

# Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 – Atualização 2018/19 com Base na Posição Conjunta ADA/EASD\*

## *SPD National Recommendations for the Treatment of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes – Update Based in the ADA/EASD Joint Position Statement*

Rui Duarte, Miguel Melo, J. Silva Nunes, Pedro C. Melo, João F. Raposo, Davide Carvalho, pelo Grupo de Trabalho para as Recomendações Nacionais da SPD sobre a Terapêutica da Diabetes Tipo 2\*

\*Rui Duarte, Miguel Melo, J. Silva Nunes, Pedro C. Melo, João F. Raposo, Davide Carvalho, Alda Jordão, Almeida Ruas, Augusto Duarte, Carlos Godinho, Carlos Simões Pereira, Celestino Neves, Cristina Valadas, Edite Nascimento, Elisabete Rodrigues, Estevão Pape, Francisco Araújo, Hélder Ferreira, Isabel Ramôa, Lélita Santos, J. Jácome de Castro, Joana Guimarães, Joana Louro, Joana Queirós, João Sequeira Duarte, Jorge Dorés, José Luis Medina, Luis Gardete Correia, Luis Santiago, Manuela Carvalheiro, M. Filomena Roque, Mariana Monteiro, Patrícia Branco, Paula Freitas, Pedro Carneiro de Melo, Pedro Matos, Rosa M. Príncipe, Rui Carvalho, Rui César, Rui Duarte, Sandra Paiva, Silvestre Abreu.

### > INTRODUÇÃO

Passaram já cinco anos desde que, em 2013, foram publicadas as “Recomendações Nacionais da Sociedade Portuguesa de Diabetologia para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes tipo 2”.<sup>(1)</sup> Tal 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,<sup>(2)</sup> o qual resultou de uma reflexão profunda da comunidade científica e que foi alvo de grande aceitação pelos clínicos, tendo já sido publicada uma atualização em 2015.<sup>(3)</sup> Desde então, vários dados foram publicados relativamente à eficácia e segurança das diferentes classes farmacológicas utilizadas no tratamento da hiperglicemia, incluindo a nova classe dos inibidores do SGLT2 e a utilização de outras

classes em vários tipos de associações terapêuticas não estudadas à data das anteriores Recomendações. Para além disso, foram, entretanto, publicados resultados de vários estudos que avaliaram a segurança cardiovascular de fármacos em doentes de alto e muito alto risco, apontando alguns para benefícios específicos nesta população. Esses benefícios revelaram-se ao nível da proteção cardiovascular, mas também renal e, nalguns casos, na mortalidade global. Surgiu assim a necessidade de atualizar as Recomendações à luz da nova evidência reportada.

Já no decorrer de 2018, a ADA/EASD, em conjunto, publicaram novo Relatório de Consenso intitulado: *Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*.<sup>(4)</sup>

**Abreviaturas:** arGLP-1: Agonistas dos recetores do GLP-1; AVC: Acidente Vascular Cerebral; CV: Cardiovasculares; DM2: Diabetes *Mellitus* tipo 2; DCV: Doença Cardiovascular; DCA: Doença Cardiovascular Aterosclerótica; DRC: Doença Renal Crónica; EAM: Enfarte Agudo do Miocárdio; i-DPP4: Inibidores da dipeptidil peptidase 4; i-SGLT2: inibidores do transportador tipo 2 de sódio e glicose; IC: Insuficiência Cardíaca; LADA: *Latent Autoimmune Diabetes of Adulthood* (Diabetes Autoimune Latente do Adulto); MACE: *Major Cardiovascular Events* (Eventos Cardiovasculares Major); TFG: taxa de filtração glomerular.

Recordamos que, à luz destas Recomendações:

**1 - A correção do estilo de vida com a adoção de hábitos alimentares e de exercício físico adequados na pessoa com diabetes deve ser promovida ao longo de toda a evolução da doença.**

**2 - A individualização da terapêutica e a centralidade na pessoa com Diabetes são fundamentos basilares destas Recomendações.**

**3 - A Educação Terapêutica (ET) ou DSMES (*Diabetes Self-Management Education and Support*) é fundamental nos cuidados prestados à pessoa com Diabetes tipo 2.**

Relativamente à terapêutica medicamentosa, na decisão clínica deve ser dada particular atenção à presença de doença cardiovascular (DCV) ou doença renal crónica (DRC), aos idosos em situação frágil, às pessoas em que a ocorrência de hipoglicemias seja potencialmente mais gravosa e aos obesos. Face às especificidades inerentes ao tratamento da hiperglicemia nestas populações, estas Recomendações incluirão referências específicas para estas situações.

Relativamente à centralidade na pessoa, esta consiste na necessidade de incluir o doente na tomada de decisão informada e partilhada. O número crescente de opções terapêuticas antidiabéticas para além dos variados medicamentos, inclui alterações comportamentais e dietéticas e, mesmo, intervenções cirúrgicas, acompanhando-se do aumento da acessibilidade à informação através de meios convencionais e redes sociais, obriga a uma partilha informada com o paciente dos benefícios e riscos das diversas opções terapêuticas. Esta decisão partilhada pode ser essencial para a adesão terapêutica numa doença crónica como a diabetes tipo 2 embora constitua sempre um desafio para o médico, em particular perante uma população muitas vezes com baixa literacia, pouco informada, indiferenciada e com baixos recursos económicos como é, ainda, frequente em Portugal.

As propostas terapêuticas devem ser, deste modo, abordadas e discutidas com o doente. A adesão terapêutica é fundamental. Torna-se, por isso, necessário avaliar as características chave do doente e considerar fatores específicos que tenham impacto na escolha do tratamento; implementar um plano de tratamento; monitorizar, rever e reajustar a terapêutica, conforme o necessário.

Os objetivos do tratamento da Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) são consensuais quanto à necessidade de prevenir e atrasar as complicações da doença e manter a qualidade de vida. Para tal, é necessário tratar a hiperglicemia e controlar os fatores de risco cardiovascular presentes.

Está preconizado que, na maioria dos casos, a metformina se deve manter como a terapêutica a administrar *ab initio*. Apesar da demonstração de benefícios acrescidos com as novas classes medicamentosas, na maioria dos ensaios clínicos realizados a terapêutica foi ensaiada, maioritariamente, em associação com a metformina. Nas situações de intolerância ou contra-indicação à metformina, devem equacionar-se outras alternativas terapêuticas.

Na DM2, atendendo ao perfil muito diversificado dos doentes e dada a evidência crescente da necessidade da individualização terapêutica, não é possível estabelecer recomendações com base em normas técnico-administrativas ou algoritmos rígidos e universais.

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

Estas recomendações, que se destinam sobretudo a médicos não especializados na área da diabetes, são acompanhadas de uma síntese e das indicações de cada fármaco, seus efeitos e benefícios (Quadro I).

## > CONTROLO DA GLICEMIA

Os estudos que compararam os benefícios da terapêutica intensiva *versus* terapêutica convencional, revelaram resultados controversos e sugeriram, inclusivamente, a necessidade de individualizar os objetivos metabólicos. Não se deve procurar atingir uma HbA1c inferior a 6,5% ou de 7% de modo generalizado, porque, em alguns doentes, os riscos da terapêutica ultrapassam os benefícios de um controlo metabólico intensificado, nomeadamente nos idosos mais frágeis e nos doentes com patologia cardiovascular grave estabelecida ou com outras comorbilidades graves.

Os objetivos metabólicos e a correspondente estratégia terapêutica devem ser adequados ao contexto do doente: idade, tempo conhecido de duração da doença, existência ou não de complicações (cardiovasculares, risco de hipoglicemias) e aspetos económicos, entre outros. Esta posição da ADA/EASD que a SPD adotou, reforça, no entanto, a necessidade de intensificar a terapêutica, de 3 em 3 ou de 6 em 6 de meses de modo a evitar a inércia terapêutica, caso os objetivos metabólicos individualizados não sejam alcançados.

Deve-se ter em conta que a HbA1c, continuando a ser o padrão universal para avaliar o controlo glicémico, tem algumas limitações, sobretudo em alguns grupos étnicos e em condições clínicas que podem alterar o *turnover* do glóbulo vermelho. As discrepâncias entre a HbA1c e as glicemias obtidas ou com o perfil glicémico da auto-mo-

**Quadro I - Terapêutica da Diabetes Mellitus tipo 2 (adaptado de: ADA's Standards of Medical Care in Diabetes - 2018, Table 8.1: Drug-specific and patient facts**

		MECANISMO DE AÇÃO PRINCIPAL	EFICÁCIA	HIPOGLICEMIA	ALTERAÇÃO PESO	EFEITOS CARDIOVASCULARES	
						DOENÇA CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA	INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
<b>METFORMINA</b>	↓ Débito hepático da Glucose  Mecanismos não insulino-dependentes		++	Não	Neutra (Potencial perda modesta)	Benefício (UKPDS)	Neutro
<b>i-SGLT2</b>						<b>Benefício</b>	<b>Benefício</b>
Dapagliflozina Empagliflozina Canagliflozina Ertugliflozina (nd)	Bloqueiam reabsorção glucose renal  ↑ Glicosúria		+	Não	Perda	Empagliflozina Canagliflozina; Dapagliflozina? Ertugliflozina ? (nd)	Empagliflozina Canagliflozina; Dapagliflozina Ertugliflozina ? (nd)
<b>arGLP-1</b>							
<b>Curta Duração:</b> <i>Exenatido (ND)</i> <i>Lixisenatido (ND)</i>	Mecanismo glucose-dependente: ↑ Insulino-secreção					Neutro? (Lixisenatido Exenatido) <b>Benefício</b>	
<b>Longa duração:</b> Liraglutido Exenatido LA Dulaglutido <i>Semaglutido (ND)</i>	↓ Secreção de Glucagon Atraza esvaziamento gástrico ↑ Saciedade		++	Não	Perda	Liraglutido Semaglutido (nd) Albiglutido (nd) Dulaglutido Exenatido LA ?	Neutro
<b>i-DPP4</b>							<b>Potencial Risco</b> (Saxagliptina; Alogliptina?) <b>Neutro:</b> Sitagliptina Linagliptina
Sitagliptina Vildagliptina Saxagliptina Alogliptina Linagliptina	Mecanismo glucose-dependente: ↑ Insulino-secreção ↓ Secreção de Glucagon		+	Não	Neutra	Neutro	
<b>Tiazolidinedionas</b>  (Pioglitazona)	↑ Sensibilidade à insulina		++	Não	Ganho (mas reduz obesidade visceral)	Potencial Benefício  (Pioglitazona) <b>Benefício na DVC</b>	<b>Aumento de Risco</b>  <b>Contra-indicação</b>
<b>SULFONILUREIAS</b> (2ª Geração) Glibenclamida Glipizida Gliclazida Glimepirida <b>GLINIDAS</b> Nateglinida				<b>Sim</b>			
	↑ Secreção de insulina		+		Ganho	Neutro  Gliclazida (mais segura)	Neutro
<b>INSULINA</b>	Insulina Humana  Análogos	Ativa recetores da insulina	+++	<b>Sim</b>	Ganho	Neutro	Neutro

**Legenda:** nd – Não disponível em Portugal; CI – Contraindicado; EHNA – Esteatose hepática não alcoólica; GI – Gastrointestinais; GU – Geniturinárias; IC – Insuficiência Cardíaca; ICC – Insuficiência Cardíaca congestiva; existe ainda evidência suficiente.   Benefício   Potencial Benefício   Efeito indesejado/Contra-indicação   Risco a considerar

to consider when selecting antihyperglycemic treatment in adults with type 2 diabetes).

