Posicionamento Oficial SBD nº 02/2015

CONDUTA TERAPÊUTICA NO DIABETES TIPO 2: ALGORITMO SBD 2015

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

- 10 -

MÓDULO 3

ALGORITMO SBD 2015 PARA O TRATAMENTO DO DIABETES

- 14 -

MÓDULO 4

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

- 22 -

MÓDULO 5

ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA PARA INSULINIZAÇÃO NO DIABETES TIPO 2

- 26 -

MÓDULO 6

RESUMO DAS RECOMENDAÇÕES SOBRE O USO DE ESTATINAS EM PESSOAS COM DIABETES

- 31 -

MÓDULO 7

RESUMO DAS INDICAÇÕES E CONSIDERAÇÕES SOBRE A CIRURGIA METABÓLICA NO TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2

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-2015 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, maio de 2015.

DR. WALTER J. MINICUCCI
Presidente da Sociedade Brasileira de Diabetes

Conduta Terapêutica no Diabetes Tipo 2:
Algoritmo SBD 2015

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. 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. Domingos Augusto Malerbi
CRM-SP 22.199
Doutor em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP

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. 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. 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

Dr. Marcello Casaccia Bertoluci
CRM-RS 13.266
Professor-associado da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Departamento de Medicina Interna. Professor Permanente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da UFRGS. Coordenador do Departamento de Doenças Cardiovasculares da Sociedade Brasileira de Diabetes

Dr. Marcos Tambascia
CRM-SP 18.198
Professor de Endocrinologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP

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)

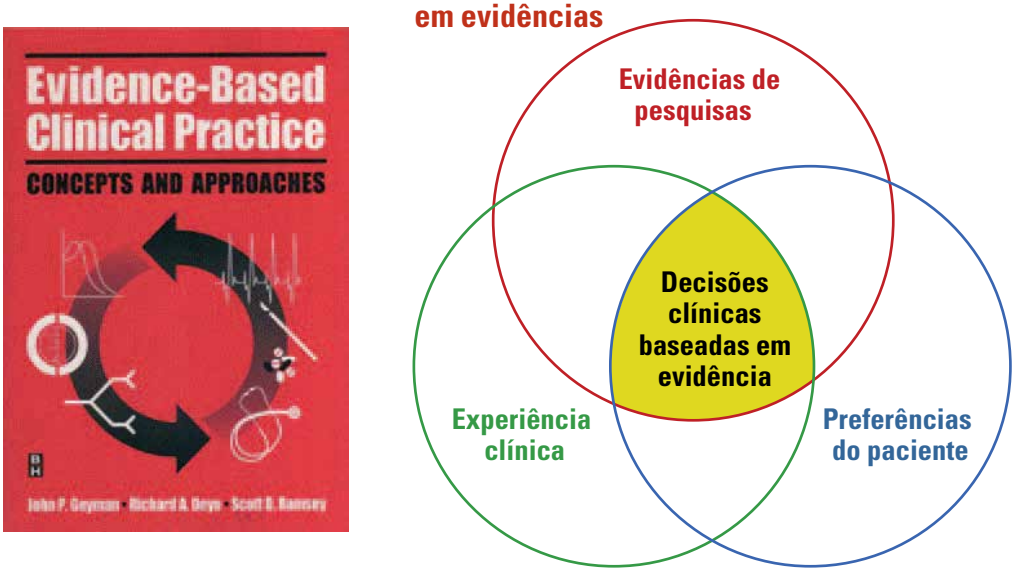
Dr. Walter J. Minicucci
CRM-SP 20.820
Médico Assistente da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas – UNICAMP. Presidente da Sociedade Brasileira de Diabetes

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.

Figura 1. Os três componentes essenciais da medicina baseada em evidências



Adaptado de: "Evidence-Based Clinical Practice". John P. Geyman et al. Butterworth Heinemann, 2000.

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 2015, estão resumidos na **tabela 1**:[3]

Tabela 1. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA O DIABETES

Critérios	Comentários
A1C ≥6,5% = ou =	O teste deve ser realizado através de método rastreável ao método do DCCT e devidamente certificado pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (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 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.
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.	
Adaptado de: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2015. Diabetes Care. 2015;38(Suppl 1):54:S1-S94. DOI: 10.2337/dc15-S003.	

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]

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.	
Adaptado de: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2015. Diabetes Care. 2015;38(Suppl 1):54:S1-S94. DOI: 10.2337/dc15-S003.	

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]

•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 2015 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.**

Tabela 3. METAS LABORATORIAIS PARA O TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2

Parâmetro	Metas laboratoriais	
	Metas terapêuticas	Níveis toleráveis
hemoglobina glicada	• 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: • duração do diabetes. • idade/expectativa de vida. • comorbidades. • doença cardiovascular. • complicações microvasculares. • hipoglicemia não percebida.
glicemia de jejum glicemia pré-prandial glicemia pós-prandial	<100 mg/dL. <100 mg/dL. <160 mg/dL.	<130 mg/dL. <130 mg/dL. <180 mg/dL.

Adaptado de: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2015. Diabetes Care. 2015;38(Suppl 1):54:S1-S94. DOI: 10.2337/dc15-S003.

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 2014-2015.[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 de 3 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 2015 da SBD propõe que o intervalo para reavaliação da conduta terapêutica possa variar de 1 a 3 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 2015 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, 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 2015 da SBD.

