

Novo Paradigma da Insulinoterapia na DM Tipo 2

Aspectos Práticos para a Clínica Diária

M. M. Almeida Ruas

Fundador e ex-Director do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Iª PARTE

Quando, em 1921, o "Grupo de Toronto: Banting, C. Best, McLeod e Collip" isolou a insulina, de forma, aliás, pouco pacífica, pois até confrontos físicos houve entre os investigadores e pensou, e bem, que tinha nas mãos um dos medicamentos mais eficaz utilizado até àquela altura, em toda a História da Medicina, porque salvador de vidas, não imaginava, evidentemente, que um dia, tão precioso fármaco, pudesse ser olhado com tantas reservas (1).

Muitos factores têm contribuído para a situação: o ter que se administrar por via parenteral; os sucessivos diferentes tipos de insulina que foram aparecendo, alguns nem sempre de acordo com a fisiopatologia da doença que se ia, também, a pouco e pouco, esclarecendo melhor, levando a esquemas terapêuticos que procuravam só "proteger" o doente, possibilitando um número mais reduzido de administrações diárias, ao contrário do que aconteceu nos primórdios da insulinoterapia em que as administrações eram múltiplas, por os extractos insulínicos serem pouco puros. A partir de determinada altura, porque o assunto se tornou mais complexo, a falta de formação especializada de alguns profissionais de saúde e, na DM tipo 2, na sua história natural, a suposta total eficácia das terapêuticas orais, durante ainda muitos anos e assim o clássico paradigma terapêutico das sucessivas adições temporais de fármacos, a pouco e pouco, fármaco após fármaco (2,3,4).

Dum modo geral, a insulinoterapia na DM tipo 2, tem sido interpretada, quando sugerida pelo médico, quase como uma punição: o doente não fez a "dieta" mais adequada, não seguiu, com rigor, os esquemas terapêuticos que lhe foram recomendados, fez pouco exercício físico, fez poucos controlos das glicemias, etc., etc.. Tudo culpas do doente e não da doença e, muito menos, do médico. A realidade é bem diferente e, assim, a pessoa com diabetes terá que ser auxiliada, esclarecida e quase nunca incriminada. A educação terapêutica das pessoas com diabetes usa e desde há muitos anos, toda uma pedagogia e sociologia modernas em que não têm lugar críticas negativas e muito menos punições (5,6).

A insulinoterapia na DM tipo 2 tem duas formas:

A- A **forma tradicional** em que a insulina surge como o último recurso para uma situação que já não responde adequadamente à terapêutica oral (falência secundária aos anti-

diabéticos orais - ADOs). Representa a última fase de tratamento, na história natural da doença. Tem sido, entre nós, o procedimento mais habitual e fundamenta-se na fisiopatologia mais correntemente admitida da doença: insulino-resistência e insulino-carência. A diabetes é uma doença que se deteriora progressivamente e assim, com o passar dos anos, as células B diminuem a sua capacidade funcional e os tecidos são cada vez menos sensíveis à acção da insulina. A acção dos secretagogos e sensibilizadores orais da insulina passa a não poder ter lugar por lesão funcional grave nas células em que actuam. Nesta visão fisiopatológica, a insulinoterapia será sempre, mais cedo ou mais tarde, uma inevitabilidade, digamos, salvadora. É por isso que muitos diabéticos recomendam que no momento do diagnóstico de diabetes tipo 2 se explique ao doente o que vai ser a evolução da sua doença e que se mostre que a insulinoterapia terá que um dia ser utilizada. Poucos o fazem e é por isso que a revelação, a certa altura, da necessidade de tratamento insulínico, constitui uma perplexidade e nem sempre é pacífica. Acresce que em doentes mal esclarecidos (por lacuna grave de educação terapêutica, elemento fundamental do tratamento) as influências negativas leigas têm grande receptividade (a insulina é uma "hormona" e tem-se, ainda, uma noção pouco esclarecida das hormonas; a ideia que se se inicia a insulina nunca mais se pode deixar; as clássicas comparações com outras pessoas com diabetes que "estão bem" e que nunca levaram insulina, etc.) (7).

B- **Insulinoterapia precoce**: na altura do diagnóstico e após as alterações do estilo de vida (terapêutica médica nutricional e exercício físico) se mostrarem insuficientes para bom controlo metabólico do doente. Esta metodologia corresponde ao que presentemente se denomina o novo paradigma do tratamento da DM2: tratamento cada vez mais precoce e mais intensivo com vários fármacos em simultâneo. Neste paradigma a terapêutica com os ADOs faz-se por ex. com um ou dois sensibilizadores da insulina (metformina ou/ e uma glitazona) e dois secretagogos da insulina (nateglinida e uma SU com selectividade para os células β) (8,9,10,11).