CUSTO	ORAL/SC	EFEITOS RENAIS		CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS
		PROGRESSÃO DRC	CONSIDERAÇÕES DOSE/UTILIZAÇÃO	Ef. Secundários - (ES) e (Benefícios)
Reduzido	O	Neutra	Contraindicação se TFGe < 30 (Risco de acidose láctica)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Efeitos GI comuns (náusea; diarreia)</li> <li>Potencial défice de B12</li> </ul>
Elevado	O	Benefício Canagliflozina; Empagliflozina Dapagliflozina Ertugliflozina? (nd)	De utilização varável conforme TFG,  Ver atualizações do AIM	<ul style="list-style-type: none"> <li>Risco de amputações e fraturas ósseas -(? (Canagliflozina?))</li> <li>Infeções GU</li> <li>Risco depleção volume; hipotensão</li> <li>↑ LDL</li> <li>↑ Transitório da creatinina</li> <li>Risco de ceto-acidoseeuglicémica (raro)</li> </ul>
Elevado	SC	Benefício (Liraglutido) Dulaglutido	Exenatido não indicado TFGe <30; Risco aumentado de ES em doentes com DRC	<ul style="list-style-type: none"> <li>Efeitos GI comuns (náusea; diarreia; vômitos)</li> <li>Reações local injeção</li> <li>Risco PA?</li> <li>Risco de neoplasia medular da tiroide?? (raro e só observado em animais...)</li> </ul>
Elevado	O	Neutra	Ajuste de dose (Linagliptina sem ajuste de dose)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Risco PA?</li> </ul>
Reduzido	O	Neutra	Não necessita ajuste; Não recomendado na DRC por retenção hídrica	<ul style="list-style-type: none"> <li>ICC - CI</li> <li>Retenção hídrica (edema; IC)</li> <li>Benefício EHNA</li> <li>Risco fraturas ósseas</li> <li>Cancro bexiga??</li> </ul>
Reduzido	O	Neutra	Titulação da dose  Necessário titular dosagem;  Evitar Glibenclamida (Risco de hipos mais graves e agravamento de isquemia do miocárdio)  Curta duração; ↓ Glicemia pp	
Reduzido	SC	Neutra	Reduzir doses com diminuição da TFG; Titular por resposta clínica	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reações local injeção</li> <li>Risco de hipoglicemia mais elevado com Insulina Humana (NPH e pré-mistura) vs. análogos</li> </ul>
Elevado				

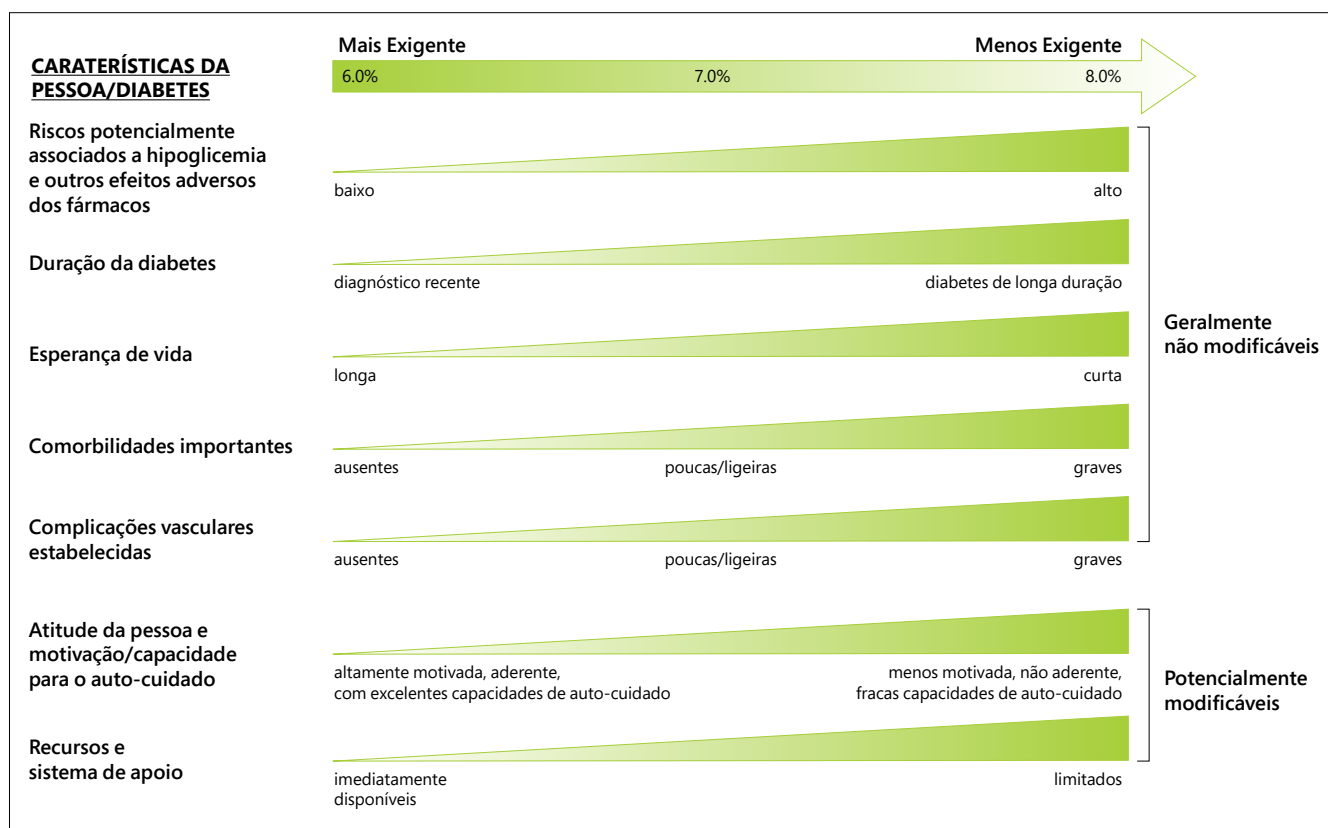
nitorização do doente, obrigam a avaliação cuidadosa para as causas envolvidas. Novas tecnologias para a auto-monitorização contínua da glucose (como o sistema de monitorização flash da glucose) não têm, ainda, validação para a utilização na Diabetes tipo 2 (Figura 1).

## > ATUALIZAÇÕES TERAPÊUTICAS - NOVAS EVIDÊNCIAS

### Inibidores do SGLT2

No que diz respeito às opções terapêuticas farmacológicas, as principais alterações dizem respeito aos inibidores do co-transportador tipo 2 de sódio e glucose (SGLT2, *sodium-glucose cotransporter 2*). O mecanismo de ação destes fármacos consiste na inibição da reabsorção de glucose a partir do filtrado glomerular no tubo contornado proximal, a qual é mediada sobretudo pelo SGLT2, resultando numa glicosúria de cerca de 60-80 g/

dia. <sup>(5,6)</sup> Estes agentes promovem uma redução de HbA1c entre os 0,5%-1,0% face ao placebo. <sup>(6)</sup> 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. <sup>(6,7)</sup> Uma vez que o mecanismo de ação é independente da insulina, os inibidores do SGLT2 (i-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 a perda 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). <sup>(7,9,10)</sup> Foi também reportada uma redução dos níveis séricos de ácido úrico, cujo impacto clínico permanece por esclarecer. Os principais efeitos secundários dos i-SGLT2 incluem um aumento das infeções micóticas genitais, com uma frequência de cerca de 11% nas mulheres e 4% nos ho-



**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 geral para ajudar às decisões clínicas. (Adaptado de Ismail-Beigi e col.)

mens; <sup>(11)</sup> alguns estudos mostraram, também, um ligeiro aumento das infeções urinárias, em particular cistites. <sup>(7,8,11,12)</sup> Sendo fármacos com efeito diurético modesto, poderão também ocorrer manifestações associadas à depleção de volume, como hipotensão ortostática, sobretudo no início do tratamento. Por este motivo recomenda-se uma utilização criteriosa destes fármacos em idosos e em pessoas com diminuição do reflexo da sede; com depleção de volume intravascular ou previamente medicadas com diuréticos. Poderá também ocorrer uma elevação ligeira mas reversível do valor da creatinina sérica. <sup>(5,13)</sup> A nível lipídico, foi reportado um aumento ligeiro (cerca de 5%) do colesterol total, LDL e HDL; o mecanismo inerente a este efeito no perfil lipídico e as implicações que lhe estão subjacentes permanecem por esclarecer. Devido ao seu mecanismo de ação, os i-SGLT2 perdem eficácia com taxas de filtração glomerular (TFG) <45-60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Outro efeito secundário raro, mas potencialmente grave, é a ocorrência de cetoacidose diabética. Esta pode cursar com níveis de glicemia apenas ligeiramente aumentados (cetoacidose "euglicémica"). Embora se trate de um evento raro cuja relação com esta classe farmacológica ainda se encontra em discussão, foram já propostas algumas medidas para reduzir o seu risco: suspender o fármaco pelo menos 24 horas antes de procedimentos cirúrgicos ou atividade física extrema, evitar o consumo excessivo de bebidas alcoólicas ou regimes alimentares muito restritivos em hidratos de carbono (dietas "cetogénicas") e ponderar de forma cautelosa a redução/suspensão de insulina no caso de doentes insulino-tratados. <sup>(14)</sup>

Existem dados mostrando benefícios específicos de três i-SGLT2, a empagliflozina, a canagliflozina e, mais recentemente, a dapagliflozina, em doentes com eventos cardiovasculares prévios, quer a nível macrovascular, <sup>(15,16)</sup> quer a nível microvascular. <sup>(16,17)</sup> A nível macrovascular, o estudo EMPA-REG OUTCOME mostrou uma redução dos eventos cardiovasculares *major*, com redução da mortalidade cardiovascular, da mortalidade global e dos internamentos por insuficiência cardíaca. <sup>(14)</sup> A nível microvascular e na população do mesmo estudo ocorreu uma redução na incidência ou no agravamento da nefropatia (progressão para macroalbuminúria, duplicação da creatinina sérica, início de terapêutica de substituição renal ou morte por doença renal). <sup>(17)</sup> No programa de estudos CANVAS, a canagliflozina demonstrou também uma redução dos eventos cardiovasculares *major* em doentes de muito alto risco, embora a redução da mortalidade cardiovascular não tenha sido estatisticamente significativa. <sup>(16)</sup> Os benefícios renais foram semelhantes aos observados no estudo EMPA-REG OU-

TCOME (redução da albuminúria e do declínio da função renal), mas ocorreu um aumento significativo nas amputações dos membros inferiores, item que não foi avaliado no estudo EMPA-REG OUTCOME. Este aumento das amputações carece, ainda, de explicação e até agora não se comprovou ser um efeito de classe. Entretanto, não se aconselha a utilização dos i-SGLT-2 em doentes com história de prévia amputação ao nível dos membros inferiores ou com pé diabético de elevado risco e risco de desidratação ou baixo débito periférico. <sup>(18)</sup> Relativamente à dapagliflozina, o estudo DECLARE-TIMI 58 foi um ensaio clínico aleatorizado, multicêntrico, multinacional, com dupla ocultação e controlado com placebo, de fase IIIb. Este estudo foi desenhado para testar a hipótese de que a dapagliflozina não aumenta a ocorrência de MACE (*Major Cardiovascular Events*) e poderá reduzir a incidência de eventos cardiovasculares (CV) numa vasta e diversificada população de doentes com DM2 com DCV estabelecida ou com fatores de risco para DCV (múltiplos fatores de risco – MFR), mas sem DCV estabelecida. Distingue-se dos outros estudos de segurança para eventos CV, devido ao facto de incluir uma maior percentagem (cerca de 60%) de população ainda sem DCV estabelecida, possibilitando avaliar a hipótese da utilização deste fármaco em prevenção primária da DCV nesta população. <sup>(19)</sup>

A dapagliflozina, demonstrou neste estudo reduzir as hospitalizações por insuficiência cardíaca (IC) e a mortalidade CV, embora sem atingir a significância para o composto MACE (mortalidade CV, EAM e AVC não fatais). Neste estudo, a redução das HIC verificou-se tanto em prevenção secundária como na população com múltiplos fatores de risco CV. Este estudo envolveu mais de 17.000 participantes, com um acompanhamento superior a 4 anos em média e relativamente à segurança do fármaco, não se verificou aumento do número de amputações ou fraturas ósseas comparativamente ao placebo. <sup>(19)</sup> Outro i-SGLT2, a ertugliflozina, tem, também em curso um estudo de segurança cardiovascular em população com DCV estabelecida (estudo VERTIS – CV). <sup>(20)</sup>

### **Benefícios Renais dos inibidores do SGLT2**

Apesar da diminuição da eficácia na glicemia dos i-SGLT2 com a redução da função renal, estão comprovados os seus efeitos benéficos renais. No decorrer dos diversos estudos de eventos cardiovasculares com os i-SGLT2 foram detetados efeitos benéficos nos *endpoints* secundários renais, nomeadamente na progressão da DRC. Tal ocorreu com a canagliflozina no Programa CANVAS. <sup>(21,22)</sup>

Resultados semelhantes ocorreram com a empagliflozina, no EMPA-REG OUTCOME,<sup>(23)</sup> e com a dapagliflozina no DECLARE, aqui numa população com TFG > 60 mL/min.<sup>(24)</sup> Mais impactante, foi ainda o facto de ter havido uma decisão de interromper o estudo CREDENCE (*The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation*) devido à demonstração precoce dos efeitos benéficos da canagliflozina numa população de diabéticos tipo 2 com DRC estabelecida (TFG: 30-90 mL/min) e proteinúria por terem sido atingidos os critérios do composto primário: DRC terminal; duplicação da creatinina sérica ou morte cardiovascular, antes do tempo inicialmente previsto. Segundo o anúncio dos resultados preliminares, no momento em que o estudo foi interrompido registava-se já uma diminuição em cerca de 40% nos *endpoints* renais nos doentes medicados com canagliflozina relativamente ao grupo placebo.<sup>(25)</sup>

Todos os i-SGLT2 têm um profundo efeito na hemodinâmica renal ao aumentarem o tónus da arteríola aferente levando a uma diminuição do fluxo renal, aumento da resistência vascular renal e redução da hiperfiltração. Poderá ser este o principal mecanismo pelo qual os i-SGLT2 exercem a sua ação protetora renal.

