

Posicionamento Oficial SBD

nº 01/2019

**CONDUTA TERAPÊUTICA NO
DIABETES TIPO 2:**

ALGORITMO SBD

2019

SBD
SOCIEDADE
BRASILEIRA DE
DIABETES

Sumário

- 4 -

PREFÁCIO

- 6 -

MÓDULO 1

NOVAS DIRETRIZES DA AMERICAN DIABETES ASSOCIATION 2018.

Resumos das principais recomendações da ADA 2018¹

- 11 -

MÓDULO 2

OBJETIVOS E LIMITAÇÕES DAS DIRETRIZES E CONSENSOS MÉDICOS

- 12 -

MÓDULO 3

DIAGNÓSTICO DO PRÉ-DIABETES – DIAGNÓSTICO E PREVENÇÃO DO DIABETES

- 15 -

MÓDULO 4

PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO DO CONTROLE GLICÊMICO

- 18 -

MÓDULO 5

ALGORITMO SBD 2018 PARA O TRATAMENTO DO DIABETES

- 22 -

MÓDULO 6

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

- 28 -

MÓDULO 7

ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA PARA INSULINIZAÇÃO NO DIABETES TIPO 2

- 35 -

MÓDULO 8

OS NOVOS ESTUDOS SOBRE DESFECHOS CARDIOVASCULARES

- 39 -

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

PREFÁCIO

A população de pessoas com diabetes no Brasil é estimada em 13 milhões e o país ocupa a 4ª posição no *ranking* mundial. Entre 2006 e 2017, segundo o Ministério da Saúde, dados do VIGITEL apontaram um aumento de casos em 54% entre os homens e 28% entre as mulheres, destacando-se o incremento nas pessoas com +65 anos e apenas oito anos de escolaridade, 24% e 14,8%, respectivamente. No país, o percentual de casos de diabetes passou de 5,5% para 8,9% e as capitais com maior e menor número foram o Rio de Janeiro e Palmas.

Recentemente, como resultado de uma profícua parceria com o Conselho Federal de Farmácia, durante a Campanha do *Novembro Diabetes Azul 2018*, para reforçar ações durante o mês historicamente alusivo ao diabetes, anunciaram-se na sede do CFF em Brasília (24/04/2019), os dados do maior rastreamento realizado no Brasil: mil farmacêuticos em 345 farmácias verificaram 18,4% de glicemia capilar elevada entre 17.580 pessoas de todas as regiões do país - um em cada cinco brasileiros tem risco de ter diabetes e FINDRISK muito alto em um cada dois brasileiros. Lamentavelmente, persiste o elevado desconhecimento do diagnóstico.

As consequências do diagnóstico tardio estão bem relatadas: presença de complicações microvasculares e macrovasculares, muitas vezes em estágios adiantados, que contribuem para aumentar o já elevado custo do diabetes decorrente do mau controle dos que têm a doença estabelecida: as cifras são de US\$ 97 bilhões em estimativas mais conservadoras ou até US\$ 123 bilhões (R\$ 492 bilhões, pelas taxas atuais), em um pior cenário, em 2030.

Embora já destacada em vários estudos, a prevenção ainda não é contemplada, efetivamente, por falta de projetos de educação em diabetes, calcados em uma política de estado, permanecendo as iniciativas regionais, razão pela qual o acesso à informação atualizada é, ainda, bastante precário. Por outro lado, faz-se necessário atualizar a lista da RENAME, ajustando melhorias ao que se dispõe (sulfonilureias, insulinas NPH, regular, introdução recente de insulinas análogas de ação rápida, incorporação da basal de ação prolongada [que contaram com o apoio técnico substancial da Sociedade Brasileira de Diabetes]) e buscar a disponibilização, mediante parceria técnico-científica para análise de custo x benefício, do uso de medicamentos que possam controlar o diabetes com benefícios cardiovasculares e renais, sem aumento de peso ou maior risco de hipoglicemias.

As ações da Sociedade Brasileira de Diabetes, a cada ano, procuram ampliar programas educacionais existentes e construir novos cenários que, por meio da educação continuada, se destinem a ampliar os conhecimentos de profissionais de saúde. Os Posicionamentos Oficiais da SBD constituem-se, dentro dessa perspectiva, em ferramenta essencial para nortear os pilares da informação atualizada.

Contamos com seu apoio para difundir atualização e inovação, sob a perspectiva de EDUCAR. APOIAR. TRANSFORMAR, para melhorar a vida das pessoas com diabetes em nosso país.

DRA. HERMELINDA C. PEDROSA

Presidente da Sociedade Brasileira de Diabetes - Biênio 2018/2019
São Paulo, Maio de 2019

Conduta Terapêutica no Diabetes Tipo 2:
Algoritmo SBD 2019

Coordenação Editorial

Dr. Augusto Pimazoni Netto – CREMESP 11.970

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

Coordenação Médica

Dra. Adriana Costa e Forti, MD, PhD – CRM-CE 1.659

Professora titular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.
Diretora do Centro Integrado de Diabetes e Hipertensão.
Doutora em Endocrinologia pela Escola Paulista de Medicina.
Assessora da Diretoria Nacional da SBD.

Editores Médicos

Dr. Antonio Carlos Pires – CREMESP 27.611

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

Dr. José Egídio Paulo de Oliveira – CRM-RJ 52-16.765/1

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

Dra. Silmara Aparecida de Oliveira Leite – CRM-PR 11.654

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

Dr. Ruy Lyra – CRM-PE 8.271

Professor Doutor Adjunto da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Universidade Federal de Pernambuco Ex-Presidente da Federação Latino Americana de Endocrinologia (FELAEN) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM).

MÓDULO 1

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

Novas recomendações na edição de 2018 dos Padrões de Assistência Médica em Diabetes (*Standards of Medical Care in Diabetes*) da Associação Americana de Diabetes (ADA) contemplam avanços no gerenciamento de riscos de doenças cardiovasculares, incluindo hipertensão; um algoritmo atualizado de cuidados focados no paciente; a integração de novas tecnologias no gerenciamento de diabetes; e a triagem de rotina para diabetes tipo 2 (DM2) em jovens de alto risco. Os Padrões de Cuidados são os principais recursos para o ótimo gerenciamento do diabetes e incluem diretrizes atualizadas para o diagnóstico, a prevenção e as complicações relacionadas ao diabetes. (Figura 1)



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

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

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

- **Gestão do diabetes em grupos específicos**

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

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

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

- **Outras atualizações importantes**

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

- **Triagem e teste para diabetes tipo 2 e pré-diabetes em adultos assintomáticos – ADA 2018^{2,3}**

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

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

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

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

Tabela 1. CRITÉRIOS PARA TESTAR O RISCO DE DIABETES E PRÉ-DIABETES EM ADULTOS ASSINTOMÁTICOS^{2,3}

1. Testes de avaliação do risco de diabetes e pré-diabetes em adultos assintomáticos devem ser aplicados em indivíduos obesos ($IMC \geq 23 \text{ kg/m}^2$) que apresentem um ou mais dos seguintes fatores de risco:

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

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

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

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

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

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

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

O paciente deverá responder as sete perguntas do questionário clínico, registrando os pontos referentes a cada questão na coluna à direita do texto. (**Tabela 2**)

TABELA 2. TESTE PARA AVALIAR O NÍVEL DE RISCO PARA O DIABETES TIPO 2^{2,3}

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

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

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

↓

<p>Número total dos pontos:</p> <p>Somatória dos valores individuais referentes às 7 questões enumeradas acima</p>	
---	--

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

MÓDULO 2

OBJETIVOS E LIMITAÇÕES DAS DIRETRIZES E CONSENSOS MÉDICOS

Ao contrário do que muita gente pensa, o conceito de medicina baseada em evidências (MBE) não se restringe apenas a conceitos derivados de grandes estudos clínicos da literatura internacional. Estes são apenas componentes importantes de uma concepção muito mais ampla de MBE que também leva em consideração a experiência pessoal do médico e as preferências individuais dos pacientes para a elaboração de condutas terapêuticas mais personalizadas e com maior probabilidade de sucesso. A **figura 2** resume esse conceito ampliado de MBE, segundo o qual as decisões clínicas baseadas em evidência resultam da combinação harmônica entre seus três componentes básicos.