A fundamentação para esta posição de insulinoterapia precoce, com ou sem ADOs, que cada vez tem mais seguidores, reside nas propriedades protectoras da insulina, entre outras, na complicação mais frequente e mais mortífera da diabetes: a doença cardiovascular. Como se sabe e deve ser explicado aos doentes, a situação de pré-diabetes e de diabetes representam um risco cardiovascular igual ao das pessoas não diabéticas mas que já tiveram um enfarte agudo do

Correspondência:

M. M. Almeida Ruas

mruas@mail.telepac.pt

miocárdio não mortal. Cerca de 75% das pessoas com diabetes morre de doença cardiovascular. A educação terapêutica tem metodologia adequada para explicar ao doente esta realidade.

A disfunção endotelial existente na DM, desde, ou até antes, do seu início, resulta dum conjunto fisiopatológico que envolve a hiperglicemia crónica, elevação dos AGL (ácidos gordos livres), dos TG, das HDL, das LDL pequenas e densas, insulino-resistência e todo o seu cortejo de alterações bioquímicas e diminuição da secreção de insulina. A insulinoterapia pode corrigir todas estas alterações e assim, em última análise, opor-se à progressão da aterosclerose (12,13,14).

Toda uma série de trabalhos mostra como a insulinoterapia, indispensável na DM tipo 1, tem muitas vantagens no controlo metabólico e assim na prevenção das complicações da DM tipo 2. É por isso que a administração precoce de insulina quando as medidas de alteração do estilo de vida não controlam o doente passou a fazer parte dos esquemas terapêuticos mais modernos e com melhor base científica: "there is an increasing body of evidence showing that early and effective intervention with insulin is more important than had been previously believed." (8).

A insulinoterapia precoce da DM tipo 2 tem também fundamentação fisiopatológica pois a DMT2 só surge porque começa a haver carência de insulina. Assim é lógico que se administre a hormona que falta (14,15).

Muitos grupos norte-americanos iniciam sempre a terapêutica da DM tipo 2 com insulina: porque há insulino-resistência e a maioria dos doentes são muito obesos, apontam-se, naquele País, doses diárias da ordem das 100-200 unidades, em uma ou duas administrações.

Para além das duas situações já consideradas, a insulinoterapia na DM tipo 2 terá que se fazer, ainda, nas seguintes:

- Glicemias em jejum (Gj) \geq 300 mg/dl + emagrecimento + cetonémia / cetonúria (em geral estes casos são situações de DM tipo 1 do tipo LADA ou, mais recentemente e nos mais jovens de LADY).
- Gj \geq 300 mg/dl + HbA1c $>$ 10% (a glucotoxicidade não permite a acção adequada dos ADOs).
- Doenças agudas, stress, infecções, cirurgias ou terapêutica com corticosteróides (14).
- Doença hepática, renal ou alergias que impossibilitem os ADOs.
- Gravidez e aleitamento.
- Desejo do doente (por educação terapêutica esclarecida).
- Falência 1ª ou 2ª aos ADOs.

Para se instituir uma terapêutica insulinica na DM tipo 2 há condições a observar para que tudo possa correr da melhor forma:

Educação terapêutica o mais completa possível para que o doente não tenha grandes dúvidas sobre a sua doença; verificação se a terapêutica médica nutricional está a ser seguida correctamente: boa quantidade de hidratos de carbono (devem representar à volta de 60% da energia consumida), vegetais, saladas, frutos de todos os tipos, lacticínios prefe-

rentemente magros, redução das gorduras e das proteínas animais (preferencialmente comer peixe ou aves); pelo menos seis refeições por dia. Julgamos que longe vão os dias dos cortes draconianos de quase todos os hidratos de carbono...! (convém realçar que outra coisa é devidamente contabilizar os HC nos tratamentos intensivos e muito especialmente se com bombas infusoras de insulina).

Outra condição é o conhecimento adequado dos alvos terapêuticos a atingir: autocontrolo glicémico, HbA1c e outros parâmetros bioquímicos de interesse (microalbuminúria, creatinínemia, ficha lipídica, etc.). Valores da TA e vigilância cardiológica e oftalmológica.

