

Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 – Versão Resumida

SPD National Guidelines for the Treatment of Hiperglicemia in Type 2 Diabetes – Abridged Version

R. Duarte, J. Silva Nunes, J. Dores, E. Rodrigues, J. F. Raposo, D. Carvalho, P. C. Melo, J. Sequeira Duarte, C. Simões Pereira, J. L. Medina, pelo Grupo de Trabalho para as Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2.

Grupo de Trabalho para as Recomendações Nacionais da SPD sobre a Terapêutica da Diabetes Tipo 2: Almeida Ruas, Álvaro Coelho, Ana Agapito, Augusto Duarte, Bragança Parreira, Carla Baptista, Carlos Godinho, Carlos Ripado, Carlos Simões Pereira, Celestino Neves, Davide Carvalho, Elisabete Rodrigues, Francisco Carrilho, Helena Cardoso, Isabel Correia, J. Jácome de Castro, João Filipe Raposo, João Sequeira Duarte, Jorge Caldeira, Jorge Dores, José Luis Medina, José Silva Nunes, Luis Gardete Correia, Luis Santiago, Manuela Carvalheiro, Mariana Monteiro, Paula Freitas, Pedro Carneiro de Melo, Rui César, Rui Duarte, Sara Pinto, Silvestre Abreu.

> INTRODUÇÃO

O aumento crescente na prevalência da diabetes tipo 2, a dificuldade progressiva do seu controlo com a terapêutica farmacológica disponível, aliada ao aparecimento na última década de novos antidiabéticos orais com diferentes mecanismos de ação, justificam uma adequada orientação técnica sobre a sequência de introdução de cada grupo terapêutico.

A Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD), como sociedade científica de referência nacional na área da Diabetologia tem tido esta preocupação já evidenciada há alguns anos com a publicação do algoritmo terapêutico [*Recomendações da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia e Factores de Risco na Diabetes Tipo 2. Revista Portuguesa de Diabetes. 2007; 2(4) Suppl: 5-18*]. Esta publicação emergiu do amplo debate entre os sócios e tempo suficiente de escrutínio de opiniões por escrito e teve como base as recomendações da EASD/ADA e as da IDF [*Recomendações da "International Diabetes Federation" (IDF) para o Tratamento da Hiperglicemia Pós-prandial*] publicadas pouco tempo antes.

Recentemente (2012) foi publicada a Declaração de Posição (*Position Statement*) para o tratamento da Diabetes tipo 2, elaborada e discutida por peritos da ADA (*American Diabetes Association*) e da EASD (*European Association for the Study of Diabetes*). A publicação desta posição resulta de quase 2 anos de reflexão sobre o tratamento deste tipo de diabetes, a mais prevalente, e

estão centradas na pessoa com diabetes. Foram discutidas e avaliadas por vários especialistas de muitos países e continentes, com a preocupação de criar um plano para reduzir o estado glicémico inadequado, bem como fornecer um plano de tratamento consistente, que sirva o propósito de orientar profissionais não familiarizados com a diabetes, isto é, não especialistas, demonstrando grande exemplo de solidariedade científica de cada uma das instituições.

A nova *declaração de posição* da ADA/EASD, tem sido «aceite de uma maneira global e quase entusiástica» e estabelece o princípio da individualização terapêutica tendo por base critérios clínicos mas, também, pessoais e socioeconómicos.

Esta declaração de posição que se baseia na Medicina fundamentada nas necessidades individuais, defende que o doente deve participar na decisão terapêutica. Este conceito inovador na elaboração deste tipo de recomendações é um sinal de maturidade e modernidade civilizacional. A participação da pessoa com doença crónica na decisão informada da sua terapêutica é um direito de cidadania e tem como princípio o conceito de «*Empowerment*» pretendendo, com isso, facilitar a adesão à terapêutica. A não adesão é, muito frequentemente, causa de muitos insucessos nos objetivos clínicos e de fracos ganhos em saúde na doença crónica, em particular, sempre que a terapêutica medicamentosa possa ser múltipla com vários fármacos ou diferentes dosagens.

À luz destas Recomendações, a correção do estilo de vida deve ser promovida ao longo de toda a evolução da doença assim como a educação da pessoa com diabetes. Particular atenção na decisão clínica deve ser dada aos idosos, pessoas com multimorbilidades, como a doença cardiovascular e doença renal crónica e aos obesos.

Está preconizado que, na esmagadora maioria dos casos, a metformina deve ser administrada *ab initio*. Este é, aliás, um consenso generalizado em todas as diretrizes. Nas situações de intolerância ou contra-indicação à metformina, devem equacionar-se outras alternativas terapêuticas.

Na realidade, não é possível criar recomendações verdadeiramente consensuais sobre as opções de tratamento após a metformina em monoterapia. Estas Recomendações não estabelecem uma ordem de prescrição, devido à falta de evidência científica de estudos comparativos que demonstrem, de modo claro, a eficácia ou a eficiência de um antidiabético oral em detrimento de outro.

Na diabetes tipo 2 (atendendo ao perfil diversificado dos doentes) não é possível estabelecer recomendações com base em normas técnico-administrativas e algoritmos rígidos.

Assim, as propostas apresentadas são muito flexíveis em termos de terapêuticas de segunda linha, após a metformina.

Estas recomendações, que se destinam, sobretudo, a não especialistas na área da diabetes, são acompanhadas de um resumo sintético e claro das indicações de cada fármaco, seus efeitos e benefícios.

Os estudos que compararam os benefícios da terapêutica intensiva *versus* terapêutica convencional, revelam resultados controversos e sugerem, inclusivamente, a necessidade de individualizar os objetivos metabólicos. Não se deve procurar atingir uma HbA1c de 6,5% ou de 7% de modo generalizado, porque o risco da terapêutica em alguns doentes ultrapassa os benefícios do bom controlo metabólico, nomeadamente, nos idosos, com patologia cardiovascular estabelecida ou com outras comorbilidades.

Os objetivos metabólicos e a terapêutica devem ser adequados a uma série de circunstâncias: idade do doente, tempo de duração da doença, existência ou não de complicações (cardiovasculares, risco de hipoglicemias) e aspetos económicos. Esta posição da ADA/EASD reforça, no entanto, a necessidade de intensificar a terapêutica, caso os objetivos metabólicos (individualizados para cada doente) não sejam alcançados.

