INITIAL INSULIN THERAPY MANAGEMENT FOR PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

MANEJO INICIAL DA INSULINOTERAPIA EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2

Luciana Curcio Pizzutti
Michel Hoefel
Carmen Vera Giacobbo Daudt

UNITERMOS

INSULINOTERAPIA; DIABETES MELLITUS TIPO 2.

KEYWORDS

INSULIN THERAPY; TYPE 2 DIABETES MELLITUS.

SUMÁRIO

Devido ao aumento da incidência e da prevalência do diabetes mellitus tipo 2, todo o médico generalista deve conhecer o manejo inicial da terapia com insulina, por ser parte essencial do tratamento de muitos pacientes diabéticos. O presente artigo pretende orientar esse manejo, seguindo as últimas recomendações da *American Diabetes Association*.

SUMMARY

Due to the increased incidence and prevalence of type 2 diabetes mellitus, any general practitioner must know the initial management of insulin therapy, for it is an essential part of treatment for many diabetic patients . This article aims to guide this management, following the latest recommendations of the American Diabetes Association .

INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus (DM) representa um distúrbio metabólico, de diferentes etiologias, que é caracterizado por hiperglicemia resultante de secreção deficiente de insulina, resistência periférica à ação da insulina ou ambas[4,10]. No diabetes classificado como tipo 2 ocorre resistência à ação da insulina associada a um defeito na secreção desse hormônio, causando um estado de

hiperglicemia que se desenvolve lentamente e permanece assintomática por vários anos[4]. Por tratar-se de uma doença crônica não transmissível, o DM cursa naturalmente com complicações macro e microvasculares ao longo do tempo. As complicações macrovasculares (cardiovasculares) não são específicas do diabetes, contudo promovem desfechos mais graves e são a principal causa de morbimortalidade relacionada ao DM. As complicações microvasculares específicas do DM incluem retinopatia, nefropatia e neuropatia, e podem ser reduzidas com a manutenção de níveis glicêmicos próximos ao de indivíduos não diabéticos[4,9]. Dessa forma, o tratamento da hiperglicemia e a manutenção de níveis glicêmicos específicos torna-se uma prioridade, pois reduz substancialmente a morbidade da doença[9].

Diagnóstico

Existem quatro formas distintas de exames para se constatar a hiperglicemia e diagnosticar o diabetes: glicemia casual, glicemia de jejum, teste de tolerância à glicose com sobrecarga de 75g em duas horas (TTG) e hemoglobina glicada (HbA1c). Conforme orientação da *American Diabetes Association*[1], o diagnóstico de DM em pacientes assintomáticos se dá na presença de um dos testes alterado obrigatoriamente em duas ocasiões. Em pacientes sintomáticos (polidipsia, poliúria e perda inexplicável de peso) ou com crise hiperglicêmica, a presença de um único exame alterado confirma o diagnóstico. Os valores considerados indicativos de diabetes estão ilustrados na tabela 1.

Tabela 1: Exames laboratoriais e valores indicativos de DM tipo 2

Paciente assintomático + 1 dos seguintes exames alterado e confirmado em novo exame	• Glicemia de jejum $\geq$ 126 mg/dL • ou TTG em 2 horas $\geq$ 200 mg/dL • ou HbA1c $\geq$ 6,5%
Paciente com sintomas de hiperglicemia ou em crise hiperglicêmica + glicemia casual alterada	• Glicemia casual $\geq$ 200 mg/dL

Adaptado de American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl.1):S8-S16.

No intuito de se evitar um diagnóstico equivocado, é importante ressaltar que nem sempre a presença de hiperglicemia é sinônimo de diabetes mellitus. Muitas vezes a hiperglicemia pode ser transitória, resultado de estresse agudo infeccioso, traumático ou circulatório, sendo, portanto, um evento pontual[4].

O diagnóstico precoce de diabetes é importante já que as alterações metabólicas não são tão severas e estão associadas a menores níveis de HbA1c e a menos complicações a longo prazo[9].

