

2011

**ALGORITMO PARA O TRATAMENTO
DO DIABETES TIPO 2
ATUALIZAÇÃO 2011**

**Posicionamento Oficial SBD nº 3 – 2011
Julho de 2011**

SBD
SOCIEDADE
BRASILEIRA DE
DIABETES

Índice

- 3 -

PREFÁCIO

- 6 -

MÓDULO 1

OBJETIVOS E LIMITAÇÕES DAS DIRETRIZES E CONSENSOS MÉDICOS

- 7 -

MÓDULO 2

DIAGNÓSTICO DO PRÉ-DIABETES – DIAGNÓSTICO E PREVENÇÃO DO DIABETES

- 10 -

MÓDULO 3

ALGORITMO SBD 2011 PARA O TRATAMENTO DO DIABETES

- 14 -

MÓDULO 4

**ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA PARA INSULINIZAÇÃO
NO DIABETES TIPO 2.**

- 17 -

MÓDULO 5

**RESUMO DO PERFIL TERAPÊUTICO DOS FÁRMACOS UTILIZADOS NO
TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2**

- 23 -

MÓDULO 6

**RESUMO DO PERFIL TERAPÊUTICO DE NOVOS FÁRMACOS
COM LANÇAMENTO NO BRASIL PREVISTO PARA OS
PRÓXIMOS DOIS ANOS**

- 25 -

MÓDULO 7

**CONCEITOS BÁSICOS DE FARMACOECONOMIA APLICADA AO
TRATAMENTO DO DIABETES**

PREFÁCIO

A Sociedade Brasileira de Diabetes vem sendo solicitada por instituições públicas e privadas para se posicionar oficialmente quanto a vários conceitos e recomendações relativos a importantes aspectos da assistência à pessoa com diabetes na prática clínica diária. Além disso, médicos especialistas e clínicos não especialistas têm uma urgente necessidade de atualizar seus conhecimentos e suas condutas clínicas, recorrendo a orientações da SBD sob a forma de atividades presenciais de atualização, consensos e, mais recentemente, através de Posicionamentos Oficiais sobre os aspectos mais importantes relacionados à boa prática clínica na assistência ao portador de diabetes.

Os Posicionamentos Oficiais SBD-2011 terão por objetivo divulgar os pareceres oficiais da SBD em relação a aspectos preventivos, diagnósticos e terapêuticos do diabetes e das doenças comumente associadas. Outro objetivo igualmente importante é o de propiciar aos associados o recebimento, via correio, dos Posicionamentos Oficiais da SBD, como mais uma prestação de serviços que visa atualizar continuamente os médicos e os gestores de serviços de atenção ao portador de diabetes.

São Paulo, julho de 2011.

DR. SAULO CAVALCANTI

Presidente da Sociedade Brasileira de Diabetes.

Coordenação Editorial:

Dr. Augusto Pimazoni Netto

CRM-SP 11.970

Coordenador do Grupo de Educação e Controle do Diabetes do Centro Integrado de Hipertensão e Metabologia Cardiovascular do Hospital do Rim e Hipertensão da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP. Coordenador do Projeto de Posicionamentos Oficiais da Sociedade Brasileira de Diabetes.

Editores Médicos:

DRA. ADRIANA COSTA E FORTI

CRM-CE 1.659

Doutora pela Universidade Federal de São Paulo e Professora Adjunta da Universidade Federal do Ceará.

DR. ANTONIO CARLOS PIRES

CRM-SP 27.611

Professor Adjunto Doutor da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade Estadual de Medicina de São José do Rio Preto.

DR. BERNARDO LEO WAJCHENBERG

CRM-SP 2.471

Professor Emérito de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

DR. JORGE LUIS GROSS

CRM-RS 04.731

Professor Titular do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Chefe do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas de Porto Alegre.

DRA. LUCIANA BAHIA

CRM-RJ 52-52723/7

Mestre em Endocrinologia e Metabologia e Doutora em Biociências pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

DR. MILTON C. FOSS

CRM-SP 15.741

Professor Titular de Clínica Médica (Endocrinologia e Metabologia) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - USP.

DR. ANTONIO CARLOS LERÁRIO

CRM-SP 13.821

Professor Livre Docente de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico Assistente do Núcleo de Diabetes do InCor-HCUSP.

DR. BALDUINO TSCHIEDEL

CRM-RS 07.953

Médico Endocrinologista – Mestre em Genética
Vice-Presidente da Sociedade Brasileira de Diabetes
Diretor-Presidente do Instituto da Criança com Diabetes RS.

DR. DOMINGOS MALERBI

CRM-SP 22.199

Doutor em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP.

DR. JOSÉ EGÍDIO PAULO DE OLIVEIRA

CRM-RJ 52-16765/1

Professor Titular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro e Chefe do Serviço de Diabetes e Nutrologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ.

DR. MARCOS TAMBASCIA

CRM-SP 18.198

Chefe da Disciplina de Endocrinologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

DR. RUY LYRA

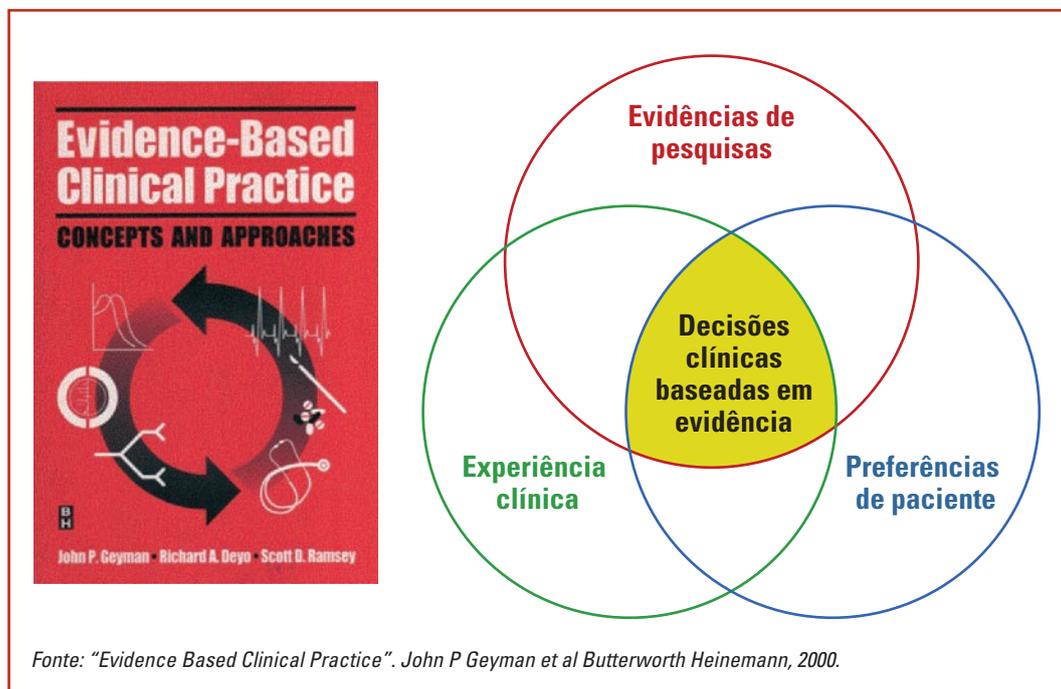
CRM-PE 8.271

Doutor pela Universidade Federal de Pernambuco. Professor de Endocrinologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco.

