática desse importante recurso. A realização de testes glicêmicos isolados e esporádicos em geral não serve ao objetivo de avaliar com maior precisão o grau do controle glicêmico.

A **tabela 5** mostra as recomendações mais racionais para a prática da automonitorização com base nas condições clínicas específicas de cada paciente.

Tabela 5. FREQUÊNCIA DE TESTES

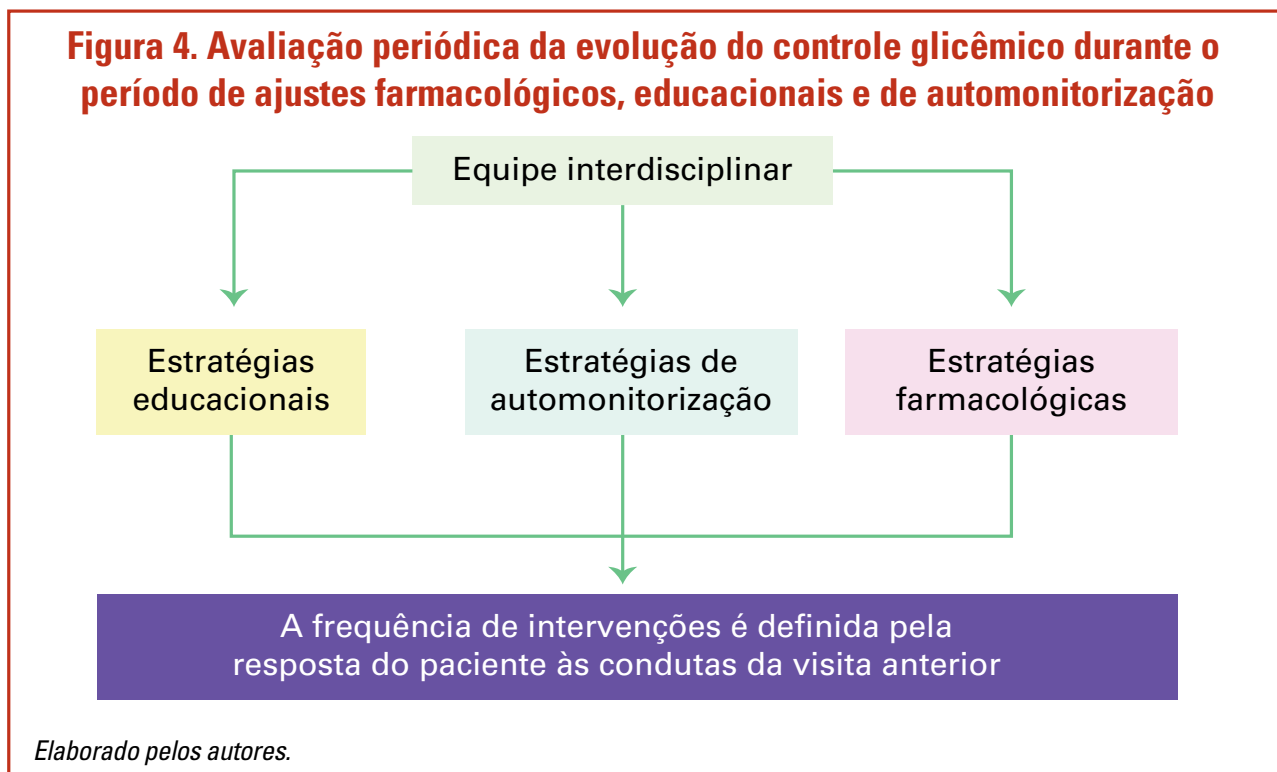
FREQUÊNCIAS SUGERIDAS DE TESTES DE GLICEMIA CONFORME A CONDIÇÃO CLÍNICA DO PACIENTE	
CONDIÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA DE TESTES
NECESSIDADE MAIOR DE TESTES	PERFIL GLICÊMICO: 6 TESTES POR DIA, EM 3 DIAS NA SEMANA, DURANTE 2 SEMANAS
<ul style="list-style-type: none"> • Início do tratamento. • Ajuste da dose do medicamento. • Mudança de medicação. • Estresse clínico e cirúrgico (infecções, cirurgias etc.). • Terapias com drogas diabetogênicas (corticosteroides). • Episódios de hipoglicemia graves. • A1C elevada com glicemia de jejum normal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Testes pré-prandiais: antes do café da manhã, do almoço e do jantar. • Testes pós-prandiais: 2 horas após o café, o almoço e o jantar. • Testes adicionais para paciente do tipo 1 ou 2 usuário de insulina: <ul style="list-style-type: none"> - na hora de dormir. - de madrugada (3 horas da manhã).
NECESSIDADE MENOR DE TESTES	FREQUÊNCIA VARIÁVEL*
<ul style="list-style-type: none"> • Condição clínica estável. Baixa variabilidade nos resultados dos testes, com A1C normal ou quase normal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo 1 ou 2 usuário de insulina: pelo menos dois testes por dia em diferentes horários. • Tipo 2: pelo menos dois testes por semana, em diferentes horários.
*De acordo com o grau de controle glicêmico. É recomendável o aconselhamento médico.	
Elaborado pelos autores.	

MÓDULO 5

ALGORITMO SBD 2018 PARA O TRATAMENTO DO DIABETES

A probabilidade de sucesso no tratamento do diabetes depende da implementação concomitante de três modalidades de intervenções: estratégias educacionais, estratégias de automonitorização e estratégias farmacológicas. Sempre que possível, recomenda-se que o atendimento às pessoas com diabetes deva ter a participação de uma equipe interdisciplinar, composta por profissionais de saúde de diferentes áreas e com a necessária qualificação e experiência prática em atividades de educação em saúde.

A **figura 4** resume as intervenções necessárias ao aumento da eficácia das ações dirigidas ao bom controle do diabetes.



• Nova proposta de algoritmo da SBD para o tratamento do diabetes tipo 2

O formato de apresentação da nova proposta de algoritmo foi desenvolvido tendo como referências fundamentais as recomendações da ADA 2018⁹ da *American Association of Clinical Endocrinologists – AACE*¹⁰ e das Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2014-2015.¹¹

As novas diretrizes americanas e europeias inovaram os conceitos de algoritmo e de abordagem terapêutica de uma maneira geral, priorizando a individualização do tratamento e a importante participação do paciente na definição da conduta terapêutica. Entretanto, tanto a ADA/EASD como a AACE recomendam uma espera de três meses para cada uma das três etapas na evolução da conduta terapêutica, antes que se faça qualquer ajuste na conduta terapêutica.

Da mesma forma, o algoritmo da ADA/EASD não leva em consideração a situação do controle glicêmico do paciente no início do tratamento, diferentemente do algoritmo da AACE, cujas recomendações terapêuticas para a conduta inicial levam em consideração os níveis de A1C apresentados pelos pacientes.

