

NORMA

DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

113 anos
1899-2012

Direção-Geral da Saúde
www.dgs.pt



Ministério da Saúde



NÚMERO: 052/2011
DATA: 27/12/2011
ATUALIZAÇÃO: 30/07/2013

ASSUNTO: Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus tipo 2
PALAVRAS-CHAVE: Diabetes Mellitus tipo 2; Antidiabéticos Orais
PARA: Médicos do Sistema Nacional de Saúde
CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de janeiro, a Direção-Geral da Saúde, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, emite a seguinte

I – NORMA

A presente Norma diz respeito ao tratamento farmacológico da diabetes mellitus tipo 2 nos indivíduos adultos (idade superior a 18 anos) a e na ausência de gravidez.

Tratamento em monoterapia

1. No tratamento farmacológico oral da hiperglicemia da diabetes mellitus tipo 2 (DM2), a metformina (Met) é o fármaco de primeira linha. Este tratamento é precedido e/ou acompanhado pela implementação de medidas tendentes à correção de estilos de vida.¹ (Nível de evidência B, Grau de recomendação I)
2. A adição de um segundo fármaco só deve ser feita após otimização de medidas não farmacológicas (dieta + exercício físico) e otimização da terapêutica com Met até à dose de pelo menos 2000 mg/dia, ou dose máxima tolerada. A dose máxima aprovada da Met é de 3000 mg/dia.² (Nível de evidência C, Grau de recomendação I)
3. Nas pessoas com DM2 que manifestem intolerância à Met ou contra-indicação para o seu uso deve prescrever-se uma sulfonilureia (SU), gliclazida ou glimepirida, como primeira opção.^{3,4,5} (Nível de evidência B, Grau de recomendação I)
4. Nas pessoas com DM2:
 - a. medicadas com SU em que existe história documentada de hipoglicemia (<70 mg/dl) ou hipoglicemia grave (requerendo ajuda de terceiros), ou
 - b. com contra-indicação à utilização de SU ou cujas características sugiram a não utilização de uma SU, nomeadamente, com mais de 75 anos⁶ particularmente na presença de comorbilidades, com certas circunstâncias sociais (vg vulneráveis vivendo sozinhos)⁵, ou com determinadas profissões (vg, operários que trabalhem em altura, operadores de maquinaria pesada)⁵,

deve considerar-se o uso de acarbose, um inibidor da α -glicosidase.^{3,4,5} (Nível de evidência C, Grau de recomendação I):

5. Nas pessoas com DM2 que se apresentem com hiperglicemia marcadamente sintomática e/ou com glicemias elevadas (300-350 mg/dl) ou HbA1c elevada (>10%) deve iniciar-se terapêutica com insulina podendo, depois da melhoria do seu estado metabólico, reduzir a insulina parcial ou totalmente e iniciar antidiabéticos orais (ADO).⁷ (ver Norma 025/2011)

Tratamento com terapia dupla

6. Se ao fim de 3 meses após otimização de medidas não farmacológicas (dieta + exercício físico) e confirmação da adesão à terapêutica, o controlo da glicemia for inadequado com a monoterapia, deve considerar-se a adição de um 2º fármaco: (*Nível de evidência C, Grau de recomendação I*)
 - a. Se HbA1c \geq 9%, adicionar insulina;⁷
 - b. Se HbA1c <9%, adicionar preferencialmente SU como 2º fármaco.^{3,4,5}

Em situações de intolerância ou contra-indicação à SU pode considerar-se a adição de um outro ADO:

- i. Nateglinida especialmente em pessoas com diabetes e com um estilo de vida inconstante, com omissão frequente de refeições.⁹
- ii. Acarbose, se ocorrer alguma das circunstâncias referidas acima no ponto 4.^{10,11}
- iii. Um iDPP4, se ocorrer alguma das circunstâncias referidas acima no ponto 4.^{3,4,5}
- iv. Pioglitazona se a pessoa com diabetes tiver marcada resistência à ação da insulina.