Indicações da Insulinoterapia

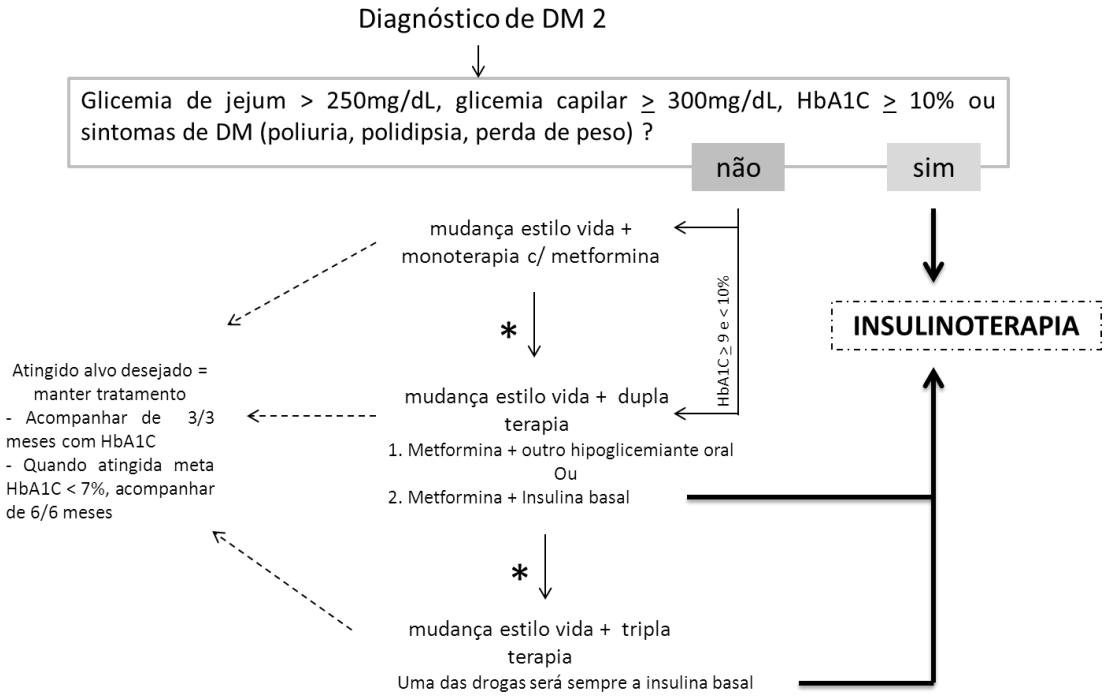
Pacientes diagnosticados com DM tipo 2 que apresentam glicemia severa, ou seja, glicemia de jejum maior que 250 mg/dL, glicemia casual maior ou igual a 300 mg/dL, HbA1c acima de 10%, e/ou sintomas de hiperglicemia têm indicação de iniciar o tratamento com insulinoterapia (fig. 1). A insulina pode ser utilizada como monoterapia ou em combinação com hipoglicemiantes orais[3,11].

Mudanças no estilo de vida como exercícios, cuidados com alimentação, perda de peso, aconselhamentos sobre o estilo de vida saudável são indicados para todos os pacientes diagnosticados com DM tipo 2, independente do nível glicêmico que apresentem no momento do diagnóstico. Aos pacientes com glicemia abaixo dos valores citados anteriormente, em que a mudança de estilo de vida não foi suficiente para atingir e manter os valores glicêmicos desejados, está indicado o uso de hipoglicemiantes orais, sendo a metformina a principal indicação[3]. A metformina usada em doses adequadas pode ser utilizada na prevenção de complicações cardiovasculares[7].

O acompanhamento da efetividade do tratamento deve ser feito após 3 meses, com o controle metabólico utilizando-se a HbA1c. Caso a hemoglobina glicada não tenha atingido o valor esperado, deve-se acrescentar mais uma medicação, que pode ser um hipoglicemiante oral de outra classe ou a insulina basal[3]. Normalmente pacientes com HbA1c maior que 8,5% devem iniciar insulinoterapia por causa de seu maior efeito como agente hipoglicemiante. Os hipoglicemiantes orais tem capacidade de baixar em média 1 a 1,5 pontos percentuais no valor da hemoglobina glicada. Já a insulina basal pode reduzir a níveis terapêuticos qualquer valor de hemoglobina glicada, se usada corretamente[9]. Pacientes que apresentarem HbA1c $\geq$ 9% no momento do diagnóstico de DM tem indicação de iniciar o tratamento com dupla terapia[3], conforme o fluxograma da figura 1.