### Estudos no Mundo Real (“Big Data Studies”)

O programa de estudos *The Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium - Glucose Cotransporter-2 Inhibitors* (CVD-REAL) foi desenhado para estudar os efeitos dos iSGLT2 em resultados CV, nomeadamente AVC, EAM, hospitalizações por IC e mortalidade por todas as causas, num contexto de mundo real.

No Programa CVD-REAL-1, um estudo que envolveu 309.056 doentes da Europa e dos EUA, os i-SGLT2 foram associados a um menor risco de HIC (HR 0,61, IC95% 0,51-0,73) e de morte por qualquer causa (HR 0,49, IC95% 0,41-0,57) comparado com outros agentes antidiabéticos.<sup>(26,27)</sup>

#### Em conclusão:

**Os resultados dos estudos de eventos cardiovasculares neste grupo terapêutico permitiram concluir que:**

– Os i-SGLT2 demonstraram benefícios cardio-renais na população com DM2 e elevado risco CV; com Doença Cardiovascular Aterosclerótica (DCA), nomeadamente na taxa de hospitalizações por IC; na mortalidade CV e na progressão da DRC estabelecida.

### Tiazolidinedionas (Glitazonas)

No que diz respeito às tiazolidinedionas, em particular à

pioglitazona, importa salientar alguns dados relativamente recentes referentes aos resultados cardiovasculares e ao perfil de efeitos secundários.

O estudo IRIS (*Insulin Resistance Intervention after Stroke*) avaliou os resultados da intervenção com pioglitazona após um episódio de acidente vascular cerebral isquémico (incluindo os de tipo transitório) numa população com resistência à insulina documentada.<sup>(28)</sup> Verificou-se, uma redução de 24% no *endpoint* principal (novo episódio de AVC ou EAM) comparativamente com placebo. Estes resultados são semelhantes aos do estudo PROactive (*PROspective pioglitAZone clinical trial in macroVascular events*), o qual avaliou o efeito da pioglitazona em comparação com o placebo em pessoas com DM2 e evidência de doença macrovascular, tendo mostrado uma redução da ocorrência de EAM ou AVC.<sup>(29)</sup> Parece assim existir evidência de que a pioglitazona se associa a uma redução de eventos em doentes com muito alto risco. Os dados relativos aos principais efeitos secundários – aumento de peso, edemas periféricos, aumento da incidência de IC e aumento do risco de fraturas ósseas em mulheres – foram semelhantes aos reportados em estudos anteriores. Permanece por esclarecer a sua associação com o cancro da bexiga. Se, por um lado, um estudo realizado nos Estados Unidos da América com um seguimento de uma coorte bem caracterizada durante 10 anos não mostrou aumento do risco de cancro da bexiga,<sup>(30)</sup> outros estudos, que avaliaram grandes bases de dados no Reino Unido e em França, mostraram um aumento do risco desta neoplasia associado ao tempo de exposição e à dose cumulativa.<sup>(31)</sup> Recomenda-se, assim, a sua utilização com ponderação desta relação risco/benefício.

### Agonistas dos Recetores do GLP-1

Nos últimos anos surgiram várias formulações dos agonistas dos recetores do GLP-1 (arGLP-1) que se distinguem, fundamentalmente, por diferenças intrínsecas na composição das moléculas, as quais representam diferentes estratégias farmacológicas para prolongar a sua ação. Atualmente, estão aprovados para utilização clínica arGLP-1 de curta duração – o exenatido e o lixisenatido – e vários de ação prolongada ou contínua – liraglutido, exenatido-LAR, dulaglutido, albiglutido e semaglutido. O lixisenatido e o liraglutido requerem administração diária enquanto os outros fármacos são de administração semanal.

Todos os arGLP-1 disponíveis são de administração injetável sub-cutânea, embora esteja já em fase avançada de desenvolvimento e em ensaios clínicos uma formulação oral do semaglutido para administração diária.<sup>(32)</sup>

Excluindo a insulina, os arGLP-1 são considerados como a classe farmacológica mais eficaz no controlo glicémico, estando associados a reduções médias de A1c (corrigidas para placebo) de 1,0-1,2%.<sup>(33)</sup> Tal como os inibidores SGLT2, estão associados a perda de peso que, em termos médios, ronda os 2-3 kg. São fármacos geralmente bem tolerados, com efeitos secundários predominantemente gastrointestinais e transitórios – náuseas em cerca de 30% das pessoas tratadas, vómitos em 10-20% e diarreia, esta última com baixa frequência. Estão também associados a um aumento ligeiro da frequência cardíaca (2-4 batimentos por minuto), que parece ocorrer sobretudo com os de longa duração de ação.<sup>(34)</sup>

A segurança pancreática é outro assunto em discussão. À semelhança do que acontece com os inibidores da DPP-4, a generalidade dos dados não parece apontar para um aumento significativo do risco de pancreatite aguda ou neoplasia pancreática, embora não se possa excluir um aumento ligeiro do risco da primeira.<sup>(35)</sup>

Resultados de vários estudos de segurança cardiovascular com estes fármacos estão já disponíveis. O estudo ELIXA, (*Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome*),<sup>(36)</sup> envolvendo pessoas com DM2 e antecedentes recentes de síndrome coronária aguda, mostrou que a utilização do lixisenatido não alterou a frequência subsequente de eventos CV. O estudo LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*)<sup>(37)</sup> recrutou pessoas com DM2 e muito alto risco CV, verificando-se uma redução significativa da globalidade dos eventos no grupo de doentes medicados com liraglutido. Por sua vez, o estudo SUSTAIN-6 (*Evaluate Cardiovascular and the Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes*),<sup>(38)</sup> envolveu o semaglutido - um arGLP-1 ainda não disponível em Portugal - e foi realizado numa população idêntica à do estudo LEADER e teve resultados semelhantes: redução global dos eventos cardiovasculares nos doentes medicados com o fármaco. Posteriormente, foram divulgados os resultados do estudo EXSCAL (*Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering*),<sup>(39)</sup> que avaliou, através de um desenho pragmático, a segurança cardiovascular do exenatido de libertação prolongada numa população mais heterogénea (30% das pessoas sem doença cardiovascular prévia). Neste estudo, a redução dos eventos CV *major* não foi, de modo muito marginal, estatisticamente significativa, mas registou-se uma redução na mortalidade geral.

Já no decorrer do ano de 2018, foram divulgados os resultados do estudo HARMONY, referente ao albiglutido, um arGLP1 em fase de descontinuação devido ao seu baixo potencial de eficácia na redução da HbA1c e no peso cor-

poral. Neste estudo realizado em doentes com DCV estabelecida verificou-se num curto espaço de tempo (1 ano em média), um benefício global na redução de eventos CV, com destaque para diminuição em 25% no EAM.<sup>(40)</sup> Conheceram-se, igualmente, os primeiros resultados do estudo REWIND, referente ao Dulaglutido. Numa população maioritariamente sem doença cardiovascular estabelecida, portanto, em prevenção primária o dulaglutido reduziu de modo significativo os MACE, composto de morte cardiovascular, EAM não fatal e AVC não fatal.<sup>(41)</sup>

### **Benefícios Renais dos arGLP-1**

Para além dos benefícios cardiovasculares verificados desta classe terapêutica, também houve resultados benéficos no objetivo secundário da evolução da DRC, embora com menor significado do que no caso dos i-SGLT2. A redução da progressão na albuminúria foi o aspeto mais em evidência nos *outcomes* renais.

Assim, o liraglutido numa sub-análise do LEADER demonstrou uma redução em cerca de 22% no desenvolvimento e progressão da DRC relativamente ao placebo<sup>(42)</sup> e o dulaglutido no estudo AWARD 7 realizado em doentes com DM2 e DRC nos estádios 3 e 4 revelou superioridade em relação à terapêutica com insulina glargina, relativamente ao declínio da TFG.<sup>(43)</sup>

#### **Em conclusão :**

**Os arGLP-1 demonstraram segurança cardio-vascular e benefícios cardio-renais, nomeadamente com redução de eventos CV ou da mortalidade em doentes com DCA ou elevado risco CV.**

### **Inibidores da Dipeptidil Peptidase 4**

No que diz respeito aos inibidores da dipeptidil peptidase 4 (i-DPP4), os principais dados novos referem-se à segurança cardiovascular e pancreática.

Vários ensaios clínicos<sup>(44-46)</sup>, envolvendo maioritariamente doentes de muito alto risco cardiovascular, não demonstraram aumento do risco de eventos com a utilização destes fármacos em períodos de até três anos. No entanto, e ao contrário de alguns estudos com i-SGLT2 e arGLP-1 em populações semelhantes, não se observou uma redução significativa dos eventos CV. No estudo SAVOR (*Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus*) observou-se mesmo um aumento ligeiro dos internamentos por IC nos doentes medicados com a saxagliptina (3,5% vs. 2,8%, p=0,007),<sup>(44)</sup> parecendo ocorrer sobretudo nos doentes com IC prévia, clínica ou subclínica.<sup>(47)</sup>



Uma tendência semelhante, embora sem atingir a significância estatística, foi encontrada no estudo EXAMINE (*Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care*) com alogliptina. <sup>(45)</sup> No entanto, o maior estudo que avaliou um fármaco desta classe – o estudo TECOS (*Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*), com sitagliptina <sup>(46)</sup> – não evidenciou qualquer aumento dos internamentos ou novos casos de IC.

O estudo CARMELINA avaliou o efeito da linagliptina em doentes com DM2 e muito elevado risco cardiovascular. Neste estudo, a linagliptina demonstrou segurança cardiovascular para eventos ateroscleróticos e hospitalizações por insuficiência cardíaca e *outcomes* renais (efeito neutro). <sup>(48)</sup>

De facto, também, vários estudos e revisões sistemáticas que avaliaram a relação entre esta classe farmacológica e a insuficiência cardíaca obtiveram resultados divergentes, <sup>(49,50)</sup> pelo que o risco, a ser real, não é extensível a todos os fármacos da classe.

Para já apenas está recomendada a utilização com precaução da saxagliptina e da alogliptina em doentes com risco aumentado de internamento por insuficiência cardíaca, nomeadamente o conferido pela existência prévia desta patologia.

Outro aspeto relevante diz respeito à segurança pancreática (pancreatite aguda e neoplasias). A este respeito, os dados dos grandes ensaios clínicos de segurança cardiovascular <sup>(44-46)</sup> e de várias coortes observacionais não mostraram um aumento significativo na incidência de pancreatite aguda, apesar de em vários estudos existir um número ligeiramente superior de casos nas pessoas medicadas com i-DPP-4. <sup>(35,51)</sup> Face à dificuldade em esclarecer este ponto, fruto da etiologia multifatorial da pancreatite, é prudente admitir a existência de um aumento ligeiro do risco, cujo significado clínico é, ainda, difícil de avaliar. No que diz respeito ao risco oncológico, a globalidade dos dados não evidencia aumento de risco de neoplasias pancreáticas.

### **Efeitos Renais dos inibidores da DPP4**

De um modo geral, com base nos estudos de segurança cardiovascular, pode-se afirmar que os iDPP4 são seguros nos doentes com DRC, verificando-se, inclusive, em média, uma ligeira redução na progressão das taxas de albuminúria. <sup>(48,52)</sup>

#### **Em conclusão :**

**Os iDPP4 demonstraram serem seguros do ponto de vista cardiovascular, mas não apresentaram benefícios na morbilidade e mortalidade CV.**

## **> ESTRATÉGIAS DE IMPLEMENTAÇÃO**

De uma forma geral, a utilização de qualquer fármaco nas pessoas com DM2 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, ainda, outros aspetos práticos como a posologia e a 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.

### **Fatores na escolha da terapêutica antidiabética**

- Eficácia na Redução da Glicemia
- Risco de hipoglicemia
- Efeito no peso
- Perfil de Efeitos Secundários
- Custos
- Potenciais benefícios adicionais

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 DM2 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 na abordagem centrada no doente e, como tal, foi também incluída na representação gráfica das recomendações gerais para o tratamento da hiperglicemia.