Relativamente ao autocontrolo glicémico, através das glicemias capilares, os protocolos não se têm comprometido muito em indicar normas para a DM tipo 2. É evidente que este controlo terá que ser mais intensivo com a instituição da terapêutica insulinica e tanto mais quanto mais esta for intensa, com maior número de administrações de insulina diárias. Com os ADOs as glicemias em jejum, ao deitar e as pré-prandiais é o modelo mais seguido: 2 a três determinações/dia ou todos os dias ou 2-4 dias na semana. Com a valorização, mais recente, das glicemias pós-prandiais na génese das complicações, também estas se tornaram obrigatórias até por existirem fármacos particularmente indicados para a sua correcção [glinidas: nateglinida (Starlix[®]) e repaglinida (não comercializada)] e na insulinoterapia as insulinas de acção rápida e curta. A existência de muito bom material para a realização do autocontrolo glicémico contribuiu grandemente para esta exigência, única forma de se alcançarem os níveis de controlo que as pessoas com diabetes devem ter. As alturas mais adequadas para a realização das glicemias capilares relacionam-se com a situação do doente e com o tipo de tratamento oral ou de insulinoterapia, como veremos à frente. Embora haja coordenadas gerais, também o autocontrolo glicémico terá que ser individualizado (16,17,18).

Os alvos terapêuticos dos parâmetros mais importantes são, sobretudo, os recomendados por grupos europeus: "European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice" (European Heart Journal 24: 1601-1610, 2003), a AACE e a IDF.

HbA1c (DCCT) %.....	\leq 6,1
	IDF; AACE..... \leq 6,5

Glicemias venosas plasmáticas (mg/dl)

em jejum e pré-prandiais.....	$<$ 110
[pós-prandial-2h (ACE).....	$<$ 140]

Glicemias capilares (mg/dl)

em jejum e pré-prandiais.....	70-90
pós-prandiais.....	70-135
	ADA..... $<$ 180
Pressão arterial (mmHg).....	$<$ 130/80
Colesterol total (mg/dl).....	$<$ 175
Col. LDL (mg/dl).....	$<$ 100
	(se diabético de grande risco com DCV..... $<$ 70)
Col. HDL (mg/dl).....	sexo M $>$ 40
	sexo F $>$ 50
TG (mg/dl).....	$<$ 150

Durante o 7º Congresso Português de Diabetes (2006) J. Rosenstock (USA) apontou como alvo glicémico, em jejum, valores < 100mg/dl (17).

É fundamental dar instruções no combate ao sedentarismo, aos hábitos tabágicos e às bebidas alcoólicas que devem ser consumidas com grande moderação.

2ª PARTE

Entre nós, na maioria das vezes, a insulinoterapia na DM tipo 2, só se inicia após falência secundária aos ADOs. Os ADOs são progressivamente retirados ou, mais raramente, mantidos e administra-se insulina de acção intermédia ao deitar (Insulatard, Humulin NPH ou Insuman Retard) controlando as doses pelas glicemias do jejum [se se dispõe dum análogo de acção longa como a glargina (Lantus®) ou o detemir (Levemir®), pode usar-se].

Um esquema simples, proposto por Hirsch, pode ser (9):

- Insulina basal (intermédia ou análogos de acção longa): 10UI, ao deitar; ou
- Insulina pré-misturada (25% ou 30%): 10UI, antes do jantar; ou
- Insulina pré-misturada (25% ou 30%): 10UI antes do pequeno almoço e 10UI antes do jantar.

É raro iniciar-se com tratamento intensivo, segundo o método basal-bolus: insulina intermédia ou análogo de acção longa ao deitar (e, por vezes, em jejum) e insulina de acção rápida ou curta antes das refeições.

O ajustamento das doses, para os esquemas com uma ou duas administrações, é feito do seguinte modo:

- Considerar os valores das glicemias de 3 a 7 dias.

Se glicemias:

< 80 mg/dl	- 2 unidades
80-109	não alterar
110-139	+ 2
140-179	+ 4
≥180	+ 6

- Autocontrolo glicémico: a dose de insulina de antes do pequeno almoço considera as glicemias antes do jantar/deitar; a dose ao deitar e antes do jantar baseia-se nos valores das glicemias de antes do pequeno almoço.

Uma alternativa indicada pela ADA (2005) é aumentar a dose de 1 unidade/dia quando a glicemia for > 100mg/dl e diminuir de 2-4 unidades para glicemia em jejum < 80mg/dl. Durante o 7º Congresso Português de Diabetes (2006) J. Rosenstock aconselhou um esquema terapêutico muito simples (17):

Com a terapêutica oral e o mais precocemente iniciar insulina basal.

