



## O uso de insulina no Diabetes Mellitus tipo 2

*Jefferson Oliveira Silva, Helena Castilhon Belique, Fernanda Alves Maia, Maria Tereza Carvalho Almeida*

### Introdução

O diabetes mellitus do tipo 2 (DM2) é a forma mais comum de diabetes, afetando aproximadamente 90% dos indivíduos portadores de diabetes mellitus<sup>1</sup>. É caracterizada como uma disfunção no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas, causada por resistência à insulina (RI) somada à produção insuficiente dela. Seu diagnóstico é dado pela hiperglicemia plasmática, embora seja detectada por sintomas como poliúria, polidipsia e polifagia.

Teoricamente, não é considerada insulino-dependente. Apesar de o corpo produzir uma pequena quantidade de insulina, a qual é essencial para evitar a cetoacidose no sangue, ela é insuficiente para controlar a produção de glicose pelo fígado ou promover a captação de glicose pelo músculo esquelético. Por se tratar de uma doença em que a piora é progressiva, faz-se necessário o tratamento com insulina.

O objetivo do trabalho é refletir sobre a insulino-terapia como forma de tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e sua ação de evitar e administrar os problemas relativos à hiperglicemia e os outros sintomas associados ao diabetes.

### Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo realizado em livros e artigos que abordam os vários aspectos das causas e tratamentos do diabetes mellitus tipo 2. Realizou-se uma busca em livros de bioquímica, fisiologia e endocrinologia contemporâneos e em artigos nas bases de dados LILACS (Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde) e SCIELO (Livraria Científica Eletrônica Online). Usou-se os seguintes descritores: “diabetes mellitus tipo 2”, “tratamento”, “resistência à insulina” e “insulinização”. Também foram buscadas as diretrizes atuais da Sociedade Brasileira de Diabetes e da American Diabetes Association. Foram selecionados quatro artigos e uma dissertação de mestrado, escolha baseada em seus títulos e resumos, que abordassem as causas e tratamentos do diabetes tipo 2.

### Resultados e Discussões

#### A. Fisiopatologia do Diabetes tipo 2

O diabetes mellitus tipo 2 é uma doença crônica caracterizada pela resistência à insulina. A insulina é um hormônio produzido pelas Ilhotas de Langerhans do pâncreas e tem ação anabólica. Além de ser responsável pela entrada de glicose nos adipócitos e nas células musculares, ela também age estimulando a glicogênese, o armazenamento de gordura e a síntese protéica e inibe a gliconeogênese e a glicogenólise. Quando ocorre a resistência à insulina, os segundos mensageiros e a cascata de ações que deveria ser ativada pela insulina ao entrar em contato com as células não funcionam como deveriam. Então, a insulina sanguínea não exerce sua função efetivamente.

A RI se dá, primeiramente, pelo mecanismo de feedback, pois quando há ácidos graxos e glicose em excesso dentro da célula, como nos casos de obesidade, menor quantidade deste mensageiro é produzido. Assim se justifica a predisposição de indivíduos obesos a desenvolverem DM2.

Para responder à RI, o pâncreas tende a aumentar a produção de insulina. No entanto, o corpo não consegue manter a síntese sobressalente de modo perene, pois as células  $\beta$  tornam-se progressivamente disfuncionais e podem até sofrer apoptose devido ao estresse oxidativo da superprodução. Assim, a produção de insulina torna-se insuficiente para controlar a hiperglicemia.

Existem ainda as citocinas, que são proteínas que atuam inibindo os efeitos da insulina. Os adipócitos as produzem proporcionalmente ao seu tamanho. Assim, quanto maior o sobrepeso, maior a produção de citocinas. As mais conhecidas são o TNF-alfa, a IL-1, a IL-6, a leptina e a resistina<sup>2</sup>.

