

Acompanhamento farmacoterapêutico do paciente portador de Diabetes mellitus tipo 2 em uso de insulina

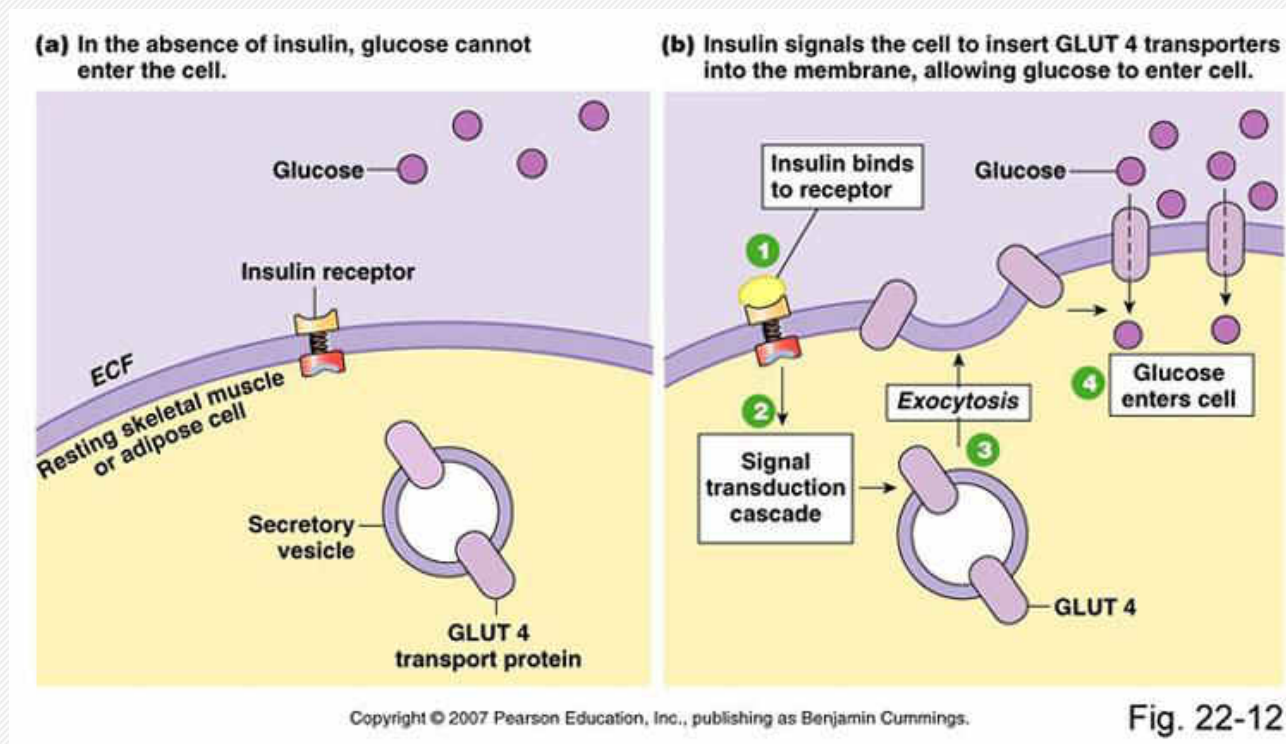


Georgiane de Castro Oliveira

Doença e evolução



Diabetes Mellitus é um grupo de doenças caracterizado pela hiperglicemia. Alterações na secreção ou na ação do hormônio insulina.



Prevalência

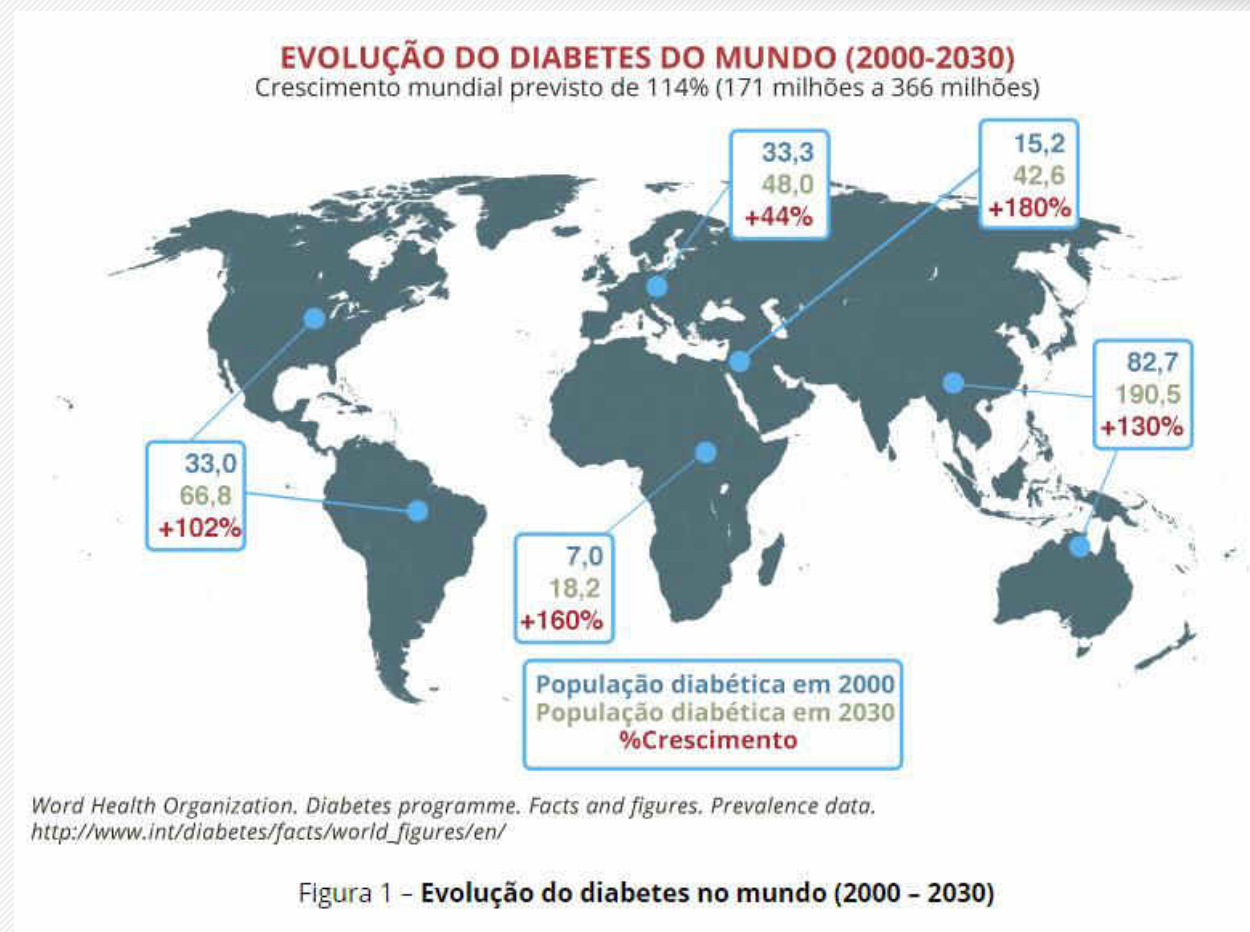


Figura 1 - Evolução do diabetes no mundo (2000 - 2030)



