

Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 – Proposta de Atualização (adaptação do recente “Update” 2015 da Declaração de Posição Conjunta ADA/EASD)*

SPD National Guidelines for the Treatment of Hiperglicemia in Type 2 Diabetes – Update Proposal (adaptation of the Update 2015 of the Joint Position Statement of ADA/EASD)

Rui Duarte, Miguel Melo, J. Silva Nunes

Nota Prévia

Este Documento é a base de trabalho para a Revisão das Recomendações Nacionais da SPD – versão resumida 2015 – pelo Grupo de Trabalho para as Recomendações Nacionais da SPD sobre a Terapêutica da Diabetes Tipo 2 da SPD.

Em 2013 foram publicadas as “Recomendações Nacionais da Sociedade Portuguesa de Diabetologia para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2”^[1]. Este documento foi baseado na Declaração de Posição Conjunta da ADA (*American Diabetes Association*) e da EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) emitida alguns meses antes^[2], documento que resultou de uma reflexão profunda da comunidade científica e que foi alvo de grande aceitação pelos clínicos. A principal inovação desta Posição consistia na recomendação para a individualização dos objetivos e das estratégias terapêuticas, centrando o tratamento na pessoa com diabetes e promovendo a partilha das decisões entre os profissionais de saúde e os doentes. Desde então, vários

dados foram publicados relativamente à eficácia e segurança das diferentes classes farmacológicas utilizadas no tratamento da hiperglicemia, incluindo a chegada de uma nova classe e a utilização de outras em vários tipos de associações terapêuticas não estudadas à data das últimas Recomendações. Surgiu assim a necessidade de atualizar as Recomendações à luz da nova evidência reportada, necessidade também sentida pela ADA/EASD que redigiu uma atualização recente com o mesmo intuito^[3], a qual serve de base ao presente documento. No entanto, os novos dados conhecidos não são considerados como suficientes para justificar uma alteração global do documento, sugerindo-se que a presente atualização seja apreciada como uma adenda ao documento anterior.

Recordamos que 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 multimorbididades, como a doença cardiovascular e doença renal

* SPD National Guidelines for the Treatment of Hiperglicemia in Type 2 Diabetes (based on the Joint Position Statement of ADA/EASD) - R. Duarte, J. Silva Nunes, J. Soares, J. L. Medina, pelo 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 Soares, 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.

