

NÚMERO: 025/2011

DATA: 29/09/2011

ATUALIZAÇÃO 27/01/2014

ASSUNTO: Insulinoterapia na Diabetes Mellitus tipo 2
PALAVRAS-CHAVE: Insulina
PARA: Médicos do Sistema Nacional de Saúde
CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dgs@dgs.pt)

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de janeiro, a Direção Geral da Saúde, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, emite a Norma seguinte:

- 1) A insulina é considerada uma opção no tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), em pessoas não grávidas, nas seguintes condições:
 - a) doentes recém-diagnosticados marcadamente sintomáticos e/ou com glicemias elevadas (300–350 mg/dl) ou HbA1c (10-12%) (Nível de evidência C, Grau de recomendação IIa).
 - b) quando a terapêutica não farmacológica associada aos ADO, não for suficiente para uma adequada compensação metabólica.^{1,2,3,4} (Nível de evidência C, Grau de recomendação I). (ver Norma nº 052/2011, Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes tipo 2).
- 2) A terapêutica com insulina, em situações não sintomáticas, é iniciada com uma administração de insulina basal, de preferência ao deitar.^{2,3,4}, (Nível de evidência C, Grau de recomendação I).
- 3) A terapêutica com insulina basal é associada preferencialmente à terapêutica com antidiabéticos orais (ADO). Considera-se, com base em estudos de evidência que privilegiaram a relação custo/eficiência, em que o indicador foi a HbA1c, que o tipo de insulina a prescrever é a insulina isofânica (NPH)^{5,6,7,8} (Nível de evidência A, Grau de recomendação I), a qual deve ser individualizada e titulada para que os objetivos terapêuticos definidos sejam atingidos.^{7,8} (Nível de evidência C, Grau de recomendação I).
- 4) A utilização de análogos de ação prolongada (lentos) de insulina é considerada uma alternativa nos casos indicados, por induzir uma modesta redução da hipoglicemia noturna, mas sem redução significativa da HbA1c^{2,5,7,8,9,25} (Nível de evidência C, Grau de recomendação I):
 - a) pessoas com DM2 que, após o início da terapêutica com insulina isofânica, apresentem episódios recorrentes sintomáticos de hipoglicemia;
 - b) pessoas com DM2 com níveis de incapacidade que impliquem a existência de um cuidador ou de um profissional de saúde e que necessitem de, pelo menos, duas administrações diárias de insulina isofânica e para quem a mudança para os análogos de ação prolongada de insulina reduza a frequência de duas para uma injeção diária. Se a insulina detemir tiver que ser administrada duas vezes por dia, não preenche este critério.
- 5) Quando apesar de uma adequada titulação da dose de insulina basal diária não for possível atingir os objetivos terapêuticos definidos, a terapêutica insulínica é intensificada da seguinte forma:^{7,8} (Nível de evidência C, Grau de recomendação IIa):

- a) aumento da insulina isofânica para duas administrações/dia;
 - b) mudança para insulinas bifásicas (pré-mistura com insulinas humanas de ação curta e isofânica) a administrar duas a três vezes por dia, 15 a 30 minutos antes das refeições principais (pequeno almoço e jantar, ou pequeno almoço, almoço e jantar).¹⁰
- 6) É de considerar a utilização de insulinas bifásicas (pré-mistura com análogos rápidos) nos seguintes casos:^{2,7,8} (Nível de evidência C, Grau de recomendação IIa):
- a) quando a pessoa com diabetes, devido ao seu estilo de vida, necessita administrar insulina imediatamente antes das refeições;
 - b) se a frequência de hipoglicemia é elevada;
 - c) se há hiperglicemia pós-prandial marcada.
- 7) Quando, apesar da terapêutica com insulinas bifásicas, não se consegue atingir os objetivos terapêuticos definidos, deve considerar-se um esquema mais complexo tipo basal/bolus, com insulinas humanas de ação intermédia ou análogos de ação prolongada e insulinas humanas de ação curta ou análogos rápidos, antes das três refeições principais e, eventualmente, à merenda/lanche^{2,11} (Nível de evidência C, Grau de recomendação IIa).
- 8) O algoritmo clínico/árvore de decisão referente à presente Norma encontra-se em Anexo.
- 9) As exceções à presente Norma são fundamentadas clinicamente, com registo no processo clínico.
- 10) A presente Norma, atualizada com os contributos científicos recebidos durante a discussão pública, revoga a versão de 29/09/2011 e será atualizada sempre que a evolução da evidência científica assim o determine.