## **> TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA INICIAL (Figura 2)**

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 CV. <sup>(53)</sup> Relativamente à sua utilização em doentes com insuficiência renal – que constitui um dos principais fatores limitantes na sua utilização – parece haver evidência crescente de que se trata de uma opção segura nas situações de doença renal ligeira a moderada estabilizada. <sup>(54-56)</sup> Estes dados referem-se, sobretudo, a pessoas com TFG entre 45 e 60 mL/min, propondo-se doses submáximas para compensar a menor eliminação renal do fármaco. <sup>(55)</sup> Mantém-se, porém, a recomendação para suspender por completo o fármaco com TFG <30 mL/min <sup>(55,57)</sup> Todas as pessoas com DRC medicadas com metformina deverão ser submetidas a uma vigilância cui-

dados da função renal. O tratamento a longo prazo com metformina pode também associar-se a deficiência da vitamina B12, pelo que se recomenda considerar o doseamento periódico da vitamina B12 nas pessoas medicadas com este fármaco.<sup>(58)</sup> Quando existir deficiência, esta deverá ser adequadamente tratada.

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 mais limitadas se a contraindicação se dever à presença de insuficiência renal. Nos doentes com DRC e elevado risco cardiovascular é segura e preferencial a utilização dos i-SGLT2 e também dos arGLP-1, de acordo com a TFG aprovada para cada um dos agentes em causa.

### Algoritmo de tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Mellitus tipo 2

- Alimentação saudável;
- Controlo do peso corporal;
- Aumento de atividade física.



METFORMINA



- **SEM** Doença Cardiovascular Aterosclerótica; Doença Renal Crónica ou Insuficiência Cardíaca : Figura 3
- **COM** Doença Cardiovascular Aterosclerótica ; Doença Renal Crónica ou Insuficiência Cardíaca: Figura 4

Figura 2 - Abordagem inicial.

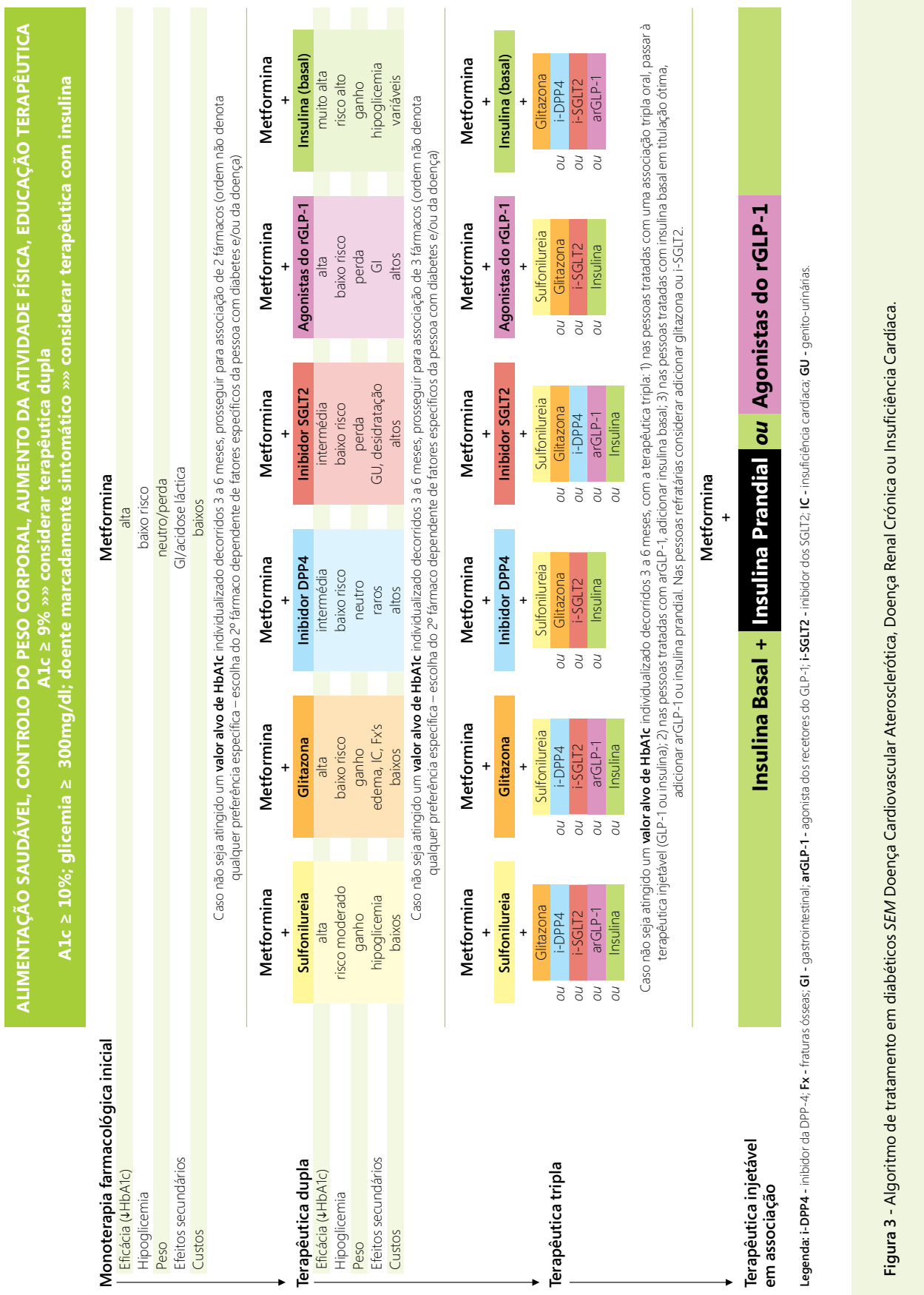
### > PROGRESSÃO PARA A TERAPÊUTICA DE ASSOCIAÇÃO DUPLA OU TRIPLA (Figuras 3 e 4)

Os princípios para a associação terapêutica preconizados nas anteriores recomendações da SPD mantêm-se, introduzindo-se, contudo, a evidência disponível para os doentes com elevado risco ou presença de doença cardiovascular prévia ou DRC onde foram, entretanto, reconhecidos benefícios com a utilização das novas classes terapêuticas: os i-SGLT2 e os arGLP-1.

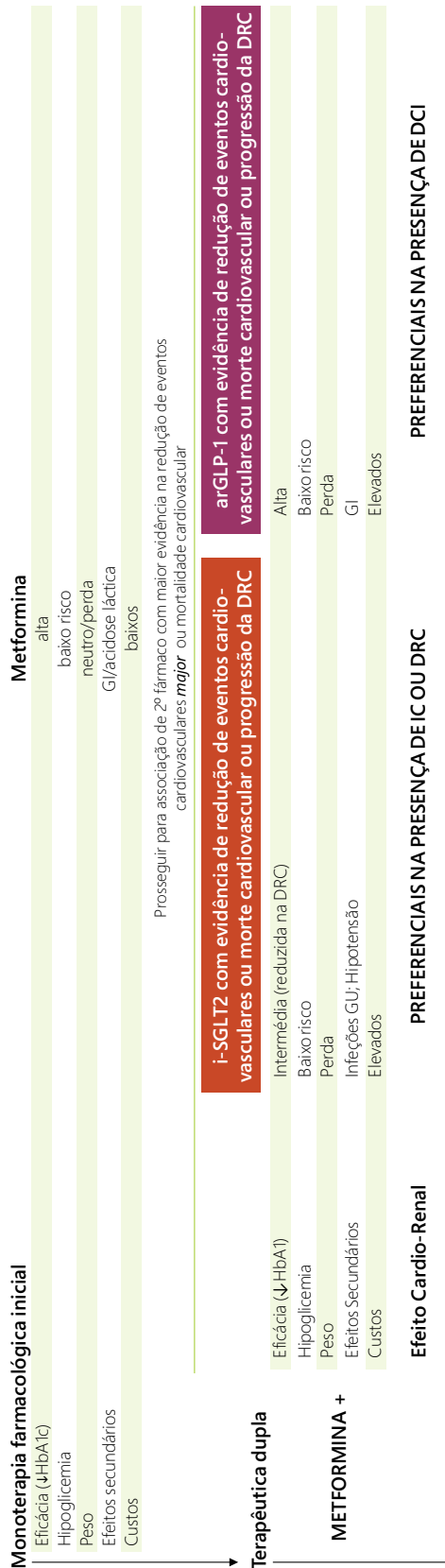
Tal como no documento anterior, reconhece-se que a terapêutica de associação desde o diagnóstico pode permitir o atingimento dos objetivos terapêuticos de uma forma mais célere do que a associação sequencial. Este aspeto deverá ser considerado sobretudo em doentes com valores iniciais de HbA1c bastante acima do objetivo, considerando-se como um limite razoável o valor de HbA1c  $\geq 9,0\%$ , uma vez que esses doentes dificilmente atingirão o objetivo com monoterapia. Salienta-se, no entanto, que não existe evidência sólida de que o atingimento de objetivos de uma forma mais rápida (semanas ou meses) confira benefícios adicionais aos doentes. 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 (Figura 3).

No que diz respeito à segunda linha da farmacoterapia, continuam a não existir estudos prospetivos aleatorizados que tenham comparado as diferentes classes disponíveis para associar à metformina. Atualmente, encontra-se em curso um estudo de comparação de eficácia entre quatro classes farmacológicas (sulfonilureias, i-DPP-4, arGLP-1 e insulina), cada uma delas utilizada em associação com a metformina, o qual permitirá ter dados adicionais relativamente às opções preferenciais para utilizar em terapêutica dupla na generalidade dos doentes (estudo GRADE, *The Glycemia Reduction Approaches in Diabetes: A Comparative Effectiveness Study*).<sup>(59)</sup> Em termos de eficácia, uma meta-análise mostrou uma redução expectável da HbA1c na ordem de 0,8-1,0% com qualquer fármaco não-insulínico em associação com a metformina.<sup>(60)</sup> No que diz respeito a efeitos macrovasculares, salientam-se dois grandes estudos retrospectivos observacionais que compararam duas classes (sulfonilureias e i-DPP-4) em associação com a metformina.<sup>(61,62)</sup> Ambos mostraram que, quando comparada com a associação da metformina a uma sulfonilureia, a utilização da metformina e de um i-DPP-4 se associa a um menor nú-



**ALIMENTAÇÃO SAUDÁVEL, CONTROLO DO PESO CORPORAL, AUMENTO DA ATIVIDADE FÍSICA, EDUCAÇÃO TERAPÉUTICA**  
(Se A1c < 9% e ausência de contraindicação)



Adicionar fármaco com **BENEFÍCIO/segurança/cardiovascular comprovada:**

- **i-SGLT2 ou arGLP-1** →
- Pioglitazona (Na ausência de IC). Preferencialmente na presença de DVC →
- IDPP4 (com efeito neutro na IC) →
- Agentes hipoglicemiantes: Insulina basal; Análogos lentos (Glargina; Degludec) ou Sulfonilureia (Gliclazida)

**Legenda:** GI - gastrointestinal; **arGLP-1** - agonista dos receptores do GLP-1; **i-SGLT2** - inibidor dos SGLT2; **IC** - insuficiência cardíaca; **GU** - genito-urinárias; **DCI** - Doença Cardiovascular Isquémica; **IC** - Insuficiência Cardíaca; **DRC** - Doença Renal Crónica

**Figura 4 - Algoritmo de tratamento em diabéticos COM Doença Cardiovascular Aterosclerótica, Doença Renal Crónica ou Insuficiência Cardíaca.**

mero de eventos CV e a uma menor mortalidade cardiovascular e global.

Relativamente às últimas recomendações, existe agora evidência de que a associação de um arGLP-1 com um i-SGLT2 é uma estratégia eficaz e segura. <sup>(63,64)</sup>

No entanto, enquanto o efeito sobre o peso é aditivo, correspondendo a perda de peso aproximadamente ao que seria de esperar pela adição dos efeitos de cada um dos fármacos, o mesmo não acontece em relação à glicemia, tendo-se constatado uma redução inferior à expectável pela soma dos efeitos individuais dos fármacos de cada classe. A principal novidade nestas Recomendações é a introdução de um algoritmo alternativo para os doentes com doença cardiovascular estabelecida ou de elevado risco ou com DRC prévia (estádio 3) e em que as opções preferenciais incluem os fármacos com estudos que tenham demonstrado benefícios cardio-renais, incluindo a *redução de eventos CV major ou na mortalidade cardiovascular ou ainda na progressão da DRC* (Figura 4).

