



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

PEDRO OLIVEIRA DE SOUSA

A DIABETES MELLITUS TIPO 2 NOS CUIDADOS DE SAÚDE PRIMÁRIOS- O PAPEL DA INSULINOTERAPIA

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA GERAL E FAMILIAR

TRABALHO REALIZADO SOB ORIENTAÇÃO DE:

DR. HUMBERTO VITORINO

JANEIRO/2012

AGRADECIMENTOS

Aproveito este espaço para agradecer ao meu orientador, Dr. Humberto Vitorino, pelo apoio que me deu na realização deste trabalho.

Agradeço também aos meus Pais, à Susana, que tanto me ajudou, e à Filipa que esteve sempre lá.

ÍNDICE

• Agradecimentos	3
• Resumo	5
• Introdução	9
• Objetivos	13
• Desenvolvimento	13
▪ Tipos de insulina	14
▪ Critérios de insulinização	16
▪ Contraindicações à insulinoterapia	17
▪ Objetivos de tratamento	18
▪ Esquemas terapêuticos	18
▪ Benefícios da insulinoterapia precoce	25
▪ Eficácia terapêutica da insulinoterapia	26
▪ Barreiras à introdução da insulina nos cuidados de saúde primários	27
▪ Quebrar barreiras	30
• Conclusão	32
• Bibliografia	34

ÍNDICE DE QUADROS

- Quadro I 12
- Quadro II 15
- Quadro III 28

ÍNDICE DE ESQUEMAS

- Esquema I 21

RESUMO

Introdução:

A *Diabetes mellitus* constitui um grave problema de saúde, e em Portugal estima-se que existam 11,7% de diabéticos. Entre as opções farmacológicas de que se dispõe para o tratamento da *Diabetes mellitus* tipo 2 encontram-se os antidiabéticos orais e a insulina. A maioria dos doentes, devido à evolução natural da doença, acaba por necessitar de insulinoterapia que pode ser realizada em associação com medicação oral ou em monoterapia. No entanto existe, habitualmente, uma grande resistência ao início da insulinoterapia, quer por parte dos doentes, quer dos seus médicos assistentes, o que leva a um início tardio da insulinização.

Objetivos:

Rever a evidência atual sobre a insulinoterapia em diabéticos tipo 2 seguidos em Cuidados de Saúde Primários e os esquemas terapêuticos existentes, assim como abordar as crenças que levam a um atraso da introdução da insulinoterapia.

Desenvolvimento:

Existem diferentes tipos de insulinas classificadas de acordo com a sua origem e tempos de ação, assim como diferentes esquemas terapêuticos de insulina em associação com antidiabéticos orais e insulina em monoterapia.

É notória a resistência ao início da insulinoterapia, quer por parte dos doentes, quer dos seus médicos assistentes. O medo das injeções, do aumento de peso e de restrições na qualidade de vida, são alguns dos obstáculos à insulinização, o que se reflete num atraso do controle efetivo da doença, com as complicações que daí advêm. Para quebrar estes obstáculos é

importante criar normas claras de tratamento com insulina e sensibilizar tanto médicos como doentes das vantagens deste tratamento.

Conclusão:

Existem vários esquemas terapêuticos para início e titulação da insulina, pelo que cabe ao médico assistente adotar na sua prática clínica o que melhor se adequa ao seu doente, de acordo com as normas vigentes. As crenças que médicos e doentes possuem sobre esta terapêutica devem ser combatidas, de forma a aumentar a taxa de insulinização.

ABSTRACT

Introduction:

Diabetes mellitus is a major health problem and in Portugal there are about 11,7% diabetic patients. Among the pharmacological options available for the treatment of type 2 diabetes mellitus are oral antidiabetic agents and insulin.

The majority of patients, due to the natural progression of the disease, eventually require insulin therapy that can be performed in association with oral medication or as monotherapy. However there is usually a great resistance to the initiation of insulin therapy, either by patients or their physicians, leading to a delayed onset of insulinization.

Objectives:

To review the current evidence on the insulin in type 2 diabetics followed in Primary Health Care and the existing treatment regimens, as well as address the beliefs that lead to a delay of the introduction of insulin therapy.

Development:

There are different types of insulin products classified according to their origin and time of action, as well as different insulin regimens in combination with oral antidiabetic agents and insulin monotherapy.

There is notable resistance to the initiation of insulin therapy, either by patients or their physicians. Fear of injections, weight gain and restrictions on quality of life, are some of the obstacles to insulinization, which is reflected in a delay of effective control of the disease, with complications resulting therefrom. To break these barriers is important to establish clear

standards of treatment with insulin and sensitize both doctors and patients of the advantages of this treatment.

Conclusion:

There are several therapeutic regimens for initiation and titration of insulin, so it is up to the physician to adopt the one that best fits his patient according to current regulations. The beliefs that doctors and patients have about this therapy should be tackled in order to increase the rate of insulinization.

INTRODUÇÃO

A *Diabetes mellitus* (DM) constitui um dos problemas mais importantes em termos de saúde pública, quer na maioria dos países desenvolvidos, quer nos em vias de desenvolvimento.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima, em todo o mundo, a existência de 346 milhões de diabéticos (OMS, 2011) e que esse número aumente de 4,6% para 6,4% entre 2000 e 2030. A mesma entidade considera que um em cada vinte adultos possui DM e que, a nível mundial, metade dos diabéticos não estão diagnosticados. (Norma de Orientação Clínica para a DM2- FMLisboa)

Em Portugal, a prevalência da DM era, em 2009, 11,7%, sendo que 5,1% da população não estava diagnosticada; dos doentes, 14,2% eram homens e 9,5% mulheres (Estudo da Prevalência da Diabetes em Portugal, 2009).

A DM tipo 2 é a forma mais frequente de diabetes, resultando da existência de insulinopenia relativa, com maior ou menor grau de insulinorresistência. Corresponde a cerca de 90% de todos os casos de diabetes e, muitas vezes, está associada a obesidade, principalmente abdominal, a hipertensão arterial e a dislipidemia (DGS Norma 002/2011, 2011).

A obesidade é o fator de risco mais importante para DM. Além desse, outros como os fatores genéticos (história familiar e etnia), a inatividade física e o tabagismo assumem um importante papel no desenvolvimento da doença (McCulloch and Robertson, 2011).

O diagnóstico de diabetes é feito com base nos seguintes parâmetros e valores para plasma venoso na população em geral:

- a) Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl (ou $\geq 7,0$ mmol/l); ou
- b) Sintomas clássicos + glicemia ocasional ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l); ou

c) Glicemia ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l) às 2 horas, na prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75g de glicose; ou

d) Hemoglobina glicada A1c (HbA1c) $\geq 6,5\%$.

