

Um Caso Clínico de Diabetes

- Discutido no “Workshop”: Diabetes e Osteoporose*

J. Santos¹, A. S. Teixeira², M. Aurélio³, P. Carvalho², I. Paiva⁴, J. A. Pereira da Silva⁵, M. Carvalheiro⁶

1- Interna Complementar de Endocrinologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE, Coimbra

2- Interna Complementar de Medicina Interna, Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE, Coimbra

3- Interno Complementar de Medicina Interna, Hospital de S. José, Lisboa

4- Assistente Graduada de Endocrinologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE, Coimbra

5- Professor da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Serviço de Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE, Coimbra

6- Professora da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Directora do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE, Coimbra

Resumo

Introdução: A diabetes *mellitus* tipo 2 constitui actualmente um grave problema de saúde pública, pela sua elevada incidência e prevalência. A evolução do conhecimento científico conduziu à introdução recente de novos fármacos, assim como à revisão das recomendações internacionais para o tratamento da hiperglicémia e dos objectivos terapêuticos a atingir. No dia 13 de Dezembro de 2008, realizou-se no Palace Hotel do Buçaco um *Workshop* Multidisciplinar subordinado ao tema “Diabetes e Osteoporose”, dirigido a internos de Endocrinologia, Medicina Interna e Reumatologia. Foram discutidos de forma interactiva dois casos clínicos, um na área da Diabetologia e outro de Reumatologia. Apresentamos os pontos fundamentais da discussão do caso clínico de Diabetes.

Caso Clínico: Doente do sexo feminino, 52 anos, obesa, observada em Consulta de Diabetes por apresentar A1c de 8%, apesar da dieta e da medicação (metformina). Apresentava uma tensão arterial (TA) de 150/95 mmHg, colesterol total (CL-T) 250 mg/dL, triglicéridos (TG) 220 mg/dL, HDL 35 mg/dL e LDL 160 mg/dL. Questão: Quais as medidas terapêuticas a adoptar?

Passados 6 meses, apresentava HbA1c 7,8%, CL-T 200 mg/dL, TG 190 mg/dL, HDL 40 mg/dL, LDL 130 mg/dL e microalbuminúria 30 mg/24h. Questão: Quais as modificações terapêuticas a instituir?

Um ano depois, regressa à consulta, medicada com prednisolona por patologia reumática, com glicémias de 300 mg/dL em jejum e A1c 10,2%. Questão: Qual a estratégia terapêutica a adoptar?

Dois anos mais tarde, a doente apresenta A1c 12%, CL-T 280 mg/dL, HDL 30 mg/dL, LDL 180 mg/dL e TG 200 mg/dL, TA 160/95 mmHg. Antecedentes de Acidente Vascular Cerebral, encontrando-se novamente medicada com anti-diabéticos orais. Questão: Perante este quadro, o que prescrever?

Conclusões: A diabetes *mellitus* implica uma abordagem multifactorial, dirigida à hiperglicémia e aos restantes factores de risco associados: dislipidemia, hipertensão arterial, hipercoagulabilidade, insulinoresistência e obesidade. De acordo com a Sociedade Europeia para o Estudo da Diabetes e com Sociedade Portuguesa de Diabetologia, o objectivo é alcançar uma A1c inferior a 6,5%, no sentido de prevenir e evitar a progressão das complicações. Os novos anti-diabéticos orais conduziram a um aumento das opções terapêuticas disponíveis e implicaram uma revisão das recomendações internacionais.

Abstract

Background: At the present moment, type 2 diabetes is a serious public health problem, due to its high incidence and prevalence. The evolution of the scientific knowledge conducted to the recent introduction of new drugs. It implied the revision of international guidelines directed to the treatment of hyperglycemia and the therapeutic goals. On the 13th December 2008, it occurred a Workshop untitled “Diabetes and Osteoporosis”, at Buçaco’s Palace Hotel. It was addressed to interns of Endocrinology, Internal Medicine and Rheumatology. Two clinical cases, one of Diabetes and one of Osteoporosis, were discussed in an interactive way. Here, we present the fundamental points of discussion of the Diabetes clinical case.

Clinical Report: Female, 52 years old patient, obese, examined at the Diabetes Outclinic because she presented an A1c of 8%, in spite of the diet and medication (metformin). Her blood pressure was 150/95 mmHg, total cholesterol 250 mg/dL, triglycerides (TG) 220 mg/dL, HDL 35 mg/dL and LDL 160 mg/dL. Question: What measures should be adopted?