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

Os cuidados com as pessoas com diabetes devem ser individualizados levando-se em conta os aspectos de motivação, risco de hipoglicemia, duração da doença, expectativa de vida, outras doenças, complicações micro e macrovasculares e aspectos econômicos, além das abordagens mais específicas que incluem educação e preferências do paciente, efeitos colaterais e custos dos tratamentos prescritos, entre outros.^{4,5}

MÓDULO 3

DIAGNÓSTICO DO PRÉ-DIABETES – DIAGNÓSTICO E PREVENÇÃO DO DIABETES

Os critérios diagnósticos para diabetes propostos pela *American Diabetes Association*, em 2018 estão resumidos na **tabela 3**.^{2,3}

Tabela 3. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA O DIABETES^{2,3}

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

Os critérios para caracterização laboratorial de pré-diabetes estão resumidos na **tabela 4**. Essa condição clínica encaixa-se, modernamente, sob o título de categorias de risco aumentado de diabetes e engloba as condições anteriormente denominadas “glicemia de jejum alterada” e “tolerância diminuída à glicose”.^{2,3}

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.⁶

Tabela 4. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA O PRÉ-DIABETES E PARA RISCO AUMENTADO DE DIABETES^{2,3}

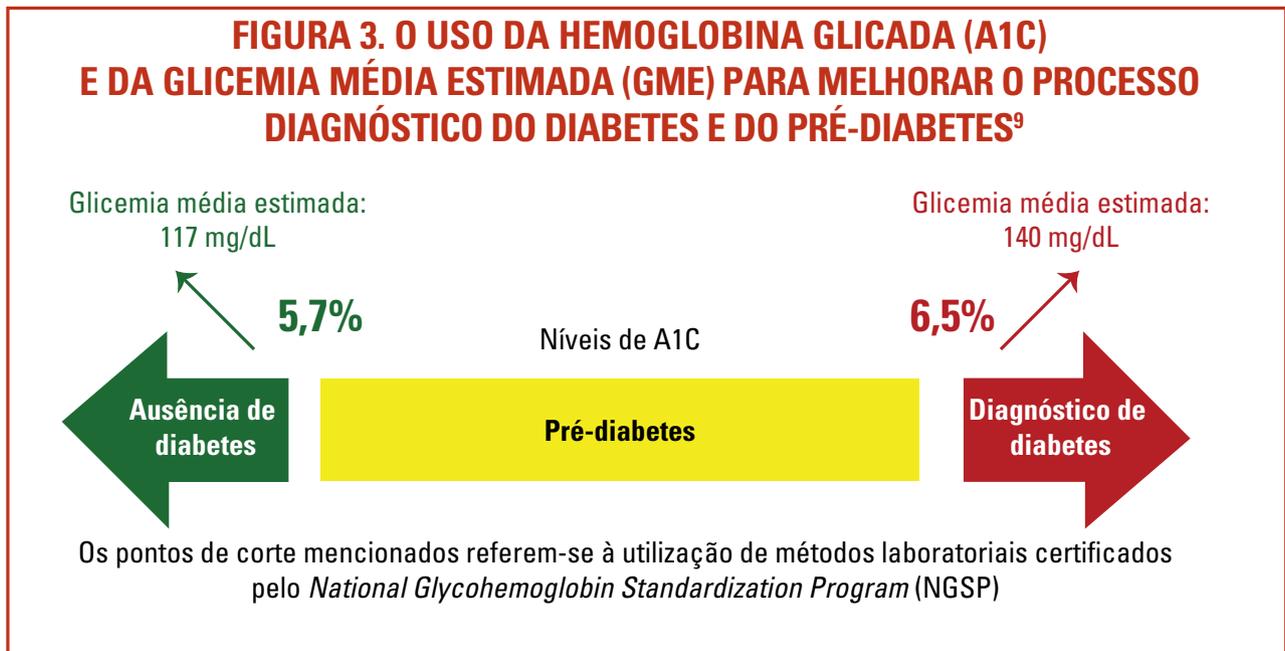
Critérios	Comentários
glicemia de jejum entre 100 mg/dL e 125 mg/dL = ou =	Condição anteriormente denominada “glicemia de jejum alterada”.
glicemia 2 h após sobrecarga com 75 g de glicose: entre 140 mg/dL e 199 mg/dL = ou =	Em teste oral de tolerância à glicose. Condição anteriormente denominada “tolerância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

Por outro lado, os resultados do estudo Look AHEAD foram até mesmo surpreendentes, uma vez que uma intervenção intensiva no estilo de vida objetivando perda de peso, não reduziu a taxa de eventos cardiovasculares em adultos com diabetes tipo 2, obesos ou com sobrepeso.⁷ Estudos também demonstraram a eficácia da glargina, do orlistate, da acarbose, da metformina, da pioglitazona e da liraglutida na prevenção do DM2.⁸

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

- O DM2 pode ser prevenido ou, pelo menos, retardado, por meio de intervenção em pessoas com alto risco para diabetes nos indivíduos com pré-diabetes. Esses pacientes devem alterar seu estilo de vida, com modificação dos hábitos alimentares, perda ponderal (redução e manutenção de menos 7% do peso inicial), 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 pessoas com obesidade) ou, alternativamente, acarbose, pioglitazona ou liraglutida, podem ser considerados, desde que o paciente não apresente contraindicações para tais medicamentos. **(Figura 3)**



MÓDULO 4

PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO DO CONTROLE GLICÊMICO

• Metas laboratoriais para a caracterização do bom controle glicêmico

A SBD revisou as metas laboratoriais do controle glicêmico, assumindo uma posição mais flexível e individualizando o grau de controle desejável, de acordo com as características dos pacientes. A meta ideal de A1C para pessoas adultas com diabetes e na ausência de gravidez continua sendo ao redor de 7,0%. No entanto, um controle mais flexível aproximando-se de 8,5% pode ser apropriado para pacientes com menos motivação para o tratamento, maior risco de hipoglicemia, duração longa da doença, com idade mais avançada e menor expectativa de vida, presença de outras doenças, ou complicações macrovasculares.⁹ A **tabela 5** mostra os parâmetros tradicionais para a avaliação do controle glicêmico (hemoglobina glicada, glicemia de jejum e glicemia pós-prandial).

Tabela 5. METAS LABORATORIAIS PARA O TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2⁹

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

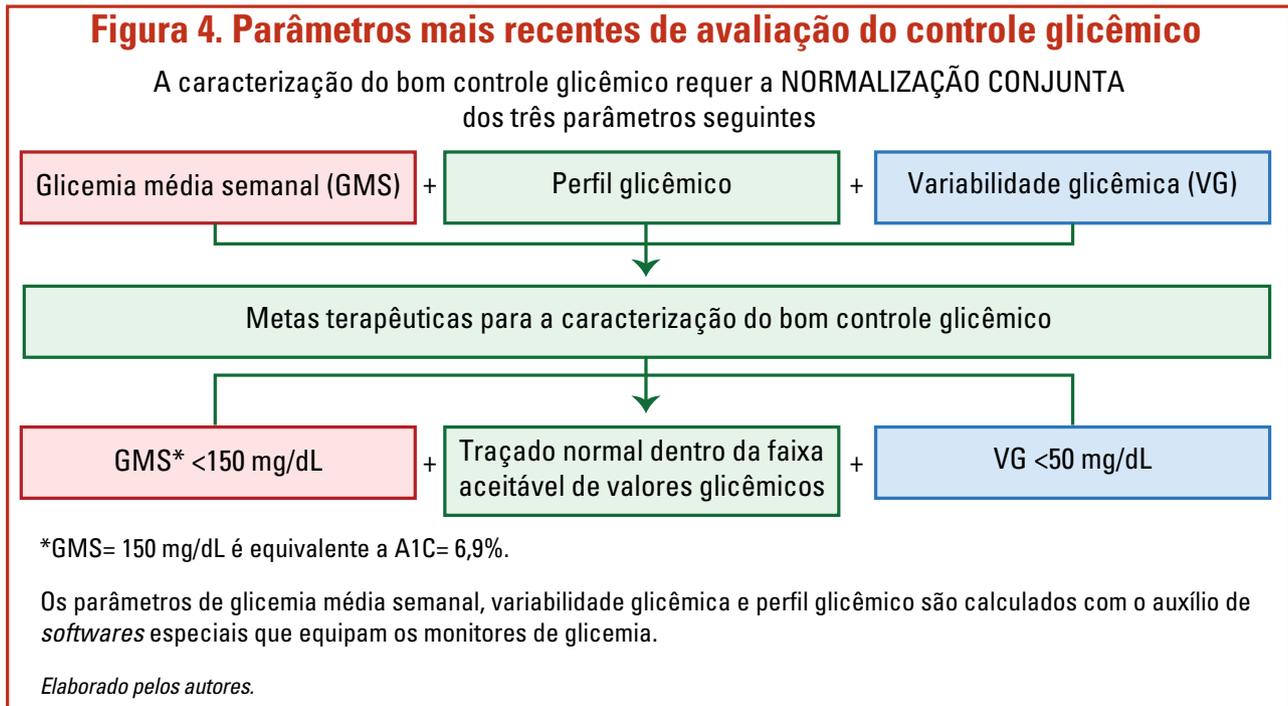
IMPORTANTE

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

Frequência recomendada de testes de A1C:

- Fazer o teste 2 vezes ao ano em pacientes com exames de controle dentro da meta e que tenham controle estável;
 - Fazer o teste de 3 em 3 meses para pacientes com mudança na terapia ou que apresentem exames fora da meta.
- Desta forma, a A1c poderá oferecer condições para que a meta de controle seja alcançada mais rapidamente.

Por sua vez, a **figura 4** mostra os parâmetros laboratoriais que podem e devem ser avaliados por meio de análises informatizadas com o auxílio de *softwares* gratuitamente disponibilizados pelas empresas fabricantes de monitores e tiras reagentes de glicemia.