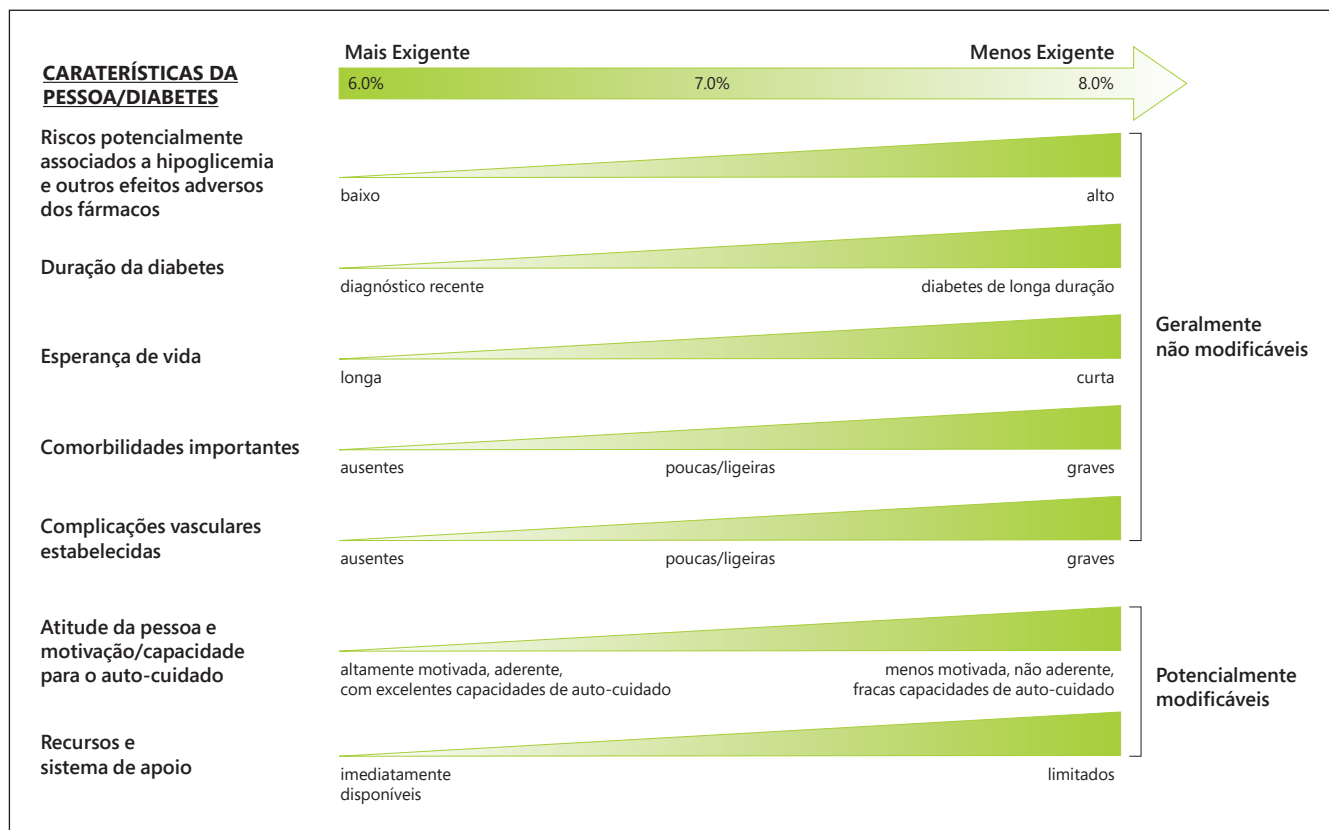


Figura 1 - Representação gráfica dos elementos necessários à tomada de decisão usados para determinar os esforços apropriados para atingir alvos glicémicos. As zonas de maior preocupação relativamente a domínios específicos encontram-se representadas pela posição na rampa. Consequentemente, as características/problemas 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 (2011).

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 contraindicação 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 eficiência de um antidiabético oral em detrimento de outro e à necessidade da individualização terapêutica.

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 (Figura 1). 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.

> OPÇÕES TERAPÊUTICAS FARMACOLÓGICAS (Quadro I)

Inibidores dos SGLT2

No que diz respeito às opções terapêuticas farmacológicas, as principais alterações dizem respeito à chegada de uma nova classe terapêutica, os inibidores dos cotransportadores de sódio e glicose tipo 2 (*SGLT2, sodium glucose cotransporter 2*). O mecanismo de ação destes fármacos consiste na inibição da reabsorção de glicose a partir do filtrado glomerular no tubo contornado proximal, a qual é mediada sobretudo pelos SGLT2, resultando numa glicosúria de cerca de 60-80 g/dia [4,5]. Estes agentes promovem uma redução de HbA1c entre os 0,5%-1,0% face ao placebo [6]. Quando comparados com fármacos de outras classes terapêuticas em ensaios clínicos, a sua eficácia na redução inicial de HbA1c parece ser de uma forma geral semelhante [6,7]. Uma vez que o mecanismo de ação é independente da insulina, os inibidores dos SGLT2 podem ser utilizados em qualquer fase da história natural da doença, mesmo quando a secreção de insulina já se encontra substancialmente reduzida. Outras vantagens potenciais incluem uma perda modesta de peso (cerca de 2 Kg, com estabilização aos 6-12 meses) e uma redução ligeira da pressão arterial (cerca de 2-4 mmHg para a sistólica e 1-2 mmHg para a diastólica) [6,8,9]. Foi também reportada uma redução dos níveis séricos de ácido úrico e da albuminúria, cujo impacto clínico permanece por esclarecer.

Os principais efeitos secundários dos inibidores dos SGLT2 incluem um aumento das infeções micóticas genitais, com uma frequência cerca de 11% superior nas mulheres e 4% superior nos homens quando comparados com placebo [10]; alguns estudos mostraram também um ligeiro aumento das infeções urinárias, em particular cistites [6,7,10,11]. Uma vez que se trata de fármacos com efeito diurético modesto, poderão também ocorrer sintomas associados à depleção de volume, como hipotensão ortostática, sobretudo no início do tratamento. Por este motivo recomenda-se uma utilização criteriosa destes fármacos em idosos, em pessoas com depleção de volume intravascular ou previamente medicadas com diuréticos (a associação com diuréticos da ansa não é recomendada). Poderá também ocorrer uma elevação ligeira e reversível do valor da creatinina sérica [4,12]. A nível lipídico, foi reportado um aumento ligeiro (cerca de 5%) do colesterol total, LDL e HDL; o mecanismo ine-

rente a este efeito lipídico e as implicações que lhe estão subjacentes permanecem por esclarecer. Devido ao seu mecanismo de ação, os inibidores dos SGLT2 são menos eficazes na presença de taxas de filtração glomerular (TFG) <45-60 mL/min/1,73m², não se recomendando na Europa o seu início em doentes com TFG <60 mL/min/1,73m².

