

Posicionamento Oficial SBD

nº 02/2017

**CONDUTA TERAPÊUTICA NO
DIABETES TIPO 2:
ALGORITMO SBD 2017**

SBD
SOCIEDADE
BRASILEIRA DE
DIABETES

Índice

- 3 -

PREFÁCIO

- 5 -

MÓDULO 1

OBJETIVOS E LIMITAÇÕES DAS DIRETRIZES E CONSENSOS MÉDICOS

- 6 -

MÓDULO 2

DIAGNÓSTICO DO PRÉ-DIABETES – DIAGNÓSTICO E PREVENÇÃO DO DIABETES

- 9 -

MÓDULO 3

PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO DO CONTROLE GLICÊMICO

- 12 -

MÓDULO 4

ALGORITMO SBD 2017 PARA O TRATAMENTO DO DIABETES

- 16 -

MÓDULO 5

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

- 24 -

MÓDULO 6

ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA PARA INSULINIZAÇÃO NO DIABETES TIPO 2

- 29 -

MÓDULO 7

DISLIPIDEMIA NO PACIENTE COM DIABETES

PREFÁCIO

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

Os Posicionamentos Oficiais SBD-2017 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, fevereiro de 2017

DR. LUIZ TURATTI

Presidente da Sociedade Brasileira de Diabetes

Conduta Terapêutica no Diabetes Tipo 2:
Algoritmo SBD 2017

Coordenação Editorial

Dr. Augusto Pimazoni Netto

CRM-SP 11.970

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

Editores Médicos:

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. 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. Luiz Alberto A. Turatti

CRM-SP 82.009

Doutor em Endocrinologia pela Universidade de São Paulo – USP.
Presidente da Sociedade Brasileira de Diabetes

Dr. Marcello Casaccia Bertoluci

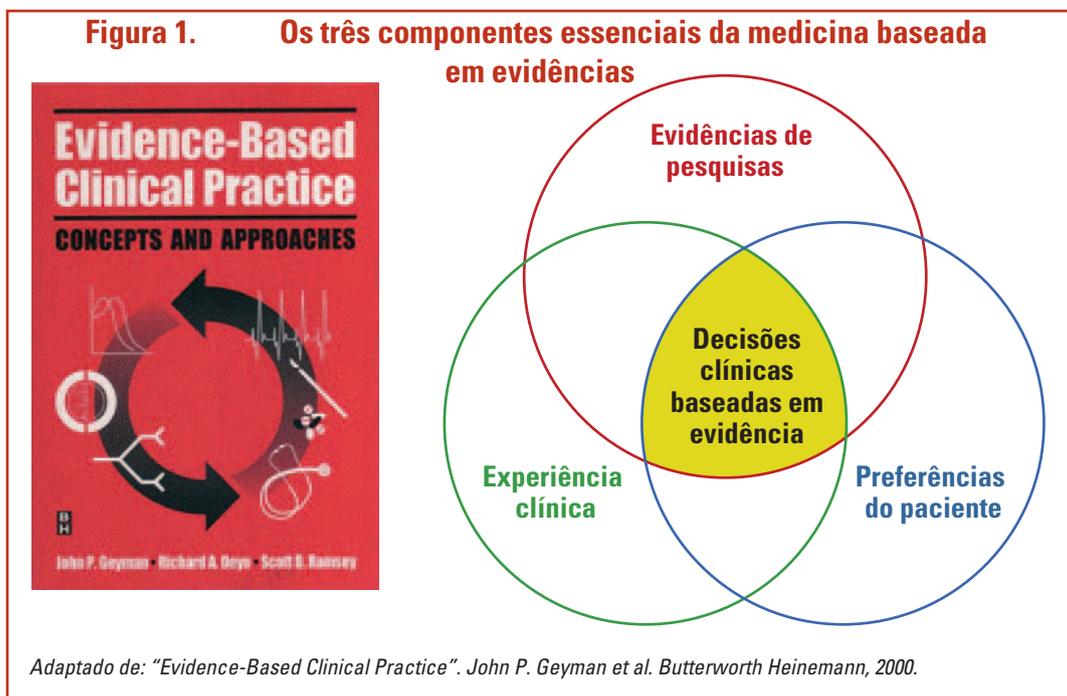
CRM-RS 13.266

Professor Associado do Departamento de Medicina Interna - Faculdade de Medicina UFRGS
Professor Permanente do Programa de Pós-Graduação em Medicina Ciências Médicas – UFRGS. Coordenador do Departamento Cardiovascular da SBD

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*, para 2017, 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 <i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i> (NGSP) (http://www.ngsp.org/certified.asp).
glicemia de jejum ≥126 mg/dL = ou =	O período de jejum deve ser definido como ausência de ingestão calórica por pelo menos 8 horas. Na ausência de hiperglicemia comprovada, os resultados devem ser confirmados com a repetição dos testes.
glicemia 2 h após sobrecarga com 75 g de glicose: ≥200 mg/dL = ou =	Em teste oral de tolerância à glicose. Esse teste deverá ser conduzido com a ingestão de uma sobrecarga de 75 g de glicose anidra, dissolvida em água, em todos os indivíduos com glicemia de jejum entre 100 mg/dL e 125 mg/dL.
glicemia ao acaso ≥200 mg/dL	Em pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia, ou em crise hiperglicêmica.
Importante: a positividade de qualquer um dos parâmetros diagnósticos descritos confirma o diagnóstico de diabetes. Na ausência de hiperglicemia comprovada, os resultados devem ser confirmados com a repetição dos testes, exceto no TTG e na hiperglicemia comprovada.	
<i>Adaptado de: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2017. Diabetes Care. 2017. Disponível em: http://professional.diabetes.org/sites/professional.diabetes.org/files/media/dc_40_s1_final.pdf. Acesso em 09 de janeiro de 2017.</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 glargina, orlistat, acarbose, da metformina e da pioglitazona na prevenção do DM2.⁶

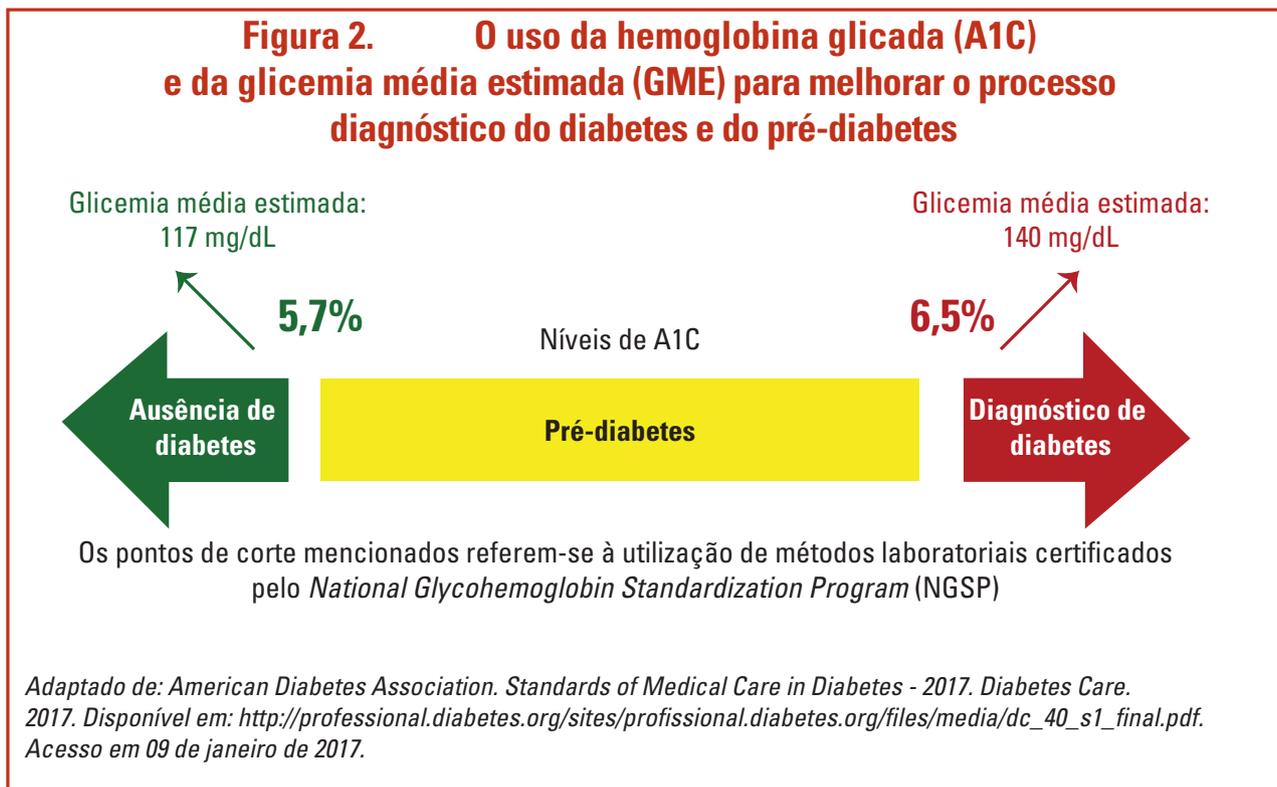
Tabela 2. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA O PRÉ-DIABETES OU RISCO AUMENTADO DE DIABETES

