

## **Terapia insulínica no Diabetes Mellitus tipo 2**

### **Insulin therapy in type 2 Diabetes Mellitus**

DOI:10.34117/bjdv8n10-053

Recebimento dos originais: 05/09/2022

Aceitação para publicação: 05/10/2022

#### **Ilia Helena Teixeira Kumaira**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH)

Endereço: Rua João Furtado, 200, Gutierrez, CEP: 30441-074

E-mail: ilia.helena1@gmail.com

#### **Maísa Aparecida Lara Canhestro Machado**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves

Endereço: Rua Bento Belisário, 492, Santo Antônio, Carmópolis de Minas,  
CEP: 35534-000

E-mail: maisacanhastro@gmail.com

#### **Nathália Reis Fernandes**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH)

Endereço: Rua Cloris, 409, Ana Lúcia, Sabará, CEP: 34710-200

E-mail: fernandes.nreis@gmail.com

#### **Dandara Lucena Medeiros Madeiro**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH)

Endereço: Rua Cloris, 409, Ana Lúcia, Sabará, CEP: 34710-200

E-mail: dandaralmmadeiro@gmail.com

#### **Marina do Nascimento**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH)

Endereço: Rua Maranhão, 542, Tereza Cristina, São Joaquim de Bicas - MG

E-mail: marinadonascimento21@gmail.com

#### **Daniela da Guarda Ribeiro**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH)

Endereço: Rua Doutor Jarbas Vidal Gomes, 57, Cidade Nova, Belo Horizonte – MG

CEP: 31170-070

E-mail: danidaguarda@gmail.com

**Gabriela Silva Rangel**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH)

Endereço: Rua Jacarepaguá, 75, Jardim América

E-mail: gabriela\_srangel@hotmail.com

**Letícia Luísa Mattos**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH)

Endereço Rua Acre, 495, Campo, Barbacena - Minas Gerais, CEP: 36200-320

E-mail: leticialuisa\_mattos@hotmail.com

**RESUMO**

A insulina é indicada como tratamento inicial para alguns pacientes com diabetes tipo 2, dependendo da gravidade do distúrbio metabólico basal. pós uma resposta inicial bem-sucedida à terapia oral, a maioria dos pacientes tem piora da glicemia ao longo do tempo. Para pacientes com A1C relativamente longe da meta enquanto tomam metformina ou com sintomas persistentes de hiperglicemia, sugerimos adicionar insulina como abordado no trabalho .

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus, terapia insulínica, indicação.

**ABSTRACT**

Insulin is indicated as initial treatment for some patients with type 2 diabetes, depending on the severity of the baseline metabolic disorder. post an initial successful response to oral therapy, most patients have worsening blood glucose over time. For patients with A1C relatively far from target while taking metformin or with persistent symptoms of hyperglycemia, we suggest adding insulin as addressed in the paper.

**Keywords:** Diabetes Mellitus, insulin therapy, indication.

**1 INTRODUÇÃO**

O diabetes tipo 2 é de longe o tipo mais comum de diabetes em adultos e é caracterizado por hiperglicemia e graus variáveis de deficiência e resistência à insulina. Sua prevalência aumenta acentuadamente com o aumento do peso. O manejo de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 inclui educação, avaliação de complicações microvasculares e macrovasculares, obtenção de glicemia alvo, tratamento de fatores de risco cardiovascular e evitar medicamentos que possam agravar anormalidades do metabolismo da glicose ou lipídios. Redução de peso, dieta e medicação oral (geralmente metformina ) podem ser usados inicialmente para melhorar o controle glicêmico, embora a maioria dos pacientes com diabetes tipo 2 necessite de terapia adicional ao longo do tempo para manter os alvos glicêmicos. As opções terapêuticas para esses pacientes incluem a adição de um segundo ou terceiro agente oral ou um agente

injetável, como um agonista do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) ou insulina, ou mudança para insulina.

## 2 OBJETIVO

O objetivo do presente trabalho é discutir o uso de terapia insulínica nos paciente portadores de diabetes tipo 2.