Doença e evolução

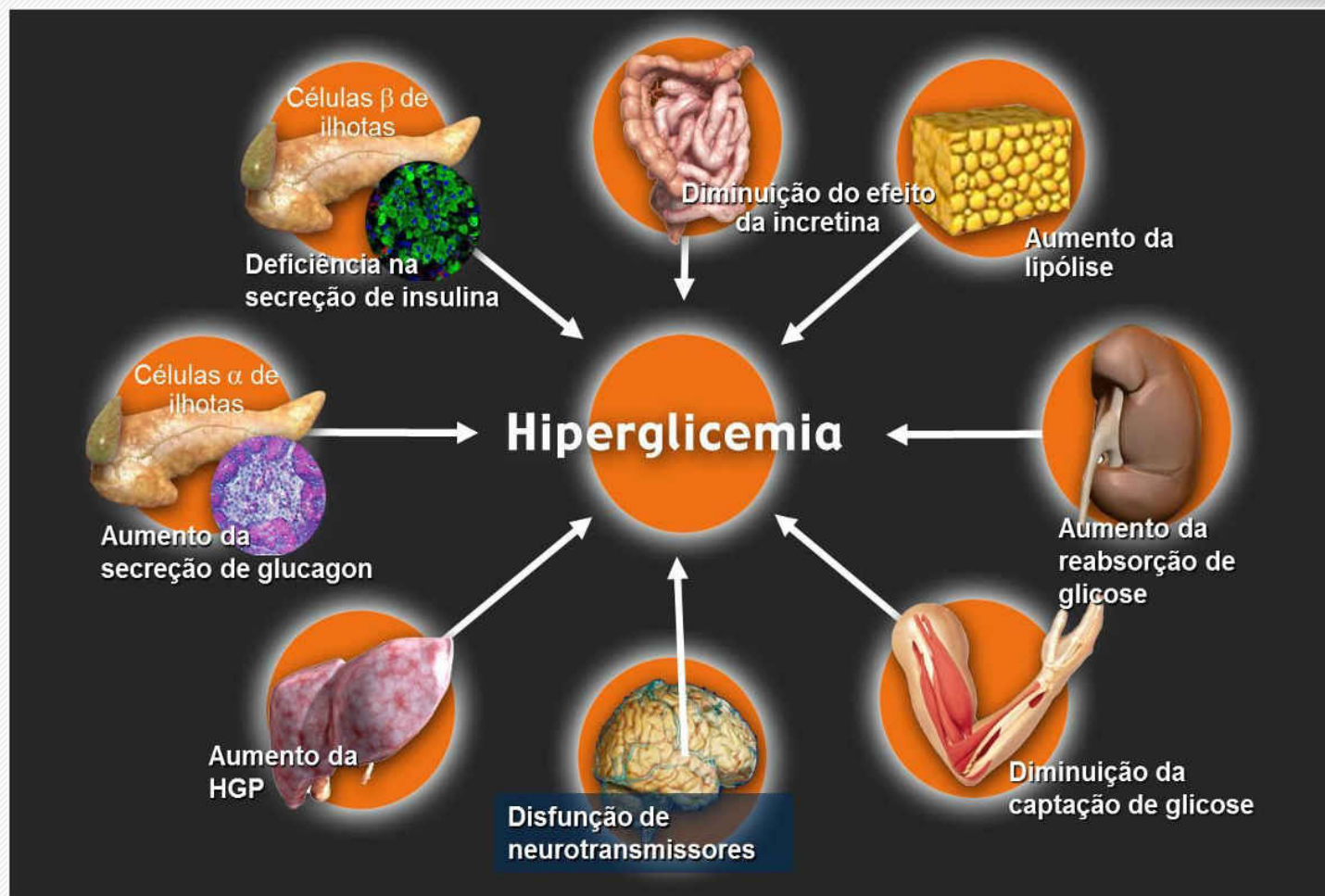


Posição	País	2015 Número de pessoas com diabetes	Posição	País	2040 Número de pessoas com diabetes
1	China	109,6 milhões (99,6 a 133,4)	1	China	150,7 milhões (138,0 a 179,4)
2	Índia	69,2 milhões (56,2 a 84,8)	2	Índia	123,5 milhões (99,1 a 150,3)
3	Estados Unidos da América	29,3 milhões (27,6 a 30,9)	3	Estados Unidos da América	35,1 milhões (33,0 a 37,2)
4	Brasil	14,3 milhões (12,9 a 15,8)	4	Brasil	23,3 milhões (21,0 a 25,9)
5	Federação Russa	12,1 milhões (6,2 a 13,7)	5	México	20,6 milhões (11,4 a 24,7)
6	México	11,5 milhões (6,2 a 13,7)	6	Indonésia	16,2 milhões (14,3 a 17,7)
7	Indonésia	10,0 milhões (8,7 a 10,9)	7	Egito	15,1 milhões (7,3 a 17,3)
8	Egito	7,8 milhões (3,8 a 9,0)	8	Paquistão	14,4 milhões (10,6 a 20,4)
9	Japão	7,2 milhões (6,1 a 9,6)	9	Bangladesh	13,6 milhões (10,7 a 24,6)
10	Bangladesh	7,1 milhões (5,3 a 12,0)	10	Federação Russa	12,4 milhões (6,4 a 17,1)

Fonte: International Diabetes Federation; 2015.



Resistência Insulínica



Rastreamento



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*



Critérios Diagnósticos



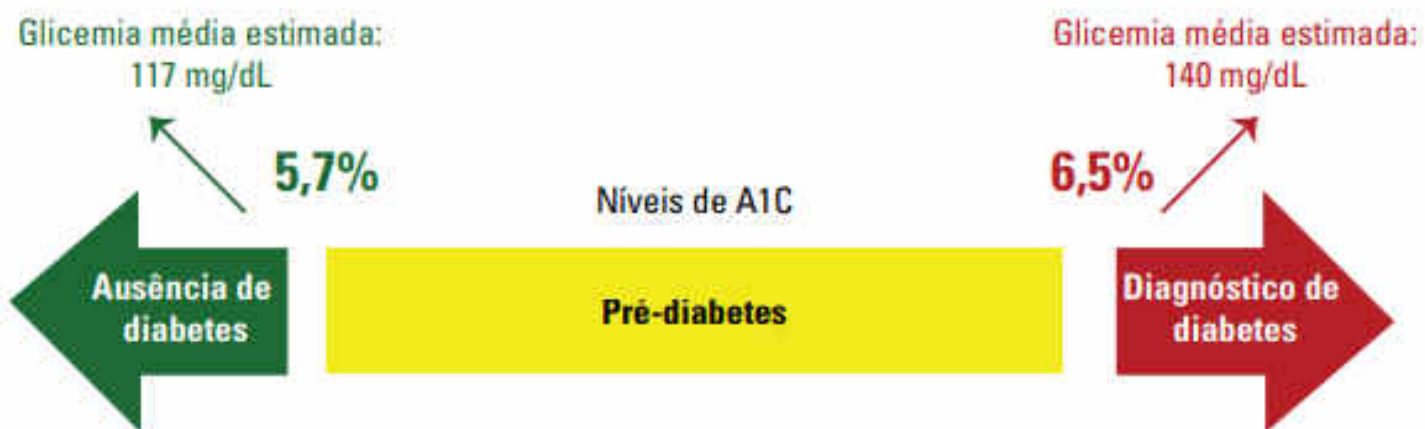
Critérios	Comentários
A1C $\geq 6,5\%$ = ou =	O teste deve ser realizado por meio de método rastreável ao método do DCCT e devidamente certificado pelo <i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i> NGSP (http://www.ngsp.org/certified.asp).
glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL = ou =	O período de jejum 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.
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.	