Caso o valor desejado de hemoglobina glicada ainda não tenha sido atingido com a dupla terapia, deve-se acrescentar uma terceira droga hipoglicemiante ao esquema. É importante ressaltar que nessa fase de tratamento, uma das drogas utilizadas deve ser a insulina basal[3].

Devido à natureza progressiva do DM tipo 2, eventualmente a terapia com insulina será indicada em algum momento da doença para muitos desses pacientes[3].



*Se HbA1C não atingir o alvo desejado em 3 meses (esperada uma redução de aprox. 1 ponto da HbA1C)
Obs.: para saber mais detalhes sobre as possíveis combinações terapêuticas, consultar *Diabetes Care* 2015; 38(suppl.1):S41-S48

Figura 1 - Indicação de insulinoterapia no diabetes mellitus tipo 2.[6,9]

Metas Glicêmicas do Tratamento

HbA1c é o exame que reflete a média glicêmica nos últimos meses e tem forte valor preditivo sobre as complicações do diabetes. Medidas a cada 3 meses determinam se o paciente está atingindo e mantendo o valor glicêmico esperado. A *American Diabetes Association* (ADA) recomenda como meta de tratamento uma HbA1c < 7%. A manutenção de níveis iguais ou menores que 7% está relacionada a uma diminuição da ocorrência de complicações microvasculares e, se atingida logo após o diagnóstico de DM, está associada a uma redução de doenças macrovasculares a longo prazo. Pode-se considerar uma meta apropriada HbA1c < 8% para os pacientes com história importante de hipoglicemia, expectativa de vida limitada, complicações micro ou macrovasculares avançadas, comorbidades importantes, diabetes de longa data com falha em atingir a meta terapêutica[2].

A ADA também recomenda como metas de tratamento que a glicemia capilar pré-prandial permaneça entre 80-130 mg/dL e que a glicemia capilar pós-prandial (1-2horas após a refeição) seja <180 mg/dL. Pacientes com doença cardiovascular que apresentem glicemia capilar pré-prandial dentro da meta e HbA1c elevada podem se beneficiar de esquemas com insulina que utilizem como meta a glicemia pós-prandial para ajudar a reduzir a HbA1c[2].