CRITÉRIOS DE SUPORTE À APLICAÇÃO DA NORMA

- A. O tratamento da pessoa com DM2 deve ser individualizado^{25,34}. O nível de HbA1c, sugerido como alvo de controlo metabólico para a maioria das pessoas com DM2, deve ser ajustado individualmente. A determinação individual dos alvos terapêuticos deve ser estabelecida tendo em conta, entre outros fatores, a esperança de vida, os anos de evolução da diabetes, o risco de hipoglicemia e a presença de doença cardiovascular e/ou de outras comorbilidades.^{5,35}
- B. Os objetivos para o controlo da glicemia, níveis de HbA1c, na pessoa com DM2 são:^{15,17}
1. Na maioria dos indivíduos, o objetivo principal deve ser um valor alvo de HbA1c igual ou inferior a 7 % por ter sido demonstrado ocorrer uma redução das complicações microvasculares (Nível de evidência A, Grau de recomendação I) e uma redução a longo prazo da doença macrovascular quando este objetivo foi implementado logo após o diagnóstico de diabetes (Nível de evidência A, Grau de recomendação IIb) (ver em Anexo I o algoritmo clínico).
 2. Em indivíduos selecionados (ex. mais jovens, com maior índice de massa corporal, com menor duração da diabetes e sem complicações cardiovasculares), o objetivo principal pode ser um valor de HbA1c inferior a 6,5 %, desde que este valor se atinja sem hipoglicemias significativas (Nível de evidência C, Grau de recomendação IIa)^{25,36}.
 3. Em indivíduos com história de hipoglicemias graves, doença macrovascular ou microvascular avançada, esperança de vida reduzida (<10 anos), complicações graves e outras patologias que confirmam comorbilidade significativa, e naqueles com dificuldade de atingir níveis adequados de

glicemia apesar dos esforços de monitorização e terapêutica com múltiplos fármacos hipoglicemiantes incluindo insulina, o objetivo principal pode ser um valor de HbA1c inferior a 8 % (Nível de evidência C, Grau de recomendação IIa)²⁵.

