



apresentam

INSULINOTERAPIA NO TRATAMENTO DO DM TIPO 2

**PAULO DE TARSO FREITAS
CRM/SC 7564 RQE 3776
ENDOCRINOLOGISTA
MÉDICO REGULADOR DA GECOR/SES
TELECONSULTOR EM ENDOCRINOLOGIA/SES**

Introdução

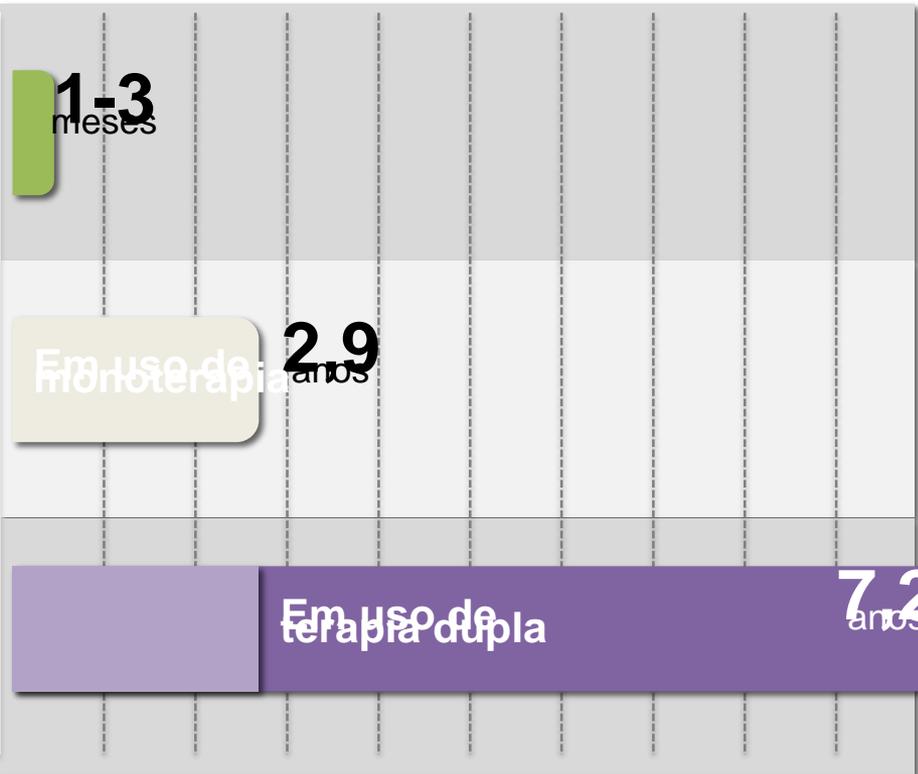
- O diabetes é uma epidemia mundial
- O Diabetes aumentou a prevalência em 61,8% nos últimos 10 anos no Brasil (Ministério da Saúde)
- O Brasil possui atualmente 12,5 milhões de diabéticos adultos (IDF 2017), correspondendo a 8,7% da população
- Cerca de 50% dos pacientes diabéticos não sabem que tem a doença
- A prevalência de diabéticos fora da meta de tratamento é de 73%
- Pelo menos 70% dos pacientes diabéticos não são acompanhados pelo endocrinologista.
- Manter o diabetes e as comorbidades controladas, reduzem o risco de complicações micro e macrovasculares

Introdução

- A necessidade de prescrição da insulina, combinada ou não com hipoglicemiantes orais, aumenta progressivamente à medida que se prolonga o tempo da doença
- A introdução de insulina é frequentemente protelada por muitos anos além do ponto em que sua indicação já estaria estabelecida, seja por inércia terapêutica dos médicos, ou por aversão ao ganho de peso e risco de hipoglicemia, ou à não aceitação pelo paciente
- O retardo na prescrição de insulina, quando indicada, expõe o paciente às consequências micro e macrovasculares decorrentes do mau controle metabólico