## 3 METODOLOGIA

Foram utilizados os bancos de dados Pubmed, Diretrizes e protocolos hospitalares foram pesquisados eletronicamente utilizando os descritores: Diabettes Mellitus, Terapia insulínica, indicação nos idiomas inglês e português. Foram utilizados apenas publicações de livre acesso, estudos randomizados e publicados nos últimos 7 anos.

## 4 DESENVOLVIMENTO

Um dos grandes pilares para o tratamento de doenças como a diabetes é a mudança comportamental. Dessa forma, uma dieta adequada torna-se imprescindível para uma vida de qualidade. Contudo, muitas vezes essa mudança de habito não ocorre ou não geram os resultados esperados. Com isso, cada vez mais o pâncreas vai sendo prejudicado necessitando da introdução da insulina. No diabetes tipo 2, a insulina geralmente é fornecida de três maneiras:

- ✓ Como suplemento basal com uma preparação de ação intermediária a longa para suprimir a produção hepática de glicose e manter os níveis de glicose no alvo no estado de jejum
- ✓ Como uma dose em bolus pré-refeição (prandial) de insulina de ação curta (regular) ou de ação rápida (lispro, aspart, glulisina) para cobrir as necessidades extras após a absorção do alimento
- ✓ Como uma combinação pré-misturada de insulina de ação intermediária e de ação curta ou de ação rápida

A insulina é secretada de forma pulsátil; pulsos ocorrem em condições basais (não estimuladas) e em resposta às refeições. A secreção basal de insulina representa aproximadamente 50% da produção de insulina em 24 horas, sendo o restante contabilizado pelas excursões prandiais (refeições).O termo "terapia intensiva com insulina" tem sido usado para descrever regimes complexos que incluem insulina basal administrada como uma a duas injeções diárias de insulina de ação intermediária ou longa

e injeções sobrepostas de insulinas de ação curta ou rápida três ou mais vezes ao dia antes das refeições para limitar as excursões glicêmicas pós-prandiais. Embora os regimes intensivos sejam o regime preferencial para pacientes com diabetes tipo 1 usando várias injeções diárias de insulina em vez de uma bomba de insulina, eles também podem ser usados para pacientes com diabetes tipo 2, especialmente para pacientes que tomam altas doses de insulina e para aqueles com deficiência de insulina.

As principais desvantagens associadas à terapia com insulina no diabetes tipo 2 são o ganho de peso e a hipoglicemia. Esses efeitos adversos devem ser revistos em todas as consultas naqueles que tomam insulina, e a perda ou manutenção do peso deve ser enfatizada. Os alvos glicêmicos podem precisar ser relaxados para reduzir o risco de hipoglicemia e/ou ganho de peso associado à insulina.

## 5 MONITORAMENTO DA GLICEMIA

**Hemoglobina glicada (A1C)** – A1C é o teste clínico mais utilizado para monitorar o controle glicêmico crônico. Os níveis alvo de A1C em pacientes com diabetes tipo 2 em uso de insulina devem ser adaptados ao indivíduo, equilibrando a redução das complicações microvasculares com o risco de hipoglicemia e ganho de peso associado à insulina. Uma meta razoável de terapia para a maioria dos pacientes pode ser um valor de  $A1C \leq 7,0\%$  usando um ensaio alinhado ao Diabetes Control and Complications Trial. A meta de A1C deve ser um pouco mais alta para pacientes mais velhos, pacientes com comorbidades e aqueles com expectativa de vida limitada.

**Glicemia de jejum (GJ)** – As medições dos níveis instantâneos de glicose (auto-monitoramento da glicemia e monitoramento contínuo da glicose em tempo real são usadas para controlar o diabetes de hora em hora e de dia para dia, para auxiliar na seleção da dose em pacientes tratados com insulina e para segurança. Em geral, para adultos jovens e de meia-idade saudáveis atingirem uma meta de  $A1C \leq 7,0\%$ , uma GJ de 80 a 130 mg/dL e uma glicose pós-prandial menos de 180 mg/dL são geralmente dados como alvos, mas níveis mais altos alcançados podem ser suficientes. Em pacientes mais velhos, aqueles com doença renal crônica, ou aqueles com outros fatores de risco para hipoglicemia, nos quais a meta de A1C é mais alta, uma meta de GJ mais alta por exemplo, 90 ou 100 a 150 mg/dL pode ser usado.