Esta declaração de posição da ADA/EASD, após ampla discussão entre um grupo de profissionais que tratam pessoas com diabetes, constitui a base das Recomenda-

ções Nacionais da Sociedade Portuguesa de Diabetologia. A grande vantagem destas Recomendações é o seu carácter didático, ou seja, não inibem a prescrição e, adicionalmente, auxiliam o clínico a prescrever o medicamento certo ao doente certo.

A versão resumida das Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 que aqui se apresenta pretende ser um auxiliar esclarecido para a prática clínica.

Todas as figuras, quadros, citações e referências bibliográficas encontram-se no texto original das Recomendações Nacionais da SPD baseadas na Declaração de Posição conjunta da EASD/ADA. As exceções incluídas nesta versão resumida, encontram-se referenciadas no texto.

PONTOS-CHAVE na Terapêutica da Diabetes tipo 2

1. Os alvos glicémicos e as opções terapêuticas para os atingir devem ser determinados de forma individualizada.
2. O plano alimentar, a atividade física e a educação terapêutica da pessoa com diabetes continuam a ser os alicerces de todos os programas de tratamento da diabetes tipo 2.
3. Na ausência de contra-indicações, a metformina constitui o fármaco de 1ª linha.
4. Caso a terapêutica com metformina isolada não seja suficiente para obter o controlo metabólico desejado, o suporte científico, para uma escolha preferencial da terapêutica a seguir, é limitado. A associação com 1-2 agentes orais ou injetáveis é considerada razoável, com o objetivo de proporcionar melhor controlo glicémico com menos efeitos secundários.
5. Muitos dos doentes irão necessitar de terapêutica com insulina isoladamente ou em associação com outros agentes para manter o controlo glicémico adequado.
6. Sempre que possível, todas as decisões terapêuticas, deverão ser tomadas conjuntamente com o doente, focando as suas preferências, necessidades e valores.
7. A redução abrangente do risco cardiovascular deverá constituir um foco principal da abordagem terapêutica pelo que a redução da HbA1c *per se* não constitui o objetivo final.

Representação gráfica dos elementos necessários à tomada de decisão usados para determinar os esforços apropriados para atingir alvos glicémicos.

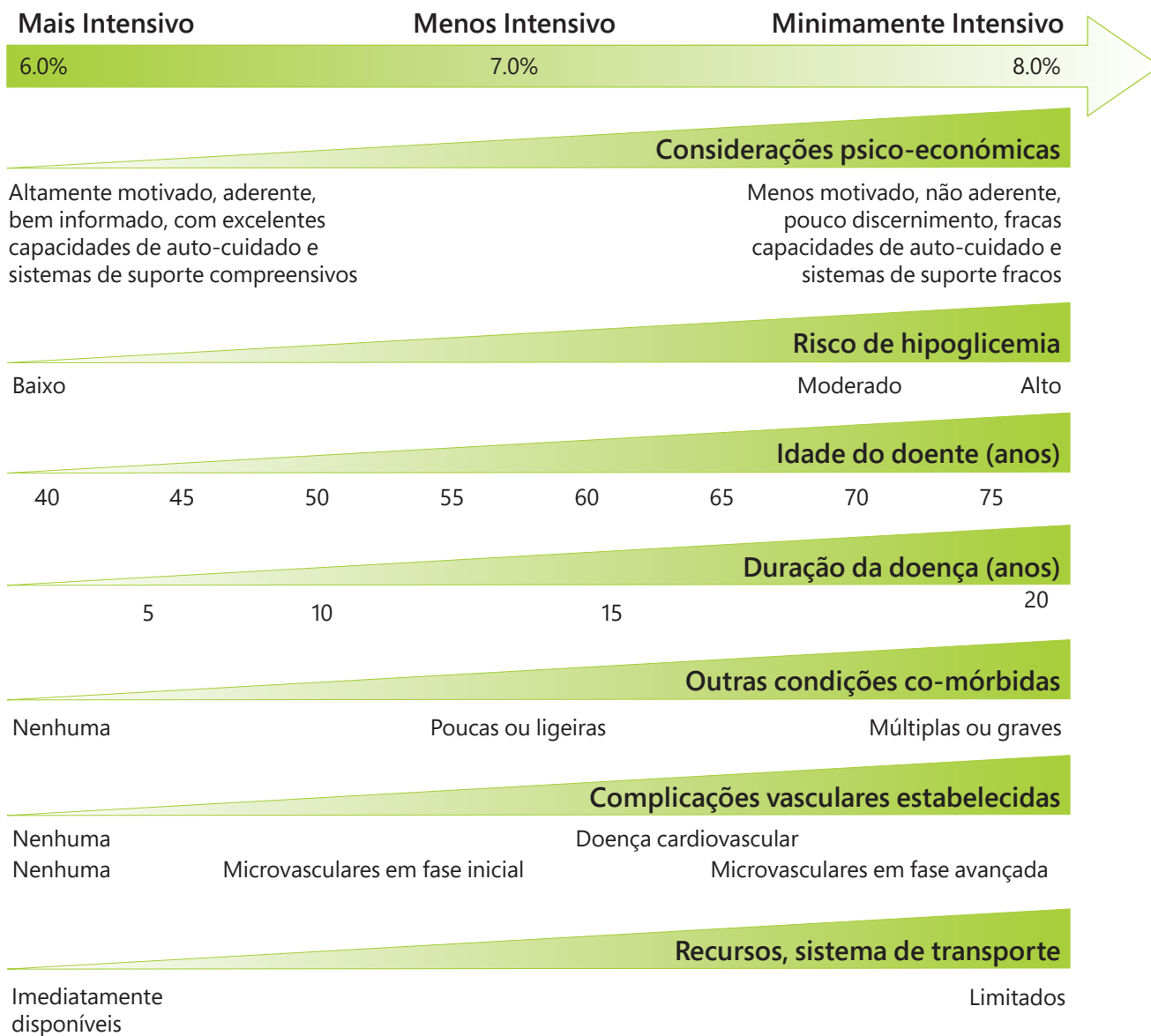
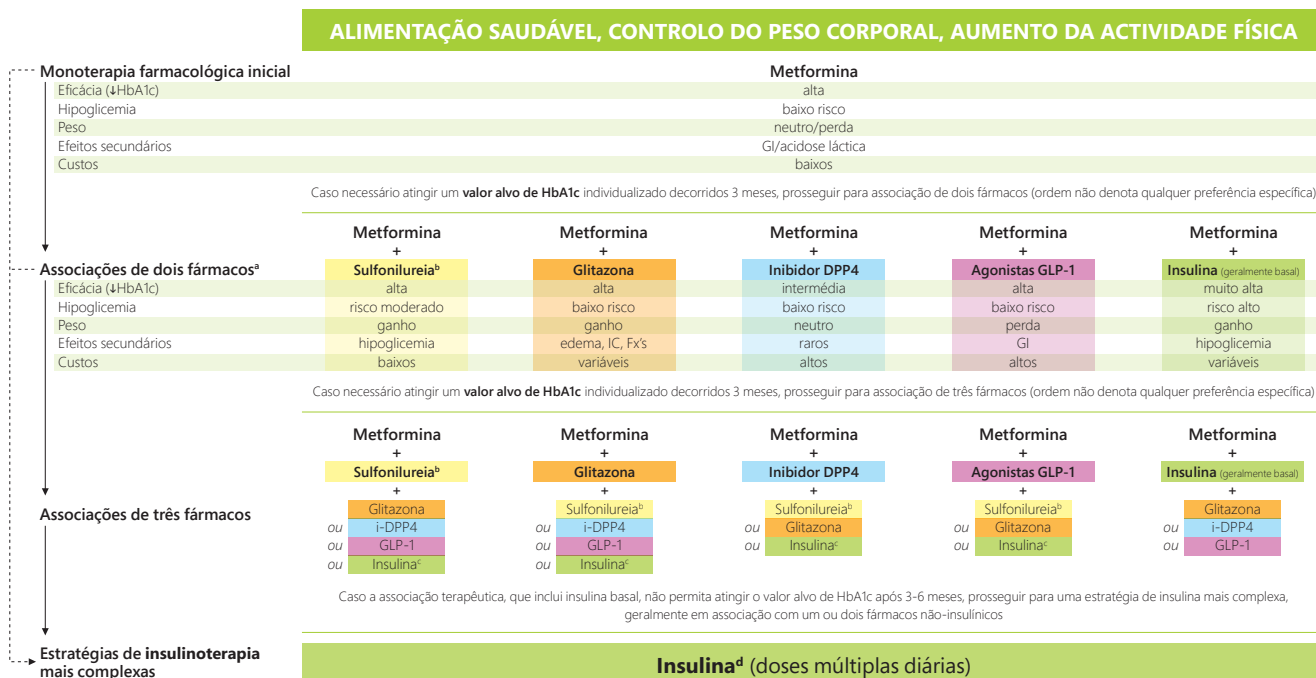


