

**26 DE ABRIL – SEXTA-FEIRA**

# **SESSÃO TELEVOTER DIABETES**

**ANTÓNIO PEDRO MACHADO  
FRANCISCO AZEVEDO  
SIMÕES PEREIRA**

# Critérios para o diagnóstico de **Diabetes**

**A1C**  $\geq 6.5\%$

**ou**

**Gl jej**  $\geq 126$  mg/dl

**ou**

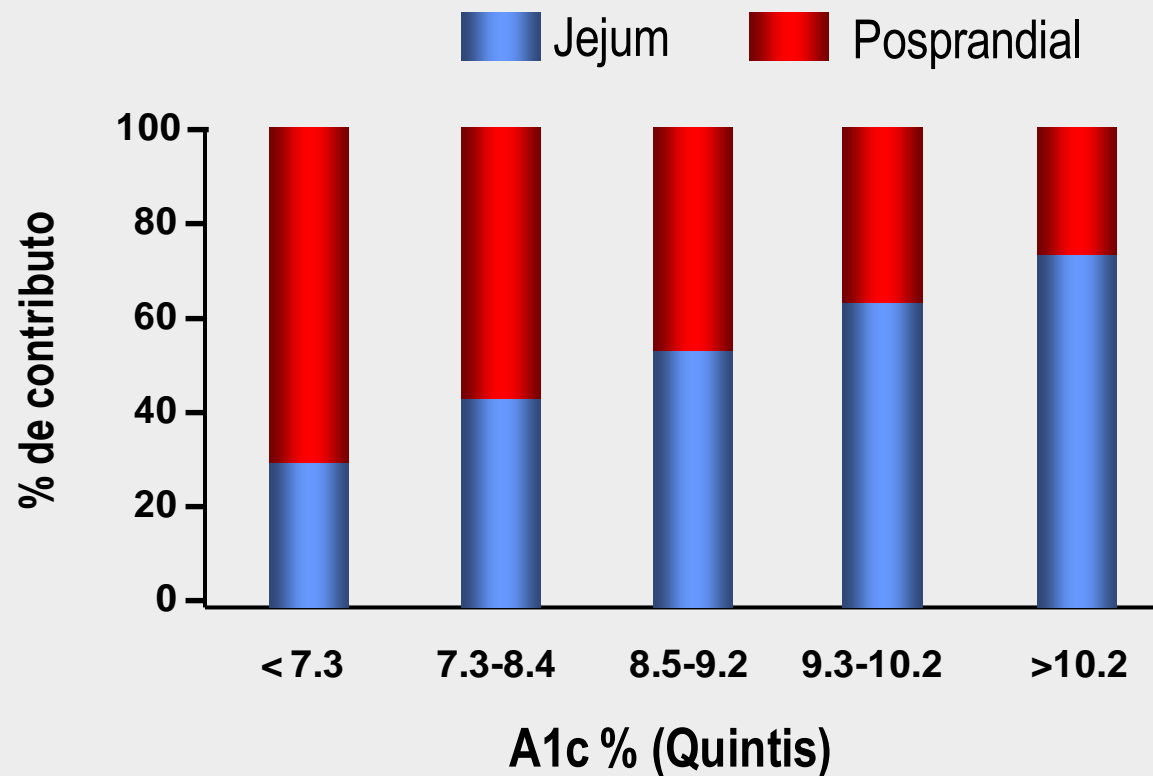
**PTGO** - Glicémia à 2ª hora  $\geq 200$  mg/dL

**ou**

Qualquer gl  $\geq 200$  mg/dL em doente com sintomas clássicos de hiperglicémia ou crise hiperglicêmica

*Na ausência de hiperglicémia inequívoca o resultado deverá ser confirmado*

## Contributo da glicemia em jejum e posprandial para a HbA1c em diabéticos tipo 2



# Critérios para o diagnóstico de **Prediabetes**

**Gl jj** - entre 110 - 125 mg/dl \*

**ou**

**PTGO** - Glicémia entre 140 - 199 mg/dl à 2ª hora

**ou**

**A1C** - entre 5.7 - 6.4%

**A1C e risco de desenvolvimento de diabetes num  
follow-up médio de 5 anos**

<b>HbA1C</b>	<b>Risco de diabetes</b>
<b>5.5 – 6.0%</b>	<b>9 - 25%</b>
<b>6.0 – 6.5%</b>	<b>25 – 50%</b>

## Indicações para tratamento com metformina na pré-diabetes (prevenção da DM2)

- Aumento da tolerância à glucose (PTGO gl 2h entre 140-199 mg/dL) (A)
  - Anomalia da glicemia em jejum (G ljj entre 110-125 mg/dL) (E)
  - A1C entre 5.7-6.4% (E)
- 
- Especialmente se:
    - IMC > 35 Kg/m<sup>2</sup>
    - Idade < 60 anos
    - Diabetes gestacional prévia

# Recomendações Nacionais da SPD sobre a Terapêutica da Diabetes Tipo 2 (com base na Posição Conjunta ADA/EASD)

*SPD National Guidelines for the Treatment of Type 2 Diabetes  
(based on the Joint Position Statement of ADA/EASD)*

R. Duarte, J. Silva Nunes, J. Dores, J. L. Medina, pelo Grupo de Trabalho para as Recomendações Nacionais da SPD sobre a Terapêutica da 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.