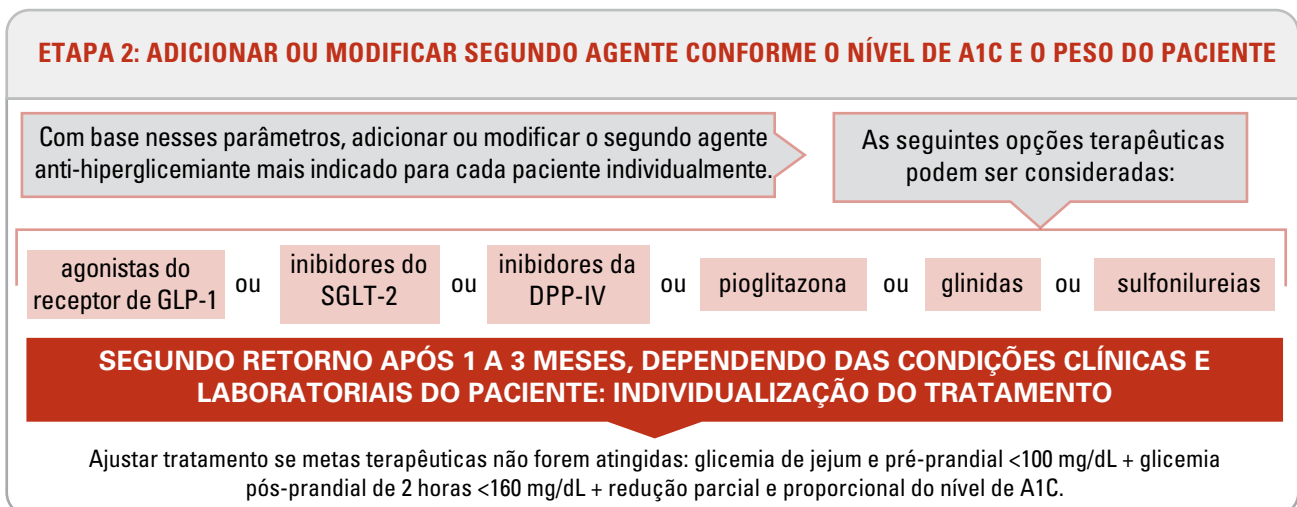
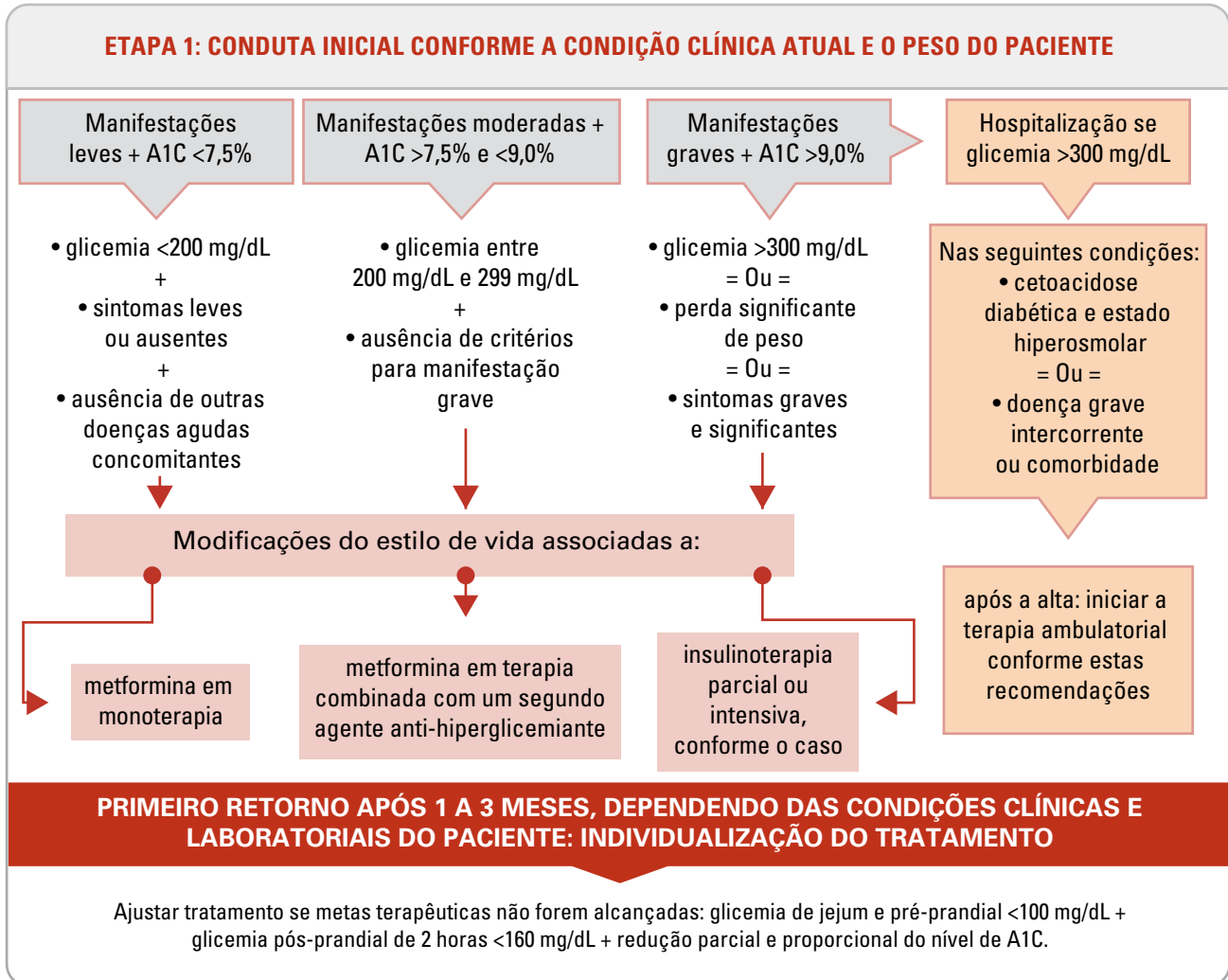
Diferentemente das recomendações da ADA/EASD e da AACE, o **Algoritmo 2018** da SBD propõe que o intervalo para reavaliação da conduta terapêutica possa variar de um a três meses, dependendo das condições clínicas e laboratoriais do paciente na consulta inicial e considerando-se também a magnitude do descontrole glicêmico e da variabilidade glicêmica. Por outro lado, acompanha as recomendações da AACE de se considerar os níveis de A1C na conduta inicial para a definição da conduta terapêutica, juntamente com a avaliação do grau das manifestações clínicas apresentadas pelo paciente.

Outro diferencial importante do **Algoritmo 2018** da SBD em relação aos seus similares americanos e europeus refere-se à recomendação de uma abordagem mais intensiva e racional, sempre que possível com a adoção de métodos informatizados e de novos parâmetros para a avaliação do controle glicêmico, por meio da utilização dos conceitos de perfil glicêmico, variabilidade glicêmica e glicemia média do período de avaliação. O conceito da variabilidade glicêmica está mais comprovado em pacientes com diabetes tipo 1 ou naqueles que utilizam insulina. A **tabela 6** apresenta o **Algoritmo 2018** da SBD.

Os fabricantes de monitores de glicemia disponibilizam gratuitamente *softwares* dedicados à análise informatizada dos valores glicêmicos, facilitando a utilização desses novos parâmetros de avaliação do controle glicêmico. A eficácia dessa abordagem permite correções mais frequentes da conduta terapêutica, sem comprometer a segurança do paciente.¹² É importante salientar que o tratamento inicial dos pacientes com DM2 deve também levar em conta o peso do paciente uma vez que, sempre que possível, o uso de medicamentos que favoreçam a perda de peso (metformina, inibidores do SGLT2, análogos de GLP-1) deve prevalecer, em detrimento de outras opções terapêuticas que tendem a promover ganho ponderal. Em relação à inclusão de um terceiro agente anti-hiperglicemiante na sequência de tratamentos propostos pelos diversos algoritmos, um estudo publicado em maio de 2011 mostrou os resultados de uma metanálise em que foi avaliada a eficácia de diversos fármacos anti-hiperglicêmicos em pacientes com diabetes tipo 2 não controlados com o tratamento mais tradicional com metformina e sulfonilureia.

Os autores concluíram que não houve benefícios diferenciais entre as diversas opções farmacológicas quando utilizadas como terceiro agente no tratamento de pacientes com DM2 já tratados com metformina e sulfonilureia, chamando a atenção que a opção mais apropriada na escolha do terceiro fármaco dependeria das características clínicas de cada paciente.¹³

**TABELA 6. ALGORITMO PARA O TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2
ATUALIZAÇÃO 2018**



ETAPA 3: ADICIONAR UM TERCEIRO AGENTE ANTI-HIPERGLICEMIANTE ORAL OU INJETÁVEL OU INICIAR INSULINOTERAPIA INTENSIVA

Adicionar um terceiro agente anti-hiperglicemiante oral ou injetável.

Se em um mês não atingir as metas de A1C < 7%, glicemia de jejum e pré-prandial < 100 mg/dL ou glicemia pós-prandial (2 horas) < 160 mg/dL, adicionar o 3º agente oral ou iniciar insulinização com insulina basal ou pré-mistura.