Crítérios	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.	
<small>Adaptado de: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2017. Diabetes Care. 2017. Disponível em: http://professional.diabetes.org/sites/professional.diabetes.org/files/media/dc_40_s1_final.pdf. Acesso em 09 de janeiro de 2017.</small>	

• **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) ou, alternativamente, acarbose ou pioglitazona, podem ser considerados, desde que não apresentem contraindicações para tais medicamentos. **(Figura 2)**



MÓDULO 3

PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO DO CONTROLE GLICÊMICO

• Metas laboratoriais para a caracterização do bom controle glicêmico

A SBD revisou as metas laboratoriais do controle glicêmico, assumindo uma posição mais flexível e individualizando o grau de controle desejável, de acordo com as características dos pacientes. A meta ideal de A1C para pessoas adultas com diabetes e na ausência de gravidez continua sendo ao redor de 7,0%. No entanto, um controle mais flexível aproximando-se de 8,5% pode ser apropriado para pacientes com menos motivação para o tratamento, maior risco de hipoglicemia, duração longa da doença, com idade mais avançada e menor expectativa de vida, presença de outras doenças, ou complicações macrovasculares.^{2,3} A **tabela 3** mostra os parâmetros tradicionais para a avaliação do controle glicêmico (hemoglobina glicada, glicemia de jejum e glicemia pós-prandial).

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

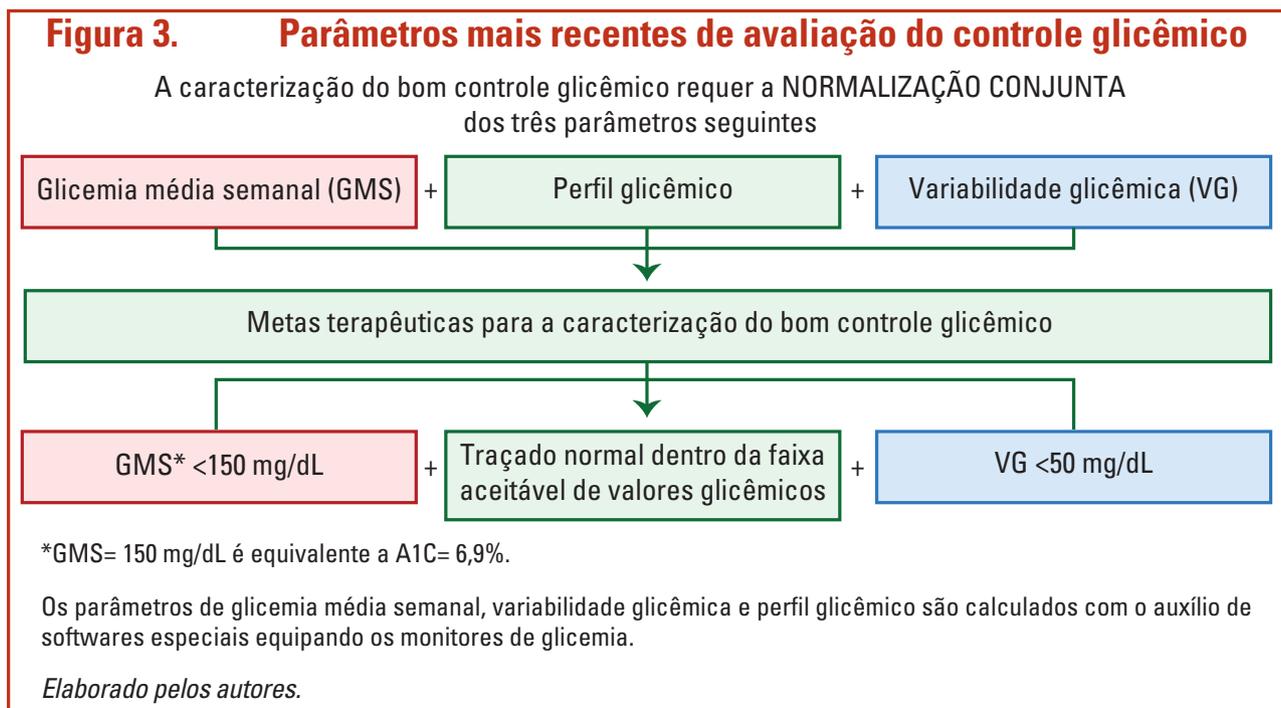
Parâmetro	Metas laboratoriais	
	Metas terapêuticas	Níveis toleráveis
hemoglobina glicada	<ul style="list-style-type: none"> • ao redor de 7% em adultos. • entre 7,5% e 8,5% em idosos, dependendo do estado de saúde. 	As metas devem ser individualizadas de acordo com: <ul style="list-style-type: none">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

Adaptado de: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2017. Diabetes Care. 2017. \ Disponível em: http://professional.diabetes.org/sites/professional.diabetes.org/files/media/dc_40_s1_final.pdf. Acesso em 09 de janeiro de 2017.

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.

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



• Recomendações para a prática correta da automonitorização no DM2

A prática da automonitorização glicêmica no diabetes tipo 2 desempenha um papel de grande importância no conjunto de ações dirigidas ao bom controle do diabetes. Com frequência, encontramos na literatura recomendações equivocadas que promovem o conceito errôneo de que a automonitorização não é uma prática necessária para a devida avaliação do controle glicêmico.

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

A **tabela 4** mostra as recomendações mais racionais para a prática da automonitorização com base nas condições clínicas específicas de cada paciente.