Critérios Diagnósticos



Figura 2. O uso da hemoglobina glicada (A1C) e da glicemia média estimada (GME) para melhorar o processo diagnóstico do diabetes e do pré-diabetes^B



Os pontos de corte mencionados referem-se à utilização de métodos laboratoriais certificados pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP)



Metas Terapêuticas



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.	<p>As metas devem ser individualizadas de acordo com:</p> <ul style="list-style-type: none">• duração do diabetes;• idade/expectativa de vida;• comorbidades;• doença cardiovascular;• complicações microvasculares;• hipoglicemia não percebida.
glicemia de jejum	<100 mg/dL	<130 mg/dL
glicemia pré-prandial	<100 mg/dL	<130 mg/dL
glicemia pós-prandial	<160 mg/dL	<180 mg/dL



Tratamento



Tratamento:

- modificações no estilo de vida (alimentação e atividade física),
 - farmacológico (antidiabético oral e insulina).
- A escolha da farmacoterapia deve se basear na eficácia, perfil de segurança e custo dos medicamentos.
- Além de avaliar ganho de peso, presença de outras comorbidades, risco de hipoglicemia e preferências do paciente.



Tratamento



Tratamento:

- modificações no estilo de vida (alimentação e atividade física),
 - farmacológico (antidiabético oral e insulina).
- A escolha da farmacoterapia deve se basear na eficácia, perfil de segurança e custo dos medicamentos.
- Além de avaliar ganho de peso, presença de outras comorbidades, risco de hipoglicemia e preferências do paciente.



Classes de antidiabéticos orais



- Medicamentos que incrementam a secreção pancreática de insulina
 - sulfonilureias e glinidas
- Medicamentos que reduzem a velocidade de absorção de glicídios
 - Inibidores das alfa-glicosidases
- Medicamentos que diminuem a produção hepática de glicose
 - biguanidas
- Medicamentos que aumentam a utilização periférica de glicose
 - glitazonas
- Medicamentos que atuam no efeito incretínico, aumentando a secreção de insulina de maneira dependente de glicose, e promovendo a supressão do glucagon
 - análogos de GLP-1 e inibidores de DPP-IV
- Medicamento que inibe a recaptação de glicose nos rins, promovendo glicosúria
 - Inibidor de SGLT2



Potencial de redução HbA1c - Ensaio clínico



Medicamento	Redução na HbA1c
Sulfonilureias	1,5-2
Biguanidas	1,5-2
Metiglinidas	1-1,5
Glitazonas	0,5-1,4
Agonista de GLP-1	0,8-1,2
Inibidores da SGLT2	0,5-1,0
Inibidores da DPP-IV	0,6-0,8
Inibidores de alfa-glicosidase	0,5-0,8



Redução HbA1c por opção terapêutica



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

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



Alimentação Saudável, controle de peso, atividade física e educação em diabetes

Monoterapia

Eficácia	Alta
Risco de Hipo	Baixo risco
Peso	Neutro / Perda
Efeito adverso	GI / Acidose Lática
Custo	Baixo

Metformina

Se não atingir meta de HbA1c após 3 meses:

Terap. Dupla

	Metformina +	Metformina +	Metformina +	Metformina +	Metformina +	Metformina +
	Sulfonilureia	Glitazona	Inibidor DPP-4	Inibidor SGLT2	Análogos de GLP-1	Insulina basal
Eficácia	Alta	Alta	Intermediária	Intermediária	Alta	Mais Alta
Risco de Hipo	Risco Moderado	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Alto Risco
Peso	Garho	Garho	Neutro	Perda	Perda	Garho
Efeito adverso	Hipoglicemia	Edema, fratura	Raros	GU, desidratação	GI	Hipoglicemia
Custo	Baixo	Baixo	Alto	Alto	Alto	Variável

Se não atingir meta de HbA1c após 3 meses:

Terap. Tripla

	Metformina +	Metformina +	Metformina +	Metformina +	Metformina +	Metformina +
	Sulfonilureia +	Glitazona +	Inib. DPP-4 +	Inib. SGLT2 +	Agon. GLP-1 +	Insulina basal +
	Glitazona	Sulfonilur.	Sulfonilur.	Sulfonilur.	Sulfonilur.	Glitazona
	I DPP-4	I DPP-4	Glitazona	Glitazona	Glitazona	I DPP-4
	I SGLT2	I SGLT2	I SGLT2	I DPP-4	Insulina	I SGLT2
	A GLP-1	A GLP-1	Insulina	Insulina	Insulina	A GLP-1
	Insulina	Insulina				

Se não atingir meta de HbA1c após 3 meses:

Terapia Injetável Combinada

	Metformina +
	Insulina basal + Insulina pré-prandial ou A GLP-1



Tratamento Insulínico

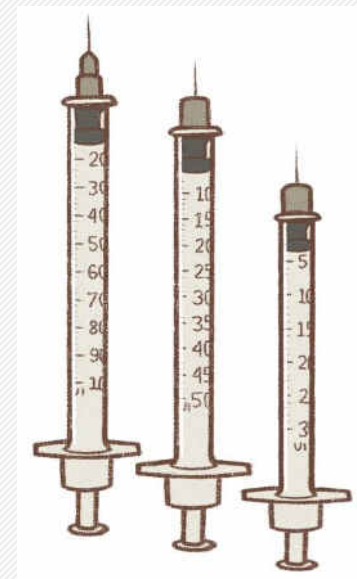


O uso de insulina é imprescindível no tratamento do DM1 e a solução para o bom controle glicêmico de algumas pessoas com DM2.