Intensificar a insulinização até atingir as metas de A1C < 7%, glicemia de jejum e pré-prandial < 100 mg/dL ou glicemia pós-prandial (2 horas) < 160 mg/dL, associada ou não a inibidores de DPP-IV, análogos de GLP-1 ou inibidores do SGLT-2.

RECOMENDAÇÃO IMPORTANTE

Sempre que possível, utilizar métodos informatizados de avaliação de dados de glicemia para a geração do perfil glicêmico + cálculo de glicemia média + cálculo de variabilidade glicêmica (desvio-padrão). Recomenda-se a realização de 6 glicemias (3 glicemias pré-prandiais e 3 glicemias pós-prandiais) por dia, durante os 3 dias anteriores à consulta de retorno.

IMPORTANTE

O Algoritmo SBD 2018 ressalta a necessidade de realização de testes de glicemia em situações de jejum, pré-prandial e pós-prandial. Na prática clínica, a maioria dos pacientes que praticam automonitorização realiza apenas os testes de glicemia de jejum ou pré-prandial.

A *International Diabetes Federation* (IDF) alerta que a "hiperglicemia pós-prandial é um fator independente de risco para a doença cardiovascular, impactando também o grau de risco das seguintes complicações":

- Retinopatia.
- Aumento da espessura da camada íntima média da carótida.
- Estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial.
- Redução do fluxo sanguíneo do miocárdio.
- Aumento do risco de câncer.
- Comprometimento da função cognitiva em idosos com DM2.

2011 Guideline for Management of PostMeal Glucose in diabetes". Disponível em: <https://www.idf.org/e-library/guidelines/82-management-of-postmeal-glucose.html>. Acesso em: 12 de janeiro de 2018.

MÓDULO 6

RESUMO DO PERFIL TERAPÊUTICO DOS FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2

- **Eficácia comparativa e potencial de redução de A1C das diferentes intervenções terapêuticas**

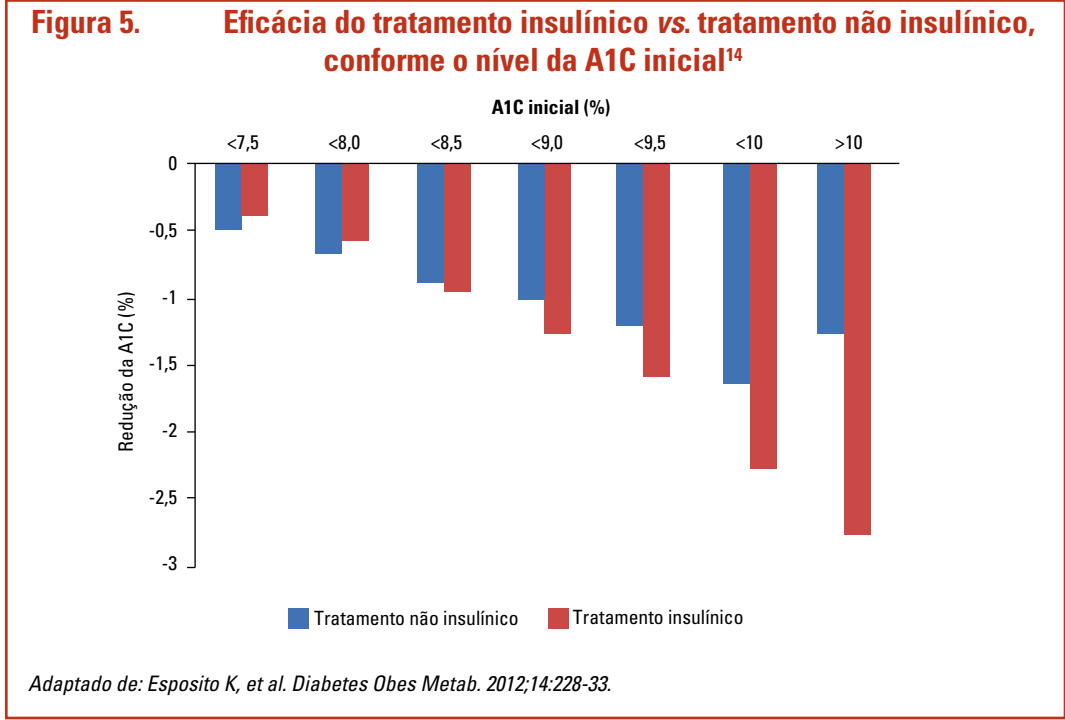
As diferentes intervenções terapêuticas apresentam diferentes níveis de eficácia comparativa e de potencial de redução da A1C. Estes fatos precisam ser levados em consideração no momento de se definir a melhor estratégia terapêutica para cada paciente. **(Tabela 7)**

Tabela 7. POTENCIAL DE REDUÇÃO DA A1C EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 2
Revisão sistemática de 218 estudos clínicos randomizados com 78.945 pacientes¹⁴

Fármaco utilizado	Número de pacientes	Redução média de A1C (%)
• Insulina		
- basal	21.615	-1,28
- bifásica	11.921	-1,91
- prandial	2.597	-1,08
- basal <i>bolus</i>	2.967	-1,22
• Agonistas do receptor de GLP-1	5.783	-1,12
• Inibidores da DPP-IV	13.847	-0,74
• Inibidores da alfa-glicosidase	1.120	-0,72
• Glitazonas	6.655	-0,96
• Sulfonilureias	5.895	-0,77
• Glinidas	1.050	-0,64
• Metformina	4.827	-1,21

Adaptado de: Esposito K, et al. Diabetes Obes Metab; 2012, 14:228-33.

Uma metanálise, publicada em novembro de 2011, incluiu 218 estudos randomizados e controlados, perfazendo 78.945 pacientes e teve por objetivo avaliar o potencial de redução da A1C de oito classes de agentes anti-hiperglicemiantes para o tratamento do DM2. Essa mesma metanálise mostrou que, até um nível de A1C inicial de 8,5%, os tratamentos não insulínicos mostraram uma adequada eficácia redutora da A1C, enquanto que a partir de um nível inicial de A1C >8,5%, os tratamentos insulínicos mostram-se, progressivamente, mais eficazes em termos de seus efeitos redutores de A1C.¹⁴ **(Figura 5)**



• Resumo dos perfis terapêuticos dos fármacos utilizados no tratamento do diabetes tipo 2

As principais características dos perfis terapêuticos dos fármacos utilizados no tratamento de diabetes tipo 2 estão resumidas na **tabela 8**.

Tabela 8. OPÇÕES FARMACOLÓGICAS PARA O TRATAMENTO NÃO INSULÍNICO DO DM2

FÁRMACO	PERFIL E MECANISMO DE AÇÃO
<ul style="list-style-type: none"> • Inibidores do SGLT-2: <ul style="list-style-type: none"> - dapagliflozina (Forxiga[®]), - empagliflozina (Jardiance[®]), - canagliflozina (Invokana[®]) 	<p>Impede a reabsorção de glicose renal por meio da inibição das proteínas SGLT2. Por ter um mecanismo de ação independente da insulina, os fármacos desta classe podem ser utilizados em qualquer estágio do diabetes tipo 2. Baixo risco de hipoglicemia. Perda de peso (2-3 kg) e redução da pressão arterial sistólica (4 mmHg - 6 mmHg). Risco aumentado de hipotensão quando associados a diuréticos, infecções genitais e infecções do trato urinário.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • metformina (Glifage[®], outros) 	<p>Atua na resistência à insulina, com mecanismos de ação primários de redução da produção hepática e aumento da captação intestinal de glicose. Intolerância gastrointestinal. Não causa hipoglicemia. Pode promover discreta perda de peso. A FDA já aprova a metformina para insuficiência renal crônica moderada e seu uso pode ser benéfico em pacientes com disfunção hepática. Cautela no pré e no pós-operatório e em pacientes submetidos a exames de imagem com contraste.</p>

Tabela continua na página seguinte.