• **Automonitorização da glicemia, conforme a ADA 2018⁹**

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

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

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

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

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

Tabela 6. FREQUÊNCIA DE TESTES

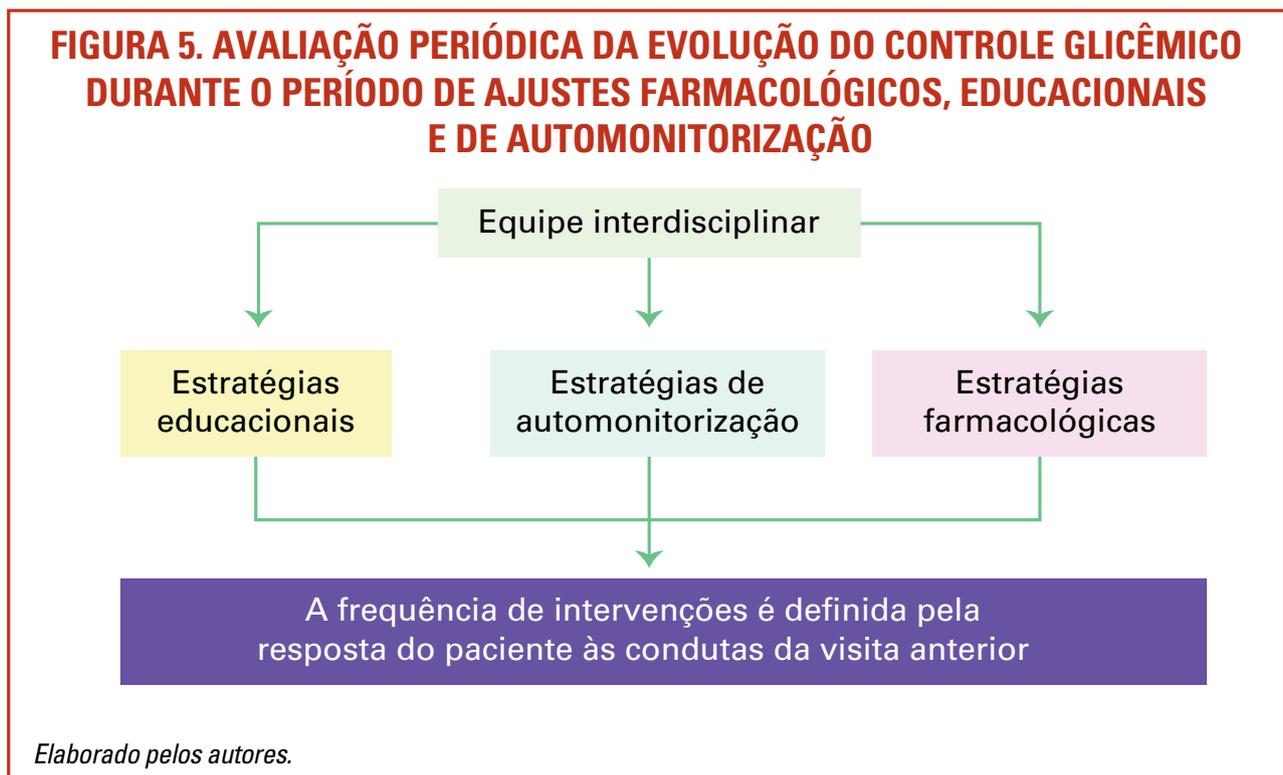
FREQUÊNCIAS SUGERIDAS DE TESTES DE GLICEMIA CONFORME A CONDIÇÃO CLÍNICA DO PACIENTE	
CONDIÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA DE TESTES
NECESSIDADE MAIOR DE TESTES	PERFIL GLICÊMICO: 6 TESTES POR DIA, EM 3 DIAS NA SEMANA, DURANTE 2 SEMANAS
<ul style="list-style-type: none"> • Início do tratamento. • Ajuste da dose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

MÓDULO 5

ALGORITMO SBD 2019 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 5** resume as intervenções necessárias ao aumento da eficácia das ações dirigidas ao bom controle do diabetes.



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

O formato de apresentação da nova proposta de algoritmo foi desenvolvido tendo como referências fundamentais as recomendações da ADA 2018¹⁰ da *American Association of Clinical Endocrinologists – AACE*¹¹ e das Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2014-2015.¹²

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

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

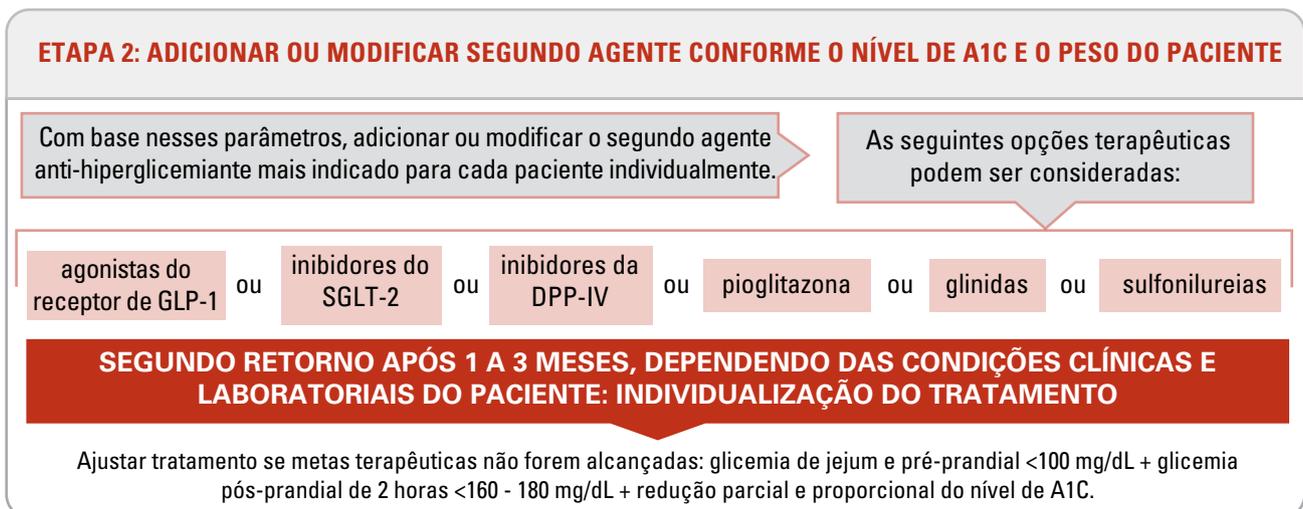
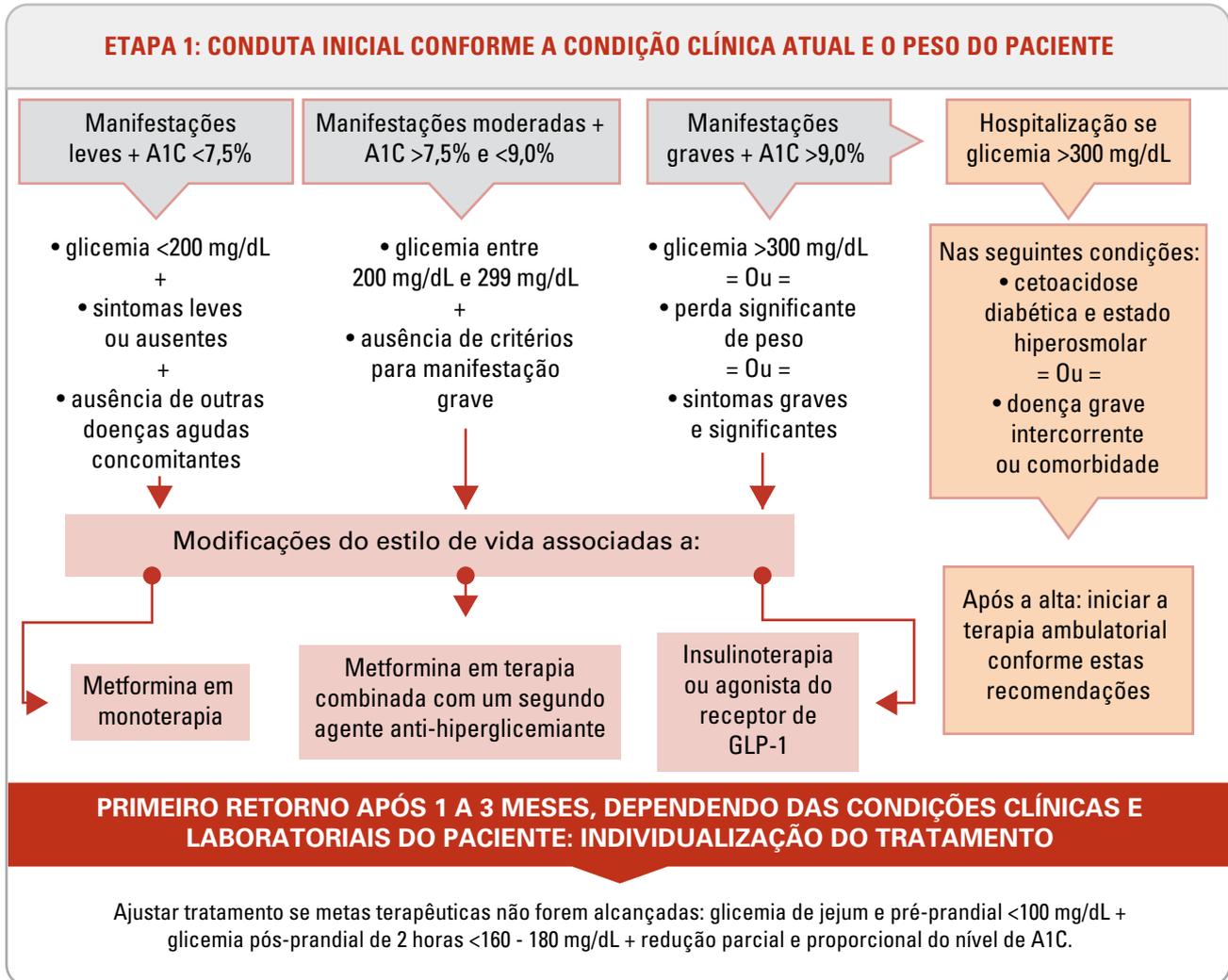
Diferentemente das recomendações da ADA/EASD e da AACE, o Algoritmo 2019 da SBD propõe que o intervalo para reavaliação da conduta terapêutica possa variar de um a três meses, dependendo das condições clínicas e laboratoriais do paciente na consulta inicial e considerando-se também a magnitude do descontrole glicêmico e da variabilidade glicêmica. Por outro lado, acompanha as recomendações da AACE de se considerar os níveis de A1C na conduta inicial para a definição da conduta terapêutica, juntamente com a avaliação do grau das manifestações clínicas apresentadas pelo paciente.