Atraso significativo na intensificação do tratamento do DM2

Recomendação de consensos e guidelines (HbA1c \geq 7,0%)



MUNDO REAL
Tempo médio para adição de 2º ADO (HbA1c \geq 7,0%)

MUNDO REAL
Tempo médio para adição de 3º ADO (HbA1c \geq 7,0%)

1. Inzucchi SE, et al. *Diabetes Care* 2015;38:140–149; 2. Khunti K, et al. *Diabetes Care* 2013;36:3411–3417; 3. Zafar A *Diabet Med* 2015;32:407–413 4. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017. São Paulo – AC Farmacêutica, 2017

DOENÇA CARDIOVASCULAR AINDA A PRINCIPAL CAUSA DE MORTE NO DM2

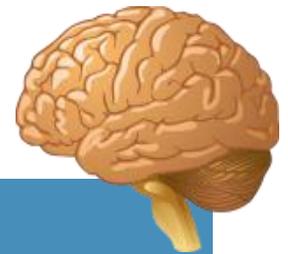
Mortalidade em porcentagem devido a comorbidades do DM2:



Doença
Cardiovasc
ular
52–80%



Doença
Renal
10–20%

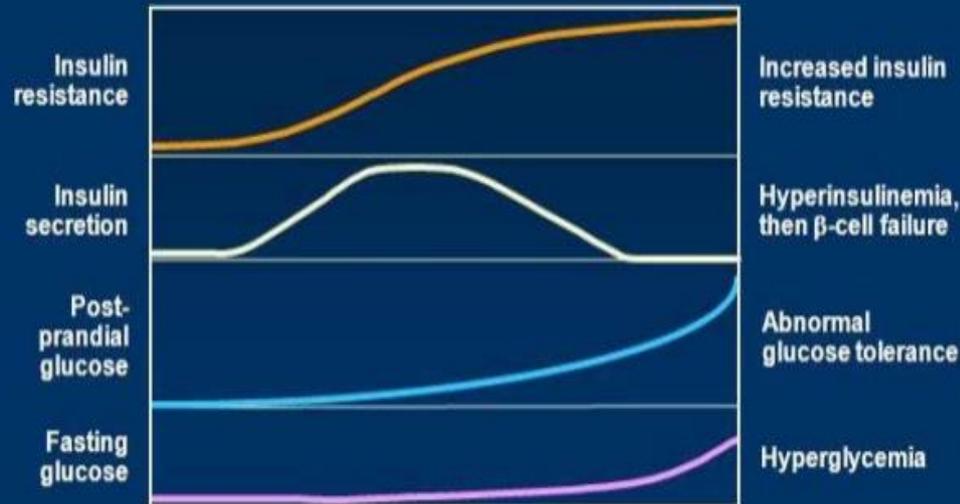


Doença
Cerebrovas
cular
15%

Fisiopatologia do DM2

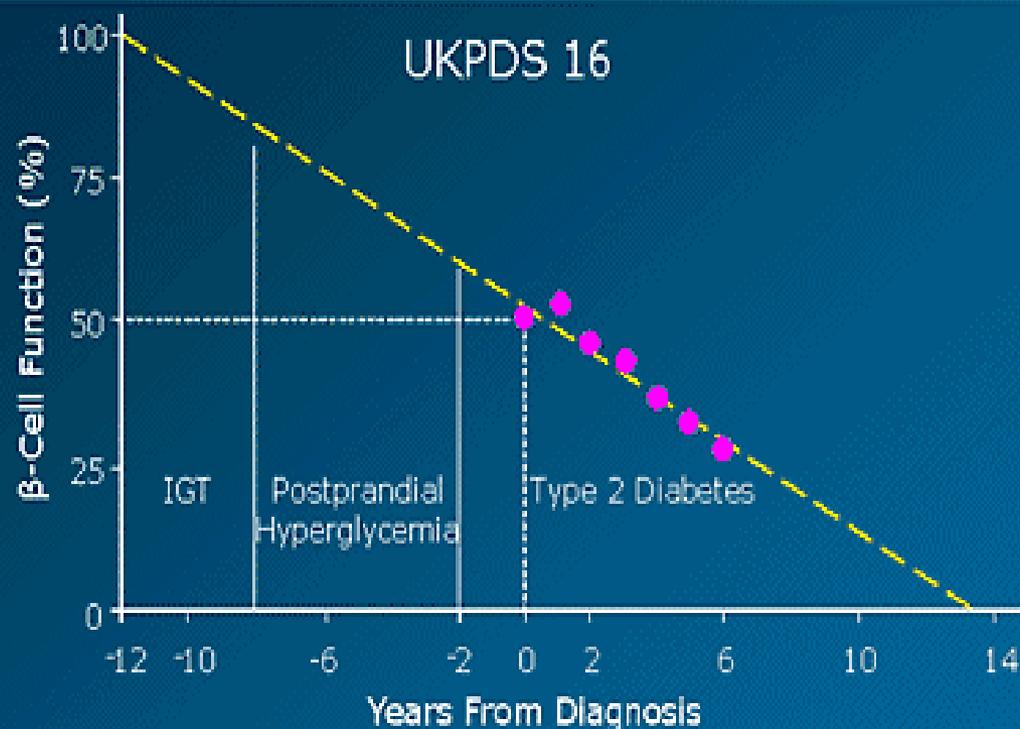
How do insulin resistance and β -cell dysfunction combine to cause type 2 diabetes?

Normal \longrightarrow IGT* \longrightarrow Type 2 diabetes



*IGT = Impaired glucose tolerance

Decline in β -Cell Function With Diabetes Progression



--- Dashed line shows extrapolation forward and backward from years 0 to 6 based on HOMA data from UKPDS.

Adapted from Lebovitz H. *Diabetes Rev.* 1999;7:139-153. UKPDS Group (UKPDS 16). *Diabetes.* 1995;44:1249-1258.

Meta para o controle do DM 2

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.	<p>As metas devem ser individualizadas de acordo com:</p> <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.

Indicações de insulinoterapia

- Ao diagnóstico do DM 2 em casos com alto grau de descompensação metabólica (uso transitório)
- Em situações especiais como: perioperatórios, infecções, doenças intercorrentes.
- Combinada com hipoglicemiantes orais, após anos de evolução, à medida que diminui a reserva pancreática
- Esquemas mais complexos e intensivos, semelhantes aos utilizados no DM 1, naquela parcela de pacientes que evoluem com falência completa da célula beta após longo tempo de doença.

