

Posicionamento Oficial SBD

nº 01/2014

**CONDUTA TERAPÊUTICA NO
DIABETES TIPO 2:
ALGORITMO SBD 2014**

SBD
SOCIEDADE
BRASILEIRA DE
DIABETES

Índice

- 3 -

PREFÁCIO

- 6 -

MÓDULO 1

OBJETIVOS E LIMITAÇÕES DAS DIRETRIZES E CONSENSOS MÉDICOS

- 7 -

MÓDULO 2

DIAGNÓSTICO DO PRÉ-DIABETES – DIAGNÓSTICO E PREVENÇÃO DO DIABETES

- 9 -

MÓDULO 3

ALGORITMO SBD 2014 PARA O TRATAMENTO DO DIABETES

- 13 -

MÓDULO 4

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

- 20 -

MÓDULO 5

**ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA PARA INSULINIZAÇÃO
NO DIABETES TIPO 2**

- 24 -

MÓDULO 6

**NOVOS FÁRMACOS COM LANÇAMENTO NO BRASIL PREVISTO ATÉ
DEZEMBRO/2014**

PREFÁCIO

A Sociedade Brasileira de Diabetes vem sendo 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, através de Posicionamentos Oficiais sobre os aspectos mais importantes relacionados à boa prática clínica na assistência ao portador de diabetes.

Os Posicionamentos Oficiais SBD-2014 terão 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 2014.

DR. WALTER J. MINICUCCI

Presidente da Sociedade Brasileira de Diabetes

Conduta Terapêutica no Diabetes Tipo 2:
Algoritmo SBD 2014

Coordenação Editorial

Dr. Augusto Pimazoni Netto

CRM-SP 11.970

Coordenador do Grupo de Educação e Controle do Diabetes do Hospital do Rim e Hipertensão da
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

Editores Médicos:

Dr. Antonio Carlos Lerário

CRM-SP 13.821

Professor Livre Docente de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico
Assistente do Núcleo de Diabetes do InCor-HCUSP

Dr. Domingos Augusto Malerbi

CRM-SP 22.199

Doutor em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo – USP

Dr. Jorge Luiz Gross

CRM-RS 04.731

Professor Titular do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal
do Rio Grande do Sul.

Dr. Marcos Tambascia

CRM-SP 18.198

Chefe da Disciplina de Endocrinologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências
Médicas da UNICAMP

Dr. Antonio Carlos Pires

CRM-SP 27.611

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

Dr. Freddy Goldberg Eliaschewitz

CRM-SP 24.736

Presidente da Comissão de Pesquisa Clínica da SBEM. Membro Titular da Comissão Intersetorial de Ciência e
Tecnologia do Ministério da Saúde. Diretor do Centro de Pesquisas Clínicas CPClin

Dr. José Egidio Paulo de Oliveira

CRM-RJ 52-16.765/1

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

Dra. Rosângela Réa

CRM-PR 8.312

Professora e Chefe da Unidade de Diabetes do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de
Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR)

MÓDULO 1

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 ótica 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.^{1,2}

MÓDULO 2

DIAGNÓSTICO DO PRÉ-DIABETES – DIAGNÓSTICO E PREVENÇÃO DO DIABETES

Os critérios diagnósticos para diabetes propostos pela *American Diabetes Association*, em 2014, estão resumidos na **tabela 1**:³

Tabela 1 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA O DIABETES

Critérios	Comentários
A1C $\geq 6,5\%$ = ou =	O teste deve ser realizado através 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.
glicemia 2 hs 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.
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.	
<i>Adaptado de: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2014. Diabetes Care 2014;37(Suppl 1):S14-S80.</i>	

Os critérios para caracterização laboratorial de pré-diabetes estão resumidos na **tabela 2**. 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”.³

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.⁴ 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.⁵ Estudos também demonstraram a eficácia da acarbose, da metformina e da pioglitazona na prevenção do DM2.⁶

Tabela 2 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA O PRÉ-DIABETES OU RISCO AUMENTADO DE DIABETES

Critérios	Comentários
glicemia de jejum entre 100-125 mg/dL = ou =	Condição anteriormente denominada “glicemia de jejum alterada”.
glicemia 2 h após sobrecarga com 75 g de glicose: de 140-199 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.	
<i>Adaptado de: American Diabetes Association. Standards of medical Care in Diabetes – 2014. Diabetes Care. 2014;37(Suppl 1):S14-S80.</i>	

Diante dessas considerações, recomenda-se:

- O DM2 pode ser prevenido ou, pelo menos, retardado, através 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 e com idade inferior a 65 anos) ou, alternativamente, acarbose ou pioglitazona, podem ser considerados para pacientes jovens com risco moderado/alto para desenvolvimento de DM2, desde que não apresentem contraindicações para tais medicamentos.