Tabela 4. FREQUÊNCIA DE TESTES

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

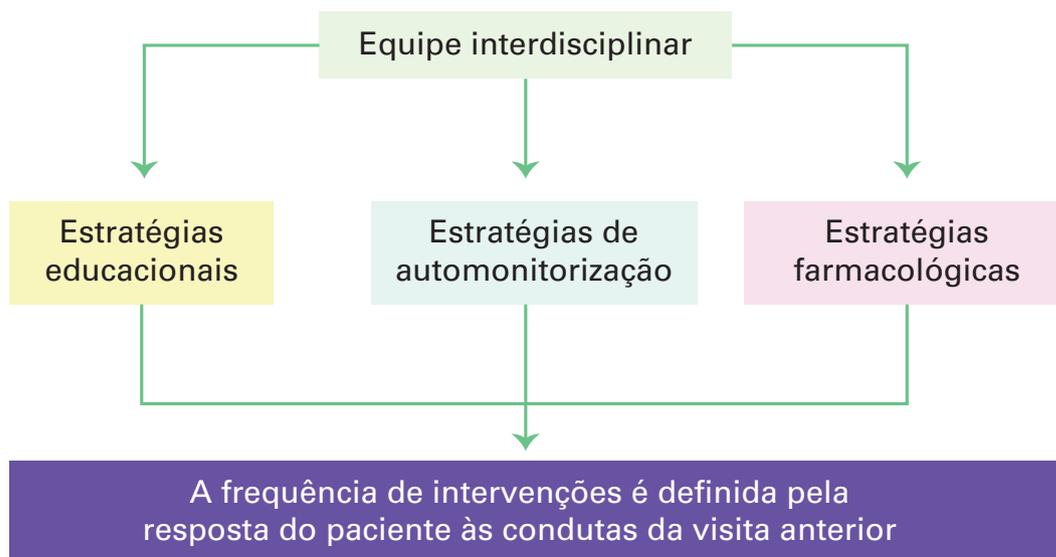
MÓDULO 4

ALGORITMO SBD 2017 PARA O TRATAMENTO DO DIABETES

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

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

Figura 4. Avaliação periódica da evolução do controle glicêmico durante o período de ajustes farmacológicos, educacionais e de automonitorização



Elaborado pelos autores.

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

O formato de apresentação da nova proposta de algoritmo foi desenvolvido tendo como referências fundamentais as recomendações da ADA/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.

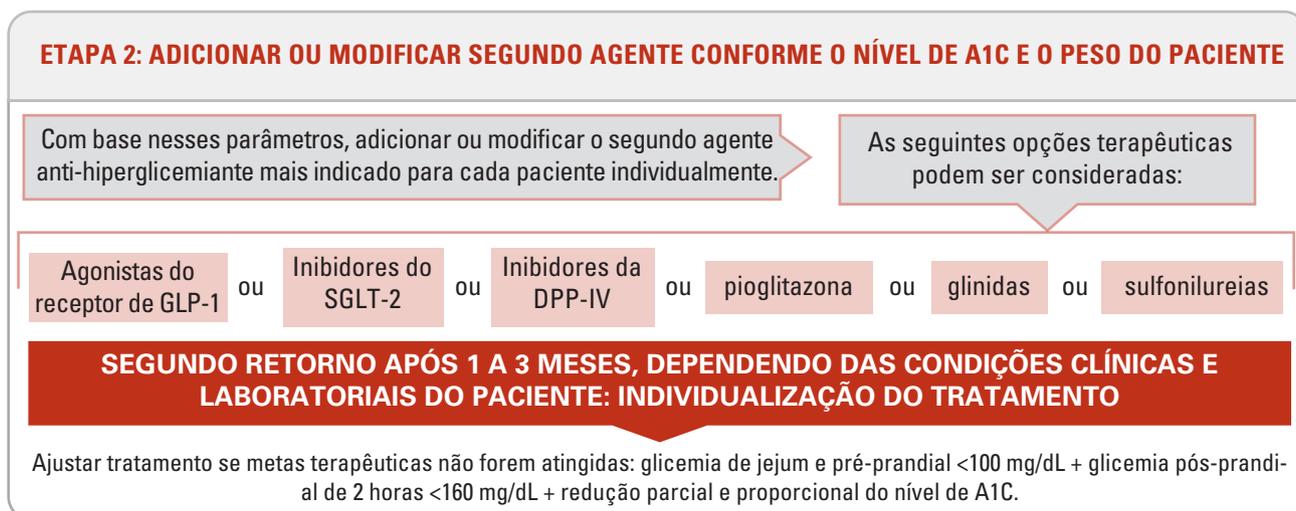
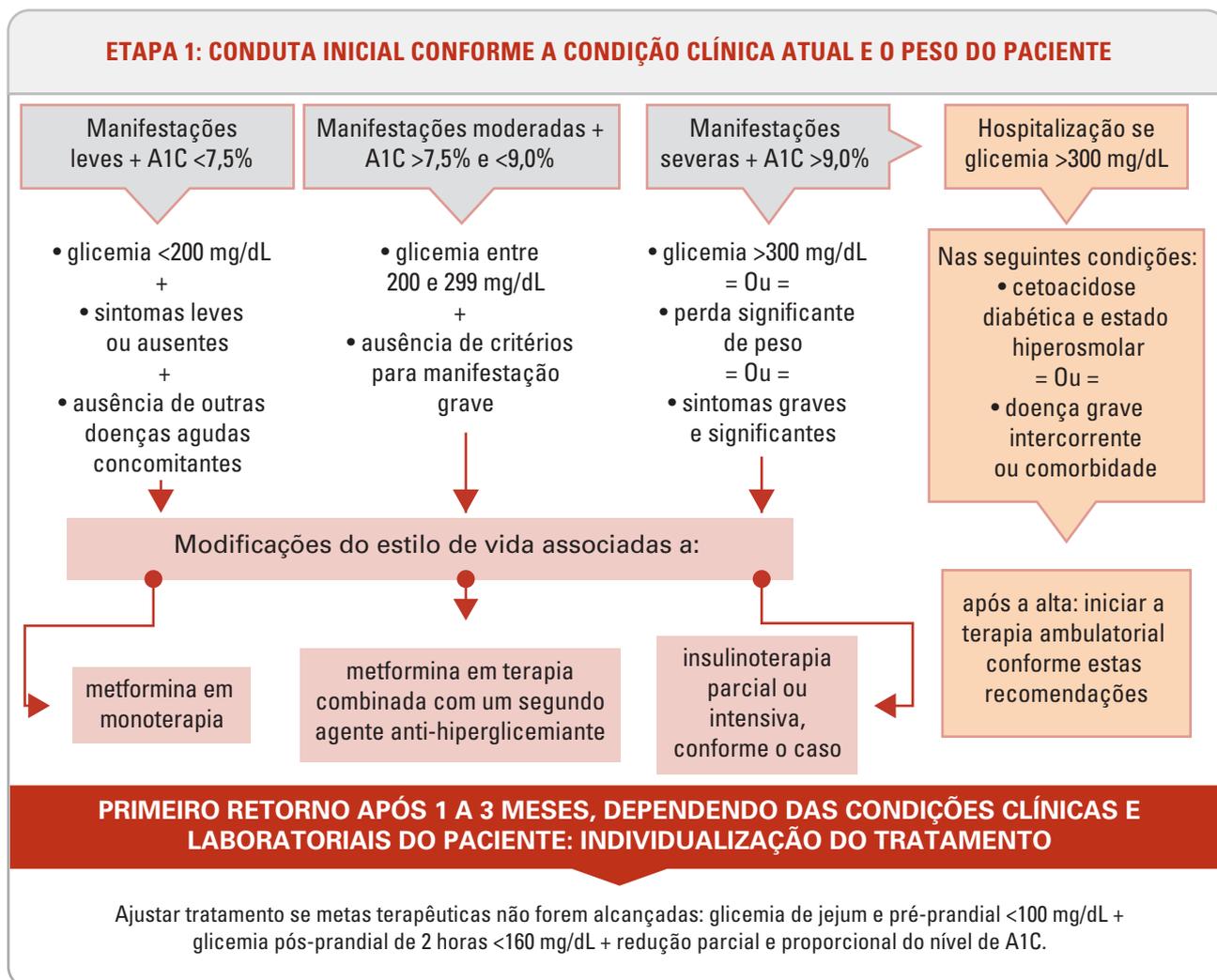
Diferentemente das recomendações da ADA/EASD e da AACE, o **Algoritmo 2017** da SBD propõe que o intervalo para reavaliação da conduta terapêutica possa variar de 1 a 3 meses, dependendo das condições clínicas e laboratoriais do paciente na consulta inicial e considerando-se, também, a magnitude do descontrole 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 2017** 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 naqueles que utilizam insulina. A **tabela 5** apresenta o **Algoritmo 2017** da SBD.