<ul style="list-style-type: none"> • pioglitazona (Actos[®], Piotaz[®], Pioglit[®], Stanglit[®]) 	<p>Combate primariamente a resistência à insulina, aumentando a sensibilidade do músculo, tecido gorduroso e fígado à ação da insulina. Pode promover ganho de peso e retenção hídrica, aumentando o risco de insuficiência cardíaca. Também pode aumentar o risco de fraturas.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • sulfonilureias <ul style="list-style-type: none"> - clorpropamida (Diabinese[®]) - gliclazida (Diamicon MR[®], Azukon MR[®]) - glibenclamida (Daonil[®]) - glimepirida (Amaryl[®]) - outros 	<p>Estimulam a produção endógena de insulina pelas células beta do pâncreas, com duração de ação de média a prolongada (8-24 horas). Úteis para o controle da glicemia de jejum e da glicemia de 24 horas. Podem causar hipoglicemia. Clorpropamida e glibenclamida apresentam maior risco de hipoglicemia. Também tem sido relatada interferência no recondicionamento cardíaco pós-isquêmico notadamente com a glibenclamida. Uma alegada ação deletéria em células beta humanas ainda não está estabelecida. A gliclazida teve sua segurança cardiovascular comprovada pelo estudo ADVANCE.¹⁵</p>
<ul style="list-style-type: none"> • glinidas <ul style="list-style-type: none"> - repaglinida (Posprand[®], Prandin[®]) - nateglinida (Starlix[®]) 	<p>Estimulam a produção endógena de insulina pelas células beta do pâncreas, com duração de ação rápida (1-3 horas). Úteis para o controle da hiperglicemia pós-prandial. Podem promover aumento de peso, hipoglicemia e redução do recondicionamento cardíaco pós-isquêmico. A repaglinida é mais potente que a nateglinida.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • incretinomiméticos: <ul style="list-style-type: none"> √ inibidores da DPP-IV <ul style="list-style-type: none"> - vildagliptina (Galvus[®]) - sitagliptina (Januvia[®]) - saxagliptina (Onglyza[®]) - linagliptina (Trayenta[®]) - alogliptina (Nesina[®]) √ agonistas do receptor de GLP-1 <ul style="list-style-type: none"> - exenatida (Byetta[®]) - dulaglutida (Trulicity[®]) - liraglutida (Victoza[®]) - exenatida de liberação lenta - lixisenatida (Lyxumia[®]) (Bydureon[®]) 	<p>Esta é uma classe terapêutica cujo mecanismo inclui o estímulo das células beta, de forma dependente de glicemia, para aumentar a síntese de insulina e, também, o efeito redutor sobre a ação das células alfa do pâncreas, reduzindo a produção de glucagon; ambas as ações de forma dependente da glicemia. Além disso, promovem saciedade em nível do Sistema Nervoso Central. Não causam hipoglicemia. Intolerância gastrointestinal. Perda de peso. Retardo no esvaziamento gástrico observado principalmente com os agonistas do receptor do GLP-1. Os inibidores da DPP-IV são para uso oral e os agonistas do receptor de GLP-1 são injetáveis.</p>
<p>Importante: esta tabela apresenta apenas uma relação parcial das denominações comerciais dos diversos fármacos e não se constitui em recomendação específica para nenhuma marca comercial.</p>	

• **Combinações fixas de anti-hiperglicemiantes orais**

Em função dos preços comparativamente mais reduzidos e da sua praticidade, potencialmente podendo levar a uma melhor adesão do paciente ao tratamento, as terapias de combinações fixas vêm sendo disponibilizadas com grande frequência. Existem várias apresentações de tratamento combinado com dois agentes orais no mesmo comprimido. **(Tabela 9)**

Tabela 9. RELAÇÃO PARCIAL DOS ANTI-HIPERGLICEMIANTE ORAIS EM TERAPIA DE COMBINAÇÃO DE DOIS PRINCÍPIOS ATIVOS

Classes terapêuticas	Denominação química	Denominação comercial	Mecanismo de ação e dosagem
sulfonilureia + biguanida	glimpirida + metformina	Meritor®	Secretagogo de insulina de longa duração (glimpirida) + sensibilizador da ação periférica da insulina (metformina). Dosagem: glimepirida, comprimidos com 2 mg e 4 mg + metformina, comprimidos com 1.000 mg.
sulfonilureia + biguanida	glibenclamida + metformina	Glucovance®	Sensibilizador da ação periférica da insulina (metformina) + secretagogo de insulina de longa duração (glibenclamida). Dosagem: 250 mg de metformina + 1,25 mg de glibenclamida; ou 500 mg de metformina + 2,5 mg de glibenclamida; ou 500 mg de metformina + 5 mg de glibenclamida.
incretinomi- mético + metformina	sitagliptina + metformina	Janumet®	Inibidor da enzima DPP-IV + sensibilizador da ação periférica da insulina (metformina de liberação normal). Dosagem: 50 mg de sitagliptina + 500 mg, 850 mg ou 1.000 mg de metformina.
	sitagliptina + metformina XR	Janumet® XR	Inibidor da DPP-IV + sensibilizador da ação da insulina (metformina de liberação prolongada). Dosagem: 50 mg de sitagliptina + 500 mg ou 1.000 mg de metformina XR, 2 comprimidos em dose única diária. Também apresentada com 100 mg de sitagliptina + 1.000 mg de metformina XR, 1 comprimido em dose única diária.
incretinomi- mético + metformina	vildagliptina + metformina	Galvus Met®	Inibidor da enzima DPP-IV + sensibilizador da ação periférica da insulina (metformina). Dosagem: 50 mg de vildagliptina + 500 mg, 850 mg ou 1.000 mg de metformina, duas vezes ao dia.
incretinomi- mético + metformina	saxagliptina + metformina	Kombiglyze® XR	Inibidor da enzima DPP-IV + sensibilizador da ação periférica da insulina (metformina). Dosagem: dose única diária de saxagliptina 5 mg ou 2,5 mg + metformina 500 mg ou 1.000 mg.
incretinomi- mético + metformina	linagliptina + metformina	Trayenta® Duo	Inibidor da enzima DPP-IV + sensibilizador da ação periférica da insulina (metformina). Dosagem: 1 comprimido duas vezes ao dia, contendo linagliptina + metformina nas seguintes proporções: 2,5 mg/500 mg; 2,5 mg/850 mg ou 2,5 mg/1.000 mg.

Tabela continua na página seguinte.

incretinomi- mético + metformina	alogliptina + metformina	Nesina® Met	Inibidor da enzima DPP-IV + sensibilizador da ação periférica da insulina (metformina). Dosagem: alogliptina 12,5 mg + metformina 500 mg, 850 mg ou 1.000 mg, duas vezes ao dia.
incretinomi- mético + pioglitazona	alogliptina + pioglitazona	Nesina® Pio	Inibidor da enzima DPP-IV + sensibilizador da ação periférica da insulina (pioglitazona). Dosagem: dose única diária de alogliptina 25 mg + 15 mg ou 30 mg de pioglitazona.
inibidor de SGLT-2 + metformina	dapagliflozina + metformina XR	Xigduo® XR	Inibição das proteínas SGLT-2, reduzindo a reabsorção renal de glicose + sensibilizador da ação periférica da insulina (metformina de liberação prolongada). Dosagem: dose única diária (1 comprimido) de 10 mg de dapagliflozina + 500 mg de metformina XR; dose única diária (1 comprimido) de 10 mg de dapagliflozina + 1.000 mg de metformina XR; dose única diária (2 comprimidos) de 5 mg de dapagliflozina + 1.000 mg de metformina XR.
<p>Importante: esta tabela apresenta apenas uma relação parcial das denominações comerciais dos diversos fármacos e não se constitui em recomendação específica para nenhuma marca comercial.</p>			

• Perfis de ação das insulinas humanas e dos análogos de insulina humana

Basicamente, existem quatro modalidades de apresentações comerciais de insulina no mercado brasileiro:

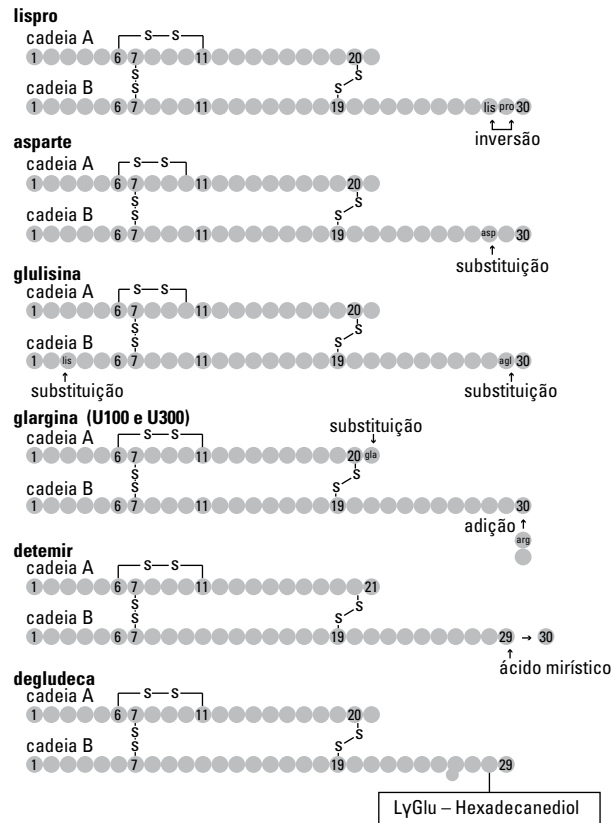
- 1) insulinas humanas isoladas;
- 2) insulinas humanas em pré-mistura;
- 3) análogos de insulina humana isolados;
- 4) análogos bifásicos ou pré-mistura de insulina humana.

A **figura 6** mostra as alterações na molécula de insulina humana para a produção de análogos de insulina, por meio de substituição, inversão ou adição na molécula original.¹⁶

A **figura 7** mostra a representação gráfica esquemática dos perfis de ação das diversas preparações insulínicas disponíveis.

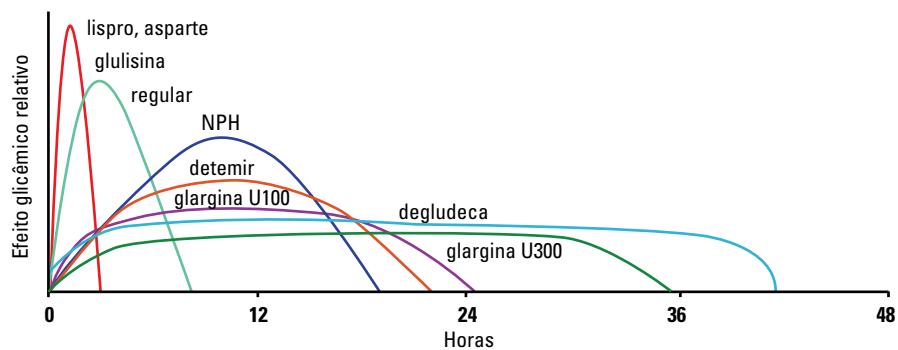
A **tabela 10** resume as principais características dos perfis de ação das preparações insulínicas disponíveis.

Figura 6. Alterações na molécula de insulina humana para a produção de análogos de insulina



Adaptado de: Pires AC, Chacra AR. A evolução da insulino terapia no diabetes melito tipo 1. Arq Bras Endocrinol Metab. 2008;52/2:268-278.

Figura 7. Perfis de ação das diferentes insulinas e análogos de insulina



Adaptado de: McMahon GT, et al. Intention to Treat — Initiating Insulin and the 4-T Study. N Engl J Med. 2007;357(17):1759-61. Disponível em: <http://content.nejm.org/cgi/content/short/357/17/1759>.

Tabela 10. PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS DAS INSULINAS E ANÁLOGOS

INSULINA	INÍCIO DE AÇÃO	PICO DE AÇÃO	DURAÇÃO DO EFEITO TERAPÊUTICO
Longa duração			
glargina 100 UI/mL (Lantus®)	2-4 h	Não apresenta	20-24 h
detemir (Levemir®)	1-3 h	6-8 h	18-22 h
Ação ultra longa			
glargina 300 UI/mL (Toujeo®)	6 h	Não apresenta	36 h
degludeca (Tresiba®)	21-41 min	Não apresenta	42 h
Ação intermediária			
insulina NPH	2-4 h	4-10 h	10-18 h
Ação rápida			
insulina regular	0,5-1 h	2-3 h	5-8 h
Ação ultrarrápida			
asparte (Novorapid®)	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h
lispro (Humalog®)	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h
glulisina (Apidra®)	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h
Pré-misturas			
70% NPH+30% R (Humulin® 70/30)	0,5-1 h	3-12 h (duplo)	10-16 h
75% NPL+25% lispro (Humalog® Mix 25)	5-15 min	1-4 h (duplo)	10-16 h
50% NPL+50% lispro (Humalog® Mix 50)	5-15 min	1-4 h (duplo)	10-16 h
70% NPA+30% asparte (NovoMix® 70/30)	5-15 min	1-4 h (duplo)	10-16 h
NPH = protamina neutra hagedorn; NPL = protamina neutra lispro; NPA = protamina neutra asparte.			
<p><i>Adaptado de: Hahr AJ, Molitch ME. Optimizing Insulin Therapy in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: Optimal Dosing and Timing in the Outpatient Setting. Disease-a-Month. 2010;56:148-162; Sociedade Brasileira de Diabetes. Conduta Terapêutica no Diabetes Tipo 2: Algoritmo SBD 2015. Posicionamento Oficial SBD nº 02/2015, São Paulo.</i></p>			

Os análogos bifásicos de insulina apresentam um componente insulínico de ação prolongada, em formulação combinada com outro componente insulínico de ação ultrarrápida, como mostra a **tabela 11**.

Tabela 11. PREPARAÇÕES BIFÁSICAS DE INSULINA E DE ANÁLOGOS DE INSULINAS

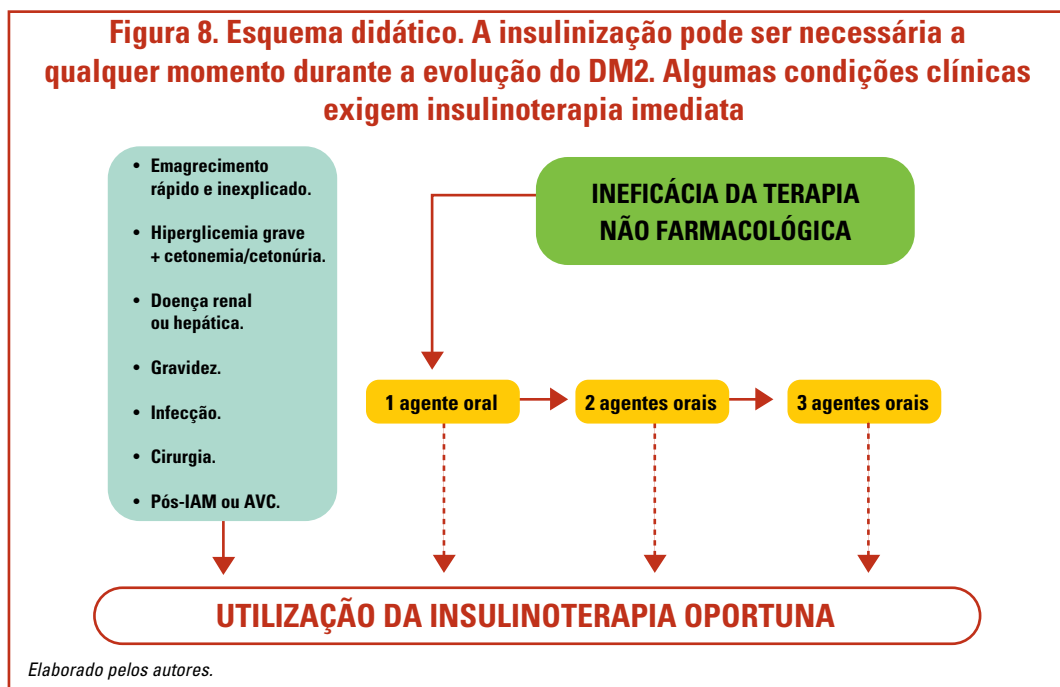
• insulina NPH + regular	Humulin® 70/30	Pré-mistura com 70% de insulina humana NPH + 30% de insulina humana regular.
• insulina asparte protaminada (70%) + insulina asparte (30%)	NovoMix® 30	Pré-mistura com 70% de insulina asparte protaminada de ação prolongada (até 24 horas) + 30% de insulina asparte ultrarrápida de liberação imediata e de curta duração (4-6 horas), para controle da glicemia pós-prandial e interprandial.
• insulina lispro protaminada (75%) + insulina lispro (25%)	Humalog® Mix 25	Pré-mistura com 75% de insulina lispro protaminada de ação prolongada (até 24 horas) + 25% de insulina lispro de liberação imediata e de curta duração (4-5 horas), para controle da glicemia pós-prandial e interprandial.
• insulina lispro protaminada (50%) + insulina lispro (50%)	Humalog® Mix 50	Pré-mistura com 50% de insulina lispro protaminada de ação prolongada (até 24 horas) + 50% de insulina lispro de liberação imediata e de curta duração (4-5 horas), para controle da glicemia pós-prandial e interprandial.
<p>Importante: esta tabela apresenta apenas uma relação parcial das denominações comerciais dos diversos fármacos e não se constitui em recomendação específica para nenhuma marca comercial.</p>		