4. Em indivíduos com mais de 75 anos, os objetivos do controlo glicémico pode ser um valor de (Nível de evidência C, Grau de recomendação IIa):³³
 - i. HbA1C <7% - em indivíduos saudáveis ou com poucos problemas crónicos e sem alterações das funções cognitivas ou do estado funcional;
 - ii. HbA1C <8% - em indivíduos com vários problemas crónicos de complexidade intermédia, ou alterações ligeiras a moderadas nas funções cognitivas ou perturbações ligeiras das atividades da vida diária;
 - iii. HbA1C <9% - em indivíduos com vários problemas crónicos, ou alterações moderadas a graves nas funções cognitivas ou perturbações moderadas a graves das atividades da vida diária.
- C. Nos doentes recém-diagnosticados marcadamente sintomáticos e/ou com glicemias elevadas (300–350 mg/dl) ou HbA1c (10-12%) é mandatório considerar a terapêutica com insulina isoladamente ou em terapêutica combinada com ADO (Nível de evidência C, Grau de recomendação IIa), podendo depois da melhoria do seu estado metabólico reduzir a insulina parcial ou totalmente, e iniciar ou continuar com ADO.
- D. No tratamento farmacológico da DM2, a insulina comparativamente aos restantes fármacos hipoglicemiantes, é o fármaco mais potente.^{1,2}
- E. A terapêutica com insulina deve ser instituída, sem demora apreciável, após terapêutica não farmacológica e farmacológica com antidiabéticos orais, quando estes se mostram insuficientes para atingir os alvos terapêuticos definidos. (Nível de evidência C, Grau de recomendação IIa)
- F. Assim, recomenda-se que a insulina deva ser obrigatoriamente considerada após terapêutica tripla com ADO. Nos casos de terapêutica dupla ou até de monoterapia com ADO, a insulina deverá ser considerada de acordo com a situação clínica.^{3,4,5}
- G. A associação de insulina basal com metformina é a que se tem revelado mais eficaz, com melhor controlo metabólico, e segura na redução dos efeitos adversos da insulinoterapia, nomeadamente a hipoglicemia e o aumento de peso.^{2,5,25} (Nível de evidência C, Grau de recomendação IIa). Qualquer que seja o esquema terapêutico de insulina utilizado recomenda-se a terapêutica concomitante com metformina, caso não exista contra-indicação médica.^{2,5}
- H. Quando se administra insulina basal, a continuação do secretagogo da insulina pode, nas fases iniciais, minimizar a deterioração do controlo glicémico.²⁵ Se ocorrer hipoglicemia, deve reajustar-se a terapêutica revendo-se, em particular, a continuidade da terapêutica com os secretagogos. Os secretagogos devem ser evitados quando são utilizados regimes de insulina mais intensivos (que incluam insulinas de ação rápida ou curta).

A associação da pioglitazona com a insulina é indicada quando a metformina é contra-indicada ou não tolerada. A pioglitazona é contra-indicada em doentes com insuficiência cardíaca ou história de insuficiência cardíaca e deve ser administrada com precaução nos idosos devido ao risco de insuficiência cardíaca. Se a pioglitazona for utilizada em idosos, a dose deve ser reduzida, e ser suspensa se surgir sintomas de descompensação cardíaca. Quando a pioglitazona é combinada à insulina, os doentes

deverão ser vigiados para a ocorrência de edemas ou ganho de peso, pois que ambos os fármacos estão associados a retenção hídrica.

A informação disponível relativamente aos inibidores da DDP-4 sugere que estes fármacos associados à insulina podem apresentar benefícios no controlo glicémico, embora os estudos realizados sejam de curta duração.^{30,32} O custo elevado dos inibidores da DDP-4 deve ser cuidadosamente analisado e considerado.²⁵

- I. As insulinas bifásicas comparadas com as insulinas basais permitem que maior número de pessoas com diabetes atinjam o objetivo terapêutico de HbA1c inferior a 7%, são mais eficazes na normalização da glicemia pós-prandial, mas menos eficazes no controlo da glicemia do jejum, e aumentam o número de hipoglicemias e o peso corporal. Por sua vez, o esquema basal/bolus comparado com as insulinas bifásicas, mostra uma maior taxa de realização de HbA1c inferior a 7%, mas igualmente com maior risco de efeitos adversos.^{2,25}
- J. Quando comparados com as correspondentes insulinas humanas, os análogos de insulina de ação prolongada reduzem modestamente a incidência de hipoglicemia noturna enquanto os análogos de insulina de ação rápida reduzem a glicemia pós-prandial, mas geralmente não reduzem a HbA1c de modo clinicamente significativo.²⁵
- K. A eficácia terapêutica da insulina depende entre outros fatores e no que concerne à pessoa com diabetes:
 - i. da aceitação da terapêutica;
 - ii. da execução correta da administração da insulina;
 - iii. da execução correta das autoglicemias capilares;
 - iv. da capacitação para titular a dose de insulina de acordo com as glicemias capilares.
- L. A eficácia terapêutica da insulina depende, entre outros fatores, no que concerne à equipa de saúde:
 - i. do esclarecimento da necessidade da terapêutica insulínica tendo em conta a história natural da doença;
 - ii. da desmontagem dos falsos mitos e receios;^{11,18}
 - iii. da educação terapêutica;
 - iv. do ensino da administração de insulina;
 - v. da informação dos sinais e sintomas da hipoglicemia, sua prevenção e tratamento;
 - vi. da capacitação das pessoas com diabetes na titulação da dose de insulina, de forma a atingir os alvos terapêuticos definidos;
 - vii. da disponibilidade do atendimento;
 - viii. da prescrição adequada do tipo de insulina, com atenção à necessidade da sua intensificação de acordo com os valores de HbA1c.
- M. A dose de insulina deve ser individualizada e titulada para que os objetivos terapêuticos da HbA1c definidos em Critérios alínea B sejam atingidos;^{4,10,14,19} (Nível de evidência C, Grau de recomendação IIa).
- N. Recomenda-se para a titulação da dose de insulina o aumento de insulina basal de duas a três unidades cada três dias, caso os alvos terapêuticos definidos não sejam atingidos.^{10,19} (Nível de evidência C, Grau de recomendação IIa).