Figura 1 - Representação gráfica dos elementos necessários à tomada de decisão usados para determinar os esforços apropriados para atingir alvos glicémicos. As zonas de maior preocupação relativamente a domínios específicos encontram-se representadas pela posição na rampa. Consequentemente, as características/problemas com tendência para a esquerda justificam esforços mais rigorosos para reduzir a HbA1c, enquanto as da direita são compatíveis com esforços menos rigorosos. Sempre que possível, estas decisões deverão ser tomadas em conjunto com o doente, refletindo assim as suas preferências, necessidades e valores. Esta "escala" não foi desenvolvida para uma aplicação rígida mas sim como um guia generalizado para ajudar às decisões clínicas. Adaptado de Ismail-Beigi e col. [20].

Terapêutica Antidiabética na Diabetes Tipo 2: Recomendações Gerais. Do topo até ao fundo da figura, seqüências potenciais de terapêutica antidiabética.



Legenda: i-DPP4 - inibidor da DPP-4; Fx - fraturas ósseas; GI - gastrointestinal; GLP-1 - agonista dos receptores da GLP-1; IC - insuficiência cardíaca. **a)** Ponderar o início neste estadio em doentes com HbA1c muito elevada (por exemplo, >9%). **b)** Ponderar o uso de secretagogos de ação rápida, não-sulfonilureia (meglitinidas) em doentes com horários irregulares de refeições ou que desenvolvam hipoglicemia pós-prandial tardia com sulfonilureias. **c)** Ver Quadro 1 para mais efeitos adversos e riscos potenciais, na coluna "Desvantagens". **d)** Geralmente uma insulina basal (NPH, glargina, detemir) em associação com agentes não-insulínicos. **e)** Certos agentes não-insulínicos poderão ser continuados com insulina (ver texto). Consultar a Figura 3 para mais pormenores sobre os regimes. Ponderar o início neste estadio caso o doente apresente hiperglicemia grave (>16,7-19,4 mmol/l [->300-350 mg/dL]; HbA1c >10,0-12,0%) com ou sem características catabólicas (perda de peso, cetose, etc.).

Figura 2 - Na maioria dos doentes, iniciar com alterações do estilo de vida; a metformina em monoterapia pode ser iniciada em simultâneo, ou algum tempo após o diagnóstico, (exceto quando haja contra-indicações explícitas). Caso o valor alvo de HbA1c não seja atingido decorridos 3 meses, ponderar uma de cinco opções de tratamento associado à metformina: sulfonilureia, glitazona, inibidor da DPP-4, agonista dos receptores do GLP-1, ou insulina basal. (A ordem do quadro é determinada pela sua introdução histórica e via de administração e não denota qualquer preferência específica). A escolha é fundamentada nas características do doente e do fármaco, com o objetivo fundamental de melhorar o controlo da glicemia e minimizar os efeitos secundários. A decisão partilhada com o doente poderá ajudar na seleção das opções terapêuticas. A figura indica fármacos frequentemente utilizados nos EUA e/ou Europa. Os secretagogos de ação rápida (meglitinidas) podem ser utilizados como substitutos das sulfonilureias. Poderão ser utilizados outros fármacos não indicados (inibidores das α-glicosidases, colesevelam, agonistas da dopamina, pramlintida) quando disponíveis em doentes selecionados, embora estes apresentem eficácia reduzida e/ou efeitos secundários limitantes.

Nota: Para uma melhor visualização do quadro, encontra-se na página 17 uma versão ampliada.