Tal como acontece com outras classes farmacológicas recentes, não existem estudos demonstrando a eficácia destes fármacos na redução de eventos microvasculares, sendo expectável que tenham uma eficácia idêntica à das outras classes. A nível macrovascular, estão em curso vários estudos para avaliar a sua segurança [13,14].

Tiazolidinedionas

No que diz respeito às tiazolidinedionas, em particular à pioglitazona, a preocupação relativamente aos riscos associados ao cancro da bexiga tem vindo a diminuir. No entanto, permanece por esclarecer definitivamente esta associação. Se por um lado algumas análises não encontraram uma relação entre a utilização do fármaco, nomeadamente em populações asiáticas, e o aumento da incidência daquela neoplasia [15,16], outros estudos mostraram um aumento ligeiro do risco [17], com uma relação com o tempo de exposição (aumento do risco com tratamento por mais de dois anos) e a dose cumulativa (superior a 28 g) [18,19]. Os dados relativos aos outros efeitos secundários – aumento de peso, edemas periféricos, aumento da incidência de insuficiência cardíaca e aumento do risco de fraturas ósseas em mulheres – não sofreram alterações. Recomenda-se assim a sua utilização com ponderação da relação risco/benefício.

Inibidores da Dipeptidil Peptidase-4 (DPP-4)

No que diz respeito aos inibidores da DPP-4, os principais dados novos referem-se à segurança cardiovascular e pancreática. Dois ensaios clínicos publicados [20,21], envolvendo maioritariamente doentes de muito alto risco cardiovascular, não demonstraram aumento do risco de eventos com a utilização destes fármacos num período de até dois anos. No entanto, no maior destes estudos ocorreu um aumento ligeiro dos internamentos por insuficiência cardíaca nos doentes medicados com o inibidor da DPP-4 saxagliptina (3,5% vs. 2,8%, p=0,007) [20], parecendo ocorrer sobretudo nos doentes com insuficiência cardíaca prévia clínica ou subclínica [22]. No outro estudo, com alogliptina, não se verificou um aumento significativo dos internamentos por insuficiência cardíaca, o que foi confirmado numa análise global de ensaios

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 (outro?)	· ↓ Produção hepática de glicose	· Ampla experiência · Sem ganho ponderal · Sem hipoglicemia · Provavelmente ↓ eventos CV (UKPDS)	· Efeitos secundários gastrointestinais (diarreia, cólicas abdominais) · Risco de acidose láctica (raro) · Défice de Vitamina B12 · Contra-indicações: IRC, acidose, hipoxia, desidratação, falência de órgão	Reduzidos Genéricos disponíveis
Sulfonilureias	2a geração · Gliburida/glibenclámina · Glipizida · Gliclazida · Glimepirida	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? · Necessário frequente ajuste da dosagem · 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	Moderados
Tiazolidinedionas (glitazonas)	· Pioglitazona	Ativa o fator de transcrição nuclear PPAR- γ	· ↑ Sensibilidade da insulina	· Sem hipoglicemia · Durabilidade · ↑ C-HDL · ↓ Triglicéridos · ↓ Eventos CV (ProACTIVE)?	· Ganho ponderal · Edema/insuficiência cardíaca · Fraturas ósseas	Reduzidos Genéricos disponíveis
Inibidores das α -Glucosidases intestinais	· Acarbose	Inibe as α -glucosidases 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	Reduzidos Genéricos disponíveis
Inibidores da DPP-4	· Sitagliptina · Vildagliptina · Saxagliptina · Linagliptina · Alogliptina*	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	· Urticária/angioedema (raros) · Pancreatite?? · Internamentos por I.C.??	Elevados
Inibidores dos SGLT2	· Dapagliflozina* · Canagliflozina* · Empagliflozina*	Inibem os SGLT2 no nefrónio proximal	· Bloqueio da reabsorção de glicose pelo rim, aumentando a glicosúria	· Sem hipoglicemia · ↓ Peso · ↓ Pressão arterial · Eficazes em todas as fases da DM2	· Infecções genito-urinárias · Poliúria · Depleção de volume/hipotensão/tonturas · ↑ LDL · ↑ Creatinina (transitório)	Elevados
Agonistas dos receptores da GLP-1	· Exenatido · Exenatido de libertação prolongada · Liraglutido · Albiglutide* · Dulaglutide* · Lixisenatide*	Ativam os receptores da GLP-1	· ↑ Secreção da insulina (dependente da glicose) · ↓ Secreção do glucagon (dependente da glicose) · Atraso do esvaziamento gástrico · ↑ Saciedade	· Sem hipoglicemia · Redução de peso · ↓ Picos pós-prandiais da glicose · ↓ Alguns fatores de risco cardio-vasculares	· Efeitos secundários gastrointestinais (náuseas/vómitos) · ↑ Frequência cardíaca · Pancreatite aguda? · Hiperplasia das células C tiroideais/carcinoma medular da tireóide em animais · Injetável · Requer formação	Elevados
Insulinas	<u>Análogos de ação rápida:</u> · Lispro · Aspártica · Glulisina <u>Ação curta (humana):</u> · Regular <u>Ação intermédia (humana):</u> · Iofânica ou NPH <u>Análogos de ação lenta:</u> · Glargina · Detemir <u>Bifásicas:</u> · (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 · Relutância do doente	Variáveis [†]

