

# Novas Guidelines para o Controlo da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2

J. Sequeira Duarte\*

## Resumo

A diabetes tipo 2 atingiu aspectos epidémicos. As suas consequências a longo prazo traduzem-se em enorme sofrimento do ser humano e em custos económicos. Compreendemos agora que muito da morbilidade associada com as complicações a longo prazo da diabetes, pode ser substancialmente reduzida com intervenções que mantenham os níveis da glicose perto dos valores dos não diabéticos. Embora as novas classes de medicamentos, e as numerosas combinações, tenham demonstrado alcançar glicemias mais baixas, na prática actual do dia-a-dia não conseguimos manter os níveis glicémicos mais adequados, de modo a fornecer ao doente com diabetes, cuidados de saúde optimizados. As guidelines e o algoritmo do tratamento agora apresentados enfatizam a necessidade de se alcançar e manter a normoglicemia. Advoga-se como terapia inicial a intervenção sobre o estilo de vida e a utilização da metformina; a adição rápida de outra medicação e a transição para os novos regimes, quando os objectivos glicémicos alvo não forem conseguidos ou se não se mantiverem sustentados. Estas *guidelines* voltam a defender a adição precoce da terapêutica com insulina nos doentes que não se encontram dentro dos objectivos.

A Associação Americana de Diabetes (ADA) e a Associação Europeia para o Estudo da Diabetes (EASD) criaram recomendações de consenso para o controlo da hiperglicemia na diabetes tipo 2. As novas guidelines fornecem um algoritmo para a iniciação e ajustes da terapia. Foram revistas e aprovadas pelo "Professional Practice Committee" da ADA e por um "ad hoc committee" da EASD (Ulf Smith, Gotenburg, Sweden; Stefano Del Prato, Pisa, Italy; Clifford Bailey, Birmingham U.K.; and Bernard Charbonnel, Nantes, France). Foram publicadas em Agosto 2006.

Na introdução, salientam as características epidémicas da diabetes tipo 2 na última parte do século XX e no início do século XXI. Realçam que se conseguirmos alcançar os objectivos glicémicos especificados, podemos reduzir substancialmente a morbilidade, fazendo do tratamento eficaz da hiperglicemia a maior prioridade. Embora o controlo da hiperglicemia, a alteração metabólica típica associada com a diabetes tipo 2, esteja historicamente no centro do tratamento da diabetes, as terapias dirigidas para as outras doenças associadas, como a dislipidemia, a hipertensão, a hipercoagulabilidade, a obesidade, e a resistência à insulina, foram também um foco principal da pesquisa e da terapia. Manter níveis glicémicos ao nível dos não-diabéticos, tão perto quanto possível, foi demonstrado ter um poderoso impacto benéfico nas complicações relacionadas com a diabetes, incluindo a retinopatia, a nefropatia e a neuropatia. Quer na diabetes tipo 1, quer na tipo 2, as estratégias mais intensivas de trata-

## Abstract

Type 2 diabetes has reached epidemic proportions; its long term consequences represent enormous human suffering and costs. It is now known that much of the morbidity associated with the long term complications of diabetes may be substantially reduced by interventions that can maintain the levels of glycaemia close to those of non diabetics. Although the new classes of drugs, including the numerous combinations, have demonstrated that they can offer a better glycaemic control, in the actual daily practice it is difficult to maintain adequate glycaemia levels, offering the diabetic patient optimized care. These guidelines emphasize the need to obtain and maintain normoglycemia. They advocate as initial therapy lifestyle changes and metformin, with rapid association of other drugs and transition to other regimens if the target levels of glycaemia are not reached or maintained. They also defend again the early institution of insulin therapy when patients can't reach the therapeutic goals.

mento demonstraram reduzir as complicações do mesmo modo. Há numerosos trabalhos de revisão sobre o assunto mas faltam orientações sobre as intervenções mais adequadas para os doentes em concreto.

No processo para se escreverem estas *guidelines* e encontrar-se o algoritmo da terapêutica, consideraram-se os ensaios clínicos utilizando diferentes terapêuticas, a experiência e o juízo clínico dos autores. Estes lamentam a falta de qualidade dos ensaios clínicos para comparar diferentes regimes terapêuticos.