Tabela 4. ALGORITMO PARA O TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2 ATUALIZAÇÃO 2015

ETAPA 1: CONDUTA INICIAL CONFORME A CONDIÇÃO CLÍNICA ATUAL E O PESO DO PACIENTE			
Manifestações leves + A1C <7,5%	Manifestações moderadas + A1C >7,5% e <9,0%	Manifestações severas + A1C >9,0%	Hospitalização se glicemia >300 mg/dL
↓	↓	↓	↓
• glicemia <200 mg/dL + • sintomas leves ou ausentes + • ausência de outras doenças agudas concomitantes	• glicemia entre 200 e 299 mg/dL + • ausência de critérios para manifestação grave	• glicemia >300 mg/dL = Ou = • perda significante de peso = Ou = • sintomas graves e significantes	Nas seguintes condições: • 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 anti-hiperglicemiante	insulinoterapia parcial ou intensiva, conforme o caso	após a alta: iniciar a terapia ambulatorial conforme estas recomendações
PRIMEIRO RETORNO APÓS 1 A 3 MESES, DEPENDENDO DAS CONDIÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS DO PACIENTE: INDIVIDUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO 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.			

ETAPA 2: ADICIONAR OU MODIFICAR SEGUNDO AGENTE CONFORME O NÍVEL DE A1C E O PESO DO PACIENTE
Com base nesses parâmetros, adicionar ou modificar o segundo agente anti-hiperglicemiante 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 GLP-1 = ou = INIBIDORES SGLT2.
SEGUNDO RETORNO APÓS 1 A 3 MESES, DEPENDENDO DAS CONDIÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS DO PACIENTE: INDIVIDUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO 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.

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, 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.

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 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]

IMPORTANTE

O Algoritmo SBD 2015 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 macrovascular (Nível de Evidência 1+), impactando também o grau de risco das seguintes complicações (Nível de Evidência 2+)":

- 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.

Adaptado de: International Diabetes Federation. Guideline for Management of Postmeal Glucose. Disponível em: http://www.idf.org/webdata/docs/Guideline_PMG_final.pdf. Acesso em 28 de janeiro de 2015.

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 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.[11] **(Figura 2)**

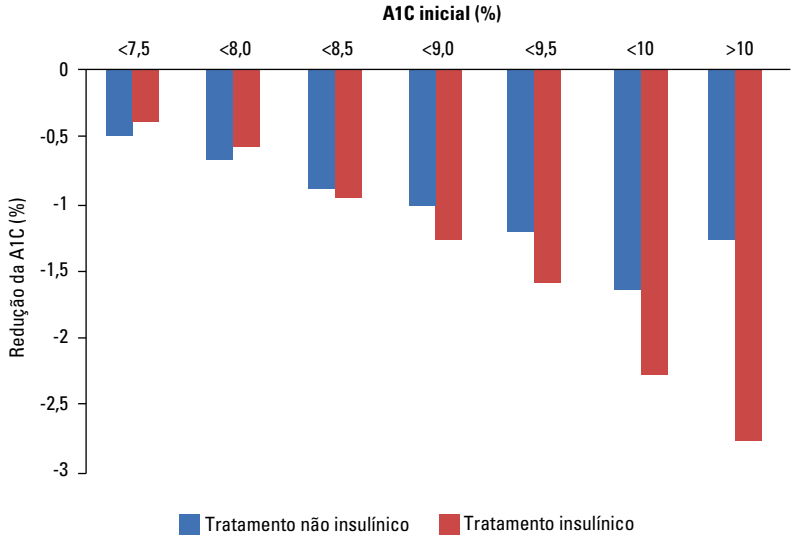
• Resumo dos perfis terapêuticos dos fármacos utilizados no tratamento do diabetes tipo 2

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

Fármaco utilizado	Alteração média na A1C (%)
Insulina bifásica	-1,40
Inibidores do SGLT2 (gliflozinas)	-1,40
Insulina basal	-1,28
Insulina basal-*bolus*	-1,22
Metformina	-1,21
Agonistas do receptor de GLP-1	-1,12
Insulina prandial	-1,08
Glitazonas	-0,96
Sulfonilureias	-0,77
Inibidores da DPP-IV	-0,74
Inibidores da alfa-glicosidase	-0,72
Glinidas	-0,64

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

Figura 2. Eficácia do tratamento insulínico *vs.* tratamento não insulínico, conforme o nível da A1C inicial



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

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
• Inibidores da SGLT2: - dapagliflozina (Forxiga®), - empagliflozina (Jardiance®), - canagliflozina (Invokana®)	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.
• acarbose (Glucobay®, Aglucose®)	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.

Tabela continua na página seguinte.

• metformina (Glifage®, outros)	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.
• pioglitazona (Actos®, Piotaz®, Pioglit® e Stanglit®)	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.
• sulfonilureias - clorpropamida (Diabinese®) - gliclazida (Diamicron MR®) - glibenclamida (Daonil®) - glimepirida (Amaryl®) - outros	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]
• glinidas - repaglinida (Posprand®, Prandin®) - nateglinida (Starlix®)	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.
• incretinomiméticos: √ inibidores da DPP-IV - vildagliptina (Galvus®) - sitagliptina (Januvia®) - saxagliptina (Onglyza®) - linagliptina (Trayenta®) - alogliptina (Nesina®) √ agonistas do receptor de GLP1: - exenatida (Byetta®) - liraglutida (Victoza®) - lixisenatida (Lyxumia®)	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. Potencial médio de redução da A1C (0,5-0,8%, dependendo do valor basal de A1C). Não causam hipoglicemia. Intolerância gastrointestinal. Perda de peso. Retardo no esvaziamento gástrico observado principalmente com os agonistas do receptor do GLP-1 de curta ação. Os inibidores da DPP-IV são para uso oral e os agonistas do receptor de GLP-1 são injetáveis.

