

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

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

Rui Duarte, Miguel Melo, J. Silva Nunes

Figura 1 - Representação gráfica dos elementos necessários à tomada de decisão usados para determinar os esforços apropriados para atingir alvos glicémicos. As zonas de maior preocupação relativamente a domínios específicos encontram-se representadas pela posição na rampa. Consequentemente, as características/problemas com tendência para a esquerda justificam esforços mais rigorosos para reduzir a HbA1c, enquanto as da direita são compatíveis com esforços menos rigorosos. Sempre que possível, estas decisões deverão ser tomadas em conjunto com o doente, refletindo, assim, as suas preferências, necessidades e valores. Esta “escala” não foi desenvolvida para uma aplicação rígida mas sim como um guia generalizado para ajudar às decisões clínicas. Adaptado de Ismail-Beigi e col (2011).

CARATERÍSTICAS DA PESSOA/DIABETES

Riscos potencialmente associados a hipoglicemia e outros efeitos adversos dos fármacos

Duração da diabetes

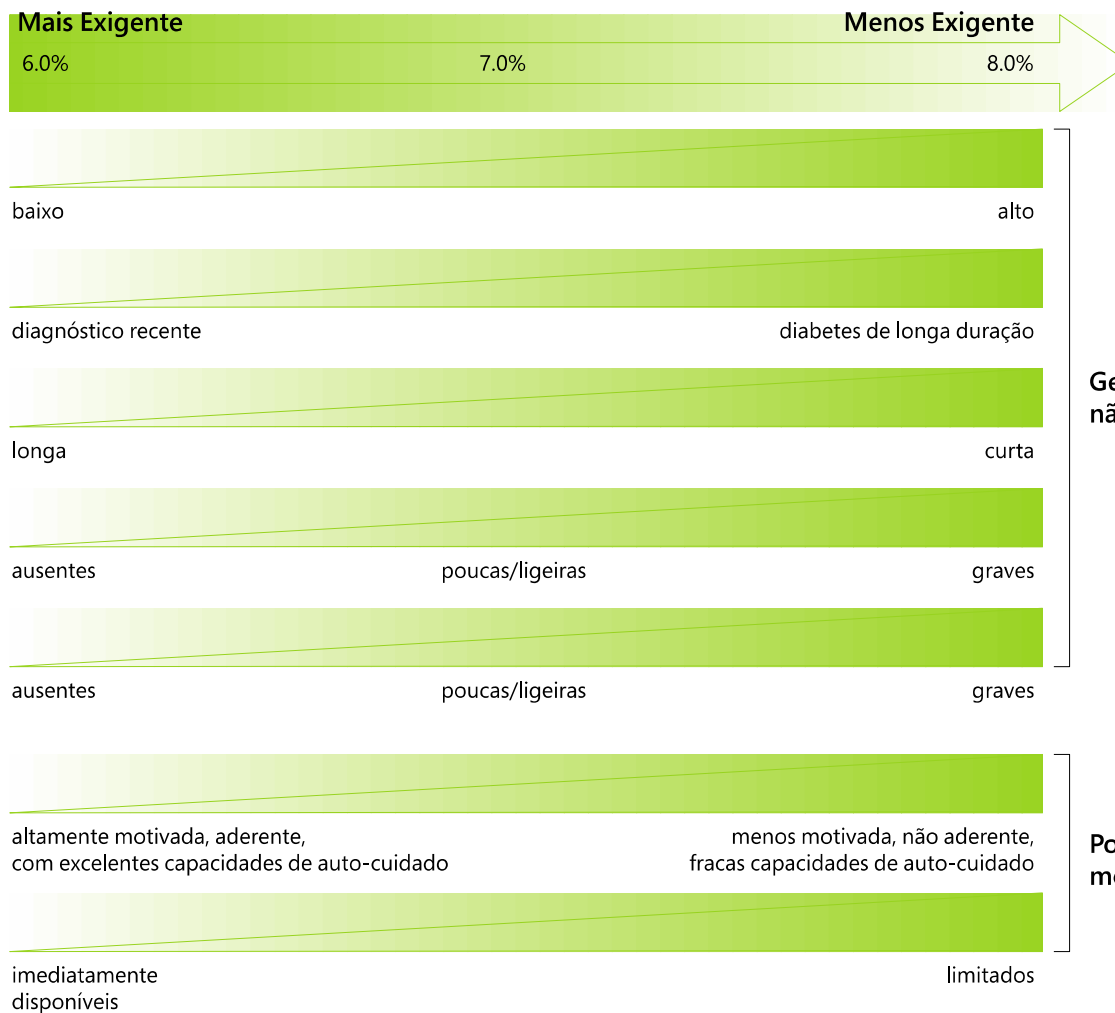
Esperança de vida

Comorbilidades importantes

Complicações vasculares estabelecidas

Atitude da pessoa e motivação/capacidade para o auto-cuidado

Recursos e sistema de apoio



Geralmente não modificáveis

Potencialmente modificáveis

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

Classe	Composto(s)	Mecanismo celular	Ações fisiológicas primárias	Vantagens	Desvantagens	Custos
Biguanidas	· Metformina	Ativa a AMP-cinase (outro?)	· ↓ Produção hepática de glicose	· Ampla experiência · Sem ganho ponderal · Sem hipoglicemia · Provavelmente ↓ eventos CV (UKPDS)	· Efeitos secundários gastrointestinais (diarreia, cólicas abdominais) · Risco de acidose láctica (raro) · Défice de Vitamina B12 · Contraindicações: IRC, acidose, hipoxia, desidratação, falência de órgão	Reduzidos Genéricos disponíveis