O diagnóstico de diabetes numa pessoa assintomática não deve ser realizado com base em um único valor anormal de glicemia de jejum ou de HbA1c, devendo ser confirmado numa segunda análise, após uma a duas semanas. É aconselhável usar um só parâmetro para o diagnóstico, no entanto, se houver avaliação simultânea de glicemia de jejum e de HbA1c, se ambos forem valores de diagnóstico, este fica confirmado, mas se um for discordante, o parâmetro anormal deve ser repetido numa segunda análise (DGS Norma 002/2011, 2011).

As complicações dos doentes diabéticos tipo 2 podem dividir-se em microvasculares (nefropatia, retinopatia e neuropatia) e macrovasculares (doença coronária, cerebrovascular e arterial periférica), constituindo causas major de morbimortalidade em diabéticos. Existe evidência científica clara e inequívoca que confirma os benefícios micro e macrovasculares de um controlo adequado da DM tipo 2, assim como dos restantes fatores de risco cardiovasculares associados.

Entre as opções farmacológicas de que o médico dispõe para o tratamento da DM tipo 2 encontram-se os antidiabéticos orais (ADO) (ver quadro I) e a insulina. De notar que a maioria dos doentes, devido à evolução natural da doença, acaba por necessitar de insulinoterapia que pode ser realizada em associação com medicação oral ou em monoterapia. No entanto, existe, habitualmente, uma grande resistência ao início da insulinoterapia, quer por parte dos doentes, quer dos seus médicos assistentes. Este facto tem como consequência o início tardio da insulinização, a que se associa um período mais ou menos longo de descontrolo metabólico, com todos os efeitos nefastos que essa situação pode acarretar a nível

das complicações micro e macrovasculares. (Norma de Orientação Clínica para a DM2-FMLisboa)

Como se pode verificar pelo quadro I, existe uma grande variedade de agentes antidiabéticos orais. São eles a Metformina, as Sulfonilureias, as Tiazolidinedionas, os Inibidores das α -glucosidases, as Meglitinidas e os Inibidores da dipeptidil peptidase-4.

É importante referir que a rosiglitazona foi usada na Europa durante alguns anos mas devido aos graves eventos cardiovasculares que provocou foi retirada do mercado em 2008 (Prontuário terapêutico, 2011).

É também de salientar que foi demonstrada, recentemente, uma relação entre a pioglitazona e o aumento do risco de cancro da bexiga (Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da Agência Europeia do Medicamento (EMA), 2011).

ADO	Modo de Ação	Vantagens	Desvantagens
Metformina	Diminui a produção hepática de glicose	Efeito neutro no peso, Baixo custo	Efeitos gastrointestinais Acidose láctica (muito rara)
Sulfonilureias	Estimulam a secreção de insulina	Baixo custo	Aumento de peso, Hipoglicemia
Tiazolidinedionas (pioglitazona e rosiglitazona)	Melhoram a sensibilidade à insulina	Melhoram o perfil lipídico. Podem reduzir o risco de enfarte do miocárdio (pioglitazona)	Edemas, aumento de peso, preço elevado. Possível aumento do risco de neoplasia da bexiga (pioglitazona) A rosiglitazona aumenta risco de EAM
Inibidores α-glucosidases	Atrasam a absorção intestinal de glicose	Efeito neutro no peso	Efeitos gastrointestinais, múltiplas doses, preço
Meglitinidas	Estimulam a secreção de insulina	Duração de ação curta, menor risco de hipoglicemia	Necessitam de ser tomadas com a refeição, preço elevado
Inibidores da Dipeptidil Peptidase-4	Estimulam a síntese e a secreção da insulina, inibem a secreção de glicagina e preservam a função das células beta-pancreáticas	Atuam apenas na fase pós-prandial, não causam hipoglicemias, não alteram o peso	Preço elevado

Quadro I: Fármacos antidiabéticos orais e suas características.

Legenda: ADO- Antidiabéticos orais EAM- Enfarte agudo do miocárdio

Fonte: (Norma de orientação clínica para a DM2- FMLisboa; Prontuário terapêutico,2011)

Uma parte significativa dos doentes com DM tipo 2 são tratados nos Cuidados de Saúde Primários, daí a importância da sensibilização dos médicos de família para aumentar a taxa de insulinização destes doentes, nos casos com indicação para tal.

OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivos rever a evidência atual sobre a insulinoterapia em diabéticos tipo 2 seguidos em Cuidados de Saúde Primários e os esquemas terapêuticos existentes.

Abordar as crenças que levam a um atraso da introdução da insulinoterapia em doentes que apresentam insucesso na terapêutica com ADOs, diminuindo assim o chamado “hiato de insulinização”.

DESENVOLVIMENTO

Os antidiabéticos orais atualmente disponíveis têm diferentes mecanismos de ação. No entanto, todos eles exercem os seus efeitos hipoglicemiantes apenas se algum grau de insulina endógena estiver presente. A longa duração da DM leva a um declínio da função das células beta e esses agentes acabarão por se tornar ineficazes. Até à data, nenhum agente antidiabético oral demonstrou reverter o declínio das células beta indefinidamente na DM tipo 2. Portanto, a maioria destes doentes necessitarão, em última instância, de insulina para atingir os objetivos de glicemia.

A insulina é o agente antidiabético por excelência. Ela tem um histórico de segurança comprovada que remonta à década de 1920. A dosagem de insulina é limitada apenas

pela hipoglicemia e é segura em doentes com patologia hepática, renal e cardíaca, assim como em grávidas. Usada corretamente, pode trazer qualquer nível de HbA1C elevado ao valor pretendido (Unnikrishnan et al, 2011).

1- Tipos de insulina:

A insulina é uma hormona polipeptídica de estrutura complexa, extraída principalmente do pâncreas de porco e purificada por cristalização. Obtém-se também biossinteticamente por tecnologia do ADN recombinante a partir da *Escherichia coli* ou semissinteticamente por modificação enzimática. Assim, as insulinas podem ser classificadas, de acordo com a sua origem, em insulinas humanas e análogos da insulina humana. De acordo com as características farmacocinéticas, podem ser classificadas de acordo com o seu início de ação, duração de ação e o tempo necessário para atingir a sua concentração máxima (pico). (Prontuário Terapêutico, 2011). As insulinas de ação rápida são análogos da insulina humana e são de 3 tipos: lispro, aspart e glulisina. A insulina de ação curta é a insulina humana ou regular. A de ação intermédia, NPH (neutral protamine Hagedorn) é, também, humana. As de longa ação são análogos da insulina humana e podem ser glargina e detemir (American Diabetes Association, 2011). Existem misturas de insulinas com componente rápido ou curto e componente intermédio ou longo, com diferentes percentagens (Quadro II). Estas insulinas de pré-mistura podem ser úteis para pessoas com dificuldades em usar dois tipos diferentes de insulina ou com dificuldades em ler ou perceber a posologia. Pode ser útil também para pessoas com dificuldades visuais ou com pouca mobilidade manual, e é conveniente em pessoas cuja doença é bem controlada com esta combinação.