- O. O início da terapêutica insulínica implica a existência de uma equipa de saúde capaz de apoiar de forma continuada a pessoa com DM.⁵

AVALIAÇÃO

- A. A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional.
- B. A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e das direções dos hospitais.
- C. A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados de saúde primários e nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade dos conselhos clínicos dos agrupamentos de centros de saúde e das direções clínicas dos hospitais.
- D. A Direção-Geral da Saúde, através do Departamento da Qualidade na Saúde, do Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes e da Administração Central do Sistema de Saúde, elabora e divulga relatórios de progresso de monitorização.
- E. A implementação da presente Norma é monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores que dela fazem parte integrante:
- % pessoas com DM2, com compromisso de vigilância, sob terapêutica com insulina
 - % pessoas com DM2, com compromisso de vigilância, sob terapêutica com insulina NPH (isofânica)
 - % pessoas com DM2, com compromisso de vigilância, sob terapêutica com análogos de insulina de ação prolongada
 - % pessoas com DM2, com compromisso de vigilância e sob terapêutica com insulinas bifásicas (pré-mistura com insulina humana)
 - % pessoas com DM2, com compromisso de vigilância e sob terapêutica com insulinas bifásicas (pré-mistura com análogos rápidos)
 - custo médio da terapêutica insulínica faturado por pessoa com diabetes tipo 2 sob terapêutica insulínica

FUNDAMENTAÇÃO

- A. Em Portugal, de acordo com os últimos dados do Observatório Nacional da Diabetes (adaptados a partir do estudo PREVADIAB), a prevalência da diabetes registada entre os 20-79 anos é de 12,7%, ajustada à população de 2011. Esta prevalência refere-se à diabetes na globalidade, mas tendo em conta o grupo etário estudado e a baixa incidência de DM1 em Portugal, pode-se estimar que cerca de 90% destes casos correspondem a DM2.^{21,22}
- B. Na DM2 há falência secretora de insulina pela célula B pancreática, que na altura do diagnóstico é, pelo menos, da ordem dos 50% e se vai acentuado progressivamente com o número de anos da doença agravando-se em caso de descompensação metabólica (lipo e glicotoxicidade).³¹ Diversos estudos evidenciaram a necessidade de uma terapêutica atempada com insulina, ainda quando existe uma capacidade secretora residual com vista à normalização dos níveis glicémicos e prevenção das complicações crónicas da diabetes.^{1-4,17}