Terapêutica Antidiabética na Diabetes Tipo 2: Recomendações Gerais - Situações especiais -

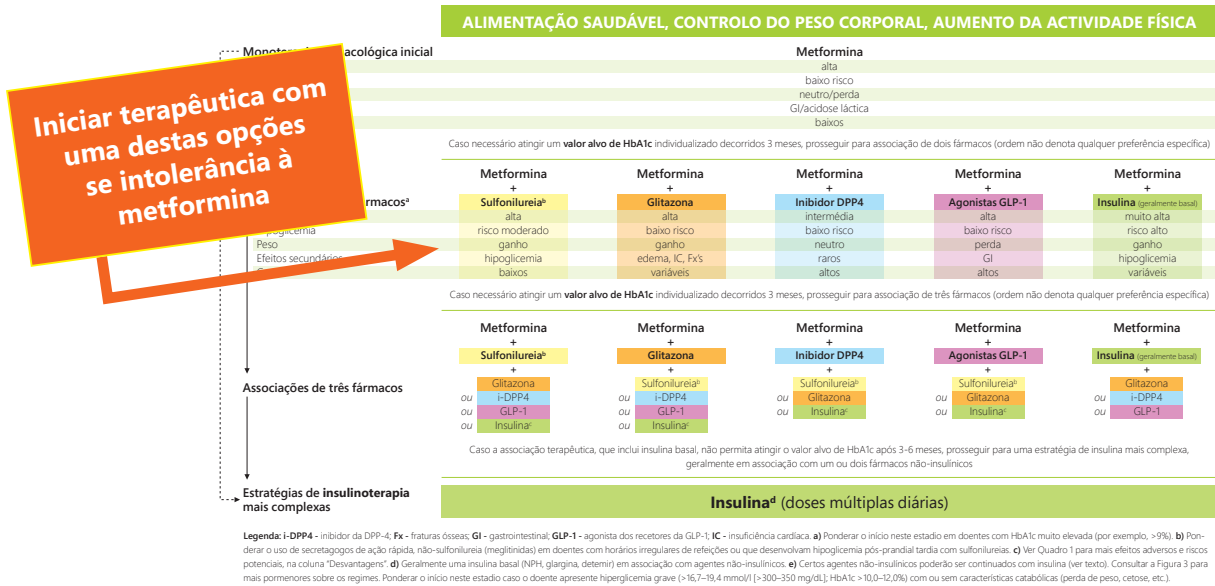


Figura 3 - Nos doentes com intolerância ou contra-indicação para tratamento com metformina, seleciona-se um fármaco inicial das outras classes indicadas e prossegue-se o tratamento em conformidade. Nestas circunstâncias, embora os ensaios publicados sejam geralmente escassos, é razoável ponderar associações de três fármacos que não incluam a metformina.



Figura 4 - Os doentes com uma HbA1c basal elevada (por exemplo, >9,0%) apresentam uma probabilidade reduzida de atingir um valor alvo próximo do objetivo pretendido com a monoterapia. Poderá ser assim justificável iniciar o tratamento diretamente com uma associação de dois agentes não-insulínicos ou com a própria insulina, nestas circunstâncias. A insulina deverá ser mais eficaz que a maioria dos agentes como terapêutica de terceira linha, em especial quando a HbA1c é muito elevada (por exemplo, > 9,0%), pelo que deverá ser considerada nestes casos. Se o descontrolo metabólico for ainda mais pronunciado, caso o doente apresente sintomas de hiperglicemia significativos e/ou hiperglicemia marcada (por exemplo, >16,7 – 19,4 mmol/l [$>300-350$ mg/dl]) ou HbA1c (por exemplo >10,0 – 12,0%), a insulino terapia deverá ser ponderada desde o início. O regime terapêutico deverá incluir uma insulina basal antes de passar a estratégias mais complexas de administração de insulina (Figura 5). A linha com setas pontilhadas no lado esquerdo da figura denota a opção de uma progressão mais rápida, de uma associação terapêutica de dois fármacos diretamente para doses múltiplas diárias de insulina, nos doentes com hiperglicemia grave (por exemplo, HbA1c >10-12%).

Quadro I - Propriedades dos agentes antidiabéticos presentemente disponíveis que poderão orientar as escolhas terapêuticas em doentes específicos com diabetes *mellitus* tipo 2.

Classe	Composto(s)	Mecanismo celular	Ações fisiológicas primárias	Vantagens	Desvantagens	Custos
Biguanidas	· Metformina	Ativa a AMP-cinase	· ↓ Produção hepática de glicose · Sensibilidade periférica à ação da insulina	· Ampla experiência · Sem ganho ponderal · Sem hipoglicemia · Provavelmente ↓ eventos C (UKPDS)	· Efeitos secundários gastrointestinais (diarreia, cólicas abdominais) · Risco de acidose láctica (raro) · Défice de Vitamina B12 · Contraindicações: IRC, acidose, hipoxia, desidratação, falência de órgão	Reduzidos Genéricos disponíveis
Sulfonilureias	2a geração · Gliburida/glibenclamida · Glipizida · Gliclazidab · Glimperidina	Encerram os canais de K _{ATP} nas membranas plasmáticas das células β	· ↑ Secreção de insulina	· Ampla experiência · ↓ Risco microvascular (UKPDS)	· Hipoglicemia · Ganho ponderal · Diminui o pré-condicionamento isquémico do miocárdio? · Durabilidade do efeito reduzida	Reduzidos Genéricos disponíveis
Meglitinidas (glinidas)	· Nateglinida	Encerra os canais de K _{ATP} nas membranas plasmáticas das células β	· ↑ Secreção de insulina	· ↓ Picos pós-prandiais da glicose · Flexibilidade da dosagem	· Hipoglicemia · Ganho ponderal · Diminui o pré-condicionamento isquémico do miocárdio? · Necessidade de regime posológico frequente	Elevados
Tiazolidinedionas (glitazonas)	· Pioglitazona	Ativa o fator de transcrição nuclear PPAR-γ	· ↑ Sensibilidade da insulina	· Sem hipoglicemia · Durabilidade · ↑ C-HDL · ↓ Triglicéridos · ? ↓ Eventos CV (ProACTIVE) · Reduz esteatose hepática	· Ganho ponderal · Edema/insuficiência cardíaca · Fraturas ósseas · ↑ Carcinoma da bexiga?	Variáveis Genéricos disponíveis
Inibidores das α-Glucosidases intestinais	· Acarbose	Inibe as α-glicosidases intestinais	· Retarda a digestão/absorção intestinal dos hidratos de carbono	· Sem hipoglicemia · ↓ Picos pós-prandiais da glicose · ↓ Eventos CV? (STOP-NIDDM) · Não-sistémico	· De eficácia geralmente modesta sobre a HbA1c · Efeitos secundários gastrointestinais (flatulência, diarreia) · Esquema de administração frequente	Variáveis Genéricos disponíveis
Inibidores da DPP-4	· Sitagliptina · Vildagliptina · Saxagliptina · Linagliptina	Inibem a atividade da DPP-4, aumentando as concentrações pós-prandiais das incretinas ativas (GLP-1, GIP)	· ↑ Secreção da insulina (dependente da glicose) · ↓ Secreção de glucagon (dependente da glicose)	· Sem hipoglicemia · Bem tolerado	· De eficácia geralmente moderada sobre a HbA1c · Urticária/angioedema (raros) · Pancreatite?	Elevados
Agonistas dos receptores da GLP-1 ^a	· Exenatido · Exenatido de libertação prolongada · Liraglutido	Ativam os receptores da GLP-1	· ↑ Secreção da insulina (dependente da glicose) · ↓ Secreção do glucagon (dependente da glicose) · Atrasa o esvaziamento gástrico · ↑ Saciedade	· Sem hipoglicemia · Redução de peso · Potencial para melhoria da massa/função das células β? · Ações protectoras a nível cardiovascular?	· Efeitos secundários gastrointestinais (náuseas/vómitos) · Pancreatite aguda? · Hiperplasia das células C tiroideias/carcinoma medular da tiroide em animais · Injetável · <u>Requer</u> formação	Elevados
Insulinas	Humana: · Regular · Isofânica ou NPH Análogos: · Lispro · Aspártica · Glulisina · Glargina · Detemir · Pré-misturada (diversos tipos)	Ativam os receptores da insulina	· ↑ Utilização da glicose · ↓ Produção hepática da glicose	· Universalmente eficaz · Eficácia teoricamente ilimitada · ↓ Risco microvascular (UKPDS)	· Hipoglicemia · Ganho ponderal · Efeitos mitogénicos? · Injetável · Requer formação · "Estigma" (para os doentes)	Variáveis ^b