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 anti-hiperglicemiantes 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 ANTI-HIPERGLICEMIANTES 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 de liberação normal). Dosagem: 50 mg de sitagliptina + 500, 850 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 ou 1.000 mg de metformina XR, 2 comprimidos 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, 850 ou 1.000 mg de metformina.
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.

Tabela continua na página seguinte.

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: 2,5/500 mg; 2,5/850 mg e 2,5/1.000 mg.
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.			

A **tabela 8** mostra a relação dos fármacos já aprovados pela ANVISA e que deverão ser lançados no mercado brasileiro até dezembro de 2015.

Tabela 8. NOVOS FÁRMACOS JÁ REGISTRADOS E LANÇADOS NO BRASIL OU COM LANÇAMENTO PREVISTO ATÉ DEZEMBRO DE 2015

DENOMINAÇÃO QUÍMICA	MARCA COMERCIAL	CLASSE TERAPÊUTICA
glimepirida + metformina XR	Amaryl® Met XR (Sanofi)	Sulfonilureia + metformina de liberação prolongada. Apresentações: Comprimidos com 1 mg de glimepirida + 500 mg de metformina de liberação prolongada; 2 mg de glimepirida + 850 mg de metformina e 2 mg de glimepirida + 1.000 mg de metformina de liberação prolongada.

- **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;

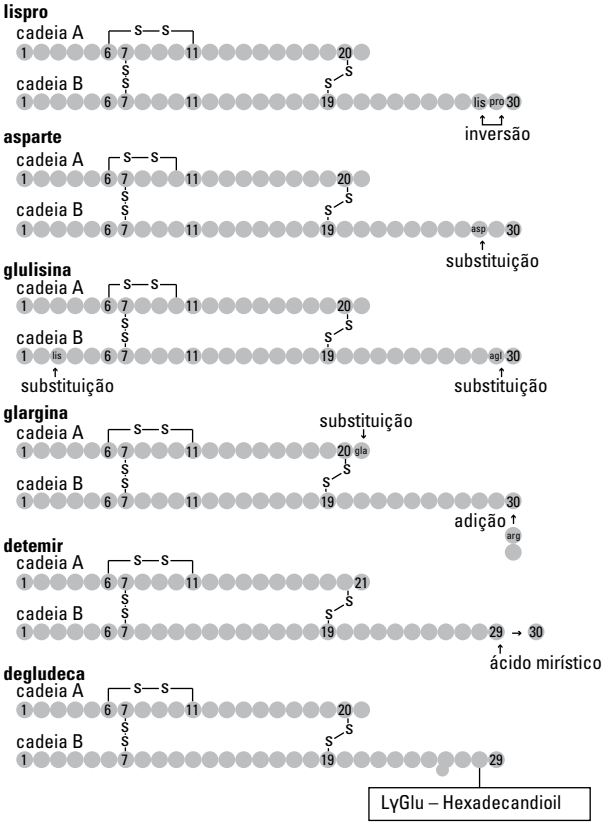
2) insulinas humanas em pré-mistura;

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]

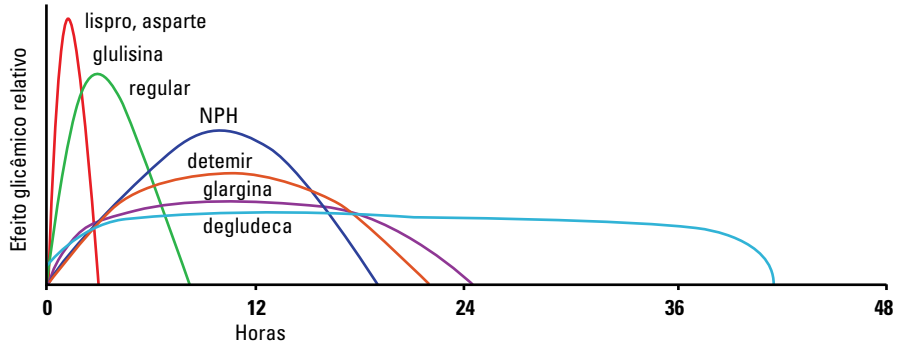
Figura 3 - Alterações na molécula de insulina humana para a produção de análogos de insulina



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

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

Figura 4 – 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.

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

Tabela 9. PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS 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 ultra-longa		
degludeca (Tresiba®)	21-41 min	Não apresenta	42 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
	Pré-misturas/ bifásicas		
70% NPH+30% R (Humulin® 70/30)	0,5-1 h	3-8 h (duplo)	10-16 h
75% NPL+25% lispro (Humalog® Mix 25)	5-15 min	1-6 h (duplo)	10-16 h
50% NPL+50% lispro (Humalog® Mix 50)	5-15 min	1-6 h (duplo)	10-16 h
70% NPA+30% asparte (NovoMix® 70/30)	5-15 min	1-6 h (duplo)	10-16 h

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

Adaptado de: Hahr AJ eng 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.

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 10**.