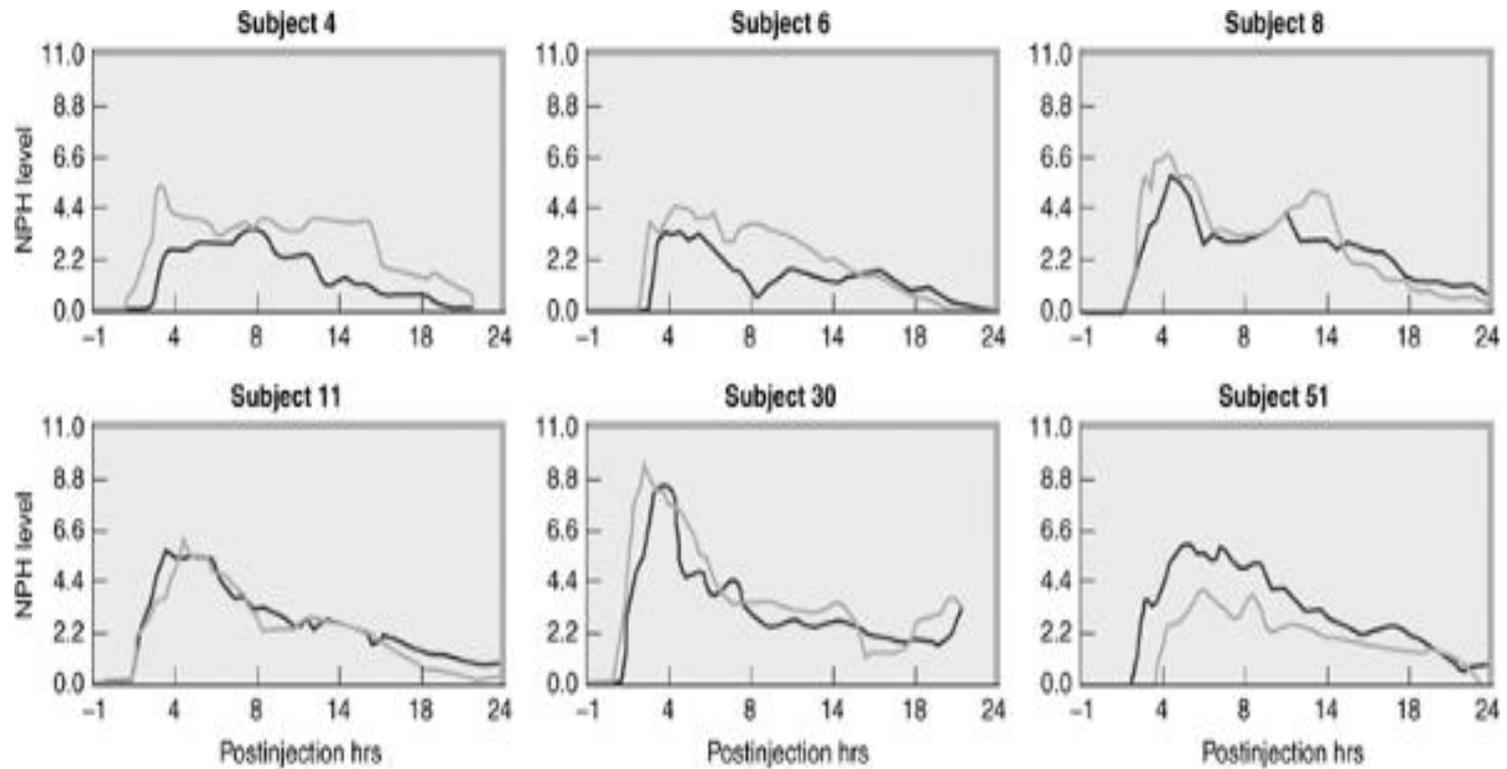
Tipos de insulina

- Insulina basal: Insulina que cobre as necessidades do organismo entre as refeições e durante a noite. É uma insulina de ação lenta ou intermediária.
Exemplos: Insulina NPH, glargina, detemir, degludeca
- Insulina bolus: São insulinas que possuem ação mais rápida, por isso destinam-se a evitar hiperglicemia pós-prandial, relacionada à refeição. São aplicadas antes das refeições.
Exemplos: Insulina regular, insulina aspart, glulisina, lispro

Dificuldades no manejo do DM na UBS

- Poucas opções de antidiabéticos orais disponíveis no âmbito do SUS. Apenas metformina e sulfoniluréias (glibenclamida/gliclazida) estão disponíveis.
- As moléculas análogas modificadas, tanto as de curta ação, quanto as de longa ação, possuem absorção bem mais estável e reprodutível intraindividualmente, o que torna sua ação mais previsível, facilitando a obtenção de metas glicêmicas e reduzindo a incidência de hipoglicemias.
- A absorção das insulinas regular e NPH é bastante variável, aliado à dificuldade de padronizar o processo de homogeneização antes da aplicação da NPH e das insulinas bifásicas
- As canetas para aplicação de insulina, que facilitam sua utilização pelo paciente, não estão disponíveis no SUS.