A presença de IC é também objeto de uma abordagem própria, na sequência dos novos conhecimentos obtidos com os estudos de segurança cardiovascular com as terapêuticas incretínicas e da observação dos efeitos benéficos na IC com os i-SGLT2 (Quadro II).

No tratamento da DM2 e DRC até recentemente, existiam poucas opções terapêuticas além da insulina quando a metformina se torna ineficaz ou contraindicada. À medida que a TFG vai diminuindo, são poucos os estudos existentes que avaliem quer a eficácia, quer a segurança dos fármacos antidiabéticos, nesta população. Por

isso, a identificação de novas terapêuticas seguras e que possam diminuir o risco cardio-renal nas pessoas com diabetes e DRC é da maior relevância.

### > ASSOCIAÇÃO DE TERAPÊUTICAS INJETÁVEIS (Figura 5)

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 a insuficiência marcada da secreção de insulina domina o quadro clínico. Em todas as pessoas 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 rápido) 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 arGLP-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. <sup>(65,66,67)</sup> Os dados atualmente disponíveis parecem mostrar que ambas as estratégias são legítimas

Quadro II - Tratamento da hiperglicemia na Diabetes Mellitus tipo 2 com Insuficiência Cardíaca presente.

Diabetes e Insuficiência Cardíaca Documentada	
1ª Opção	METFORMINA – Neutra em em termos de risco de IC. Deve ser <b>evitada em IC descompensada</b> . i-SGLT2 com evidência documentada de benefícios na redução de IC em estudos de eventos CV: Empagliflozina; Canagliflozina; Dapagliflozina. Ertugliflozina ? (nd)
2ª Opção	arGLP-1 – com evidência documentada de benefícios cv – Liraglutido; Dulaglutido; Semaglutido (nd); (? ExenatidoLA)
3ª Opção	i-DPP4 – com evidência de segurança cv e sem risco de IC – Sitagliptina; Linagliptina (? Alogliptina; ? Vildagliptina). Evitar Saxagliptina.
Outras opções	Sulfonilureias (Gliclazida) e Insulina preferencialmente com evidência de segurança cardiovascular (Análogos de longa duração: Glargina; Degludec)
CONTRA-INDICAÇÃO	Glitazonas (Pioglitazona)

Legenda: nd = não disponível em Portugal

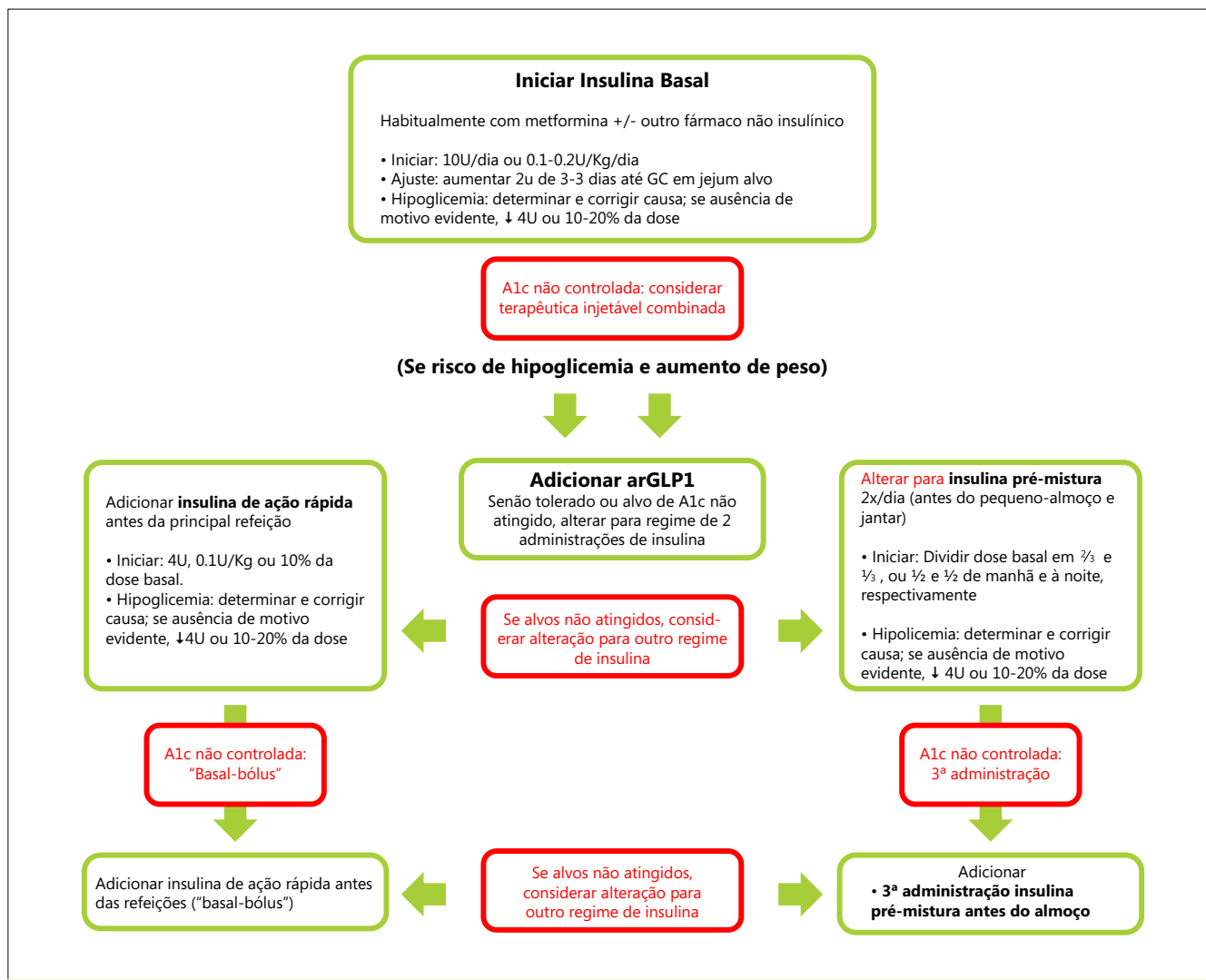


Figura 5 - Insulinoterapia da Diabetes Mellitus tipo 2: esquemas possíveis (adaptado de: ADA's Standards of Medical Care in Diabetes - 2018, Table 8.1: Drug-specific and patient facts to consider when selecting antihyperglycemic treatment in adults with type 2 diabetes).

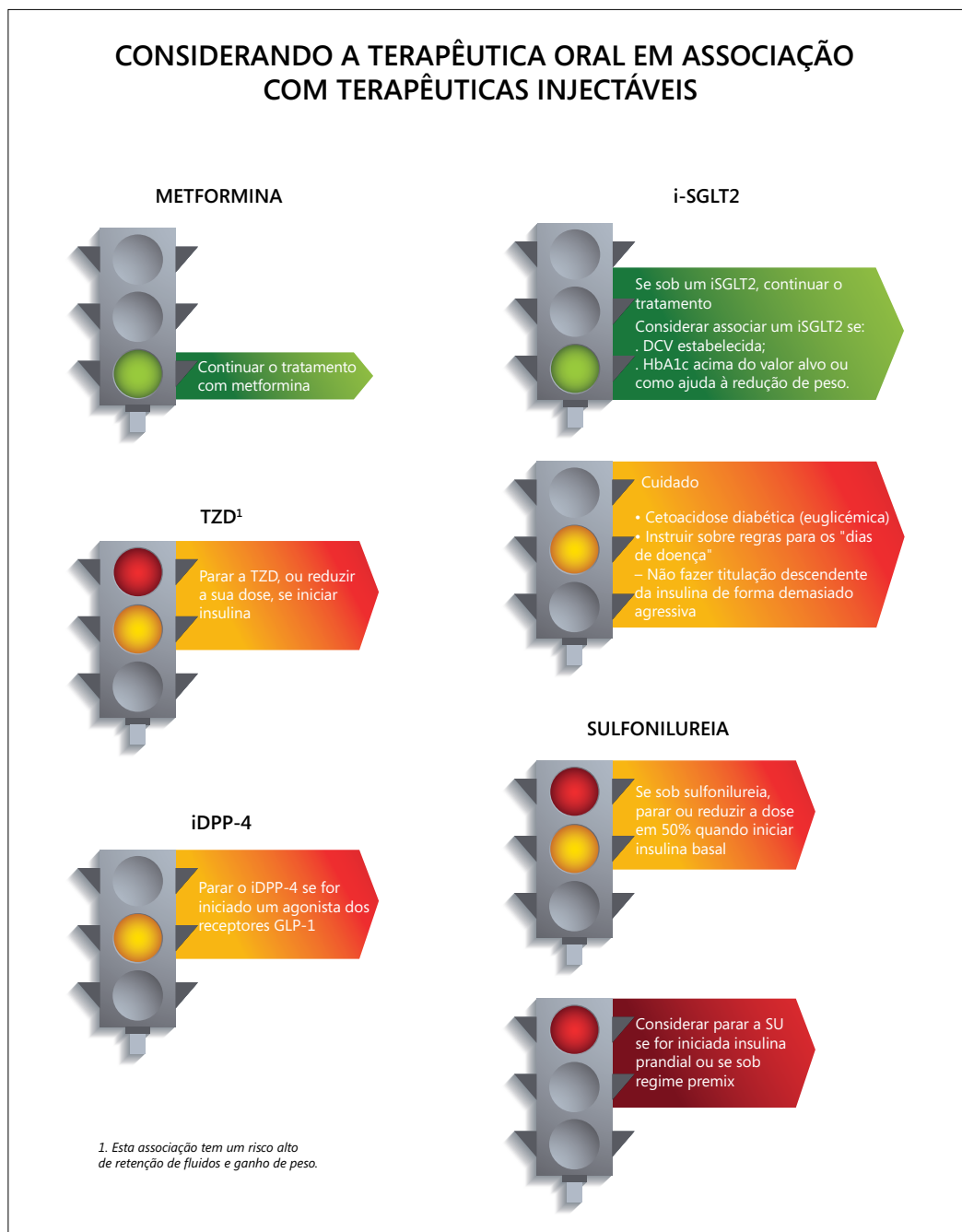
mas, podendo a associação de um arGLP-1 ser mais segura, pelo menos a curto prazo. <sup>(65,68)</sup> Desta forma, nas pessoas medicadas com insulina basal e um ou dois fármacos orais e cuja glicemia permanece mal controlada, a associação de um arGLP-1 ou de insulina prandial pode ser vista como uma 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 insulinoterapia com múltiplas injeções diárias. Caso os doentes não respondam de uma forma adequada à associação de um arGLP-1 à insulina basal, dever-se-á implementar um esquema de insulinoterapia intensiva com múltiplas injeções diárias. Nesta fase da doença e em casos selecionados, poder-

-se-ão também utilizar os i-SGLT2 para melhorar o controlo glicémico e/ou diminuir as doses de insulina. <sup>(69)</sup> Esta opção pode ser particularmente útil nas pessoas obesas com elevados níveis de resistência à insulina, as quais requerem a injeção de doses elevadas. A associação de uma glitazona também constitui uma opção eficaz, <sup>(70,71)</sup> embora com risco de potenciar a retenção de fluídos, o aumento de peso e o risco de manifestação *de novo* ou agravamento de insuficiência cardíaca, pelo que a sua utilização neste cenário deverá ter em conta uma análise criteriosa da relação risco/benefício. A hipótese de se tratar de uma diabetes autoimune latente do adulto (LADA, *latent autoimmune diabetes of adulthood*) deve também ser equacionada. Estes indivíduos, que são tipicamente (mas nem sempre) normo-

ponderais, 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 <sup>(72)</sup> 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).

A Figura 5 foi atualizada para incluir recomendações sobre a terapêutica injetável combinada com arGLP-1 (associação preferencial pelo menor risco de hipoglicemia e efeito benéfico no peso) e o ajuste das doses de insulina, incluindo o início de análogos de ação rápida às refeições ou a utilização de insulinas pré-misturadas até 3x/dia.

A Figura 6 inclui as Recomendações relativamente à terapêutica oral combinada com a injetável.



### > 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 das mesmas). 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. Os clínicos devem também ter em consideração os custos e a complexidade de

Figura 6 - Terapêutica oral em associação aos injetáveis.