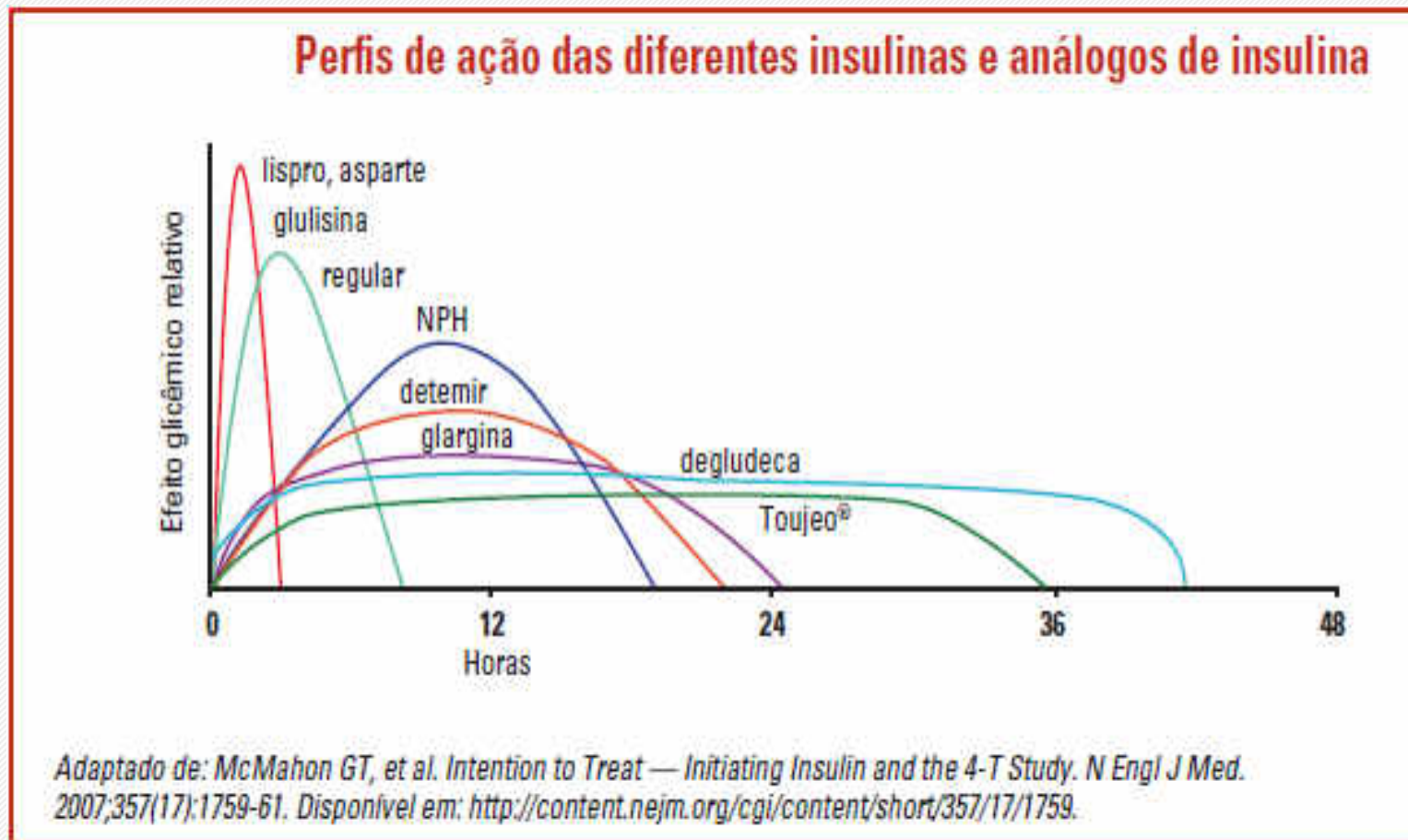
- Bolus
- Basal

Dose de insulina – individual e multifatorial

- Peso;
- Tempo de duração e fase do diabetes;
- Rotina (alimentação, prática de atividades físicas);
- Automonitoramento e HbA1c;
- Intercorrência.



Tipos de Insulina



Perfil Farmacocinético



Tabela 1 - Insulinas de ação rápida

Insulina	Nome comercial	Início de ação	Pico de ação	Duração da ação
Regular	Novolin R, Humulin R	0,5 - 1 h	2- 3 h	5 - 8 h
Glulisina	Apidra®	5 -15 min	0,5 - 2 h	3 - 4 h
Lispro	Humalog®	5 - 15 min	0,5 - 2 h	4 - 5 h
Asparte	Novorapid®	5 - 15 min	1 - 2 h	4 - 6 h

Fonte: SBD,2016.



Perfil Farmacocinético



Tabela 1 - Insulinas de ação intermediária e lenta

Insulina	Nome comercial	Início de ação	Pico de ação	Duração da ação
NPH	Novolin N, Humulin N	2 - 4 h	4 - 10 h	10 - 18 h
Glargina	Lantus®	2 - 4 h	Nenhum	20 - 24 h
Detemir	Levemir®	3 - 4 h	Nenhum	14 - 24 h
Degludeca	Tresiba®	2 h	Nenhum	> 40 h

Fonte: SBD,2016.



Aspectos importantes



1. Armazenamento



Aspectos importantes



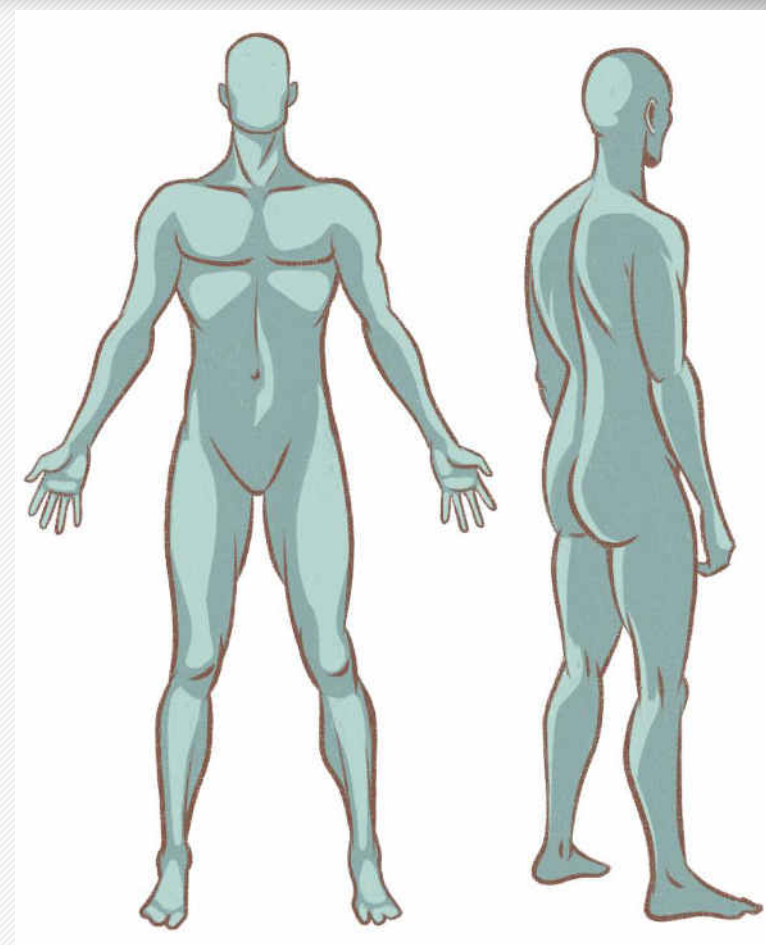
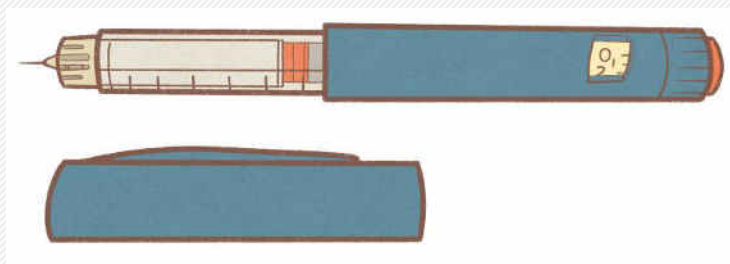
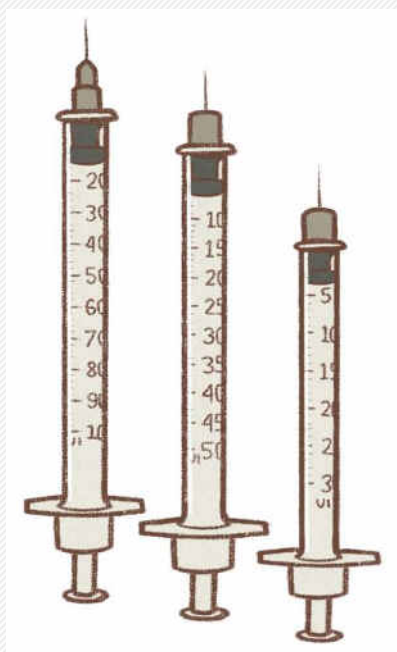
2. Transporte



Aspectos importantes



3. Aplicação



Quando insulinizar



Ao diagnóstico, 50% das células β estão disfuncionais.

- Perda de 10% ao ano após início da terapia com Antidiabéticos Orais.
- Em 10 anos de doença, a maioria dos pacientes necessitará de insulina.
- Terapia inicial: GJ > 250 -300 mg/dl, HbA1c > 10%.

Sinais de insulinopenia: catabolismo, polidipsia e poliúria importantes ou presença de corpos cetônicos na urina.



Como insulinizar



- Dose *bedtime*
 - Esquema convencional
 - Esquema basal bolus
1. HbA1c e GJ elevadas: NPH noturna
 2. HbA1c elevada com GJ normal: medir GC antes das refeições - NPH diurna ou insulina rápida pré refeições
 3. HbA1 elevada, GJ e pré prandiais normais: monitorizar GC pós prandial- iniciar bolus de insulina rápida pré refeição.



HBA1C E GJ ELEVADAS: NPH NOTURNA



A insulinização *bedtime* se inicia com 0,1U/kg de insulina NPH às 22h. O ajuste dessa dose é feito analisando a própria glicemia em jejum.