Variabilidade inter e intraindividual da insulina NPH

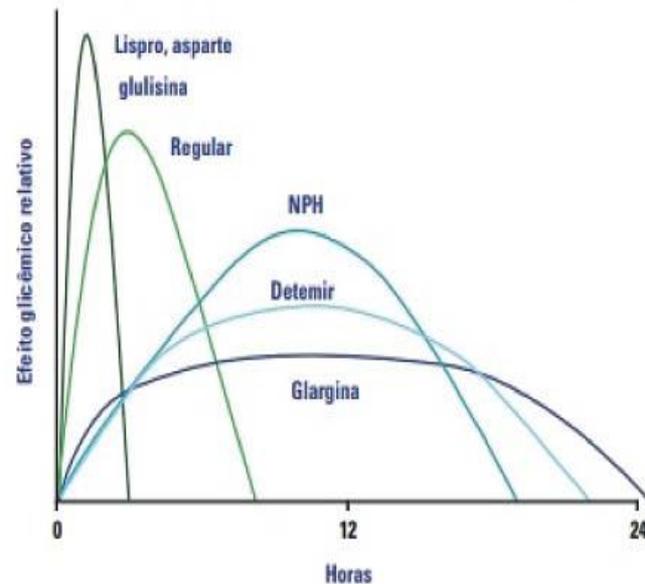


Preparações insulínicas disponíveis

TIPO	INÍCIO DA AÇÃO (Velocidade com que a insulina começa a trabalhar após a injeção)	PICO (Período em que a insulina é mais eficaz)	DURAÇÃO (Tempo em que a insulina age no organismo)	HORÁRIO PARA INJEÇÃO
BOLUS				
Ultrarrápida (Análogos Ultrarrápidos) Apidra® (Glulisina) Humalog® (Lispro) NovoRapid® (Asparte)	10-15 minutos	1-2 horas	3-5 horas	Deve ser injetada imediatamente antes das refeições.
Rápida (Insulina Humana Regular) Humulin®/ Novolin®	30 minutos	2-3 horas	6 horas e 30 minutos	Deve ser injetada entre 30 e 45 minutos antes do início das refeições.
BASAL				
Ação intermediária (NPH – humana) Humulin® N /Novolin® N	1-3 horas	5-8 horas	Até 18 horas	Frequentemente, a aplicação começa uma vez ao dia, antes de dormir. Pode ser indicada uma /duas ou três ao vezes ao dia. Não é específica para refeições.
Longa duração (Análogos lentos) Lantus® (Glargina) Levemir® (Detemir) Tresiba® (Degludeca)	1-4 horas	Sem pico	Lantus: até 24 horas Levemir: de 16 a 24 horas Degludeca: > 24h	Frequentemente, a aplicação começa uma vez ao dia, antes de dormir. Lantus é utilizada uma vez ao dia, sendo aplicada sempre no mesmo horário. Levemir pode ser indicada uma ou duas vezes ao dia. Tresiba é utilizada sempre uma vez ao dia, podendo variar o horário de aplicação. Ambas as insulinas não são específicas para refeições.
PRÉ-MISTURADA				
Insulina pré-misturada regular Humulin® 70/30/Novolin® 70/30	10 a 15 minutos (componente R) e 1 a 3 horas (componente N)	30% da dose como insulina R e 70% da dose com insulina N	30% da dose como insulina R e 70% da dose com insulina N	Aplicada junto a uma ou mais refeições ao dia. Deve ser injetada de 30 a 45 minutos antes do início das refeições.
Insulina pré-misturada análoga NovoMix® 30 Humalog Mix® 25 HumalogMix® 50)	O número indica o percentual de ultrarrápida na mistura, o restante tem perfil de ação compatível com insulina N	Insulina ultrarrápida e insulina N (de acordo com a proporção do produto: 25, 30 ou 50% da dose de ultrarrápida)	Insulina ultrarrápida e insulina N (de acordo com a proporção do produto: 25, 30 ou 50% da dose de ultrarrápida)	Aplicada junto a uma ou mais refeições ao dia. Deve ser injetada de 0 a 15 minutos antes do início das refeições.