Tipo de Insulina	Nome Genérico	Início de ação	Pico de ação	Duração
Insulina de ação rápida	Lispro, Aspart, Glulisina	15 minutos	30 a 90 minutos	3 a 5 horas
Insulina regular	Regular	30 a 60 minutos	2 a 4 horas	5 a 8 horas
Insulina de ação intermédia	NPH	1 a 3 horas	8 horas	12 a 16 horas
Insulina de longa ação	Glargina, Detemir	1 hora	Sem pico	20 a 26 horas
Pré-mistura (NPH e Regular)	NPH (50% ou 70%) e Regular (50% ou 30%)	30 a 60 minutos	Varia	10 a 16 horas
Pré-mistura (suspensão de insulina lispro protamina e insulina lispro)	Insulina lispro protamina (75% ou 50%) e insulina Lispro (25% ou 50%)	10 a 15 minutos	Varia	10 a 16 horas
Pré-mistura (suspensão de insulina aspart protamina e insulina aspart)	Insulina aspart protamina (70%) e insulina aspart (30%)	5 a 15 minutos	Varia	10 a 16 horas

Quadro II: Características dos diferentes tipos de insulina existentes.

Fonte: (National Diabetes Information Clearinghouse (NDIC), URL: http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/medicines_ez/insert_C.aspx acedido em Janeiro de 2012; American Diabetes Association, 2011)

2- Critérios de insulinização:

Não são consensuais os critérios para o início de insulinoterapia, no entanto existem diferentes recomendações de várias entidades que orientam essa prática. A declaração de consenso entre a American Diabetes Association (ADA) e European Association for the Study of Diabetes (EASD) recomenda o início precoce da insulinização em doentes que não atinjam os objetivos para os níveis de HbA1c. Isto significa que os doentes que persistentemente não conseguem manter os níveis de HbA1c abaixo de 7% com as mudanças de estilo de vida e a terapia oral devem iniciar a insulinoterapia (Nathan et al, 2008).

A norma de orientação clínica da International Diabetes Federation (IDF) para a DM tipo 2 recomenda o início da insulinoterapia quando os níveis de HbA1c são consistentemente acima de 7,5% com metformina isoladamente ou em associação com uma sulfonilureia. Mesmo após o início da terapia com insulina, os doentes devem continuar a receber apoio para manter as mudanças de estilo de vida que vão ajudar a controlar os níveis da glicemia (IDF Global Guideline for Type 2 Diabetes, 2005).

Segundo a Direção-Geral da Saúde, caso o valor HbA1c persista superior ao estabelecido ao fim de, pelo menos, 3 meses deve ser iniciado um terceiro antidiabético oral ou considerar a hipótese de início de insulinoterapia, de acordo com a situação clínica (DGS Norma 052/2011, 2011).

Podem-se então considerar como indicações para insulinização a persistência de HbA1c acima de 7% com dieta, exercício e medicação oral; a presença de uma infeção grave, como por exemplo, pneumonia; doentes que sofreram recentemente um enfarte agudo do miocárdio; doentes submetidos a uma grande cirurgia; grávidas com diabetes mellitus tipo 2 mal

controlada; e doentes com alguma contra-indicação para a toma de agentes orais (Mayfield et al, 2004).

3- Contra-indicações à insulinoterapia:

Não existem contra-indicações médicas para o uso da insulina. Apesar disso não existe nenhuma insulina que pertença à categoria A da classificação da FDA (US Food and Drug Administration) para o uso de fármacos na gravidez. As insulinas Regular e NPH têm sido amplamente usadas em mulheres grávidas, a insulina Lispro está na categoria B e as insulinas Aspart e Glargina estão na categoria C.

A Glargina está indicada para doentes com idade igual ou superior a 6 anos. Nenhuma outra insulina tem restrições de idade.

O efeito adverso mais grave da terapêutica com insulina é a hipoglicémia, mas a frequência e a gravidade deste efeito é menor na DM tipo 2 do que na tipo 1.

A insulina exógena não aumenta o risco de doença macrovascular nem exacerba a resistência à insulina. Habitualmente as insulinas são feitas utilizando técnicas de engenharia genética, assim a alergia à insulina é algo incomum. Se num doente for detetada alergia a um tipo de insulina dever-se-á alterar para outro tipo.

Embora não haja contra-indicações médicas para o uso de insulina, há que ter cuidado ao iniciar esta terapia em doentes com dificuldades na aprendizagem dos regimes terapêuticos, ou que não os consigam aplicar, principalmente se estes doentes não têm um cuidador que se possa encarregar desta tarefa (Mayfield et al, 2004).

4- Objetivos de tratamento:

A ADA apresenta os seguintes valores alvo a atingir na DM tipo 2: HbA1c <7%, glicemia de jejum entre 70 e 130 mg/dL e glicemia pós-prandial <180 mg/dl (ADA- Standards of Medical Care in Diabetes, 2011).

Segundo a DGS a dose de insulina deve ser individualizada e titulada para que os objectivos terapêuticos definidos sejam a glicemia em jejum ≤ 100 mg/dL e HbA1c <7% (DGS Norma 025/2011, 2011).

5- Esquemas terapêuticos:

Existem diversos esquemas terapêuticos para iniciação e titulação da terapêutica com insulina. Doentes com hiperglicemia persistente a tomar antidiabéticos orais podem adicionar à terapêutica oral insulina, ou então podem suspender completamente a sua terapêutica oral e fazer apenas a toma de insulina. O racional da combinação dos ADO com a insulina está no facto de que suprimindo a produção hepática de glicose, o doente pode manter a conveniência dos agentes orais enquanto diminui as necessidades totais de insulina e, conseqüentemente, os graus de hiperinsulinemia.

Enquanto a NPH é usada mais comumente ao deitar para complementar a terapia oral, as insulinas de longa ação, como a glargina (uma vez por dia) e a detemir (uma ou duas vezes por dia), adicionadas aos agentes orais, são igualmente eficazes na redução de HbA1c e têm a vantagem de causar menos episódios de hipoglicemia noturna, com a desvantagem dos preços elevados e a incerteza em relação à segurança a longo prazo.

A combinação de sulfonilureias com insulina não é recomendada pois têm um mecanismo de ação semelhante, podendo provocar hipoglicemias. A insulina, isoladamente, tem um menor custo e pode, com uma dose ligeiramente mais elevada, provocar o mesmo efeito que a

combinação. Em comparação com a associação de metformina com insulina, o anterior esquema é menos eficaz e pode levar a um importante aumento de peso. O controlo glicémico com a combinação de metformina e insulina revela-se também mais eficaz do que com a metformina em monoterapia. Esta combinação está também associada a um menor ganho de peso do que o verificado na terapêutica de insulina com duas injeções diárias.