Para a insulina NPH o ajuste pode ser feito aumentando 2U a cada 3 dias até que a média da glicemia de jejum esteja dentro da meta.



HBA1C ELEVADA E GJ NORMAL



Insulinização plena: deve ser iniciada no DM2 quando a *bedtime* não surtir a melhora esperada.

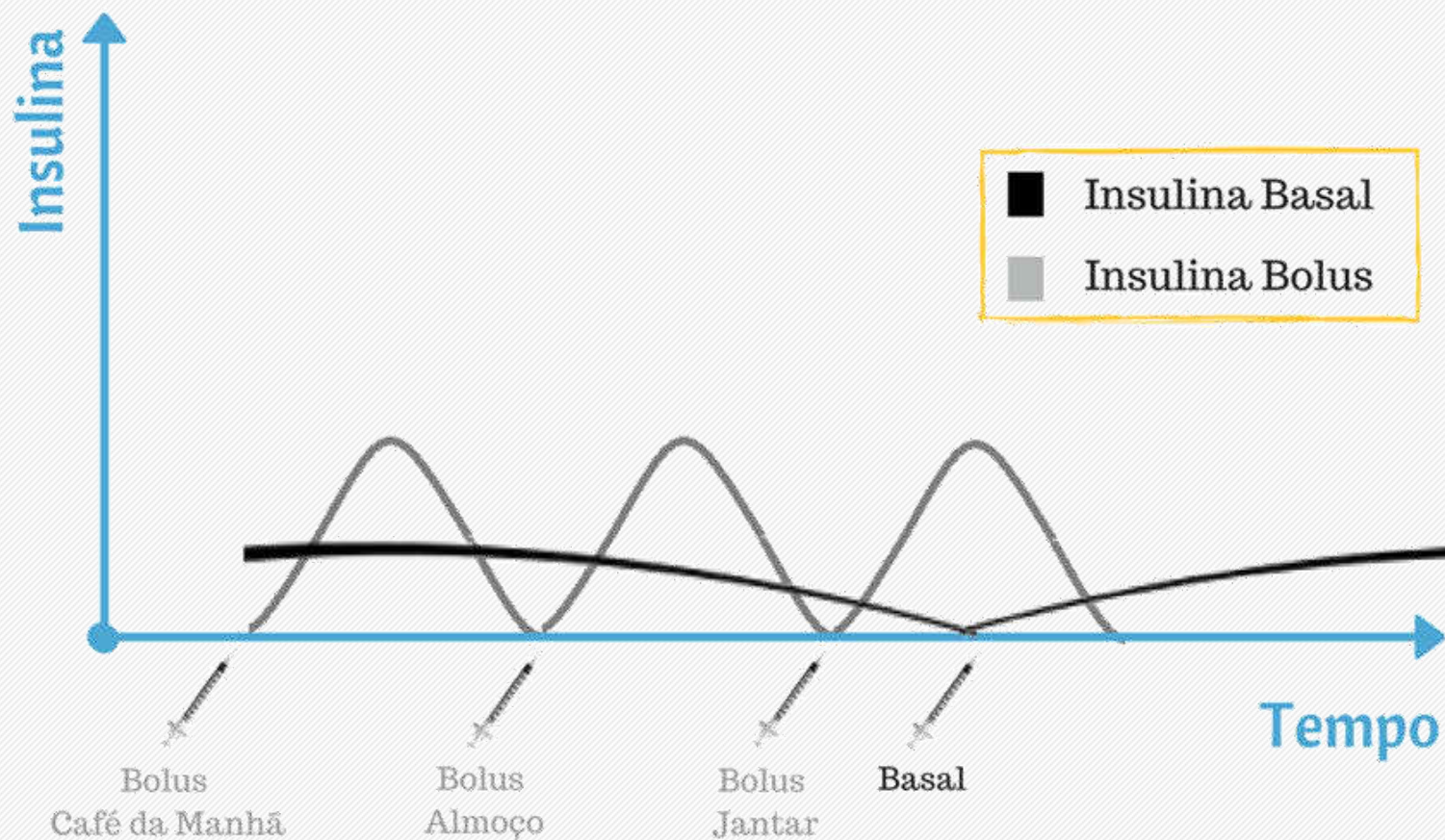
- Os hipoglicemiantes orais secretagogos devem ser suspensos.
- Pode-se manter metformina, pioglitazona e os agonistas GLP-1.

Dose total de insulina na insulinização plena: 0,4U/kg

- 2/3 da dose total de manhã e 1/3 à noite.



HBA1C ELEVADA E GJ E PRÉ-PRANDIAIS NORMAIS



CASO CLÍNICO I



Data	Glicemia de jejum	Glicemia 2h após café	Glicemia antes do almoço	Glicemia 2h após almoço	Glicemia antes do jantar	Glicemia 2h após o jantar	Glicemia ao deitar	Obs.:
04/08	138							
06/08	175							
08/08	154							
09/08	186							

Em uso de:

Metformina XR 500mg 1-1-1

Glibenclamida 5mg: 1-0-1

Insulina NPH: 10U *bedtime*

HbA1c: 7,6%

Meta: <130mg/dL



CORREÇÕES – FATOR DE SENSIBILIDADE



Quanto UMA unidade de insulina consegue reduzir na glicemia.

1) quantidade média de insulina aplicada diariamente.

Tabela 6- Cálculo do Fator de Sensibilidade de acordo com a insulina

Insulina Ultra-rápida	Insulina Rápida
1800 dividido pelo total de insulina/dia	1500 dividido pelo total de insulina/dia
Exemplo: 30 NPH + 6 UR/dia	Exemplo: 30 NPH + 6 R/dia
FS: $1800/36 = 50$	FS: $1500/36 = 41$

FONTE: Davidson PC. Bolus and Supplemental Insulin. The Insulin Pump Therapy Book; 1995:59-71

O fator de sensibilidade varia para cada pessoa pois depende do metabolismo, da massa corpórea, da reação à insulina e, até mesmo, do horário.



CORREÇÕES – FATOR DE CORREÇÃO



Cálculo para estabelecer a quantidade de insulina rápida (ultra rápida) é necessária para corrigir a hiperglicemia.

- 1) Saber a meta glicêmica e o fator de sensibilidade.
- 2)
$$\frac{\text{Glicemia sanguínea (mais alta que a meta)} - \text{meta de glicemia}}{\text{Fator de sensibilidade}}$$



CORREÇÕES – APLICAÇÃO



- Meta glicêmica: 140mg/dl
- Fator de sensibilidade: 50mg/UI
- Glicemia atual: 240mg/dL

$$\frac{240 - 140}{50}$$

2U é a quantidade de insulina necessária para fazer baixar a glicemia.