Manejo Inicial da Insulinoterapia

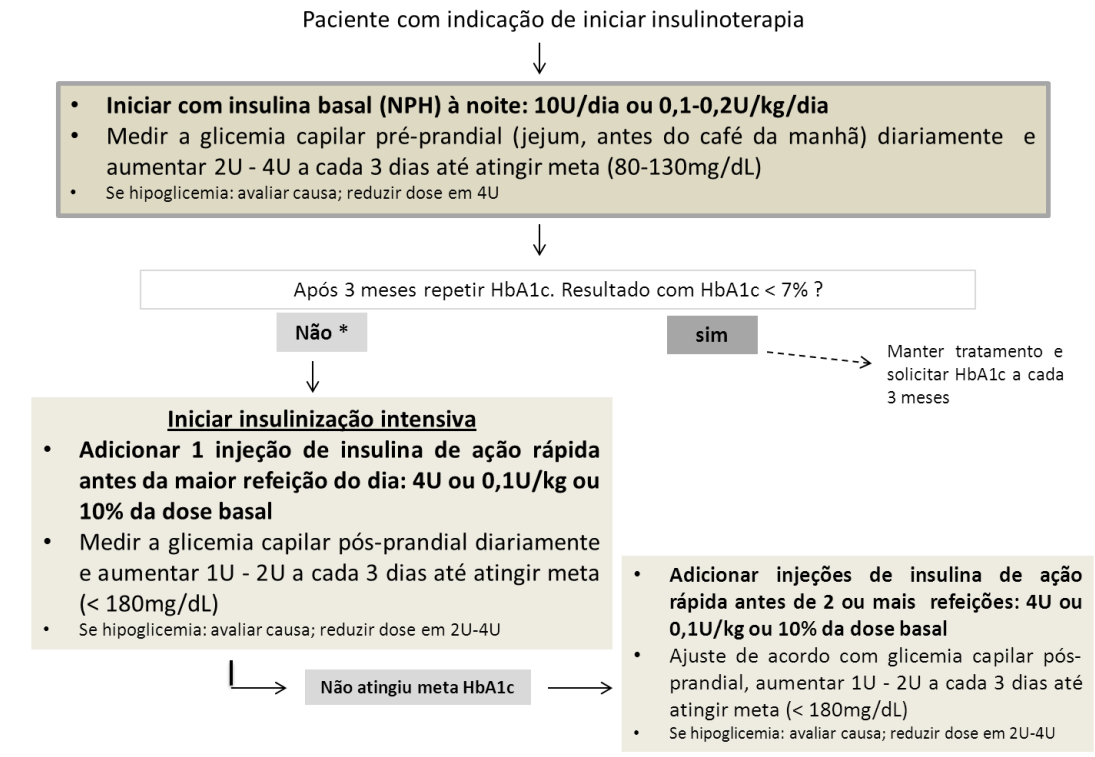


Figura 2 - Manejo inicial com insulinoterapia[6]

A insulinoterapia é iniciada com uma insulina basal, geralmente em combinação com a metformina e, às vezes, com outro agente hipoglicemiante adicional[6]. Inicia-se com o uso noturno de insulina basal (NPH), 10U ou 0,1-0,2U/kg/dia. O paciente deve medir a glicemia capilar pré-prandial (em jejum, antes do café da manhã) diariamente e a dose deve ser ajustada uma ou duas vezes na semana (em média a cada 3 dias) aumentando-se de 2U a 4U. Esse processo deve ser repetido até ser atingida a meta da glicemia capilar pré-prandial (80-130mg/dL). No caso de ocorrer hipoglicemia, deve-se determinar a causa e reduzir a dose em 4U[3,4,6,8]. Com objetivo de prevenir hipoglicemias, pode-se fracionar a dose de insulina sempre que seu valor total atingir 40U/dia. Iniciar o fracionamento com 10U de insulina NPH pela manhã[4].

Após 3 meses de tratamento deve ser solicitado novo exame de hemoglobina glicada. Se o paciente conseguiu atingir a meta, o tratamento deve ser mantido e a hemoglobina glicada deve ser solicitada a cada 3 meses. Se o paciente apresentar HbA1c $\geq$ 7% ou se estiver necessitando de uma dose de insulina basal > 0,5U/kg/dia para atingir a meta da glicemia de jejum, está indicada a insulinização intensiva.

Os pacientes que precisam iniciar insulinização intensiva devem ser encaminhados ao endocrinologista para serem acompanhados, já que essa terapia implica maior complexidade e risco de hipoglicemia[4].

A insulinização intensiva (terapia combinada injetável) consiste inicialmente na manutenção da insulina basal e adição de uma injeção de insulina de ação rápida antes da maior refeição do dia. Inicia-se com 4U ou 10% da dose basal ou 0,1U/kg de insulina humana regular. Se o paciente apresentar HbA1c entre 7% e 8%, a dose de insulina basal utilizada deve ser reduzida na mesma quantidade (4U ou 0,1U/kg ou 10%). Exemplificando: um paciente de 80kg, que esteja usando 50U de insulina basal diária e que apresente HbA1c de 7,8% deverá usar 5U de insulina regular antes do almoço e 45U de insulina basal diária. Os pacientes devem fazer o controle da glicemia capilar pós-prandial diariamente e a dose da insulina regular deve ser aumentada em 1-2U a cada 3 dias até que seja atingida a meta da glicemia pós-prandial (<180mg/dL). Se ocorrer hipoglicemia, a dose da insulina regular deve ser reduzida em 2-4U[3,6].

Se a meta não for atingida, o próximo passo no manejo será realizado pelo endocrinologista, conforme demonstrado na figura 2.

Pacientes que apresentem glicemia ≥ 300-350 mg/dL e/ou hemoglobina glicada ≥ 10-12% devem iniciar a insulinoterapia com insulinização intensiva[3,6]. O manejo das emergências hiperglicêmicas, contudo, não será abordado nesse artigo.

Insulinas Disponíveis no Sistema Único de Saude (SUS)

O Sistema Único de Saúde do Brasil disponibiliza dois tipos de insulina para o tratamento de DM (tabela 2).