* A aguardar comercialização em Portugal. # Preocupações iniciais com risco de carcinoma da bexiga foram reduzidos após estudos seguintes. † Depende do tipo (análogos ou insulina humana) e dosagem.

IRC - insuficiência renal crónica; CV - cardiovascular; DPP-4 - dipeptidil peptidase 4; SGLT2 - co-transportadores de sódio e glicose tipo 2; GLP-1 - péptido 1 glucagon-like; GIP - péptido insulínico dependente da glicose; 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; STOP-NIDDM - Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus; UKPDS - UK Prospective Diabetes Study.

nos quais este fármaco foi utilizado [23]. Vários estudos sobre a segurança cardiovascular destes fármacos estão atualmente a decorrer; até os resultados serem conhecidos, recomenda-se precaução na utilização desta classe em doentes com insuficiência cardíaca preexistente.

Outro aspeto relevante diz respeito à segurança pancreática (pancreatite aguda e neoplasias) das terapêuticas baseadas nas incretinas (inibidores da DPP-4 e agonistas dos recetores do GLP-1). A este respeito, os dados de dois grandes ensaios clínicos [20, 21] e de uma grande coorte observacional não encontraram aumento significativo de doença pancreática [24].

De uma forma geral, a utilização de qualquer fármaco nas pessoas com diabetes tipo 2 deve ter em conta o balanço entre a eficácia na redução da glicemia, o perfil de efeitos secundários, os potenciais benefícios adicionais, os custos e outros aspetos práticos como a posologia e necessidade de monitorização da glicemia. A pessoa com diabetes deve participar no processo de decisão terapêutica partilhada, quer na definição de objetivos terapêuticos e da intensificação do tratamento necessária para os atingir, quer na escolha dos medicamentos a utilizar.

> ESTRATÉGIAS DE IMPLEMENTAÇÃO (Figura 2)

A adoção de um estilo de vida saudável, através de uma alimentação equilibrada, controlo do peso e aumento da atividade física, constituem a base do tratamento da diabetes tipo 2 e são transversais a todas as fases do tratamento. A educação terapêutica, relativa a todos os aspetos do tratamento da pessoa com diabetes, desempenha um papel fundamental no tratamento centrado no doente e, como tal, foi também incluída na representação gráfica das recomendações gerais para o tratamento da hiperglicemia (Figura 2).

> TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA INICIAL

A metformina continua a constituir o fármaco de eleição para o tratamento inicial, fruto da sua eficácia, segurança, efeito neutro sobre o peso, baixo custo e possíveis benefícios na redução de eventos cardiovasculares em comparação com outras opções [25]. Relativamente à sua utilização em doentes com insuficiência renal ligeira-moderada estabilizada, parece haver evidência crescente de que se trata de uma opção segura [26-28]. Estes dados referem-se sobretudo a pessoas com TFG entre 45 e 60 mL/min, com ajuste da dose para compensar a menor eliminação renal do fármaco [27]. A recomendação para

suspender por completo o fármaco com TFG <30 mL/min mantém-se [27,29]. Todas as pessoas com insuficiência renal crónica medicadas com metformina deverão ser submetidas a uma vigilância cuidadosa da função renal. Nos casos em que a metformina esteja contraindicada ou não seja tolerada dever-se-á optar por um dos agentes de segunda linha, embora as escolhas sejam limitadas se a contraindicação se dever à presença de insuficiência renal. Os inibidores da DPP-4 serão a opção preferencial neste cenário, embora possam ser necessários ajustes posológicos.

> PROGRESSÃO PARA A TERAPÊUTICA DE ASSOCIAÇÃO DUPLA OU TRIPLA (Figura 2)

Os princípios para a associação terapêutica preconizados no documento anterior mantêm-se. Relativamente aos inibidores dos SGLT2, agora incluídos no algoritmo, recomenda-se que a sua utilização deverá ser sobretudo realizada em associação com a metformina e/ou outros fármacos, apesar de também estarem aprovados em monoterapia [12]. Dada a eficácia clínica comprovada, poderão ser considerados como opções razoáveis como agentes de segunda ou terceira linha [30,31]. Não existem dados relativos à associação de um inibidor dos SGLT2 com agonistas dos recetores do GLP-1, pelo que uma recomendação para a sua utilização não pode ser feita no momento atual.