- Manter a terapêutica oral na mesma dose (eventualmente reduzir).
- Juntar uma administração de insulina à noite (10U)
 - Glargina (ao deitar ou a qualquer hora) ou
 - NPH, insulatard ou insuman retard (ao deitar) ou
 - Detemir (duas administrações)

- Ajustar a dose semanalmente através do autocontrolo da glicemia do jejum (GJ).

- Aumentar a dose de insulina, semanalmente, como necessário:

- Aumentar 2 U se GJ = 100-120 mg/dl

- Aumentar 3 U se GJ = 121-140 mg/dl

- Aumentar 4 U se GJ = 140mg/dl

- Tratar tendo por alvo GJ < 100mg/dl

- Reduzir a insulina se GJ < 72mg/dl ou hipoglicemia

- Se a HbA1c não for < 7% ter-se-ão que considerar as hiperglicemias pós-prandiais e recorrer a insulina curta ou rápida antes das refeições.

Os esquemas de terapêutica insulínica indicados também podem ser utilizados para o tratamento da DM tipo 2 logo com insulina desde o diagnóstico, sem terapêutica oral. Deve notar-se que se a insulinoterapia só for iniciada após muitos anos de tratamento com os ADOs, no esquema que seguia a clássica história natural da doença, as doses de insulina terão que ser maiores e os esquemas só de duas administrações poderão não compensar adequadamente os doentes (19,20,21).

Na diabetes de diagnóstico, relativamente, recente, os doentes com hiperglicemias, sobretudo, durante o dia, que têm as glicemias do jejum quase normais e que se elevam com as refeições controlam-se melhor com a administração antes do pequeno almoço. Os que têm as glicemias em jejum muito elevadas respondem melhor à administração ao deitar. Nesta última modalidade o controlo é mais fácil e há menos ganho de peso.

Há doentes que se controlam bem só com uma administração de insulina, outros necessitam de duas administrações. As insulinas pré-misturadas dão, também, bons resultados. A proporção a administrar é variável e pode ser de dois terços da dose total das 24h antes do pequeno almoço e um terço ao jantar. Noutros é o contrário e noutros 50% da dose total de cada vez.

Se se torna difícil controlar os doentes com os esquemas insulínicos só de uma ou duas administrações, ter-se-à que passar para tratamento intensivo. Neste, com 4-5 administrações de insulina/dia, a dose de insulina (intermédia ou análogo de acção longa) ao deitar regula-se pelas glicemias do jejum dos dias seguintes; a dose da insulina (de acção curta ou análogo de acção rápida) de antes do pequeno almoço avalia-se pelas glicemias de antes do almoço; a insulina de antes do almoço pelas glicemias de antes do jantar e a insulina de antes do jantar pelas glicemias de ao deitar.

Este esquema terapêutico intensivo, que devia ser usado o mais frequentemente possível, deve levar em consideração a quantificação dos hidratos de carbono (HC) às refeições (as porções ou equivalentes) para que as doses de insulina considerem também este parâmetro. A metodologia mais simples é *comer-se uma quantidade de HC sempre igual às principais refeições* ou então recorrer aos equivalentes, iniciando com 1 unidade de insulina por cada 15 gramas de HC, necessitando-se, em geral, 2-5 unidades. Há acesso a estes equivalentes na literatura ou recorrendo ao nutricionista. Como as variações alimentares incidem sobre um número limitado

de comidas, ao fim de algum tempo, o doente já os conhece bem.

Ainda quanto ao autocontrolo, tendo-se observado as normas referidas, se uma glicemia se apresenta anormalmente mais elevada do que vinha sendo habitual, ter-se-á que aumentar a dose de insulina rápida ou curta antes dessa refeição (em geral, de 2-6 unidades, em função do valor dessa glicemia).

Para se iniciar este esquema terapêutico intensivo usar a dose média de insulina de 0,5-1,0 UI/kg/dia com a seguinte repartição: insulina intermediária ao deitar ~ 40% do total; insulina antes do pequeno almoço ~ 25%; insulina antes do almoço ~ 15% e insulina antes do jantar ~ 20%. As doses subsequentes serão função dos valores das glicemias do autocontrolo.

Entre a terapêutica insulínica só com duas administrações de insulina e a terapêutica intensiva, situa-se outro esquema em que, àquelas duas administrações, se recomenda juntar insulina curta ou rápida antes do almoço. Inicia-se com 4-6 unidades que se vão adaptando às glicemias do momento e, sobretudo, às glicemias de antes do jantar.