- C. A hiperglicemia crónica que caracteriza a DM é um dos fatores responsáveis pelo desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares, pela redução da esperança e qualidade de vida e por um aumento dos custos em saúde.
- D. O diagnóstico precoce e o tratamento otimizado contribuem de forma significativa para a redução destas complicações. Está hoje bem evidenciado que doentes adequadamente tratados com HbA1c igual ou inferior a 7% têm reduções acentuadas das complicações microvasculares (Nível de evidência A, Grau de recomendação I).¹⁵
- E. A doença cardiovascular constitui a causa mais frequente de morte nas pessoas com DM2. O desenvolvimento da doença macrovascular, comparativamente às complicações microvasculares, não é influenciado de forma tão direta pela hiperglicemia crónica ou pelo controlo glicémico otimizado.^{25,15}. Por outro lado, a hipoglicemia associada à otimização glicémica pode aumentar o risco de acidente cardiovascular fatal ou não fatal, principalmente em pessoas com patologia cardiovascular subjacente^{29,15}. No entanto, há evidência de que nas pessoas com DM2, o tratamento intensivo, logo após o diagnóstico, reduz as complicações macrovasculares a longo prazo.^{29,15}
- F. A existência de complicações crónicas, à altura do início da terapêutica com insulina ou durante o período da sua utilização, nomeadamente as cardiovasculares isquémicas, a idade avançada, a demência e a incapacidade de gerir a doença de forma autónoma, mostram a obrigatoriedade de adequar a dose e o tipo de insulina de forma individual.^{5,7,24}
- G. Em caso de insulinopenia marcada as pessoas com DM2 podem apresentar valores elevados pós-prandiais, o que justifica a intensificação da terapêutica com insulina com formulações capazes de aumentarem a eficácia nesses períodos do dia. O mais comum é a opção pelas insulinas bifásicas ditas de pré-mistura com insulinas humanas de ação curta ou com análogos rápidos, que devem ser administradas duas ou três vezes/dia. Se a opção for pelas insulinas humanas, a administração de insulina deve ser feita cerca de 30 minutos antes das refeições, dada a farmacocinética destes fármacos. Com as insulinas bifásicas com análogos rápidos a administração deve ser 5 a 10 minutos antes da refeição.⁸ Este tipo de insulinas, tal como as todas as outras, também se podem utilizar em associação com os antidiabéticos orais.
- H. No entanto, em grande número de pessoas com DM2, os esquemas de insulina propostos não são suficientes para atingir os níveis de compensação metabólica definidos, o que implica ainda uma maior intensificação. Nessa circunstância, a opção por um regime basal/bólus, com insulinas humanas de ação intermédia e curta ou análogos de ação prolongada e rápidos, demonstrou que um maior número de pessoas com DM2 (> 63%) atingia HbA1c inferior a 7%.^{20,26} Esta opção é complexa, deve ser individualizada e implica uma equipa de saúde diferenciada e grande capacitação da pessoa com diabetes para ajustar as doses de insulina basal e as pré-prandiais. Sugere-se que a tomada desta opção terapêutica deve ser realizada sempre que possível em colaboração e articulação com os cuidados de saúde secundários, numa ótica de partilha de cuidados, com mais-valias em saúde para as pessoas com diabetes.
- I. Embora os análogos de ação prolongada tenham um perfil mais fisiológico, e apresentem um risco de hipoglicemias ligeiramente menor, nomeadamente noturna, o seu custo elevado implica uma avaliação criteriosa do custo / efetividade em relação às insulinas humanas.^{5,8,9,25}
- J. Em Portugal dispomos de um conjunto de insulinas, humanas e análogos (consultar listagem em anexo) que diferem entre si pelo tempo de semivida, pela farmacocinética e pelos custos.

K. Quanto aos dispositivos para a administração de insulina, estão disponíveis em Portugal dispositivos injetores, mais facilitadoras da sua administração. Muitas das formulações de insulina existem, também, em dispositivos descartáveis o que ainda é gerador de maior facilidade na sua administração.²⁷ No que respeita às agulhas deve ser feita uma prescrição que adequa o seu comprimento à idade e à adiposidade da pessoa com DM.