MÓDULO 1

OBJETIVOS E LIMITAÇÕES DAS DIRETRIZES E CONSENSOS MÉDICOS

Ao contrário do que muita gente pensa, o conceito de medicina baseada em evidências (MBE) não se restringe apenas a conceitos derivados de grandes estudos clínicos da literatura internacional. Estes são apenas componentes importantes de uma concepção muito mais ampla de MBE que também leva em consideração a experiência pessoal do médico e as preferências individuais dos pacientes para a elaboração de condutas terapêuticas mais personalizadas e com maior probabilidade de sucesso. A **figura 1** resume esse conceito ampliado de MBE, segundo o qual as decisões clínicas baseadas em evidência resultam da combinação harmônica entre seus três componentes básicos.



Como decorrência dessa moderna concepção da MBE, os documentos de consenso, as diretrizes e os posicionamentos oficiais das entidades médicas devem ser observados por essa mesma ótica racional, ou seja, devem ser encarados apenas e tão somente como abordagens de orientação geral e não como "bíblias" de condutas médicas que devam ser obrigatoriamente seguidas para todos os pacientes, independentemente de suas características e preferências individuais e sem considerar os aspectos culturais, econômicos e sociais das comunidades onde vivem.

Na prática, poucos médicos dependem de diretrizes e algoritmos de tratamento para suas decisões terapêuticas. Os cuidados com as pessoas com diabetes devem ser individualizados em consonância com abordagens mais específicas que incluem educação do paciente, probabilidade de aderência, efeitos colaterais e custos dos tratamentos prescritos, entre outros.¹

MÓDULO 2

DIAGNÓSTICO DO PRÉ-DIABETES – DIAGNÓSTICO E PREVENÇÃO DO DIABETES

Os critérios diagnósticos para diabetes estão resumidos na **tabela 1**:

Tabela 1 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA O DIABETES

Critérios	Comentários
A1C $\geq 6,5\%$ = ou =	O teste deve ser realizado através de método rastreável ao método do DCCT e devidamente certificado pelo <i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i> (NGSP) (http://www.ngsp.org).
Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL = ou =	O período de jejum deve ser definido como ausência de ingestão calórica por pelo menos 8 horas.
Glicemia 2 hs após sobrecarga com 75 g de glicose: ≥ 200 mg/dL = ou =	Em teste oral de tolerância à glicose. Esse teste deverá ser conduzido com a ingestão de uma sobrecarga de 75 g de glicose anidra, dissolvida em água, em todos os indivíduos com glicemia de jejum entre 100 mg/dL e 125 mg/dL.
Glicemia ao acaso ≥ 200 mg/dL	Em pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia, ou em crise hiperglicêmica.
<p>Importante: a positividade de qualquer um dos parâmetros diagnósticos descritos confirma o diagnóstico de diabetes. Na ausência de hiperglicemia comprovada, os resultados devem ser confirmados com a repetição dos testes.</p>	
<p>Fonte: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2011. <i>Diabetes Care</i> 2011;34(Suppl 1):S11-S61.</p>	

Os critérios para caracterização laboratorial de pré-diabetes estão resumidos na **tabela 2**. Essa condição clínica encaixa-se, modernamente, sob o título de categorias de risco aumentado de diabetes e engloba as condições anteriormente denominadas “glicemia de jejum alterada” e “tolerância diminuída à glicose”.

Tabela 2 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA O PRÉ-DIABETES OU RISCO AUMENTADO DE DIABETES

Critérios	Comentários
Glicemia de jejum entre 100-125 mg/dL = ou =	Condição anteriormente denominada “glicemia de jejum alterada”.
Glicemia 2 hs após sobrecarga com 75 g de glicose: de 140-199 mg/dL = ou =	Em teste oral de tolerância à glicose. Condição anteriormente denominada “tolerância diminuída à glicose”.
A1C entre 5,7% e 6,4%	De acordo com recomendação recente para o uso da A1C no diagnóstico do diabetes e do pré-diabetes.
<p>Importante: a positividade de qualquer um dos parâmetros diagnósticos descritos confirma o diagnóstico de pré-diabetes.</p>	
<p>Fonte: American Diabetes Association. Standards of medical Care in Diabetes – 2011. <i>Diabetes Care</i>. 2011;34(Suppl 1):S11-S61.</p>	

As modificações positivas do estilo de vida podem ter papel decisivo na prevenção do diabetes, conforme demonstram estudos de grande porte, conduzidos em diferentes partes do mundo e que provaram que hábitos de vida mais saudáveis (dieta balanceada, rica em fibras, visando peso corporal realisticamente adequado, associada à atividade física de, pelo menos, 150 minutos semanais) são capazes - em indivíduos pré-diabéticos - de reduzir seu risco de *diabetes mellitus* em 58%, conforme mostraram os resultados do estudo conduzido pelo *Finnish Diabetes Prevention Study Group* (DPS) sobre a prevenção do *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) em pessoas com tolerância diminuída à glicose.²

Estudos também demonstraram a eficácia da acarbose e da metformina na prevenção do DM2. Mais recentemente, em março de 2011, foram anunciados os resultados do estudo sobre o potencial da pioglitazona para a prevenção do diabetes em indivíduos com intolerância diminuída à glicose. Em comparação com o placebo, a pioglitazona reduziu o risco de conversão da tolerância diminuída à glicose para DM2 em 72%, embora também promovesse edema e ganho de peso.³

Diante dessas considerações, recomenda-se:

- O DM2 pode ser prevenido ou, pelo menos, retardado, através de intervenção em portadores de pré-diabetes. Esses pacientes devem alterar seu estilo de vida, tais como modificação dos hábitos alimentares, perda ponderal (redução de ao menos 5% a 10% do peso corporal) caso apresentem sobrepeso ou obesidade, bem como atividade física moderada (por exemplo, caminhadas), pelo menos, 150 minutos por semana.
- Além das medidas de estilo de vida, o uso da metformina (indicação prioritária, sobretudo em portadores de obesidade e com idade inferior a 65 anos) ou, alternativamente, acarbose ou pioglitazona, podem ser considerados para pacientes jovens com risco moderado/alto para desenvolvimento de DM2, desde que não apresentem contraindicações para tais medicamentos.

MÓDULO 3

ALGORITMO SBD 2011 PARA O TRATAMENTO DO DIABETES

• Metas laboratoriais para a caracterização do bom controle glicêmico

Antes de elaborar a proposta para o novo algoritmo, a SBD revisou suas recomendações sobre as metas laboratoriais para caracterização do bom controle e da adequação do tratamento do diabetes tipo 2. Para tornar as metas laboratoriais mais realistas e mais aplicáveis à realidade da prática clínica, a SBD resolveu definir os níveis desejáveis e os níveis toleráveis das metas laboratoriais consideradas na avaliação do controle glicêmico e da adequação da conduta terapêutica.

A meta desejável de A1C para pessoas adultas com diabetes e na ausência de gravidez continua sendo <7,0%. Com relação aos níveis toleráveis para as metas laboratoriais, estes foram definidos com base nas recomendações contidas nas referências bibliográficas mencionadas na **tabela 3**.

É importante ressaltar que as metas recomendadas para o valor da A1C variam conforme a idade, as condições clínicas e o risco de hipoglicemia, com uma tolerância maior para crianças e idosos e uma meta bem mais rígida para o diabetes gestacional.

Da mesma forma, a meta de glicemia de jejum fica estabelecida em <100 mg/dL, sem qualquer nível de tolerância extra, ao contrário das glicemias pré e pós-prandiais que apresentam níveis aceitáveis de tolerância.