MÓDULO 7

ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA PARA INSULINIZAÇÃO NO DIABETES TIPO 2

Quando a combinação de drogas orais com ou sem agonistas do receptor do GLP-1 não for eficaz em atingir as metas individualizadas, ou em situações com sintomas importantes de aumento da glicemia associados a perda de peso ou na presença de intercorrências médicas, deve-se iniciar o tratamento com insulina, e realizando-se a titulação progressiva das doses com base na evolução dos resultados de glicemia capilar e A1C.^{4,10,11}

A insulinoterapia no DM2 deve ser intensificada de forma progressiva e adequada, para facilitar a adesão e evitar reações hipoglicêmicas que podem ser uma barreira para alcançar o bom controle metabólico. Na verdade, a insulinoterapia pode ser necessária a qualquer tempo durante a evolução natural do DM2, sempre que se constatar um descontrole glicêmico acentuado com o tratamento em vigor. Algumas condições clínicas já requerem o tratamento insulínico desde o diagnóstico, como mostra a **figura 8**.



• Etapas no processo de insulinização no DM2

De uma forma didática, o processo de insulinização pode ser resumido na seguinte sequência de etapas: **(Tabela 12)**

Tabela 12. RESUMO DE ETAPAS E OPÇÕES PARA TRATAMENTO INSULÍNICO NO DM2

<p>— insulina humana NPH ou análogos de insulina de longa duração ● variações glicêmicas pós-prandiais</p> <p>Café da manhã Almoço Jantar Deitar Café da manhã</p>	<p>ETAPA 1</p> <p>Dose única de insulina humana NPH ou de análogos de insulina de longa duração (glargina U100 ou detemir) ou de ultra longa (degludeca ou glargina U300) ao deitar, associada a agentes orais. A dose noturna de insulina visa reduzir à produção hepática de glicose e, assim, melhorar a glicemia, principalmente a de jejum. Dose inicial sugerida: 10 UI ou 0,2 UI/kg. A titulação deve ser feita pela glicemia de jejum.</p>
<p>— glulisina, lispro, asparte ou regular — insulina humana NPH ou análogos de insulina de longa duração ● variações glicêmicas pós-prandiais</p> <p>Café da manhã Almoço Jantar Deitar Café da manhã</p>	<p>ETAPA 2</p> <p>Caso persista a hiperglicemia pós-prandial, utiliza-se o esquema basal-<i>plus</i> que consiste numa aplicação de insulina de duração longa ou intermediária, associada a uma dose de insulina regular ou análogo de curta duração na principal refeição do dia. O uso de pré-misturas pode ser considerado.</p>
<p>— glulisina, lispro, asparte ou regular — insulina humana NPH ou análogos de insulina de longa duração ● variações glicêmicas pós-prandiais</p> <p>Café da manhã Almoço Jantar Deitar Café da manhã</p>	<p>ETAPA 3</p> <p>Quando a hiperglicemia pós-prandial ocorre após mais de uma refeição, o esquema basal-<i>plus</i> deve ser ampliado para incluir uma segunda dose de insulina ou análogo de curta duração ou pré-mistura.</p>
<p>— glulisina, lispro, asparte ou regular — insulina humana NPH ou análogos de insulina de longa duração ● variações glicêmicas pós-prandiais</p> <p>Café da manhã Almoço Jantar Deitar Café da manhã</p>	<p>ETAPA 4</p> <p>Não havendo resposta adequada para os esquemas acima, recomenda-se a insulinização plena, com duas doses de insulina humana NPH, associadas a três doses de insulina rápida ou de análogo de curta duração.^{17,18} Também podem ser usados os análogos de longa duração (glargina U100 ou detemir) ou de ultra longa duração (degludeca ou glargina U300).</p>

Tabela continua na página seguinte.

	<p>OPÇÃO 1</p> <p>Um esquema opcional que tem proporcionado bons resultados em muitos casos compõem-se de três doses de insulina humana NPH com o objetivo de oferecer uma cobertura mais uniforme de insulina basal durante as 24 horas do dia.^{19,20}</p>
	<p>OPÇÃO 2</p> <p>O uso de análogos de insulina de longa duração, como a glargina U100 em dose única diária ou a detemir em uma ou duas doses diárias, pode proporcionar níveis adequados de insulina basal durante as 24 horas do dia. As insulinas de duração ultra longa (degludeca e glargina U300) também podem ser usadas como insulina basal. A cobertura prandial pode ser proporcionada por doses de insulina ou análogos de curta duração.</p>

Resumo didático elaborado pelos autores.

Ainda, como opção para a insulinoterapia basal-*bolus* no diabetes tipo 2, há a classe das chamadas insulinas em pré-misturas. Essas formulações estariam especialmente indicadas para os pacientes que apresentam hábitos de vida mais regulares, menores flutuações da glicemia e frequentemente dificuldade para realizar duas aplicações, sem mencionar as misturas na própria seringa, que podem acarretar erros significativos nas doses.

O análogo de insulina lispro quando na sua forma cristalizada com protamina resulta em uma formulação de ação prolongada denominada *Neutral Lispro Protamine* (NPL). Esse composto, quando misturado com a lispro não cristalizada em proporções de 25% lispro e 75% NPL, resulta na Humalog® Mix 25. De síntese semelhante, mas em proporção diferente, temos também a Humalog® Mix 50. Outro análogo bifásico de insulina humana disponível é a associação de 30% de asparte solúvel com 70% de asparte ligada à protamina, conhecido comercialmente como NovoMix® 30.

Esses análogos são indicados para duas aplicações diárias, antes do café da manhã e do jantar. Em algumas situações pode ser necessário adicionar uma terceira dose antes do almoço. De uma maneira geral, essa estratégia é mais conveniente, embora menos flexível, e tem mostrado haver uma redução maior na A1C do

que o uso de análogos basais isolados ou associados com insulinas ultrarrápidas uma ou mais vezes antes das refeições, às custas de um modesto aumento de peso e mais hipoglicemias não graves.

Em resumo, é importante enfatizar que a melhor estratégia de reposição de insulina no diabetes tipo 2 está embasada na experiência do clínico ou do especialista, no estágio evolutivo da reserva funcional das células beta e na adesão do paciente às orientações educacionais. O manejo da insulinoterapia, basal, pré-misturas, basal-*plus* ou basal-*bolus* deve sempre estar subordinado à análise de resultados de automonitorização diária, para proporcionar bom controle metabólico e redução do risco de complicações micro e macrovasculares.

Uma representação gráfica dos perfis de ação das insulinas e análogos de curta e de longa duração, assim como uma tabela detalhada com seus respectivos tempos de ação encontram-se na **figura 7** e na **tabela 10** do Módulo 6.