No que diz respeito à comparação das diferentes classes farmacológicas em segunda linha, dois grandes estudos observacionais recentes mostraram que a utilização da metformina e de um inibidor da DPP-4 se associa a um menor número de eventos cardiovasculares e a uma menor mortalidade cardiovascular e global quando comparada com a associação da metformina a uma sulfonilureia [32,33]. Trata-se da primeira vez em foi demonstrado benefício na prevenção de complicações macrovasculares e mortalidade quando se compararam duas classes terapêuticas em segunda linha, ambas em associação com metformina.

Tal como no documento anterior, reconhece-se que a terapêutica de associação desde o diagnóstico pode permitir o atingimento dos objetivos terapêuticos de uma forma mais célere do que a associação sequencial. Este aspeto deverá ser considerado sobretudo em doentes com valores iniciais de HbA1c bastante acima do objetivo, considerando-se como um limite razoável o valor de HbA1c $\geq 9,0\%$, doentes esses que dificilmente atingirão o objetivo com monoterapia. Salienta-se que não existe evidência sólida de que o atingimento de objetivos de uma forma mais rápida (semanas ou meses) con-

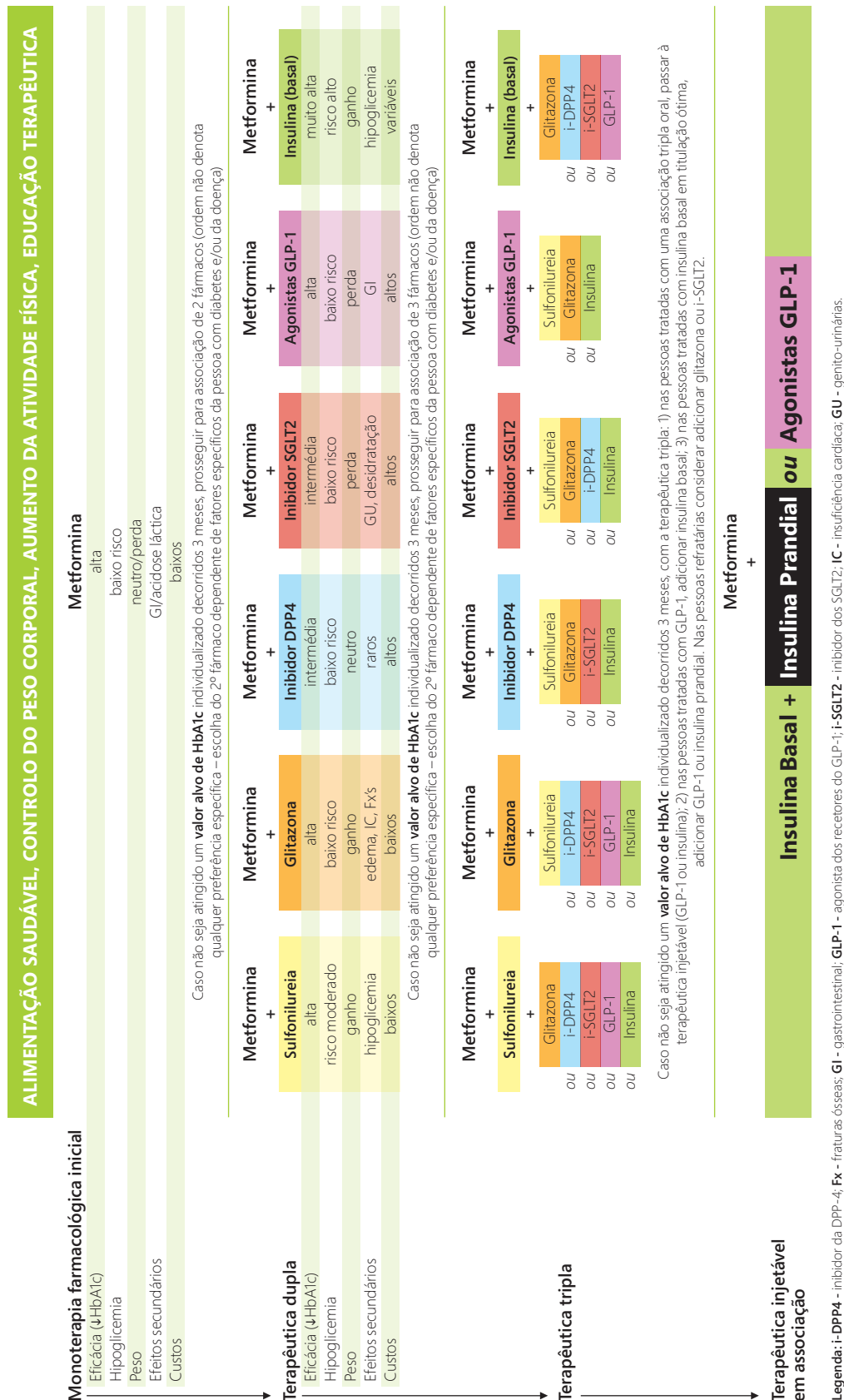


Figura 2 - Terapêutica anti-hiperglicémica na diabetes tipo 2: recomendações gerais. Do topo até ao fundo da figura, sequências potenciais de terapêutica anti-hiperglicémica. Na maioria dos doentes, iniciar com alterações do estilo de vida; a metformina em monoterapia é adicionada na altura do, ou logo após o, diagnóstico (exceto quando haja contraindicações explícitas). Caso o valor alvo de HbA1c não seja atingido decorridos aproximadamente 3 meses, ponderar uma de seis opções de tratamento associada a metformina: uma sulfonilureia, glitazona, inibidor da DPP-4, inibidor dos SGLT2, 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 substituto das sulfonilureias. Poderão ser utilizados outros fármacos não indicados (inibidores da α glucosidase, colesévelam, agonistas da dopamina, pramlintida) quando disponíveis em doentes selecionados, embora estes apresentem eficácia reduzida e/ou efeitos secundários limitantes. Nos doentes com intolerância ao, ou contraindicação para, tratamento com metformina, selecciona-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. Considerar iniciar o tratamento com uma associação dupla quando HbA1c $\geq 9\%$ (≥ 75 mmol/mol) para alcançar mais rapidamente o valor alvo. A insulina tem a vantagem de ser eficaz onde outros fármacos poderão não ser e deve ser considerada uma parte de qualquer regime de associação quando a hiperglicemia é grave, especialmente se o paciente é sintomático ou se forem evidentes características catabólicas (perda de peso, qualquer cetose). Considerar iniciar a terapêutica injetável de associação com insulina quando a glicemia ≥ 300 -350 mg/dL (≥ 16.7 -19.4 mmol/L) e/ou HbA1c ≥ 10 -12% (≥ 86 -108 mmol/mol).