Six months later, her A1c was 7.8%, total cholesterol 200 mg/dL, TG 190 mg/dL, HDL 40 mg/dL, LDL 130 mg/dL and microalbuminuria 30 mg/24h. Question: What measures should be introduced?

After one year, the patient returns, being medicated with prednisolone for a rheumatologic disease, presenting fasting glycemia around 300 mg/dL and A1c of 10.2%. Question: What strategies should be implemented?

Two years later: A1c 12%, CL-T 280 mg/dL, HDL 30 mg/dL, LDL 180 mg/dL and TG 200 mg/dL, blood pressure 160/95 mmHg. History of stroke, taking anti-diabetic oral agents. According to this clinical picture, what drugs should be prescribed?

Conclusions: Diabetes *mellitus* implicates a multifactor approach, directed to the hyperglycemia and to the other cardiovascular risk factors frequently associated: dislipidemia, arterial hypertension, hypercoagulability, insulin resistance and obesity. According to the European Association for the Study of Diabetes and the Portuguese Diabetes Association, the goal to achieve is an A1c under 6.5%, to prevent and avoid the progression of the complications. The introduction of new anti-diabetic oral agents conducted to an increase of the available therapeutic options and implied a revision of the international treatment guidelines.

* Participaram ainda neste Workshop:

• Márcia Alves, Patrícia Alves, José Pedro Carda, Alexandra Vieira, Ana Lebre, Dora Martins, Rita Monteiro, João Rovisco e Jamira Sousa - Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE

Correspondência:

Jacinta Santos

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

Hospitais da Universidade de Coimbra

Avenida Bissaya Barreto

3000-075 Coimbra

Tel: 239400632

- Flávia Semedo – Hospital Distrital da Figueira da Foz, EPE
- Lucita Alvarez, José Pedro Andrade e Mafalda Ceia – Hospital Distrital de Santarém
- Daniela Marado – Centro Hospitalar de Coimbra, EPE
- Maria Martinho – Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil - Coimbra
- Eduardo Oliveira, Eduardo Ribeiro e Valéria Semedo – Hospital D. Pedro, EPE
- João Santos – Hospital de Sto. André, EPE
- Carla Laranjeiro e António Gonçalves – Hospital de S. Marcos, EPE
- Helena Silva e Márcia Oliveira – Hospital de S. João, EPE
- Sofia Ramiro – Hospital Garcia de Orta, EPE
- Ângela Simas – Hospital dos Capuchos
- Paula Mendes e Maria Benites – Hospital do Santo Espírito – Angra do Heroísmo
- Rui Veiga e Sofia Santareno – Hospital de Pedro Hispano

INTRODUÇÃO

A diabetes *mellitus* é uma doença crónica e progressiva, na qual é essencial intervir precocemente, procurando envolver o doente na sua própria vigilância e terapêutica. Constitui actualmente um importante problema de saúde pública, a nível mundial, devido à sua elevada incidência e prevalência. As estimativas da Federação Internacional de Diabetes apontam para uma prevalência de 6% da população mundial em 2007, o que corresponderá a cerca de 246 milhões de diabéticos ^(1,2).

Como em qualquer área, a formação médica contínua é essencial, face à constante evolução do conhecimento científico, implicando a modificação das estratégias de tratamento. A diabetes *mellitus* é uma patologia na qual esta evolução tem ocorrido de forma rápida, nos últimos anos, nomeadamente com a introdução de novos antidiabéticos orais e novas insulinas e com a revisão dos objectivos terapêuticos. No dia 13 de Dezembro de 2008, realizou-se no Palace Hotel do Buçaco um *Workshop* Multidisciplinar subordinado ao tema “Diabetes e Osteoporose”, coordenado pela Prof. Doutora Manuela Carvalheiro e pelo Prof. Doutor José António Pereira da Silva. Tratou-se de uma sessão na qual participaram médicos internos de diversos hospitais da região centro, das especialidades de Endocrinologia, Medicina Interna e Reumatologia.