MÓDULO 3

ALGORITMO SBD 2014 PARA O TRATAMENTO DO DIABETES

• 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,^{2,3} como mostra a **tabela 3**.

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/certified.asp>. Portanto, as referidas metas de A1C **não são** aplicáveis a métodos laboratoriais não certificados pelo NGSP.

• Proposta de novo 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/EASD,² da *American Association of Clinical Endocrinologists – AACE*⁷ e das Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2013-2014.⁸

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 muito longa (3 meses para cada uma das 3 etapas na evolução da conduta terapêutica) antes que se faça qualquer ajuste na conduta terapêutica. Seguindo-se essa recomendação, corre-se o risco

de demorar de 9 a 12 meses para que o médico finalmente conclua que o esquema terapêutico adotado não produziu os efeitos desejados. 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.

Tabela 3 METAS LABORATORIAIS PARA O TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2

Parâmetro	Metas laboratoriais	
	Metas terapêuticas	Níveis toleráveis
hemoglobina glicada	<ul style="list-style-type: none"> • em torno 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.

Adaptado de: American Diabetes Association. Standards of medical Care in Diabetes – 2014. Diabetes Care 2014;37 (Suppl 1):S14-S80.

O Algoritmo 2014 da SBD propõe a redução do intervalo para reavaliação da conduta terapêutica para 1 mês, diferentemente das recomendações da ADA/EASD e da AACE. 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 2014 da SBD em relação aos seus similares americanos e europeus, refere-se à recomendação de uma abordagem mais intensiva e racional com a adoção de métodos informatizados e de novos parâmetros para a avaliação do controle glicêmico, através 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 aqueles que utilizam insulina. 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.⁹ A **tabela 4** apresenta o Algoritmo 2014 da SBD.

Tabela 4 ALGORITMO PARA O TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2

ETAPA 1: CONDUTA INICIAL CONFORME A CONDIÇÃO CLÍNICA ATUAL			
Manifestações leves + A1C < 7,5%	Manifestações moderadas + A1C > 7,5% e < 9,0%	Manifestações severas + A1C > 9,0% →	Hospitalização se glicemia > 300 mg/dL
↓	↓	↓	↓
<ul style="list-style-type: none"> • glicemia < 200 mg/dL + • sintomas leves ou ausentes + • ausência de outras doenças agudas concomitantes 	<ul style="list-style-type: none"> • glicemia entre 200 e 299 mg/dL + • ausência de critérios para manifestação grave 	<ul style="list-style-type: none"> • glicemia > 300 mg/dL = Ou = • perda significativa de peso = Ou = • sintomas graves e significantes 	Nas seguintes condições: <ul style="list-style-type: none"> • cetoacidose diabética e estado hiperosmolar = Ou = • doença grave intercorrente ou comorbidade
MODIFICAÇÕES DO ESTILO DE VIDA ASSOCIADAS A:			↓
metformina em monoterapia	metformina em terapia combinada com um segundo agente antidiabético	insulinoterapia parcial ou intensiva, conforme o caso	após a alta: iniciar a terapia ambulatorial conforme estas recomendações
<p style="text-align: center;">PRIMEIRO RETORNO APÓS 1 MÊS: INDIVIDUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO</p> <p style="text-align: center;">Ajustar tratamento se metas terapêuticas não forem alcançadas: glicemia de jejum e pré-prandial < 100 mg/dL + glicemia pós-prandial de 2 horas < 160 mg/dL + redução parcial e proporcional do nível de A1C.</p> <p style="text-align: center;">Pacientes com A1C inicial < 7,5% e com manifestações leves podem retornar após 3 meses.</p>			
ETAPA 2: ADICIONAR OU MODIFICAR SEGUNDO AGENTE CONFORME NÍVEL DE A1C (*)			
<p>Com base nesses parâmetros, adicionar ou modificar o segundo agente antidiabético mais indicado para cada paciente individualmente. As seguintes opções terapêuticas podem ser consideradas: SULFONILUREIAS = ou = GLINIDAS = ou = PIOGLITAZONA = ou = INIBIDORES DA DPP-IV = ou = AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP1 = ou = INIBIDORES SGLT2.</p>			
<p style="text-align: center;">SEGUNDO RETORNO APÓS 1 MÊS: INDIVIDUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO</p> <p style="text-align: center;">Ajustar tratamento se metas terapêuticas não forem atingidas: glicemia de jejum e pré-prandial < 100 mg/dL + glicemia pós-prandial de 2 horas < 160 mg/dL + redução parcial e proporcional do nível de A1C.</p>			

**ETAPA 3: ADICIONAR UM TERCEIRO AGENTE ANTIDIABÉTICO ORAL OU INJETÁVEL
– ou – INICIAR INSULINOTERAPIA INTENSIVA**

Adicionar um terceiro agente antidiabético 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, 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 ou análogos de GLP-1 ou inibidores de SGLT2.