Tabela 10. 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.

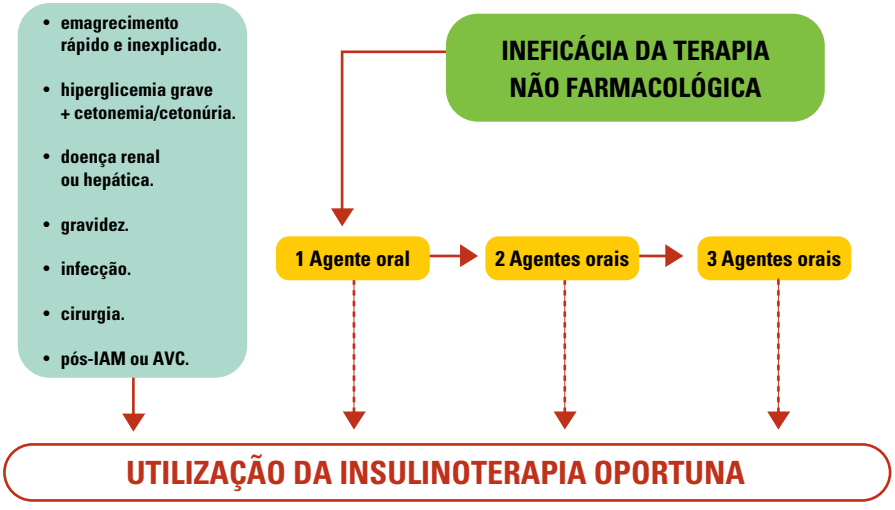
MÓDULO 5

ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA PARA INSULINIZAÇÃO NO DIABETES TIPO 2

Quando a combinação de drogas orais com ou sem agonistas do receptor do 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.[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**.

Figura 5. Esquema didático. A insulinização pode ser necessária a qualquer momento durante a evolução do DM2. Algumas condições clínicas exigem insulinoterapia imediata



Elaborado pelos autores.

• *Etapas no processo de insulinização no DM2*

De uma forma didática, o processo de insulinização pode ser resumido na seguinte sequência de etapas **(Tabela 11)**:

Tabela 11. RESUMO DE ETAPAS E OPÇÕES PARA TRATAMENTO INSULÍNICO NO DM2

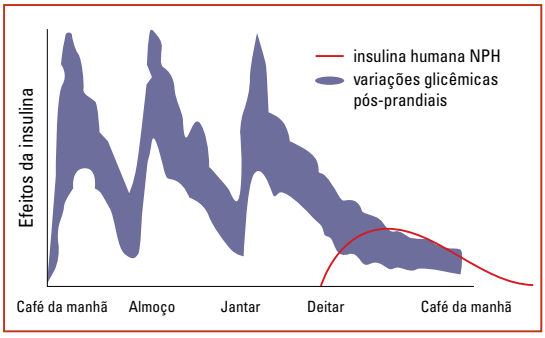
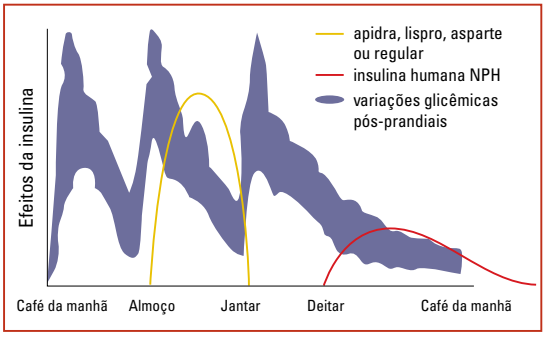
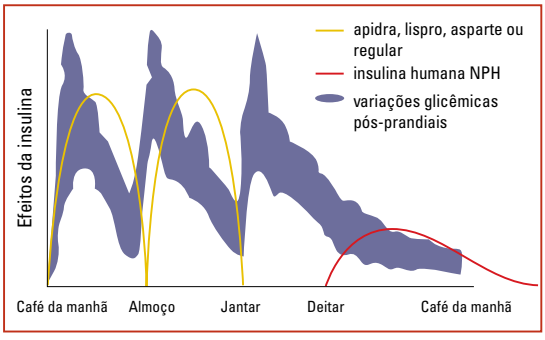
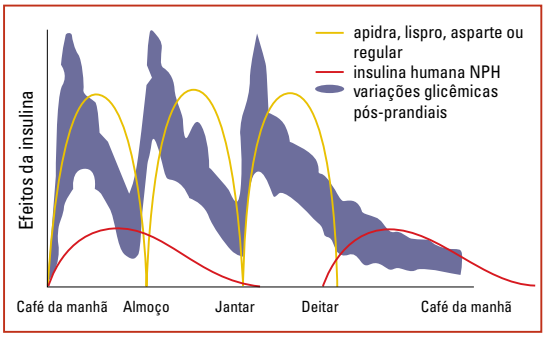
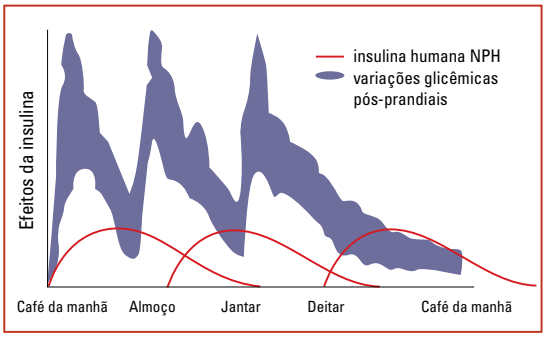
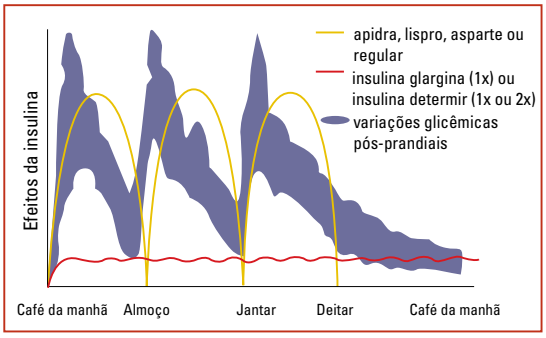
	ETAPA 1 Dose única de insulina humana NPH ou de análogos de insulina de longa duração (glargina ou detemir) ou de ultra-longa (degludeca) ao deitar, associada a agentes orais. A dose noturna de insulina visa reduzir a produção hepática de glicose e, assim, melhorar a glicemia, principalmente a de jejum. Dose inicial sugerida: 10 UI ou 0,2 UI/Kg. A titulação deve ser feita pela glicemia 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 ou pré-mistura.
	ETAPA 4 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.[14,15] Também podem ser usados os análogos de longa duração (glargina ou detemir) ou de ultra-longa duração (degludeca).