fira aos doentes benefícios adicionais. Desta forma, a terapêutica sequencial permanece como uma abordagem razoável desde que o seguimento dos doentes se realize com curtos intervalos de tempo entre consultas, mesmo quando apresentam valores iniciais elevados de HbA1c.

> ASSOCIAÇÃO DE TERAPÊUTICAS INJETÁVEIS (Figura 2)

Em algumas pessoas com diabetes o controlo glicémico permanece acima dos objetivos apesar do tratamento com três agentes não insulínicos. Isto é sobretudo verdade nos casos com um longo tempo de evolução da doença, em que existe uma insuficiência marcada da secreção de insulina, a qual domina o quadro clínico. Em todos os doentes que não atinjam os objetivos terapêuticos apesar da otimização do tratamento com vários agentes, dever-se-á considerar a utilização de uma insulina basal como um componente essencial da estratégia terapêutica. Nas situações em que a insulina basal se revela insuficiente, as recomendações anteriores preconizavam a intensificação da insulino terapia com a implementação de insulina prandial (análogo de ação rápida) antes das refeições. Como alternativa, sugeria-se a utilização de insulinas pré-misturadas em casos selecionados. Nos últimos anos, vários estudos avaliaram os resultados da associação de um agonista dos receptores do GLP-1 à insulina basal em comparação com a intensificação da insulino terapia; a primeira estratégia demonstrou uma eficácia semelhante ou ligeiramente superior, com perda de peso e menor frequência de hipoglicemias [34-36]. Os dados atualmente disponíveis parecem mostrar que ambas as estratégias são legítimas, podendo a associação de um agonista dos receptores do GLP-1 ser mais segura, pelo menos a curto prazo [34,37]. Desta forma, nas pessoas medicadas com insulina basal e um ou dois fármacos orais e cuja glicemia permanece mal controlada, a associação de um análogo dos receptores do GLP-1 ou de insulina prandial pode ser vista como uma progressão lógica do esquema terapêutico, sendo a primeira opção particularmente atrativa para os doentes mais obesos ou que tenham dificuldade em aderir aos esquemas mais complexos de insulino terapia com múltiplas injeções diárias. Caso os doentes não respondam de uma forma adequada à associação de um agonista dos receptores do GLP-1 à insulina basal, dever-se-á implementar um esquema de insulino terapia intensiva com múltiplas injeções diárias. Nesta fase da doença e em casos selecionados, poder-se-ão também utilizar os inibidores dos SGLT2 para me-

lhorar o controlo glicémico e diminuir as doses de insulina [38]. Esta opção pode ser particularmente útil nas pessoas obesas com elevados níveis de resistência à insulina, as quais requerem a injeção de doses elevadas de insulina. A associação de uma glitazona também constitui uma opção eficaz [39,40], embora com risco de potenciar a retenção de fluídos, o aumento de peso e o risco de insuficiência cardíaca, pelo que a sua utilização neste cenário deverá ter em conta uma análise criteriosa da relação risco/benefício.