Elas agem na resposta do sistema imune e promovem respostas inflamatórias, cujos efeitos são catabólicos, contrários aos efeitos da insulina. Isso faz com que o tecido adiposo venha quebrar o triacilglicerol em ácidos graxos e glicerol e lançá-los na corrente sanguínea, enquanto o fígado transforma glicogênio em glicose e produz mais glicose pela gliconeogênese. Todos estes fatores contribuem para elevar a glicemia plasmática e os níveis das lipoproteínas, gerando os efeitos do diabetes.

Por isso, o DM2 é o tipo de diabetes caracterizado por acometer os adultos, geralmente acima dos 30 anos, e obesos. Tanto a idade quanto o sobrepeso são fatores que contribuem para a RI e para a produção de citocinas, que, com o tempo, levará à menor produção de insulina e conseqüentemente ao diabetes tipo 2.



## B. O tratamento do DM2

Não há cura do DM2 por tratamentos convencionais, e os cuidados médicos deve ser direcionados em evitar ou amenizar os problemas relacionados, como doenças cardiovasculares, a longo ou curto prazo. Embora seja conhecido como não insulino-dependente, já não se deve usar esse termo para se referir ao DM2, mas sim “diabetes tardio”, pois pode ser necessário o uso de insulina em certo estágio da doença.

Apesar de existirem diretrizes que orientam qual conduta tomar nos casos de diabetes, a própria Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) recomenda que, na decisão por um determinado tratamento, devem-se observar características e preferências individuais dos pacientes, aspectos motivacionais, risco de hipoglicemia, duração da doença, expectativa de vida, complicações micro e macrovasculares e aspectos culturais, econômicos e sociais<sup>4</sup>.

Muitas vezes, várias condutas são iniciadas simultaneamente, porém, sugere-se a prevenção por meio da dieta e de exercícios físicos, proporcionando uma rotina que resulte na perda de peso. Os exercícios físicos, além de auxiliar na perda de peso, reduzem a glicemia ao aumentar a sensibilidade das células à insulina e permitir a entrada de glicose nos músculos, melhoram o perfil lipídico e a ajudam na estabilização da pressão arterial. Quando estes não são mais suficientes para manter a glicemia nos níveis aceitáveis, recorre-se ao tratamento medicamentoso e/ou uso da insulina.

A SBD orienta ao médico tomar uma conduta inicial baseada nos sintomas apresentados pelo paciente, na glicemia de jejum e nos níveis de hemoglobina glicada (Hb A1C). O tratamento deve ser reformulado mensalmente, de acordo com as respostas do indivíduo. A insulinização é recomendada quando, na terceira etapa do processo, isto é, a terceira vez em que se vai ajustar a terapêutica, o paciente ainda não tiver atingido as metas determinadas pela SBD (Tabela 1).

O tratamento com insulina só é utilizado como conduta inicial em pessoas com DM2 quando o paciente apresentar manifestações sintomáticas graves, como glicemia >300mg/dL, perda de peso significativa ou outros sintomas graves (sede, poliúria, cetonemia), além da Hb A1C > 9,0%<sup>10</sup>. Também é indicada temporariamente durante a gravidez e em doenças agudas, como septicemia, infarto agudo do miocárdio ou coma hiperosmolar, além de disfunção renal grave<sup>4</sup>.

## C. Tipos de insulina e formas de insulinização para o portador de DM2

A insulina usada no tratamento é produzida por bactérias pela tecnologia do DNA recombinante, o que tem evitado rejeições dos organismos a ela, como poderia ocorrer em caso de insulina retirada de animais. Ela é injetada diretamente no tecido subcutâneo, pois sua ingestão oral pode ser ineficaz, já que as enzimas digestivas e a acidez estomacal interferem em sua eficácia.

Existem alguns tipos de insulina que conseguem mimetizar a produção feita pelo pâncreas. Fisiologicamente, há uma produção contínua de insulina durante todo o dia em níveis muito baixos, chamada de insulina basal. Quando o indivíduo se alimenta, é secretado o “bolus”, uma quantidade maior de insulina para evitar a hiperglicemia que ocorreria após as refeições. As injeções de insulina tentam conseguir esse mesmo efeito. Para isso, existem tipos que possuem ação lenta e prolongada, sem picos, a qual é injetada somente uma vez ao dia, servindo como a insulina basal. Há também as insulinas de ação rápida, que são injetadas junto com as refeições, fazendo a ação do “bolus”. Variações dessas, como a insulina intermediária e de ação ultrarrápida, tem ajudado na obtenção de melhores resultados para cada caso de diabetes.