• Quando indicar a terapia de combinação injetável para o controle glicêmico no DM2

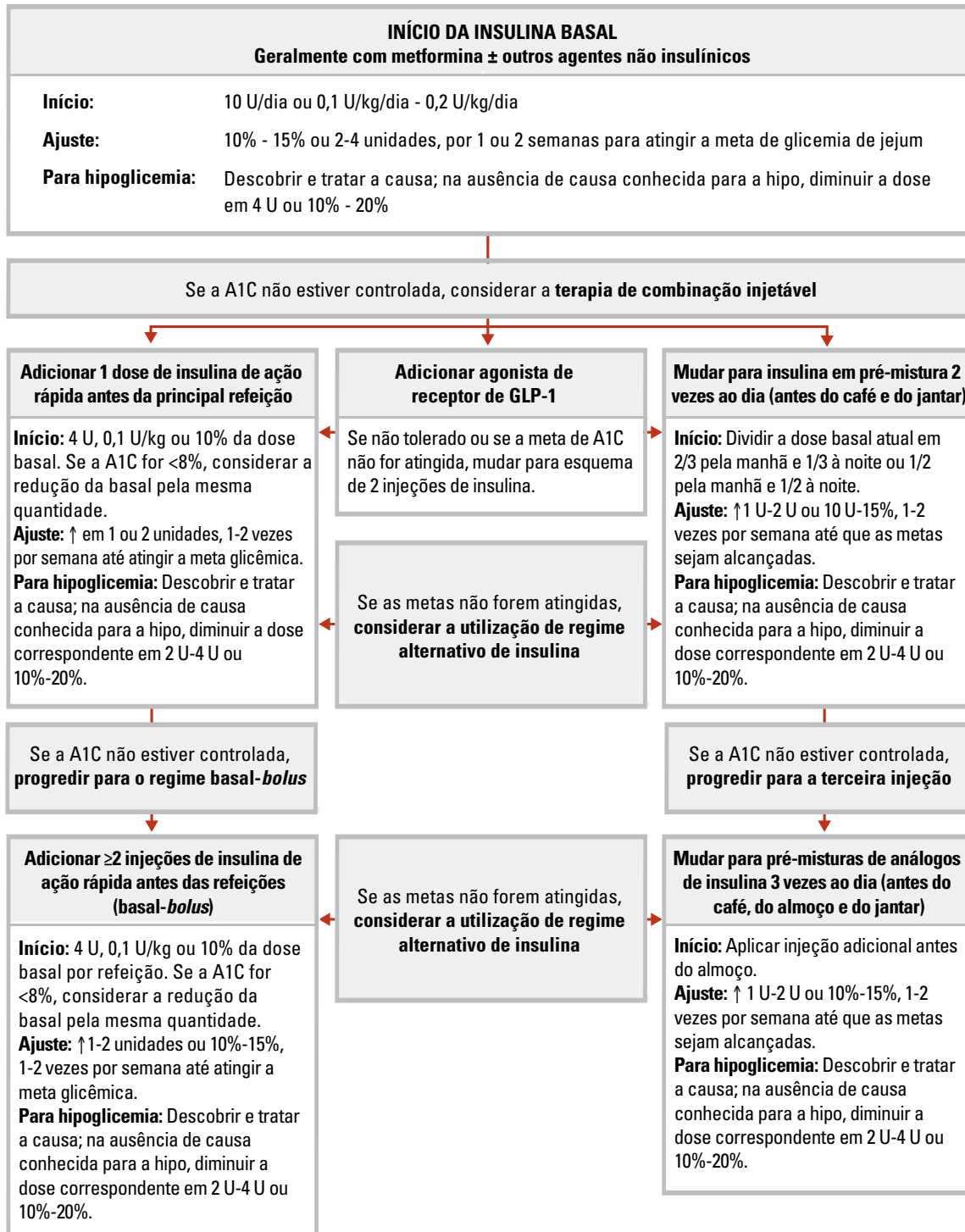
A *American Diabetes Association*, na edição 2017 da publicação “Standards of Medical Care in Diabetes – 2017”,²¹ abriu espaço para uma abordagem mais intensiva de insulinoterapia, com orientações dirigidas para melhorar o controle glicêmico em pacientes insulinizados, com baixa resposta aos esquemas tradicionais de insulinoterapia: **(Figura 9)**

No paciente com DM2, caso a insulina basal inicial tenha sido titulada para um nível aceitável de glicemia de jejum, ou se a dose de insulina for >0,5 U/kg/dia, porém, com o nível de A1C ainda acima da meta, deve-se considerar a progressão do esquema insulínico para a terapia de combinação injetável, com a utilização de insulinas de diferentes perfis farmacocinéticos ou, então, com a utilização de terapia adicional combinada com agonistas do receptor de GLP-1.

IMPORTANTE

Quando iniciar a terapia de combinação injetável, o tratamento com metformina deve ser mantido e os demais tratamentos com agentes orais podem ser continuados, respeitando-se a individualização do tratamento para evitar esquemas complexos e de alto custo. Os agonistas do receptor de GLP-1 não devem ser descontinuados com o uso da insulina basal.

Figura 9. Diferentes esquemas de terapia de combinação injetável para pacientes com DM2



American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care*. 2017;40 (Suppl.1):S64-S74. Erratum in: *Diabetes Care*. 2017 Jul;40(7):985. DOI:10.2337/dc17-S011. Acesso em: 4 de janeiro de 2018.

MÓDULO 8

OS NOVOS ESTUDOS SOBRE DESFECHOS CARDIOVASCULARES

Em dezembro de 2008, a *Food and Drug Administration* (FDA, dos Estados Unidos) definiu as recomendações para a indústria farmacêutica em termos de desenvolvimento de estudos específicos para a avaliação da segurança cardiovascular em diabetes. Caberá à indústria demonstrar que novas terapias para o controle do diabetes não resultarão num aumento inaceitável do risco cardiovascular. Esses estudos específicos sobre desfechos cardiovasculares no DM2 são conhecidos por sua denominação em inglês: *CardioVascular Outcome Trials* (CVOTs). Desde fevereiro de 2017, alguns estudos com essa finalidade já foram publicados, com resultados positivos em pacientes com DM2 associado a doença cardiovascular ou a um alto risco de doença cardiovascular.²¹ (Tabela 13)

Tabela 13. RESULTADOS DE ESTUDOS DA MODALIDADE CVOT PUBLICADOS ATÉ FEVEREIRO DE 2017

Estudo CVOT (fármaco)	Resultado
EMPA-REG OUTCOME (empagliflozina) <i>Zinman B et al. N Engl J Med.</i> <i>Doi: 10.1056/NEJMoa1504720</i>	<ul style="list-style-type: none">• Redução do desfecho composto incluindo IM, AVC e morte cardiovascular: -14%.• Redução de morte cardiovascular: -38%.• Recentemente, a FDA adicionou uma nova indicação para a empagliflozina para reduzir o risco de morte cardiovascular em adultos com DM2 e doença cardiovascular.• Redução de hospitalização por insuficiência cardíaca (-35%).
EMPA-REG - Renal (empagliflozina) <i>Wanner C et al. N Engl J Med.</i> <i>Doi: 10.1056/NEJMoa1515920</i>	<ul style="list-style-type: none">• Ocorrência ou piora da nefropatia = 12,7% no grupo da empagliflozina e 18,8% no grupo placebo, equivalendo a uma redução do risco relativo da ordem de 39%.• Aumento de 100% nos níveis de creatinina ocorreu em 1,5% no grupo da empagliflozina e em 2,6% no grupo placebo, equivalendo a uma redução do risco relativo da ordem de 44%.• Terapia de reposição renal foi iniciada em 0,3% no grupo da empagliflozina e em 0,6% no grupo placebo, representando uma redução do risco relativo da ordem de 55% no grupo da empagliflozina.
LEADER (liraglutida) <i>Marso SP et al. N Engl J Med.</i> <i>Doi: 10.1056/NEJMoa1603827</i>	<ul style="list-style-type: none">• Redução do desfecho cardiovascular composto IM, AVC e morte cardiovascular: -13%.• Redução de morte cardiovascular: -22%.• Redução não significativa de IM e AVC não fatais: -12% e -11% (respectivamente).• Redução de desfechos renais: -22%.• Redução de novos casos de macroalbuminúria persistente: -26%.