APOIO CIENTÍFICO

- A. A presente Norma foi elaborada pelo Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e pelo Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade, ao abrigo do protocolo entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos, no âmbito da melhoria da Qualidade no Sistema de Saúde.
- B. A elaboração da proposta da presente Norma teve o apoio científico de Manuela Carvalheiro e Bragança Parreira (coordenação científica), Silva Nunes.
- C. Foram subscritas declarações de interesse de todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma.
- D. A presente Norma tomou em consideração os contributos sustentados cientificamente, recebidos durante o período de discussão pública, foi sujeita a uma avaliação científica e a uma contextualização em termos de custo-efetividade, quer por parte do Departamento da Qualidade na Saúde quer pela Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas, criada por Despacho n.º 12422/2011, do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 8 de setembro, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 181, de 20 de setembro de 2011 e alterada pelo Despacho n.º 7584/2012, do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 23 de maio, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 107, de 1 de junho de 2012, que procedeu à sua validação científica final.
- E. A avaliação científica feita pelo Departamento da Qualidade na Saúde teve o apoio científico do Professor Doutor Henrique Luz Rodrigues, responsável pela supervisão e revisão científica das Normas Clínicas.

APOIO EXECUTIVO

Na elaboração da presente Norma o apoio executivo foi assegurado pelo Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde.

SIGLAS/ACRÓNIMOS

| Sigla/Acrónimo | Designação |
|-------------------|---|
| ADO | Antidiabéticos orais |
| DM | Diabetes Mellitus |
| DM1 | Diabetes Mellitus tipo 1 |
| DM2 | Diabetes Mellitus tipo 2 |
| HbA _{1c} | Hemoglobina glicada |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| PNPCD | Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes |
| SNS | Serviço Nacional de Saúde |

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Nathan DM. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002;347:1342-9
- ² Swinnen SG, Hoekstra JB, Devries JH. Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32 (suppl 2): S253-9
- ³ 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: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203
- ⁴ Recomendações da Sociedade Portuguesa de Diabetologia para o tratamento da hiperglicemia e fatores de risco na diabetes Tipo 2. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2007; 2(suppl):5-18
- ⁵ NICE Guideline 87. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. 2011
- ⁶ Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 2
- ⁷ Technology Appraisal No. 53. Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes mellitus – insulin glargine. NICE 2002
- ⁸ Type 2 diabetes. National clinical guideline for management in primary and secondary care (update). NICE 2008
- ⁹ Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, Diabetes, and Cardiovascular Events. *Diabetes Care* 2010; 33:1389-94
- ¹⁰ Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, Levy JC, Group TS. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007;357:1716-30
- ¹¹ Nakar S, Yitzhaki G, Rosenberg R, Vinker S. Transition to insulin in type 2 diabetes: family physicians misconception of patients' fears contributes to existing barriers. *J Diabetes Complications* 2007;21:220-6
- ¹² Strowig SM, Raskin P. Combination therapy using metformin or thiazolidinediones and insulin in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:633-41
- ¹³ Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes, 2008
- ¹⁴ Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes Mellitus: An Algorithm for Glycemic Control. *Endocr Pract* 2009; 15: 540-59
- ¹⁵ Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl1):S11-61
- ¹⁶ U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53
- ¹⁷ Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89
- ¹⁸ Polonsky WH, Fisher L, Guzman S, Villa-Caballero L, Edelman SV. Psychological insulin resistance in patients with type 2 diabetes: the scope of the problem. *Diabetes Care* 2005;28:2543-5
- ¹⁹ Lasserson DS, Glasziou P, Perera R, Holman RR, Farmer AJ. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia*.2009;52:1990-2000
- ²⁰ Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Ceriello A, Esposito K. Efficacy of Insulin Analogs in Achieving the Hemoglobin A1c Target of <7% in Type 2 Diabetes Meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2011; 34:510-7
- ²¹ Gardete-Correia L, Boavida JM, Raposo JF, Mesquita AC, Fona C, Carvalho R, Massano-Cardoso S. First diabetes prevention study in Portugal: PREVADIAB study. *Diabetic Medicine* 2010; 27:8879-81
- ²² Diabetes, Factos e Números. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes, 2012.