Sulfonilureias	2a geração · Gliburida/glibenclamida · Glipizida · Gliclazida · Glimepirida	Encerram os canais de K _{ATP} nas membranas plasmáticas das células β	· ↑ Secreção de insulina	· Ampla experiência · ↓ Risco microvascular (UKPDS)	· Hipoglicemia · Ganho ponderal · Diminui o pré-condicionamento isquémico do miocárdio? · Necessário frequente ajuste da dosagem · Durabilidade do efeito reduzida	Reduzidos Genéricos disponíveis
Meglitinidas (glinidas)	· Nateglinida	Encerra os canais de K _{ATP} nas membranas plasmáticas das células β	· ↑ Secreção de insulina	· ↓ Picos pós-prandiais da glicose · Flexibilidade da dosagem	· Hipoglicemia · Ganho ponderal · Diminui o pré-condicionamento isquémico do miocárdio? · Necessidade de regime posológico frequente	Moderados
Tiazolidinedionas (glitazonas)	· Pioglitazona	Ativa o fator de transcrição nuclear PPAR-γ	· ↑ Sensibilidade da insulina	· Sem hipoglicemia · Durabilidade · ↑ C-HDL · ↓ Triglicéridos · ↓ Eventos CV (ProACTIVE)?	· Ganho ponderal · Edema/insuficiência cardíaca · Fraturas ósseas	Reduzidos Genéricos disponíveis
Inibidores das α-Glucosidases intestinais	· Acarbose	Inibe as α-glicosidases intestinais	· Retarda a digestão/ absorção intestinal dos hidratos de carbono	· Sem hipoglicemia · ↓ Picos pós-prandiais da glicose · ↓ Eventos CV? (STOP-NIDDM) · Não-sistémico	· De eficácia geralmente modesta sobre a HbA1c · Efeitos secundários gastrointestinais (flatulência, diarreia) · Esquema de administração frequente	Reduzidos Genéricos disponíveis
Inibidores da DPP-4	· Sitagliptina · Vildagliptina · Saxagliptina · Linagliptina · Alogliptina*	Inibem a atividade da DPP-4, aumentando as concentrações pós-prandiais das incretinas ativas (GLP-1, GIP)	· ↑ Secreção da insulina (dependente da glicose) · ↓ Secreção de glucagon (dependente da glicose)	· Sem hipoglicemia · Bem tolerado	· Urticária/angioedema (raros) · Pancreatite?? · Internamentos por I.C.??	Elevados