Outro diferencial importante do Algoritmo 2019 da SBD em relação aos seus similares americanos e europeus refere-se à recomendação de uma abordagem mais intensiva e racional, sempre que possível com a adoção de métodos informatizados e de novos parâmetros para a avaliação do controle glicêmico, por meio da utilização dos conceitos de perfil glicêmico, variabilidade glicêmica e glicemia média do período de avaliação. O conceito da variabilidade glicêmica está mais comprovado em pacientes com diabetes tipo 1 ou naqueles que utilizam insulina. A **tabela 7** apresenta o Algoritmo 2019 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.¹³ É importante salientar que o tratamento inicial dos pacientes com DM2 deve também levar em conta o peso do paciente uma vez que, sempre que possível, o uso de medicamentos que favoreçam a perda de peso (metformina, inibidores do SGLT2, análogos de GLP-1) deve prevalecer, em detrimento de outras opções terapêuticas que tendem a promover ganho ponderal. Em relação à inclusão de um terceiro agente anti-hiperglicemiante na sequência de tratamentos propostos pelos diversos algoritmos, um estudo publicado em maio de 2011 mostrou os resultados de uma metanálise em que foi avaliada a eficácia de diversos fármacos anti-hiperglicêmicos em pacientes com diabetes tipo 2 não controlados com o tratamento mais tradicional com metformina e sulfonilureia.

Os autores concluíram que não houve benefícios diferenciais entre as diversas opções farmacológicas quando utilizadas como terceiro agente no tratamento de pacientes com DM2 já tratados com metformina e sulfonilureia, chamando a atenção que a opção mais apropriada na escolha do terceiro fármaco dependeria das características clínicas de cada paciente.¹⁴

**TABELA 7. ALGORITMO PARA O TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2
ATUALIZAÇÃO 2019**



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.

ATENÇÃO!

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

IMPORTANTE

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

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

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

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

Certos fármacos como os agonistas de receptor de GLP1 e os inibidores do SGLT2 têm demonstrado benefícios cardiovasculares e renais. É a opção preferida em pacientes com essas complicações.

MÓDULO 6

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

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

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

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

FÁRMACO	PERFIL E MECANISMO DE AÇÃO
<ul style="list-style-type: none"> • Inibidores do SGLT-2: <ul style="list-style-type: none"> - dapagliflozina (Forxiga[®]), - empagliflozina (Jardiance[®]), - canagliflozina (Invokana[®]) 	<p>Impede a reabsorção de glicose renal por meio da inibição das proteínas SGLT2. Por ter um mecanismo de ação independente da insulina, os fármacos desta classe podem ser utilizados em qualquer estágio do diabetes tipo 2.</p> <p>Baixo risco de hipoglicemia. Perda de peso (2-3 kg) e redução da pressão arterial sistólica (4 mmHg - 6 mmHg). Risco aumentado de hipotensão quando associados a diuréticos, infecções genitais e infecções do trato urinário.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • metformina (Glifage[®], outros) 	<p>Atua na resistência à insulina, com mecanismos de ação primários de redução da produção hepática e aumento da captação intestinal de glicose. Intolerância gastrointestinal. Não causa hipoglicemia. Pode promover discreta perda de peso. A FDA já aprova a metformina para insuficiência renal crônica moderada e seu uso pode ser benéfico em pacientes com disfunção hepática. Cautela no pré e no pós-operatório e em pacientes submetidos a exames de imagem com contraste.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • pioglitazona (Actos[®], Piotaz[®], Pioglit[®], Stanglit[®]) 	<p>Combate primariamente a resistência à insulina, aumentando a sensibilidade do músculo, tecido gorduroso e fígado à ação da insulina. Pode promover ganho de peso e retenção hídrica, aumentando o risco de insuficiência cardíaca. Também pode aumentar o risco de fraturas.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • sulfonilureias <ul style="list-style-type: none"> - gliclazida (Diamicron MR[®], Azukon MR[®]) - glibenclamida (Daonil[®]) - glimepirida (Amaryl[®]) - outros 	<p>Estimulam a produção endógena de insulina pelas células beta do pâncreas, com duração de ação de média a prolongada (8-24 horas). Úteis para o controle da glicemia de jejum e da glicemia de 24 horas. Podem causar hipoglicemia. Clorpropamida e glibenclamida apresentam maior risco de hipoglicemia. Também tem sido relatada interferência no condicionamento cardíaco pós-isquêmico notadamente com a glibenclamida. Uma alegada ação deletéria em células beta humanas ainda não está estabelecida. A gliclazida teve sua segurança cardiovascular comprovada pelo estudo ADVANCE.¹⁵</p>

<ul style="list-style-type: none"> • glinidas <ul style="list-style-type: none"> - repaglinida (Posprand[®], Prandin[®]) - nateglinida (Starlix[®]) 	<p>Estimulam a produção endógena de insulina pelas células beta do pâncreas, com duração de ação rápida (1-3 horas). Úteis para o controle da hiperglicemia pós-prandial. Podem promover aumento de peso, hipoglicemia e redução do condicionamento 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 (Jánuvia[®]) - saxagliptina (Onglyza[®]) - linagliptina (Trayenta[®]) - alogliptina (Nesina[®]) √ agonistas do receptor de GLP-1 <ul style="list-style-type: none"> - semaglutida (Ozempic[®]) - liraglutida (Victoza[®]) - lixisenatida (Lyxumia[®]) - dulaglutida (Trulicity[®]) 	<p>Esta é uma classe terapêutica cujo mecanismo inclui o estímulo das células beta, de forma dependente de glicemia, para aumentar a síntese de insulina e, também, o efeito redutor sobre a ação das células alfa do pâncreas, reduzindo a produção de glucagon; ambas as ações de forma dependente da glicemia. Além disso, promovem saciedade em nível do Sistema Nervoso Central. Não causam hipoglicemia. Intolerância gastrointestinal. Perda de peso. Retardo no esvaziamento gástrico observado principalmente com os agonistas do receptor do GLP-1. Os inibidores da DPP-IV são para uso oral e os agonistas do receptor de GLP-1 são injetáveis.</p>
<p>Importante: esta tabela apresenta apenas uma relação parcial das denominações comerciais dos diversos fármacos e não se constitui em recomendação específica para nenhuma marca comercial.</p>	

• Combinações fixas de anti-hiperglicemiantes orais

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

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

Classes terapêuticas	Denominação química	Denominação comercial	Mecanismo de ação e dosagem
sulfonilureia + biguanida	glibenclamida + metformina	Meritor [®]	Secretagogo de insulina de longa duração (glibenclamida) + sensibilizador da ação periférica da insulina (metformina). Dosagem: glibenclamida, comprimidos com 2 mg e 4 mg + metformina, comprimidos com 1.000 mg.
sulfonilureia + biguanida	glibenclamida + metformina	Glucovance [®]	Sensibilizador da ação periférica da insulina (metformina) + secretagogo de insulina de longa duração (glibenclamida). Dosagem: 250 mg de metformina + 1,25 mg de glibenclamida; ou 500 mg de metformina + 2,5 mg de glibenclamida; ou 500 mg de metformina + 5 mg de glibenclamida.

incretinomi- mético + metformina	sitagliptina + metformina	Janumet®	Inibidor da enzima DPP-IV + sensibilizador da ação periférica da insulina (metformina de liberação normal). Dosagem: 50 mg de sitagliptina + 500 mg, 850 mg ou 1.000 mg de metformina.
	sitagliptina + metformina XR	Janumet® XR	Inibidor da DPP-IV + sensibilizador da ação da insulina (metformina de liberação prolongada). Dosagem: 50 mg de sitagliptina + 500 mg ou 1.000 mg de metformina XR, 2 comprimidos em dose única diária. Também apresentada com 100 mg de sitagliptina + 1.000 mg de metformina XR, 1 comprimido em dose única diária.
incretinomi- mético + metformina	vildagliptina + metformina	Galvus Met®	Inibidor da enzima DPP-IV + sensibilizador da ação periférica da insulina (metformina). Dosagem: 50 mg de vildagliptina + 500 mg, 850 mg ou 1.000 mg de metformina, duas vezes ao dia.
incretinomi- mético + metformina	saxagliptina + metformina	Kombiglyze® XR	Inibidor da enzima DPP-IV + sensibilizador da ação periférica da insulina (metformina). Dosagem: dose única diária de saxagliptina 5 mg ou 2,5 mg + metformina 500 mg ou 1.000 mg.
incretinomi- mético + metformina	linagliptina + metformina	Trayenta® Duo	Inibidor da enzima DPP-IV + sensibilizador da ação periférica da insulina (metformina). Dosagem: 1 comprimido duas vezes ao dia, contendo linagliptina + metformina nas seguintes proporções: 2,5 mg/500 mg; 2,5 mg/850 mg ou 2,5 mg/1.000 mg.
incretinomi- mético + metformina	alogliptina + metformina	Nesina® Met	Inibidor da enzima DPP-IV + sensibilizador da ação periférica da insulina (metformina). Dosagem: alogliptina 12,5 mg + metformina 500 mg, 850 mg ou 1.000 mg, duas vezes ao dia.
incretinomi- mético + pioglitazona	alogliptina + pioglitazona	Nesina® Pio	Inibidor da enzima DPP-IV + sensibilizador da ação periférica da insulina (pioglitazona). Dosagem: dose única diária de alogliptina 25 mg + 15 mg ou 30 mg de pioglitazona.
inibidor de SGLT-2 + metformina	dapagliflozina + metformina XR	Xigduo® XR	Inibição das proteínas SGLT-2, reduzindo a reabsorção renal de glicose + sensibilizador da ação periférica da insulina (metformina de liberação prolongada). Dosagem: dose única diária (1 comprimido) de 10 mg de dapagliflozina + 500 mg de metformina XR; dose única diária (1 comprimido) de 10 mg de dapagliflozina + 1.000 mg de metformina XR; dose única diária (2 comprimidos) de 5 mg de dapagliflozina + 1.000 mg de metformina XR.
<p>Importante: esta tabela apresenta apenas uma relação parcial das denominações comerciais dos diversos fármacos e não se constitui em recomendação específica para nenhuma marca comercial.</p>			