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.

Em relação à inclusão de um terceiro agente antidiabético na sequência de tratamentos propostos pelos diversos algoritmos, um estudo publicado em maio de 2011 mostrou os resultados de uma metanálise onde 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.¹⁰

MÓDULO 4

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

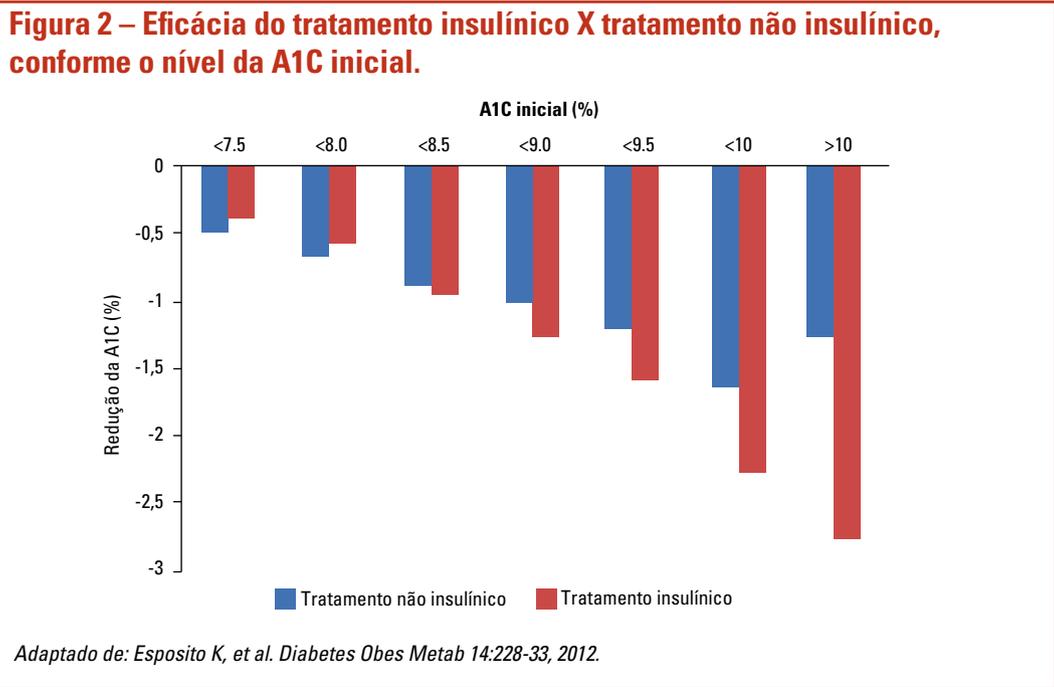
- **Eficácia comparativa e potencial de redução de A1C das diferentes intervenções terapêuticas**

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 5)** 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 8 classes de agentes antidiabéticos 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.¹¹ **(Figura 2)**

Tabela 5 – POTENCIAL DE REDUÇÃO DA A1C EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 2

Fármaco Utilizado	Alteração Média na A1C (%)
Insulina bifásica	-1,91
Insulina basal	-1,28
Insulina basal-bolus	-1,22
Insulina prandial	-1,08
Metformina	-1,21
Agonistas do receptor de GLP1	-1,12
Glitazonas	-0,96
Sulfonilureias	-0,77
Inibidores da DPP-IV	-0,74
Inibidores da alfa-glicosidase	-0,72
Glinidas	-0,64

Adaptado de: K. Esposito, P. Chiodini, G. Bellastella, M. I. Maiorino and D. Giugliano. 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



• 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 6**.

Tabela 6 – OPÇÕES FARMACOLÓGICAS PARA O TRATAMENTO NÃO INSULÍNICO DO DM2	
FÁRMACO	PERFIL E MECANISMO DE AÇÃO
<ul style="list-style-type: none"> • Inibidor de SGLT2 (Forxiga®) 	<p>Impede a reabsorção de glicose renal através da inibição das proteínas SGLT2. Potencial intermediário de redução da A1C (0,8 – 1,4%, dependendo do valor basal de A1C). Baixo risco de hipoglicemia. Perda de peso (2-3 kg) e redução da pressão arterial sistólica (4-6 mmHg). Risco aumentado de infecções genitais e do trato urinário.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • acarbose (Glucobay®, Aglucose®) 	<p>Retarda a absorção intestinal de glicose. Baixo potencial de redução da A1C (0,5 – 0,8%). Intolerância gastrointestinal. Eficácia associada ao uso pré-prandial para prevenção da hiperglicemia pós-prandial.</p>

Tabela continua na página seguinte.