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

Classe	Composto(s)	Mecanismo celular	Ações fisiológicas primárias	Vantagens	Desvantagens	Custos
Inibidores dos SGLT2	· Dapagliflozina# · Canagliflozina* · Empagliflozina*	Inibem os SGLT2 no nefrónio proximal	· Bloqueio da reabsorção de glicose pelo rim, aumentando a glicosúria	· Sem hipoglicemia · ↓ Peso · ↓ Pressão arterial · Eficazes em todas as fases da DM2	· Infecções genito-urinárias · Poliúria · Depleção de volume/hipotensão/tonturas · ↑ LDL · ↑ Creatinina (transitório)	Elevados
Agonistas dos recetores do GLP-1	· Exenatido · Exenatido de libertação prolongada · Liraglutido · Albiglutide* · Dulaglutide* · Lixisenatide*	Ativam os recetores da GLP-1	· ↑ Secreção da insulina (dependente da glicose) · ↓ Secreção do glucagon (dependente da glicose) · Atraso do esvaziamento gástrico · ↑ Saciedade	· Sem hipoglicemia · Redução de peso · ↓ Picos pós-prandiais da glicose · ↓ Alguns fatores de risco cardio-vasculares	· Efeitos secundários gastrointestinais (náuseas/vómitos) · ↑ Frequência cardíaca · Pancreatite aguda? · Hiperplasia das células C tiroideais/carcinoma medular da tiróide em animais · Injetável · Requer formação	Elevados
Insulinas	<u>Análogos de ação rápida:</u> · Lispro · Aspártica · Glulisina <u>Ação curta (humana):</u> · Regular <u>Ação intermédia (humana):</u> · Isofânica ou NPH <u>Análogos de ação lenta:</u> · Glargina · Detemir <u>Bifásicas:</u> · (pré-misturada diversos tipos)	Ativam os recetores da insulina	· ↑ Utilização da glicose · ↓ Produção hepática da glicose	· Universalmente eficaz · Eficácia teoricamente ilimitada · ↓ Risco microvascular (UKPDS)	· Hipoglicemia · Ganho ponderal · Efeitos mitogénicos? · Injetável · Requer formação · Relutância do doente	Variáveis†

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

IRC - insuficiência renal crónica; **CV** - cardiovascular; **DPP-4** - dipeptidil peptidase 4; **SGLT2** - co-transportadores de sódio e glicose tipo 2; **GLP-1** - péptido 1 glucagon-like; **GIP** - péptido insulinotrópico dependente da glicose; **C-HDL** - colesterol das HDL; **C-LDL** - colesterol das LDL; **PPAR** - recetor ativado pelo proliferador dos peroxissomas; **ProACTIVE** - Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events; **STOP-NIDDM** - Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus; **UKPDS** - UK Prospective Diabetes Study.