• **Novos medicamentos lançados ao longo de 2018 (Tabela 10)**

Tabela 10. RELAÇÃO DE NOVOS MEDICAMENTOS LANÇADOS AO LONGO DE 2018

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

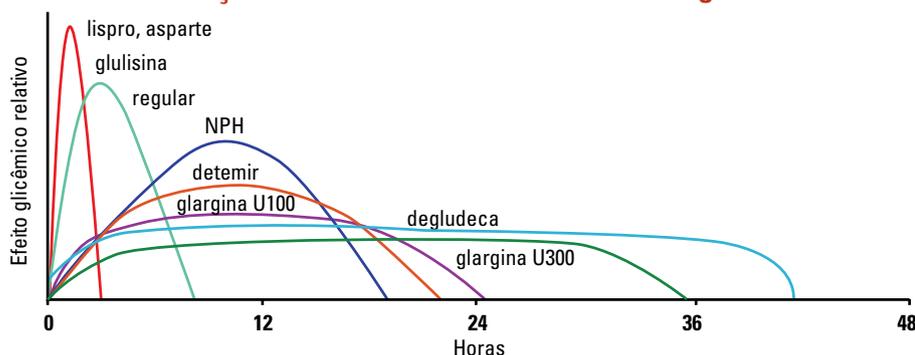
• **Perfis de ação das insulinas humanas e dos análogos de insulina humana**

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 a representação gráfica esquemática dos perfis de ação das diversas preparações insulínicas disponíveis.

Figura 6. 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 11** resume as principais características dos perfis de ação das preparações insulínicas disponíveis.

TABELA 11. PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS DAS INSULINAS E ANÁLOGOS

INSULINA	INÍCIO DE AÇÃO	PICO DE AÇÃO	DURAÇÃO DO EFEITO TERAPÊUTICO
Longa duração			
glargina 100 UI/mL (Lantus®, Basaglar®)	2-4 h	Não apresenta	20-24 h
detemir (Levemir®)	1-3 h	6-8 h	18-22 h
Ação ultra longa			
glargina 300 UI/mL (Toujeo®)	6 h	Não apresenta	36 h
degludeca (Tresiba®)	21-41 min	Não apresenta	42 h
Ação intermediária			
insulina NPH	2-4 h	4-10 h	10-18 h
Ação rápida			
insulina regular	0,5-1 h	2-3 h	5-8 h
Ação ultrarrápida			
asparte (Novorapid®)	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h
lispro (Humalog®)	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h
glulisina (Apidra®)	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h
Pré-misturas			
70% NPH+30% R (Humulin® 70/30)	0,5-1 h	3-12 h (duplo)	10-16 h
75% NPL+25% lispro (Humalog® Mix 25)	5-15 min	1-4 h (duplo)	10-16 h
50% NPL+50% lispro (Humalog® Mix 50)	5-15 min	1-4 h (duplo)	10-16 h
70% NPA+30% asparte (NovoMix® 70/30)	5-15 min	1-4 h (duplo)	10-16 h

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

Adaptado de: Hahr AJ, Molitch ME. *Optimizing Insulin Therapy in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: Optimal Dosing and Timing in the Outpatient Setting. Disease-a-Month*. 2010;56:148-162; Sociedade Brasileira de Diabetes. *Conduta Terapêutica no Diabetes Tipo 2: Algoritmo SBD 2015. Posicionamento Oficial SBD nº 02/2018, São Paulo*.

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 12**.

Tabela 12. PREPARAÇÕES BIFÁSICAS DE INSULINA E DE ANÁLOGOS DE INSULINAS

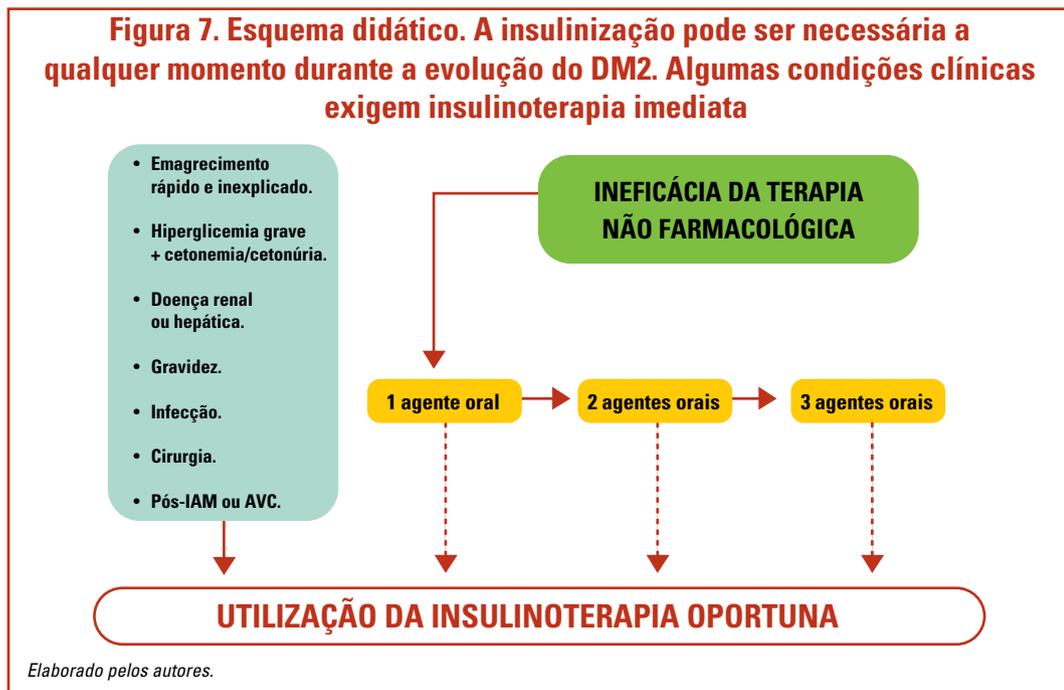
• insulina NPH + regular	Humulin® 70/30	Pré-mistura com 70% de insulina humana NPH + 30% de insulina humana regular.
• insulina asparte protaminada (70%) + insulina asparte (30%)	NovoMix® 30	Pré-mistura com 70% de insulina asparte protaminada de ação prolongada (até 24 horas) + 30% de insulina asparte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

MÓDULO 7

ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA PARA INSULINIZAÇÃO NO DIABETES TIPO 2

O uso de insulinoterapia no tratamento do DM2 traz a clara possibilidade do controle glicêmico. Embora o uso de insulina usualmente seja deixado para etapas posteriores ao uso de antidiabéticos orais ou agonistas do receptor do GLP-1, esse fármaco pode ser utilizado em qualquer fase da evolução da doença. Além disso, 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 (**Figura 7**).^{5,11,12}

O início da insulinoterapia deve ser instituído com cautela, a princípio com pequenas doses e com titulações adequadas e parcimoniosas, visando evitar eventos hipoglicêmicos, com isso contribuindo com a adesão ao tratamento.



• Etapas no processo de insulinização no DM2

De uma forma didática, o processo de insulinização pode ser resumido na seguinte sequência de etapas: (**Tabela 13**)

Tabela 13. RESUMO DE ETAPAS E OPÇÕES PARA TRATAMENTO INSULÍNICO NO DM2

<p>— insulina humana NPH ou análogos de insulina de longa duração ● variações glicêmicas pós-prandiais</p> <p>Café da manhã Almoço Jantar Deitar Café da manhã</p>	<p>ETAPA 1</p> <p>Dose única de insulina humana NPH ou de análogos de insulina de longa duração (glargina U100 ou detemir) ou de ultra longa (degludeca ou glargina U300) ao deitar, associada a agentes orais. A dose noturna de insulina visa reduzir à produção hepática de glicose e, assim, melhorar a glicemia, principalmente a de jejum. Dose inicial sugerida: 10 UI ou 0,2 UI/kg. A titulação deve ser feita pela glicemia de jejum.</p>
<p>— glulisina, lispro, asparte ou regular — insulina humana NPH ou análogos de insulina de longa duração ● variações glicêmicas pós-prandiais</p> <p>Café da manhã Almoço Jantar Deitar Café da manhã</p>	<p>ETAPA 2</p> <p>Caso persista a hiperglicemia pós-prandial, utiliza-se o esquema basal-<i>plus</i> que consiste numa aplicação de insulina de duração longa ou intermediária, associada a uma dose de insulina regular ou análogo de curta duração na principal refeição do dia. O uso de pré-misturas pode ser considerado.</p>
<p>— glulisina, lispro, asparte ou regular — insulina humana NPH ou análogos de insulina de longa duração ● variações glicêmicas pós-prandiais</p> <p>Café da manhã Almoço Jantar Deitar Café da manhã</p>	<p>ETAPA 3</p> <p>Quando a hiperglicemia pós-prandial ocorre após mais de uma refeição, o esquema basal-<i>plus</i> deve ser ampliado para incluir uma segunda dose de insulina ou análogo de curta duração ou pré-mistura.</p>
<p>— glulisina, lispro, asparte ou regular — insulina humana NPH ou análogos de insulina de longa duração ● variações glicêmicas pós-prandiais</p> <p>Café da manhã Almoço Jantar Deitar Café da manhã</p>	<p>ETAPA 4</p> <p>Não havendo resposta adequada para os esquemas acima, recomenda-se a insulinação plena, com duas doses de insulina humana NPH, associadas a três doses de insulina rápida ou de análogo de curta duração.^{16,17} Também podem ser usados os análogos de longa duração (glargina U100 ou detemir) ou de ultra longa duração (degludeca ou glargina U300).</p>

Tabela continua na página seguinte.