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 insulina de duração ultra-longa (degludeca) também pode ser usada como insulina basal. 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 9** do Módulo 4.

MÓDULO 6

RESUMO DAS RECOMENDAÇÕES SOBRE O USO DE ESTATINAS EM PESSOAS COM DIABETES

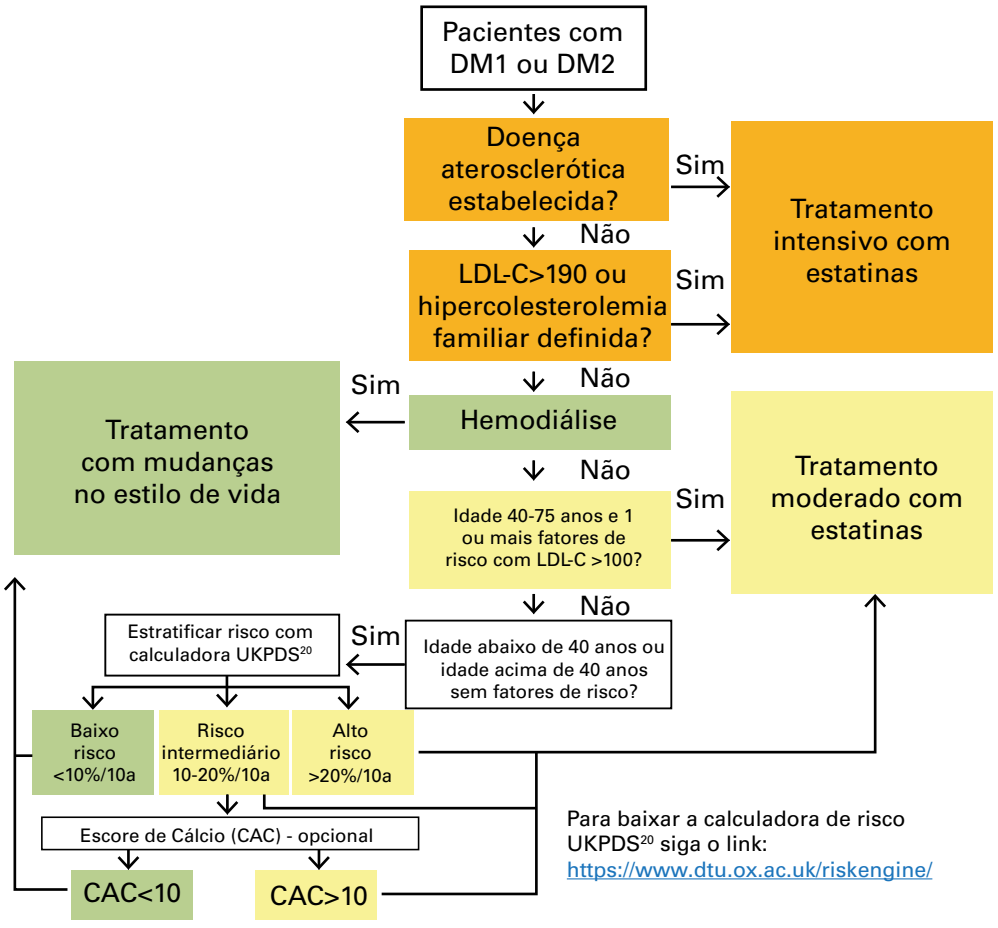
Um dos grandes debates atuais sobre a prevenção e o tratamento de complicações cardiovasculares em pacientes com diabetes refere-se à decisão terapêutica de prescrever ou não estatinas para o controle do colesterol. A decisão de iniciar ou não o tratamento com estatinas baseia-se tradicionalmente nos níveis de colesterol-LDL apresentados pelo paciente. Em novembro de 2013, as diretrizes do *American College of Cardiology* (ACC) e da *American Heart Association* (AHA) sugeriram uma nova abordagem desse processo decisório, baseada não mais em metas terapêuticas de colesterol-LDL, e sim no cálculo do risco cardiovascular apresentado individualmente pelo paciente e efetuado por meio de uma calculadora de risco.[18]

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) publicou, em junho de 2014, seu Posicionamento Oficial, com o título de *Diabetes and Cardiovascular Disease: from Evidence to Clinical Practice – Position Statement 2014 of Brazilian Diabetes Society.*[19] Esse projeto editorial contou com a participação de 23 especialistas das áreas de endocrinologia e cardiologia e procurou definir recomendações que estivessem em concordância com as melhores evidências disponíveis até então sobre diabetes e doença cardiovascular.