a) A aguardar aprovação (complicação) do Infarmed. b) Depende do tipo (análogos ou insulina humana) e dosagem.

IRC - insuficiência renal crónica; CV - cardiovascular; DPP-4 - dipeptidil peptidase 4; GIP - péptido insulínico dependente da glicose; GLP-1 - péptido 1 glucagon-like; C-HDL - colesterol das HDL; C-LDL - colesterol das LDL; PPAR - recetor ativado pelo proliferador dos peroxissomas; ProACTIVE - Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events⁽⁶⁰⁾; STOP-NIDDM - Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus⁽¹³⁴⁾; UKPDS - UK Prospective Diabetes Study⁽²⁹⁻³³⁾.

Quadro II - Titulação da dose de metformina baseado em:

1. *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 --David M. Nathan, MD, John B. Buse, MD, PHD, Mayer B. Davidson, MD, Ele Ferrannini, MD, Rury R. Holman, FRCP, Robert Sherwin, MD, and Bernard Zinman, MD). Diabetes Care. 2009 January; 32(1): 193-203.*
2. *Quantifying the Effect of Metformin Treatment and Dose on Glycemic Control - Hirst and Associates - Diabetes Care, Volume 35, February 2012.*

1ª OPÇÃO – METFORMINA

Na maioria dos doentes, iniciar com alterações do estilo de vida; a metformina em monoterapia é adicionada na altura, ou logo após o diagnóstico (exceto quando haja contra-indicações explícitas).

Titulação da Dose de Metformina

1. Iniciar com uma dose baixa de metformina (500 mg), uma ou duas vezes por dia, às refeições (pequeno-almoço e/ou jantar) ou 850 mg uma vez por dia.
2. Após 5-7 dias, caso não haja a ocorrência de efeitos secundários gastrointestinais (GI), aumentar a dose para 850 mg, ou 500 mg duas vezes ao dia. As tomas deverão ser efectuadas ao pequeno-almoço e/ou jantar.
3. Caso haja a ocorrência de efeitos GI após aumento da dose, diminuir para a dose prévia, com tentativa posterior de aumento da dose.
4. A dose máxima poderá ir até 1000 mg três vezes ao dia, mas normalmente é de 850 a 1000 mg duas vezes ao dia. Foi observado um aumento modesto da efetividade com doses superiores a 2000 mg/dia. Os efeitos secundários GI poderão limitar a dose a ser utilizada.
5. Tendo em consideração os custos associados à terapêutica, a metformina genérica é a escolha de primeira linha.
6. A formulação de longa duração encontra-se disponível em alguns países e poderá ser administrada uma vez por dia.

Nota: A tolerabilidade gastrointestinal ao fármaco pode melhorar com as formulações que utilizam o embonato de metformina em substituição daquelas que utilizam o cloridrato de metformina.

Quadro III - Nos estudos de comparação direta, todos os efeitos diferenciais observados no controlo da glicose são reduzidos, com excepção da insulina. Consequentemente, as propriedades específicas dos agentes e específicas dos doentes, nomeadamente a frequência de administração, os perfis de efeitos secundários, os custos e outros benefícios, determinarão frequentemente o processo de seleção.

2ªs OPÇÕES

Nos estudos de comparação direta, todos os efeitos diferenciais observados no controlo da glicose são reduzidos, com excepção da insulina. Consequentemente, as propriedades específicas dos agentes e específicas dos doentes, nomeadamente a frequência de administração, os perfis de efeitos secundários, os custos e outros benefícios, determinarão frequentemente o processo de seleção