Tabela continua na página seguinte.

SUSTAIN-6

(semaglutida)

Marso SP et al. *N Engl J Med.*

Doi: 10.1056/NEJMoa1607141

- Redução do desfecho cardiovascular composto IM, AVC e morte cardiovascular: -26%.
- Não houve diferença entre os grupos na mortalidade cardiovascular.
- Redução de AVC não fatal: -39%.
- Redução não significativa de IM não fatal: -26%.
- Redução de desfechos renais: -36%.

Ainda não se sabe se outros representantes da classe de inibidores do SGLT-2 ou da classe de agonistas do receptor do GLP-1 também apresentam propriedades tão desejáveis em termos de redução da morbimortalidade cardiovascular em pacientes com diabetes. Vários estudos CVOTs estão em desenvolvimento e com a publicação prevista para os próximos anos.

Os estudos publicados até fevereiro de 2017 mostram que os dados de CVOTs, em relação aos inibidores da DPP-4 – sitagliptina (estudo TECOS), saxagliptina (estudo SAVOR-TIMI 53) e alogliptina (estudo EXAMINE) – não indicaram nenhuma diferença significativa nas taxas de importantes eventos cardiovasculares observados entre os grupos placebo e de tratamento em qualquer desses estudos.

Em excelente artigo recém-publicado (fevereiro de 2018) o Professor Silvio Inzucchi tratou da personalização da terapia de redução da glicose em pacientes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular.²² As principais conclusões e recomendações estão resumidas na **tabela 14**.

Tabela 14. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES SOBRE A PERSONALIZAÇÃO DA TERAPIA REDUTORA DA GLICOSE²²

- O diabetes tipo 2 é uma doença complexa com uma patogênese multidimensional.
- A terapia personalizada no paciente com doença cardiovascular estabelecida (DCV) envolve o controle da hiperglicemia e o manejo de outros fatores de risco de aterosclerose frequentemente coexistentes.
- O clínico deverá primeiro determinar o alvo ideal de hemoglobina A1C para o indivíduo, com base em uma variedade de características do paciente e da doença.
- A intensidade do controle glicêmico pode precisar ser ajustada no contexto da DCV aberta, particularmente quando há necessidade de usar agentes associados à hipoglicemia.
- Recentemente, vários agentes específicos de redução da glicose foram demonstrados para melhorar os desfechos cardiovasculares e podem favorecer pacientes com diabetes tipo 2 e com DCV coexistente.

Por sua vez, a *Canadian Diabetes Association* publicou suas recomendações para o controle do diabetes em pessoas com doença cardiovascular. Entre as recomendações citadas, destaca-se a que trata de adultos com diabetes tipo 2 com mau controle glicêmico e doença cardiovascular clínica. Nesses casos, um agente anti-hiperglicêmico que seja benéfico para com o desfecho cardiovascular comprovado deve ser introduzido com o objetivo de reduzir o risco de eventos cardiovasculares maiores.²³

• Futuros lançamentos

A **tabela 15** apresenta uma relação parcial dos medicamentos antidiabéticos que serão lançados até 31 de dezembro de 2018. Para constar nesta lista, os medicamentos mencionados já foram devidamente aprovados pela ANVISA.

Tabela 15. NOVOS MEDICAMENTOS A SEREM LANÇADOS AO LONGO DE 2018

Nome do produto	Composição	Laboratório
Glyxambi®	Empagliflozina (inibidor de SGLT-2) + linagliptina (inibidor de DPP-4). Comprimidos para o tratamento do DM2.	Boehringer Ingelheim
Jardiance® Duo	Empagliflozina (inibidor de SGLT-2) + metformina (atua na resistência à insulina). Comprimidos para o tratamento do DM2.	
Soliqua® 10-40	Solução injetável para tratamento do DM2: glargina 100 U/mL (insulina de longa duração) + lixisenatida 50 mcg/mL (agonista do receptor de GLP1).	Sanofi
Soliqua® 30-60	Solução injetável para o tratamento do DM2: glargina 100 U/mL (insulina de longa duração) + lixisenatida 33 mcg/mL (agonista do receptor de GLP1).	
Xultophy®	Solução injetável para o tratamento do DM2: insulina degludeca 100 U/mL (insulina basal ultralenta) + liraglutida 3,6 mg/mL (agonista do receptor de GLP1).	NovoNordisk

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diabetes in Control. A Summary of ADA's New 2018 Standards of Medical Care in Diabetes. Disponível em: <http://www.diabetesincontrol.com/a-summary-of-adas-new-2018-standards-of-medical-care-in-diabetes/>. Acesso em: 18 de dezembro de 2017.
2. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl. 1):S13-S27 | <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>.
3. Nolan JJ. Consensus Guidelines, Algorithms and Care of the Individual Patient With Type 2 Diabetes. *Diabetologia*. 2010;53(7):1247-1249. Doi: 10.1007/s00125-010-1767-z. Erratum in: *Diabetologia*. 2010 Sep;53(9):2078.
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364-1379. doi: 10.2337/dc12-0413. Erratum in: *Diabetes Care*. 2013 Feb;36(2):490.
5. Tuomilehto, J, Lindström J, Eriksson JG. et al. Finnish Diabetes Prevention Program. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in life style among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343-50. doi: 10.1056/NEJM200105033441801.
6. The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(2):145-54. Doi: 10.1056/NEJMoa1212914.
7. DeFronzo RA et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1104-15.
8. American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl. 1):S55-S64 | <https://doi.org/10.2337/dc18-S006>.
9. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl. 1):S73-S85 | <https://doi.org/10.2337/dc18-S008>.
10. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI et al. American Association of Clinical Endocrinologist's Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013 Consensus Statement. *Endocr Pract*. 2013;19(Suppl 2).
11. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017 – 2018. São Paulo – CLANNAD Editora Científica.
12. Pimazoni-Netto A, Rodbard D and Maria Teresa Zanella Rapid Improvement of Glycemic Control in Type 2 Diabetes Using Weekly Intensive Multifactorial Interventions: Structured Glucose Monitoring, Patient Education, and Adjustment of Therapy - A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Technol Ther*. 2011 Oct;13(10):997-1004. Doi: 10.1089/dia.2011.0054.
13. Gross JL, Kramer CK, Leitão CB et al. Effect of Antihyperglycemic Agents Added to metformin and a Sulfonylurea on Glycemic Control and Weight Gain in Type 2 Diabetes: A Network Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011;154(10):672-9.
14. Esposito K, Chiodini P, Bellastella G et al. Proportion of patients at HbA1c target <7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2012;14(3):228-233.
15. ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72.
16. Pires AC, Chacra AR. A evolução da insulinoterapia no diabetes melito tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52(2):268-278.
17. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G et al. Efficacy of insulin analogs in achieving the hemoglobin A1c target of <7% in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(3):510-7.
18. Monnier L, Colette C. Addition of rapid-acting insulin to basal insulin therapy in type 2 diabetes: Indications and modalities. *Diabetes Metab*. 2006;32(1):7-13.
19. Fowler GC, Vasudevan DA. Type 2 diabetes mellitus: Managing hemoglobin A1c and beyond. *Southern Medical Journal*. 2010;103(9):911-6.
20. Karter AJ, Subramanian U, Saha C et al. Barriers to insulin initiation. *Diabetes Care*. 2010;33(4):733-5.
21. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. Standards of Medical Care in Diabetes – 2017. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl. 1):S64-S74. doi: 10.2337/dc17-S011.
22. Inzucchi SE. Personalizing Glucose-Lowering Therapy in Patients with Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2018;47:137(1)-52. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.10.011>. Acesso em: 15 de fevereiro de 2018.
23. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update. Canadian Diabetes Association. 2016;1499-2671. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjd.2016.09.003>. Acesso em: 15 de fevereiro de 2018.



SBD
SOCIEDADE
BRASILEIRA DE
DIABETES

© Copyright. 2018 - Direitos exclusivos da Sociedade Brasileira de Diabetes.

www.diabetes.org.br