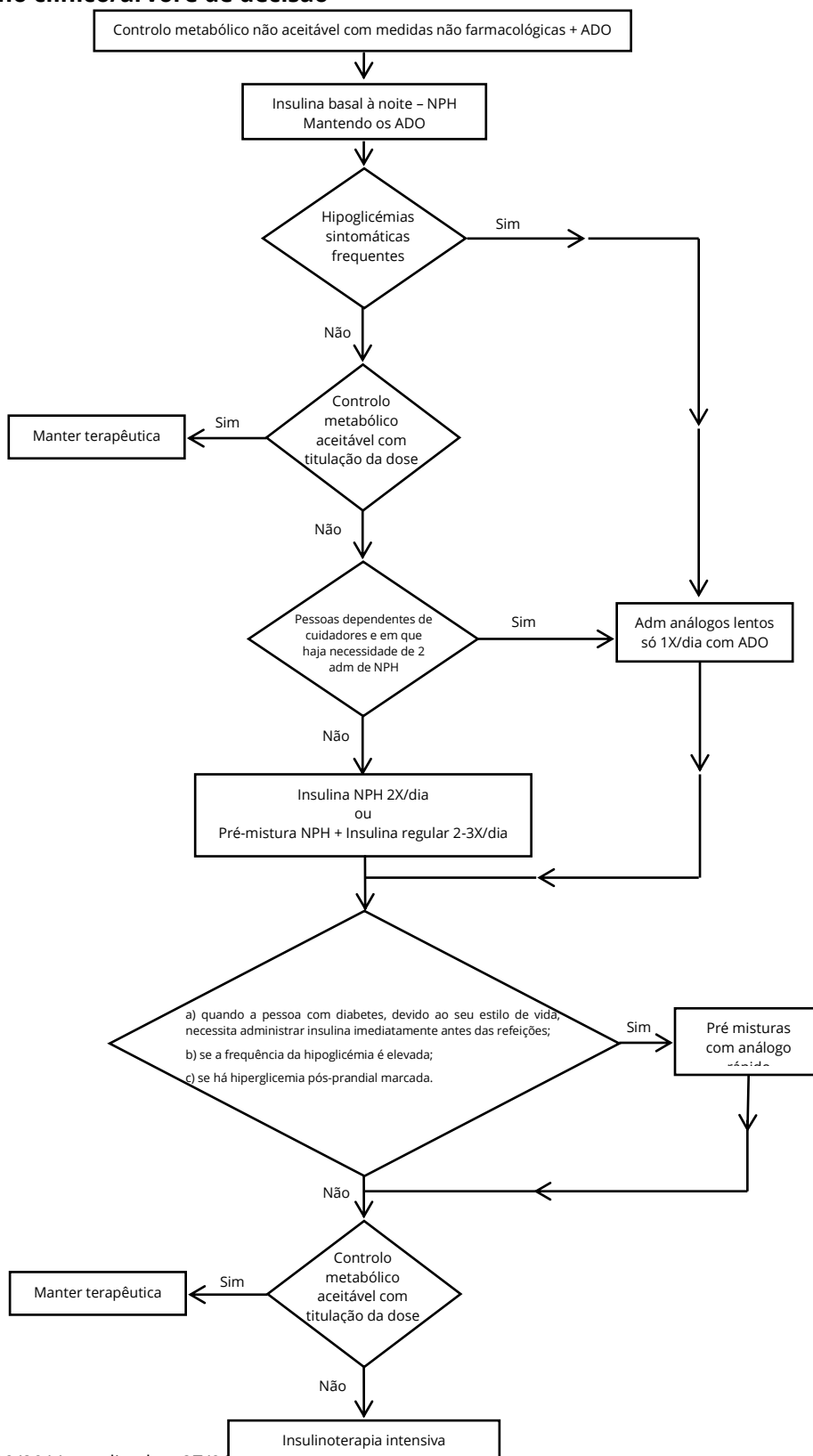
- ²³Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72
- ²⁴Rosenstock J, Davies M, Home PD, et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:408-16
- ²⁵Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 2012; 35: 1364-79
- ²⁶Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3080-6
- ²⁷Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al.; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1736-47
- ²⁸Canetas de injeção de insulina e aparelhos de medição de glicemia – Disponibilização. Circular Informativa Nº: 03/PND 16/02/09
- ²⁹Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009; 32:187-92
- ³⁰W. Kothny, J. Foley, P. Kozlovski, et al. Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:252-7
- ³¹DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient Insulin Therapy in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: Scientific Review. *JAMA* 2003; 289: 2254-64
- ³²Vilsbøll T, Rosenstock J, Yki-Järvinen H, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:167-77
- ³³Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Argumentaire. Janvier 2013. Available at http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1022476/ (acedido em 15 Maio 2013)
- ³⁴Duarte R, Silva-Nunes J, Dores J, Medina JL, pelo Grupo de Trabalho para as Recomendações Nacionais da SPD sobre a Terapêutica da Diabetes Tipo 2. Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2. *Rev Port Diabetes* 2013; 8:4-29.
- ³⁵Riddle MC. Glycemic control and cardiovascular mortality. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 18:104-9.
- ³⁶Garber A, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. AACE Comprehensive diabetes management algorithm. *Endocr Pract* 2013; 19: 327-36.
- ³⁷Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in Older Adults. *Diabetes Care* 2012; 35:2650-64



Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

ANEXOS

Anexo I: Algoritmo clínico/árvore de decisão



Anexo II: Quadros, tabelas e gráficos
Características farmacocinéticas das diversas formulações de insulina
(fonte: Prontuário Terapêutico, 2011, de acordo com os respetivos resumos de características de medicamento)

| Insulina | Início de ação | Atividade máxima | Duração de ação |
|--|-----------------------|-------------------------|--|
| Ação-curta (humana) | | | |
| Insulina regular | 25-35 min. | 3-5 horas | 6-8 horas |
| Ação rápida (análogos) | | | |
| Insulina aspártica | 5-10 min | 40-60 min | 3-5 horas |
| Insulina lispro | 5-10 min | 40-60 min | 2-5 horas |
| Insulina glulisina | 5-10 min | 40-60 min | 2-5 horas |
| Ação intermédia (humana) | | | |
| Insulina NPH (isofânica) | 1-4 horas | 4 a 12 horas | Até 24h |
| Ação prolongada (análogos lentos) | | | |
| Insulina detemir | 1-3 horas | constante | Até 24 h, dependo da dose administrada |
| Insulina glargina | 1-3 horas | constante | 24 horas |
| Pré-misturas | | | |
| 25% de insulina humana regular e 75% de insulina protamina | 30-60 min | 2-8 h | Até 18 h |
| 30% de insulina humana regular e 70% de insulina isofânica | 30-60 min | 2-8 h | Até 18 h |
| 30% de insulina aspártico (análogo de ação rápida) e 70% de insulina aspártico cristalizada com protamina (análogo de ação intermédia) | 15-30 min | 1-4 h | Até 18 h |
| 25% de insulina lispro (análogo de ação rápida) e 75% insulina lispro protamina (análogo de ação intermédia) | 15-30 min | 30 min-4 h | Até 18 h |
| 50% de insulina lispro (análogo de ação rápida) e 50% insulina lispro protamina (análogo de ação intermédia) | 15-30 min | 30 min-4 h | Até 18 h |