Os fabricantes de monitores de glicemia disponibilizam gratuitamente softwares dedicados à análise informatizada dos valores glicêmicos, facilitando a utilização desses novos parâmetros de avaliação do controle glicêmico. A eficácia dessa abordagem permite correções mais frequentes da conduta terapêutica, sem comprometer a segurança do paciente.⁹ 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

**TABELA 5 – ALGORITMO PARA O TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2
ATUALIZAÇÃO 2017**



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

Adicionar um terceiro agente anti-hiperglicemiante oral ou injetável.

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

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

RECOMENDAÇÃO IMPORTANTE

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

IMPORTANTE

O Algoritmo SBD 2017 ressalta a necessidade de realização de testes de glicemia em situações de jejum, pré-prandial e pós-prandial. Na prática clínica, a maioria dos pacientes que praticam automonitorização realiza apenas os testes de glicemia de jejum ou pré-prandial.

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

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

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 5

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 6)

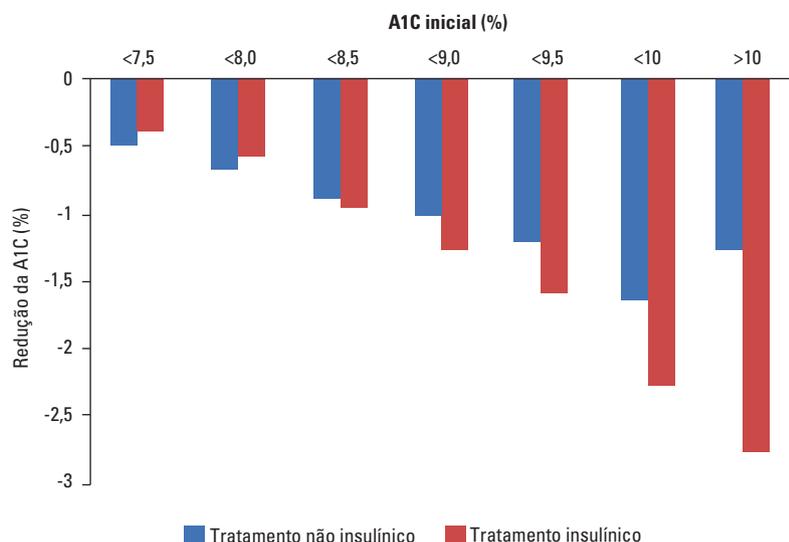
Tabela 6. POTENCIAL DE REDUÇÃO DA A1C EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 2
Revisão sistemática de 218 estudos clínicos randomizados com 78.945 pacientes

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

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

Uma metanálise, publicada em novembro de 2011, incluiu 218 estudos randomizados e controlados, perfazendo 78.945 pacientes e teve por objetivo avaliar o potencial de redução da A1C de 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 5)

Figura 5. 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.

• **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 7**.

Tabela 7. OPÇÕES FARMACOLÓGICAS PARA O TRATAMENTO NÃO INSULÍNICO DO DM2

FÁRMACO	PERFIL E MECANISMO DE AÇÃO
<ul style="list-style-type: none"> Inibidores do SGLT-2: <ul style="list-style-type: none"> - dapagliflozina (Forxiga®), - empagliflozina (Jardiance®), - canagliflozina (Invokana®) 	<p>Impede a reabsorção de glicose renal através da inibição das proteínas SGLT-2. 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"> metformina (Glifage®, outros) 	<p>Atua na resistência à insulina, com mecanismos de ação primários de redução da produção hepática e aumento da captação intestinal de glicose. Intolerância gastrointestinal. Não causa hipoglicemia. Pode promover discreta perda de peso. Cautela 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>

Tabela continua na página seguinte.

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

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

Em função dos preços comparativamente mais reduzidos e da sua praticidade, potencialmente podendo levar a uma melhor 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 no mesmo comprimido. **(Tabela 8)**

Tabela 8. RELAÇÃO PARCIAL DOS ANTI-HIPERGLICEMIANTE ORAIS EM TERAPIA DE COMBINAÇÃO DE DOIS PRINCÍPIOS ATIVOS

Classes terapêuticas	Denominação química	Denominação comercial	Mecanismo de ação e dosagem
sulfonilureia + biguanida	glimpirida + metformina	Meritor®	Secretagogo de insulina de longa duração (glimpirida) + sensibilizador da ação periférica da insulina (metformina). Dosagem: glimepirida – comprimidos com 2 e 4 mg + metformina – comprimidos com 1.000 mg.
sulfonilureia + biguanida	glibenclamida + metformina	Glucovance®	Sensibilizador da ação periférica da insulina (metformina) + secretagogo de insulina de longa duração (glibenclamida). Dosagem: 250 mg de metformina + 1,25 mg de glibenclamida – 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. Também apresentada com 100 mg de sitagliptina + 1.000 mg de metformina XR, 1 comprimido em dose única diária.
incretinomi- mético + metformina	vildagliptina + metformina	Galvus Met®	Inibidor da enzima DPP-IV + sensibilizador da ação periférica da insulina (metformina). Dosagem: 50 mg de vildagliptina + 500, 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.
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.

Tabela continua na página seguinte.

incretinomi- mético + metformina	alogliptina + metformina	Nesina® Met	Inibidor da enzima DPP-IV + sensibilizador da ação periférica da insulina (metformina). Dosagem: dose única diária de alogliptina 12,5 mg + metformina 500 mg, 850 mg e 1.000 mg.
incretinomi- mético + pioglitazona	alogliptina + pioglitazona	Nesina® Pio	Inibidor da enzima DPP-IV + sensibilizador da ação periférica da insulina (pioglitazona). Dosagem: dose única diária de alogliptina 25 mg + 15 ou 30 mg de pioglitazona.
inibidor de SGLT2 + metformina	dapagliflozina + metformina XR	Xigduo® XR	Inibição das proteínas SGLT2, reduzindo a reabsorção renal de glicose + sensibilizador da ação periférica da insulina (metformina de liberação prolongada). Dosagens: dose única diária (1 comprimido) de 10 mg de dapagliflozina + 500 mg de metformina XR; dose única diária (1 comprimido) de 10 mg de dapagliflozina + 1.000 mg de metformina XR; dose única diária (2 comprimidos) de 5 mg de dapagliflozina + 1.000 mg de metformina XR.
<p>Importante: esta tabela apresenta apenas uma relação parcial das denominações comerciais dos diversos fármacos e não se constitui em recomendação específica para nenhuma marca comercial.</p>			