- As **sulfonilureias** - são a opção, atualmente, mais económica mas não são a melhor opção terapêutica num doente idoso, com maior vulnerabilidade às hipoglicemias ou com patologia cardiovascular, atendendo ao eventual risco associado. Preferir as sulfonilureias de 2ª geração (mais selectivas para os receptores pancreáticos: a **gliclazida** (que demonstrou ser relativamente segura no estudo ADVANCE) ou a **glimpirida**).
- Os **inibidores da DPP-4**, com disponibilização mais recente nas opções terapêuticas, apesar de terem a desvantagem do preço elevado, são uma opção confortável pela quase ausência de efeitos secundários. O seu uso deve ser considerado sobretudo em determinados grupos de doentes onde a vulnerabilidade à hipoglicemia ou o excesso de peso constituem fatores adicionais a ponderar para além do controlo da hiperglicemia. *Dados de experimentação animal e dados de farmacovigilância sugerem risco de pancreatite, o que não tem sido confirmado, até ao momento, em ensaios ou estudos controlados/randomizados.*
- A **pioglitazona** é uma alternativa dirigida a um grupo mais restrito de doentes, com evidência de insulinoresistência e esteatose hepática e de acordo com uma avaliação ponderada de risco/benefício.
- Os **agonistas do recetor do GLP-1 (liraglutido e exenatido)** estão associados a perda de peso, que em alguns doentes pode ser substancial. *Dados de experimentação animal e dados de farmacovigilância sugerem um aumento do risco para pancreatite, o que não foi confirmado, até ao momento, em estudos randomizados.*
- A **acarbose** (que retarda a absorção intestinal dos hidratos de carbono) e a **nateglinida** (secretagogo de ação rápida e curta que pode ser utilizado como substituto das sulfonilureias) são opções possíveis em determinadas situações: (Hiperglicemia pós-prandial com HbA1c pouco elevada).
- A terapêutica com **insulina** é, em alguns casos, obrigatória, dada a sua elevada eficácia.

As **sulfonilureias**, secretagogos da insulina constituem a classe de fármacos orais mais antiga. Embora eficazes no controlo dos níveis de glicose, o seu uso apresenta-se associado a ganhos ponderais modestos, bem como a risco de hipoglicemia (com diferenças significativas entre os vários fármacos desta classe terapêutica). O seu efeito está dependente da dose, pelo que se recomenda iniciar com doses mais baixas, fazendo titulação progressiva na dose diária.

Gliclazida: dosagem: 30 a 320 mg; duração: < 24 h; mas pode ser toma única (formulação LM).

Glimepirida: dosagem: 1 a 8 mg; duração: 16-24 h.

Glibenclamida/gliburida (EU): dosagem: 1,25 a 20 mg; duração : 12- 24 h.

Glipizida: dosagem : 2,5 a 40 mg; duração: 12-24 h.

Os **inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4)**, são antidiabéticos orais que potenciam as concentrações circulantes de GLP-1 e GIP ativas [64]. Ao contrário de outras classes de agentes antidiabéticos, estes fármacos não necessitam de titulação progressiva da dose quando da sua introdução. O seu principal efeito parece residir na regulação da secreção de insulina e de glucagon; estes medicamentos são neutros em termos de peso corporal.

Tipicamente, nenhuma das classes baseadas nas incretinas causa hipoglicemia quando considerada individualmente.

Sitagliptina: 100 mg/dia. Existe em associação à metformina.

Vildagliptina: 50 mg 2x/dia. Existe em associação à metformina.

Saxagliptina: 5 mg/dia.

Linagliptina: 5 mg/dia.

Glitazonas (Pioglitazona): Estes medicamentos não aumentam o risco de hipoglicemia e podem apresentar uma eficácia mais duradoura que as sulfonilureias e a metformina. Devem ser conhecidas e respeitadas as contra-indicações .

Dose: 15 a 45 mg /dia, numa administração única ou em associação a metformina ou glimepirida.

Acarbose: 50 a 100 mg às refeições (baixa eficácia e tomas múltiplas).

Nateglinida: 60 a 180 mg às refeições (baixa eficácia e tomas múltiplas).

Quadro IV - A SPD aconselha a leitura da NOC DGS- 025/2011 - INSULINOTERAPIA NA DIABETES TIPO 2.

INSULINOTERAPIA NA DIABETES TIPO 2

Mensagens principais dos estudos clínicos comparativos sobre insulina na diabetes tipo 2

1. Todas as insulinas são eficazes na redução da glicemia e, conseqüentemente, da Hb A1c.
2. Todas as insulinas se encontram associadas a aumento ponderal e risco de hipoglicemia. Estes efeitos podem ser minimizados com intervenção mais incisa sobre o estilo de vida e com recurso a insulinas e/ou esquemas mais adaptados ao doente em questão.
3. Quanto mais elevadas as doses e mais agressiva a titulação, menor a HbA1c, embora acompanhada de uma maior probabilidade de efeitos adversos.
4. Regra geral, os análogos de insulina de acção prolongada reduzem a incidência de hipoglicemia noturna e os análogos de acção rápida reduzem os picos de hiperglicemia pós-prandial, comparativamente às insulinas humanas correspondentes: correspondentes [Isofânica (NPH) ou Normal (Regular)], embora não resultem, geralmente, em descida adicional da HbA1c clinicamente significativa.

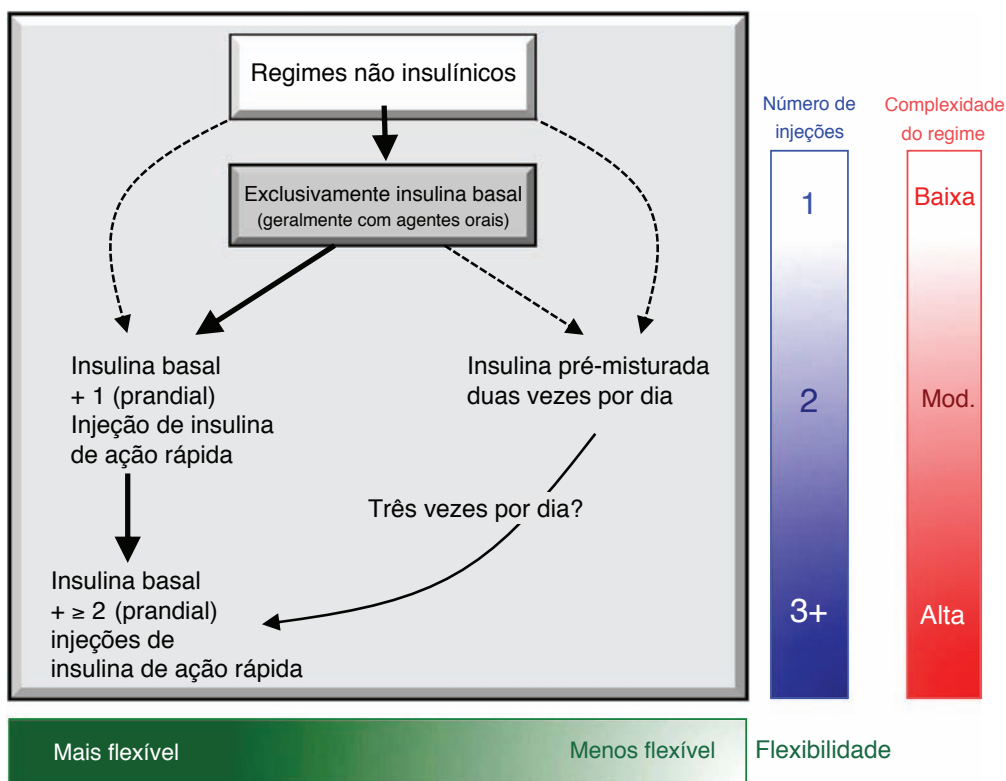


Figura 5 - Estratégias sequenciais de insulina na diabetes tipo 2.