A abordagem sugerida pela SBD se restringe ao uso de estatinas em pacientes com diabetes e adota um fluxograma decisório **(Figura 6)** que se baseia na presença ou na ausência de doença aterosclerótica estabelecida **(Tabela 12)** e/ou de fatores de risco **(Tabela 13)**, além da idade. Nos pacientes com diabetes e doença aterosclerótica definida, a indicação de tratamento intensivo com estatinas está bem estabelecida e não há necessidade de estratificação de risco, uma vez que todos os pacientes devem receber essa modalidade de tratamento. Nos pacientes com diabetes sem doença aterosclerótica definida, a presença de fatores de risco é importante e indica tratamento moderado, sem necessidade de calcular o risco cardiovascular de outra forma porque também há evidências suficientes para indicar o tratamento nesse grupo de pacientes.

O cálculo de risco cardiovascular passa a ser necessário nos pacientes com menos de 40 anos de idade que tenham fatores de risco **(Figura 7)** e nos que têm mais de 40 anos, sem fatores de risco. A SBD recomenda a determinação do risco pelo uso da calculadora UKPDS-*Risk Engine* v2.0.[20] A calculadora usa parâmetros clínicos e laboratoriais simples e classifica os pacientes em baixo risco (<10%), risco intermediário (10%-20%) e alto risco (>20%) pelo desfecho de doença arterial coronariana (DAC) em dez anos. **(Figura 7)** Os pacientes de baixo risco podem ser tratados apenas com medidas de mudança de estilo de vida, sem estatinas, porém seu risco deve ser recalculado anualmente. Os pacientes de risco intermediário e os de alto risco devem iniciar tratamento moderado. A **tabela 13** relaciona alguns fatores de risco que podem influenciar a decisão de tratamento. A calculadora pode ser baixada gratuitamente pelo site: https://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/.

Figura 6. Algoritmo da SBD sobre o uso de estatinas em pessoas com diabetes



Elaborado pelos autores.

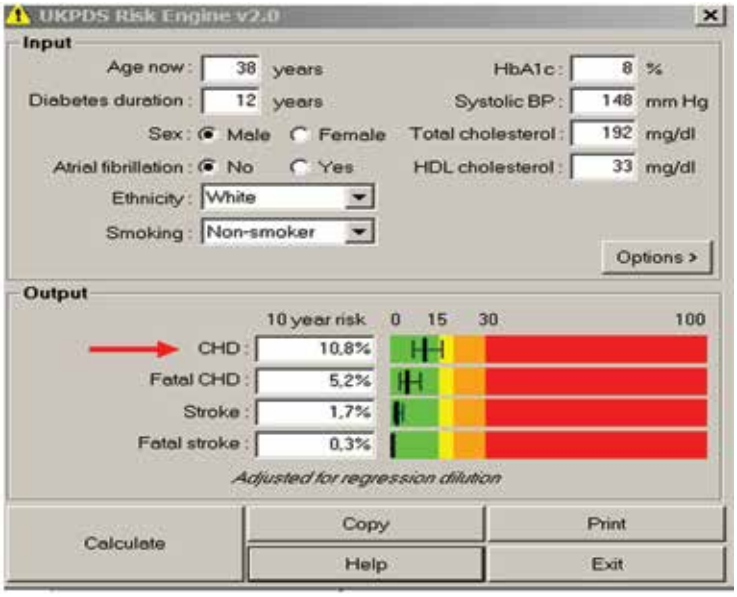
Tabela 12. DOENÇA ATEROSCLERÓTICA ESTABELECIDA

1.	Infarto agudo do miocárdio.
2.	Síndrome isquêmica aguda.
3.	Revascularização miocárdica.
4.	Acidente vascular cerebral.
5.	Placa em artéria carótida.
6.	Estenose aterosclerótica de artérias renais.
7.	Doença arterial periférica.
8.	Aneurisma de aorta (aterosclerótico).

Tabela 13. FATORES DE RISCO

•	Aumento da albuminúria.
•	Retinopatia diabética ou fotocoagulação prévia.
•	Tabagismo.
•	Hipertensão arterial (HA>140/90 mmHg).
•	Tratamento atual para hipertensão arterial.
•	HDL-C<40 mg/dL (homens) ou <50 mg/dL (mulheres).
•	História familiar de doença arterial coronariana precoce: - pai/irmão <55 anos ou mãe/irmã <65 anos.

Figura 7. Calculadora UKPDS-RE: após preencher as informações solicitadas no quadro de "input", basta clicar no botão "Calculate" para que a calculadora mostre os riscos, em dez anos, de ocorrência de doença coronariana, doença coronariana fatal, acidente vascular cerebral e acidente vascular cerebral fatal[20] (utilizar como referência a lacuna correspondente à CHD)



Adaptado de: The Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism. Diabetes Trials Unit. UKPDS Risk Engine. Disponível em: https://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/.