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

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

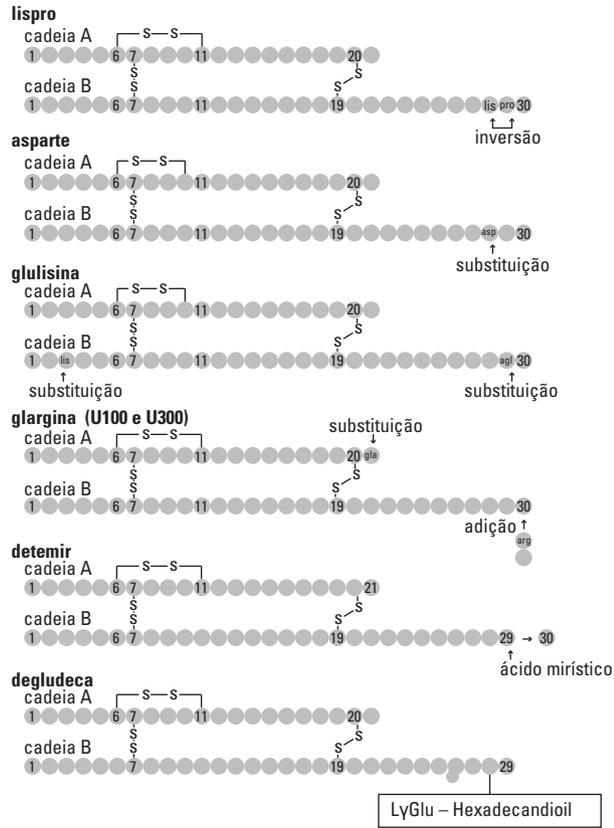
- 1) insulinas humanas isoladas;
- 2) insulinas humanas em pré-mistura;
- 3) análogos de insulina humana isolados;
- 4) análogos bifásicos ou pré-mistura de insulina humana.

A **figura 6** mostra as alterações na molécula de insulina humana para a produção de análogos de insulina, através da substituição, inversão ou adição na molécula original.¹³

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

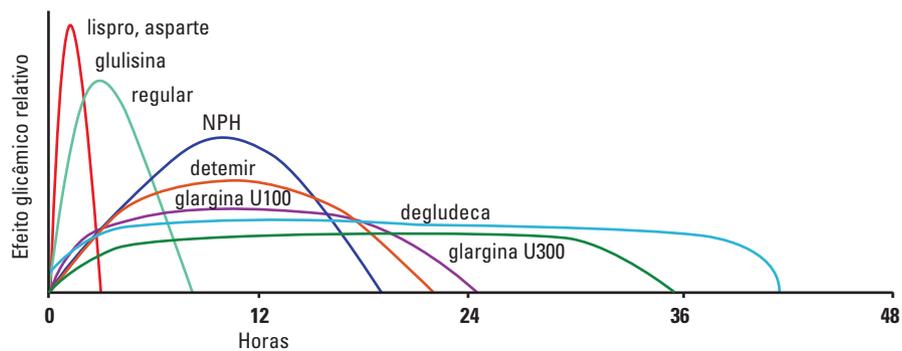
A **tabela 9** resume as principais características dos perfis de ação das preparações insulínicas disponíveis.

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



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

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



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

Tabela 9. PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS DAS INSULINAS E ANÁLOGOS

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

Os análogos bifásicos de insulina apresentam um componente insulínico de ação prolongada, em formulação combinada com outro componente insulínico de ação ultrarrápida, como mostra a **tabela 10**.

Tabela 10. PREPARAÇÕES BIFÁSICAS DE INSULINA E DE ANÁLOGOS DE INSULINAS

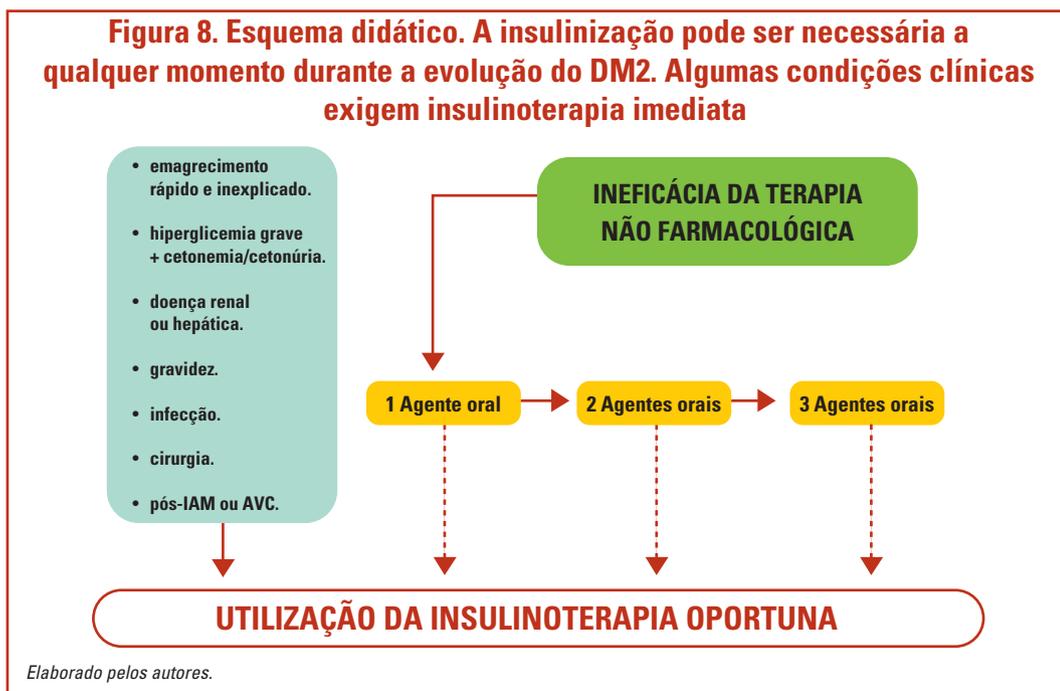
• insulina NPH + regular	Humulin® 70/30	Pré-mistura com 70% de insulina humana NPH + 30% de insulina humana regular.
• insulina asparte protaminada (70%) + insulina asparte (30%)	NovoMix® 70/30	Pré-mistura com 70% de insulina asparte protamina de ação prolongada (até 24 horas) + 30% de insulina asparte 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.
<p>Importante: esta tabela apresenta apenas uma relação parcial das denominações comerciais dos diversos fármacos e não se constitui em recomendação específica para nenhuma marca comercial.</p>		

MÓDULO 6

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 8**.



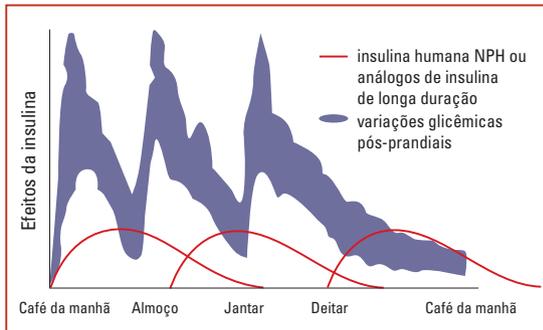
• Etapas no processo de insulinização no DM2