A interactividade foi o elemento chave deste *workshop*, no qual se discutiram exaustivamente dois casos clínicos, um na área da Diabetologia e outro na área da Osteoporose. Os participantes foram divididos em seis grupos de trabalho, para avaliação dos casos. Possuíam acesso livre à bibliografia, através de computadores disponibilizados para o efeito. No final todos reuniram em sessão plenária, na qual foram apresentados os dados da discussão dos casos clínicos e elaboradas conclusões.

Apresentamos seguidamente o caso clínico na área da Diabetologia, assim como os pontos fundamentais da discussão.

CASO CLÍNICO

Parte I - Doente do sexo feminino, 52 anos, altura 160 cm e peso 80 Kg, Índice de Massa Corporal 31 Kg/m², perímetro da cintura 120 cm. Foi observada na Consulta Externa de Diabetes a pedido do seu médico de família, por apresentar uma A1c de 8% (feita no mês anterior) apesar da dieta (tinha já emagrecido 6 Kg desde há 6 meses, altura do diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2). Estava medicada desde então com metformina, 850 mg, 2id.

Questão 1: Face à situação da doente, que medida terapêutica lhe parece oportuna?

1. Aumentar a dose de metformina para 1000mg, 2id.
2. Associar um inibidor da DPP-IV (sitagliptina), id
3. Associar acarbose
4. Associar uma glitazona
5. Associar uma sulfonilureia

Na situação apresentada, estamos perante uma doente com diabetes *mellitus* tipo 2 e com obesidade classe I (Índice de Massa Corporal 31 Kg/m²). Encontrava-se medicada com a metformina, o antidiabético oral de primeira linha ⁽³⁾, de acordo com as principais recomendações. Porém, apresentava uma A1c de 8%, logo, não se encontra dentro dos objectivos terapêuticos preconizados pelas principais Sociedades Científicas. Segundo a “American Diabetes Association” (ADA), a A1c deverá ser inferior a 7% ^(4,5). A Sociedade Europeia para o Estudo da Diabetes (EASD) adoptou como objectivo uma A1c inferior a 6,5%, valor alvo também apontado pela Sociedade Portuguesa de Diabetologia ⁽¹⁾.

No caso apresentado, impõe-se, em primeiro lugar, um reforço da importância das modificações do estilo de vida (cuidados alimentares e prática de exercício físico). No entanto, é necessário intervir modificando a medicação ⁽⁶⁾.

A primeira hipótese colocada, isto é, aumentar a dose de metformina para 1000 mg 2id é válida, uma vez que não estava prescrita na dose máxima. No entanto, teria de ser avaliada previamente a função renal da doente.

Todavia, verifica-se actualmente um novo paradigma na terapêutica da diabetes, preconizando-se a introdução mais precoce das associações de fármacos. Segundo as recomendações actuais, o mais indicado é partir para uma terapêutica associada com efeito sinérgico. No caso clínico analisado, impõe-se a introdução de um segundo fármaco. Qualquer uma das hipóteses apresentadas é plausível, sendo importante ponderar as vantagens e desvantagens de cada um ^(3,6).

Os inibidores da DPP-IV são fármacos cómodos em termos posológicos (uma administração diária), possibilitando uma redução de 1% na A1c, sem influência sobre o peso do doente. Porém, são fármacos muito recentes, daí que a segurança a longo prazo não está perfeitamente estabelecida ⁽⁶⁾.

A acarbose consegue diminuir 1% da A1c, sem influenciar o peso, tendo um papel reconhecido na hiperglicemia pós-prandial. A necessidade de três tomas diárias e os efeitos gastrointestinais limitam a sua utilização ⁽⁶⁾.

As glitazonas também conduzem a uma redução de 1% da A1c, possibilitando a melhoria do perfil lipídico, no caso específico da pioglitazona. No entanto, são fármacos dispendiosos, condicionam aumento de peso e retenção hídrica, podendo conduzir a insuficiência cardíaca congestiva e a um risco aumentado de fracturas ósseas. Nos últimos dois anos foram publicadas meta-análises que sugerem um aumento do risco de enfarte agudo do miocárdio com a rosiglitazona, discutindo-se actualmente o papel deste fármaco na terapêutica da diabetes ⁽⁶⁾.

As sulfonilureias permitem uma redução de 1 a 2% da A1c, mas potenciam o aumento ponderal e o risco de hipoglicémias ⁽⁶⁾.