Perfil de ação das diferentes insulinas

Perfis de ação das diferentes insulinas e análogos de insulina



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>.

Figura 1 - Farmacocinética das insulinas aplicadas no subcutâneo¹⁹.

Biossimilares de insulina

- “Genérico” dos análogos de insulina – processo de síntese é elaborado e altamente tecnológico, e até detalhes de seu envase são eventualmente determinantes de sua atividade farmacêutica e de sua imunogenicidade;
- Produtos recentes, introdução no mercado brasileiro a partir de dezembro de 2017;
- Primeiro biossimilar a entrar no mercado será o da insulina glargine.

Esquemas de insulinização no DM2

1. Insulina basal + ADO

- Método mais comum, simples e eficaz para iniciar a insulinização
- Dose inicial 0,2 a 0,3 UI/kg/dia (15 a 20 UI/d)
- Prescrita à noite
- A titulação da dose deve ser feita com base na monitorização glicêmica de jejum, ajustando-se 2 a 3 UI a cada 2 a 3 dias, até atingir a meta para a glicemia de jejum.
- Opcionalmente pode-se ajustar a dose aumentando 1U de insulina por dia se a glicemia de jejum estiver acima da meta.
- Obs: Neste esquema a sulfoniluréia pode ser mantida ou sua dose reduzida ou até mesmo retirada.

Esquemas de insulinização no DM2

2. Insulina basal-plus com ou sem ADO

Envolve a adição de uma ou mais doses de insulina prandial ao esquema anterior

Representa um passo em direção à insulinização plena

A escolha da refeição que receberá a dose prandial baseia-se na respectiva amplitude da variação glicêmica, avaliada por automonitorização

Insulina regular: 30 minutos antes da refeição

Análogos de ação rápida: imediatamente antes da refeição

Esquemas de insulinização no DM2

3. Insulina basal-bolus

- Uma dose de insulina de ação longa ou ultralonga + três ou quatro doses de insulina de ação curta ou rápida por dia

OU

- Duas ou três doses de insulina NPH no lugar do análogo de ação longa

OU

Três doses por dia de insulinas bifásicas 70/30 ou 75/25 às refeições

Esquema prático simplificado de insulinização para implantação por clínicos não endocrinologistas

Etapa 1: dose única diária de insulina NPH ou análogo de longa ação

- Dose inicial: 10 U ao deitar.
- Opcionalmente: 0,2 U/kg peso corporal
- Correção da dose: aumentar 01 U por dia até que a glicemia de jejum esteja ao redor de 100 mg/dl ou aumentar 02 unidades se a média de glicemia de jejum de 03 dias consecutivos não for atingida
- A CORREÇÃO É REALIZADA PELO PRÓPRIO PACIENTE.

Etapa 2: duas doses de insulina NPH



Insulin titration every 2–3 days to reach glycemic goal:

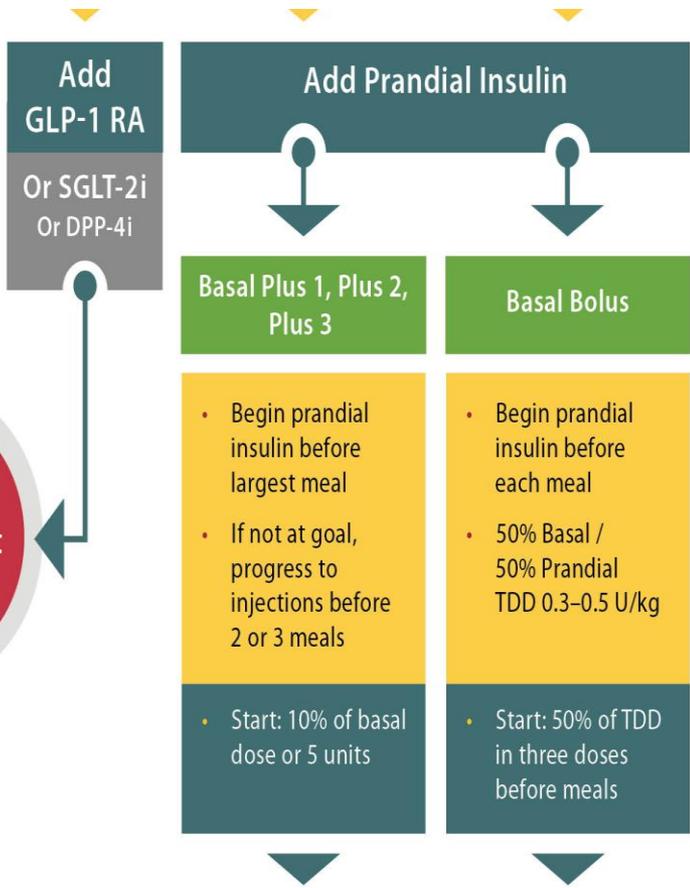
- Fixed regimen: Increase TDD by 2 U
- Adjustable regimen:
 - **FBG** > 180 mg/dL: add 20% of TDD
 - **FBG** 140–180 mg/dL: add 10% of TDD
 - **FBG** 110–139 mg/dL: add 1 unit
- If hypoglycemia, reduce TDD by:
 - **BG** < 70 mg/dL: 10% – 20%
 - **BG** < 40 mg/dL: 20% – 40%

Consider discontinuing or reducing sulfonylurea after starting basal insulin (basal analogs preferred to NPH)

***Glycemic Goal:**

- <7% for most patients with T2D; fasting and premeal BG < 110 mg/dL; absence of hypoglycemia
- A1C and FBG targets may be adjusted based on patient's

Glycemic Control Not at Goal*



Insulin titration every 2–3 days to reach glycemic goal:

- Increase prandial dose by 10% or 1-2 units if 2-h postprandial or next premeal glucose consistently > 140 mg/dL
- If hypoglycemia, reduce TDD basal and/or prandial insulin by:
 - BG consistently < 70 mg/dL: 10% - 20%

Conclusão

- O diabético que esteja usando duas ou três agentes hipoglicemiantes orais e não estiver com a hemoglobina glicada na meta, a introdução de insulina deve ser instituída imediatamente
- O retardo na prescrição de insulina pode levar ao surgimento de complicações micro e macrovasculares relacionadas ao diabetes
- A capacitação na prescrição de insulina pelo médico da UBS é fundamental para o Brasil aumentar o número de diabéticos com bom controle metabólico, visto que cerca de 70% dos nossos diabéticos não são tratados pelo especialista

MUITO OBRIGADO
ptfreitas@yahoo.com.br

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Standards of Medical Care in Diabetes 2017. Diabetes Care, jan 2017, supplement 1, 1-142
2. CONSENSUS STATEMENT BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY ON THE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM – *2017 EXECUTIVE SUMMARY*; Garber et al, Endocrine Practice Vol 23 No. 2 February 2017, 207-38
3. Pimazoni et al, Posicionamento Oficial SBD nº 02/2017, CONDUTA TERAPÊUTICA NO DIABETES TIPO 2: ALGORITMO SBD 2017, disponível em <http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/POSICIONAMENTO-OFICIAL-SBD-02-2017-ALGORITMO-SBD-2017.pdf>, 1-36
4. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes*. 1995 Nov;44(11):1249-58.
5. VIGITEL BRASIL 2016. Hábitos dos brasileiros impactam no crescimento da obesidade e aumenta prevalência de diabetes e hipertensão. Disponível em <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/abril/17/Vigitel.pdf>

Perguntas e respostas