<ul style="list-style-type: none"> • metformina (Glifage[®], outros) 	<p>Combate a resistência à insulina, reduzindo primariamente a produção hepática de glicose. Alto potencial de redução da A1C (1% a 2%). Intolerância gastrointestinal. Não causa hipoglicemia. Pode promover discreta perda de peso. Contraindicada na disfunção renal, hepática, pulmonar ou cardíaca, bem como no pré e no pós-operatório e em pacientes submetidos a exames de imagem com contraste.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • pioglitazona (Actos[®], Piotaz[®], Pioglit[®] e Stanglit[®]) 	<p>Combate primariamente a resistência à insulina, aumentando a sensibilidade do músculo, tecido gorduroso e fígado à ação da insulina. Potencial intermediário de redução de A1C (0,5 – 1,4%). Pode promover ganho de peso e retenção hídrica, aumentando o risco de insuficiência cardíaca. Também pode aumentar o risco de fraturas. Promove redução do risco cardiovascular.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • sulfonilureias <ul style="list-style-type: none"> - clorpropamida (Diabinese[®]) - gliclazida (Diamicon 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. Alto potencial de redução de A1C (1% a 2%). Podem causar hipoglicemia. Clorpropamida e glibenclamida apresentam maior risco de hipoglicemia. Também tem sido relatada perda do condicionamento 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.¹²</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 rápida de ação (1-3 horas). Úteis para o controle da hiperglicemia pós-prandial. Potencial intermediário de redução de A1C (0,5 – 1,0%). Podem promover aumento de peso, hipoglicemia e redução do condicionamento 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-4 <ul style="list-style-type: none"> - vildagliptina (Galvus[®]) - sitagliptina (Januvia[®]) - saxagliptina (Onglyza[®]) - linagliptina (Trayenta[®]) √ agonistas do receptor de GLP1: <ul style="list-style-type: none"> - exenatida (Byetta[®]) - liraglutida (Victoza[®]) 	<p>Esta é uma classe terapêutica cujo mecanismo inclui o estímulo das células beta, de forma dependente da 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. Potencial médio de redução da A1C (0,5 – 0,8%, dependendo do valor basal de A1C). Não causam hipoglicemia. Intolerância gastrointestinal. Perda de peso e retardo no esvaziamento gástrico observados apenas com os agonistas do receptor do GLP1. Os inibidores da DPP-4 são para uso oral e os agonistas do receptor de GLP1 são injetáveis.</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.

• **Combinações fixas de antidiabéticos orais**

Em função dos preços comparativamente mais reduzidos e da sua praticidade, potencialmente podendo levar a uma melhor aderência 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 numa mesma embalagem. Os dois princípios ativos podem ser apresentados numa mesma embalagem, mas com os comprimidos em separado, ou então, em um único comprimido contendo ambos os princípios ativos na mesma formulação. **(Tabela 7)**

Tabela 7 – RELAÇÃO PARCIAL DOS ANTIDIABÉTICOS ORAIS EM TERAPIA DE COMBINAÇÃO DE DOIS PRINCÍPIOS ATIVOS			
Classes terapêuticas	Denominação química	Denominação comercial	Mecanismo de ação e dosagem
sulfonilureia + biguanida	glimepirida + metformina	Meritor®	Secretagogo de insulina de longa duração (glimepirida) + sensibilizador da ação periférica da insulina (metformina). Dosagem: glimepirida – comprimidos com 2 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 merformina + 1,25 mg de glibenclamida – 500 mg de metformina + 2,5 mg de glibenclamida – 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). Dosagem: 50 mg de sitagliptina + 500, 850 ou 1.000 mg de metformina.
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, 850 ou 1.000 mg de metformina.

Tabela continua na página seguinte.