Ponderando os riscos e benefícios das terapêuticas previamente apontadas, a hipótese número 2 foi a que reuniu mais consenso, pois permite uma simplicidade posológica, não induz hipoglicemia nem outros efeitos adversos conhecidos, inclusive o aumento de peso (recordar que estamos perante uma doente obesa).

Nesta fase, destacamos a influência do controlo glicémico intensivo na redução das complicações microvasculares, evidenciada pelo estudo UKPDS⁽⁷⁾. Nos participantes, após um período de dez anos de seguimento, verificou-se uma redução de 25% do risco de desenvolvimento deste tipo de complicações no grupo com terapêutica intensiva (A1c média 7%), relativamente ao grupo com terapêutica convencional (A1c média 7,9%). Relativamente às complicações cardiovasculares, este estudo demonstrou uma redução de 16% no grupo com terapêutica intensiva, embora não fosse estatisticamente significativa.

Nesta área, na última década, tiveram início diversos estudos, com o objectivo de avaliar os efeitos do controlo glicémico intensivo nos eventos cardiovasculares⁽⁸⁻¹⁰⁾. Em 2008, dois destes estudos, o ADVANCE (“Action in Diabetes and Vascular Disease – Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation”) e o VADT (“Veterans Affairs Diabetes Trial”), foram concluídos. Em nenhum deles se verificou uma redução significativa nos eventos cardiovasculares no grupo com terapêutica intensiva. Um terceiro estudo, o ACCORD (“Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes”) foi concluído precocemente, em Fevereiro de 2008, devido ao aumento da mortalidade observado nos participantes randomizados para o grupo com controlo glicémico intensivo, em que o objectivo era alcançar uma A1c inferior a 6%. Deste modo, embora o efeito benéfico do controlo glicémico intensivo seja evidente em termos de complicações microvasculares, continua a ser debatida a sua importância em termos de complicações macrovasculares.

A doente apresentava uma Tensão Arterial (TA) de 150/95 mmHg e era portadora de vários exames complementares, dos quais se destacava: colesterol total 250 mg/dL, triglicéridos 220 mg/dL, colesterol HDL 35 mg/dL e creatinina 0,95 mg/dL.

Questão 2: Face aos restantes resultados, que atitude tomaria?

1. Medicava a doente com uma estatina
2. Medicava a doente com uma estatina e um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA)
3. Medicava a doente com uma estatina, um IECA + diurético
4. Medicava a doente com uma estatina, um IECA + diurético e aspirina 100 mg
5. Medicava a doente com uma estatina, um antagonista dos receptores da angiotensina II + diurético e aspirina 100 mg

A terapêutica dos doentes diabéticos deverá ser obrigatoriamente uma terapêutica dirigida a todos os factores de risco cardiovasculares, nomeadamente a hipertensão arterial e a dislipidemia^(1,5).

A **dislipidemia** está frequentemente presente na altura do diagnóstico da diabetes, persistindo apesar da melhoria do controlo glicémico, o que impõe a necessidade de terapêutica específica. Na ausência de doença cardiovascular prévia, o

objectivo é atingir um nível de colesterol total inferior a 175 mg/dL e colesterol LDL inferior a 100 mg/dL. Em doentes com doença cardiovascular estabelecida (exemplo: enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral prévio), impõe-se uma atitude mais interventiva, procurando alcançar um colesterol LDL inferior a 70 mg/dL. As estatinas são os fármacos de primeira linha. Em qualquer dos casos, os níveis de triglicéridos deverão ser inferiores a 150 mg/dL^(1,5).

A **hipertensão arterial** é um importante factor de risco cardiovascular, potenciando o risco de desenvolvimento de complicações microvasculares da diabetes. Actualmente, o objectivo terapêutico é atingir uma tensão arterial inferior a 130/80 mmHg. Na presença de nefropatia, os valores deverão ser inferiores a 125/75 mmHg. As medidas não farmacológicas são essenciais, isto é, a redução da ingestão de sal, a prática de exercício físico, a redução ponderal e o aumento do consumo de frutas e vegetais. Porém, habitualmente torna-se necessário instituir medicação antihipertensora. Na primeira linha, temos as classes de fármacos que demonstraram uma redução de eventos cardiovasculares em doentes diabéticos: inibidores de conversão da angiotensina (IECA's), antagonistas dos receptores da angiotensina (ARA's), beta bloqueantes, diuréticos e antagonistas dos canais de cálcio. Actualmente, recomenda-se que todos os diabéticos hipertensos devam efectuar uma terapêutica que inclua um IECA ou um ARA. Quando não se atingem os objectivos, é necessário prescrever um segundo fármaco, aconselhando-se um diurético tiazídico^(1,5).