	<p>OPÇÃO 1</p> <p>Um esquema opcional que tem proporcionado bons resultados em muitos casos compõem-se de três doses de insulina humana NPH com o objetivo de oferecer uma cobertura mais uniforme de insulina basal durante as 24 horas do dia.^{18,19}</p>
	<p>OPÇÃO 2</p> <p>O uso de análogos de insulina de longa duração, como a glargina U100 em dose única diária ou a detemir em uma ou duas doses diárias, pode proporcionar níveis adequados de insulina basal durante as 24 horas do dia. As insulinas de duração ultra longa (degludeca e glargina U300) também podem ser usadas como insulina basal. A cobertura prandial pode ser proporcionada por doses de insulina ou análogos de curta duração.</p>

Resumo didático elaborado pelos autores.

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

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

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

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

• USO DE AGONISTAS DO RECEPTOR DO GLP-1 VERSUS INSULINOTERAPIA

Embora nas fases iniciais do tratamento do DM2 usualmente se opte por tratamento com antidiabéticos orais, sabe-se que medicamentos injetáveis se tornam necessários dentro de 5 a 10 anos de diagnóstico de diabetes. Nesse cenário, o uso de agonistas do receptor do GLP-1 tem sido o fármaco de preferência por muitos para iniciar terapia injetável.

Estudos comparando agonistas do receptor de GLP-1 e insulina evidenciam que a eficácia é semelhante ou até melhor na redução da HbA1c com os agonistas do receptor do GLP-1.^{20,21} Os agonistas do receptor de GLP-1 têm um risco menor de hipoglicemia e estão associados a reduções no peso corporal em comparação com o ganho de peso com a insulina.^{20,22}

Com base nessas considerações, um agonista do receptor de GLP-1 passa a ser opção preferida nessas pessoas com DM2 que necessitam de terapia injetável. Se a redução adicional da glicemia for necessária apesar da terapia com um agonista do receptor de GLP-1 de ação prolongada, a adição de insulina basal é uma opção razoável.^{23,24}

Alternativamente, a adição de insulina aos antidiabéticos orais está bem estabelecida, sobretudo o uso de insulina basal nesses casos, pois se acompanha de menos hipoglicemia e ganho de peso do que combinações usando formulações pré-misturadas de insulina ou insulina prandial.²⁵ Uma abordagem padrão para otimizar os regimes basais de insulina é titular a dose com base na concentração alvo de glicose em jejum, que é um índice simples de eficácia.

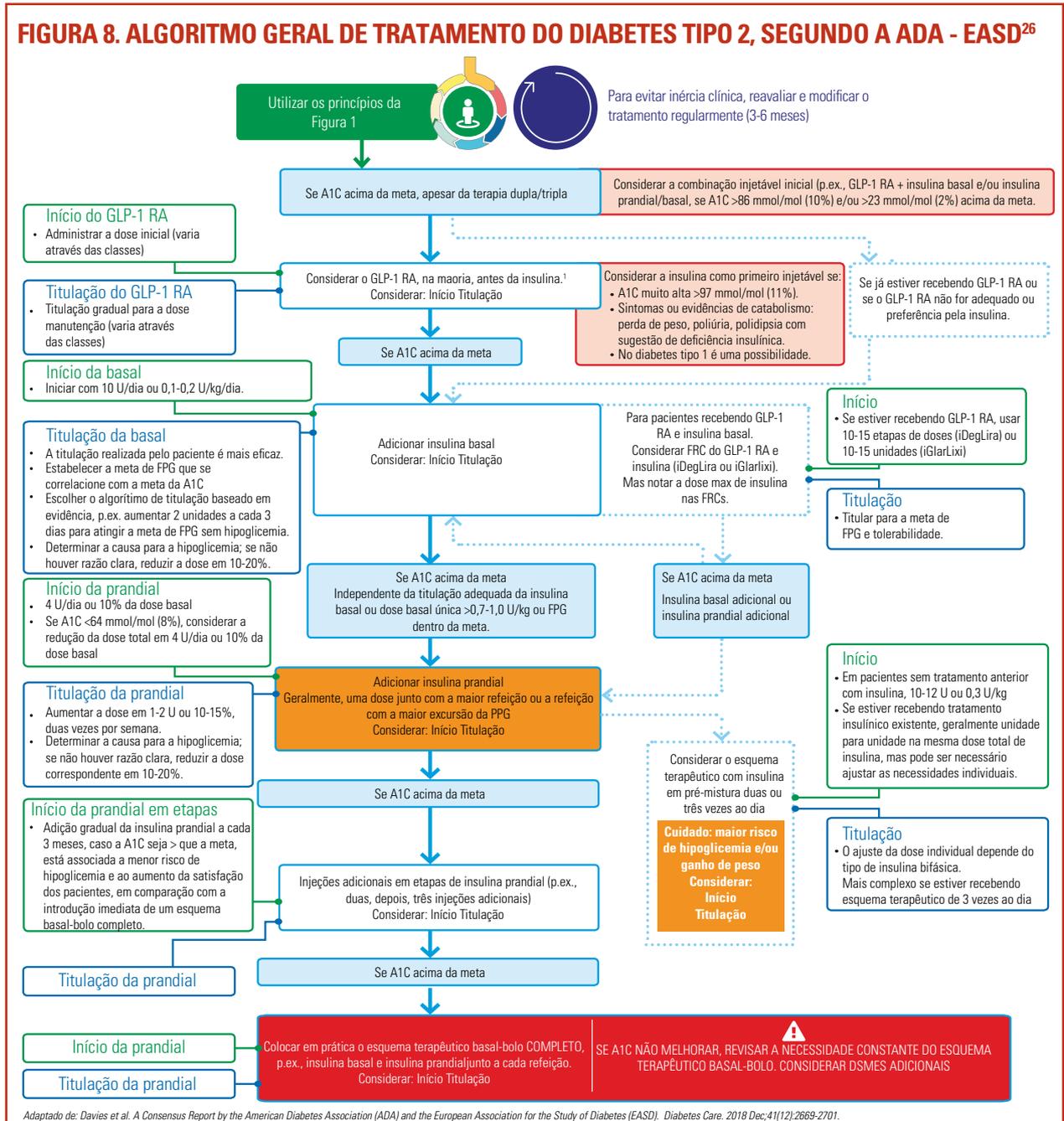
• FLUXOGRAMA PARA USO DE TERAPIA INJETÁVEL EM PESSOAS COM DM2

Recentemente, no final de 2018, a American Diabetes Association junto a European Association or the Study of Diabetes publicaram novas recomendações quanto ao tratamento do DM2, incluindo quando e como utilizar medicações injetáveis para esses pacientes, sugerindo os momentos propícios para utilizar agonistas do receptor do GLP-1 e/ou insulino terapia (**Figura 8**).

Nesta nova versão do algoritmo de tratamento para pessoas com diabetes tipo 2 as duas entidades mencionadas acima produziram seis versões de esquemas terapêuticos dirigidos a setores específicos da comunidade de pessoas com diabetes, incluindo intensificação das terapias injetáveis; custos do tratamento

antidiabético; tratamento que minimize a ocorrência de hipoglicemia; redução de peso corpóreo; diabetes em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica ou doença renal crônica; algoritmo geral para o controle do diabetes.

Em outras palavras, as diferentes abordagens terapêuticas possibilitam um tratamento mais específico para segmentos distintos dentro da comunidade diabética, aumentando a probabilidade de se promover ações terapêuticas mais eficazes.



Na sequência (**Figura 9**) apresentamos uma proposta de fluxograma dirigida a pacientes com DM2, insuficiência cardíaca congestiva ou doença renal prévias.