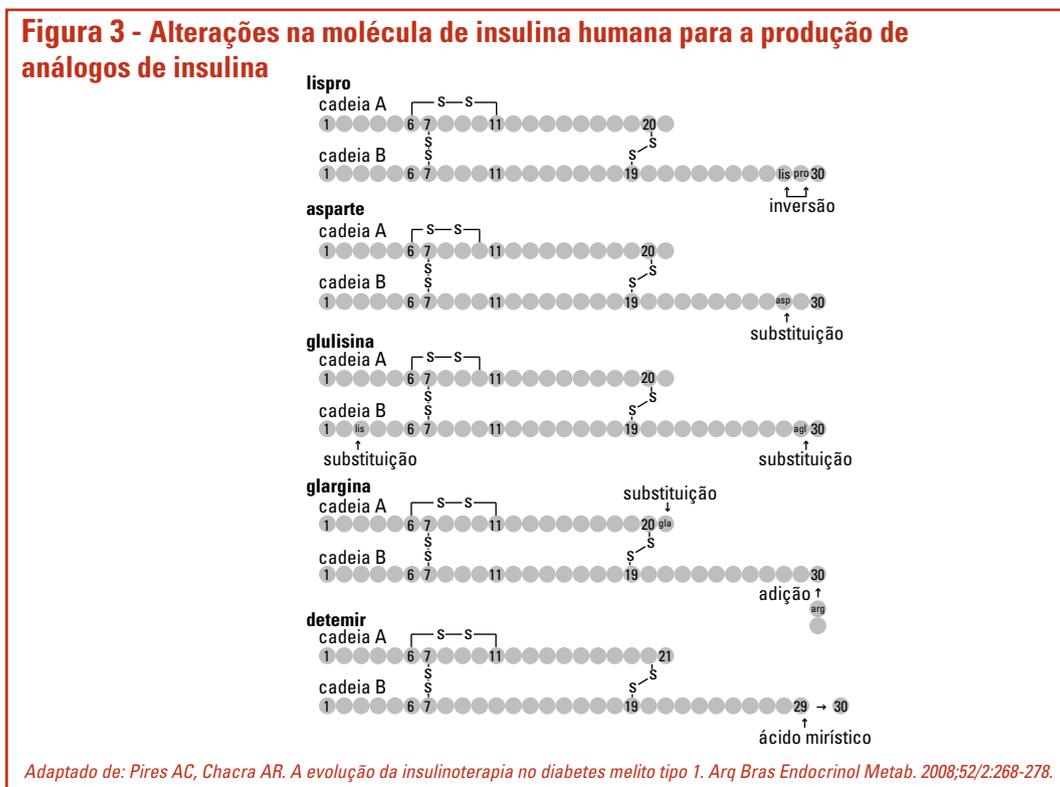
incretinomi- mético + metformina	saxagliptina + metformina	Kombiglyze® XR	Inibidor da enzima DPP-IV + sensibilizador da ação periférica da insulina (metformina). Dosagem: dose única diária de saxagliptina 5 mg + metformina 500 mg ou 1.000 mg ou 2,5 + metformina 1.000 mg.
<p>Importante: Esta tabela apresenta 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**

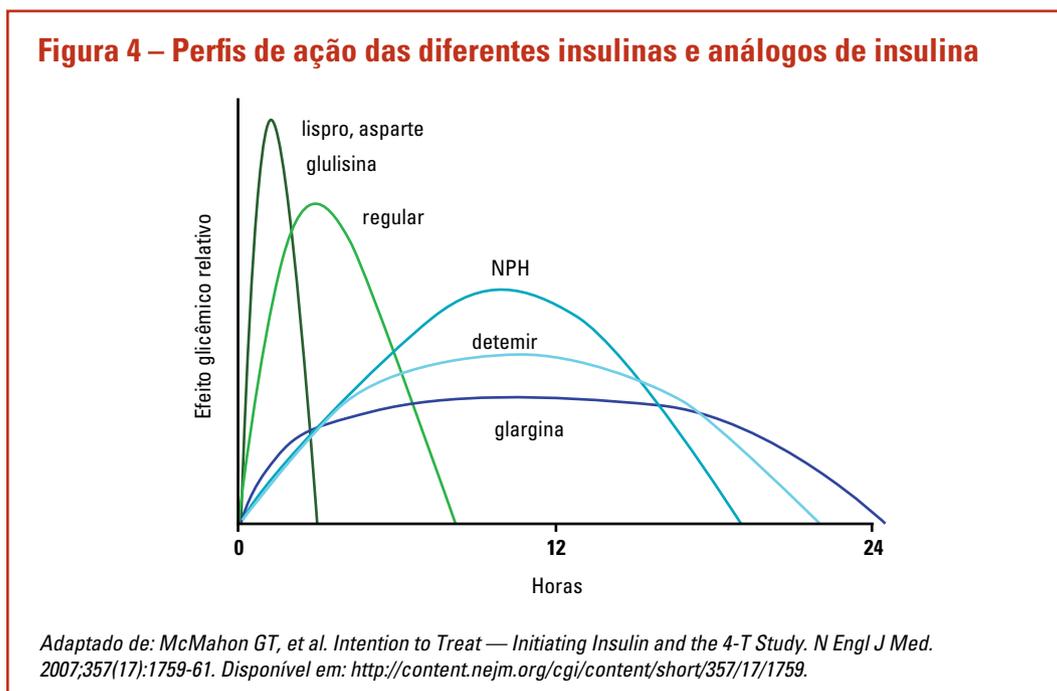
Basicamente, existem quatro modalidades de apresentações comerciais de insulina no mercado brasileiro:

- 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 3** mostra as alterações na molécula de insulina humana para a produção de análogos de insulina, através da substituição, inversão ou adição na molécula original.¹³



A **figura 4** mostra a representação gráfica esquemática dos perfis de ação das diversas preparações insulínicas disponíveis.