Tratamento com terapia tripla

7. Se, nas pessoas com DM2 medicadas com 2 ADO, ao fim de 3 a 6 meses, o controlo metabólico permanecer inadequado, e tenha sido confirmada a adesão à terapêutica, deve adicionar-se um terceiro ADO¹² ou insulina dependendo da redução do nível de HbA1c pretendida: (*Nível de evidência C, Grau de recomendação I*)
 - a. Se o objetivo é uma redução de HbA1c <1%: adicionar um 3º ADO (não associar uma sulfonilureia com a nateglinida).⁴
 - b. Se o objetivo é uma redução de HbA1c >1%: associar insulina à terapêutica com ADO.⁴
8. Quando se inicia insulino-terapia (insulina basal à noite), deve continuar-se com a terapêutica antidiabética oral (Met, SU, glinida, acarbose, iDDP4 ou glitazona) em curso. Contudo, se ocorrer hipoglicemia, deve reajustar-se a terapêutica (revendo-se, em particular, a continuidade da terapêutica com SU).^{3,5}
9. Quando se iniciar insulino-terapia com pré-mistura (ou insulina basal mais bólus), deve-se:
 - a. manter a terapêutica com Met.^{3,4,5}

- b. manter a terapêutica com a pioglitazona se a pessoa com diabetes teve, previamente, uma boa resposta glicémica e aquela não tiver causado efeitos adversos (suspender se ocorrer emergir retenção hídrica).⁵
- c. suspender os secretagogos da insulina (SU, glinidas, iDPP4) logo que regimes complexos para além da insulina basal sejam prescritos.^{7,13}

Avaliação da eficácia terapêutica

- 10. A terapêutica com iDPP4 ou pioglitazona só deve ser continuada se a pessoa com diabetes tipo 2 tiver uma resposta metabólica favorável (com uma redução de, pelo menos, 0,5% na HbA1c ao fim de 6 meses).⁵
- 11. O algoritmo clínico/árvore de decisão referente à presente Norma encontra-se em Anexo.
- 12. As exceções à presente Norma são fundamentadas clinicamente, com registo no processo clínico.
- 13. A presente Norma, atualizada com os contributos científicos recebidos durante a discussão pública revoga a versão de 27/12/2011 e será atualizada sempre que a evolução da evidência científica assim o determine.

II – CRITÉRIOS

- A. O tratamento da pessoa com DM2 deve ser individualizado.^{7,14} O nível de HbA1c, sugerido como alvo de controlo metabólico para a maioria das pessoas com DM2, deve ser ajustado individualmente. A determinação individual dos alvos terapêuticos deve ser estabelecida tendo em conta, entre outros fatores, a esperança de vida, os anos de evolução da diabetes, o risco de hipoglicemia e a presença de doença cardiovascular e/ou de outras comorbilidades.^{5,15}
- B. Os objetivos para o controlo da glicemia, níveis de HbA1c, na pessoa com DM2 são:^{16,17}
 - i. Na maioria dos indivíduos, o objetivo principal deve ser um valor alvo de HbA1c igual ou inferior a 7 % por ter sido demonstrado ocorrer uma redução das complicações microvasculares (*Nível de evidência A, Grau de recomendação I*) e uma redução a longo prazo da doença macrovascular quando este objectivo foi implementado logo após o diagnóstico de diabetes (*Nível de evidência A, Grau de recomendação IIb*) (ver em Anexo I o algoritmo clínico).
 - ii. Em indivíduos selecionados (ex. mais jovens, com maior índice de massa corporal, com menor duração da diabetes e sem complicações cardiovasculares), o objetivo principal pode ser um valor de HbA1c inferior a 6,5 %, desde que este valor se atinja sem hipoglicemias significativas (*Nível de evidência C, Grau de recomendação IIa*)^{7,18}.
 - iii. Em indivíduos com história de hipoglicemias graves, doença macrovascular ou microvascular avançada, outras patologias que confirmam co-morbilidade significativa, dificuldade de atingir níveis adequados de glicemia apesar dos esforços de

monitorização e terapêutica com insulina e esperança de vida reduzida (<10 anos), o objetivo principal pode ser um valor de HbA1c inferior a 8 % (*Nível de evidência C, Grau de recomendação IIa*)⁷.