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

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

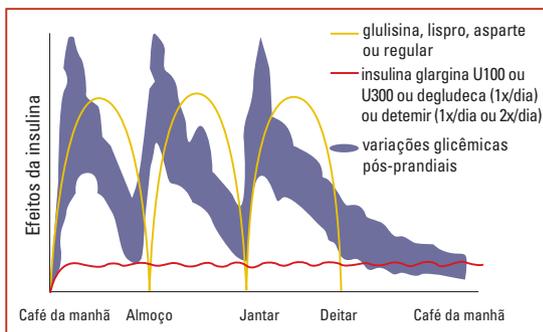
<p>— insulina humana NPH ou análogos de insulina de longa duração — variações glicêmicas pós-prandiais</p> <p>Café da manhã Almoço Jantar Deitar Café da manhã</p>	<p>ETAPA 1</p> <p>Dose única de insulina humana NPH ou de análogos de insulina de longa duração (glargina U100 ou detemir) ou de ultra-longa (degludeca ou glargina U300) ao deitar, associada a agentes orais. A dose noturna de insulina visa reduzir 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.</p>
<p>— glulisina, lispro, asparte ou regular — insulina humana NPH ou análogos de insulina de longa duração — variações glicêmicas pós-prandiais</p> <p>Café da manhã Almoço Jantar Deitar Café da manhã</p>	<p>ETAPA 2</p> <p>Caso persista a hiperglicemia pós-prandial, utiliza-se o esquema basal-<i>plus</i> que consiste numa aplicação de insulina de duração longa ou intermediária, associada a uma dose de insulina regular ou análogo de curta duração na principal refeição do dia. O uso de pré-misturas pode ser considerado.</p>
<p>— glulisina, lispro, asparte ou regular — insulina humana NPH ou análogos de insulina de longa duração — variações glicêmicas pós-prandiais</p> <p>Café da manhã Almoço Jantar Deitar Café da manhã</p>	<p>ETAPA 3</p> <p>Quando a hiperglicemia pós-prandial ocorre após mais de uma refeição, o esquema basal-<i>plus</i> deve ser ampliado para incluir uma segunda dose de insulina ou análogo de curta duração ou pré-mistura.</p>
<p>— glulisina, lispro, asparte ou regular — insulina humana NPH ou análogos de insulina de longa duração — variações glicêmicas pós-prandiais</p> <p>Café da manhã Almoço Jantar Deitar Café da manhã</p>	<p>ETAPA 4</p> <p>Não havendo resposta adequada para os esquemas acima, recomenda-se a insulinização plena, com duas doses de insulina humana NPH, associadas a três doses de insulina rápida ou de análogo de curta duração.^{14,15} Também podem ser usados os análogos de longa duração (glargina U100 ou detemir) ou de ultra-longa duração (degludeca ou glargina U300).</p>

Tabela continua na página seguinte.



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 U100 em dose única diária ou a detemir em uma ou duas doses diárias pode proporcionar níveis adequados de insulina basal durante as 24 horas do dia. As insulinas de duração ultra-longa (degludeca ou glargina U300) também podem ser usadas como insulina basal. A cobertura prandial pode ser proporcionada por doses de insulina ou análogos de curta duração.

Resumo didático elaborado pelos autores.

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

O análogo de insulina lispro quando na sua forma cristalizada com protamina resulta em uma formulação de ação prolongada denominada 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 bifásico de insulina humana disponível é a associação de 30% de asparte solúvel com 70% de asparte ligada à protamina, conhecido comercialmente como NovoMix® 30.

Esses análogos são indicados para 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 beta e na adesão do paciente às orientações educacionais. O manejo da insulinoterapia, basal, pré-misturas, basal-*plus* ou basal-*bolus* deve sempre estar subordinado à análise de resultados de automonitorização diária, para proporcionar bom controle metabólico e redução do risco de complicações micro e macrovasculares.

Uma representação gráfica dos perfis de ação das insulinas e análogos de curta e de longa duração, assim como uma tabela detalhada com seus respectivos tempos de ação encontram-se na **figura 7** e na **tabela 9** do Módulo 5.

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

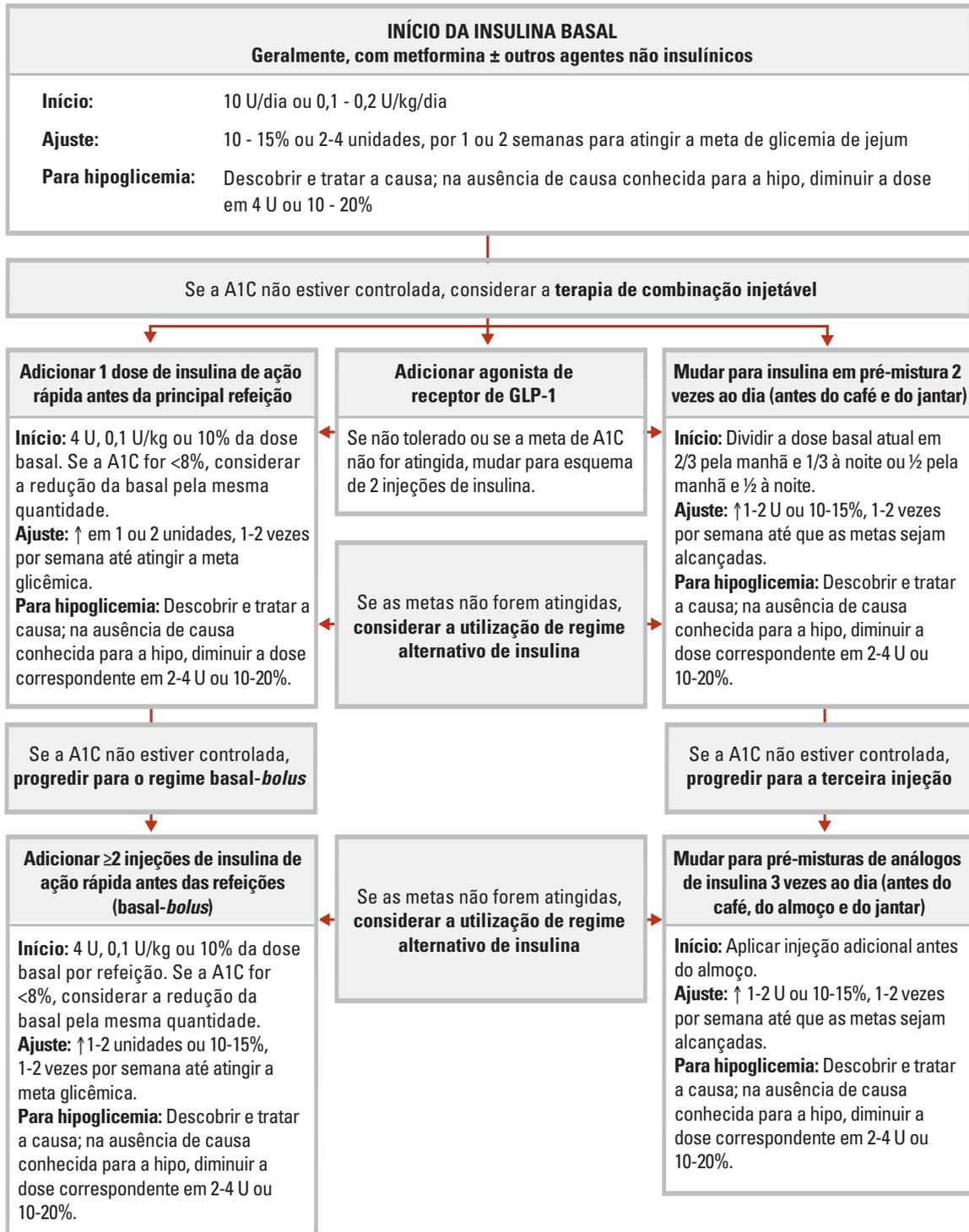
A *American Diabetes Association*, na edição 2017 da publicação “Standards of Medical Care in Diabetes – 2017”,³ abriu espaço para uma abordagem mais intensiva de insulinoterapia, com orientações dirigidas para melhorar o controle glicêmico em pacientes insulinizados, com baixa resposta aos esquemas tradicionais de insulinoterapia: **(Figura 9)**

No paciente com DM2, caso a insulina basal inicial tenha sido titulada para um nível aceitável de glicemia de jejum, ou se a dose de insulina for $>0,5$ U/kg/dia, porém, com o nível de A1C ainda acima da meta, deve-se considerar a progressão do esquema insulínico para a terapia de combinação injetável, com a utilização de insulinas de diferentes perfis farmacocinéticos ou, então, com a utilização de terapia adicional combinada com agonistas do receptor de GLP1.