A **tabela 8** resume as principais características dos perfis de ação das preparações insulínicas disponíveis. 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 9**.

Tabela 8 – PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS DAS INSULINAS E ANÁLOGOS			
INSULINA	INÍCIO DE AÇÃO	PICO DE AÇÃO	DURAÇÃO DO EFEITO TERAPÊUTICO
Longa duração			
glargina (Lantus®)	2-4 h	Não apresenta	20-24 h
detemir (Levemir®)	1-3 h	6-8 h	18-22 h
Ação intermediária			
NPH	2-4 h	4-10 h	10-18h
Ação rápida			
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

Tabela continua na página seguinte.

Pré-misturas			
70% NPH/30% regular	0,5-1 h	3-12 h (duplo)	10-16 h
75% NPL/25% lispro	5-15 min	1-4 h (duplo)	10-16 h
50% NPL/50% lispro	5-15 min	1-4 h (duplo)	10-16 h
70% NPA/30% asparte	5-15 min	1-4 h (duplo)	10-16 h

NPH = protamina neutra hagedorn;
NPL = protamina neutra lispro;
NPA = protamina neutra asparte.

Adaptado de: Hahr AJ e 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.

Tabela 9 – 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® 70/30	Pré-mistura com 70% de insulina asparte protamina 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 protamina (75%) + insulina lispro (25%)	Humalog® Mix 25	Pré-mistura com 75% de insulina lispro protamina 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 protamina (50%) + insulina lispro (50%)	Humalog® Mix 50	Pré-mistura com 50% de insulina lispro protamina 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.

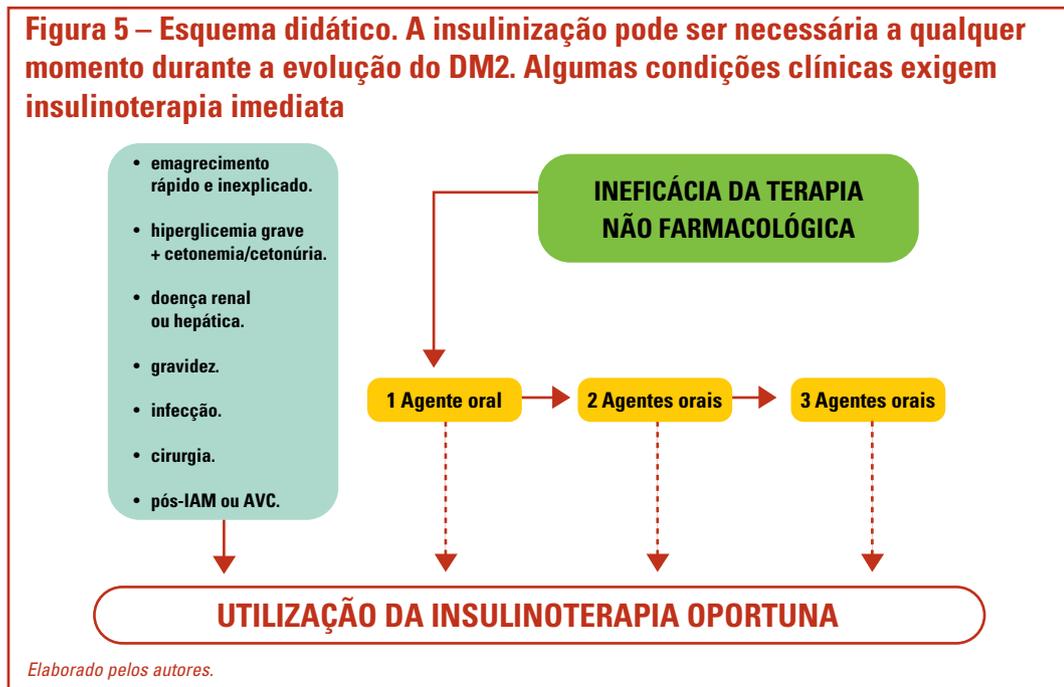
Importante: Esta tabela apresenta apenas uma relação parcial das denominações comerciais dos diversos fármacos e não se constitui em recomendação específica para nenhuma marca comercial.