# ABORDAGEM AO TRATAMENTO DA HIPERGLICEMIA: MAIS RIGOROSO → MENOS RIGOROSO

Atitude do indivíduo perante a doença e esforços terapêuticos antecipados

Muito motivado, boa adesão, boas capacidades para o auto-cuidado

Pouco motivado, má adesão, poucas capacidades para o auto-cuidado

Riscos potencialmente associados à hipoglicemia, outros efeitos adversos

Baixos

Altos

Duração da doença

Recente

Longa duração

Esperança de vida

Longa

Curta

Co-morbilidades relevantes

Ausentes

Poucas/Ligeiras

Graves

Complicações vasculares diagnosticadas

Ausentes

Poucas/Ligeiras

Graves

Recursos, sistema de suporte

Imediatamente disponíveis

Limitados

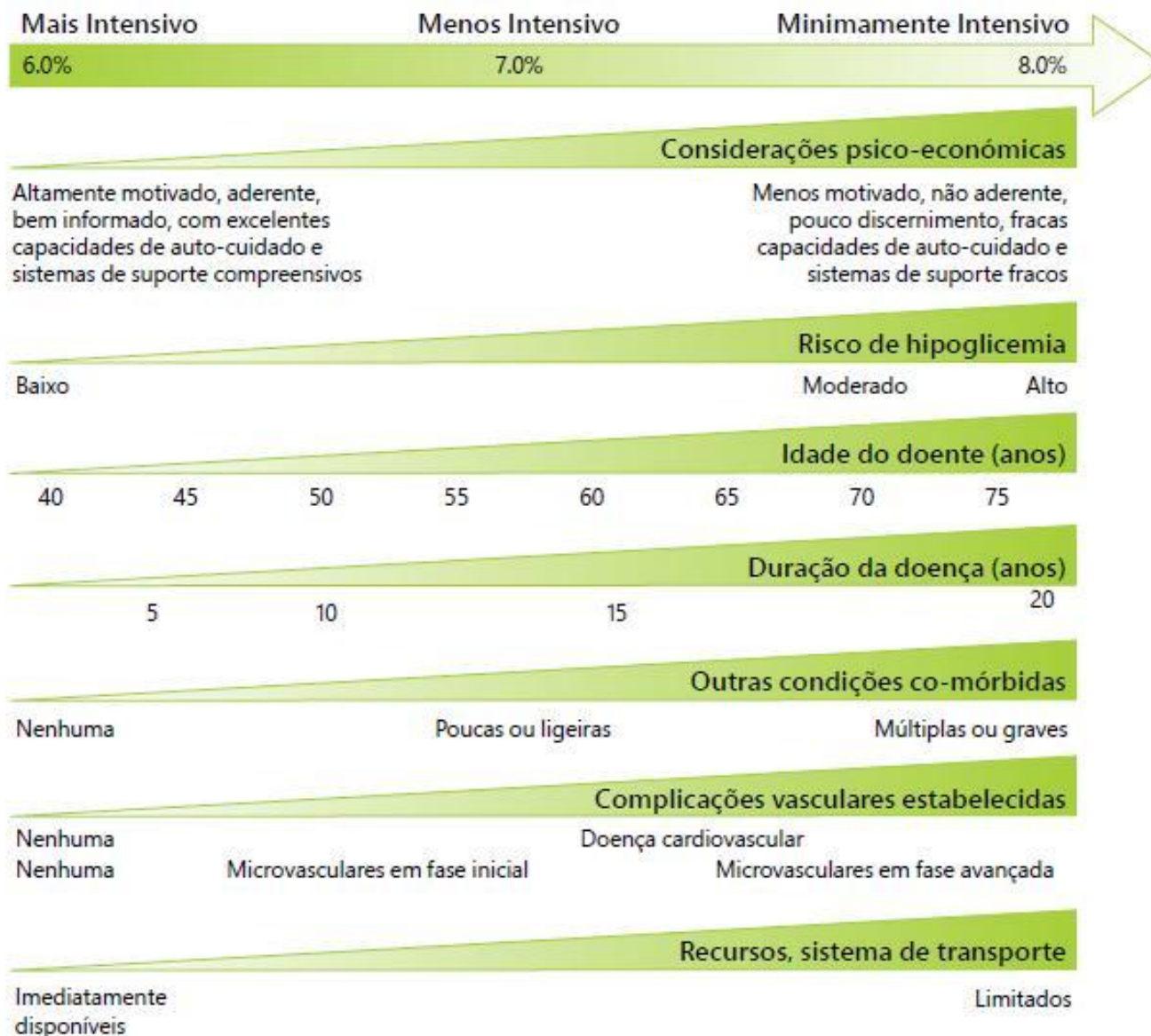
Figura 1 - Representação gráfica dos elementos necessários à tomada de decisão, usados para determinar os esforços apropriados para atingir alvos glicémicos. As zonas de maior preocupação relativamente a domínios específicos encontram-se representadas pela posição na