A insulina basal administrada isoladamente constitui geralmente o regime inicial ideal, numa dose de 0,1-0,2 unidades/kg de peso corporal, dependendo do grau de hiperglicemia. É geralmente prescrita em conjunto com um ou dois fármacos não-insulínicos. Nos doentes que não se importem de administrar mais que uma injeção e que apresentem níveis mais elevados de HbA1c (> 9%), poder-se-á ponderar igualmente a administração de insulina pré-misturada duas vezes por dia, ou um regime mais avançado de insulina basal + insulina prandial (linhas com setas curvas pontilhadas).

Quando a insulina basal se encontrar titulada a um nível aceitável de glicemia em jejum mas a HbA1c permanecer acima do valor alvo, pondere a evolução para uma insulina basal + insulina prandial, consistindo de uma a três injeções de análogos de ação rápida (ver páginas 18 a 20 desta revista, para mais pormenores). O uso de uma alternativa de progressão menos estudada, da insulina basal para a insulina pré-misturada duas ou, posteriormente, mesmo 3 vezes por dia, de acordo com as características específicas de hábitos e horários alimentares, poderá ser igualmente tido em conta (linha com setas direitas pontilhadas); caso este tratamento falhe, dever-se-á alterar para insulina basal + insulina prandial. A figura descreve o número de injeções necessárias em cada estágio, bem como a complexidade relativa e a flexibilidade do tratamento. Uma vez iniciada uma estratégia, a titulação da dose de insulina é importante, com ajustamentos posológicos baseados nos níveis de glicemia do doente. O uso de agentes não-insulínicos poderá continuar, embora os secretagogos da insulina (sulfonilureias, meglitinidas) sejam tipicamente interrompidos quando os regimes mais complexos, para além da insulina basal, são implementados. A formação exhaustiva sobre a automonitorização da glicemia, dieta, exercício e prevenção da hipoglicemia, bem como da resposta a esta, é fundamental em todos os doentes submetidos a insulino-terapia. (v. NOC DGS- 025/2011)

Quadro V - Diabetes e idade: idosos.

DIABETES E IDADE: IDOSOS

- Neste grupo etário há aspectos específicos a considerar: Esperança de vida encurtada; Maior probabilidade e risco de hipoglicemias; Maior carga de doença cardiovascular; Função renal reduzida (diminuição da taxa de filtração glomerular); Riscos de polimedicação e interações medicamentosas.
- O principal foco da escolha de um fármaco deve ser a sua segurança, devendo privilegiar-se fármacos que minimizem os riscos de hipoglicemia.

1ª Opção:

Metformina - mas... com atenção à função renal.

2ª Opção:

Inibidores de DPP-4 - Preferenciais pois não induzem hipoglicemias.

Outras Opções:

Sulfonilureias - Risco de hipoglicemias. (A nateglinida dado o seu mais fraco potencial hipoglicemiante e curta duração pode constituir, neste caso, uma alternativa).

Pioglitazona - Risco de fraturas ósseas, insuficiência cardíaca e, eventualmente, de cancro da bexiga (mais frequentes neste grupo etário).

Insulina - Risco de hipoglicemias.

A prevalência da diabetes aumenta com a idade e em Portugal 27,1% dos indivíduos com idades entre 60 e 79 anos têm diabetes. Os alvos glicémicos devem ser menos ambiciosos, sendo aceitável HbA1c < 7,5% - 8% se objectivos mais baixos não são facilmente alcançados. Os idosos estão em maior risco de hipoglicemias: no estudo ACCORD, os doentes dos ramos de controlo intensivo e do convencional estavam em maior risco de hipoglicemia grave. Num estudo publicado no NEJM as insulinas e os antidiabéticos orais hipoglicemiantes estavam entre as 4 principais causas de internamento de idosos por causa iatrogénica nos serviços de urgência nos EUA – (*Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans*. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. N Engl J Med. 2011;365:2002-12). Em geral, os idosos apresentam também uma mais deficiente percepção das hipoglicemias (Matyka K, Evan M, Lomas L, et al. *Altered hierarchy of protective response against severe hypoglycemia in normal ageing in healthy men*. Diabetes Care. 1997; 20: 135-41) com um padrão diferente de perturbação da percepção comparativamente

com os diabéticos de meia idade (Bremer JP, Jauch-Chara K, Hallschmid M, Schmid S, Schultes B. *Hypoglycemia unawareness in older compared with middle-aged patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care. 2009; 32: 1513-7).

Um aspeto importante a reter num tratamento centrado nas necessidades do doente, é a perspetiva dos familiares e dos cuidadores. Neste grupo etário, o clínico deve ter em consideração as co-morbilidades individuais e o estado cognitivo e funcional quando determina que níveis de glicemia devem ser acordados com o doente e/ou cuidador. Dado o elevado risco de co-morbilidades associadas no idoso com diabetes, recomendamos que seja usada uma Avaliação Compreensiva Geriátrica regular para identificar a perda da capacidade funcional e o impacto das suas incapacidades; As pessoas idosas com diabetes podem ter graus variáveis de perturbações nutricionais que podem influenciar e modificar o impacto das co-morbilidades: deve ser usado por rotina um instrumento de avaliação nutricional (Sinclair A, et al. *Diabetes mellitus in older people: position statement*. J Am Med Dir Assoc. 2012;13:497-502).

Quadro VI - A avaliação da creatinina sérica deve ser efectuada anualmente, independentemente do grau de albuminúria, e estimada a taxa de filtração glomerular (TFGe). Estudos recentes sugerem que a fórmula MDRD é mais precisa para o diagnóstico e estratificação da DRC em indivíduos com diabetes do que a fórmula de Cockcroft-Gault (ambas disponíveis em <http://nkdep.nig.gov>).

