

## Diabetes Mellitus: Insulinoterapia

***Autoria:** Sociedade Brasileira de  
Endocrinologia e Metabologia*

---

**Elaboração Final:** 11 de abril de 2005

**Participante:** Hissa MN

---

---

*O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.*

## **DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:**

Revisão de literatura por meio do PubMed.

## **GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:**

**A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

**B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

**C:** Relatos de casos (estudos não controlados).

**D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## **OBJETIVO:**

Orientar as indicações de insulinoaterapia em pacientes portadores de diabetes mellitus.

## **CONFLITO DE INTERESSE:**

Nenhum conflito de interesse declarado.

## **QUAIS OS BENEFÍCIOS DA TERAPIA INSULÍNICA NO DIABETES TIPO 1 E 2?**

O controle glicêmico próximo ao estado euglicêmico retarda o início e desacelera a progressão das complicações microvasculares no diabetes tipo 1. A insulinoterapia intensiva reduz o risco para desenvolvimento de retinopatia em 76%, a progressão da retinopatia em 54%, o desenvolvimento de microalbuminúria em 39%, a progressão para albuminúria em 54% e o desenvolvimento de neuropatia em 60%<sup>1</sup>(A).

A insulinoterapia intensiva parece reduzir o número de complicações macrovasculares no diabetes tipo 1, mas não o número de pacientes afetados ou de mortalidade macrovascular<sup>2</sup>(A).

O controle glicêmico próximo ao estado euglicêmico, independente da terapia usada, reduz as complicações microvasculares no diabetes tipo 2 em 25%<sup>3</sup>(A).

Há uma tendência para redução das complicações macrovasculares com o controle do diabetes com a terapia intensiva<sup>3</sup>(A). O uso de infusão de solução de glicose com insulina por um período de 24 horas, em pacientes com diabetes e infarto agudo do miocárdio, seguido por terapia intensiva, reduz todas as causas de mortalidades em pacientes internados em 58% e todas as causas de mortalidade após 1 ano em 52%<sup>4</sup>(A). O benefício continua por pelo menos 3,5 anos, com um risco relativo de todas as causas de mortalidade em 0,72<sup>5</sup>(A).

## **QUAIS OS RISCOS DA TERAPIA INSULÍNICA NO DIABETES TIPO 1 E TIPO 2?**

Os riscos e os efeitos adversos da terapia insulínica no diabetes tipo 1 são a hipoglicemia e ganho de peso e, raramente, alergia e infecção. No ensaio conhecido como DCCT, o risco de hipoglicemia foi de três vezes no grupo tratado intensivamente<sup>6</sup>(A).

O risco de hipoglicemia está inversamente relacionado ao nível de HbA1c alcançado<sup>1</sup>(A).

Os riscos e os efeitos adversos da insulino-terapia no diabetes tipo 2 são hipoglicemia, ganho de peso e, raramente, alergia e infecção. A hipoglicemia no diabetes tipo 2 é menos freqüente do que no diabetes tipo 1<sup>7(D)</sup>. Não há aumento do risco de doença cardiovascular com a utilização de insulina exógena no tratamento do diabetes tipo 2<sup>3(A)</sup>.

## **QUAL O GRAU DE CONTROLE QUE CONDUZ A MELHORES RESULTADOS NO DIABETES TIPO 1?**

Nível de HbA1c < 7,0% previne ou retarda as complicações microvasculares como retinopatia, nefropatia e neuropatia, em portadores de diabetes tipo 1<sup>1(A)</sup>.

Nível de HbA1c < 7,0% ou o mais próximo quanto possível do normal previne ou retarda as complicações microvasculares, como retinopatia, nefropatia, e neuropatia, em portadores de diabetes tipo 1<sup>3(A)</sup>.

## **QUAL A INSULINA MAIS APROPRIADA PARA REPRODUZIR A SECREÇÃO FISIOLÓGICA PRANDIAL E BASAL?**

Quando usada para mimetizar a secreção fisiologia prandial, a insulina Lispro associa-se a menos hipoglicemia, melhor controle glicêmico pós-prandial e maior flexibilidade no tocante ao horário da refeição. Poderá melhorar o controle glicêmico quando comparada à insulina regular, caso a insulina basal seja ajustada adequadamente<sup>8(A)</sup>. A mistura de insulina permite maior flexibilidade de dose, porém requer mais destreza dos pacientes do que o uso de insulina pré-misturada. Insulina pré-misturada é preferível para pacientes idosos e aqueles com dificuldade visual e insuficiência motora fina<sup>9(A)</sup>.

O uso de insulina Aspart ou Lispro, combinada com uma insulina basal adequada, conduz a melhor controle da glicemia pós-prandial e HbA1c, ao mesmo tempo em que minimiza a ocorrência de hipoglicemia, quando comparada à insulina regular<sup>10-16(A)</sup>.

A insulina Lispro ou Aspart deveria ser usada com a bomba de insulina em pacientes com diabetes tipo 1<sup>17,18(A)</sup>.

A insulina Glargina deve ser usada como uma insulina basal em pacientes com dificuldades de controle da glicemia de jejum ou para reduzir a hipoglicemia noturna<sup>19(A)</sup>.

## **QUAIS AS VANTAGENS E DESVANTAGENS DOS VÁRIOS SISTEMAS DE ADMINISTRAÇÃO DE INSULINA?**

A escolha do sistema de administração de insulina depende da preferência e necessidade pessoal. Os sistemas disponíveis são seringas agulhadas, canetas agulhadas e bomba para infusão contínua de insulina<sup>20(D)</sup>.