## **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 contraindicações, 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.**



**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	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ Produção hepática de glicose</li> <li>Sensibilidade periférica à ação da insulina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ampla experiência</li> <li>Sem ganho ponderal</li> <li>Sem hipoglicemia</li> <li>Provavelmente ↓ eventos C (UKPDS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Efeitos secundários gastrointestinais (diarreia, cólicas abdominais)</li> <li>Risco de acidose láctica (raro)</li> <li>Défice de Vitamina B12</li> <li>Contraindicações: IRC, acidose, hipoxia, desidratação, falência de órgão</li> </ul>	<p>Reduzidos</p> <p>Genéricos disponíveis</p>
Sulfonilureias	2a geração <ul style="list-style-type: none"> <li>Gliburida/glibenclámina</li> <li>Glipizida</li> <li>Gliclazida</li> <li>Glimepirida</li> </ul>	Encerram os canais de $K_{ATP}$ nas membranas plasmáticas das células $\beta$	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Secreção de insulina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ampla experiência</li> <li>↓ Risco microvascular (UKPDS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipoglicemia</li> <li>Ganho ponderal</li> <li>Diminui o pré-condicionamento isquémico do miocárdio?</li> <li>Durabilidade do efeito reduzida</li> </ul>	<p>Reduzidos</p> <p>Genéricos disponíveis</p>
Meglitinidas (glinidas)	<u>Nateglinida</u>	Encerra os canais de $K_{ATP}$ nas membranas plasmáticas das células $\beta$	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Secreção de insulina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ Picos pós-prandiais da glicose</li> <li>Flexibilidade da dosagem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipoglicemia</li> <li>Ganho ponderal</li> <li>Diminui o pré-condicionamento isquémico do miocárdio?</li> <li>Necessidade de regime posológico frequente</li> </ul>	Elevados
Tiazolidinedionas (glitazonas)	Pioglitazona	Ativa o fator de transcrição nuclear PPAR- $\gamma$	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Sensibilidade da insulina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sem hipoglicemia</li> <li>Durabilidade</li> <li>↑ C-HDL</li> <li>↓ Triglicéridos</li> <li>↓ Eventos CV (ProACTIVE)</li> <li>Reduz esteatose hepática</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ganho ponderal</li> <li>Edema/insuficiência cardíaca</li> <li>Fraturas ósseas</li> <li>↑ Carcinoma da bexiga?</li> </ul>	<p>Variáveis</p> <p>Genéricos disponíveis</p>
Inibidores das $\alpha$ -Glucosidases intestinais	Acarbose	Inibe as $\alpha$ -glucosidases intestinais	<ul style="list-style-type: none"> <li>Retarda a digestão/absorção intestinal dos hidratos de carbono</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sem hipoglicemia</li> <li>↓ Picos pós-prandiais da glicose</li> <li>↓ Eventos CV? (STOP-NIDDM)</li> <li>Não-sistémico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>De eficácia geralmente modesta sobre a HbA1c</li> <li>Efeitos secundários gastrointestinais (flatulência, diarreia)</li> <li>Esquema de administração frequente</li> </ul>	<p>Variáveis</p> <p>Genéricos disponíveis</p>
Inibidores da DPP-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sitagliptina</li> <li>Vildagliptina</li> <li>Saxagliptina</li> <li>Linagliptina</li> </ul>	Inibem a atividade da DPP-4, aumentando as concentrações pós-prandiais das incretinas ativas (GLP-1, GLP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Secreção da insulina (dependente da glicose)</li> <li>↓ Secreção de glucagon (dependente da glicose)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sem hipoglicemia</li> <li>Bem tolerado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>De eficácia geralmente moderada sobre a HbA1c</li> <li>Urticária/angioedema (raros)</li> <li>Pancreatite?</li> </ul>	Elevados
Agonistas dos recetores da GLP-1*	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Exenatido</u></li> <li><u>Exenatido</u> de libertação prolongada</li> <li><u>Liraglutido</u></li> </ul>	Ativam os recetores da GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Secreção da insulina (dependente da glicose)</li> <li>↓ Secreção do glucagon (dependente da glicose)</li> <li>Atrasa o esvaziamento gástrico</li> <li>↑ Saciedade</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sem hipoglicemia</li> <li>Redução de peso</li> <li>Potencial para melhoria da massa/função das células <math>\beta</math>?</li> <li>Ações protectoras a nível cardiovascular?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Efeitos secundários gastrointestinais (náuseas/vómitos)</li> <li>Pancreatite aguda?</li> <li>Hiperplasia das células C tiroideais/carcinoma medular da tireóide em animais</li> <li>Injetável</li> <li>Requer formação</li> </ul>	Elevados
Insulinas	<p><u>Humana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Regular</li> <li>Isofânica ou NPH</li> </ul> <p><u>Análogos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lispro</li> <li>Aspartica</li> <li>Glulisina</li> <li>Glargina</li> <li>Detemir</li> <li>Pré-misturada (diversos tipos)</li> </ul>	Ativam os recetores da insulina	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Utilização da glicose</li> <li>↓ Produção hepática da glicose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Universalmente eficaz</li> <li>Eficácia teoricamente ilimitada</li> <li>↓ Risco microvascular (UKPDS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipoglicemia</li> <li>Ganho ponderal</li> <li>Efeitos mitogénicos?</li> <li>Injetável</li> <li>Requer formação</li> <li>"Estigma" (para os doentes)</li> </ul>	Variáveis*