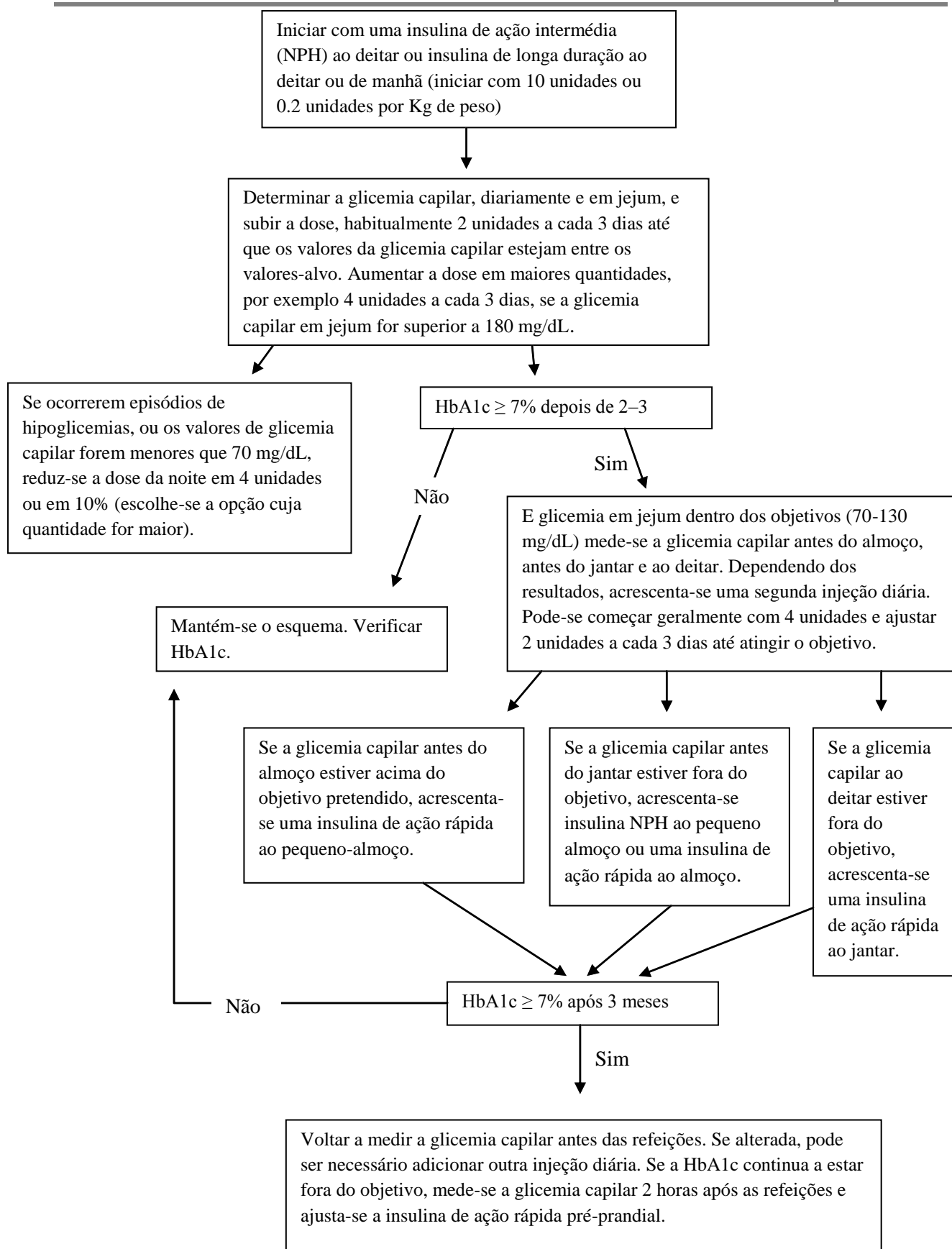
A adição de tiazolidinedionas à insulina leva a um melhor controlo glicémico comparado com a insulina em monoterapia. Contudo, a combinação de insulina com pioglitazona provoca um aumento da incidência de insuficiência cardíaca e deve ser evitado em doentes cardíacos. As tiazolidinedionas são também mais caras do que a metformina.

Para doentes com um mau controlo glicémico com dois agentes orais, a mudança para insulina em monoterapia é mais económica do que adicionar um terceiro agente oral. O tratamento com três ADO (sulfonilureia, metformina e tiazolidinediona) proporciona um controlo semelhante à associação de insulina e metformina, mas com mais efeitos secundários e com custos mais elevados. Contudo, o tratamento com três ADO pode ser considerado em casos de doentes cujos valores da HbA1c não estão muito longe do objetivo e em doentes que preferem não iniciar insulinoterapia (McCulloch, 2011).

As guidelines da ADA (American Diabetes Association) e da EASD (European Association for the Study of Diabetes) recomendam a rápida adição de nova medicação e a transição para novos regimes de modo a atingir os objetivos terapêuticos. Em geral isto significa a adição de insulina em doentes que não atingem os objetivos glicémicos com dois agentes orais.

Segundo o consenso entre a ADA e a EASD (esquema I), pode iniciar-se a terapêutica insulínica com uma insulina de ação intermédia (NPH) ao deitar ou uma insulina de longa duração ao deitar ou de manhã (iniciar com 10 unidades ou 0.2 unidades por Kg de peso). Deve ser determinada a glicemia capilar, de preferência diariamente e em jejum, e subir a

dose, habitualmente 2 unidades a cada 3 dias até que os valores da glicemia capilar estejam consistentemente entre os valores-alvo. Pode-se aumentar a dose em maiores quantidades, por exemplo 4 unidades a cada 3 dias, se a glicemia capilar em jejum for superior a 180 mg/dL. Se ocorrerem episódios de hipoglicemias, ou os valores de glicemia capilar forem menores que 70 mg/dL, reduz-se a dose da noite em 4 unidades ou em 10% (escolhe-se a opção cuja quantidade for maior). Se HbA1c for menor que 7% após 2-3 meses, mantém-se o esquema. Se, por outro lado, HbA1c for maior ou igual a 7% após 2-3 meses, e a glicemia em jejum estiver dentro dos objetivos (70-130 mg/dL) mede-se a glicemia capilar também antes do almoço, antes do jantar e ao deitar. Dependendo dos resultados, acrescenta-se uma segunda injeção diária; por exemplo, se a glicemia capilar antes do almoço estiver acima do objetivo pretendido, acrescenta-se uma insulina de ação rápida ao pequeno-almoço. Se a glicemia capilar antes do jantar estiver fora do objetivo, acrescenta-se insulina NPH ao pequeno-almoço ou uma insulina de ação rápida ao almoço. Se a glicemia capilar ao deitar estiver fora do objetivo, acrescenta-se uma insulina de ação rápida ao jantar. Pode-se começar geralmente com 4 unidades e ajustar 2 unidades a cada 3 dias até atingir o objetivo. Se após 3 meses a HbA1c for menor do que 7%, mantém-se o esquema. Se, por outro lado, a HbA1c for igual ou superior a 7% após 3 meses, volta-se a medir a glicemia capilar antes das refeições. Se estas estiverem alteradas, pode ser necessário adicionar outra injeção diária. Se a HbA1c continuar a estar fora do objetivo, mede-se a glicemia capilar 2 horas após as refeições e ajusta-se a insulina de ação rápida pré-prandial (Nathan e tal, 2009).