**Quadro III - Tratamento da hiperglicemia na Diabetes Mellitus tipo 2 e Doença Renal Crónica (TFG < 60 ml/min).**

**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.**

Metformina	Eliminada por via renal e têm sido descritos casos de acidose láctica em doentes com insuficiência renal. A metformina deve ser usada 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
i-SGLT2 - Opção preferencial	Em doentes com DRC e Risco CV elevado a sua utilização é segura e alguns têm demonstrado benefício renal (Empagliflozina; Canagliflozina; <i>Dapagliflozina com TFG &gt; 60ml/min</i> ). Eficácia diminui para TFG < 45 ml/min
arGLP-1	Em doentes com DRC e Risco CV elevado a sua utilização é segura e alguns têm demonstrado benefício renal (Liraglutido; Dulaglutido).
Inibidores da DPP4	Todos os inibidores da DPP4 (sitagliptina, vildagliptina, alogliptina e saxagliptina) podem ser usados em doentes com TFG diminuída, com a respectiva redução de dose. A linagliptina não necessita de ajuste posológico na insuficiência renal.
Pioglitazona	Não é eliminada por via renal e, conseqüentemente, não se observam restrições para o seu uso na DRC. A retenção de líquidos pode constituir, contudo, um problema.
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
Insulina	Todas as <b>insulinas</b> 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

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 ponderar a opção por cirurgia metabólica.<sup>(73)</sup> O aconselhamento nutricional, a atividade física 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.

### > DIREÇÕES FUTURAS

Nos próximos anos serão, ainda, divulgados mais estudos relativos ao impacto cardiovascular e renal das diferentes classes farmacológicas utilizadas no tratamento da hiperglicemia, algumas delas com fármacos já disponíveis no nosso país (dulaglutido, por exemplo). A infor-

mação veiculada ajudará a definir as futuras estratégias terapêuticas. Está, também, em curso um grande estudo comparativo sobre diferentes classes farmacológicas a utilizar em segunda linha em associação com a metformina (estudo GRADE),<sup>(59)</sup> mas os resultados só são esperados em 2020.

Desta forma, será de esperar que estas recomendações continuem a ser atualizadas, periodicamente, de forma a proporcionar as melhores propostas baseadas na evidência para o tratamento das pessoas com Diabetes tipo 2. <

### BIBLIOGRAFIA

1. Duarte R, Silva Nunes J, Dores J, Medina JL, 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 (1): 4-29.
2. 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.
3. Duarte R, Melo M, Silva Nunes J. 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). *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2015; 10: 40-48.
  4. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018 Dec; 61(12): 2461-2498.
  5. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nature reviews Endocrinology*. 2012; 8: 495-502.
  6. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2013; 1: 140-151.
  7. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2013; 159: 262-274.
  8. Schernthaner 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.
  9. 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
  10. 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.
  11. 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.
  12. 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.
  13. 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.
  14. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the Association of SglT-2 Inhibitors and Diabetic Ketoacidosis. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2016; 22: 753-762.
  15. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2117-2128.
  16. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377: 644-657.
  17. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375: 323-334.
  18. Lupsa BC, Inzucchi, SE. Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits. *Diabetologia*. 2018; 61: 2118.
  19. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. The Design and Rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE) – TIMI 58 Trial. *American Heart Journal* 2018; 200: 83-89.
  20. Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease, The VERTIS CV Study (MK-8835-004) NCT01986881. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01986881>.
  21. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-57.
  22. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(9): 2018.
  23. Wanner C, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1801-02.
  24. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2018 Nov 10. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
  25. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02065791>; ref<sup>9</sup> : [www.nj.com/phase-3-credence-renal-outcomes-trial-of-invokana-canagliflozin-is-being-stopped-early-for-positive-efficacy-findings](http://www.nj.com/phase-3-credence-renal-outcomes-trial-of-invokana-canagliflozin-is-being-stopped-early-for-positive-efficacy-findings)
  26. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Ver-

- sus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*. 2017; 136: 249-59.
27. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, Kim DJ, Karasik A, Shaw J, et al Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jun 12; 71(23): 2628-2639.
  28. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016; 374: 1321-1331.
  29. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 1279-1289
  30. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, et al. Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes. *JAMA*. 2015; 314: 265-277
  31. Tuccori M, Filion KB, Yin H, Yu OH, Platt RW, Azoulay L. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ*. 2016; 352: i1541
  32. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, Jeppesen O, Christiansen E, Hertz CL, Haluzik M. Effect and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Type 2 Diabetes - PIONEER 1 Trial. *Diabetes*. Jul 2018; 67 (Supplement 1): 2-LB.
  33. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2016; 18: 317-332.
  34. Lorenz M, Lawson F, Owens D, et al. Differential effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on heart rate. *Cardiovascular Diabetology*. 2017; 16: 6.
  35. Giorda CB, Sacerdote C, Nada E, Marafetti L, Baldi I, Gnani R. Incretin-based therapies and acute pancreatitis risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Endocrine*. 2015; 48: 461-471.
  36. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2247-2257.
  37. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New Engl J Med*. 2016; 375: 311-322.
  38. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1834-1844.
  39. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1228-1239.
  40. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32261-X/fulltext#seccetitle190](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32261-X/fulltext#seccetitle190)
  41. Dulaglutide demonstrates superiority in reduction of cardiovascular events for a broad range of people with type 2 diabetes. Disponível em: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/trulicityr-dulaglutide-demonstrates-superiority-reduction>. Acedido em 05/11/2018.
  42. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 839-48.
  43. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin 7 glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multi-centre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; published online June 14. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30104-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30104-9).
  44. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1317-1326.
  45. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *The N Engl J Med*. 2013; 369: 1327-1335.
  46. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373: 232-242.
  47. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, Udell JA, Mosenzon O, Im K, Umez-Eronini AA, Pollack PS, Hirshberg B, Frederich R, Lewis BS, McGuire DK, Davidson J, Steg PG, Bhatt DL; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014 Oct 28; 130(18): 1579-88.
  48. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto RD, Wanner C, Zinman B, Woerle HJ, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK; CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Nov 9. doi: 10.1001/jama.2018.18269.
  49. Li L, Li S, Deng K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ*. 2016; 352: i610.
  50. Giorda CB, Picariello R, Tartaglino B, et al. Hospitalisation for heart failure and mortality associated with dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitor use in an unselected population of subjects with type 2 diabetes: a nested case-control study. *BMJ open*. 2015; 5: e007959
  51. Egan AG, Blind E, Dunder K, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs - FDA and EMA assessment. *N Engl J Med*. 2014; 370: 794-797.
  52. Deacon CF. A review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Hot topics from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Me-*

- tab. 2018; 20(Suppl 1):34-46.
53. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1577-1589.
  54. 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.
  55. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care.* 2011; 34: 1431-1437.
  56. Nye HJ, Herrington WG. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron Clinical Practice.* 2011; 118: c380-383.
  57. 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.
  58. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2016; 101: 1754-1761.
  59. 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.
  60. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Annals of Internal Medicine.* 2011; 154: 602-613.
  61. 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.
  62. 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.
  63. Frias JP, Guja C, Hardy E, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2016; 4: 1004-1016.
  64. Ludvik B, Frias JP, Tinahones FJ, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; (published online Feb 23.) [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30023-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30023-8).
  65. 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:
  66. 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.
  67. 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.
  68. 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.
  69. 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.
  70. 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.
  71. 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.
  72. 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.
  73. Silva Nunes J, Ribeiro R, Albuquerque A, Oliveira P, Rodrigues D, Limbert C, Guilherme Cardoso J, Freitas P. Consenso Nacional para o Tratamento Cirúrgico da Diabetes Tipo 2. *Revista Portuguesa de Diabetes.* 2018; 13(2): 78-86.

## ANEXO I

### A Pessoa Idosa com Diabetes tipo 2

Em 2050, estima-se que, em todo mundo, a proporção de idosos aumente dos atuais 15% para cerca de 25%.<sup>(1)</sup> Estas mudanças representam desafios acrescidos para o estado social, o bem estar das populações e para os sistemas de saúde.

A prevalência de diabetes que era de 11,7% da popula-

ção portuguesa em 2008, passou a ser de 13,3% em 2015. <sup>(2)</sup> A prevalência de diabetes aumenta com a idade, e em Portugal em 2010, tínhamos entre os 60 e os 79 anos uma prevalência de 27,1%, estando 16,7% diagnosticados e 10,4% por diagnosticar. No INSEF (Inquérito Nacional com Exame Físico) a prevalência da diabetes na população na faixa etária entre 65-74 anos foi de 23,8%. <sup>(3)</sup>

A pessoa idosa com diabetes pode ter uma diabetes recém-diagnosticada ou uma diabetes de longa evolução com início na meia idade ou mais cedo. O fardo das complicações microvasculares é maior nos casos com início na meia-idade do que nos com início tardio, enquanto o peso das complicações macrovasculares é semelhante. <sup>(4)</sup>

A pessoa idosa com diabetes é uma pessoa particularmente vulnerável comparativamente com a não diabética estando associada morte prematura, incapacidade funcional, e várias síndromes geriátricas com maior risco de depressão, compromisso cognitivo, quedas com lesões e necessidade de polimedicação. As pessoas idosas com diabetes têm um risco 25% superior de morrer de cancro, e um risco 67% superior de morte vascular. <sup>(5)</sup> A incapacidade funcional pode manifestar-se por maior dificuldade na marcha, a subir escadas, a fazer trabalho doméstico comparativamente com idosos sem diabetes. <sup>(6)</sup> A disfunção cognitiva é tão frequente que alguns autores propõem que esta passe a ser considerada uma complicação tardia da diabetes como a retinopatia, a nefropatia, a neuropatia e a doença cardiovascular. <sup>(7)</sup> A progressão para a demência está particularmente acelerada nestes doentes. <sup>(8)</sup> Esta disfunção cognitiva e a demência têm repercussões no autocuidado: menor adesão ao tratamento, omissão de refeições e risco de repetição de doses terapêuticas com consequente risco de hipoglicemia, autovigilância não confiável, e maiores dificuldades e riscos na insulinoterapia.

O envelhecimento também condiciona diminuição da função renal o que associado à nefropatia diabética, contribui para uma maior prevalência de insuficiência renal terminal: a disfunção renal é 30% mais elevada nestas pessoas com diabetes comparativamente com as sem diabetes. <sup>(9)</sup>

No estudo HIPOS-ER (*Hypoglycemia In Portugal Observational Study – Emergency Room*) um estudo de prevalência das hipoglicemias realizado no nosso País, a média de idades dos doentes foi de 76 anos, o que diz bem do risco a que estes doentes estão sujeitos. <sup>(10)</sup> Noutro estudo do nosso país incluindo a urgência pré-hospitalar, 66,1% dos doentes observados na Urgência hospitalar por hipoglicemia tinham mais de 65 anos. <sup>(11)</sup> No es-

tudo ACCORD cada ano de aumento na idade de base associou-se a um aumento de 3% no risco de hipoglicemia grave. <sup>(12)</sup> A hipoglicemia grave representa 20% das hospitalizações na pessoa idosa com diabetes. <sup>(13)</sup> Tal parece resultar de perturbações da capacidade de perceber as hipoglicemias. Com efeito, as manifestações da hipoglicemia começam mais tarde e para valores mais baixos (54 mg/dL *versus* 60 mg/dL nos mais novos) e são menos marcadas nos idosos com diabetes. <sup>(14)</sup> Para além disto, a pessoa idosa com diabetes está mais sujeita a disfunção cognitiva durante a hipoglicemia do que os mais novos e tem menor probabilidade de ter as manifestações de aviso, nomeadamente os sintomas adrenérgicos da hipoglicemia. Durante a hipoglicemia, a pontuação nas escalas de sintomas autonómicos e neuroglicopénicos permanece nos níveis basais no idoso ao contrário da elevação que se observa nos indivíduos de meia-idade. <sup>(15)</sup> Neste contexto foi proposto que o doente idoso seja avaliado em termos de fragilidade, um conceito que combina idade, co-morbilidades, disfunção, estado de saúde em geral, função cognitiva, depressão e esperança de vida. <sup>(16)</sup>

De acordo com as recomendações da ADA/EASD, o tratamento é complexo e deve ser individualizado tendo em conta as atitudes e esforços expectáveis do doente no seu autocuidado, riscos potencialmente associados às hipoglicemias e outros efeitos adversos, duração da doença, esperança de vida, comorbilidades e complicações cardiovasculares estabelecidas, suporte social e familiar mas não a idade por si só. <sup>(17)</sup> Esta individualização diz respeito não só aos objetivos mas também aos meios a usar no tratamento.

Conjugando a avaliação do estado de fragilidade do doente com a individualização terapêutica, a ADA propôs que as pessoas idosas com diabetes fossem classificadas em: *Saudáveis* (poucas doenças crónicas coexistentes, estado funcional e cognitivo intacto); *Complexo/Intermédio* (múltiplas doenças crónicas coexistentes ou 2 perturbações instrumentais da atividade de vida diária ou disfunção cognitiva ligeira a moderada); *Muito complexo/saúde precária* (doença crónica terminal e cuidados de saúde prolongados ou disfunção cognitiva moderada a grave ou 2 dependências das atividades da vida diária. <sup>(18)</sup> De acordo com esta classificação, os objetivos glicémicos em termos de A1c seriam respetivamente <7,5%, <8% e menos de 8,5%.