## Terapêutica Antidiabética na Diabetes Tipo 2: Recomendações Gerais.

Do topo até ao fundo da figura, sequências potenciais de terapêutica antidiabética.

### ALIMENTAÇÃO SAUDÁVEL, CONTROLO DO PESO CORPORAL, AUMENTO DA ACTIVIDADE FÍSICA

#### Monoterapia farmacológica inicial

Eficácia ( $\Delta$ HbA1c)	Metformina
Hipoglicemia	alta
Peso	baixo risco
Efeitos secundários	neutro/perda
Custos	GI/acidose láctica
	baixos

Caso necessário atingir um valor alvo de HbA1c individualizado decorridos 3 meses, prosseguir para associação de dois fármacos (ordem não denota qualquer preferência específica)

#### Associações de dois fármacos\*

	Metformina + Sulfonilureia <sup>b</sup>	Metformina + Glitazona	Metformina + Inibidor DPP4	Metformina + Agonistas GLP-1	Metformina + Insulina (geralmente basal)
Eficácia ( $\Delta$ HbA1c)	alta	alta	intermédia	alta	muito alta
Hipoglicemia	risco moderado	baixo risco	baixo risco	baixo risco	risco alto
Peso	ganho	ganho	neutro	perda	ganho
Efeitos secundários	hipoglicemia	edema, IC, Fx's	raros	GI	hipoglicemia
Custos	baixos	variáveis	altos	altos	variáveis

Caso necessário atingir um valor alvo de HbA1c individualizado decorridos 3 meses, prosseguir para associação de três fármacos (ordem não denota qualquer preferência específica)

#### Associações de três fármacos

	Metformina + Sulfonilureia <sup>b</sup>	Metformina + Glitazona	Metformina + Inibidor DPP4	Metformina + Agonistas GLP-1	Metformina + Insulina (geralmente basal)
	+ Glitazona	+ Sulfonilureia <sup>b</sup>	+ Sulfonilureia <sup>b</sup>	+ Sulfonilureia <sup>b</sup>	+ Glitazona
ou	+ i-DPP4	+ i-DPP4	+ Glitazona	+ Glitazona	+ i-DPP4
ou	+ GLP-1	+ GLP-1	+ Insulina <sup>c</sup>	+ Insulina <sup>c</sup>	+ GLP-1
ou	+ Insulina <sup>c</sup>	+ Insulina <sup>c</sup>			

Caso a associação terapêutica, que inclui insulina basal, não permita atingir o valor alvo de HbA1c após 3-6 meses, prosseguir para uma estratégia de insulina mais complexa, geralmente em associação com um ou dois fármacos não-insulínicos

#### Estratégias de insulinoterapia mais complexas

Insulina<sup>d</sup> (doses múltiplas diárias)

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

**ALIMENTAÇÃO SAUDÁVEL, CONTROLO DO PESO CORPORAL, AUMENTO DA ACTIVIDADE FÍSICA**

**Iniciar terapêutica com uma destas opções se intolerância à metformina**

Monoterapia farmacológica inicial

**Metformina**

alta  
baixo risco  
neutro/perda  
GI/acidose láctica  
baixos

Caso necessário atingir um valor alvo de HbA1c individualizado decorridos 3 meses, prosseguir para associação de dois fármacos (ordem não denota qualquer preferência específica)

**Metformina**

+  
**Sulfonilureia<sup>a</sup>**

alta  
risco moderado  
ganho  
hipoglicemia  
baixos

**Metformina**

+  
**Glitazona**

alta  
baixo risco  
ganho  
edema, IC, Fx's  
variáveis

**Metformina**

+  
**Inibidor DPP4**

intermédia  
baixo risco  
neutro  
raros  
altos

**Metformina**

+  
**Agonistas GLP-1**

alta  
baixo risco  
perda  
GI  
altos

**Metformina**

+  
**Insulina (geralmente basal)**

muito alta  
risco alto  
ganho  
hipoglicemia  
variáveis

Caso necessário atingir um valor alvo de HbA1c individualizado decorridos 3 meses, prosseguir para associação de três fármacos (ordem não denota qualquer preferência específica)