Um terceiro factor de risco cardiovascular é o **estado pró trombótico** inerente à diabetes. Deste modo, justifica-se a administração da aspirina, numa dose diária de 75 a 162 mg, quer numa estratégia de prevenção primária, quer secundária^(1,5).

Perante a exposição anterior, no caso clínico apresentado, as opções 4 ou 5 foram as que reuniram mais consenso entre os participantes do *workshop*.

Parte II - Passados seis meses, a doente volta à consulta. Sentia-se bem, embora referisse por vezes cólicas abdominais. O peso era de 75 Kg e a TA 130/85 mmHg. Apresentava os seguintes parâmetros biológicos: A1c 7,8%, colesterol total 200 mg/dL, LDL 130 mg/dL, triglicéridos 190 mg/dL, HDL 40 mg/dL e microalbuminúria 30 mg/24 horas.

Questão 3: Face à situação, o que faria?

1. Tendo em conta a melhoria da A1c, mantinha a terapêutica.
2. Considerava a hipótese de associar mais 1000 mg de metformina (passar a 3000 mg, id), mantendo a sitagliptina.
3. Considerava a hipótese de passar a uma associação fixa de metformina + sitagliptina e associar uma TZD.
4. Considerava a hipótese de associar uma sulfonilureia.
5. Considerava a hipótese de associar insulina.

Nesta fase, a terapêutica da doente continuava a não estar optimizada, uma vez que mantinha HbA1c, tensão arterial

sistólica, colesterol e triglicéridos fora dos objectivos terapêuticos preconizados. Paralelamente, apresentava microalbuminúria acima do limite superior do normal, traduzindo nefropatia incipiente. Deste modo, era urgente intervir activamente nos diversos factores de risco cardiovasculares presentes. Assim, a primeira hipótese de resposta está claramente errada ^(1,6).

Analisando as restantes hipóteses, todas são plausíveis. Poder-se-ia aumentar a dose de metformina prescrita, no entanto a doente referia cólicas abdominais esporádicas, um efeito secundário possível deste fármaco. Caso se optasse por esta estratégia, a dose deveria ser aumentada progressivamente, na tentativa de minimizar os efeitos secundários. Mais uma vez se destaca o facto de as recomendações actuais preconizarem as associações de fármacos, no sentido de obter um sinergismo terapêutico, através da abordagem dos diversos mecanismos fisiopatológicos. Assim, caso se optasse por prescrever um terceiro fármaco, as principais opções a considerar seriam uma glitazona ou uma sulfonilureia. Como estamos perante uma doente com insulinoresistência de base (evidenciada pela obesidade de predomínio visceral), seria de preferir um fármaco insulino-sensibilizador, particularmente a pioglitazona, pelos motivos anteriormente apresentados. A possibilidade de passar a uma associação fixa de metformina e sitagliptina permitiria uma maior comodidade posológica, facilitando a adesão à terapêutica.

Relativamente à possibilidade de iniciar insulino-terapia, há a destacar o facto de ainda ser possível estabelecer diversas opções terapêuticas com antidiabéticos orais. Embora a insulina seja o fármaco mais eficaz na redução da A1c e permita melhorar o perfil lipídico, há a referir as suas principais desvantagens, nomeadamente a possibilidade de hipoglicemias e o aumento ponderal.

Deste modo, a hipótese mais consensual foi a número 3: prescrever uma associação fixa de metformina + sitagliptina e associação de uma TZD.

Paralelamente, os restantes factores de risco cardiovascular referidos teriam de ser corrigidos, optimizando a terapêutica antihipertensiva, introduzindo novamente uma estatina e a aspirina ⁽¹⁾.

Passado um ano, a doente voltou à consulta. Vinha muito queixosa, referindo dores articulares e valores elevados da glicemia. Tinha consultado um reumatologista, a pedido do médico de família, que após a observar e de lhe pedir análises, disse que tinha um problema de “reumatismo” e a medicou com prednisolona. Os valores da glicemia estavam na ordem dos 300 mg/dL em jejum e a A1c era de 10,2%.