FIGURA 9. FLUXOGRAMA SUGERIDO PARA PESSOAS COM DM2 E DCV, ICC OU DOENÇA RENAL PRÉVIAS

A TERAPIA DE PRIMEIRA LINHA É A METFORMINA DE HÁBITOS SAUDÁVEIS (CONTROLE DO PESO E ATIVIDADE FÍSICA). SE A A1C ESTIVER ACIMA DA META, ADOTE A SEGUINTE ESTRATÉGIA:

Doença cardiovascular arteriosclerótica (ASCVD) ou doença renal crônica (CKD) estabelecida

Predomínio da ASCVD e/ou

Inibidores do receptor GLP-1 com benefício cardiovascular comprovado	Inibidores do receptor de SGLT-2 com comprovado benefício cardiovascular se a taxa de filtração glomerular estimada estiver adequada.
--	---

Se a A1C estiver acima da meta

Se for necessária uma intensificação adicional ou o paciente é agora incapaz de tolerar GLP-1 RA e/ou SGLT2i, escolha os agentes que demonstrem segurança CV:

- Considerar a adição de outras classes terapêuticas (GLP-1 RA ou SGLT2i) com comprovado benefício cardiovascular;
- DPP-IVi se não estiver recebendo GLP-1 RA;
- Insulina basal;
- TZD;
- Sulfonilureia

Predomínio de insuficiência cardíaca ou CKD

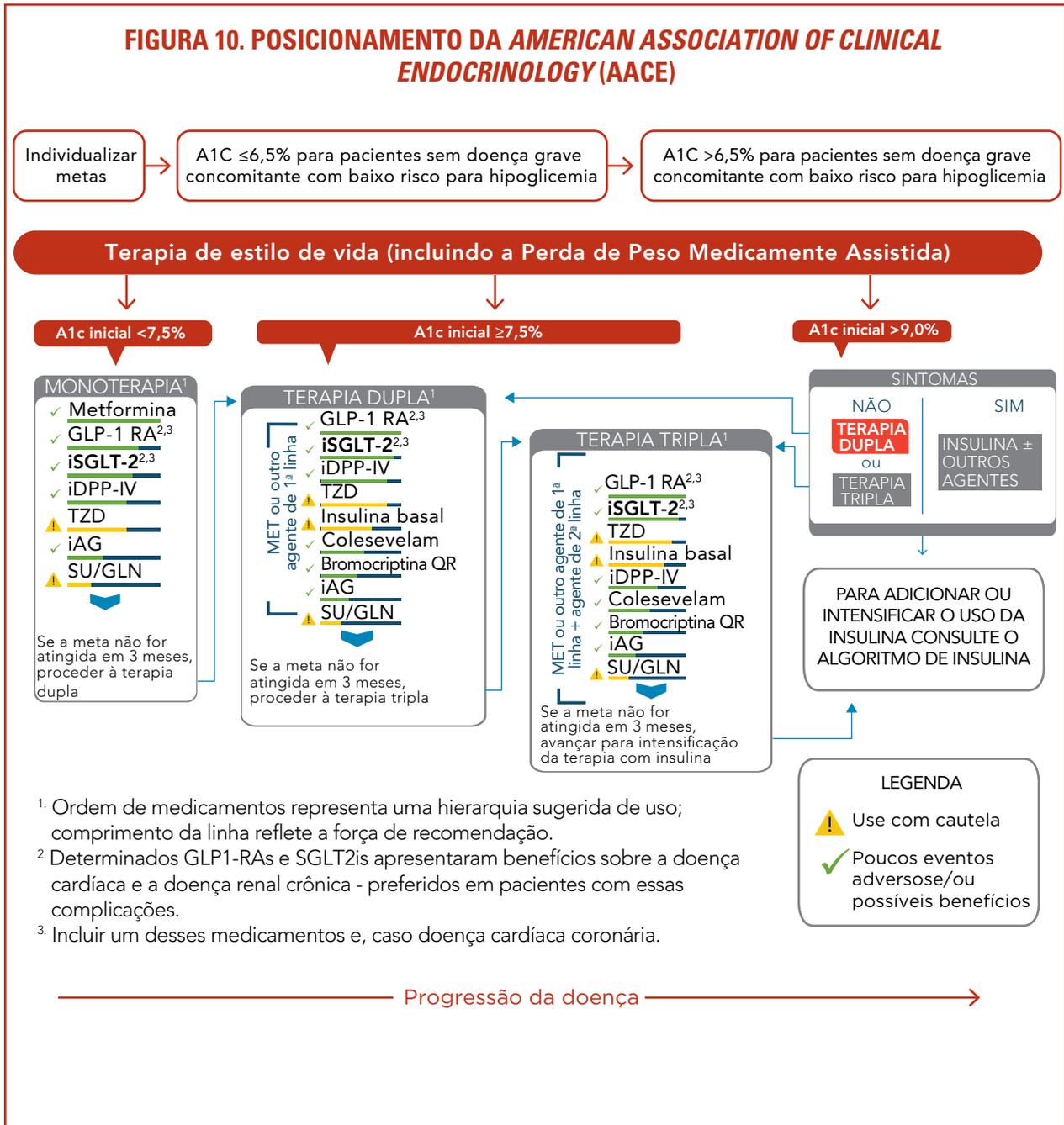
PREFERIVELMENTE
 Inibidores do receptor de SGLT-2 com evidência de redução de insuficiência cardíaca e/ou progressão de CKD em CVOTs se a taxa de filtração glomerular estimada estiver adequada
 ou
 Se a iSGLT2 não for tolerado ou estar contraindicado ou se a GFR for menor do que adequado e GLP-1 RA com comprovado benefício cardiovascular

Se a A1C estiver acima da meta

- Evite TDZ no conjunto de insuficiência cardíaca;
- Escolha agentes com demonstrada segurança cardiovascular;
- DPP-IVi (execução de saxagliptina) no cenário de insuficiência cardíaca (se não estiver recebendo GLP-1 RA);
- Insulina basal;
- Sulfonilureia

Adaptado de: Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2018 Dec;41(12):2669-2701.

A American Association of Clinical Endocrinology (AACE) produziu um algoritmo para o controle glicêmico já incluindo as opções terapêuticas mais avançadas, como agonistas de GLP1 e inibidores da iSGLT2 (Figura 10).



MÓDULO 8

OS NOVOS ESTUDOS SOBRE DESFECHOS CARDIOVASCULARES

Em dezembro de 2008, a *Food and Drug Administration* (FDA, dos Estados Unidos) definiu as recomendações para a indústria farmacêutica em termos de desenvolvimento de estudos específicos para a avaliação da segurança cardiovascular em diabetes. Caberá à indústria demonstrar que novas terapias para o controle do diabetes não resultarão num aumento inaceitável do risco cardiovascular. Esses estudos específicos sobre desfechos cardiovasculares no DM2 são conhecidos por sua denominação em inglês: *CardioVascular Outcome Trials* (CVOTs). Desde fevereiro de 2017, alguns estudos com essa finalidade já foram publicados, com resultados positivos em pacientes com DM2 associado a doença cardiovascular ou a um alto risco de doença cardiovascular.²⁶ (Tabela 14)

TABELA 14. RESULTADOS DE ESTUDOS DA MODALIDADE CVOT PUBLICADOS ATÉ JANEIRO DE 2019

Estudo CVOT (fármaco)	Resultado
EMPA-REG OUTCOME (empagliflozina) Zinman B et al. <i>N Engl J Med.</i> Doi: 10.1056/NEJMoa1504720	<ul style="list-style-type: none">• Redução do desfecho composto incluindo IM, AVC e morte cardiovascular: -14%.• Redução de morte cardiovascular: -38%.• Redução de morte por todas as causas: -32%• Recentemente, a FDA adicionou uma nova indicação para a empagliflozina para reduzir o risco de morte cardiovascular em adultos com DM2 e doença cardiovascular.• Redução de hospitalização por insuficiência cardíaca (-35%).
EMPA-REG - Renal (empagliflozina) Wanner C et al. <i>N Engl J Med.</i> Doi: 10.1056/NEJMoa1515920	<ul style="list-style-type: none">• Ocorrência ou piora da nefropatia = 12,7% no grupo da empagliflozina e 18,8% no grupo placebo, equivalendo a uma redução do risco relativo da ordem de 39%.• Aumento de 100% nos níveis de creatinina ocorreu em 1,5% no grupo da empagliflozina e em 2,6% no grupo placebo, equivalendo a uma redução do risco relativo da ordem de 44%.• Terapia de reposição renal foi iniciada em 0,3% no grupo da empagliflozina e em 0,6% no grupo placebo, representando uma redução do risco relativo da ordem de 55% no grupo da empagliflozina.
LEADER (liraglutida) Marso SP et al. <i>N Engl J Med.</i> Doi: 10.1056/NEJMoa1603827	<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.

<p>SUSTAIN-6 (semaglutida) Marso SP et al. <i>N Engl J Med.</i> Doi: 10.1056/NEJMoa1607141</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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%.
<p>CANVAS (canaglifozina). Neal B et al. <i>Engl J Med.</i> 2 017 Aug 17;377(7):644-657</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Redução do desfecho cardiovascular composto IM, AVC e morte cardiovascular: -14%. • Redução de hospitalização por ICC: -33% • Redução de hospitalização por ICC e morte CV: -22%. • Não houve diferença entre os grupos na mortalidade cardiovascular. • Não houve diferença entre os grupos AVC não fatal. • Não houve diferença entre os grupos IM não fatal • Redução de desfechos renais: -27% progressão da albuminúria e -40% nos desfechos compostos renais (diminuição \geq 40% na TFGe para <60 ml por minuto por 1,73 m² de área corporal, nova doença renal terminal ou morte por causas renais.
<p>DECLARE-TIMI (dapaglifozina) Wiviott SD et al. <i>N Engl J Med.</i> 2019 Jan 24;380(4):347-357.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Não houve redução no desfecho primário de segurança (morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral isquêmico) • Redução nos desfechos primários de eficácia (morte cardiovascular ou hospitalização por ICC): -17% • Não houve diferença entre os grupos na mortalidade cardiovascular • Não houve redução de AVC ou IAM • Redução de hospitalização por ICC: -27% • Redução de desfechos renais: -40% nos desfechos compostos renais (diminuição \geq 40% na TFGe para <60 ml por minuto por 1,73 m² de área corporal, nova doença renal terminal ou morte por causas renais: -47%.