Figura 2 - Terapêutica anti-hiperglicémica na diabetes tipo 2: recomendações gerais. Do topo até ao fundo da figura, sequências potenciais de terapêutica anti-hiperglicémica. Na maioria dos doentes, iniciar com alterações do estilo de vida; a metformina em monoterapia é adicionada na altura do, ou logo após o, diagnóstico (exceto quando haja contra-indicações explícitas). Caso o valor alvo de HbA1c não seja atingido decorridos aproximadamente 3 meses, ponderar uma de seis opções de tratamento associada a metformina: uma sulfonilureia, glitazona, inibidor da DPP-4, inibidor dos SGLT2, agonista dos recetores da GLP-1, ou insulina basal. (A ordem do quadro é determinada pela sua introdução histórica e via de administração e não denota qualquer preferência específica). A escolha é fundamentada nas características do doente e do fármaco, com o objetivo fundamental de melhorar o controlo da glicemia e minimizar os efeitos secundários. A decisão partilhada com o doente poderá ajudar na selecção das opções terapêuticas. A figura indica fármacos frequentemente utilizados nos EUA e/ou Europa. Os secretagogos de ação rápida (meglitinidas) podem ser utilizados como substituto das sulfonilureias. Poderão ser utilizados outros fármacos não indicados (inibidores da α glucosidase, colesevelam, agonistas da dopamina, pramlintida) quando disponíveis em doentes seleccionados, embora estes apresentem eficácia reduzida e/ou efeitos secundários limitantes. Nos doentes com intolerância ao, ou contra-indicação para, tratamento com metformina, selecciona-se um fármaco inicial das outras classes indicadas e prossegue-se o tratamento em conformidade. Nestas circunstâncias, embora os ensaios publicados sejam geralmente escassos, é razoável ponderar associações de três fármacos que não incluam a metformina. Considerar iniciar o tratamento com uma associação dupla quando HbA1c \geq 9% (\geq 75 mmol / mol) para alcançar mais rapidamente o valor alvo. A insulina tem a vantagem de ser eficaz onde outros fármacos poderão não ser e deve ser considerada uma parte de qualquer regime de associação quando a hiperglicemia é grave, especialmente se o paciente é sintomático ou se forem evidentes características catabólicas (perda de peso, qualquer cetose). Considerar iniciar a terapêutica injetável de associação com insulina quando a glicemia \geq 300-350 mg/dL (\geq 16,7-19,4 mmol/L) e/ou HbA1c \geq 10-12% (\geq 86-108 mmol/mol).

ALIMENTAÇÃO SAUDÁVEL, CONTROLO DO PESO CORPORAL, AUMENTO DA ATIVIDADE FÍSICA, EDUCAÇÃO TERAPÊUTICA

Monoterapia farmacológica inicial

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

Caso não seja atingido um **valor alvo de HbA1c** individualizado decorridos 3 meses, prosseguir para associação de 2 fármacos (ordem não denota qualquer preferência específica – escolha do 2º fármaco dependente de fatores específicos da pessoa com diabetes e/ou da doença)

Terapêutica dupla

	Metformina + Sulfonilureia	Metformina + Glitazona	Metformina + Inibidor DPP4	Metformina + Inibidor SGLT2	Metformina + Agonistas GLP-1	Metformina + Insulina (basal)
Eficácia (↓HbA1c)	alta	alta	intermédia	intermédia	alta	muito alta
Hipoglicemia	risco moderado	baixo risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco	risco alto
Peso	ganho	ganho	neutro	perda	perda	ganho
Efeitos secundários	hipoglicemia	edema, IC, Fx's	raros	GU, desidratação	GI	hipoglicemia
Custos	baixos	baixos	altos	altos	altos	variáveis

Caso não seja atingido um **valor alvo de HbA1c** individualizado decorridos 3 meses, prosseguir para associação de 3 fármacos (ordem não denota qualquer preferência específica – escolha do 3º fármaco dependente de fatores específicos da pessoa com diabetes e/ou da doença)

Terapêutica tripla

	Metformina + Sulfonilureia + Glitazona	Metformina + Sulfonilureia + i-DPP4	Metformina + Sulfonilureia + i-SGLT2	Metformina + Sulfonilureia + GLP-1	Metformina + Sulfonilureia + Insulina	Metformina + Glitazona + i-DPP4	Metformina + Glitazona + i-SGLT2	Metformina + Glitazona + GLP-1	Metformina + i-DPP4 + i-SGLT2	Metformina + i-DPP4 + Insulina	Metformina + i-SGLT2 + Insulina	Metformina + Glitazona + Insulina
ou												
ou												
ou												
ou												

Caso não seja atingido um **valor alvo de HbA1c** individualizado decorridos 3 meses, com a terapêutica tripla: 1) nas pessoas tratadas com uma associação tripla oral, passar à terapêutica injetável (GLP-1 ou insulina); 2) nas pessoas tratadas com GLP-1, adicionar insulina basal; 3) nas pessoas tratadas com insulina basal em titulação ótima, adicionar GLP-1 ou insulina prandial. Nas pessoas refratárias considerar adicionar glitazona ou i-SGLT2.