A terapêutica no idoso envolve igualmente modificações de estilo de vida: um padrão alimentar saudável, o qual particularmente em pessoas com diabetes idosas e frágeis, deve evitar as hipoglicemias e a malnutrição. <sup>(19)</sup> A atividade física deve ser iniciada após uma avaliação

clínica do doente para uma cuidadosa seleção do exercício apropriado. <sup>(20)</sup> As recomendações da ADA propõem pelo menos duas sessões de exercício de resistência (exercício com pesos livres – halteres ou com máquinas). <sup>(21)</sup> Para além disso, as situações predisponentes para lesões (vg, retinopatia, neuropatia, úlceras de pé, hipertensão não controlada e tendência para hipoglicemia) devem ser tidas em conta na programação da atividade física.

No que diz respeito à terapêutica farmacológica, a metformina é também aqui considerada terapêutica de 1ª linha. O baixo risco de hipoglicemias pode ser benéfico nestas idades, mas a intolerância gastrointestinal e perda de peso podem ser problemáticas no idoso frágil. A acidose láctica não parece ser um problema, desde que sejam cumpridas as limitações em termos de depuração da creatinina (reduzida a dose para depurações da creatinina de 30 a 60 mL/min e suspensa para valores inferiores a 30 mL/min). <sup>(16)</sup>

As sulfonilureias (SUs) são fármacos de baixo custo, mas podem ser problemáticas para os idosos, pelas hipoglicemias, pelo ganho de peso e pelo risco de pré-condicionamento isquémico. As SUs demonstraram reduzir as complicações microvasculares, incluindo nos doentes idosos, no UKPDS. <sup>(22)</sup> No estudo a 10 anos do UKPDS também demonstraram reduzir as complicações macrovasculares. <sup>(23)</sup> A glibenclamida tem o maior risco de hipoglicemias e não deve ser usada em idosos. <sup>(24)</sup> A ligação das SUs às proteínas pode potenciar o risco de interação com antimicrobianos e anti-inflamatórios não esteróides. <sup>(25)</sup> A glibenclamida e a gliclazida não devem ser usadas para valores da TFG inferiores a 60 mL/min e a gliclazida pode ser utilizada até valores 40 mL/min.

As tiazolidinedionas (glitazonas), em Portugal representadas apenas pela pioglitazona, podem associar-se ao risco de ganho de peso, edema, insuficiência cardíaca, fraturas ósseas e cancro da bexiga, que podem ser contraindicações para o seu uso em idosos, especialmente nos frágeis, de acordo com um consenso recente. <sup>(26)</sup>

Os inibidores da DPP4 (i-DPP4) controlam a hiperglicemia pós-prandial e de jejum, têm baixo risco de hipoglicemias, são bem tolerados e sugerem benefícios potenciais para os idosos. <sup>(16)</sup> Podem ser usados em doentes com diferentes graus de insuficiência renal com ajuste de dose, excluída essa necessidade para a linagliptina. A sua segurança cardiovascular (CV) foi confirmada para a sitagliptina e para a linagliptina, com algumas restrições para a saxagliptina e alogliptina em 4 ensaios de eventos cardiovasculares, incluindo em idosos. <sup>(27)</sup> O risco de internamento por insuficiência cardíaca (IC) parece estar, contu-

do, aumentado na saxagliptina e com tendência para tal na alogliptina. O seu custo pode ser um fator limitante.

Os agonistas do recetor do GLP-1 (arGLP-1) também atuam na hiperglicemia pós-prandial e têm baixo risco de hipoglicemias, mas podem ser associados a náuseas, vômitos e perda de peso que podem ser problemáticos em idosos fragilizados. <sup>(16)</sup> No entanto, a sua eficácia e segurança têm sido demonstradas. <sup>(28-30)</sup> Para além do preço, a administração injetável também adiciona complexidade ao esquema terapêutico. Neste contexto, as formulações semanais proporcionam uma opção atrativa e que pode maximizar a adesão. A segurança e eficácia do dulaglutido, que parece proporcionar maior adesão, <sup>(31)</sup> foi similar em doentes com Diabetes tipo 2 com mais ou menos de 65 anos. <sup>(32)</sup> No que diz respeito à função renal podem estar contraindicados para insuficiência renal (TFG <15 mL/min; no caso do liraglutido) e não há necessidade de ajuste de dose para valores superiores a 30 mL/min. Não há estudos extensos envolvendo doentes idosos. No estudo LEADER, o liraglutido demonstrou reduzir de forma significativa a mortalidade total e CV. O benefício era semelhante para doentes com mais ou menos de 60 anos. <sup>(33)</sup> No estudo EXCSEL, o exenatido numa análise pré-especificada demonstrou redução significativa nos doentes com mais de 65 anos do ponto-final primário (morte CV, AVC e EAM não fatal). <sup>(34)</sup>

Os inibidores do SGLT2 (i-SGLT2) podem ser usados no tratamento de idosos saudáveis, embora pareçam ser menos eficazes em termos de controlo glicémico em idosos com alterações da função renal e não são recomendados para doentes fragilizados ou com insuficiência renal moderada/grave, ou com mais de 75 anos (no caso da empagliflozina não tem contraindicação até aos 85 anos, e a canagliflozina não tem limite de idade). <sup>(16,35)</sup> Faltam, contudo, estudos em idosos. <sup>(36)</sup> Numa análise de um subgrupo de doentes idosos com mais de 65 anos do estudo Empa-Reg Outcome e CANVAS, os i-SGLT2 parecem ter maior benefícios na redução de eventos nos doentes com mais de 65 anos. <sup>(37)</sup>

A insulino-terapia pode ser usada em idosos com diabetes tipo 2 com eficácia semelhante ao menos idosos, mas também com risco de hipoglicemias. Dada a heterogeneidade da população idosa, o risco de hipoglicemia deve ser criteriosamente avaliado. Os análogos da insulina de longa duração, por se associarem a menos hipoglicemias, devem ser os preferidos nestes doentes, quando se equacionar a sua utilização. <sup>(16)</sup> A terapêutica com bombas infusoras de insulina foi recentemente introduzida na diabetes tipo 2 especialmente em obesos que requerem doses elevadas <sup>(38)</sup> e de acordo com as úl-

**Quadro Anexo - Recomendações para o tratamento da hiperglicemia na Diabetes tipo 2 no idoso frágil.**

**Neste grupo etário há aspetos específicos a considerar: Esperança de vida encurtada; Maior carga de multimorbilidades; doenças vasculares e função renal reduzida (diminuição da taxa de filtração glomerular); Incapacidades funcionais e disfunção cognitiva podem estar presentes. Riscos de polimedicação e interações medicamentosas. Maior probabilidade e risco de hipoglicemias.**

**• Assim, no idoso frágil, o principal foco da escolha de um fármaco deve ser a sua segurança, devendo privilegiar-se fármacos que minimizem os riscos de hipoglicemia**

<b>1ª Opção</b>	METFORMINA – mas... com atenção à função renal
<b>2ª Opção</b>	<b>Inibidores da DPP-4</b> - Preferenciais pois não induzem hipoglicemias. Bem tolerados.
<b>Outras opções</b>	Inibidores do SGLT-2 – Risco dos efeitos secundários no idoso (desidratação, baixa volemia – hipotensão ortostática). Agonistas do rGLP-1 – Risco dos efeitos secundários GE no idoso; terapêutica injetável.
<b>Opções menos favoráveis:</b>	<b>Sulfonilureias</b> – Risco de hipoglicemias. Preferir a gliclazida. (A nateglinida dado o seu mais fraco potencial hipoglicemiante e curta duração pode constituir, também, uma alternativa). <b>Pioglitazona</b> – Risco de fraturas ósseas, insuficiência cardíaca e, eventualmente, de cancro da bexiga (mais frequentes neste grupo etário). <b>Insulina</b> – Risco de hipoglicemias. Preferir análogos de ação lenta.

timas recomendações da ADA, o seu uso não deve ser descontinuado após os 65 anos de idade, se for um tratamento bem sucedido.

**BIBLIOGRAFIA**

- IDF Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes 2013. <http://www.idf.org/guidelines>. Acedido a 5 de Março 2015.
- Diabetes factos e Números 2015. Relatório do Observatório Nacional da Diabetes. <http://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/diabetes-factos-e-numeros-2014.aspx>. Acedido a 11 de Janeiro de 2017.
- Barreto M, Kislaya I, Gaio V, Rodrigues AP, Santos AJ, Namorado S, Antunes L, Gil AP, Boavida JM, Ribeiro RT, Silva AC, Vargas P, Prokopenko T, Nunes B, Matias Dias C; INSEF Research Group. Prevalence, awareness, treatment and control of diabetes in Portugal: Results from the first National Health examination Survey (INSEF 2015). *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Jun; 140:271-278. doi: 10.1016/j.diabres.2018.03.052.
- Selvin E, Coresh J, Brancati FL. The burden and treatment of diabetes in elderly individuals in the U.S. *Diabetes Care* 2006; 29: 2415-9.
- Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med.* 2011; 364: 829-41.
- Gregg EW, Mangione CM, Cauley JA, et al. Diabetes and incidence of functional disability in older women. *Diabetes Care.* 2002; 25: 61-7.
- Cukierman T1, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes--systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia.* 2005; 48: 2460-9.
- Xu W, Caracciolo B, Wang HX, et al Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia in people with diabetes. *Diabetes.* 2010; 59: 2928-35.
- Thomas MC, Macisaac RJ, Jerums G, et al. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (national evaluation of the frequency of renal impairment co-existing with NIDDM [NEFRON] 11). *Diabetes Care.* 2009; 32: 1497-502.

- Conceição J, Dores J, Araújo F, Laires PA, et al. Severe hypoglycaemia among patients with type 2 diabetes requiring emergency hospital admission: The Hypoglycaemia In Portugal Observational Study-Emergency Room (HIPOS-ER). *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20 :50-59.
- Esteves C, Neves C, Sá JJ, Carvalho D. Severe hypoglycaemia in diabetic patients in Pre-hospital and Emergency Department care: a cross-sectional survey. *BMC Res Notes* 2018; 11: 249.
- Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ.* 2010; 340: b5444.
- Greco D, Pisciotta M, Gambina F, Maggio F. Severe hypoglycaemia leading to hospital admission in type 2 diabetic patients aged 80 years or older. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2010; 118: 215-9.
- Matyka K1, Evans M, Lomas J, Cranston I, Macdonald I, Amiel SA. Altered hierarchy of protective responses against severe hypoglycemia in normal aging in healthy men. *Diabetes Care.* 1997; 20: 135-41.
- Bremer JP1, 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.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56 :146-56.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia.* 2015; 58: 429-42
- Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care.* 2012; 35: 2650-64.
- Diabetic diets for frail elderly long-term care residents with type II diabetes mellitus: A review of guidelines [internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015 Jun 15. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304586/> [Acedido 11 Janeiro, 2017].

20. Ferriolli E, Pessanha FP, Marchesi JC. Diabetes and exercise in the elderly. *Med Sport Sci* 2014; 60: 122-9.
21. American Diabetes Association. Standards of Medical Care. *Diabetes Care* 2017 ( suppl 1).
22. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
23. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-89.
24. Glyburide, Gliclazide or glimepiride for elderly patients with type 2 diabetes: A review of the clinical effectiveness and safety – An update [internet]. Ottawa (on): Canadian agency for drugs and technologies in health; 2015 Aug 18. Disponível <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK315876/> acedido 11 de Janeiro.
25. Type 2 Diabetes Mellitus and the Elderly: An Update on Drugs Used to Treat Glycaemia.
26. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Consensus development conference on diabetes and older adults. diabetes in older adults: a consensus report. *Diabetes Care* 2016; 35: 2650-64.
27. Bethel MA, Engel SS, Green JB, et al. Assessing the Safety of Sitagliptin in Older Participants in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin (TECOS). *Diabetes Care*. 2017 [Epub ahead of print.]
28. Bode BW, Brett J, Falahati A, Pratley RE. Comparison of the efficacy and tolerability profile of liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog, in patients with type 2 diabetes >65 and <65 years of age: a pooled analysis from phase III studies. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011; 9: 423-33.
29. Pawaskar M, Li Q, Reynolds MW. Metabolic outcomes of elderly patient populations initiating exenatide BID versus insulin glargine in an ambulatory care setting. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 991-7.
30. Raccach D, Miossec P, Esposito V, et al. Efficacy and safety of lixisenatide in elderly (>65 years old) and very elderly (>75 years old) patients with type 2 diabetes: an analysis from the GetGoal phase III programme. *Diabetes Metab Res Rev* 2015; 31: 204-11.
31. Alatorre C, Fernández-Landó L, Yu M et al. Treatment Patterns in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Treated with GLP-1 Receptor Agonists: Higher Adherence and Persistence with Dulaglutide Compared to Exenatide QW and Liraglutide. *Diabetes Obes Metab*. 2017 [Epub ahead of print.]
32. Boustani MA, Pittman I, Yu M, et al. R. Comparable efficacy and safety of once weekly dulaglutide in patients with type 2 diabetes >65 and <65 years of age. *Diabetes Obes Metab* 2016. 18(8): 820-8.
33. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375: 311-22.
34. Holman RR, Angelyn Bethel M, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228-1239.
35. Elmore LK, Baggett S, Kyle JA, Skelley JW. A review of the efficacy and safety of canagliflozin in elderly patients with type 2 diabetes. *Consult Pharm* 2014; 29: 335-46.
36. Johnston R, Uthman O, Cummins E, et al. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2017 ; 21:1-218.
37. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-28.
38. Reznik Y, Cohen O, Aronson R, et al. OpT2mise Study Group. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 1265-72.