Quando aos esquemas terapêuticos de só uma ou duas administrações/dia se juntam outras de insulina rápida ou curta é necessário reduzir as doses da intermédia ou longa de 10-25%, para evitar as hipoglicemias nocturnas e matinais (22,23).

A insulino terapia na DM tipo 2 deve ser usada o mais cedo possível e o Clínico Geral tem que ter competência para o fazer. Poder-se-á reservar o tratamento intensivo para médicos mais especializados. É preciso vencerem-se ideias erradas sobre a insulina e que tanto têm prejudicado os doentes (24,25,26).

A insulino terapia mais do qualquer outra terapêutica deve considerar a hipoglicemia. O doente e familiares precisam de ter conhecimentos sobre o tema. Quando se prescreve a insulina deve-se ensinar o doente a usar açúcar e à família o glucagon ("GlucaGen 1mg HypoKit" Novo Nordisk). Este ensino deve ser feito com grande objectividade.

BIBLIOGRAFIA

1. Michael Bliss. The Discovery of Insulin. The University of Chicago Press; 1982
2. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2006; 29 (Suppl. 1):S4-S42
3. American Association of Clinical Endocrinologists: Medical guidelines for the management of diabetes mellitus. Endocr Pract 2002; 8 (Suppl. 1):40-82
4. Ceriello A, Cavarape A, Martinelli L, Da Ros R, Marra G, Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Motz E: The postprandial state in type 2 diabetes and endothelial dysfunction: effects of insulin aspart. Diabet Med 2004; 21:171-175
5. Hayward RA, Manning WG, Kaplan SH, Wagner EH, Greenfield S: Starting insulin therapy in patients with type 2 diabetes: effectiveness, complications, and resource utilization. JAMA 1997; 278:1663-1669
6. DeFronzo RA: Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 1999; 131:281-303
7. Gertrud Kacerovsky-Bielezsz, Ansgar Dressler, Regina Freunschdt: Long-term glycaemic control with insulin glargine in Type 2 diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice 2006; 71: 184-191
9. Hirsch, Irl B., R M Bergenstal, C G Parkin, E Wright, Jr., and J B Buse. A Real-World Approach to Insulin Therapy in Primary Care Practice. Clinical Diabetes 2005; 23, 2:78-86
10. Nathan DM: Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. N Engl J med 2002; 347:1342-1349
11. Deedwania, P and Fonseca, VA. Diabetes, prediabetes, and cardiovascular risk: Shifting the paradigm. The Am J of Medicine 2005; 118, 9: 939-947
12. Jacobon L, Sogaard B, Riis A: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a premixed formulation of soluble and protamine-retarded insulin aspart. Eur J Clin Pharmacol 2000; 56:399-403
13. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, Bao Y, Cabral H, Apstein CS: Tight glycaemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. Circulation 2004; 109:1497-1502
14. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L: Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. Circulation 1999; 99:2626-2632
15. Prakash C. Deedwania and Vivian A. Fonseca: Diabetes, prediabetes, and cardiovascular risk: Shifting the paradigm. The American Journal of Medicine 2005; 118, 9: 939-947
16. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr, Park GD, Donley DW, Edwards MB: Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. Diabetes Care 2001; 24:631-636
17. Rosenstock J. Optimização da Insulina no Doente com Diabetes Tipo 2. 7º Congresso Português de Diabetes, 2006
18. Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel D, Leonhardt W, Fuecker K, Hanefeld M: Postchallenge plasma glucose and glycaemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. Diabetes Care 2000; 23:1830-1834
19. Lawrence A. Leiter: (2003) What are the optimal combination strategies in order to achieve glycaemic control? <http://www.cmeondiabetes.com>
20. Rury Holman: (2003) Shifting the paradigm: from stepwise to early combination therapy? <http://www.cmeondiabetes.com>
21. John Nolan: (2003) Early combination therapy in type 2 diabetes: targeting insulin resistance and beta-cell dysfunction <http://www.cmeondiabetes.com>
22. Bruce W. Bode, editor. Medical Management of Type 1 Diabetes. Fourth edition. American Diabetes Association, 2004
23. Charles F. Burant, editor. Medical Management of Type 2 Diabetes. Fifth edition. American Diabetes Association, 2004
24. The DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329:977-986
25. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 2001; 345:1359-1367
26. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR: Glycaemic control with diet, sulphonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). JAMA 1999; 281:2005-2012