**Metformina**

+  
**Sulfonilureia<sup>a</sup>**

+  
**Glitazona**

ou  
ou  
ou  
**I-DPP4**

ou  
ou  
ou  
**GLP-1**

ou  
ou  
ou  
**Insulina<sup>c</sup>**

**Metformina**

+  
**Glitazona**

+  
**Sulfonilureia<sup>a</sup>**

ou  
ou  
ou  
**I-DPP4**

ou  
ou  
ou  
**GLP-1**

ou  
ou  
ou  
**Insulina<sup>c</sup>**

**Metformina**

+  
**Inibidor DPP4**

+  
**Sulfonilureia<sup>a</sup>**

ou  
ou  
ou  
**Glitazona**

ou  
ou  
ou  
**Insulina<sup>c</sup>**

**Metformina**

+  
**Agonistas GLP-1**

+  
**Sulfonilureia<sup>a</sup>**

ou  
ou  
ou  
**Glitazona**

ou  
ou  
ou  
**Insulina<sup>c</sup>**

**Metformina**

+  
**Insulina (geralmente basal)**

+  
**Glitazona**

ou  
ou  
ou  
**I-DPP4**

ou  
ou  
ou  
**GLP-1**

Caso a associação terapêutica, que inclui insulina basal, não permita atingir o valor alvo de HbA1c após 3-6 meses, prosseguir para uma estratégia de insulina mais complexa, geralmente em associação com um ou dois fármacos não-insulínicos

**Insulina<sup>d</sup> (doses múltiplas diárias)**

Associações de três fármacos

Estratégias de insulino-terapia mais complexas

## ALIMENTAÇÃO SAUDÁVEL, CONTROLO DO PESO CORPORAL, AUMENTO DA ACTIVIDADE FÍSICA

**Considerar iniciar com terapêutica dupla se HbA1c > 9%**

Associações de dois fármacos<sup>a</sup>

Eficácia (ΔHbA1c)  
Hipoglicemia  
Peso  
Efeitos secundários  
Custos

**Metformina**  
alta  
baixo risco  
neutro/perda  
GI/acidose láctica  
baixos

Caso necessário atingir um valor alvo de HbA1c individualizado decorridos 3 meses, prosseguir para associação de dois fármacos (ordem não denota qualquer preferência específica)

**Metformina**  
+  
**Sulfonilureia<sup>b</sup>**  
alta  
risco moderado  
ganho  
hipoglicemia  
baixos

**Metformina**  
+  
**Glitazona**  
alta  
baixo risco  
ganho  
edema, IC, Fx's  
variáveis

**Metformina**  
+  
**Inibidor DPP4**  
intermédia  
baixo risco  
neutro  
raros  
altos

**Metformina**  
+  
**Agonistas GLP-1**  
alta  
baixo risco  
perda  
GI  
altos

**Metformina**  
+  
**Insulina (geralmente basal)**  
muito alta  
risco alto  
ganho  
hipoglicemia  
variáveis

Caso necessário atingir um valor alvo de HbA1c individualizado decorridos 3 meses, prosseguir para associação de três fármacos (ordem não denota qualquer preferência específica)

**Metformina**  
+  
**Sulfonilureia<sup>b</sup>**  
+  
**Glitazona**  
ou  
**i-DPP4**  
ou  
**GLP-1**  
ou  
**Insulina<sup>c</sup>**

**Metformina**  
+  
**Glitazona**  
+  
**Sulfonilureia<sup>b</sup>**  
ou  
**i-DPP4**  
ou  
**GLP-1**  
ou  
**Insulina<sup>c</sup>**

**Metformina**  
+  
**Inibidor DPP4**  
+  
**Sulfonilureia<sup>b</sup>**  
ou  
**Glitazona**  
ou  
**Insulina<sup>c</sup>**

**Metformina**  
+  
**Agonistas GLP-1**  
+  
**Sulfonilureia<sup>b</sup>**  
ou  
**Glitazona**  
ou  
**Insulina<sup>c</sup>**

**Metformina**  
+  
**Insulina (geralmente basal)**  
+  
**Glitazona**  
ou  
**i-DPP4**  
ou  
**GLP-1**

Caso a associação terapêutica, que inclui insulina basal, não permita atingir o valor alvo de HbA1c após 3-6 meses, prosseguir para uma estratégia de insulina mais complexa, geralmente em associação com um ou dois fármacos não-insulínicos

Insulina<sup>d</sup> (doses múltiplas diárias)

**Considerar iniciar com insulina se HbA1c > 10%**

## Insulinoterapia mais complexas

**Legenda:** i-DPP4 - inibidor da DPP-4; Fx's - 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.).

**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.

## 2<sup>as</sup> 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 2<sup>a</sup> geração (mais selectivas para os receptores pancreáticos: a **gliclazida** (que demonstrou ser relativamente segura no estudo ADVANCE) ou a **glimepirida**.
- 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.