Os estudos publicados até fevereiro de 2019 mostram que os dados de CVOTs, em relação aos inibidores da DPP-4 – sitagliptina (estudo TECOS), saxagliptina (estudo SAVOR-TIMI 53), alogliptina (estudo EXAMINE) e linagliptina (estudo CARMELINA) – não indicaram nenhuma diferença significativa nas taxas de importantes eventos cardiovasculares observados entre os grupos placebo e de tratamento em qualquer desses estudos. Sitagliptina, alogliptina e linagliptina não demonstraram aumento de hospitalização por insuficiência cardíaca.

Diante dos resultados dos estudos acima descritos, no que tange aos pacientes com doença macrovascular prévia, American Diabetes Association junto a European Association or the Study of Diabetes em seu recente documento, sugerem um fluxograma próprio para esse perfil de paciente, onde se prioriza o uso de inibidores do SGLT2 ou agonistas do receptor do GLP-1, em combinação com a metformina. (Figura 9)²⁶

- **RECOMENDAÇÕES NACIONAIS DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE DIABETOLOGIA (SPD) PARA O TRATAMENTO DA HIPERGLICEMIA NA DIABETES TIPO 2 - ATUALIZAÇÃO 2018/19 COM POSIÇÃO CONJUNTA ADA/EASD²⁷**

Revista Portuguesa de Diabetes. 2018; 13 (4): 154-180

*Rui Duarte et al - Recomendações Nacionais da SPD sobre a Terapêutica da Diabetes Tipo 2**

A Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD) liberou recentemente uma valiosa fonte de informação atualizada cobrindo aspectos importantes do tratamento mais atual do diabetes tipo 2. Na sequência vamos resumir alguns conceitos constantes deste importante documento, em sua versão original.²⁹

“Relativamente à terapêutica medicamentosa, na decisão clínica deve ser dada particular atenção à presença de doença cardiovascular (DCV) ou doença renal crónica (DRC), aos idosos em situação frágil, às pessoas em que a ocorrência de hipoglicemias seja potencialmente mais gravosa e aos obesos.

- **SGLT2**

Existem dados mostrando benefícios específicos de três i-SGLT2, a empagliflozina, a canagliflozina e, mais recentemente, a dapagliflozina, em doentes com eventos cardiovasculares prévios, quer em nível macrovascular, quer em nível microvascular. Em nível macrovascular, o estudo EMPA-REG OUTCOME mostrou uma redução dos eventos cardiovasculares maiores, com redução da mortalidade cardiovascular, da mortalidade global e dos internamentos por insuficiência cardíaca. Em nível microvascular e na população do mesmo estudo ocorreu uma redução na incidência ou no agravamento da nefropatia (progressão para macroalbuminúria, duplicação da creatinina sérica, início de terapêutica de substituição renal ou morte por doença renal). No programa de estudos CANVAS, a canagliflozina demonstrou também uma redução dos eventos cardiovasculares maiores em doentes de muito alto risco, embora a redução da mortalidade cardiovascular não tenha sido estatisticamente significativa. Os benefícios renais foram semelhantes aos observados no estudo EMPA-REG OUTCOME (redução da albuminúria e do declínio da função renal), mas ocorreu um aumento significativo nas amputações dos membros inferiores, item que não foi avaliado no estudo EMPA-REG OUTCOME.

- **AGONISTAS DOS RECEPTORES DO GLP-1**

Nos últimos anos surgiram várias formulações dos agonistas dos receptores do GLP-1 (arGLP-1) que se distinguem, fundamentalmente, por diferenças intrínsecas na composição das moléculas, as quais apresentam diferentes estratégias farmacológicas para prolongar a sua ação. Atualmente, estão aprovados para utilização

clínica arGLP-1 de curta duração – a exenatida e a lixisenatida – e vários de ação prolongada ou contínua – liraglutida, exenatida-LAR, dulaglutida, albiglutida e semaglutida. A lixisenatida e a liraglutida requerem administração diária, enquanto os outros fármacos são de administração semanal. Todos os arGLP-1 disponíveis são de administração injetável subcutânea, embora já esteja em fase avançada de desenvolvimento e em ensaios clínicos uma formulação oral da semaglutida para administração diária.

• BENEFÍCIOS RENAIIS DOS ARGLP-1

Para além dos benefícios cardiovasculares verificados por esta classe terapêutica, também houve resultados benéficos no objetivo secundário da evolução da DRC, embora com menor significado do que no caso dos i-SGLT2. A redução da progressão na albuminúria foi o aspecto mais em evidência nos desfechos renais.

• INIBIDORES DA DIPEPTIDIL PEPTIDASE 4

No que diz respeito aos inibidores da dipeptidil peptidase 4 (i-DPP4), os principais dados novos referem-se à segurança cardiovascular e pancreática. Vários ensaios clínicos, envolvendo majoritariamente doentes de altíssimo risco cardiovascular, não demonstraram aumento do risco de eventos com a utilização destes fármacos em períodos de até três anos. No entanto, e ao contrário de alguns estudos com i-SGLT2 e arGLP-1 em populações semelhantes, não se observou uma redução significativa dos eventos CV.

• EFEITOS RENAIIS DOS INIBIDORES DA DPP4

De um modo geral, com base nos estudos de segurança cardiovascular, pode-se afirmar que os iDPP4 são seguros nos pacientes com DRC, verificando-se, inclusive, em média, uma ligeira redução na progressão das taxas de albuminúria.”

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diabetes in Control. A Summary of ADA's New 2018 Standards of Medical Care in Diabetes. Disponível em: <http://www.diabetesincontrol.com/a-summary-of-adas-new-2018-standards-of-medical-care-in-diabetes/>. Acesso em: 18 de dezembro de 2017.
2. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl. 1):S13-S27 | <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. *Diabetes Care*. Disponível em: http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2018/12/17/42.Supplement_1.DC1/DC_42_S1_Combined_FINAL.pdf. Acesso em 14 de fevereiro de 2019.
4. Nolan JJ. Consensus Guidelines, Algorithms and Care of the Individual Patient With Type 2 Diabetes. *Diabetologia*. 2010;53(7):1247-1249. Doi: 10.1007/s00125-010-1767-z. Erratum in: *Diabetologia*. 2010 Sep;53(9):2078.
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364-1379. doi: 10.2337/dc12-0413. Erratum in: *Diabetes Care*. 2013 Feb;36(2):490.
6. Tuomilehto, J, Lindström J, Eriksson JG. et al. Finnish Diabetes Prevention Program. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in life style among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343-50. doi: 10.1056/NEJM200105033441801.
7. The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(2):145-54. Doi: 10.1056/NEJMoa1212914.
8. DeFronzo RA et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1104-15.
9. American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl. 1):S55-S64 | <https://doi.org/10.2337/dc18-S006>.
10. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl. 1):S73-S85 | <https://doi.org/10.2337/dc18-S008>.
11. 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).
12. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017 – 2018. São Paulo – CLANNAD Editora Científica.
13. 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.
14. Gross JL, Kramer CK, Leitão CB et al. Effect of Antihyperglycemic Agents Added to metformin and a Sulfonylurea on Glycemic Control and Weight Gain in Type 2 Diabetes: A Network Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011;154(10):672-9.
15. ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72.
16. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G et al. Efficacy of insulin analogs in achieving the hemoglobin A1c target of <7% in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(3):510-7.
17. Monnier L, Colette C. Addition of rapid-acting insulin to basal insulin therapy in type 2 diabetes: Indications and modalities. *Diabetes Metab*. 2006;32(1):7-13.
18. Fowler GC, Vasudevan DA. Type 2 diabetes mellitus: Managing hemoglobin A1c and beyond. *Southern Medical Journal*. 2010;103(9):911-6.
19. Karter AJ, Subramanian U, Saha C et al. Barriers to insulin initiation. *Diabetes Care*. 2010;33(4):733-5.
20. Singh S, Wright EE Jr, Kwan AYM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2017;19: 228–238.
21. Levin PA, Nguyen H, Wittbrodt ET, Kim SC. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review of comparative effectiveness research. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017;10: 123–139.
22. Abd El Aziz MS, Kahle M, Meier JJ, Nauck MA. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:216–227.
23. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014;384: 2228–2234.
24. Aroda VR, Bailey TS, Cariou B, et al. Effect of adding insulin degludec to treatment in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and liraglutide: a double-blind randomized controlled trial (BEGIN: ADD TO GLP-1 Study). *Diabetes Obes Metab* 2016;18:663–670.
25. Aschner P, Sethi B, Gomez-Peralta F, et al. Insulin glargine compared with premixed insulin for management of insulin-naïve type 2 diabetes patients uncontrolled on oral antidiabetic drugs: the open-label, randomized GALAPAGOS study. *J Diabetes Complications* 2015;29:838–845.
26. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2669-2701.
27. Duarte R et al. pelo Grupo de Trabalho para as Recomendações Nacionais da Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD) sobre a Terapêutica da Diabetes Tipo 2. "Recomendações Nacionais da Sociedade Portuguesa de Diabetologia para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes tipo 2". *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2018; 13 (4): 154-180. Disponível em: <http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2019/01/RPD-DEzembro-2018-Recomenda%C3%A7%C3%B5es-p%C3%A1gs-154-180.pdf>. Acesso em 18 de fevereiro de 2019.