MÓDULO 5

ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA PARA INSULINIZAÇÃO NO DIABETES TIPO 2

Quando a combinação de drogas orais com ou sem agonistas do receptor do GLP1 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.^{2,7,8}

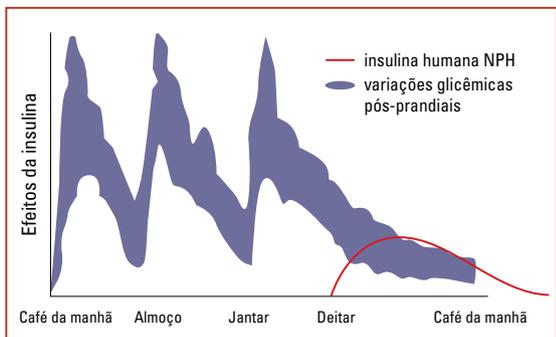
A insulinoterapia no DM2 deve ser intensificada de forma progressiva e adequada, para facilitar a adesão e evitar reações hipoglicêmicas que podem ser uma barreira para alcançar o bom controle metabólico. Na verdade, a insulinoterapia pode ser necessária a qualquer tempo durante a evolução natural do 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 5**.



• Etapas no processo de insulinização no DM2

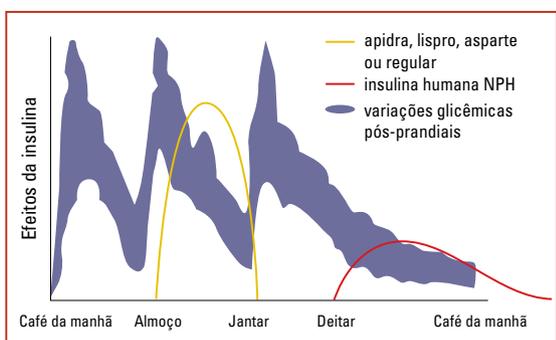
De uma forma didática, o processo de insulinização pode ser resumido na seguinte sequência de etapas:

Tabela 10 – RESUMO DE ETAPAS E OPÇÕES PARA TRATAMENTO INSULÍNICO NO DM2



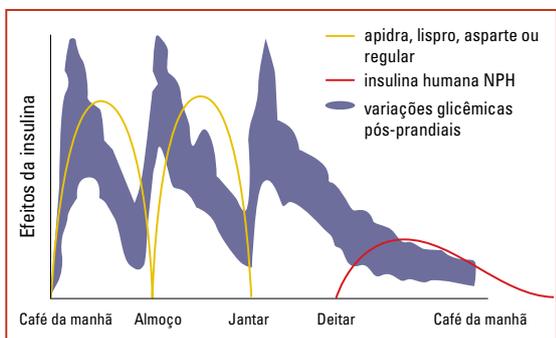
ETAPA 1

Dose única de insulina humana NPH ou de análogos de insulina de longa duração (glargina ou detemir) ao deitar, associada a agentes orais. A dose noturna de insulina visa reduzir a produção hepática de glicose e, assim, melhorar a glicemia, principalmente a de jejum.



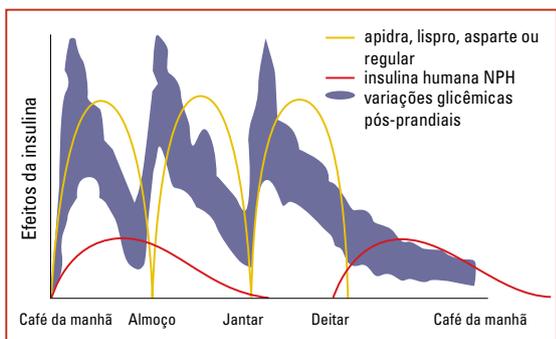
ETAPA 2

Caso persista a hiperglicemia pós-prandial, utiliza-se o esquema basal-plus 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.



ETAPA 3

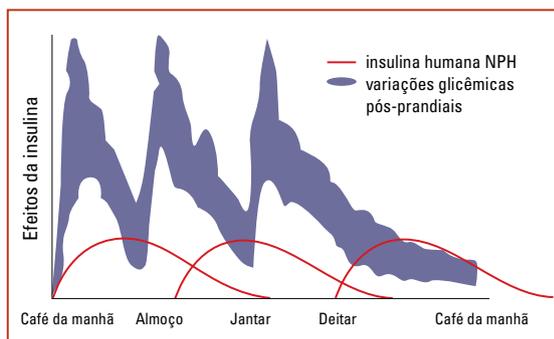
Quando a hiperglicemia pós-prandial ocorre após mais de uma refeição, o esquema basal plus deve ser ampliado para incluir uma segunda dose de insulina ou análogo de curta duração.