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 incisiva 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.

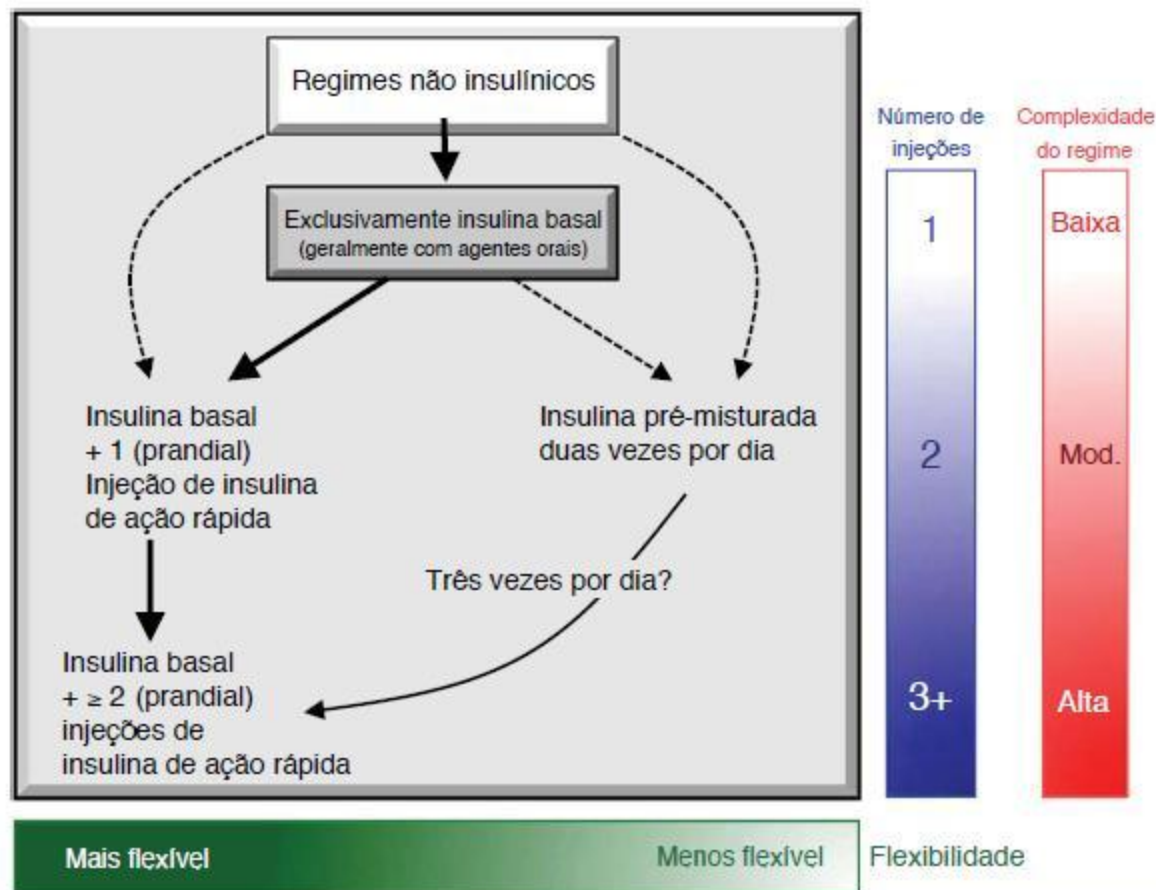


Figura 5 - Estratégias sequenciais de insulina na diabetes tipo 2.

## 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 interacções 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-IV** - 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.

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 DPP4** 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, consequentemente, 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 contraindicações, nomeadamente a insuficiência cardíaca.
- Algumas **sulfonilureias** podem agravar a isquemia do miocárdio através da sua ação 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 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 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 ( $\approx 80\%$ ). 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  $\alpha$ -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  $\text{IMC} \geq 35\text{Kg/m}^2$  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  $\text{IMC} < 35\text{Kg/m}^2$  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  $\text{IMC} 30\text{-}35\text{ kg/m}^2$ ) - v. Orientação nº 28/2012 da DGS.

# Objectivos glicémicos em adultos

(mulheres não grávidas)

<b>HbA1C</b>	<b>&lt; 7.0%</b>
<b>GI capilar pré-prandial</b>	<b>70-130 mg/dL</b>
<b>GI capilar pp (1-2 h)</b>	<b>&lt; 180 mg/dL</b>

# Objetivos glicêmicos em adultos

(mulheres não grávidas)

**A1C < 6.5% ( $\pm$  6%)**

- Se o risco associada às hipoglicémias for baixo
- Diabetes de curta evolução
- Expectativa de vida longa
- Sem DCV significativa