Tabela 3 METAS LABORATORIAIS PARA O TRATAMENTO DO DM2

Parâmetro	Metas laboratoriais	
	Metas terapêuticas	Níveis toleráveis
Hemoglobina glicada (A1C).	<ul style="list-style-type: none">• <7% em adultos.• <8% em idosos.• <8,5% de 0 a 6 anos.• <8% de 6 a 12 anos.• <7,5% de 13 a 19.• <6,0 na gravidez.	As metas devem ser individualizadas de acordo com: <ul style="list-style-type: none">• Duração do diabetes.• Idade/expectativa de vida.• Comorbidades.• Doença cardiovascular.• Complicações microvasculares.• Hipoglicemia não percebida.
Glicemia de jejum	<100 mg/dL.	-
Glicemia pré-prandial	<110 mg/dL.	Até 130 mg/dL.
Glicemia pós-prandial	<140 mg/dL.	Até 160 mg/dL.

Adaptado de: 1. Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada – A1C. Atualização sobre Hemoglobina Glicada (A1C) para Avaliação do Controle Glicêmico e para o Diagnóstico do Diabetes: Aspectos Clínicos e Laboratoriais. Posicionamento Oficial 3ª Edição. SBD – SBEM – SBPC/ML – FENAD, janeiro de 2009. 2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2011. *Diabetes Care* 34(Suppl 1):S11-S61, 2011.

• **Proposta de novo algoritmo da SBD para o tratamento do diabetes tipo 2**

O formato de apresentação da nova proposta de algoritmo foi desenvolvido tendo como referências fundamentais as recomendações da *Joslin Diabetes Center & Joslin Clinic* e também da *American Association of Clinical Endocrinologists*, entre outras, cujas referências completas são mencionadas ao final da **tabela 4**.

Tabela 4 ALGORITMO PARA O TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2 – ATUALIZAÇÃO 2011 –

ETAPA 1: CONDUTA INICIAL CONFORME A CONDIÇÃO CLÍNICA ATUAL			
Manifestações leves	Manifestações moderadas	Manifestações severas 	Hospitalização se glicemia >300 mg/dL.
			
<ul style="list-style-type: none"> Glicemia <200 mg/dL. + Sintomas leves ou ausentes. + Ausência de outras doenças agudas concomitantes. 	<ul style="list-style-type: none"> Qualquer glicemia entre 200 e 300 mg/dL. + Ausência de critérios para manifestação leve ou grave. 	<ul style="list-style-type: none"> Qualquer glicemia acima de 300 mg/dL. = ou = Perda significativa de peso. = ou = Sintomas graves e significantes. = ou = Presença de cetonúria. 	<p>Nas seguintes condições:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cetoacidose diabética e estado hiperosmolar. = ou = Doença grave intercorrente ou comorbidade.
			
<p>Modificações de estilo de vida + metformina (500 mg/dia, intensificando até 2.000 mg/dia).</p> <p>Se não atingir A1C <7% em 4 a 6 semanas. </p> <p style="text-align: center;"></p> <p>Considerar eventualmente o início do tratamento com terapia combinada com metformina + drogas que atuam na glicemia pós-prandial (acarbose, gliptinas ou gliptinas).</p>	<p>Modificações de estilo de vida + metformina (500 mg/dia, intensificando até 2.000 mg/dia) + outros antidiabéticos orais.</p> <p style="text-align: center;">CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO DE SEGUNDO ADO</p> <p style="text-align: center;"></p>	<p>Iniciar insulino terapia imediatamente.</p> <p style="text-align: center;"></p> <p>Reavaliar condição clínica para eventual reintrodução de terapia oral após o controle adequado da glicemia.</p>	<p>Iniciar a terapia de acordo com as recomendações do algoritmo e conforme o controle glicêmico obtido após a alta.</p>

ETAPA 2: ADICIONAR OU MODIFICAR SEGUNDO AGENTE CONFORME NÍVEL DE A1C(*)

7- 8,5%	8,5-10%	>10%
<ul style="list-style-type: none"> • Sulfonilureia. • Inibidores da DPP-4. • Pioglitazona. • Glinidas (predomínio de hiperglicemia pós-prandial). • Acarbose (predomínio de hiperglicemia pós-prandial). • Exenatida ou liraglutida (sobrepeso ou obesidade). 	<ul style="list-style-type: none"> • Sulfonilureia. • Inibidores da DPP-4. • Pioglitazona. • Insulina basal ao deitar. • Exenatida ou liraglutida (sobrepeso ou obesidade). 	<ul style="list-style-type: none"> • Insulinoterapia. • Insulina basal + insulina prandial. <p style="text-align: center;">Com ou sem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metformina. • Sulfonilureia. • Inibidores da DPP-4.

(*) Para selecionar o segundo agente, sugerimos consultar os perfis terapêuticos dos fármacos na tabela 7 do Módulo 5.

MONITORAÇÃO E AJUSTES NO TRATAMENTO APÓS 2 MESES COM DOSES MÁXIMAS EFETIVAS PARA ATINGIR AS METAS: A1C <7%, GLICEMIA DE JEJUM <100 mg/dL OU GLICEMIA PÓS-PRANDIAL (2 HORAS) <140 mg/dL

ETAPA 3: ADICIONAR UM TERCEIRO AGENTE ORAL OU INTENSIFICAR O TRATAMENTO INSULÍNICO

	
<p>Adicionar um terceiro ADO com diferente mecanismo de ação. Se em 2 meses não atingir as metas de A1C <7%, glicemia de jejum <100 mg/dL ou glicemia pós-prandial (2 horas) <140 mg/dL, iniciar insulinização. </p>	<p>Intensificar a insulinização até atingir as metas de A1C <7%, glicemia de jejum <100 mg/dL ou glicemia pós-prandial (2 horas) <140 mg/dL.</p>

ORIENTAÇÕES E COMENTÁRIOS ADICIONAIS

1. Como qualquer outra Diretriz, esse Algoritmo contém recomendações gerais sobre as opções terapêuticas mais indicadas para cada situação clínica. A escolha do melhor esquema terapêutico deverá ser feita com base no juízo médico, nas opções do paciente e nos custos de tratamento com as respectivas drogas.
2. Para informações sobre o potencial de redução de A1C dos diferentes fármacos, consultar a tabela 6, no Módulo 5.
3. Para informações resumidas sobre o perfil terapêutico e de segurança de uso dos diferentes fármacos, consultar a tabela 7, no Módulo 5.

ESQUEMA OPCIONAL PARA A TERAPIA INICIAL DA ETAPA 1 DESTA ALGORITMO

Muito embora não haja consenso entre os especialistas, existem evidências clínicas que suportam uma abordagem farmacológica mais intensiva, caracterizada pela implementação de uma terapia medicamentosa dupla, tão logo seja confirmado o diagnóstico do diabetes. A metformina continuaria sendo o componente essencial da terapia dupla, juntamente com um segundo fármaco cuja escolha dependeria das condições médico-econômico-sociais de cada paciente.

Algoritmo desenvolvido com base nas seguintes referências bibliográficas:

- Joslin Diabetes Center & Joslin Clinic. *Clinical Guideline for Pharmacological Management of Type 2 Diabetes*, 2010. Disponível em: http://www.joslin.org/bin_from_cms/Pharma_guideline_11._10.pdf. Acesso em: 04 de maio de 2011.
- Joslin Diabetes Center & Joslin Clinic. *Clinical Guideline for Adults with Diabetes* – 2010. Disponível em: HTTP://www.joslin.org/bin_from_cms/Adult_guidelines_-edit_7_2_10.pdf. Acesso em: 04 de maio de 2011.
- American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for Clinical Practice for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan. *Endocr Pract* 17(Suppl 2):1-53, March/April 2011. Disponível em: <http://alt.aace.com/pub/pdf/guidelines/DMGuidelinesCCP.pdf>. Acesso em: 04 de maio de 2011.
- Canadian Diabetes Association. 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 32 (Suppl 1):S1-S201, 2008. Disponível em: <http://www.diabetes.ca/files/cpg2008/cpg-2008.pdf>. Acesso em: 04 de maio de 2011.