- Em hipoglicemia também devemos fazer correção



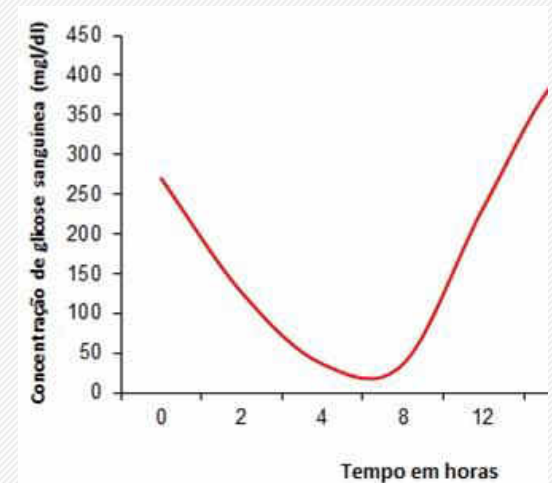
MONITORIZAÇÃO



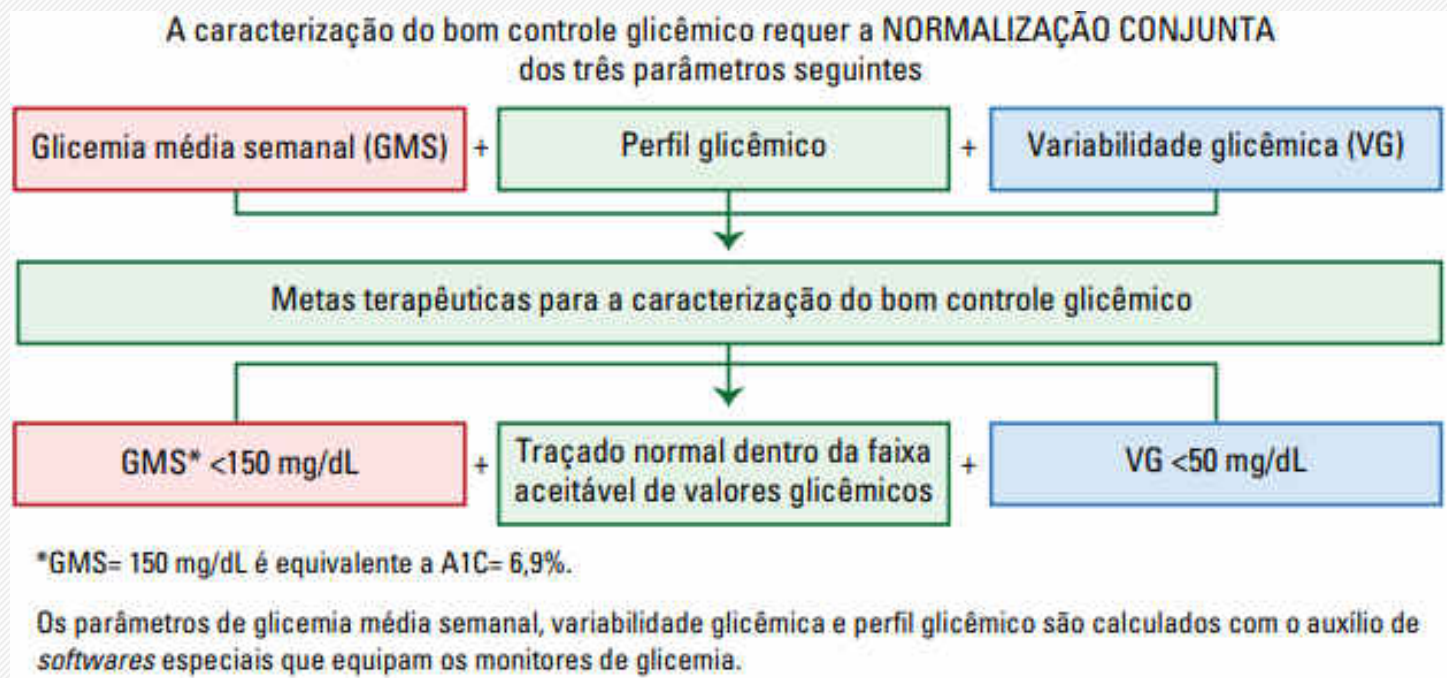
Para a insulinização plena é necessário monitorar a glicemia de jejum e a glicemia que marca o fim da ação da NPH da manhã.

Se a glicemia de jejum e a glicemia antes do jantar (17-19h) estiverem boas, mas a HbA1c estiver alta, deve-se monitorar a glicemia em outros horários.

Situações especiais: Fenômeno do alvorecer e Efeito Somogyi



Parâmetros de monitorização



Frequência ideal de monitoramento



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.	