Terapêutica injetável em associação

Metformina + Insulina Basal + Insulina Prandial ou Agonistas GLP-1

Legenda: i-DPP4 - inibidor da DPP-4; Fx - fraturas ósseas; GI - gastrointestinal; GLP-1 - agonista dos receptores do GLP-1; i-SGLT2 - inibidor dos SGLT2; IC - insuficiência cardíaca; GU - genito-urinárias.

Figura 3 - Abordagem de iniciação e ajustamento de insulina na diabetes tipo 2. Esta figura centra-se principalmente em estratégias de insulina sequenciais, descrevendo o número de injeções e a relativa complexidade e flexibilidade de cada fase. O início com insulina basal é o regime inicial mais comum, iniciando com uma dose de 10 UI ou 0,1-0,2 UI/kg de peso, dependendo do grau de hiperglicemia. Geralmente, é prescrita em associação com metformina e, possivelmente, com um outro fármaco antidiabético. Se com insulina NPH 1x/dia o controlo metabólico desejável não for atingido, considerar administração de insulina NPH 2x/dia. Quando a insulina basal foi titulada para atingir uma glicemia de jejum aceitável, mas a HbA1c permanece acima da meta, pode-se considerar proceder a uma “terapêutica de combinação injetável” (ver Fig. 2) para cobrir as variações da glicemia pós-prandial. As opções incluem a adição de um agonista do recetor GLP-1 (não mostrado) ou uma insulina prandial, consistindo em uma a três injeções de um análogo rápido de insulina* (lispro, aspart, ou glulisina) administrado imediatamente antes das refeições. Uma alternativa poderá ser a transição de insulina basal para uma pré-mistura (bifásica) de análogo de insulina* (70/30 de aspart mix, 75/25 ou 50/50 de lispro mix), duas vezes por dia. O uso de uma alternativa de progressão menos estudada, com a progressão para 3 vezes por dia, de acordo com as características específicas de hábitos e horários alimentares, poderá ser igualmente tido em conta. Uma vez que qualquer regime de insulina seja iniciado, o ajuste da dose é importante, com ajustes feitos nas insulinas (basal e prandial) com base nos níveis de glicemia e de acordo com o conhecimento do perfil farmacocinético de cada formulação utilizada (controlo padrão). A terapêutica com outros agentes antidiabéticos pode ser continuada, embora as sulfonilureias, os inibidores DPP-4 e os agonistas dos recetores do GLP-1 sejam, geralmente, interrompidos uma vez que regimes de insulino terapia mais complexos sejam introduzidos. Em pacientes refratários, no entanto, especialmente naqueles que necessitam doses crescentes de insulina, a terapia adjuvante com metformina e uma TZD (geralmente pioglitazona) ou inibidor SGLT2 podem ser úteis para melhorar o controlo e reduzir a quantidade de insulina necessária. Uma educação integral quanto à automonitorização da glicemia, dieta, exercício e evitar/tratar as hipoglicemias são extremamente importantes em qualquer paciente tratado com insulina.

Legenda: GJJ = glicemia de jejum; AR GLP-1 = agonistas dos recetores do GLP-1; hipo = hipoglicemia; Mod. = moderado; GPP = glicemia pós-prandial; AMG = automonitorização da glicemia. *Insulina humana regular e formulações humanas NPH/regular pré-misturadas (70/30) são alternativas menos onerosas para os análogos de insulina de ação rápida e análogos de insulina pré-misturados, mas os seus perfis farmacodinâmicos torna-os sub-ótimos na cobertura das variações da glicemia pós-prandial. #Uma alternativa menos comumente usada na diabetes tipo 2 e mais cara que a terapêutica “basal-bolus” com múltiplas injeções diárias é a infusão contínua de insulina subcutânea (bomba de insulina). *Além das sugestões fornecidas para determinar a dose inicial de insulina às refeições em regime “basal-bolus”, outro método consiste em determinar-se a dose diária total de insulina e, em seguida, fornecer metade deste montante como insulina basal e a outra metade como insulina prandial, esta última dividida pelas três refeições.