Os clínicos devem também ter em consideração os custos e a complexidade de esquemas envolvendo a associação de múltiplos fármacos para o tratamento da hiperglicemia. A incapacidade de atingir os objetivos com regimes de elevada complexidade deve levar a uma reavaliação pragmática dos objetivos de HbA1c; nos indivíduos com obesidade de classe mais elevada dever-se-á considerar uma intervenção não farmacológica, como a cirurgia bariátrica.

O aconselhamento nutricional e a educação terapêutica são partes integrantes do tratamento durante todo o curso da doença. Isto irá assegurar que a pessoa com diabetes tem acesso à informação sobre os métodos para reduzir, quando possível, a farmacoterapia, assim como monitorizar e controlar a glicemia.

A hipótese de se tratar de uma diabetes autoimune latente do adulto (LADA, *latent autoimmune diabetes of adulthood*) deve também ser sempre equacionada. Estes indivíduos, que são tipicamente mas nem sempre normoponderais, podem estar controlados durante um período de tempo variável com antidiabéticos orais, mas vão necessitar de insulino terapia mais rapidamente do que as pessoas com diabetes tipo 2 [41] e progressivamente irão manifestar alterações metabólicas semelhantes às da diabetes tipo 1. O tratamento otimizado destes doentes acaba geralmente por consistir num esquema intensivo de insulino terapia (múltiplas injeções ou bomba perfusora de insulina).

> OUTRAS CONSIDERAÇÕES

Tal como realçado nas Recomendações prévias, o tratamento otimizado das pessoas com diabetes tipo 2 deverá ter em conta as diversas comorbilidades frequentemente encontradas nestes doentes, sobretudo nos mais idosos. Estas incluem a doença coronária, a insuficiência cardíaca, a insuficiência renal, a doença hepática, a demência e o aumento da propensão para episódios de hipoglicemia (e maior probabilidade de sofrerem consequências adversas subsequentes às mesmas). A este respeito pouco há a acrescentar às Recomendações prévias,

salientando-se apenas os aspetos já mencionados relativos à utilização de inibidores da DPP-4 em pessoas com insuficiência cardíaca e à utilização dos inibidores dos SGLT2 em doentes com insuficiência renal. Os custos inerentes às diferentes terapêuticas deverão também ser considerados e ponderados em função dos recursos dos doentes (e da sociedade) na escolha dos fármacos a utilizar.

> DIREÇÕES FUTURAS

Nos próximos três anos serão divulgados os resultados de vários estudos relativos ao impacto cardiovascular das diferentes classes farmacológicas utilizadas no tratamento da hiperglicemia. A informação veiculada ajudará a definir as futuras estratégias terapêuticas. Esta também em curso um grande estudo comparativo sobre diferentes classes farmacológicas a utilizar em segunda linha em associação com a metformina ^[42], mas os resultados só são esperados em 2020.

Desta forma, será de esperar que estas recomendações sejam atualizadas nos próximos anos, de forma a proporcionar as melhores propostas baseadas na evidência para o tratamento das pessoas com diabetes tipo 2. <