Esquema I: Consenso entre a American Diabetes Association e a European Association for the Study of Diabetes sobre a iniciação e titulação de insulinoterapia.

Outros autores propõem diferentes esquemas, nomeadamente o cálculo da dose diária total de insulina, de 0,3 U/Kg de peso, e iniciar uma insulina de longa duração (glargina) a 50% da dose total antes de dormir, e dividir os restantes 50% por insulinas de curta duração antes das refeições.

Outro exemplo de esquema consiste em iniciar um agente oral e simultaneamente uma insulina de longa duração (glargina ou detemir) numa dose de aproximadamente 0,1 U/Kg de peso.

Um terceiro exemplo consiste em calcular a dose diária total de insulina de 0,3 U/Kg de peso e usar uma insulina de pré-mistura com dois terços da dose de manhã e um terço à noite (NGC- URL: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=24137> acedido em Dezembro de 2011).

Segundo a Direção-Geral da Saúde a terapêutica com insulina é iniciada com uma administração de insulina basal, de preferência ao deitar. À insulina basal é associada preferencialmente a terapêutica com antidiabéticos orais.

O tipo de insulina a prescrever é a NPH e a dose de insulina é individualizada e titulada para que os objetivos terapêuticos definidos sejam atingidos.

A utilização de análogos lentos de insulina, com perfis mais fisiológicos e semivida mais longa, é considerada uma alternativa nos casos indicados, por induzir menos hipoglicemia e menor aumento ponderal:

- a) pessoas com diabetes com níveis de incapacidade que impliquem a existência de cuidadores;
- b) pessoas com diabetes que, após o início da terapêutica com insulina NPH, apresentem hipoglicemias frequentes;
- c) pessoas com diabetes que necessitem de, pelo menos, duas administrações diárias de insulina NPH;

d) pessoas com diabetes e com cardiopatia isquémica;

e) pessoas com diabetes e idade avançada.

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:

a) aumento da insulina NPH para duas administrações / dia;

b) mudança para um análogo lento antes do pequeno almoço ou deitar;

c) 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).

É de considerar a utilização de insulinas bifásicas (pré-mistura com análogos rápidos) nos seguintes casos:

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.

Quando, apesar da terapêutica com insulinas bifásicas, não se consegue atingir os objetivos terapêuticos definidos, deve considerar-se um esquema mais complexo tipo basal/bólus, com insulinas de ação intermédia ou análogos lentos e insulinas de ação curta ou análogos rápidos, antes das três refeições principais e, eventualmente, à merenda/lanche. A opção terapêutica da medicação antidiabética deverá obedecer a critérios de efetividade (o que implica que certas escolhas devam ser justificadas sempre que se considerem ser a melhor alternativa para o doente i.e.: reações adversas e menor número de tomas possível. Caso contrário deve-se

privilegiar a opção terapêutica de menor custo para igual eficácia, salvaguardando o cumprimento das orientações de boa prática clínica) (DGS Norma 025/2011, 2011).

Insulina em monoterapia

Doentes com hiperglicemia persistente apesar da terapia com antidiabéticos orais podem suspender a terapia oral e iniciar a monoterapia com insulina. Esta abordagem é mais económica do que terapia combinada (apesar de fármacos genéricos da metformina serem relativamente baratos), mas resulta em maior ganho de peso e um maior número de episódios de hipoglicemia, alguns dos quais graves. Não está claro se o ganho ponderal é clinicamente importante visto que as complicações microvasculares foram substancialmente reduzidas com a monoterapia no estudo UKPDS apesar do ganho de peso (McCulloch, 2010).

Regime de uma dose diária

Para doentes em monoterapia com insulina, uma dose diária de insulina de ação intermédia ou de longa ação é por vezes suficiente. Por exemplo, a insulina glargina é eficaz quando usada isoladamente uma vez por dia em doentes com DM tipo 2, e está associada a menor hipoglicemia noturna e a menor ganho ponderal do que a NPH. Apesar disso, as concentrações séricas de insulina ao longo de um período de 24 horas podem ser mais estáveis com duas doses diárias, quando se trata de insulina NPH ou detemir (McCulloch, 2010).

Regime de duas doses diárias

Se o objetivo é o controlo de hiperglicemia persistente com um regime simples, então insulina NPH em duas doses diárias será eficaz em muitos doentes. Se houver picos glicémicos pós-prandiais, pode ser adicionada uma insulina de ação rápida às refeições (McCulloch, 2010).

Insulinoterapia intensiva

O uso de um regime intensivo de insulina (semelhante ao utilizado na DM tipo 1) resulta em maiores concentrações de insulina sérica e num melhor controlo glicémico do que o obtido com uma terapia oral ou terapia com insulina convencional.

Um potencial problema é o ganho de peso (média de 8,7 kg) que pode ocorrer com regimes intensivos que conseguem aproximar a glicemia de um nível normal. Este ganho de peso pode resultar em alguns casos numa descontinuação da terapia, particularmente em mulheres (McCulloch, 2010).

Insulina como terapia inicial:

Uma alternativa que pode ser benéfica, mas não é amplamente utilizada, é um breve período (2-4 semanas) de tratamento intensivo com insulina no momento do diagnóstico da DM tipo 2, induzindo uma normoglicemia, o que leva a que tanto a secreção de insulina endógena como a sensibilidade à insulina melhorem. A melhora na secreção de insulina é, presumivelmente, devido à eliminação dos efeitos deletérios da hiperglicemia sobre a função das células beta secretoras e, em alguns doentes, resulta em melhor controle glicémico, que pode então ser mantido com dieta e exercício durante muitos meses (McCulloch, 2010).

6- Benefícios da insulinoterapia precoce:

Além dos seus efeitos benéficos sobre os fatores de risco cardiovasculares, como colesterol, triglicéridos e relação cintura-anca, a insulinoterapia também parece restaurar parcialmente a função endotelial mediada pela insulina, melhorar a vasodilatação e os perfis fibrinolíticos. A insulinoterapia também tem a capacidade de reverter a glicotoxicidade da célula beta pancreática provocada por exposição crónica a altas concentrações de glicose.

A insulinoterapia intensiva demonstrou melhorar significativamente a função das células beta em doentes que falharam doses máximas de agentes antidiabéticos orais. Além disso, cursos de curta duração de terapêutica com insulina administrada no início da DM tipo 2 demonstraram induzir a "remissão" temporária da doença. Durante esse tempo a diabetes pode ser controlada apenas com dieta (Unnikrishnan et al, 2011).