Questão 4: Perante esta situação, que alteração faria na terapêutica hipoglicemiante?

1. Aumentava a dose de TZD.
2. Adicionava uma sulfonilureia.
3. Associava à terapêutica uma insulina ao jantar (análogo lento).
4. Suspendia os antidiabéticos orais, e iniciava insulina de

pré-mistura com análogos rápidos em três tomas diárias, antes do pequeno-almoço, almoço e jantar.

5. Suspendia os antidiabéticos orais, e iniciava insulina intensiva com análogos lentos e rápidos em múltiplas administrações de insulina.

Nesta fase, a doente apresentava-se francamente descompensada do ponto de vista metabólico. Por um lado, a história natural da diabetes faz-se no sentido da deterioração progressiva do controlo glicémico, que é preciso corrigir, modificando a terapêutica dirigida. No entanto, a doente encontrava-se sob corticoterapia, na sequência do diagnóstico de patologia reumatológica. A corticoterapia é frequentemente responsável por diminuição da tolerância à glicose ou diabetes *mellitus* (iatrogenia). Para além disso, conduz à descompensação glicémica de doentes diabéticos previamente diagnosticados. Os corticosteróides afectam o metabolismo glucídico, sobretudo através do aumento da neoglicogénese e da inibição da captação da glicose pelo músculo. Neste contexto, a insulina é o fármaco de eleição, sendo o único eficaz no controlo do efeito hiperglicemiante da corticoterapia.

No caso clínico em análise, dever-se-ia suspender os antidiabéticos orais (eventualmente manter a metformina) e iniciar insulina.

Analisando as várias estratégias apontadas, a associação de um análogo lento ao jantar seria insuficiente, pois não permitiria controlar as hiperglicemias pós prandiais, apontadas como importantes factores de risco cardiovascular.

Neste contexto, seria de optar por uma insulina com pré-mistura de análogos rápidos em três tomas diárias (antes do pequeno-almoço, almoço e jantar), ou por um esquema mais intensivo com análogos lentos e rápidos em múltiplas administrações. Destas duas hipóteses, a prescrição mais simples é a primeira, administrada imediatamente antes da refeição, o que aumentaria a adesão à terapêutica. No caso de corticoterapia em altas doses e por um período de tempo prolongado, poderia ser necessário, embora com carácter transitório, passar a terapêutica intensiva. Deveria ainda ser reforçada a educação terapêutica, com conceitos sobre a administração de insulina, a autovigilância glicémica e o ajuste das doses.

Parte III - A doente passados cerca de dois anos volta à consulta. Continuava descompensada: A1c 12%, colesterol total 280 mg/dL, HDL 30 mg/dL, LDL 180 mg/dL, triglicéridos 200 mg/dL, TA 160/95 mm Hg. Refere que tinha estado internada em Neurologia cerca de três meses antes devido a um AVC. Referia que na altura do problema reumatismal, tinha parado os outros comprimidos, ficando só com a insulina, que entretanto deixara de tomar. No momento, apenas tomava uma associação fixa de sitagliptina e metformina 2id, pioglitazona 15 mg e gli-clazida 30 mg. Às vezes tomava aspirina. Sentia muito cansaço, urinava muito e tinha perdido muito peso (15 Kg).

Questão 5: Perante este quadro, o que prescreveria à doente?

1. Associava insulina glargina à terapêutica oral que a doente tomava.
2. Suspendia a pioglitazona e iniciava um análogo lento (glargina ou detemir) + sulfonilureia + associação fixa de sitagliptina e metformina.
3. Suspendia os antidiabéticos orais e iniciava um análogo lento (glargina ou detemir) + metformina.
4. Iniciava insulina de pré-mistura com análogos rápidos em três tomas diárias, antes do pequeno-almoço, almoço e jantar + metformina.
5. Iniciava insulina de pré-mistura com análogos rápidos em três tomas diárias, antes do pequeno-almoço, almoço e jantar.

Neste contexto clínico, a doente encontra-se seriamente descompensada, em termos glicémicos. Paralelamente à elevação extrema da A1c, a doente referia síndrome poliúria-polidipsia e emagrecimento recente, decorrentes da grave descompensação. Apresentava hipertensão arterial e dislipidemia mista não controladas e havia sofrido uma complicação macrovascular (AVC), mantendo aspirina numa estratégia de prevenção secundária, que a doente tomava de modo esporádico. Perante este quadro de descompensação clínica e bioquímica, a doente tinha indicação formal para suspender os antidiabéticos orais e iniciar insulino-terapia. Qualquer esquema a utilizar deve estar adaptado à situação do doente e à sua capacidade de adesão ao tratamento.