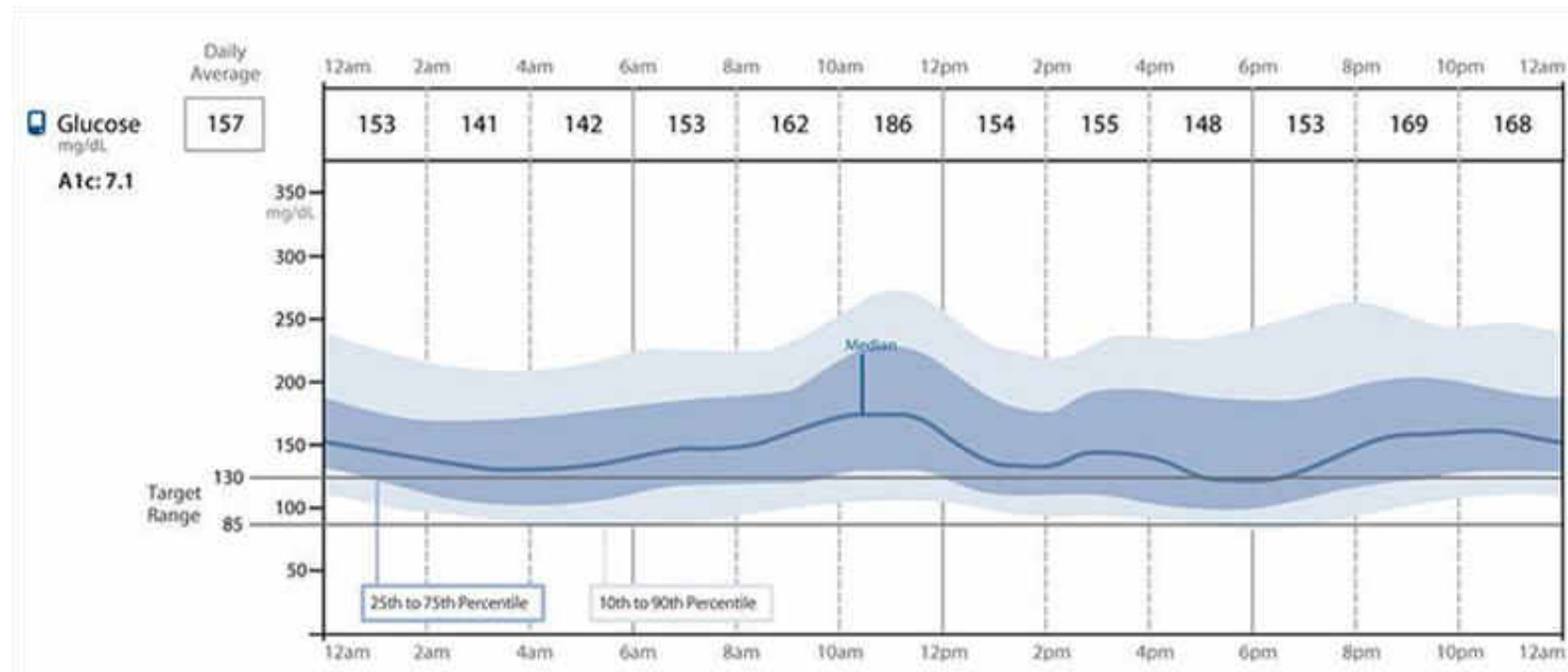
MONITORIZAÇÃO GLICÊMICA



MONITORIZAÇÃO GLICÊMICA



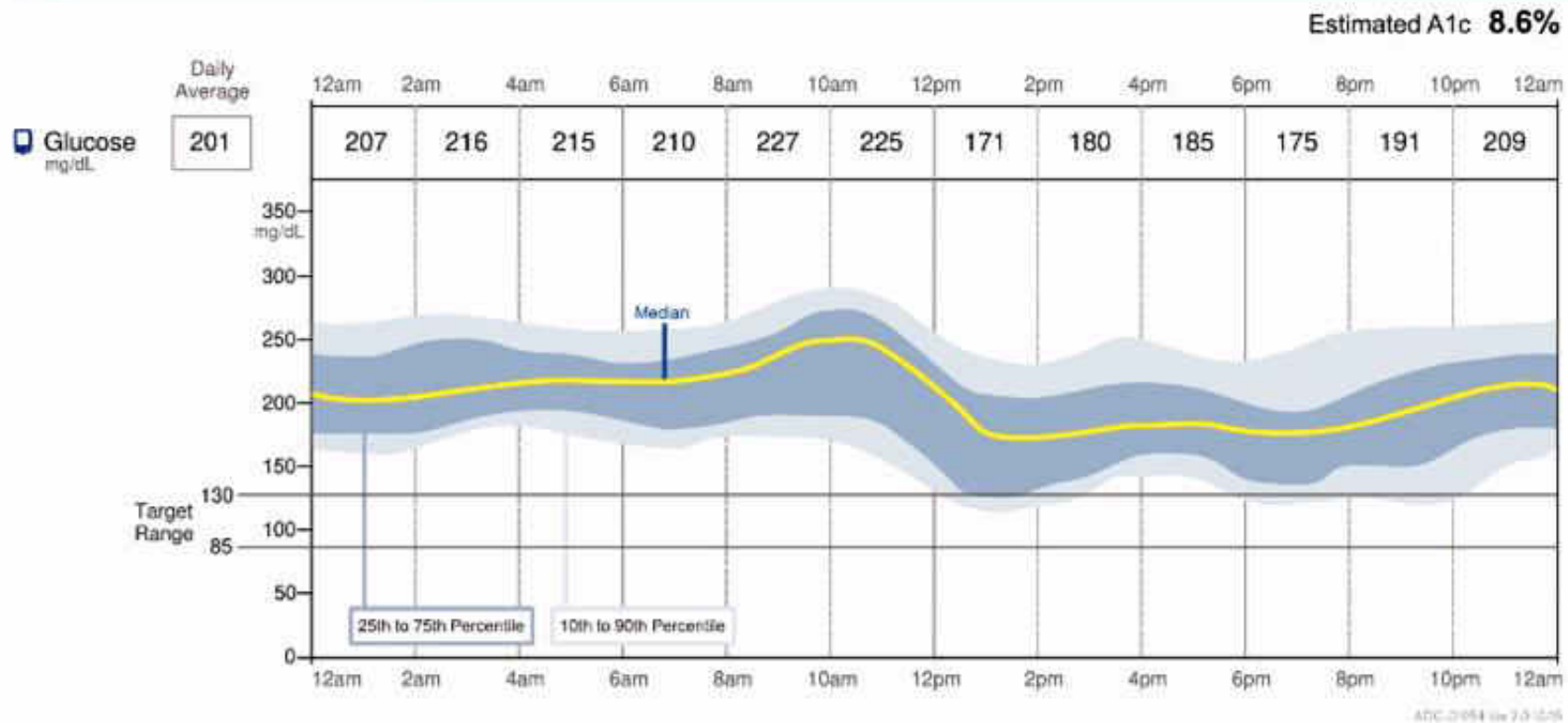
	Jejum	Pós-café	Lanche	Pré-almoço	Pós-almoço	Lanche	Pré-Jantar	Pós-Jantar	Ao deitar	Extra
Data:	hs	hs	hs	hs	hs	hs	hs	hs	hs	hs
Glicemia										
Contagem+Correção	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Observações:										



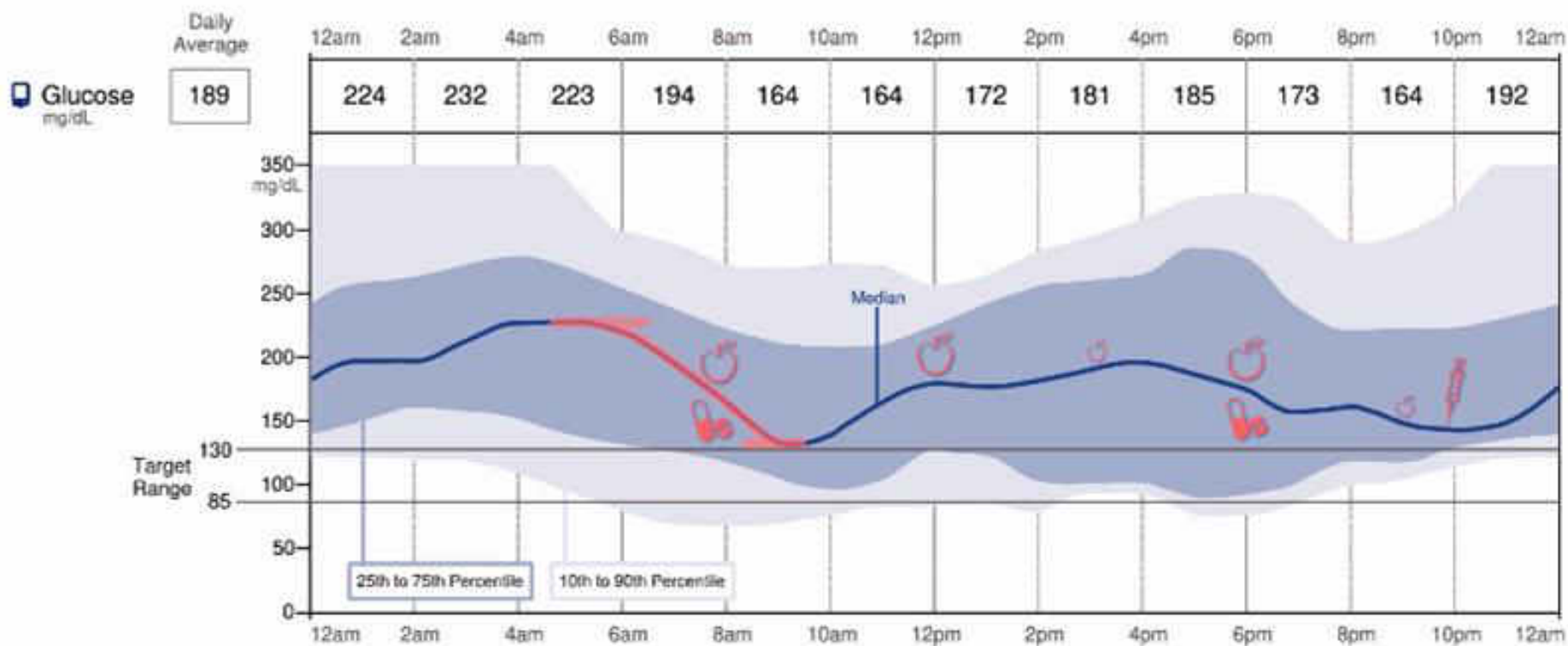
MONITORIZAÇÃO GLICÊMICA



Ao diagnóstico de DM2



CASO CLÍNICO II



Em uso de:
Metformina XR 500mg 2-0-2
Insulina NPH: 10U *bedtime*
HbA1c: 8,2%



NOVIDADES



THE LANCET Diabetes & Endocrinology

[Online First](#) [Current Issue](#) [All Issues](#) [Special Issues](#) [Multimedia](#) [About the Journal](#) [Advisory Board](#)

All Content [Advanced Search](#)


[< Previous Article](#)

Volume 6, No. 5, p361-369, May 2018

[Next Article >](#)