**Agente oral mais glargina versus apenas agente oral** – A combinação de agente oral e terapia com glargina não parece reduzir ou aumentar os desfechos cardiovasculares em comparação com apenas agente(s) oral(is), conforme ilustrado pelos achados da

Redução do Resultado com Ensaio de Intervenção Glargina (ORIGIN). Neste estudo, mais de 12.500 pacientes com fatores de risco cardiovascular mais diabetes tipo 2 ou pré-diabetes foram aleatoriamente designados para uma dose noturna de glargina ou para o tratamento padrão. Aproximadamente 60 por cento dos pacientes com diabetes prévio estavam usando agentes hipoglicemiantes orais (predominantemente metformina ou sulfonilureia). A glargina foi titulada para atingir um nível de FBG <95 mg/dL. As taxas de desfechos cardiovasculares incidentes foram semelhantes nos grupos de glargina e tratamento padrão. Em contraste com os achados do estudo ORIGIN, um estudo de coorte retrospectivo de veteranos dos Estados Unidos em uso de metformina mostrou que a adição de insulina versus sulfonilureia estava associada a um risco aumentado de um desfecho composto de desfechos cardiovasculares não fatais e mortalidade por todas as causas.

**Insulina degludeca versus insulina glargina** – Em um estudo de dois anos, os eventos cardiovasculares foram semelhantes em pacientes aleatoriamente designados para insulina degludeca ou glargina. Neste estudo mascarado, 7.637 pacientes com diabetes tipo 2 com alto risco de doença cardiovascular (DCV) foram aleatoriamente designados para insulina degludeca ou glargina uma vez ao dia. No início do estudo, aproximadamente 60 por cento dos pacientes foram tratados com metformina, 29 por cento com sulfonilureia e 84 por cento com insulina. O desfecho composto primário, primeira ocorrência de morte por causas cardiovasculares, IAM não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal, ocorreu em 8,5 e 9,3 por cento dos pacientes que receberam degludec e glargina, respectivamente. O manejo glicêmico foi semelhante durante todo o estudo; as taxas de hipoglicemia grave e noturna foram menores em pacientes tomando degludec, embora as taxas absolutas de hipoglicemia tenham sido muito baixas em ambos os grupos de tratamento. A meta de titulação de insulina neste estudo foi GJ de 71 a 90 mg/dL com a opção de aumentar a meta para 90 a 126 mg/dL para pacientes mais velhos ou por critério do investigador.

**Insulina basal versus prandial** – O tipo de insulina (basal ou prandial) não parece afetar os desfechos cardiovasculares, conforme ilustrado pelos achados da Hiperglicemia e seu efeito após infarto agudo do miocárdio nos desfechos cardiovasculares em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (HEART2D) ensaio clínico, que foi projetado para avaliar os efeitos da insulina prandial (lispro) ou basal sobre os resultados cardiovasculares em 1.115 pacientes após MI.

## 6 INDICAÇÕES PARA INSULINA

Apesar de sugerirmos intervenção no estilo de vida (dieta, redução de peso, exercícios) e metformina para o tratamento inicial do diabetes tipo 2, alguns pacientes são candidatos à insulina como terapia inicial. As indicações para o tratamento inicial com insulina incluem o seguinte:

**Hiperglicemia grave na apresentação** – A insulina pode ser indicada para tratamento inicial para alguns pacientes com diabetes tipo 2, dependendo da gravidade do distúrbio metabólico basal, para pacientes que apresentam sintomas sintomáticos (por exemplo, perda de peso, polidipsia, poliúria) ou hiperglicemia grave com cetonúria, a insulina é indicada para o tratamento inicial. Pacientes com hiperglicemia grave ( $GJ > 250$  mg/dL, glicose aleatória consistentemente  $> 300$  mg/dL,  $A1C > 9$  por cento, mas sem cetonúria ou perda de peso espontânea, em quem o diabetes tipo 1 não é provável, a insulina é uma opção, juntamente com a metformina, se não houver contraindicações.

**Insuficiência pancreática** – A insulina também é indicada para pacientes com diabetes secundária devido à insuficiência pancreática, incluindo fibrose cística, pancreatite crônica ou após pancreatemia.