## ANEXO II

### Diabetes Tipo 2 e Excesso Ponderal

A maioria (aproximadamente 80%) dos indivíduos com diabetes tipo 2 apresenta pré-obesidade ou obesidade. <sup>(1)</sup> Nestas pessoas, a intervenção intensiva sobre o estilo de vida pode melhorar a condição física, o controlo metabólico, a qualidade de vida e reduzir a necessidade de medicação hipoglicemiante, anti hipertensora e hipolipemiante. <sup>(2)</sup> Contudo, não conseguiu ser demonstrado o seu efeito na redução do risco cardiovascular no doente obeso com diabetes tipo 2. <sup>(3)</sup> Existem, também, fortes evidências de que o controlo ponderal pode atrasar a progressão de hiperglicemia intermédia (pré-diabetes) para diabetes tipo 2. <sup>(4)</sup> A determinação do índice de massa corporal (IMC) deve ser efetuada em cada consulta e, caso se encontre acima de 25 Kg/m<sup>2</sup>, deve ser enfatizado o aumento de risco cardiovascular que lhe está inerente. A primeira abordagem terapêutica nestes doentes é a prescrição de terapêutica nutricional, de atividade física e intervenção motivacional e comportamental, para atingir uma perda ponderal superior a 5%. Quanto à terapêutica farmacológica hipoglicemiante ou para as comorbilidades associadas, deve ser considerado o seu potencial efeito sobre o peso. Sempre que possível, deve-se minimizar as medicações que estão associadas a ganho de peso e, deste modo, escolher aquelas que possam promover perda de peso ou, pelo menos, que sejam neutras. Os agentes associados as perdas de peso incluem a metformina, os inibidores do cotransporte tipo 2 de sódio e glicose (i-SGLT2) e os agonistas dos recetores do GLP-1 (arGLP-1). Os inibidores da dipeptidilpeptidase tipo 4 (i-IDPP4) e os inibidores das alfa-glicosidases intestinais parecem ter efeito neutro sobre o peso. Ao contrário destes agentes, os secretagogos de insulina (sulfonilureias e glinidas), as tiazolidinedionas e a insulina estão associados a ganho de peso. <sup>(5)</sup>

A metformina pode promover uma perda de peso (embora modesta), sendo considerada a terapêutica de 1ª linha. <sup>(6)</sup> Os i-SGLT2 e os arGLP-1 reduzem de forma significativa a HbA1C, com baixo risco de hipoglicemias, estando associados à perda de peso e a reduções modestas da pressão arterial, pelo que devem ser privilegiadas neste tipo de doentes. Contudo, quando medicados com arGLP-1, alguns doentes não exibem a resposta esperada (não respondedores). As tiazolidine-

dionas, em contrapartida, parecem ser mais eficazes nos doentes com IMC mais elevado, embora os ganhos ponderais associados façam delas, paradoxalmente, uma opção menos atrativa nestes casos. <sup>(7)</sup>

Igualmente, deve ser tido em consideração a restante terapêutica efetuada pela pessoa pré-obesa/obesa com diabetes tipo 2 evitando, sempre que possível, fármacos que promovam ganho ponderal (antipsicóticos atípicos, alguns antidepressivos, etc.). A terapêutica específica anti-obesidade, embora escassa nas suas opções, pode ser considerada (em associação à intervenção dietética, de atividade física e comportamental) em pessoas com diabetes tipo 2 e IMC  $\geq 27$  Kg/m<sup>2</sup>. <sup>(5)</sup>

A cirurgia bariátrica constitui uma opção cada vez mais frequente nas pessoas com obesidade grave. A evidência de que a diabetes tipo 2 regride, frequentemente, de forma rápida, após este tipo de intervenção criou o conceito de cirurgia metabólica (cirurgia para tratar, primariamente, a Diabetes tipo 2). Na atualidade, existe um conjunto de evidências demonstrativas da superioridade da cirurgia metabólica, face às intervenções médicas, na melhoria do controlo metabólico e do risco cardiovascular de indivíduos obesos com Diabetes tipo 2. A maioria dos doentes até pode interromper alguns, ou mesmo todos, os seus medicamentos antidiabéticos, embora se desconheça qual a durabilidade deste efeito. Contudo, tem sido documentado remissões da diabetes tipo 2 na ordem dos 30% aos 63%, 1 a 5 anos após a cirurgia. As taxas de recidiva vão aumentando à medida que aumenta o período de tempo após a intervenção cirúrgica (sendo que o período de tempo médio sem diabetes, para o caso de doentes submetidos à intervenção de bypass gástrico em Y de Roux, é de 8,3 anos). <sup>(8-13)</sup> A cirurgia bariátrica/metabólica apresenta uma boa razão custo/benefício. Contudo, a maior ou menor dimensão dessa razão depende da efetividade da técnica cirúrgica, do período de tempo que se consegue remitir a diabetes e da taxa de complicações verificada. <sup>(14, 15)</sup>

A abordagem do doente obeso com Diabetes tipo 2 deve ser multidisciplinar, com avaliação cuidada dos candidatos a solução cirúrgica e adequado rastreio das condições que contraindicam a cirurgia metabólica. Igualmente, após a intervenção, deverá ser proporcionado um acompanhamento multidisciplinar a longo prazo, com monitorização apertada do estilo de vida e do aporte nutricional, deteção de eventuais complicações da cirurgia e eventual necessidade de suplementação vitamínica e de oligoelementos.

A cirurgia metabólica deve ser recomendada, para tratar a diabetes tipo 2, para os apropriados candidatos como são aqueles com IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> (IMC  $\geq 37,5$  kg/

m<sup>2</sup>, em asiáticos), independentemente do nível de controlo glicémico ou da complexidade do regime terapêutico para controlar a glicemia. Igualmente, deve ser recomendada em adultos com IMC 35,0-39,9 kg/m<sup>2</sup> (IMC 32,5-37,5 kg/m<sup>2</sup>, em asiáticos) quando as glicemias estão inadequadamente controladas, apesar de intervenção no estilo de vida e otimização da terapêutica médica. A cirurgia metabólica deve ser considerada em adultos com Diabetes *Mellitus* tipo 2 e IMC 35,0-39,9 kg/m<sup>2</sup> (IMC 32,5-37,5 kg/m<sup>2</sup>, em asiáticos) com adequado controlo metabólico, bem como naqueles com IMC 30,0-34,9 kg/m<sup>2</sup> (IMC 27,5-32,5 kg/m<sup>2</sup>, em asiáticos) se glicemias inadequadamente controladas, apesar de terapêutica oral ou injetável (incluindo insulina). A cirurgia metabólica deve ser efetuada em centros de referência com alto volume assistencial, com equipas multidisciplinares com conhecimento e experiência no tratamento da Diabetes *Mellitus* e em cirurgia gastrointestinal. <sup>(5, 8)</sup>

#### BIBLIOGRAFIA

1. ISluik D, Boeing H, Montonen J, Pischon T, Kaaks R, Teucher B, et al. Associations between general and abdominal adiposity and mortality in individuals with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol.* 2011; 174: 22-34.
2. IWilding JPH. The importance of weight management in type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract* 2014; 68: 682-91.
3. ILook AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369(2): 145-54.
4. IKnowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
5. IAmerican Diabetes Association. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes. Sec. 7. In Standards of Medical Care in Diabetes – 2017. *Diabetes Care* 2017; 40(Suppl. 1): S57-S63.
6. IMalin SK, Kashyap SR. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21(5): 323-9.
7. IGarber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2017 Executive Summary. *Endocrine Practice. Endocr Pract.* 2017 Feb; 23(2): 207-38.
8. IRubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, Del Prato S, Ji L, Sadikot SM, Herman WH, Amiel SA, Kaplan LM, Taroncher-Oldenburg G, Cummings DE; Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care* 2016; 39(6): 861-77.
9. IBuchwald H, Estok R, Fahrenbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009; 122: 248-256.
10. IAdams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kolotkin RL, LaMonte MJ, Pendleton RC, et al. Health benefits of gastric bypass surgery after 6 years. *JAMA* 2012; 308: 1122-31.



**Quadro Anexo - Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes tipo 2 com Pré-Obesidade/Obesidade.**

**A maioria dos indivíduos com diabetes tipo 2 tem pré-obesidade ou obesidade (≈80%). Outros fatores de risco cardiovascular estão, frequentemente, associados.**

**A – Intervenção no estilo de vida****B – Intervenção farmacológica****1ª Opção**

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

**2ªs Opções**

• Os inibidores SGLT2 e os agonistas dos recetores do GLP-1, pela perda de peso e melhoria de outros fatores de risco cardiovascular, devem ser considerados em associação à metformina quando não é atingido o objetivo no controlo metabólico.

**Outras opções:**

- Os inibidores da DPP4 e os inibidores das alfa-glicosidasas intestinais têm, geralmente, um perfil neutro no peso.
- A pioglitazona pode ser uma alternativa, uma vez que é um importante insulinosensibilizador, tem atuação benéfica no perfil lipídico da síndrome metabólica e pode diminuir a esteatose hepática. Em contrapartida, apesar de mais eficazes nos doentes com IMC mais elevado, os ganhos ponderais associados tornam-na uma opção menos atrativa nestes casos.
- As sulfonilureias/glinidas e as insulinas induzem, habitualmente, aumento do peso

**C – Intervenção cirúrgica**

Na inexistência de contraindicação, o tratamento cirúrgico da diabetes (cirurgia metabólica) está recomendado:

- a) em pessoas com diabetes tipo 2 e IMC  $\geq 40$  Kg/m<sup>2\*</sup>, independentemente do grau de controlo metabólico;
- b) em pessoas com diabetes tipo 2 e IMC entre 35 e 39,9 Kg/m<sup>2\*</sup> se o controlo metabólico for inadequado.

Na inexistência de contraindicação, a cirurgia metabólica pode ser considerada:

- a) em pessoas com IMC entre 35 e 39,9 Kg/m<sup>2\*</sup>, apesar de diabetes tipo 2 com bom controlo metabólico;
- b) em pessoas com IMC entre 30 e 34,9 Kg/m<sup>2\*</sup> e diabetes tipo 2 com controlo metabólico inadequado.

\*Em doentes de origem asiática, os limites de IMC para recomendação/consideração de cirurgia metabólica deverão ser reduzidos em 2,5 Kg/m<sup>2</sup>.

11. IArterburn DE, Bogart A, Sherwood NE, Sidney S, Coleman KJ, Haneuse S, et al. A multisite study of long-term remission and relapse of type 2 diabetes mellitus following gastric bypass. *Obes Surg* 2013; 23: 93-102.
12. IMingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaiconelli A, Nanni G, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 964-73.
13. IHsu C-C, Almulaifi A, Chen J-C, Ser KH, Chen SC, Hsu KC, Lee YC, Lee WJ. Effect of bariatric surgery vs medical treatment on type 2 diabetes in patients with body mass index lower than 35: five-year outcomes. *JAMA Surg* 2015; 150: 1117-24.
14. IRubin JK, Hinrichs-Krapels S, Hesketh R, Martin A, Herman WH, Rubino F. Identifying barriers to appropriate use of metabolic/bariatric surgery for type 2 diabetes treatment: Policy Lab results. *Diabetes Care* 2016; 39: 954-63.
15. IFouse T, Schauer P. The socioeconomic impact of morbid obesity and factors affecting access to obesity surgery. *Surg Clin North Am* 2016; 96: 669-79.