7- Eficácia terapêutica da insulinoterapia:

A eficácia terapêutica da insulina depende, no que concerne à pessoa com diabetes:

1. da aceitação da terapêutica;
2. da execução correta da administração da insulina;
3. da execução correta das autoglicemias capilares;
4. da capacitação para titular a dose de insulina de acordo com as glicemias capilares.

A eficácia terapêutica da insulina depende, no que concerne à equipa de saúde:

- a. do esclarecimento da necessidade da terapêutica insulínica tendo em conta a história natural da doença;
- b. da desmontagem dos falsos mitos e receios;
- c. da educação terapêutica;
- d. do ensino da administração de insulina;
- e. da informação dos sinais e sintomas da hipoglicemia, sua prevenção e tratamento
- f. da capacitação das pessoas com diabetes na titulação da dose de insulina, de forma a atingir os alvos terapêuticos definidos;
- g. da disponibilidade do atendimento;
- h. da prescrição adequada do tipo de insulina, com atenção à necessidade da sua titulação de acordo com os valores de HbA1c.

De notar que no tratamento farmacológico da DM tipo 2, a insulina comparativamente aos restantes fármacos hipoglicemiantes, é o fármaco mais potente e o mais custo-efetivo. (Norma de orientação clínica para a DM2- FMLisboa)

8- Barreiras à introdução da insulinoterapia nos cuidados de saúde primários:

Existe uma certa resistência ao início da insulinoterapia, quer por parte dos doentes, quer dos seus médicos assistentes. Este facto tem como consequência que estes pacientes acabem atrasando, por vezes por períodos de anos, o início da única opção viável para o controlo da sua doença. Este “hiato de insulinização” (HI) favorece a incidência das complicações cardiovasculares, quer micro, quer macrovasculares. As razões para o HI são variadas, desde medo das injeções, do aumento de peso e de restrições na qualidade de vida, complexidade do tratamento, etc, mas refletem-se num atraso do controle efetivo da DM tipo 2, com as conhecidas complicações que daí advêm.

Numa revisão recente, identificaram-se barreiras variadas no controle da glicemia em diabéticos, que iam desde problemas financeiros de aquisição dos medicamentos a défices de comunicação, passando por adesão variável ao tratamento e a apoio clínico insuficiente, receio da utilização de uma terapêutica injetável; uma vez removidos estes obstáculos, observava-se uma melhoria de adesão terapêutica à insulina.

Embora com variações de país para país, existe um conjunto de fatores culturais e práticos que atrasam o início da terapêutica com insulina, incluindo os receios dos efeitos secundários e da falta de eficácia (por parte dos profissionais de saúde), grupo etário dos doentes, assim como receio do modo de administração da insulina. No nosso país o panorama é idêntico. (Norma de orientação clínica para a DM2- FMLisboa)

No quadro III estão descritas algumas das barreiras ao início da insulinoterapia em doentes com DM tipo 2.

<p align="center">Barreiras por parte do Médico</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Preocupações com as complicações hipoglicémicas; • Aumentos no uso dos recursos (p. ex. consultas e análises); • Incerteza sobre os potenciais benefícios da insulinoterapia; • Preocupações acerca da adesão do doente ao esquema terapêutico proposto; • Ganho de peso; • Perspetiva da insulina como terapêutica de último recurso; • Perspetiva dos regimes como sendo complexos; • Crença de que há aumento do risco cardiovascular; • Crença de que será necessário dedicar mais tempo se os episódios de hipoglicemia aumentarem em frequência ou gravidade.
<p align="center">Barreiras por parte do Doente</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Perspetiva do início da insulinoterapia como uma indicação de que a doença se agravou e receios de complicações graves (p. ex. deterioração de órgãos, cegueira); • Crença de que o início da insulinoterapia indica a incapacidade de assumir o seu próprio cuidado; • Receio da dor associada à injeção; • Ansiedade sobre a técnica de injeção adequada; • Inconveniência das injeções diárias; • Preocupações com as potenciais hipoglicemias; • Incerteza sobre os potenciais benefícios da insulinoterapia; • Falso conceito de que a insulina é desnecessária pois outros tratamentos funcionaram no passado; • Receios de estigmatização por parte da família, amigos e colegas; • Custo do tratamento; • Preocupação com ganho de peso.

Quadro III: Barreiras ao início da insulinoterapia em doentes com *Diabetes mellitus* tipo 2.

Fonte: Norma de orientação clínica para a DM2- FMLisboa

As consequências do atraso de início de insulina (HI) são naturalmente graves, já que é conhecida a relação entre a hiperglicemia mantida e as complicações cardiovasculares, quer micro, quer macrovasculares (Norma de orientação clínica para a DM2- FMLisboa). Está hoje bem evidente que quando se atinge um valor de HbA1c inferior a 7% existe redução acentuada das complicações microvasculares e a longo e médio prazo das macrovasculares (DGS Norma 025/2011). Mesmo a simples elevação da glicemia pós-prandial, no contexto de glicemia em jejum normal, duplica o risco de morte cardiovascular. De resto, e confirmando estes factos, o estudo UKPDS 35 demonstrou que a diminuição de 1% da HgA1c se associava a uma diminuição significativa ($p < 0.0001$) de 21% nos endpoints diabéticos e na mortalidade global, assim como uma baixa de 37% nos resultados microvasculares e 14% no enfarte agudo do miocárdio fatal e não-fatal. Importa, portanto, aumentar a taxa de insulinização dos doentes com DM tipo 2 que apresentam insucesso da terapêutica com ADOs, diminuindo na prática a dimensão do referido “hiato de insulinização”. Qualquer intervenção sobre os fatores etiológicos deste hiato deverá aumentar a adesão à insulina e, dentre estes, a facilitação do modo de administração daquela deverá ter um impacto especialmente significativo.

Finalmente, esta adesão irá diminuir o peso financeiro e os custos do tratamento da DM tipo 2, nomeadamente nos doentes que apresentam complicações micro ou macrovasculares, em que a penalização é muito superior, devido a uma maior taxa de internamentos hospitalares (Norma de orientação clínica para a DM2- FMLisboa).

A maioria dos médicos de família concorda que os benefícios do uso de insulina para prevenir ou retardar complicações, são superiores aos riscos de hipoglicemia e de ganho ponderal. Contudo, há menor consenso quando se trata de doentes obesos ou idosos.

A maioria dos médicos de família concorda que os seus doentes se sentem muito melhor após iniciação de insulina e que estes doentes conseguem gerir as suas necessidades de insulina.

Alguns estudos confirmaram que doentes, incluindo idosos, referiram uma redução significativa da fadiga e um aumento da sensação de bem-estar aquando da introdução da insulina, e que estes efeitos foram de longa duração.

Muitos médicos de família concordam também que os seus doentes ficam satisfeitos com a terapêutica com insulina. Alguns estudos demonstram que doentes a tomar insulina, independentemente da via de administração, têm grandes níveis de satisfação em relação ao seu tratamento (Hayes RP et al, 2008).