Algumas delas já são comercializadas em pré-mistura, também chamadas bifásicas, o que facilita a aplicação, em especial para aqueles pacientes que não tem muita prática em manusear as seringas e misturar as diversas insulinas, mas possuem hábitos de vida regulares, que permite a utilização desse tipo de hormônio.

A insulino terapia deve ser feita com uma titulação progressiva das doses para favorecer a adaptação do paciente, acompanhar a evolução dos níveis de glicose e Hb A1C e evitar a hipoglicemia. Ela geralmente apresenta um efeito melhor na redução dos níveis de hemoglobina glicada do que os tratamentos não-insulínicos, baseados somente em medicamentos hipoglicemiantes. A glicemia controlada para o nível mais próximo possível da normalidade ajuda a reduzir complicações microvasculares e cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio e doenças coronarianas. A insulinização demonstrou ser a melhor forma para esse controle, reduzindo entre 25% e 45% do risco cardiovascular em pacientes com DM2. Além disso, o uso da insulina consegue manter os mesmos níveis glicêmicos por mais tempo, sugerindo que ela preserva as células  $\beta$  ainda funcionais do pâncreas<sup>6</sup>.

Por conta disso, a insulinização não deve ser vista mais como uma opção a ser escolhida somente “em último caso”, mas já é uma realidade dentre os portadores de DM2.

Dentre as várias opções terapêuticas de insulinização, pode-se optar por seguir algumas etapas, começando com a injeção de uma única dose de insulina intermediária antes de dormir (esquema basal), visando controlar a produção de glicose pelo fígado e reduzir a glicemia de jejum. Posteriormente, adiciona-se uma aplicação de insulina regular na principal refeição do dia (esquema basal-plus), caso a hiperglicemia pós-prandial atinja níveis muito altos. Se



for necessário, duas doses dessa insulina, uma no café da manhã e uma no almoço, podem ajudar a controlar melhor a glicemia após as refeições. Se ainda as metas terapêuticas não tiverem sido atingidas, a insulinização plena (esquema basal-bolus), o mesmo tratamento feito por portadores de diabetes tipo 1, torna-se necessária. Nesse caso, aplica-se uma vez ao dia a insulina de ação lenta e insulina regular ou ultrarrápidas após cada uma das refeições.

O início do tratamento deve associar a insulina com antidiabéticos orais. Estes serão suspensos quando o paciente chegar na insulinização plena, exceto no caso da metformina, que deve continuar a ser administrada em paciente obesos ou com sobrepeso.

Algumas dificuldades ainda são encontradas para a prescrição de insulina no DM2. Estas, podem estar relacionadas com a resistência do profissional em realizar a prescrição, com as dificuldades próprias dos pacientes no que se refere à adesão ao tratamento e pelo fato da insulinização possuir custo alto e o sistema de saúde não oferecer ainda os devidos recursos de suporte<sup>6</sup>.

## Conclusão

O diabetes DM2 é decorrente de uma alteração no metabolismo que se traduz em diminuição na produção de insulina e no quadro de resistência à insulina, afetando uma parcela considerável da população.

São vários os métodos de tratamento do DM2 que incluem o uso de hipoglicemiantes orais, porém, com o decorrer do tempo, as células  $\beta$ , produtoras de insulina, entram em exaustão e há a necessidade da insulino terapia. Apesar dos efeitos colaterais que podem ser ocasionados pelo uso prolongado de insulina, ela contribui para que o paciente consiga manter os parâmetros bioquímicos ideais. Também é fundamental que outros fatores associados que contribuem para o surgimento dessa doença, tais como hipertensão, tabagismo, dislipidemia, sedentarismo e obesidade sejam tratados.