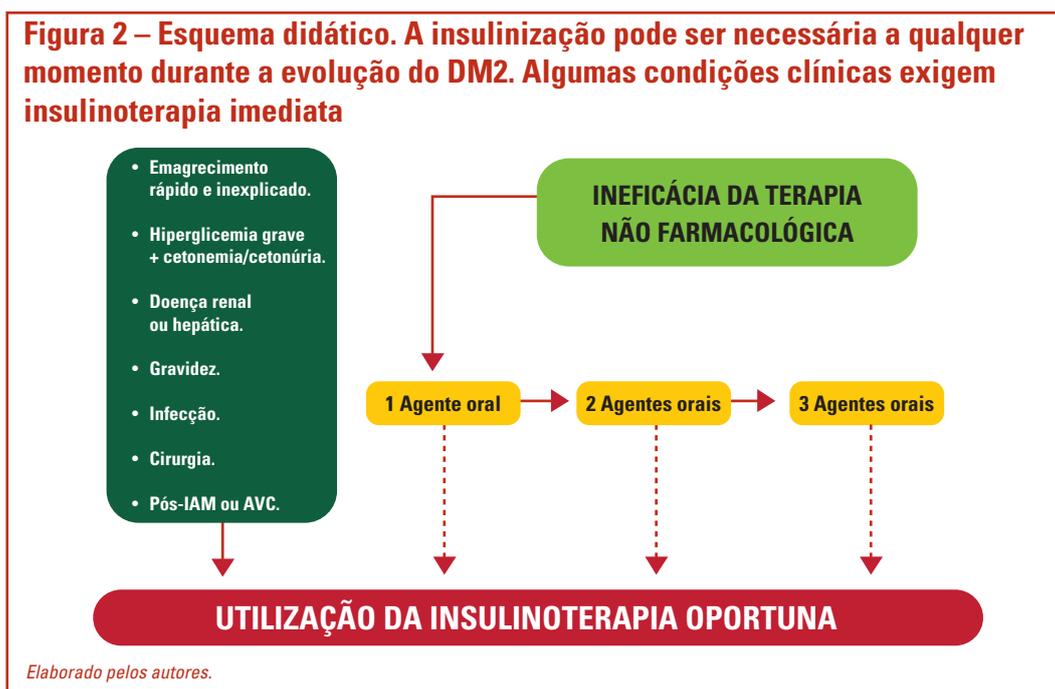
Em relação à inclusão de um terceiro agente antidiabético na sequência de tratamentos propostos pelos diversos algoritmos, Jorge Gross e colaboradores publicaram recentemente, em maio de 2011, os resultados de uma metanálise onde avaliaram a eficácia de diversos fármacos anti-hiperglicêmicos em pacientes com DM2 não controlados com o tratamento mais tradicional com metformina e sulfonilureia. Os autores concluíram que não houve benefícios diferenciais entre as diversas opções farmacológicas, quando utilizadas como terceiro agente no tratamento de pacientes com DM2 já tratados com metformina e sulfonilureia, chamando a atenção que a opção mais apropriada na escolha do terceiro fármaco dependeria das características clínicas de cada paciente.⁴

MÓDULO 4

ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA PARA INSULINIZAÇÃO NO DIABETES TIPO 2.

Quando a combinação de drogas orais com ou sem agonistas de GLP1 não for eficaz, deve-se iniciar de forma oportuna a insulinoterapia, obedecendo a um processo de reposição de forma progressiva com base na evolução dos resultados de A1C.^{5,6}

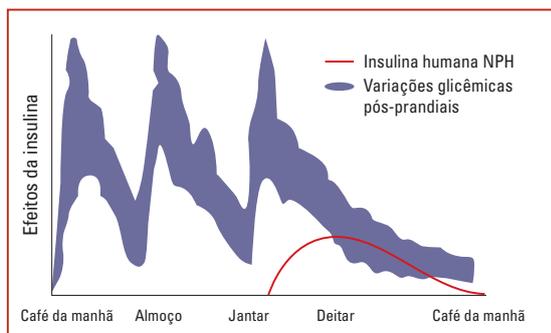
Na prática, a insulinoterapia está indicada quando não se consegue metas laboratoriais adequadas com agentes orais e/ou agonistas de GLP1 e também, com hiperglicemia sintomática, fundamentalmente o emagrecimento. A insulinoterapia no DM2 deve ser intensificada de forma progressiva e adequada, para facilitar a adesão e evitar fenômenos hipoglicêmicos que no início pode ser uma barreira para alcançar o bom controle metabólico. Na verdade, a insulinoterapia oportuna pode ser necessária a qualquer tempo durante a evolução natural do DM2, sempre que se constatar um descontrole glicêmico acentuado com o tratamento em vigor. Algumas condições clínicas já requerem o tratamento insulínico desde o diagnóstico, como mostra a **figura 2**.



• Etapas no processo de insulinização no DM2

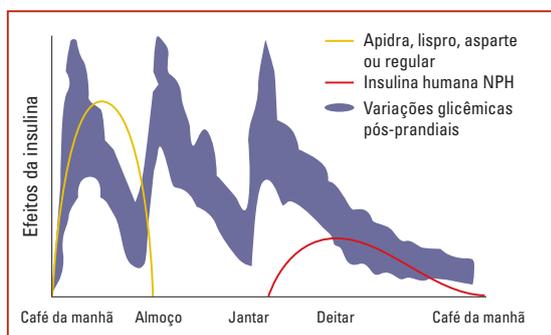
De uma forma didática, o processo de insulinização pode ser resumido na seguinte sequência de etapas:

Tabela 5 – RESUMO DE ETAPAS E OPÇÕES PARA TRATAMENTO INSULÍNICO NO DM2



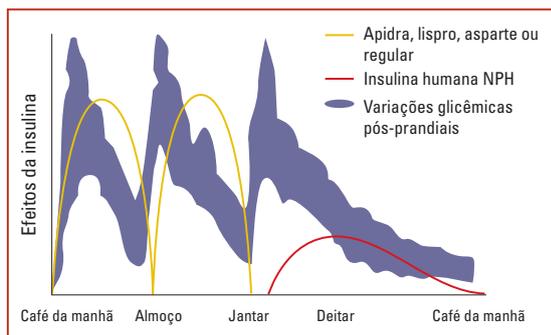
ETAPA 1

Dose única de insulina humana NPH ou de análogos de insulina de longa duração (glargina ou detemir) ao deitar, associada a agentes orais. A dose noturna de insulina visa reduzir a produção hepática de glicose e, assim, melhorar a glicemia.