Tabela 2: Características das insulinas disponíveis no SUS

	Tipos de Insulinas	
	Insulina Humana NPH*	**Insulina Humana Regular****
Início de ação	2 horas	30 min
Pico de ação	4 a 12 horas	2 a 4 horas
Duração	18 a 28 horas	5 a 8 horas

* é uma insulina basal que possui ação intermediária, e objetiva suprimir a produção hepática de glicose e manter a glicemia próxima do normal durante os estados de jejum.
** é uma insulina de ação rápida que objetiva complementar a necessidade de insulina após a ingestão alimentar. Deve ser aplicada 30 minutos antes das refeições.

Adaptado de McCulloch, DK. Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. In: UpToDate.
Adaptado de Wallia, A; Molitch, ME. Insulin Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA 2014*.

A administração da insulina deve ser subcutânea, mais comumente na região da parede abdominal anterior e coxas. Outros sítios de aplicação são as regiões glútea e deltoidea (figura 3). É importante lembrar que os pontos de injeção devem ser alternados. A absorção da insulina ocorre de forma mais

rápida no abdômen, intermediária na região deltoidea e lenta nas coxas e glúteos.[5]

Figura 3 - Locais para aplicação das injeções de insulina.
Fonte: http://www.foundhealth.com/subcutaneous-injection/what-is-it.

Hipoglicemia

Hipoglicemia (<70mg/dL) é o efeito adverso mais frequente e fator limitante do manejo glicêmico com insulinoterapia[2,5]. Pode causar morbidade ao paciente, pois quanto mais grave a hipoglicemia maior o dano cerebral, podendo inclusive causar morte. Os sintomas da hipoglicemia podem ser adrenérgicos (taquicardia, sudorese, tremores, palidez) ou neuroglicopênicos (leve alteração do sensório ou do comportamento até convulsões ou coma). Os pacientes em uso de insulina e seus familiares devem ser orientados a reconhecer a hipoglicemia para atuarem precocemente[4].

Se o paciente estiver acordado e em condições de tratamento por via oral, deve ingerir 10 a 20g de carboidrato de absorção rápida (tabletes de glicose, suco adoçado com açúcar, balas) e repetir a dose em 10-15 minutos se necessário. Se o paciente não conseguir engolir, o familiar deve injetar glucagon 1mg via subcutânea ou intramuscular. Se não disponível, colocar açúcar ou mel embaixo da língua e levar o paciente imediatamente a um serviço de saúde. Se hipoglicemia severa, o manejo deve ocorrer no serviço de saúde: administrar glucagon SC ou IM, ou 20mL de glicose a 50% e manter acesso venoso periférico com glicose a 10% até o paciente recuperar plenamente a consciência ou até atingir uma glicemia >60mg/dL[4].

CONCLUSÃO

A insulinoterapia é a forma definitiva de se controlar e manter níveis glicêmicos adequados para muitos pacientes com DM tipo 2, devendo ser de domínio de todo médico generalista. O manejo adequado da glicemia nesses pacientes contribui para a redução da morbidade, podendo reduzir o risco de complicações decorrentes do diabetes mellitus.

REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care. 2015 Jan;38 Suppl:S8-S16.
2. American Diabetes Association. Glycemic targets. Sec. 6. In Standards of Medical Care in Diabetes – 2015. Diabetes Care. 2015 Jan;38 Suppl:S33-40.
3. American Diabetes Association. Approaches to glycemic treatment. Sec. 7. *In* Standards of Medical Care in Diabetes – 2015. *Diabetes Care* 2015 Jan;38 Suppl:S41-S48.
4. Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ, et al. Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed Editora; 2013.
5. Garcia Mingo A, Hernández Criado JC, Puerto Pèrez E, et al. Insulinoterapia. Medicine 2008;10(18):1195-203.
6. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015 Jan;38(1):140-9.
7. McCulloch DK. Initial management of blood glucose in adults with type 2 diabetes mellitus. [Database on internet]. 2014 Aug [updated 2014 Aug 25; cited 2014 Sep 16]. In: UpToDate. Available: www.uptodate.com.
8. McCulloch DK. Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. [Database on internet]. 2014 Aug [updated 2013 Feb 25; cited 2014 Sep 16]. In: UpToDate. Available: www.uptodate.com.
9. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2009 Jan;32(1):193-203.
10. Vilar L. Endocrinologia clínica. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013.
11. Wallia A, Molitch ME. Insulin therapy for type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2014 Jun 11;311(22):2315-25.