9- Quebrar barreiras:

Para quebrar as barreiras sugere-se a sensibilização dos médicos acerca dos critérios para iniciar a insulinoterapia, quais os esquemas terapêuticos possíveis e as vantagens do seu uso. A utilização de normas de orientação clínica padronizadas poderá ajudar nesta tarefa. Além disso, uma abordagem centrada no doente, com uma melhor comunicação entre médico-doente, poderá corrigir crenças erradas, melhorar o cumprimento e ajudar a superar barreiras. Mais estudos são necessários para investigar estas e outras recomendações e avaliar as perceções dos doentes e dos médicos acerca da iniciação da insulinoterapia (Haque M et al, 2005).

CONCLUSÃO

A DM tipo 2 é uma patologia com uma incidência crescente nas sociedades ocidentais, nas quais Portugal se insere. Este facto resulta de um conjunto de fatores de risco associados a estilos de vida que se tem vindo a tentar contrariar, incentivando a prática de exercício físico e a adoção de uma alimentação saudável, entre outras medidas. Apesar de todas as medidas preventivas que têm vindo a ser implementadas, esta é uma patologia que tem vindo a assumir uma relevância crescente ao nível dos cuidados de saúde, essencialmente nos cuidados de saúde primários. Torna-se, portanto, fulcral investir no diagnóstico e tratamento precoces, com vista a evitar as graves complicações que advêm de um mau controlo metabólico.

A terapêutica oral é a primeira linha para a maioria dos doentes diabéticos tipo 2, no entanto, em certas ocasiões torna-se mandatório introduzir a terapêutica com insulina. O médico assistente tem à disposição um vasto leque de insulinas adequadas aos mais diversos doentes e situações clínicas, nomeadamente as insulinas humanas e os análogos da insulina humana, com tempos de ação diferentes.

Existem vários esquemas para início e titulação da terapêutica insulínica desenvolvidos por diferentes entidades, o que mostra a multiplicidade de opções de que o médico dispõe na hora de iniciar este tratamento nos seus doentes. Cabe a este, com todo o conhecimento de que deve dispor nesta área tão abrangente, optar pelo melhor regime que vá de encontro com as especificidades do doente. No entanto, deve sempre guiar-se por possíveis normas vigentes que, além de guias de orientação são, muitas vezes, normas de carácter vinculativo.

Sabe-se que a terapêutica com insulina não é facilmente aceite pelos doentes e por vezes é adiada pelos médicos assistentes. Esta situação é explicada por um conjunto de crenças que é necessário desmistificar de forma a contemplar mais doentes com esta terapêutica que lhes pode proporcionar maior controlo da doença, adiando complicações graves e incapacitantes.

No que se refere aos doentes, essas crenças são adquiridas através dos pares, assumindo um papel preponderante a informação que é prestada pelos profissionais de saúde, de forma correcta e isenta. É importante, então, uma permanente atualização dos médicos de família na área da *diabetes mellitus* tipo 2 e de todas as suas vertentes para que sejam capazes de ultrapassar as suas próprias barreiras e informar adequadamente os seus doentes. Esta será, com certeza, a melhor forma de se instituir atempadamente a terapêutica insulínica a todos os doentes que dela necessitem.

BIBLIOGRAFIA

1. Aguilar RB (2011) Evaluating treatment algorithms for the management of patients with type 2 diabetes mellitus: a perspective on the definition of treatment success. Clin Ther. 33(4):408-24
2. American Diabetes Association (2011) Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. DIABETES CARE, VOLUME 34, SUPPLEMENT 1
3. American Diabetes Association (2011) Standards of Medical Care in Diabetes. DIABETES CARE, VOLUME 34, SUPPLEMENT 1
4. Asche C, LaFleur J, Conner C (2011) A review of diabetes treatment adherence and the association with clinical and economic outcomes. Clin Ther. 33(1):74-109
5. Bacelar C (2005) Terapêutica com insulina na Diabetes tipo 2. Rev Port Clin Geral 21:619-23
6. Barth RJ. (2011) Insulin resistance, obesity and the metabolic syndrome. S D Med. Spec No:22-7
7. Blevins T (2011) Control of Postprandial Glucose Levels with Insulin in Type 2 Diabetes. Postgrad Med 123(4):135-47

8. Brunton S (2008) Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: benefits of insulin analogs and insulin pens. *Diabetes Technology & Therapeutics* 10(4):247-56
9. Campos C (2007) Treating the Whole Patient for Optimal Management of Type 2 Diabetes: Considerations for Insulin Therapy. *South Med J.* 100(8):804-11
10. Centro de estudos de medicina baseada na evidência da Faculdade de Medicina de Lisboa (2010) Norma de orientação clínica para insulinoterapia na Diabetes Mellitus tipo 2.
11. Delahanty LM, Grant RW, Wittenberg E, Bosch JL, Wexler DJ, Cagliero E, Meigs JB (2007) Association of diabetes-related emotional distress with diabetes treatment in primary care patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 24(1):48-54
12. Direção-Geral da Saúde (2009) Estudo da Prevalência da Diabetes em Portugal.
13. Direção-Geral da Saúde (2011) Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes tipo 2. Norma 052/2011
14. Direção-Geral da Saúde (2011) Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. Norma 002/2011
15. Direção-Geral da Saúde (2011) Insulinoterapia na Diabetes Mellitus tipo 2. Norma 025/2011

16. Direção-Geral da Saúde (2011) Prescrição e determinação da hemoglobina glicada A1c. Norma 033/2011
17. Direção-Geral da Saúde (2011) Terapêutica da Diabetes Mellitus tipo 2: metformina. Norma 001/2011
18. Dunican KC, Desilets AR (2011) Special considerations for the use of insulin in older adults. *Hosp Pract (Minneap)*. 39(1):22-9
19. Evans M, Schumm-Draeger PM, Vora J, King AB (2011) A review of modern insulin analogue pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in type 2 diabetes: improvements and limitations. *Diabetes Obes Metab*. 13(8):677-84
20. Gallego MR (2005) Diabetes tipo 2: de orientações gerais para um tratamento individualizado. *Rev Port Clin Geral*. 21:571-2
21. Goldstein HH (2008) Pen devices to improve patient adherence with insulin therapy in type 2 diabetes. *Postgrad Med*. 120(3):172-9
22. HAMATY M (2011) Insulin treatment for type 2 diabetes: When to start, which to use. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 785:332-342