Como a categoria de risco intermediário apresenta potencial de falha nas mulheres, a SBD sugere, adicionalmente, a determinação do escore de cálcio (CAC) para reclassificação de pacientes de risco intermediário (se

disponível). Quando o valor do CAC é maior que 10, fica caracterizada a necessidade de tratamento moderado com estatinas. Os pacientes com CAC <10 poderão ser mantidos apenas com medidas de mudança de estilo de vida.

Certas situações especiais são previstas: os pacientes com hipercolesterolemia familiar, mesmo jovens, devem fazer tratamento intensivo. Os pacientes em hemodiálise não parecem obter benefício ao iniciar tratamento com estatinas, embora os pacientes com insuficiência renal crônica que não estejam em diálise devam ser tratados. Deve-se tomar cuidado especial com os pacientes maiores de 75 anos, pois o risco de miosite é maior, especialmente com doses altas de estatinas.

• Tratamento intensivo e tratamento moderado

O conceito de tratamento intensivo ou moderado foi criado para tornar mais prática a decisão sobre o uso de estatinas. É importante lembrar que a relação entre redução de colesterol e redução de risco cardiovascular é proporcional, ou seja, a cada 39 mg/dL de LDL-C reduzido, o risco de eventos cardiovasculares cai aproximadamente 21% em todos os pacientes. Dessa forma, quanto maior a redução do colesterol, maior a redução do risco. Essa proporção se mantém independentemente do nível de colesterol basal. Assim, não há limite ideal de colesterol nem metas absolutas a seguir. Não há, até o momento, base científica para afirmar que determinada meta é superior a outra. Os estudos mostram que é mais importante saber quanto o colesterol se reduziu do que propriamente o nível que se atingiu.

Na prática, isso é importante porque a redução do LDL-C é limitada pela potência do tratamento com estatinas. **(Tabela 14)** Um exemplo: no caso de um suposto paciente diabético com doença coronariana e LDL-C inicial de 200 mg/dL, se fôssemos seguir a diretriz antiga teríamos de atingir a meta absoluta de LDL-C de 70 mg/dL para que o tratamento fosse considerado bem-sucedido. Essa redução corresponderia à obtenção de queda de 65% do LDL-C para chegar a 70 mg/dL.

O problema é que, mesmo com as estatinas mais potentes atualmente disponíveis, haveria muita dificuldade de atingir essa meta e de mantê-la, nesse caso, com alta taxa de falha de tratamento. Se utilizarmos como meta a redução de 50% de LDL-C, teremos um objetivo mais realista, pois 50% é, de fato, o efeito que as estatinas conseguem atingir de forma geral. Na situação hipotética oposta, um paciente com doença cardiovascular estabelecida e nível de LDL-C de 120 mg/dL teria de reduzir o LDL-C, pelos critérios antigos, para atingir a meta de 70 mg/dL, o que corresponde a uma queda relativa de 42%. Nesse caso, diminuir o LDL-C apenas 42% seria abrir mão do benefício cardiovascular adicional, pois se reduziria o risco cardiovascular apenas 27%, ao passo que, na tentativa de redução de 50% (atingindo-se, no caso, 60 mg/dL de LDL-C), se promoveria uma redução de risco de 32%, bem maior, portanto, aproveitando-se o benefício máximo do tratamento.

Assim, convencionou-se chamar de "moderado" o tratamento capaz de reduzir o LDL-C de 30% a 50%, enquanto se denomina de "intensivo" o tratamento capaz de uma redução superior a 50%. *A priori*, não há um tipo específico de estatina que configure tratamento moderado ou intensivo. Desde que sejam atingidos os critérios de redução acima descritos, qualquer estatina poderia ser usada. Na prática, entretanto, pelo observado nos estudos disponíveis, a média de redução de LDL-C dependerá muito do tipo e da dose de estatina utilizados. Em geral, as estatinas mais potentes, como a atorvastatina e a rosuvastatina em doses altas, têm maior probabilidade de obter sucesso no tratamento intensivo. É importante então que se avalie periodicamente a adesão do paciente à medicação e à implementação das medidas de estilo de vida, determinando-se, também periodicamente, o LDL-C. Esse intervalo deve ser individualizado de acordo com o perfil do paciente. A **tabela 14** mostra as doses das diferentes estatinas no tratamento moderado ou intensivo da hipercolesterolemia.

Tabela 14. DOSES DAS DIFERENTES ESTATINAS PARA TRATAMENTO MODERADO OU INTENSIVO DA HIPERCOLESTEROLEMIA

Nome genérico	Nome comercial	Moderado (mg)	Intensivo (mg)	
atorvastatina	Lípitor®, Citalor®, Corastorva®, Atorless®, Volunta®, Lipistat®, Vast®	10-20	40-80	genéricos
fluvastatina	Lescol® XL, Fluvastat®	40-80	–	
pitavastatina	Livalo®	2-4	–	
pravastatina	Pravacol®, Mevalutin®, Colevacol®	40-80	–	genéricos
rosuvastatina	Crestor®, Rosulib®, Rosucor®, Rusovas®, Vivacor®, Trezor®, Zinpass®, Rostatin®, Plenance®, Rosustatin®	5-10	20	genéricos
sinvastatina	Zocor®, Clinfar®, Sinvastacor®, Sinvalip®, Sinvascor®, Vaslip® e sinvastatinas genéricas	20-40	–	genéricos

Esta é uma relação apenas parcial das opções farmacológicas disponíveis no Brasil.
A simples menção desses agentes farmacológicos não implica recomendação dos editores.