ETAPA 4

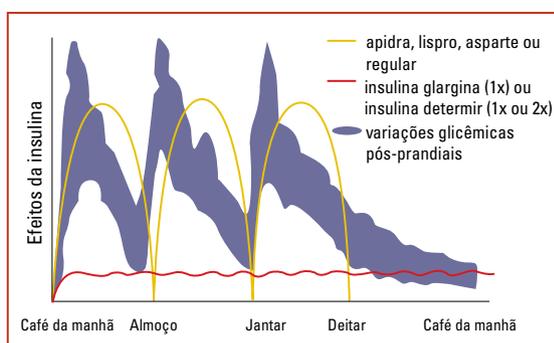
Não havendo resposta adequada para os esquemas acima, recomenda-se a insulínização plena, com duas doses de insulina humana NPH, associadas a três doses de insulina rápida ou de análogo de curta duração.^{14,15}

Tabela continua na página seguinte.



OPÇÃO 1

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.^{16,17}



OPÇÃO 2

O uso de análogos de insulina de longa duração como a glargina em dose única diária ou a detemir em uma ou duas doses diárias podem proporcionar níveis adequados de insulina basal durante as 24 horas do dia. A cobertura prandial pode ser proporcionada por doses de insulina ou análogos de curta duração.

Resumo didático elaborado pelos Editores

Ainda, como opção para a insulinoterapia basal-*bolus* no diabetes tipo 2, há a classe das chamadas insulinas em pré-misturas. Estas formulações estariam especialmente indicadas para estes 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. O análogo de insulina lispro quando na sua forma cristalizada com protamina resulta em uma formulação de ação prolongada denominada de *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 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 2 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, esta 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 β 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 3** e na **tabela 8** do Módulo 4.

MÓDULO 6

NOVOS FÁRMACOS COM LANÇAMENTO NO BRASIL PREVISTO ATÉ DEZEMBRO/2014

A evolução das opções terapêuticas em diabetes é bastante rápida, com um volume razoável de novos lançamentos a cada ano. Assim, qualquer posicionamento oficial que trate de algoritmo para tratamento do diabetes tem que ser revisto pelo menos a cada ano. Ressalte-se que, neste módulo, não vamos abordar todos os fármacos previstos para lançamento de muito longo prazo. Vamos nos concentrar apenas nos lançamentos previstos para até dezembro de 2014, segundo informações dos fabricantes. **(Tabela 11)**

Tabela 11 - NOVOS FÁRMACOS JÁ REGISTRADOS NO BRASIL E COM LANÇAMENTO PREVISTO ATÉ DEZEMBRO DE 2014		
DENOMINAÇÃO QUÍMICA	MARCA COMERCIAL	CLASSE TERAPÊUTICA
alogliptina	Nesina® (Takeda)	Inibidor do DPP-IV
degludeca	Tresiba® (Novo Nordisk)	Análogo de insulina de longa duração
linagliptina + metformina	Trayenta® Duo (Boehringer / Lilly)	Inibidor do DPP-IV + sensibilizador da ação da insulina
lixisenatida	Lyxumia® (Sanofi)	Agonista do receptor de GLP-1

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nolan, JJ. Consensus Guidelines, Algorithms and Care of the Individual Patient With Type 2 Diabetes. *Diabetologia*. 2010; 53:1247-1249.
2. 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.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2014. *Diabetes Care*. 2014;37(Suppl 1):S14-S80.
4. Tuomilehto J *et al*. for the 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;344:1343-50.
5. The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013; 369:145-154.
6. DeFronzo RA *et al*. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1104-15.
7. 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).
8. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2013 – 2014. Sao Paulo – AC Farmacêutica, 2014.
9. 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.
10. Gross, JL *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;154:672-679.
11. K. Esposito, P. Chiodini, G. Bellastella, M. I. Maiorino and D. Giugliano. 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
12. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes

- in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358:2560-2572.
13. Pires AC, Chacra AR. A evolução da insulino-terapia no diabetes melito tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52/2:268-278.
14. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Ceriello A, Esposito K. Efficacy of insulin analogs in achieving the hemoglobin A1c target of < 7% in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34:510-517.
15. Monnier L, Colette C. Addition of rapid-acting insulin to basal insulin therapy in type 2 diabetes: Indications and modalities. *Diabetes Metab.* 2006;32:7-13.
16. Fowler GC, Vasudevan DA. Type 2 diabetes mellitus: Managing hemoglobin A1c and beyond. *Southern Medical Journal.* 2010;103:911-916.
17. Karter AJ, Subramanian U, Saha C, Crosson JC, Parker MM, Swain BE, *et al.* Barriers to insulin initiation. *Diabetes Care.* 2010;33:733-735.



SBD
SOCIEDADE
BRASILEIRA DE
DIABETES

© Copyright. 2014 - Direitos exclusivos da Sociedade Brasileira de Diabetes.
www.diabetes.org.br