Analisando individualmente as hipóteses apresentadas, a introdução da insulina glargina não seria suficiente, uma vez que se trata de um análogo de acção longa, com um perfil farmacocinético estável ao longo de quase 24 horas, mas que não evita a hiperglicemia pós-prandial.

Quanto à segunda hipótese: quando se inicia insulina é fundamental avaliar previamente se existe alguma incompatibilidade com a medicação habitual do doente. Assim, actualmente, a associação de glitazonas ou inibidores da DPP-IV com insulina não está autorizada na Europa pela EMEA. Nos EUA, já é permitida a associação de insulina e glitazonas, apesar do aumento do risco de edemas e insuficiência cardíaca. Por este motivo, esta associação não é aconselhada pela EMEA. A associação de insulina com sulfonilureias é possível, mas deve ser sempre considerado o efeito potenciador das hipoglicemias e do aumento ponderal⁽⁶⁾.

Após a discussão, a hipótese mais consensual foi a introdução de insulina de pré-mistura com análogos rápidos em três tomas diárias, antes do pequeno-almoço, almoço e jantar. De acordo com a avaliação prévia da função renal, poder-se-à associar a metformina, pela sua acção sensibilizadora de insulina, minorando o aumento de peso. Na eventualidade de este tipo de insulino-terapia não permitir alcançar um bom controlo glicémico, sobretudo no período pós-prandial, a estratégia a seguir seria a terapêutica intensiva com análogos rápidos e lentos, mantendo a metformina.

A reintrodução das estatinas, aspirina e antihipertensores seria outro aspecto essencial, pois é imperativo abordar os

diversos factores de risco cardiovascular, para além da hiperglicémia.

CONCLUSÕES

O crescimento explosivo da diabetes tipo 2, e o reconhecimento de que alcançando objectivos terapêuticos específicos, se consegue reduzir substancialmente a mortalidade, conduziram a que o tratamento da hiperglicémia seja visto como uma prioridade. A importância das terapêuticas dirigidas aos restantes factores de risco cardiovascular, como a dislipidemia, a hipertensão arterial, a hipercoagulabilidade, a obesidade e a insulino-resistência tem sido também alvo de reflexão. A manutenção dos objectivos glicémicos próximos da normalidade demonstrou a sua relevância nas complicações microvasculares na diabetes tipo 2. Todavia, estudos publicados recentemente não conseguiram demonstrar um efeito benéfico, estatisticamente significativo, do controlo glicémico intensivo, em termos de doença cardiovascular.

O desenvolvimento de novas classes de fármacos, paralelamente às velhas terapêuticas (insulina, sulfonilureias, metformina), aumentou extraordinariamente as opções no tratamento da diabetes tipo 2. Torna-se assim cada vez mais evidente a necessidade de reflexão acerca das terapêuticas a instituir, tendo em conta, por um lado, as recomendações internacionais, e por outro, as condições particulares do doente que temos perante nós.

BIBLIOGRAFIA

1. Duarte R, Rodrigues E, Duarte JS, Duarte E, Ruas MMA. Recomendações da Sociedade Portuguesa de Diabetologia para o tratamento da hiperglicemia e factores de risco na diabetes tipo 2. *Rev Port Diabetes*. 2007; 2 (4) Suppl: 5-18.
2. IDF Diabetes Atlas Executive Summary 3. Edition 2006.
3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care*. 2008; 31 (1): 1-3.
4. Rydén L, Standl E et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases. *Europ Heart J* 2007; 28: 88-136.
5. American Diabetes Association. Executive summary: Standard of medical care in Diabetes – 2008. *Diabetes Care*. 2008; 31 (1): 5-11.
6. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care*. 2008; 31 (12): 1-11.
7. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998; 352: 854-65.
8. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, et al. Intensive Glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE and VA Diabetes Trials. *Diabetes Care*. 2009; 32 (1): 187-192.
9. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med*. 358; 24: 2630-2633.
10. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 358; 24: 2560-2572.