Articles

Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables

Emma Ahlqvist, PhD, Petter Storm, PhD, Annemari Käräjämäki, MD[†], Mats Martinell, MD[†], Mozhgan Dorkhan, PhD, Annelie Carlsson, PhD, Petter Vikman, PhD, Rashmi B Prasad, PhD, Dina Mansour Aly, MSc, Peter Almgren, MSc, Ylva Wessman, MSc, Nael Shaat, PhD, Peter Spégel, PhD, Prof Hindrik Mulder, PhD, Eero Lindholm, PhD, Prof Olle Melander, PhD, Ola Hansson, PhD, Ulf Malmqvist, PhD, Prof Åke Lernmark, PhD, Kaj Lahti, MD, Tom Forsén, PhD, Tiinamaija Tuomi, PhD, Anders H Rosengren, PhD, Prof Leif Groop, PhD  

[†] Contributed equally

Published: 01 March 2018



NOVIDADES



Grupo	N (%)	Características	Denominação proposta
1	577 (6,4)	O início precoce da doença (em uma idade jovem), corresponde essencialmente ao diabetes tipo 1 e LADA, IMC relativamente baixo, controle metabólico deficiente, deficiência de insulina (produção de insulina prejudicada), anti-GAD POSITIVO	Diabetes autoimune grave (SAID = Severe Autoimmune Diabetes)
2	1575 (17,5)	Similar ao grupo 1 mas com anti-GAD NEGATIVO, nível alto de A1C, incidência maior de retinopatia	Diabetes insulino-deficiente grave (SIDD = Severe Insulin-Deficient Diabetes)
3	1373 (15,3)	Resistência à insulina, IMC elevado, incidência maior de doença renal do diabetes	Diabetes insulino-resistente grave (SIRD = Severe-Insulin Resistant Diabetes)



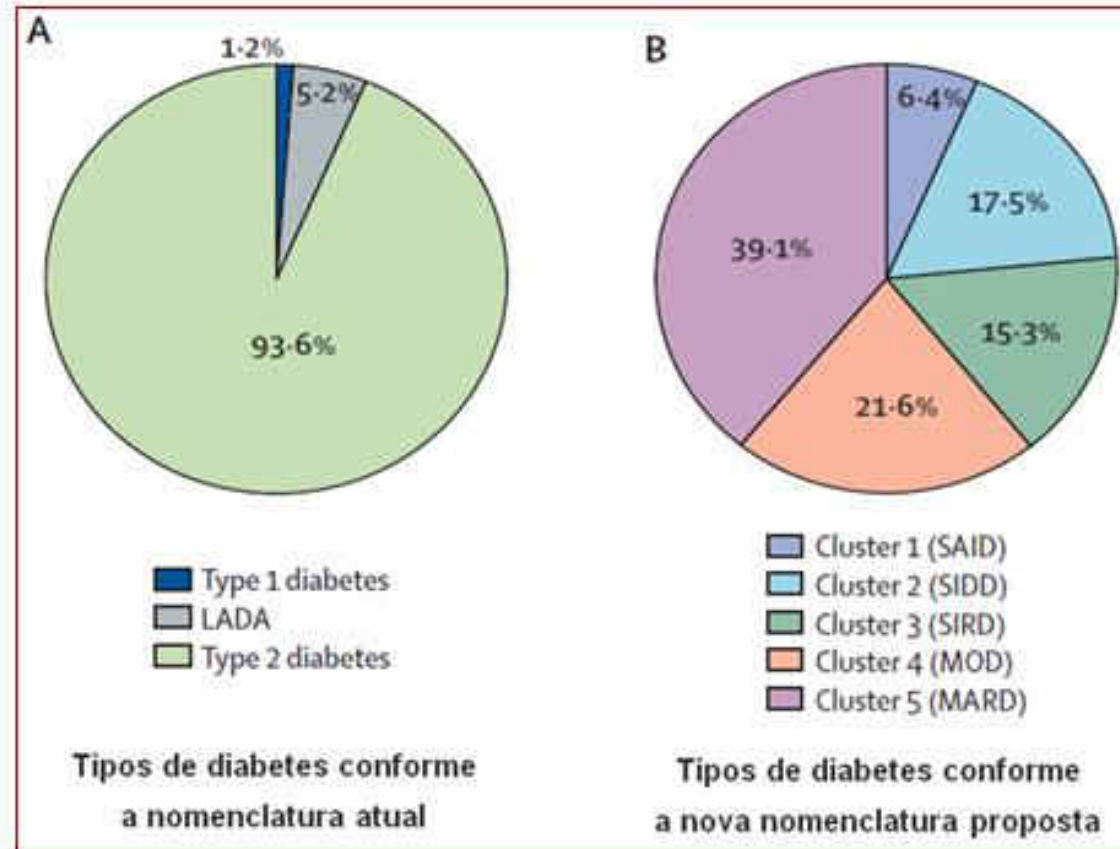
NOVIDADES



Grupo	N (%)	Características	Denominação proposta
4	1942 (21,6)	Obesidade, idade mais baixa, não-insulino-resistente	Diabetes leve relacionado à obesidade (MOD = Mild Obesity-related Diabetes)
5	3513 (39,1)	Idade mais alta, alterações metabólicas discretas	Diabetes leve relacionado à idade (MARD = Mild age-related diabetes)



NOVIDADES



CASO CLÍNICO I



Data	Glicemia de jejum	Glicemia 2h após café	Glicemia antes do almoço	Glicemia 2h após almoço	Glicemia antes do jantar	Glicemia 2h após o jantar	Glicemia ao deitar	Obs.:
04/08	138							
06/08	175							
08/08	154							
09/08	186							

Em uso de:

Metformina XR 500mg 1-1-1

Glibenclamida 5mg: 1-0-1

Insulina NPH: 10U *bedtime*

HbA1c: 7,6%

Meta: <130mg/dL



CASO CLÍNICO I

- Paciente GFPS, 82 anos, sexo masculino, peso 78 Kg, altura 1,68m, casado, aposentado.
- Diagnósticos:
 - DM2, Depressão, HAS, Osteoartrose, Insuficiência Renal Crônica, e Diminuição da acuidade visual em tratamento no departamento de oftalmologia.
- Medicamentos em uso:
 - Losartana 50 mg 1 comp., Via Oral, 2 X dia;
 - Metformina 850 mg 1 comp., Via Oral, 3 X dia;
 - Glibenclamida 5 mg 1 comp., Via Oral, 2 X dia;
 - Prednisona 5 mg 2 comp., Via Oral, 1 X dia;
 - Sertralina 50mg 1 comp., Via Oral, 1 X dia;
 - Insulina NPH 100UI/mL, 15 UI SC pela manhã, em jejum, e 12UI SC à noite, após jantar;
 - Nimesulida 100mg 1 comp., Via Oral, 2 X dia.
- Queixa 1: Paciente com DM2 a 20 anos, picos episódicos de hipoglicemia de jejum (glicemia abaixo de 70 mg/dL) e 290 mg/dL pós-prandial.
- Queixa 2: frequentes episódios de diarreia e vômito.

Exame: HbA1c: 10,5%. GJ: 72mg/dL

CASO CLÍNICO II



Data	Glicemia de jejum	Glicemia 2h após café	Glicemia antes do almoço	Glicemia 2h após almoço	Glicemia antes do jantar	Glicemia 2h após o jantar	Glicemia ao deitar	Glicemia 3h da manhã	Obs.:
04/09	118	182	172	216	202	245		56	Apliquei 10 U a noite
05/09	225	305	361	367	187	200			Não lanchei a tarde
06/09	104	158	148	172	103	142			
07/09	86	128	111	153	129	188			
08/09	132	179	164	168	121	192			
Medianas									

Em uso de:

Metformina XR 500mg 2-0-2

Insulina NPH: 16-0-8UI

HbA1c: 7,9%

Meta: Jejum < 130mg/dL Pré-refeição < 130mg/dL Pós-refeição < 180mg/dL





OBRIGADA!

Georgiane de Castro Oliveira
oliveira.georgiane@gmail.com