O tratamento inicial intensivo com insulina por um breve período (duas a quatro semanas) pode ser benéfico em pacientes com diabetes tipo 2 e pode induzir uma remissão que pode durar um ano ou mais. Ao induzir quase normoglicemia com terapia intensiva com insulina, tanto a secreção endógena de insulina quanto a sensibilidade à insulina melhoram. A melhora na secreção de insulina é presumivelmente devido à eliminação dos efeitos deletérios da hiperglicemia na função secretora das células beta e, em alguns pacientes, resulta em melhor controle glicêmico que pode ser mantido com dieta e exercícios por muitos meses ou até anos depois.

## 7 CONCLUSÃO

Os agentes orais tornam-se menos eficazes à medida que a função das células beta diminui. As opções terapêuticas para pacientes que já tentaram intervenções sem sucesso com mudança do estilo de vida ou adição de uma medicação oral é a introdução da insulina. Como abordado no trabalho supracitado, existem várias opções para se tratar o paciente com hiperglicemia resistente e uma delas é a adição da insulina. Contudo é importante ressaltar que a insulina, nos estudos analisados, não reduz desfechos cardiovasculares.

## REFERÊNCIAS

- Polonsky KS, Dado BD, Van Cauter E. Perfis de vinte e quatro horas e padrões pulsáteis de secreção de insulina em indivíduos normais e obesos. *J Clin Invest* 1988; 81:442.
- Wei N, Zheng H, Nathan DM. Estabelecer empiricamente metas de glicose no sangue para atingir as metas de HbA1c. *Cuidados com Diabetes* 2014; 37:1048.
- Associação Americana de Diabetes. 6. Metas Glicêmicas: Padrões de Cuidados Médicos em Diabetes-2021. *Cuidados com Diabetes* 2021; 44:S73.
- ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, et al. Insulina basal e desfechos cardiovasculares e outros na disglucemia. *N Engl J Med* 2012; 367:319.
- Roumie CL, Greevy RA, Grijalva CG, et al. Associação entre intensificação do tratamento com metformina com insulina vs sulfonilureias e eventos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas em pacientes com diabetes. *JAMA* 2014; 311:2288.
- Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Eficácia e segurança do Degludec versus Glargina no Diabetes Tipo 2. *N Engl J Med* 2017; 377:723.
- Raz I, Wilson PW, Strojek K, et al. Efeitos da glicemia prandial versus de jejum nos resultados cardiovasculares no diabetes tipo 2: o estudo HEART2D. *Cuidados com Diabetes* 2009; 32:381.
- Wallia A, Molitch ME. Terapia Insulínica para Diabetes Mellitus tipo 2. *JAMA* 2014; 311:2315.
- Associação Americana de Diabetes. 9. Abordagens Farmacológicas ao Tratamento Glicêmico: Padrões de Cuidados Médicos em Diabetes-2021. *Cuidados com Diabetes* 2021; 44:S111.
- Thomas NJ, Jones SE, Weedon MN, et al. Frequência e fenótipo do diabetes tipo 1 nas primeiras seis décadas de vida: uma análise de sobrevivência transversal e geneticamente estratificada do UK Biobank. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6:122.
- Umpierrez GE, Casals MM, Gebhart SP, et al. Cetoacidose diabética em afro-americanos obesos. *Diabetes* 1995; 44:790.
- Maruyama T, Tanaka S, Shimada A, et al. Intervenção insulínica no diabetes mellitus insulino dependente (tipo 1) lentamente progressivo. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2115.
- Brophy S, Davies H, Mannan S, et al. Intervenções para diabetes autoimune latente (LADA) em adultos. *Sistema de banco de dados Cochrane Rev* 2011; :CD006165.
- Ryan EA, Imes S, Wallace C. Terapia intensiva com insulina de curto prazo em diabetes tipo 2 recém-diagnosticada. *Diabetes Care* 2004; 27:1028.
- Ilkova H, Glaser B, Tunçkale A, et al. Indução do controle glicêmico a longo prazo em pacientes diabéticos tipo 2 recém-diagnosticados por tratamento intensivo transitório com insulina. *Cuidados com Diabetes* 1997; 20:1353.