23. Haque M, Emerson SH, Dennison CR, Navsa M, Levitt NS (2005) Barriers to initiating insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus in public-sector primary health care centres in Cape Town. *S Afr Med J.* 95(10):798-802
24. I Ranjit Unnikrishnan, RM Anjana, V Mohan (2011) Importance of Controlling Diabetes Early– The Concept of Metabolic Memory, Legacy Effect and the Case for Early Insulinisation. *J Assoc Physicians India.* 59:8-12
25. International Diabetes Federation (2005) Global Guideline for type 2 Diabetes.
26. John M, Kalra S, Unnikrishnan AG, Ganapathy B, Baruah MP, Sahay RK (2011) Recommendations for insulin initiation based on ethnicity. *Med Hypotheses.* 2011 Sep;77(3):460-1
27. John M. (2011) Basal insulin analogues--a review of recent data on efficacy and safety. *J Assoc Physicians India.* 59 Suppl:25-8
28. Kampmann U, Hoeyem P, Mengel A, Schmitz O, Rungby J, Orskov L, Møller N (2011) Insulin dose-response studies in severely insulin-resistant type 2 diabetes--evidence for effectiveness of very high insulin doses. *Diabetes Obes Metab.* 13(6):511-6

29. Kruger DF, Boucher JL, Banerji MA (2011) Utilizing current diagnostic criteria and treatment algorithms for managing type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med.* 123(4):54-62
30. Kunt T, Snoek FJ. (2009) Barriers to insulin initiation and intensification and how to overcome them. *Int J Clin Pract Suppl.* 164:6-10
31. Ligthelm R, Davidson J. (2008) Initiating insulin in primary care- the role of modern premixed formulations. *Prim Care Diabetes.* 2(1):9-16
32. Martorella AJ (2011) Iatrogenic hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: comparison of insulin analog premixes and human insulin premixes. *Postgrad Med.* 123(4):7-16
33. Mayfield JA, White RD (2004) Insulin Therapy for Type 2 Diabetes: Rescue, Augmentation, and Replacement of Beta-Cell Function. *Am Fam Physician.* 70(3):489-500
34. McCulloch DK (2010) Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. *UpToDate.* Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/insulin-therapy-in-type-2-diabetes-mellitus>>. Acesso em: 12/12/2011

35. McCulloch DK (2011) Initial management of blood glucose in type 2 diabetes mellitus. UpToDate. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/initial-management-of-blood-glucose-in-type-2-diabetes-mellitus>>. Acesso em: 12/12/2011
36. McCulloch DK (2011) Management of persistent hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. UpToDate. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/management-of-persistent-hyperglycemia-in-type-2-diabetes-mellitus>>. Acesso em: 12/12/2011
37. McCulloch DK, Robertson RP (2011) Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. UpToDate. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-2-diabetes-mellitus>>. Acesso em: 12/12/2011
38. McCulloch DK, Robertson RP (2011) Prediction and prevention of type 2 diabetes mellitus. UpToDate. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/prediction-and-prevention-of-type-2-diabetes-mellitus>>. Acesso em: 12/12/2011
39. McCulloch DK, Robertson RP (2011) Risk factors for type 2 diabetes mellitus. UpToDate. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-type-2-diabetes-mellitus>>. Acesso em: 12/12/2011
40. Meneghini L, Artola S, Caputo S, Damci T, Dzida G, Kaiser M, Khunti K, Liebl A, Ligthelm R, Maran A, Orozco-Beltran D, Ross S, Yale JF (2010) Practical guidance to insulin management. Primary Care Diabetes. 4 Suppl 1:S43-56

41. Menéndez Torre, Edelmiro; Lafita Tejedor, Francisco Javier; Artola Menéndez, Sara; Millán Núñez-Cortés, Jesús; Alonso García, Ángeles; Puig Domingo, Manuel; García Solans, José Ramón; Álvarez Guisasola, Fernando; García Alegría, Javier; Mediavilla Bravo, Javier; Miranda Fernández-Santos, Carlos; Romero González, Ramón (2011) Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Aten Primaria*. 43:202
42. Nathan D, Buse J, Davidon M, Ferrannini E, Holman R, Sherwin R, Zinman B (2009) 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. *Clinical Diabetes* vol. 27 (1):4-16
43. National Diabetes Information Clearinghouse (NDIC). Disponível em: <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/medicines_ez/insert_C.aspx> Acedido em 02/01/2012
44. National Guideline Clearinghouse. Diagnosis and management of type 2 diabetes mellitus in adults (2010). Disponível em: <<http://www.guideline.gov/content.aspx?id=24137>> Acesso em: 04/12/2011
45. National Guideline Clearinghouse. Management of diabetes. A national clinical guideline (2010). Disponível em: <<http://www.ngc.gov/content.aspx?id=16394>> Acesso em: 04/12/2011

46. National Guideline Clearinghouse. Optimal therapy recommendations for the prescribing and use of insulin analogues (2009) Disponível em: <<http://www.ngc.gov/content.aspx?id=15713>> Acesso em: 04/12/2011
47. National Guideline Clearinghouse. VA/DoD clinical practice guideline for the management of diabetes mellitus. <<http://www.guideline.gov/content.aspx?id=24192>> Acesso em: 04/12/2011
48. Niswender KD (2011) Basal insulin: physiology, pharmacology, and clinical implications. *Postgrad Med.* 123(4):17-26
49. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. (2011) Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet.* 378(9786):169-81
50. Oyer DS, Shepherd MD, Coulter FC, Bhargava A, Brett J, Chu PL, Trippe BS (2009) A(1c) control in a primary care setting: self-titrating an insulin analog pre-mix (INITIATEplus trial). *Am J Med.* 122(11):1043-9
51. R P Hayes, J T Fitzgerald, S J Jacober (2008) Primary care physician beliefs about insulin initiation in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract.* 262(6): 860–868
52. Rakel RE (2009) Improving patient acceptance and adherence in diabetes management: a focus on insulin therapy. *Adv Ther.* 26(9):838-46

53. Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, Bode B, Garber A (2005) Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care*. 28(2):260-5
54. Shah PK, Mudaliar S, Chang AR, Aroda V, Andre M, Burke P, Henry RR (2011) Effects of intensive insulin therapy alone and in combination with pioglitazone on body weight, composition, distribution and liver fat content in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 13(6):505-10
55. Swinnen SG, Simon ACR, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH (2011) Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane Library* CD006383
56. Tan AM, Muthusamy L, Ng CC, Phoon KY, Ow JH, Tan NC (2011) Initiation of insulin for type 2 diabetes mellitus patients: what are the issues? A qualitative study. *Singapore Med J*. 52(11):801-9
57. Tessari P, Cecchet D, Cosma A, Puricelli L, Million R, Vedovato M, Tiengo A (2011) Insulin resistance of amino acid and protein metabolism in type 2 diabetes. *Clin Nutr*. 30(3):267-72
58. Unger J, Parkin C (2011) Hypoglycemia in insulin-treated diabetes: a case for increased vigilance. *Postgrad Med*. 123(4):81-91

59. van Avendonk MJ, Rutten GE. (2009) Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence? *Diabetes Obes Metab.* 11(5):415-32.

60. Viljoen A, Sinclair AJ (2011) Diabetes and insulin resistance in older people. *Med Clin North Am.* 95(3):615-29