IMPORTANTE

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

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



American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2017. Diabetes Care. 2017. Disponível em: http://professional.diabetes.org/sites/professional.diabetes.org/files/media/dc_40_s1_final.pdf. Acesso em 09 de janeiro de 2017.

• Os novos estudos sobre desfechos cardiovasculares

Em dezembro de 2008, a *Food and Drug Administration* (FDA, dos Estados Unidos) definiu as recomendações para a indústria farmacêutica em termos de desenvolvimento de estudos específicos para a avaliação da segurança cardiovascular em diabetes. Caberá à indústria demonstrar que novas terapias para o controle do diabetes não resultarão num aumento inaceitável do risco cardiovascular. Esses estudos específicos sobre desfechos cardiovasculares no DM2 são conhecidos por sua denominação em inglês: *CardioVascular Outcome Trials (CVOTs)*. Até fevereiro de 2017, alguns estudos com essa finalidade já foram publicados, com resultados positivos em pacientes com DM2 associado a doença cardiovascular ou a um alto risco de doença cardiovascular.³ (Tabela 12)

Tabela 12. RESULTADOS DE ESTUDOS DA MODALIDADE CVOT PUBLICADOS ATÉ FEVEREIRO DE 2017

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

Tabela continua na página seguinte.

SUSTAIN-6*(semaglutida)**Marso SP et al. N Engl J Med.**Doi: 10.1056/NEJMoa1607141*

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

Adaptado de: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2017. Diabetes Care. 2017. Disponível em: http://professional.diabetes.org/sites/professional.diabetes.org/files/media/dc_40_s1_final.pdf. Acesso em 09 de janeiro de 2017.

Ainda não se sabe se outros representantes da classe de inibidores do SGLT2 ou da classe de agonistas do receptor do GLT-1 também apresentam propriedades tão desejáveis em termos de redução da morbi-mortalidade cardiovascular em pacientes com diabetes. Vários estudos CVOTs estão em desenvolvimento e com a publicação prevista para os próximos anos.³

Os estudos publicados até fevereiro de 2017 mostram que os dados de CVOTs, em relação aos inibidores da DPP-4 – sitagliptina (estudo TECOS), saxagliptina (estudo SAVOR-TIMI 53), e alogliptina (estudo EXAMINE) – não indicaram nenhuma diferença significativa nas taxas de importantes eventos cardiovasculares observados entre os grupos placebo e de tratamento em qualquer desses estudos.³

MÓDULO 7

DISLIPIDEMIA NO PACIENTE COM DIABETES

Resumo da Diretriz Nacional para o Manejo do Paciente com Diabetes e Doença Cardiovascular - Diretriz Tríplíce SBD/SBC/SBEM – 2017

Durante o ano de 2016, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia” por “Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, juntamente com a Sociedade Brasileira de Cardiologia e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia passaram a trabalhar juntas em diversos pontos referentes ao manejo da doença cardiovascular no paciente com diabetes. A tarefa incluiu uma revisão completa do documento publicado pela SBD em 2014 e da diretriz publicada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia. Um dos tópicos de maior importância é o manejo da dislipidemia no paciente com diabetes.

As Diretrizes da SBD 2014-2015 foram atualizadas e, substancialmente reformuladas, de forma a se tornar mais simples na sua aplicabilidade. As dificuldades ao acesso da calculadora UKPDS e as limitações no seu uso levaram este painel a substituí-la por uma estratégia baseada em fatores de risco. Além disso, a grande heterogeneidade da resposta individual ao uso de estatinas na redução do colesterol, as recentes evidências de que a redução do LDL-c reduz o risco cardiovascular independentemente do tipo de tratamento, as evidências de que a má adesão às estatinas aumenta a mortalidade cardiovascular e a presença de um definido gradiente de risco cardiovascular associado à redução do LDL onde os benefícios são observados mesmo em níveis muito baixos de LDL-c, levaram o grupo a reinstaurar as metas de tratamento baseadas nos níveis de LDL-c.

Desta forma, agora, o clínico só precisa utilizar os fatores de estratificação de risco (FER) para definir a meta de LDL-c ou de colesterol não-HDL-c. A recomendação também passa a ser para que os níveis de LDL-c sejam monitorados com intervalos mais frequentes e o tratamento deverá ser intensificado quando estiver fora destas metas. O colesterol não-HDL-c deverá ser utilizado como referência preferencial quando os triglicérides estiverem acima de 300 mg/dL, devido à imprecisão do cálculo do LDL-c nestas circunstâncias.

• **Estratificação de risco**

Risco muito alto

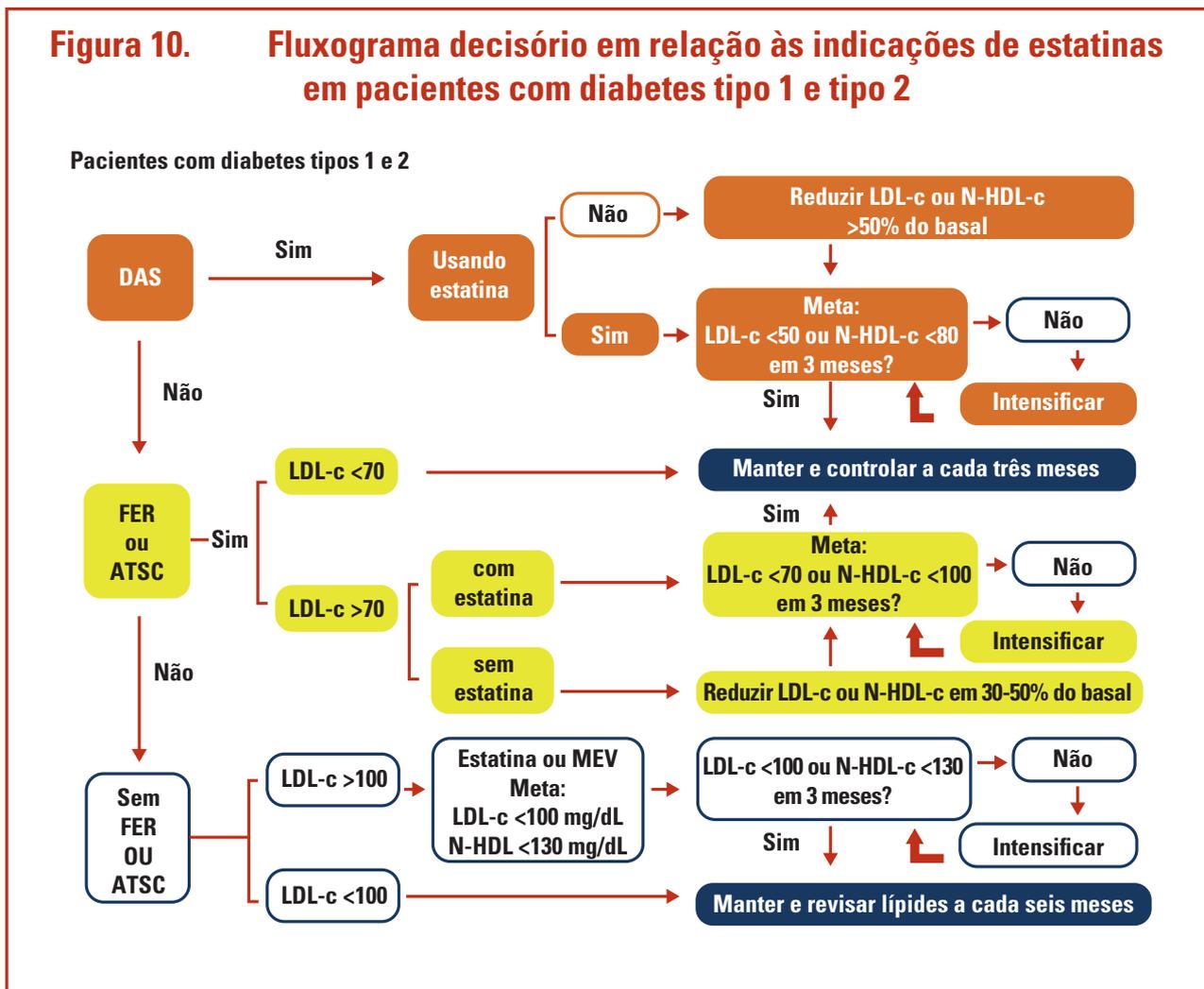
Este grupo de risco inclui pacientes com diabetes que já tiveram eventos vasculares ou que apresentem doença aterosclerótica significativa (DAS) (**Tabela 13**), estando recomendado buscar uma meta de LDL-c abaixo de 50 mg/dL por tempo indeterminado.