MÓDULO 7

RESUMO DAS INDICAÇÕES E CONSIDERAÇÕES SOBRE A CIRURGIA METABÓLICA NO TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2

O diabetes tipo 2 pode ser considerado uma doença reversível, e a cirurgia bariátrica já confirmou claramente seus efeitos benéficos sobre a remissão do DM2. A cirurgia metabólica, mais conhecida como bariátrica, contribui para a melhora da função da célula beta em pacientes com IMC >35 kg/m^2. Ressalte-se que, apesar de reversível, não podemos falar em cura do DM2 com a cirurgia bariátrica.

A intervenção cirúrgica promove um impacto favorável no controle glicêmico de muitos pacientes com DM2, mas não em todos. Os pacientes diabéticos com IMC ≥30 e <35 kg/m^2 podem ser considerados em relação à cirurgia bariátrica, uma vez que existem dados baseados em evidências sobre os benefícios dessa intervenção em termos de remissão ou melhora do diabetes.[21]

A Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica defende a indicação dessa intervenção cirúrgica com base no IMC do paciente[22] conforme os níveis indicados na **tabela 15**.

Tabela 15. CÁLCULO DO IMC PARA INDICAÇÃO DE CIRURGIA BARIÁTRICA[22]

Faixa de IMC	Classificação	Comorbidade
Até 18,5	Baixo peso	–
18,6 a 24,9	Normal	–
25 a 29,9	Sobrepeso	Aumentada
30 a 34,9	Obesidade classe I	Moderada
35 a 39,9	Obesidade classe II	Grave
Acima de 40	Obesidade classe III	Muito grave

Segundo a *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE), o tratamento cirúrgico do DM2 pode ser considerado para:[23]

- Pacientes com IMC ≥40 kg/m^2 sem outros problemas médicos coexistentes e aqueles em cujo caso a cirurgia metabólica não esteja associada a risco excessivo.
- Pacientes com IMC ≥35 kg/m^2 que apresentam uma ou mais comorbidades relacionadas à obesidade grave, tais como DM2, hipertensão, hiperlipidemia etc.
- Pacientes que apresentam IMC de 30 kg/m^2 a 34,9 kg/m^2, com diabetes ou síndrome metabólica (evidência ainda limitada).

A melhora cirurgicamente induzida do DM2 pode ser considerada efetiva quando:[21]

- A dose de insulina no pós-operatório for ≤25% da dose utilizada no pré-operatório.
- As doses dos anti-hiperglicemiantes orais forem ≤50% das doses utilizadas no pré-operatório.
- A redução dos níveis de A1C for maior que 0,5% no período de três meses após a intervenção cirúrgica ou quando a A1C atingir <7%. Levar em conta que estudos de longo prazo ainda não estão disponíveis.

É preciso salientar que a cirurgia metabólica é contraindicada nas seguintes circunstâncias:[21]

- Ausência de um período de controle médico pré-operatório identificável.
- Pacientes incapazes de aderir a um seguimento médico prolongado.
- Presença de distúrbios psicóticos não estabilizados, depressão grave, distúrbios de personalidade e dietéticos, a menos que o paciente seja especificamente liberado por psiquiatra experiente em obesidade.
- Abuso de álcool e/ou dependência de drogas.
- Pacientes incapazes de cuidar de si mesmos e que não dispõem de apoio familiar ou social adequado.

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 - 2015. *Diabetes Care.* 2015;38(Suppl 1):54:S1-S94. DOI: 10.2337/dc15-S003.

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 2014 – 2015. São Paulo – AC Farmacêutica, 2015.

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. Esposito, K. Chiodini, P. Bellastella, G. Maiorino, M. I. and Giugliano, D. 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 insulinoterapia 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.

18. American College of Cardiology / American Heart Association. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Circulation* 2014;129:S1-S45. Published online before print November 12, 2013. DOI: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.

19. Bertoluci, MC. Pimazoni-Netto, A. Pires, AC. *et al.* Diabetes and Cardiovascular Disease: from Evidence to Clinical Practice – Position Statement 2014 of Brazilian Diabetes Society. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2014,6:58: disponível em: http://www.dmsjournal.com/content/6/1/58. Acesso em 02 de janeiro de 2015. DOI: 10.1186/1758-5996-6-58.

20. The Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism. *Diabetes Trials Unit.* UKPDS Risk Engine. Disponível em: https://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/. Acesso em: 03 de março de 2015.

21. Fried, M. Yumuk, V. Oppert, JM. *et al*. Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. *Obes Facts* 2013;6:449-468. DOI: 10.1159/000355480.

22. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. Cálculo do IMC. Disponível em: www.sbcbm.org.br/wordpress/.

23. Mechanick, JI. Youdim, A. Jones, DB. *et al.* Clinical Practice Guidelines for the Perioperative Nutritional, Metabolic, and Nonsurgical Support of the Bariatric Surgery Patient – 2013. *Endocrine Practice* 2013;19(2). Disponível em: https://www.aace.com/files/publish-ahead-of-print-final-version.pdf. Acesso em: 04 de março de 2015.

© Copyright. 2015 - Direitos exclusivos da Sociedade Brasileira de Diabetes.

www.diabetes.org.br