## **QUAL ESQUEMA DE INSULINOTERAPIA QUE MELHOR ALCANÇA AS METAS GLICÊMICAS?**

No diabetes tipo 1, a terapia insulínica intensiva com múltiplas aplicações diárias de insulina ou com bomba de infusão contínua de insulina alcança melhores níveis de HbA1c e, significativamente, reduz o risco de complicações microvasculares, quando comparados com os esquemas de uma ou duas aplicações de insulina diárias<sup>1(A)</sup>.

No diabetes tipo 2, a combinação de hipoglicemiante oral com insulina de ação

intermediária (NPH) ao deitar é tão efetiva quanto os esquemas de insulino-terapia isolada, incluindo múltiplas doses de insulina, porém é mais efetiva para controlar o ganho de peso<sup>21</sup>(A).

## **O QUE HÁ EM RELAÇÃO AO TRANSPLANTE DE PÂNCREAS?**

O transplante simultâneo de pâncreas e rim, o transplante de pâncreas em tempo posterior ao transplante renal e o transplante isolado de pâncreas são opções disponíveis. Contudo, o transplante simultâneo de pâncreas e rim é realizado mais freqüentemente com melhores resultados que as outras opções.

Dados do *International Pâncreas Registry* de 1994 a 1996 demonstram que o índice de

sobrevida, um ano após transplante simultâneo de pâncreas e rim, é de 81% (n= 1.516), 71% para transplante de pâncreas em período posterior ao transplante renal (n= 141) e 64% para transplante isolado de pâncreas (n= 64)<sup>22</sup>(D).

Pacientes com diabetes tipo 1 não obesos, com idade menor que 45 anos e que tenham pouca ou nenhuma doença vascular aterosclerótica e sem insuficiência cardíaca, são bons candidatos ao transplante simultâneo de pâncreas e rim<sup>23</sup>(D).

Os riscos cirúrgicos e da utilização de imunossuppressores devem ser pesados em relação ao benefício potencial da euglicemia.

## REFERÊNCIAS

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
2. Lawson ML, Gerstein HC, Tsui E, Zinman B. Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 1999; 22(suppl):B35-9.
3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
4. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenstrom A, Wedel H. Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. DIGAMI study group. *Diabetes insulin-glucose in acute myocardial infarction. Eur Heart J* 1996;17:1337-44.
5. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes mellitus, insulin glucose infusion in Acute Myocardial Infarction). Study Group. *BMJ* 1997;314:1512-5.
6. Diabetes Control and Complications Research Group. Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 1995;18:1415-27.
7. Gaster B, Hirsch IB. The effects of improved glycemc control on complications in type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 1998;158:134-40.
8. Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P, Torlone E, Pampanelli S, Compagnucci P, et al. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. *Diabetes Care* 1999;22:468-77.
9. Coscelli C, Calabrese G, Fedele D, Pisu E, Calderini C, Bistoni S, et al. Use of premixed insulin among the elderly. Reducton of errors in patient preparation of mixtures. *Diabetes Care* 1992;15: 1628-30.
10. Ciofetta M, Lalli C, Del Sindaco P, Torlone E, Pampanelli S, Mauro L, et al. Contribution of postprandial versus interprandial blood glucose to HbA1c in type 1 diabetes on physiologic intensive therapy with lispro insulin at mealtime. *Diabetes Care* 1999;22:795-800.
11. Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, Riis A, Javanovic L. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:583-8.

12. Home PD, Lindholm A, Riis A; European Insulin Aspart Study Group. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2000;17:762-70.
13. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Koivisto VA, Pfitzner A, Trautmann ME, Vignati L, et al. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Diabetes* 1997;46:265-70.
14. Holleman F, Schmitt H, Rottiers R, Rees A, Symanowski S, Anderson JH. Reduced frequency of severe hypoglycemia and coma in well-controlled IDDM patients treated with insulin lispro. The Benelux - UK Insulin Lispro Study Group. *Diabetes Care* 1997;20:1827-32.
15. Brunelle BL, Llewelyn J, Anderson JH Jr, Gale EA, Koivisto VA. Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1726-31.
16. Annuzzi G, Del Prato S, Arcari R, Bellomo Damato A, Benzi L, Bruttomesso D, et al. Preprandial combination of lispro and NPH insulin improves overall blood glucose control in type 1 diabetic patients: a multicenter randomized crossover trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:168-75.
17. Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, Tsui E, Strack T. Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. *Diabetes* 1997;46:440-3.
18. Bode B, Weinstein R, Bell D, McGill J, Nadeau D, Raskin P, et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:439-44.
19. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:639-43.
20. Meltzer S, Leiter L, Daneman D, Gerstein HC, Lau D, Ludwig S, et al. 1998 clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. Canadian Diabetes Association. *CMAJ* 1998;159(suppl 8):S1-29.
21. Yki-Jarvinen H, Kauppi M, Kujansuu E, Lahti J, Marjanen T, Niskanen L, et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992;327:1426-33.
22. Dubernard JM, Tajra LC, Lefrancois N, Dawahra M, Martin C, Triviolet C, et al. Pancreas transplantation: results and indications. *Diabetes Metab* 1998;24:195-9.
23. Manske CL. Risks and benefits of kidney and pancreas transplantation for diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22(suppl 2):B114-20.