Número de injeções

1

2

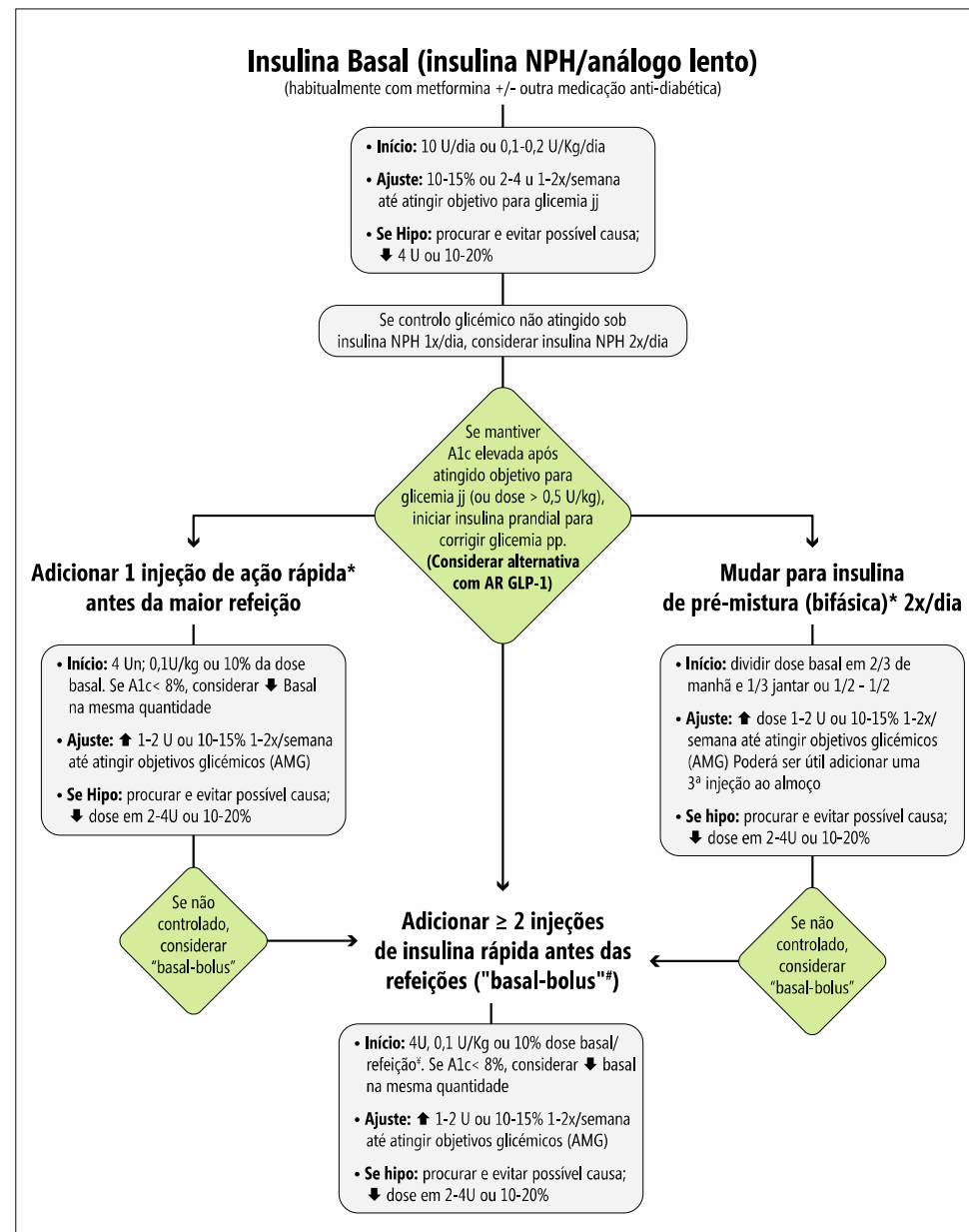
3+

Complexidade do regime

Baixa

Mod.

Alta



Flexibilidade

Mais flexível

Menos flexível

Referência do artigo:

Rui Duarte, Miguel Melo, J. Silva Nunes. 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 (1): 40-48.