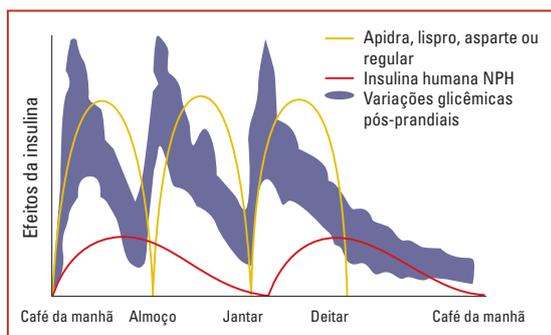
ETAPA 2

Caso persista a hiperglicemia pós-prandial, utiliza-se o esquema basal-plus que consiste numa aplicação de insulina de duração longa ou intermediária, associada a uma dose de insulina ou análogo de curta duração na principal refeição do dia.



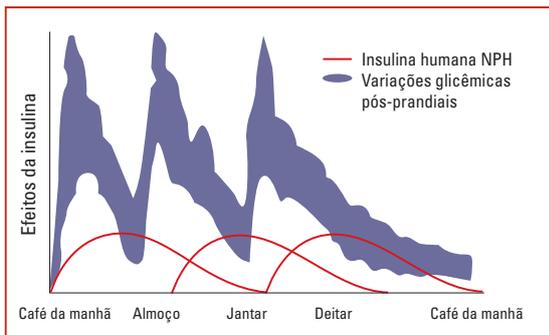
ETAPA 3

Quando a hiperglicemia pós-prandial ocorre após mais de uma refeição, o esquema basal-plus deve ser ampliado para incluir uma segunda dose de insulina ou análogo de curta duração.



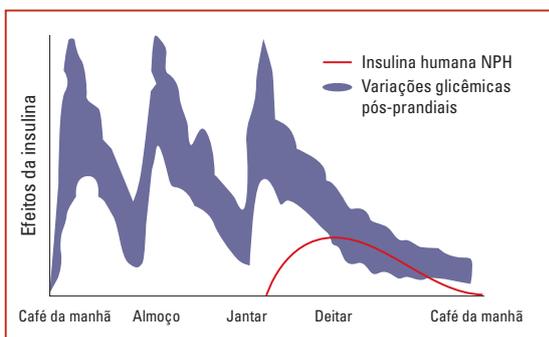
ETAPA 4

Não havendo resposta adequada para os esquemas acima, recomenda-se a insulínização plena, com duas doses de insulina humana NPH, associadas a três doses de insulina ou de análogo de curta duração.^{7,8}



OPÇÃO 1

Um esquema opcional que tem proporcionado bons resultados em muitos casos compõem-se de três doses de insulina humana NPH com o objetivo de oferecer uma cobertura mais regular de insulina durante as 24 horas do dia.^{9,10}



OPÇÃO 2

O uso de análogos de insulina de longa duração como a glargina em dose única diária ou a detemir em uma ou duas doses diárias podem proporcionar níveis adequados de insulina basal durante as 24 horas do dia. A cobertura prandial pode ser proporcionada por doses de insulina ou análogos de curta duração.

Resumo didático elaborado pelos autores.

Ainda, como opção para a insulino terapia basal/*bolus* no DM2, há a classe das chamadas insulinas em pré-misturas. O análogo de insulina lispro quando na sua forma cristalizada com protamina resulta em uma formulação de ação prolongada denominada de *Neutral Protamine Lispro* (NPL). Esse composto, quando misturado com a lispro não cristalizada em proporções de 25% lispro e 75% NPL resulta na Humalog Mix25. De síntese semelhante, mas em proporção diferente temos também a Humalog Mix50. Outro análogo de insulina humana disponível é a associação de 30% de asparte solúvel com 70% de asparte ligado à protamina, conhecido comercialmente como NovoMix30. Esses análogos devem ser indicados em 2 ou 3 aplicações diárias antes das principais refeições. Devido as suas características químicas, na prática, podem limitar a flexibilidade de ajustes individuais de doses.

Em resumo, é importante enfatizar que a melhor estratégia de reposição de insulina no diabetes tipo 2 está embasada na experiência do clínico ou do especialista, no estágio evolutivo da reserva funcional das células β e na adesão do paciente às orientações educacionais. O manejo da insulino terapia, basal, basal/*plus* ou basal/*bolus* deve sempre estar subordinado a análise de resultados de automonitorização diária para proporcionar bom controle metabólico e redução de risco de complicações micro e macrovasculares.

Uma representação gráfica dos perfis de ação das insulinas e análogos de curta e de longa duração, assim como uma tabela detalhada com seus respectivos tempos de ação encontram-se na figura 3 e na tabela 10 do Módulo 5.

MÓDULO 5

RESUMO DO PERFIL TERAPÊUTICO DOS FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2

- **Eficácia comparativa e potencial de redução de A1C das diferentes intervenções terapêuticas**

As diferentes intervenções terapêuticas apresentam diferentes níveis de eficácia comparativa e de potencial de redução da A1C. Estes fatos precisam ser levados em consideração no momento de se definir a melhor estratégia terapêutica para cada paciente. **(Tabela 6)**

Tabela 6 – EFICÁCIA COMPARATIVA DAS INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS PARA A REDUÇÃO DOS NÍVEIS DE A1C

Estratégia/Fármaco	Redução esperada na A1C (%)
<ul style="list-style-type: none">• Redução do peso e aumento da atividade física	1,0 – 2,0
<ul style="list-style-type: none">• Metformina	1,0 – 2,0
<ul style="list-style-type: none">• Insulina em terapia adicional	1,5 – 3,5
<ul style="list-style-type: none">• Sulfonilureia	1,0 – 2,0
<ul style="list-style-type: none">• Glitazonas	0,5 – 1,4
<ul style="list-style-type: none">• Agonistas do GLP1	0,5 – 1,0
<ul style="list-style-type: none">• Inibidores da DPP-4	0,5 – 0,8
<ul style="list-style-type: none">• Inibidores da alfa-glicosidase	0,5 – 0,8
<ul style="list-style-type: none">• Glinidas	0,5 – 1,5

Fonte: Nathan DM et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203.

- **Resumo dos perfis terapêuticos dos fármacos utilizados no tratamento do diabetes tipo 2**

As principais características dos perfis terapêuticos dos fármacos utilizados no tratamento do DM2 estão resumidas na **tabela 7**.

Tabela 7 – OPÇÕES FARMACOLÓGICAS PARA O TRATAMENTO ORAL DO DM2

FÁRMACO	PERFIL E MECANISMO DE AÇÃO
<ul style="list-style-type: none"> • Acarbose (Aglucose®). 	<p>Retarda a absorção intestinal de glicose. Baixo potencial de redução da A1C (0,5 – 0,8%). Intolerância gastrointestinal. Eficácia associada ao uso pré-prandial para prevenção da hiperglicemia pós-prandial.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Metformina (Glifage®, outros). 	<p>Reduz primariamente a produção hepática de glicose e combate a resistência à insulina. Alto potencial de redução da A1C (2%). Intolerância gastrointestinal. Não causa hipoglicemia. Pode promover discreta perda de peso. Contraindicada na disfunção renal, hepática, pulmonar ou cardíaca, bem como no pré e no pós-operatório e em pacientes submetidos a exames de imagem com contraste.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Pioglitazona (Actos®, Piotaz® e Pioglit®). 	<p>Combate primariamente a resistência à insulina e reduz a produção hepática de glicose. Aumenta a sensibilidade do músculo, tecido gorduroso e fígado à insulina. Potencial intermediário de redução de A1C (0,5 – 1,4%). Pode promover retenção hídrica e ganho de peso, aumentando o risco de insuficiência cardíaca. Também pode aumentar o risco de fraturas. Promove redução do risco cardiovascular. A França e a Alemanha suspenderam preventivamente a comercialização da pioglitazona para avaliar a suspeita de um possível aumento de risco do câncer de bexiga. A FDA ainda não sugeriu ações preventivas mais drásticas.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Sulfonilureias: <ul style="list-style-type: none"> - Glimpirida (Amaryl®). - Glibenclamida (Daonil®). - Clorpropamida (Diabinese®). - Gliclazida (Diamicron MR®). - Outros. 	<p>Estimulam a produção endógena de insulina pelas células beta do pâncreas, com duração de ação de média a prolongada (8-24 horas). Úteis para o controle da glicemia de jejum e da glicemia de 24 horas. Alto potencial de redução de A1C (2%). Podem causar hipoglicemia. Clorpropamida e glibenclamida apresentam maior risco de hipoglicemia. Uma alegada ação deletéria em células beta humanas ainda não está estabelecida.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Glinidas: <ul style="list-style-type: none"> - Repaglinida (Novonorm®, Prandin®, Posprand®). - Nateglinida (Starlix®). 	<p>Estimulam a produção endógena de insulina pelas células beta do pâncreas, com duração rápida de ação (1-3 horas). Úteis para o controle da hiperglicemia pós-prandial. Potencial intermediário de redução de A1C (1,0 – 1,5%). Podem promover aumento de peso e hipoglicemia. A repaglinida é mais potente que a nateglinida.</p>