DIABETES E DOENÇA RENAL CRÓNICA (DRC)

- A avaliação da creatinina sérica e da microalbuminúria deve ser efectuada anualmente após o diagnóstico e estimada a TFG (TFGe) pelas fórmulas correntemente usadas (MDRD ou Cockcroft-Gault).
- Na presença de DRC há que ter especial cuidado com os fármacos que sofrem depuração renal:
 - A **metformina** é eliminada por via renal e têm sido descritos casos de acidose láctica em doentes com insuficiência renal. A metformina deve ser usada neste aspecto sem necessidade de ajuste de dose até uma TFGe de 45 ml/min. Para valores de 45 a 30 mL/min a dose deve ser reduzida, devendo ser suspensa para valores de TFGe < 30 ml/min,
 - Os **inibidores da DPP-4** existentes podem ser usados em doentes com TFG diminuída, embora com a respectiva redução de dose no caso da: sitagliptina, vildagliptina e saxagliptina. A linagliptina, é a única que não implica ajuste posológico na insuficiência renal.
 - As **sulfonilureias** implicam maior risco de hipoglicemia, principalmente as de longa duração de acção e com metabolitos activos como a glibenclamida, a qual deve ser especificamente evitada.
 - A **pioglitazona** não é eliminada por via renal e, conseqüentemente, não se observam restrições para o seu uso na IRC. A retenção de líquidos pode constituir, contudo, um problema.
 - O **exenatido** (agonista GLP-1), ainda não comercializado entre nós, está contraindicado se TFG < 30 ml/min. A segurança do **liraglutido** não se encontra, ainda, devidamente estabelecida na IRC.
 - Todas as **insulinas** sofrem eliminação renal mais lenta na DRC, pelo que há necessidade de titulação cuidadosa das doses tendo em atenção os perfis de actividade mais prolongados.

Nota: Após o uso de meios de contraste em exames complementares de diagnóstico a TFGe deve ser avaliada e reiniciada a metformina só após a creatinina regressar a valores pré-exame.

Quadro VII - Diabetes e doença coronária- Neste contexto a hipoglicemia deve ser particularmente evitada, dado que pode exacerbar a isquemia miocárdica e causar disritmias. Todos os fármacos que possam causar hipoglicemia devem ser evitados se possível, ou no caso de serem utilizados deve-se instruir os doentes sobre os riscos e a forma de os minimizar.

DIABETES E DOENÇA CORONÁRIA

1ª Opção:

A **metformina** em monoterapia (no estudo UKPDS demonstrou benefícios cardiovasculares).

2ªs Opções:

- Em estudos preliminares as terapêuticas baseadas nas incretinas (**agonistas GLP-1, inibidores DPP-4**) demonstraram segurança cardiovascular e parecem associar-se a diminuição do risco cardiovascular/melhoria dos fatores de risco cardiovascular. Aguardam-se resultados de estudos prospetivos a longo prazo, em curso, que confirmem esta redução.
- A **pioglitazona**, demonstrou algum benefício sobre os eventos cardiovasculares, como resultado secundário num ensaio de grande dimensão que envolveu doentes com patologias macrovasculares. Será uma opção a considerar, tendo em conta as suas contra-indicações, nomeadamente a insuficiência cardíaca.
- Algumas **sulfonilureias** podem agravar a isquemia do miocárdio através da sua acção sobre os canais de potássio a nível cardíaco e parecem associar-se a maior risco cardiovascular e mortalidade. Por isso, devem ser preferidas a **gliclazida** (que demonstrou ser relativamente segura no estudo ADVANCE) ou a **glimepirida** (mais seletiva para os receptores pancreáticos). Evitar a **glibenclamida**.

Nota: A **acarbose** (que retarda a absorção intestinal dos hidratos de carbono) e a **nateglinida** (secretagogo de acção rápida e curta que pode ser utilizado como substituto das sulfonilureias) são opções possíveis em determinadas situações: (Hiperglicemia pós-prandial com HbA1c pouco elevada). A acarbose tem sido referida como podendo ter um efeito favorável na redução de eventos cardiovasculares (STOP-NIDDM).

Quadro VIII - A maioria dos indivíduos com DM tipo 2 tem excesso de peso ou obesidade (≈80%). Outros fatores de risco cardiovascular associam-se com frequência. É fundamental um programa intensivo de modificação/controlo no estilo de vida.

DIABETES E PESO (Obesidade e Síndrome Metabólica)

1ª Opção:

A **metformina** é uma opção vantajosa pela neutralidade/benefício em termos de peso.

2ªs Opções:

- A **pioglitazona** pode ser alternativa ou complemento da metformina pois combate a insulinoresistência, tem atuação benéfica no perfil lipídico da síndrome metabólica e pode diminuir a esteatose hepática. Em contrapartida, apesar de mais eficaz nos doentes com IMC mais elevado, os ganhos ponderais associados tornam-na paradoxalmente, uma opção menos atrativa nestes casos.
- Os **agonistas GLP-1 (exenatido e liraglutido)** (ainda não comercializados em Portugal) têm a vantagem de induzir perdas de peso significativas.
- Os **inibidores da DPP4** e os **inibidores das α -glicosidases intestinais** têm, geralmente, um perfil neutro no peso.
- As **sulfonilureias/glinidas** e as **insulinas** induzem, habitualmente, aumento do peso.

Nota: O papel da cirurgia bariátrica ainda não é consensual:

- É uma opção em indivíduos com $IMC \geq 35Kg/m^2$ e DM tipo 2, principalmente se a diabetes ou comorbilidades associadas são difíceis de controlar com alteração do estilo de vida e terapêutica farmacológica.
- Em indivíduos com $IMC < 35Kg/m^2$ ainda não há evidência suficiente para recomendar cirurgia, fora do contexto de protocolos de investigação (apesar de pequenos estudos terem mostrado benefícios glicémicos da cirurgia bariátrica em doentes com DM tipo 2 e $IMC 30-35 kg/m^2$) - v. Orientação n.º 28/2012 da DGS.

Nota final: Todas as figuras, quadros, citações e referências bibliográficas encontram-se no texto original das Recomendações Nacionais baseadas na Declaração de Posição conjunta da EASD/ADA. As exceções incluídas nesta versão resumida, encontram-se referenciadas no texto.