**A1C < 7%**

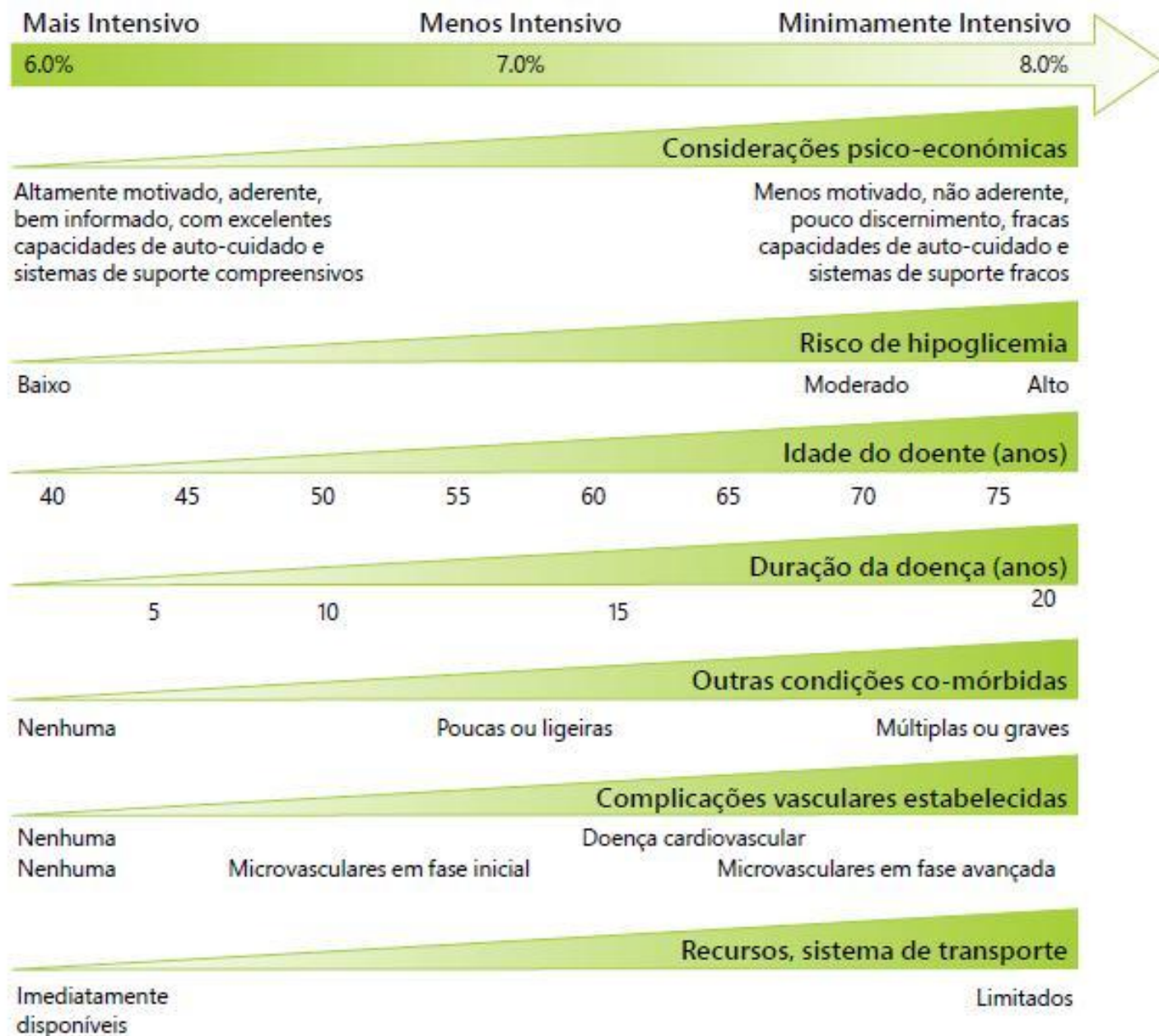
**Objectivo global**



**A1C < 7.5 - 8%**

- Se o risco associada às hipoglicémias for alto
- Diabetes de longa evolução
- Expectativa de vida diminuída
- Com DCV significativa