Os objectivos do controlo glicémico foram definidos, ponderando os resultados dos principais ensaios clínicos. Algumas das recomendações correntes já registavam a necessidade de manter níveis de glicose perto dos valores dos não-diabéticos. O objectivo glicémico mais recente recomendado pelo ADA é "em geral" um nível de hemoglobina A1C menor que 7%, ou "como perto do normal (< 6%), quando possível, sem hipoglicemia significativa. A opinião do consenso é que um nível de hemoglobina A1C de 7% ou mais elevado deve servir como uma chamada à acção i.e. necessidade de começar ou modificar a terapêutica numa tentativa para conseguir um nível de hemoglobina A1C tão perto quanto possível dos valores dos não-diabéticos.

O princípio para escolher um agente anti-hiperglicémico específico é baseado na sua eficácia em baixar a glicose. Também são ponderados os efeitos extra-glicémicos que podem reduzir as complicações; os perfis de segurança; a tolerância; e o custo a longo prazo. As *guidelines* anotam as insuficientes evidências para recomendar uma específica

\* Tradução e adaptação

classe de agentes anti-hiperglicémicos ou as vantagens de uma combinação de medicamentos sobre outra, no que diz respeito à eficácia e a complicações. Consequentemente, ao seleccionarmos uma intervenção particular devemos em princípio ponderar a sua capacidade em atingir e manter os adequados objectivos glicémicos. Os efeitos específicos de determinadas terapias em factores de risco da doença cardiovascular, tais como a hipertensão ou a dislipidemia, foram considerados também importantes. (Quadro I).

As intervenções específicas recomendados são: um diagnóstico precoce para um melhor controlo a longo prazo, limitações calóricas e dietéticas para perda de peso, e correcção do estilos de vida sedentários. Por vezes é só "teórica", mas uma perda eficaz do peso, com seus benefícios pleiotrópicos, a sua segurança e o baixo custo, deve ser de todos os meios o mais custo-efectivo para controlar a diabetes. Deveria ser conseguida e mantida a longo prazo. Entretanto, o sucesso a longo prazo dos programas do estilo de vida é limitado e para manter os objectivos glicémicos nos doentes

tivos. As terapêuticas mais antigas para a diabetes tipo 2, incluem intervenções dirigidas ao estilo de vida, a insulina, as sulfonilureias, e a metformina. O desenvolvimento de novas classes de medicamentos anti-hiperglicémicos, isolados ou em combinação, aumentou as opções do tratamento mas aumentou a incerteza a respeito dos meios mais apropriados para o tratamento.

O algoritmo inclui as seguintes fases na terapêutica:

- Etapa 1 (inicial): Baseia-se na mudança do estilo de vida, na diminuição do peso e no aumento da actividade física. Esta intervenção é de baixo custo e fornece muitos benefícios mas falha para a maioria dos doentes ao longo do primeiro ano. O uso da metformina é recomendado pois tem pouco efeito no peso e é pouco dispendiosa. Tem efeitos adversos gastrointestinais e está raramente associada a acidose láctica
- Etapa 2 (terapia adicional): Inclui a insulina, que não tem nenhum limite na dose, é pouco dispendiosa, e melhora o perfil dos lípidos. Entretanto, requer injecções, monitori-

Quadro I – (Adaptado de Ref.1)

PREVENÇÃO SECUNDÁRIA			
Intervenções	Redução esperada da A1C (%)	Vantagens	Desvantagens
<b>1º Passo: terapia adicional</b>			
Reduzir o peso e o sedentarismo	1-2	Barato, muitos benefícios	Falha na maioria, no 1º ano
Metformina	1.5	O peso mantém-se, barata	Efeitos GI, acidose láctica raramente
<b>2º Passo: terapia adicional</b>			
Insulina	1.5-2.5	Sem limite de dose, barata, melhora o perfil lipídico	Injectável, vigilância das hipoglicemias, aumento de peso
Sulfonilureias	1.5	Baratas	Aumento de peso, hipoglicemias
TZDs	0.5-1.4	Melhoram o perfil lipídico	Retenção hídrica, aumento de peso, caras
<b>Outros fármacos</b>			
Inibidores da Glucosidase	0.5-0.8	O peso mantém-se	Efeitos GI frequentes, três doses/dia, caros
Exenatide	0.5-1.0	Perda de peso	Injectável, efeitos GI frequentes, caro, pouca experiência
Glinidas	1-1.5	Ação curta	Três doses/dia, caras
Pramlintida	0.5-1.0	Perda de peso	Injectável, três doses /dia, efeitos GI, frequentes, caro, pouca experiência

com diabetes tipo 2 obriga a que uma grande maioria dos doentes necessite de medicamentos no decurso da sua doença.