- Incretinomiméticos e inibidores da DPP-4:
 - Exenatida (Byetta®).
 - Liraglutida (Victoza®).
 - Vildagliptina (Galvus®).
 - Sitagliptina (Januvia®).
 - Saxagliptina (Onglyza®).
 - Linagliptina (Trayenta®).

Esta é uma nova classe terapêutica para o tratamento do diabetes, cujo mecanismo inclui o estímulo das células beta para aumentar a síntese de insulina e a ação nas células alfa do pâncreas reduzindo a produção de glucagon. O glucagon tem efeito de aumentar a glicemia. Potencial médio de redução da A1C (0,5 – 0,8%, dependendo do valor basal de A1C). Não causam hipoglicemia. Intolerância gastrointestinal. Os incretinomiméticos são injetáveis e os inibidores da DPP-4 são para uso oral.

Importante: esta tabela apresenta apenas uma relação parcial das denominações comerciais dos diversos fármacos e não se constitui em recomendação específica para nenhuma marca comercial.

• Combinações fixas de antidiabéticos orais

Em função de sua praticidade e de seus preços comparativamente mais reduzidos, as terapias de combinações fixas para o tratamento do diabetes estão sendo disponibilizadas com grande frequência. Existem várias apresentações de tratamento combinado com dois agentes orais numa mesma embalagem. Os dois princípios ativos podem ser apresentados numa mesma embalagem, mas com os comprimidos em separado, **(tabela 8)** ou então, em um único comprimido contendo ambos os princípios ativos na mesma formulação. **(tabela 9)**

Tabela 8 – RELAÇÃO PARCIAL DOS ANTIDIABÉTICOS ORAIS EM TERAPIA DE COMBINAÇÃO: DUAS SUBSTÂNCIAS EM COMPRIMIDOS SEPARADOS

Classes terapêuticas	Denominação química	Denominação comercial	Mecanismo de ação e dosagem
sulfonilureia + biguanida	glimepirida + metformina	Amaryl Flex®	Secretagogo de insulina de longa duração (glimepirida) + sensibilizador da ação periférica da insulina (metformina). Dosagem: glimepirida – comprimidos com 1 e 2 mg + metformina – comprimidos com 500 mg.
glinida + biguanida	nateglinida + metformina	Starform® Novartis	Secretagogo de insulina de curta duração (nateglinida) + sensibilizador da ação periférica da insulina (metformina). Dosagem: nateglinida – comprimidos com 120 mg + metformina – comprimidos com 500 mg e 850 mg.

Importante: esta tabela apresenta apenas uma relação parcial das denominações comerciais dos diversos fármacos e não se constitui em recomendação específica para nenhuma marca comercial.

Tabela 9 – RELAÇÃO PARCIAL DOS ANTIDIABÉTICOS ORAIS EM TERAPIA DE COMBINAÇÃO: DUAS SUBSTÂNCIAS EM UM ÚNICO COMPRIMIDO

Classes terapêuticas	Denominação química	Denominação comercial	Mecanismo de ação e dosagem.
sulfonilureia + biguanida	glimepirida + metformina	Meritor®	Secretagogo de insulina de longa duração (glimepirida) + sensibilizador da ação periférica da insulina (metformina). Dosagem: glimepirida – comprimidos com 2 e 4 mg + metformina – comprimidos com 1.000 mg.
sulfonilureia + biguanida	glibenclamida + metformina	Glucovance®	Sensibilizador da ação periférica da insulina (metformina) + secretagogo de insulina de longa duração (glibenclamida). Dosagem: 250 mg de metformina + 1,25 mg de glibenclamida – 500 mg de metformina + 2,5 mg de glibenclamida – 500 mg de metformina + 5 mg de glibenclamida.
incretinomi-mético + metformina	sitagliptina + metformina	Janumet®	Inibidor da enzima DPP-4 + sensibilizador da ação periférica da insulina (metformina). Dosagem: 50 mg de sitagliptina + 500, 850 ou 1.000 mg de metformina.
incretinomi-mético + metformina	vildagliptina + metformina	Galvus Met®	Inibidor da enzima DPP-4 + sensibilizador da ação periférica da insulina (metformina). Dosagem: 50 mg de vildagliptina + 500, 850 ou 1.000 mg de metformina.

Importante: esta tabela apresenta apenas uma relação parcial das denominações comerciais dos diversos fármacos e não se constitui em recomendação específica para nenhuma marca comercial.

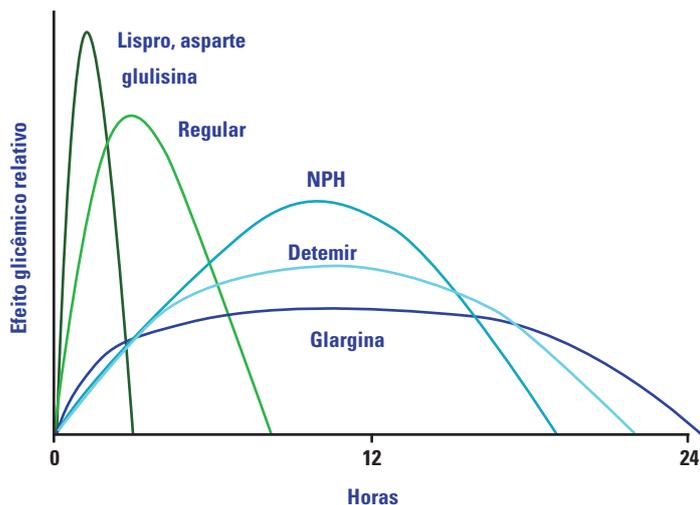
• Perfis de ação das insulinas humanas e dos análogos de insulina humana

Basicamente, existem quatro modalidades de apresentações comerciais de insulina no mercado brasileiro:

- 1) insulinas humanas em monoterapia;
- 2) Insulinas humanas em pré-mistura;
- 3) análogos de insulina humana em monoterapia;
- 4) análogos bifásicos de insulina humana.

A **figura 3** mostra a representação gráfica esquemática dos perfis de ação das diversas preparações insulínicas disponíveis.

Figura 3 – Perfis de ação das diferentes insulinas e análogos de insulina



McMahon GT, et al. Intention to Treat — Initiating Insulin and the 4-T Study. *N Engl J Med.* 2007;357(17):1759-61. Disponível em: <http://content.nejm.org/cgi/content/short/357/17/1759>.