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



# Objectivos glicémicos em adultos

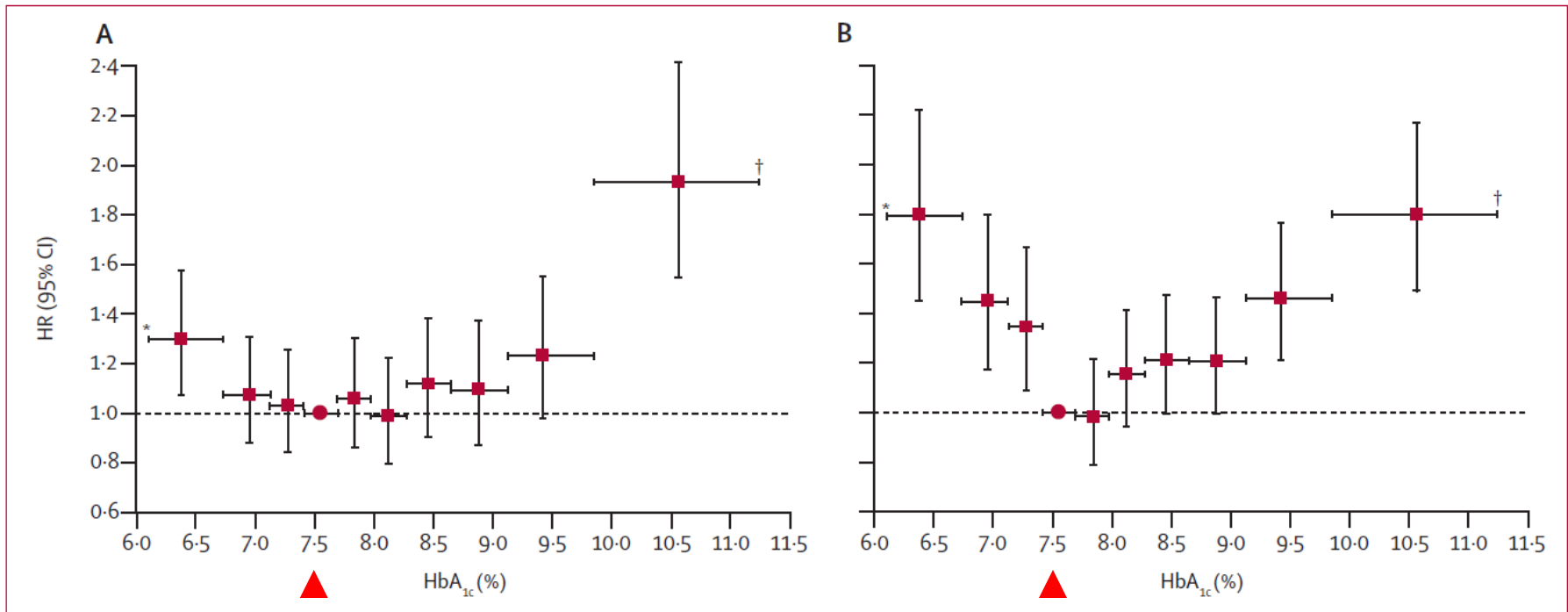


<b>Mais rigoroso ± 6%</b>	<b>Factores de decisão</b>	<b>Menos rigoroso ± 8%</b>
Elevada motivação, adesão, nível de informação e auto- suficiência	Atitude do doente e adesão expectável	Baixa motivação, adesão, nível de informação e auto- suficiência
Baixo	Risco associado a hipogl	Elevado
Curta	Duração da diabetes	Longa
Elevada	Expectativa de vida	Baixa
Sem	Doença microvascular	Avançada
Sem	Doença macrovascular	Estabelecida
Sem	Comorbilidades associadas	Múltiplas, graves
Adequado	Recursos	Inadequado

# Mortalidade total em função da HbA1c em diabéticos tipo 2 com idades $\geq 50$ anos

## Regimes baseados na combinação de ADO

## Regimes baseados em insulina



**Figure 1: Adjusted hazard ratios for all-cause mortality by HbA<sub>1c</sub> deciles in people given oral combination and insulin-based therapies**  
Cox proportional hazards models were used, with the HbA<sub>1c</sub> base case scenario. Vertical error bars show 95% CIs, horizontal bars show HbA<sub>1c</sub> range. Red circle=reference decile. \*Truncated at lower quartile. †Truncated at upper quartile. Metformin plus sulphonylureas (A); and insulin-based regimens (B).

## Eficácia das várias intervenções na redução da HbA1c

Intervenções para reduzir a glicémia	Decréscimo da HbA1c esperado em monoterapia (%)
Alteração de estilos de vida	1.0 – 2.0
Metformina	1.0 – 2.0
Sulfonilureias	1.0 – 2.0
<b>Insulina</b>	<b>1.5 – 3.5</b>
Glinidas	0.5 – 1.5
Inibidores da $\alpha$ -glicosidade	0.5 - 0.8
Inibidores da DPP-4	0.5 – 0.8

# ADA/AHA/ACCF Scientific Statement

## Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in People With Diabetes

A Position Statement of the American Diabetes Association, a Scientific  
Statement of the American Heart Association, and an Expert Consensus  
Document of the American College of Cardiology Foundation

### Aspirina 75-162 mg/dia

- Diabéticos adultos tipo 1 e tipo 2
- Sem história prévia de doença vascular
- **Risco de eventos cardiovasculares >10% (10 anos)**
- Sem risco hemorrágico aumentado

(ACCF/AHA Class IIa, Level of Evidence: B)  
(ADA Level of Evidence: C)

## ADA/AHA/ACCF Scientific Statement

### Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in People With Diabetes

#### Aspirina (75-162 mg/dia)

- ✓ Homens >50 anos
- ✓ Mulheres >60 anos
- ✓ Com um factor de risco major adicional
  - História familiar de DCV
  - HTA
  - Tabagismo
  - Dislipidemia
  - Albuminúria

(ACCF/AHA Class IIa, Level of Evidence: B)  
(ADA Level of Evidence: C)