BIBLIOGRAFIA

- Rui Duarte JSN, Jorge Soares, José Luís Medina, pelo Grupo de Trabalho para as Recomendações Nacionais da SPD sobre a Terapêutica da Diabetes Tipo 2. Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 (com base na Posição Conjunta ADA/EASD). *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2013; 8: 4-29.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012; 35: 1364-1379.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38: 140-149.
- Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nature reviews Endocrinology*. 2012; 8: 495-502.
- Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *The Lancet Diabetes & endocrinology*. 2013; 1: 140-151.
- Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2013; 159: 262-274.
- Scherthaner G, Gross JL, Rosenstock J, et al. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes care*. 2013; 36: 2508-2515.
- Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2013; 15: 372-382.
- Rosenstock J, Seman LJ, Jelaska A, et al. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2013; 15: 1154-1160.
- Nyirjesy P, Sobel JD, Fung A, et al. Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *Current medical research and opinion*. 2014; 30: 1109-1119.
- Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013; 382: 941-950.
- Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2014; 16: 457-466.
- Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)--a randomized placebo-controlled trial. *American heart journal*. 2013; 166: 217-223 e211.
- Zinman B, Inzucchi SE, Lachin J, et al. Design of the Empagliflozin Cardiovascular (CV) Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes (T2D). *Canadian Journal of Diabetes*. 37: S29-S30.
- Wei L, MacDonald TM, Mackenzie IS. Pioglitazone and bladder cancer: a propensity score matched cohort study. *British journal of clinical pharmacology*. 2013; 75: 254-259.
- Levin D, Bell S, Sund R, et al. Pioglitazone and bladder cancer risk: a multipopulation pooled, cumulative exposure analysis. *Diabetologia*. 2015; 58: 493-504.
- Neumann A, Weill A, Ricordeau P, Fagot JP, Alla F, Allemand H. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia*. 2012; 55: 1953-1962.
- Turner RM, Kwok CS, Chen-Turner C, Maduakor CA, Singh S, Loke YK. Thiazolidinediones and associated risk of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *British journal of clinical pharmacology*. 2014; 78: 258-273.
- He S, Tang YH, Zhao G, Yang X, Wang D, Zhang Y. Pioglitazone prescription increases risk of bladder cancer in patients with type 2 diabetes: an updated meta-analysis. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2014; 35: 2095-2102.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 2013; 369: 1317-1326.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2013; 369: 1327-1335.
- Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart Failure, Saxagliptin and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR - TIMI 53 Randomized Trial. *Circulation*. 2014.

23. White WB, Pratley R, Fleck P, et al. Cardiovascular safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2013; 15: 668-673.
24. Egan AG, Blind E, Dunder K, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. *The New England journal of medicine*. 2014; 370: 794-797.
25. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2008; 359: 1577-1589.
26. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010: CD002967.
27. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes care*. 2011; 34: 1431-1437.
28. Nye HJ, Herrington WG. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron Clinical practice*. 2011; 118: c380-383.
29. Lu WR, Defilippi J, Braun A. Unleash metformin: reconsideration of the contraindication in patients with renal impairment. *The Annals of pharmacotherapy*. 2013; 47: 1488-1497.
30. Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, Rajpathak SN. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2014; 16: 410-417.
31. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Annals of medicine*. 2012; 44: 375-393.
32. Morgan CL, Mukherjee J, Jenkins-Jones S, Holden SE, Currie CJ. Combination therapy with metformin plus sulphonylureas versus metformin plus DPP-4 inhibitors: association with major adverse cardiovascular events and all-cause mortality. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2014; 16: 977-983.
33. Mogensen UM, Andersson C, Fosbol EL, et al. Cardiovascular safety of combination therapies with incretin-based drugs and metformin compared with a combination of metformin and sulphonylurea in type 2 diabetes mellitus--a retrospective nationwide study. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2014; 16: 1001-1008.
34. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014;
35. Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2014; 37: 2763-2773.
36. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, et al. Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*. 2011; 154: 103-112.
37. Balena R, Hensley IE, Miller S, Barnett AH. Combination therapy with GLP-1 receptor agonists and basal insulin: a systematic review of the literature. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2013; 15: 485-502.
38. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2014; 37: 1815-1823.
39. Charbonnel B, DeFronzo R, Davidson J, et al. Pioglitazone use in combination with insulin in the prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events study (PROactive19). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010; 95: 2163-2171.
40. Shah PK, Mudaliar S, Chang AR, et al. Effects of intensive insulin therapy alone and in combination with pioglitazone on body weight, composition, distribution and liver fat content in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2011; 13: 505-510.
41. Zampetti S, Campagna G, Tiberti C, et al. High GADA titer increases the risk of insulin requirement in LADA patients: a 7-year follow-up (NIRAD study 7). *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2014; 171: 697-704.
42. Nathan DM, Buse JB, Kahn SE, et al. Rationale and design of the glycemia reduction approaches in diabetes: a comparative effectiveness study (GRADE). *Diabetes care*. 2013; 36: 2254-2261.

...continuado da pág. 14.

Arab Diabetes Medical Congress

23 a 25 de Abril

Local: Doha, Qatar. Informações: <http://www.arabdiabetescongress.com>

Diabetes Congress of the German Diabetes Association (DDG)

13 a 16 de Maio

Local: Berlim, Alemanha. Informações: <http://www.diabeteskongress.de>

7th International Symposium on the Diabetic Foot

20 a 23 de Maio

Local: Haia, Holanda. Informações: <http://diabeticfoot.nl>

33rd International Symposium on Diabetes and Nutrition

9 a 12 de Junho

Local: Toronto, Canadá. Informações: <http://www.dnsg2015.ca/S1/>

World Diabetes Congress 2015

30 de Novembro a 4 de Dezembro

Local: Vancouver, Canadá. Informações: <http://www.idf.org/worlddiabetescongress>