A **tabela 10** resume as principais características dos perfis de ação das preparações insulínicas disponíveis.

Tabela 10 – PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS DAS INSULINAS E ANÁLOGOS

INSULINA	INÍCIO DE AÇÃO	PICO DE AÇÃO	DURAÇÃO DO EFEITO TERAPÊUTICO
Longa duração			
Glargina (Lantus®)	2-4 hs	Não apresenta	20-24 hs
Detemir (Levemir®)	1-3 hs	6-8 hs	18-22 hs
Ação intermediária			
NPH	2-4 hs	4-10 hs	10-18hs
Ação rápida			
Regular	0,5-1 h	2-3 hs	5-8 hs
Ação ultrarrápida			
Asparte (Novorapid®)	5-15 min	0,5-2 hs	3-5 hs
Lispro (Humalog®)	5-15 min	0,5-2 hs	3-5 hs
Glulisina (Apidra®)	5-15 min	0,5-2 hs	3-5 hs

	Pré-misturas		
70% NPH/30% regular	0,5-1 h	3-12 hs (duplo)	10-16 hs
75% NPL/25% lispro	5-15 min	1-4 hs (duplo)	10-16 hs
50% NPL/50% lispro	5-15 min	1-4 hs (duplo)	10-16 hs
70% NPA/30% asparte	5-15 min	1-4 hs (duplo)	10-16 hs
<p>NPH = protamina neutra hagedorn; NPL = protamina neutra lispro; NPA = protamina neutra asparte</p>			
<p>Fonte: Hahr AJ e Molitch ME. Optimizing Insulin Therapy in Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: Optimal Dosing and Timing in the Outpatient Setting. <i>Disease-a-Month</i>. 2010;56:148-162.</p>			

Os análogos bifásicos de insulina apresentam um componente insulínico de ação prolongada, em formulação combinada com outro componente insulínico de ação ultrarrápida, como mostra a **tabela 11**.

Tabela 11 – PREPARAÇÕES BIFÁSICAS DE INSULINA E DE ANÁLOGOS DE INSULINAS		
• Insulina NPH + regular	Humulin® 70/30	Pré-mistura com 70% de insulina humana NPH + 30% de insulina humana regular.
• Insulina asparte protamina (70%) + insulina asparte (30%)	NovoMix® 70/30	Pré-mistura com 70% de insulina asparte de ação prolongada (até 24 horas) + 30% de insulina asparte ultrarrápida de liberação imediata e de curta duração (4-6 horas), para controle da glicemia pós-prandial e interprandial.
• Insulina neutra protamina lispro (75%) + insulina lispro (25%)	Humalog®Mix 25	Pré-mistura com 75% de insulina neutra protamina lispro de ação prolongada (até 24 horas) + 25% de insulina lispro de liberação imediata e de curta duração (4-5 horas), para controle da glicemia pós-prandial e interprandial.
• Insulina neutra protamina lispro (50%) + insulina lispro (50%)	Humalog®Mix 50	Pré-mistura com 50% de insulina neutra protamina lispro de ação prolongada (até 24 horas) + 50% de insulina lispro de liberação imediata e de curta duração (4-5 horas), para controle da glicemia pós-prandial e interprandial.
<p>Importante: esta tabela apresenta apenas uma relação parcial das denominações comerciais dos diversos fármacos e não se constitui em recomendação específica para nenhuma marca comercial.</p>		

MÓDULO 6

RESUMO DO PERFIL TERAPÊUTICO DE NOVOS FÁRMACOS COM LANÇAMENTO NO BRASIL PREVISTO PARA OS PRÓXIMOS DOIS ANOS

A evolução das opções terapêuticas em diabetes é bastante rápida, com um volume razoável de novos lançamentos a cada ano. Assim, qualquer posicionamento oficial que trate de algoritmo para tratamento do diabetes tem que ser revisto pelo menos a cada dois anos, o que significa que a SBD deverá lançar um novo algoritmo no início de 2013. Ressalte-se que, neste módulo, não vamos abordar todos os fármacos previstos para lançamento de muito longo prazo. Vamos nos concentrar apenas nos lançamentos previstos para até dezembro de 2012.

(Tabela 12)

**Tabela 12 - NOVOS FÁRMACOS COM LANÇAMENTO PREVISTO NO BRASIL
ATÉ DEZEMBRO DE 2012**

DENOMINAÇÃO QUÍMICA	MARCA COMERCIAL (LABORATÓRIO)	RESUMO DO MECANISMO DE AÇÃO
Dapagliflozina	Ainda não definida no Brasil (AstraZeneca/BMS).	A dapagliflozina é um inibidor potente e seletivo da proteína SGLT-2, localizada apenas no rim, onde a glicose é normalmente reabsorvida da urina ao mesmo tempo em que os produtos de resíduos são filtrados. Os pacientes com DM2 continuam a reabsorver glicose da urina, mesmo que este processo contribua para um aumento da glicemia. A dapagliflozina apresenta um novo mecanismo de ação que bloqueia a reabsorção de glicose da urina em pacientes com DM2. A inibição da atividade da SGLT-2 diminui a reabsorção da glicose pelos rins ajudando a melhorar o controle glicêmico em pacientes com DM2.
Exenatida semanal	Ainda não definida no Brasil (Lilly).	A exenatida é um peptídeo de 39 aminoácidos, cuja sequência sobrepõe parcialmente a sequência do GLP-1 humano. É um agonista do receptor de GLP-1 que estimula a síntese e secreção de insulina, de forma dependente de glicose e que restaura a secreção de insulina de primeira fase, suprime a secreção inapropriadamente alta de glucagon pós-prandial e retarda o esvaziamento gástrico. A exenatida já é comercializada para uso subcutâneo 2 vezes ao dia e haverá, em breve, formulação de liberação prolongada, para uso uma vez por semana. Será indicado para diabéticos tipo 2 em associação com antidiabéticos orais.

<p>Saxagliptina + metformina XR</p>	<p>Ainda não definida no Brasil (AstraZeneca/BMS).</p>	<p>Combinação fixa de saxagliptina e metformina de liberação prolongada em um único comprimido para uso em dose única diária. Essa associação combina os efeitos de um inibidor da DPP-4 com os da metformina em formulação farmacêutica única.</p>
-------------------------------------	--	---

MÓDULO 7

CONCEITOS BÁSICOS DE FARMACOECONOMIA APLICADA AO TRATAMENTO DO DIABETES

A farmacoeconomia pode ser definida como a descrição, a análise e a comparação dos custos e das consequências das terapias medicamentosas para pacientes, sistemas de saúde e a sociedade, com o objetivo de identificar fármacos cujas características possam conciliar as necessidades terapêuticas com as possibilidades de custeio.

Os tipos de análises farmacoeconômicas para auxílio na tomada de decisão estão descritos na **tabela 13**. Em todas as análises o numerador representa a quantidade de recursos envolvidos com o tratamento (custos diretos e indiretos) e o denominador uma medida do benefício que define o tipo de análise. A análise de custo-efetividade (ACE) mensura o custo em unidades monetárias dividido por uma unidade não monetária, chamada unidade natural (por exemplo: número de mortes evitadas, número de amputações evitadas). A ACE é a modalidade mais utilizada nas análises econômicas em saúde e a melhor opção quando comparamos dois ou mais tratamentos medicamentosos para um mesmo desfecho em saúde. Uma intervenção em saúde é dita custo-efetiva quando produz um benefício clínico justificável para seu custo. A determinação de quanto a efetividade adicional justifica o custo extra é tomada pela sociedade e depende de valores sociais e da disponibilidade de recursos.