A mudança nos hábitos alimentares e a prática de exercícios físicos controlados e regulares associados aos devidos tratamentos contribuem para reduzir a morbidade pelo DM2 e para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

## Referências

- [1] Champe, Pamela C. **Bioquímica ilustrada**. 3.ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.
- [2] Carvalho, M. H. C.; Colaço A. L.; Fortes Z.B. Citocinas, Disfunção Endotelial e Resistência à Insulina. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** Vol 50, nº 2, abr. 2006
- [3] Oliveira, M. S. **O envelhecimento do pâncreas endócrino: fisiopatologia de diabetes mellitus tipo 2 e a caracterização da incretinopatia com início na senectude**. Campinas, SP: [s.n.], 2013. Orientador Bruno Geloneze Neto. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.
- [4] Sociedade Brasileira de Diabetes. **Conduta Terapêutica no Diabetes Tipo 2: Algoritmo SBD 2014**. São Paulo; mar. 2014.
- [5] McLellan, K. C. P.; Barbalho, S. M.; Cattalini, M.; Lerario, A. C. Diabetes mellitus do tipo 2, síndrome metabólica e modificação no estilo de vida. **Rev. Nutr., Campinas**, 20(5):515-524, set./out., 2007.
- [6] Macedo, G.; Moura, F.; Soriano, E. A.; Ribas, D.F.; Andrada, N. C. Diabetes Mellitus Tipo 2: Insulinização. **Projeto Diretrizes**, 2011.
- [7] Arsa, G.; Lima, L.; Almeida, S. S.; Moreira, S. R.; Campbell, C. S. G.; Simões, H. G. Diabetes Mellitus tipo 2: Aspectos fisiológicos, genéticos e formas de exercício físico para seu controle. **Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum** 2009; 11(1): 103-111.
- [8] Vilar, L. **Endocrinologia Clínica**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999.
- [9] Coronho, V.; Petroianu, A.; Santana, E. M.; Pimenta, L. G. **Tratado de Endocrinologia e Cirurgia Endócrina**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.
- [10] American Diabetes Association. Standards of medical Care in Diabetes - 2014. **Diabetes Care** 2014; 37

**Tabela 1.** Metas laboratoriais para o tratamento do diabetes tipo 2

Parâmetros	Metas Laboratoriais	
	Metas Terapêuticas	Níveis Toleráveis
Hemoglobina Glicada	Em torno de 7% em adultos. Entre 7,5% e 8,5% em idosos, dependendo do estado de saúde.	As metas devem ser individualizadas de acordo com: duração do diabetes; idade/expectativa de vida; comorbidades; doença cardiovascular; complicações microvasculares; hipoglicemia não percebida.
Glicemia de jejum	<100mg/dL	<130mg/dL
Glicemia pré-prandial	<100mg/dL	<130mg/dL
Glicemia pós-prandial	<160mg/dL	<180mg/dL
Pressão Arterial	<140/80mmHg	<150/90mmHg
HDL	>50mg/dL para mulheres. >40mg/dL para homens.	
LDL	<100mg/dL	
Triglicerídeos	<150mg/dL (1.7mmol/L)	



**8<sup>o</sup>**

**FÓRUM** ENSINO • PESQUISA  
EXTENSÃO • GESTÃO

**FEPEG**

UNIVERSIDADE: SABERES E PRÁTICAS INOVADORAS

Trabalhos científicos • Apresentações artísticas  
e culturais • Debates • Minicursos e Palestras

REALIZAÇÃO:

**Unimontes**  
Universidade Estadual de Montes Claros

APOIO:

**FAPEMIG**

**FADENOR**

**24 a 27**  
**setembro**

Campus Universitário Professor Darcy Ribeiro

[www.fepeg.unimontes.br](http://www.fepeg.unimontes.br)

(Adaptado de: American Diabetes Association. Standards of medical Care in Diabetes - 2014. Diabetes Care 2014; 37 (Suppl 1):S14-S80.)