O início e o ajuste da terapêutica faz-se (excepto nas situações de descompensação aguda) em ambulatório. O doente tem que receber educação para prevenir e tratar as hipoglicemias e ajustar a medicação para atingir os objectivos glicémicos. A autovigilância da glicémica capilar deve alcançar valores em jejum e pré-prandiais de 70 a 130mg/dl. Se estes valores não são atingidos ou se os valores da Hb A1c permanecem elevados as glicemias pós prandiais 90 a 120 min depois das refeições podem ser pesquisadas. Devem estar abaixo dos 180 mg/dl.

No que respeita à medicação, o algoritmo do tratamento enfatiza a terapia inicial com intervenção no estilo de vida e a utilização de metformina; a adição rápida de outras medicações, a transição para os novos regimes quando os objectivos glicémicos não forem conseguidos ou mantidos de modo sustentado; e a adição precoce da terapêutica com insulina nos doentes que não se encontram nestes objec-

ção das glicemias capilares e pode ser associada com aumento das hipoglicemias e do peso. As sulfonilureias são pouco dispendiosas mas podem resultar em hipoglicemias e aumento do peso. Entretanto, as hipoglicemias graves são relativamente raras na terapia com sulfonilureias. Os agentes de longa acção, tais como a cloropropamida, glibenclamida, e a glipizida GITS, são as mais prováveis como causa de hipoglicemia em relação à glipizida, o glimepiride, e a gliclazide. As tiazolidinedionas melhoram o perfil lipídico mas são caras e podem causar retenção hídrica e ganho de peso.

- Etapa 3 (novas terapias): Quando a 2ª medicação não está a resultar e a Hb A1c está próxima de 8% pode-se ponderar a adição de um 3º anti-hiperglicémico ou introduzir ou intensificar a insulino-terapia. Os outros fármacos: os inibidores da alfa-glucosidase são neutros quanto ao peso do doente, mas têm efeitos adversos gastrointestinais frequentes, requerem 3 tomas diárias e são caros. O exenatide causa perda de peso, mas tem as desvantagens de ser injectável, ter frequentes efeitos adversos gastrointesti-

nais, custo elevado, e haver, ainda, pouca experiência na prática clínica.

- A fundamentação para a selecção de uma determinada associação de fármacos anti-hiperglicémicos baseia-se no seu mecanismo de acção principal, na eficácia e na tolerabilidade. Alguns dos mecanismos de acção principais, dos medicamentos usados actualmente tratar a hiperglicemia incluem:

- Metformina: reduz a produção hepática da glicose;
- Sulfonilureias: aumenta a secreção de insulina;
- Inibidores da alfa-glucosidase: reduzem a digestão dos polissacáridos no intestino delgado proximal; os eventos adversos gastrointestinais levaram a uma descontinuação do tratamento em 25% a 45% dos doentes dos estudos.

Tiazolidinedionas: aumentam a sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina.

As *guidelines* mencionam ainda outros fármacos ainda não disponíveis em Portugal: o exenatide: estimula a secreção de insulina, reduz a motilidade gástrica e provoca eventos adversos gastrointestinais em 30% a 45% dos pacientes.

O pramlintide: é um agonista da amilina que inibe a produção do glucagon; aproximadamente 30% de doentes tratados têm náuseas.

Os autores destas recomendações focalizam as melhores práticas dos tratamentos para a hiperglicemia baseados nas características destas medicações.

Para terminar há algumas considerações especiais relativas a aspectos particulares. Nas situações de diabetes descontrolada com hipercatabolismo (glicemias em jejum > 250 mg/dl ou qualquer valor >300 mg/dl, Hb A1c >10% , ou a presença de cetonúria, ou sintomas de poliúria, polidipsia, e perda de peso) a insulino-terapia e as mudanças do estilo de vida são a 1ª escolha. Alguns destes doentes terão diabetes tipo 1 outros serão tipo 2 com grande insulinopenia.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hiperglicemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for te initiation and adjustment of terapia: a consensus statement from te American Diabetes Association and the European Association for te Studia of Diabetes. Diabetes Care. 2006 Aug;29(8):1963-72