Os custos do tratamento do diabetes são substanciais e estão em franco crescimento. O envelhecimento da população brasileira, o aumento na prevalência da doença, o aumento dos custos da saúde e a incorporação acrítica de novas tecnologias diagnósticas e terapêuticas são os fatores que contribuem significativamente para o aumento dos custos. As consequências do diabetes para os sistemas de saúde, considerando-se, tão somente, seus aspectos clínicos e econômicos, refletem apenas uma fração dos prejuízos causados aos indivíduos, suas famílias e à sociedade. Além dos custos diretos da doença, devem ser observados os custos indiretos, tais como: morte prematura, incapacidade, absenteísmo com diminuição da produtividade, aposentadorias precoces e desemprego.

Tabela 13 – MÉTODOS ECONÔMICOS PARA ANÁLISE DE INTERVENÇÕES EM SAÚDE

MÉTODO	CUSTOS MONETÁRIOS	BENEFÍCIOS MONETÁRIOS E DE SAÚDE	EXEMPLO EM DIABETES
ANÁLISE DE CUSTO-BENEFÍCIO	Custos diretos médicos, não médicos e indiretos.	Valor monetário atribuído a um benefício de saúde.	Benefício do investimento em um programa de cuidado pré-natal em mulheres diabéticas. ¹¹
ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE	Custos diretos médicos e não médicos.	Ganho em saúde medido em anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)*.	Abordagem educativa na prevenção de úlceras e amputações. ¹²
ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	Custos diretos médicos, não médicos e indiretos.	Ganho em saúde em unidades naturais (ex. mortes evitadas). Razão de custo-efetividade incremental (RCEI)**.	Custo-efetividade do tratamento com IECA para prevenção de nefropatia. ¹³
ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO	Custos dos tratamentos A e B.	Assume eficácia equivalente dos tratamentos e a diferença de custos.	Estudo de custo-minimização entre análogos de insulina de liberação lenta. ¹⁴

* QALY=quality adjusted life years

** RCEI=custo intervenção A - custo intervenção B / eficácia A - eficácia B. Geralmente aceita quando o valor é menor do que a sociedade está disposta a pagar.

O primeiro estudo sobre os custos do tratamento ambulatorial do diabetes na perspectiva do sistema público de saúde brasileiro foi conduzido pela Sociedade Brasileira de Diabetes (estudo ESCUDI) em oito cidades de diferentes regiões e demonstrou um custo médio de R\$ 2.951,00 por paciente/ano, sendo que 63% desses foram decorrentes dos custos diretos (medicamentos, exames, consultas com profissionais de saúde, monitoramento da glicemia capilar, produtos *diet*) e 37% por custos indiretos (absenteísmo com perda de produtividade, licenças médicas, aposentadorias precoces).¹⁵ O aumento da duração da doença e a presença de complicações crônicas aumentaram significativamente os custos, assim como o tratamento em centros terciários de atenção. A maior parcela dos custos do tratamento ambulatorial do diabetes foi decorrente da aquisição de medicamentos (48,2% dos custos totais), sendo que 25% dos pacientes estudados referiam comprar algum medicamento em farmácias particulares, o que comprometia cerca de 14% da renda familiar.

A decisão médica e do paciente em relação a um determinado tratamento deve passar por uma análise conjunta de diversos fatores, tais como efetividade, segurança e viabilidade econômica da manutenção do tratamento. Diante do cenário de custos elevados e recursos limitados no orçamento da saúde, os estudos econômicos podem auxiliar médicos, gestores e formuladores de políticas de saúde no processo de escolha entre alternativas terapêuticas disponíveis, mensurar o benefício clínico para cada unidade de custo com as intervenções e estimar o retorno para a sociedade da incorporação de novas tecnologias para o tratamento do diabetes.

O SUS fornece um pacote básico de medicamentos para o tratamento do *diabetes mellitus* tipo 2 em suas unidades de saúde e, mais recentemente, através do programa farmácia popular. As outras opções terapêuticas disponíveis no mercado, assim como os futuros lançamentos, geralmente aumentam o custo do tratamento, e devem ser analisados individualmente em relação aos benefícios clínicos incrementais obtidos. Para isso, o entendimento dos resultados de estudos econômicos e de impacto orçamentário auxilia na decisão da incorporação ou prescrição de um novo medicamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nolan, JJ. Consensus guidelines, algorithms and care of the individual patient with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2010;53:1247-1249.
2. Tuomilehto, J. *et al.* for the Finnish Diabetes Prevention Program. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in life style among subjects with impaired glucose tolerance: *N Engl J Med*. 2001;344:1343-50.
3. DeFronzo, RA. *et al.* Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1104-15.
4. Gross, JL. *et al.* Effect of Antihyperglycemic Agents Added to metformin and a Sulfonylurea on Glycemic Control and Weight Gain in Type 2 Diabetes: A Network Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011;154:672-679.
5. Nathan, DM. Buse, JB. Davidson, MB. Ferrannini, E. Holman, RR. Sherwin, R. *et al.* Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm of therapy. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203.
6. Pires, AC. Chacra, AR. A evolução da insulinoterapia no diabetes mellitus tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52(2):268-278.
7. 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. *Diabetes Care*. 2011;34:510-517.
8. Monnier, L. Colette, C. Addition of rapid-acting insulin to basal insulin therapy in type 2 diabetes: Indications and modalities. *Diabetes Metab*. 2006;32:7-13.
9. Fowler GC, Vasudevan DA. Type 2 diabetes mellitus: Managing hemoglobin A1c and beyond. *Southern Medical Journal*. 2010;103:911-916.
10. Karter AJ, Subramanian U, Saha C, Crosson JC, Parker MM, Swain BE, *et al.* Barriers to insulin initiation. *Diabetes Care*. 2010;33:733-735.
11. Elixhauser A, Weschler JM, Kitzmiller JL *et al.* Cost-benefit analysis of preconception care for women with established diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;16(8):1146-1157.
12. Ragnarson Tennvall G, Apelqvist J. Prevention of diabetes-related foot ulcers and amputations: a cost-utility analysis based on Markov model simulations. *Diabetologia*. 2001;44:2077-87.
13. Golan L, Birkmeyer JD, Welch HG. The cost-effectiveness of treating all patients with type 2 diabetes with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ann Intern Med*. 1999; 131:660-7.
14. Pscherer S, Dietrich ES, Dippel FW, Neilson AR. Comparison of one-year costs of type 2 diabetes treatment with insulin glargine or insulin detemir in a basal supported oral therapy (BOT) in Germany. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010;48(2):129-37.
15. Bahia, L. Araujo, DV. Schaan, BD. Dib, SA. Negrato, CA. Ramos, AJS. Leão, MPS. Forti, AC. Gomes, MB. Foss, MC. Monteiro, RA. Sartorelli, D. Franco, LJ. The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian public health system: results from a multicentric survey. *Value in Health*. 2011; in press.



NOTA: este posicionamento oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes foi devidamente registrado na Secretaria da Entidade, sob Número 03/2011, na data de 1ª de julho de 2011.

SOCIEDADE
BRASILEIRA DE
DIABETES

Posicionamento Oficial SBD nº 3 – 2011. ©Copyright 2011. Direitos exclusivos da Sociedade Brasileira de Diabetes. As cotas de patrocínio deste projeto incluem a autorização para reimpressão e distribuição gratuita deste Documento Oficial da SBD.