Tabela 13. DOENÇA ATEROSCLERÓTICA SIGNIFICATIVA (DAS)

• Síndrome coronariana aguda - infarto agudo do miocárdio ou angina instável.
• Angina estável ou infarto do miocárdio antigo.
• AVC aterotrombótico ou história de ataque isquêmico transitório.
• Insuficiência vascular periférica ou amputação de membro.
• Revascularização de carótidas, coronárias ou de vasos periféricos.
• Aterosclerose com estenose maior que 50% em qualquer território vascular.

Se o paciente nunca usou estatina, uma redução inicial superior a 50% no LDL-c ou no colesterol não-HDL-c deve ser buscada. Se, em 3 meses, as metas de LDL-c <50 mg/dL ou não-HDL-c <80 mg/dL não forem atingidas, o tratamento deve ser intensificado. (Figura 10)

Figura 10. Fluxograma decisório em relação às indicações de estatinas em pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2



Risco alto

Este grupo de risco inclui pacientes com diabetes que não tiveram eventos vasculares ou doença aterosclerótica avançada, mas têm evidências de aterosclerose subclínica (ATSC) (**Tabela 14**) ou Fatores de Estratificação de Risco (FER) (**Tabela 15**). Devem ser tratados com estatinas com o objetivo de manter respectivamente o colesterol LDL-c ou o colesterol não-HDL-c abaixo de 70 mg/dL e 100 mg/dL. Se o paciente nunca usou estatina, uma redução inicial de 30 a 50% no LDL-c ou no colesterol não-HDL-c deve ser buscada. Se, em 3 meses, as metas não forem atingidas, o tratamento deverá ser intensificado (**Figura 10**).

Tabela 14. ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA (ATSC)

• Escore de cálcio coronário >10 Agatston.
• Placa aterosclerótica em artéria carótida >1,5 mm de espessura (<50% de oclusão).
• Angiotomografia coronariana com uma ou mais placas definidas.
• Índice tornozelo-braço <0,9.
• Aneurisma de aorta abdominal.

Tabela 15. FATORES DE ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO (FER)

• Duração do diabetes maior que 10 anos.
• História familiar de doença coronariana prematura.
• Presença de síndrome metabólica.
• Hipertensão arterial tratada ou não tratada.
• Tabagismo ativo.
• Taxa de filtração glomerular <60 mL/min/1,73 m ² .
• Albuminúria > 30mg/g de creatinina.

Risco intermediário

Este grupo inclui indivíduos com diabetes, acima de 40 anos (homens) ou acima de 50 anos (mulheres), que nunca tiveram eventos, não têm evidências de doença aterosclerótica definida e não têm fatores de estratificação de risco (FER) (**Tabela 15**), sendo considerados de risco intermediário apenas pela idade.

Devem ser tratados com estatinas para manter LDL-c abaixo de 100 mg/dL ou colesterol não-HDL-c abaixo de 130 mg/dL.

Risco baixo

Este grupo inclui pacientes com menos de 40 anos (homens) e menos de 50 anos (mulheres), sem história de eventos cardiovasculares (Tabela 13), sem evidências de aterosclerose subclínica (Tabela 14) e sem fatores de estratificação de risco (Tabela 15). Embora possam estar momentaneamente em baixo risco, seu risco a longo prazo (*lifetime risk*) é invariavelmente alto. Desta forma é recomendado que os níveis de LDL-c e de colesterol não-HDL-c não ultrapassem respectivamente 100 mg/dL e 130 mg/dL (Tabela 16). O uso de estatinas neste grupo é opcional (Tabela 17), mas as metas devem ser buscadas e acompanhadas a cada 6 meses. (Figura 10)

Tabela 16. METAS DE COLESTEROL BASEADAS NA CATEGORIA DE RISCO

	Sem estatina	Com estatina	
	% de redução inicial	LDL-c (mg/dL)	N-HDL-c (mg/dL)
Sem FER ou ATSC (risco intermediário ou baixo)	-	<100	<130
Com FER ou ATSC (risco alto)	30-50%	<70	<100
DAS (risco muito alto)	>50%	<50	<80

Tabela 17. INDICAÇÃO DE ESTATINAS EM ADULTOS COM DIABETES

	Homens <40 anos e mulheres <50 anos	Homens >40 anos e mulheres >50 anos
Sem FER/ATSC	Opcional (risco baixo)	Opcional (risco intermediário)
Com FER/ATSC	Recomendado (risco alto)	Recomendado (risco alto)
DAS	Fortemente recomendado (risco muito alto)	Fortemente recomendado (risco muito alto)

A **tabela 17** mostra um resumo geral de parâmetros para a indicação de estatinas em adultos com diabetes. A **tabela 18** mostra as opções de estatinas disponíveis. A **figura 10** mostra o fluxograma decisório em relação às indicações de estatinas em pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2.

• Escolha do tratamento

Este painel considera que o tratamento poderá ser iniciado, com qualquer estatina desde que as metas sejam atingidas. Em pacientes de alto e muito alto risco a recomendação é iniciar preferentemente com estatinas mais potentes.

(Tabela 18) Faz-se necessário, que as metas sejam avaliadas periodicamente e, caso não atingidas, o tratamento deverá ser intensificado. **(Figura 10)** A necessidade de intensificação deverá ser avaliada a cada 3 meses em pacientes de risco alto e muito alto e a cada 6 meses nos pacientes de risco intermediário-baixo. A intensificação poderá ser feita por meio de aumento de dose, troca por uma estatina mais potente ou por associação com ezetimiba. O papel dos inibidores de PCSK9, embora promissor, ainda precisa ser melhor estabelecido nessas situações.

O uso de fibratos é controverso e não está usualmente indicado para redução de risco cardiovascular em pacientes com diabetes. A associação de fibratos com estatina, de modo geral, não traz benefícios adicionais na redução de risco cardiovascular e pode eventualmente aumentar o risco de miopatia. Seu uso, portanto, deve ser reservado para redução do risco de pancreatite em pacientes com triglicérides >500 mg/dL, em monoterapia. A exceção de eventuais pacientes com triglicérides elevados associado a HDL-c baixos em pacientes que não toleram estatina, os fibratos podem ser considerados como alternativa.

O uso de niacina não mostrou benefício na redução de risco cardiovascular e seu uso não está indicado.

A **tabela 18** mostra as doses das diferentes estatinas para tratamento da hipercolesterolemia.

Tabela 18. 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®, Mevalotin®, 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.

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 - 2017. *Diabetes Care*. 2017. Disponível em: http://professional.diabetes.org/sites/professional.diabetes.org/files/media/dc_40_s1_final.pdf. Acesso em 09 de janeiro de 2017.
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.