- iv. Em indivíduos idosos (idade >75 anos), os objetivos do controlo glicémico pode ser um valor de (*Nível de evidência C, Grau de recomendação IIa*):
 - (i) HbA1C <7,5% - em indivíduos saudáveis ou com poucos problemas crónicos e sem alterações das funções cognitivas ou do estado funcional⁴;
 - (ii) HbA1C <8,0% - em indivíduos com vários problemas crónicos de complexidade intermédia, ou alterações ligeiras a moderadas nas funções cognitivas ou perturbações ligeiras das atividades da vida diária⁴;
 - (iii) HbA1C <8,5% - em indivíduos com vários problemas crónicos, ou alterações moderadas a graves nas funções cognitivas ou perturbações moderadas a graves das atividades da vida diária⁴.
- C. A escolha dos agentes ADO deve ser baseada nas características do doente, nomeadamente na sua susceptibilidade aos efeitos colaterais, no mecanismo de ação e nas diferentes ações metabólicas dos fármacos, no perfil de efeitos colaterais dos fármacos (nomeadamente risco de aumento de peso e hipoglicemias), no custo e disponibilidade dos mesmos.²¹ Na associação dos ADO devem ser tidos em conta os mecanismos de ação que devem ser complementares.¹⁶
- D. Os doentes com uma HbA1c basal elevada ($\geq 9,0\%$) têm uma reduzida probabilidade de atingirem o objetivo terapêutico em monoterapia, pelo que pode justificar-se principiar a terapêutica com uma combinação de 2 ADO ou com insulina.⁷
- E. A pessoa com DM2 tratada com secretagogos de insulina, particularmente se houver risco de deterioração da função renal, deve ser educada para o risco de hipoglicemia.

III – AVALIAÇÃO

- A. A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- B. A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e das direções dos hospitais.
- C. A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados de saúde primários e nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade dos conselhos clínicos dos agrupamentos de centros de saúde e das direções clínicas dos hospitais.

- D. A Direção-Geral da Saúde, através do Departamento da Qualidade na Saúde, do Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes, elabora e divulga relatórios de progresso de monitorização.
- E. A implementação da presente Norma é monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores:
- i. % de indivíduos com DM2 que iniciaram monoterapia com metformina
 - (i) Numerador: número de pessoas com DM2 que iniciaram monoterapia ADO com metformina;
 - (ii) Denominador: número total de pessoas com DM2, no ano.
 - ii. % de indivíduos com DM2 com terapêutica dupla que estão sob metformina e sulfonilureia.
 - (i) Numerador: número de pessoas com DM2 sob terapêutica dupla ADO de metformina com sulfonilureia;
 - (ii) Denominador: número total de pessoas com DM2, no ano.
 - iii. % de indivíduos com DM2 que apresentam um valor médio de Hb A1c, no último ano, igual ou inferior a 7%.
 - (i) Numerador: número de pessoas com DM2 que apresentam um valor médio de Hb A1c igual ou inferior a 7%;
 - (ii) Denominador: número total de pessoas com DM2, no ano.

IV – FUNDAMENTAÇÃO

- A. O objetivo do controlo da pessoa com diabetes é evitar as complicações quer agudas quer tardias da diabetes, em particular da doença cardiovascular que constitui, em 75 % dos casos, a causa de morte. As outras complicações tardias podem causar significativa incapacidade individual, além das conseqüentes implicações económicas.
- B. O tratamento da DM2 requer, para além das modificações do estilo de vida, uma escalada progressiva das terapêuticas farmacológicas. Tal estratégia inclui uma progressiva titulação da dose de um ADO e/ou a titulação apropriada das combinações de ADO com mecanismos de ação complementares, vg, um sensibilizador para a ação da insulina e um estimulante da secreção de insulina. Na escolha dos ADO deve considerar-se os dados de eficácia comparativa (eficácia hipoglicemiante, das complicações microvasculares e macrovasculares, e redução da mortalidade), segurança comparativa (hipoglicemias, efeito sobre o peso, segurança cardiovascular, outras reações adversas) e custo-efetividade.

O mecanismo de acção, as vantagens e desvantagens dos ADO estão resumidas no Anexo II.

- C. Em doentes com curta duração da diabetes, a diminuição da HbA1c associa-se a uma redução de eventos microvasculares (retinopatia, nefropatia, neuropatia). No UKPDS (doentes com diagnóstico de DM2 <1 ano), no grupo de tratamento intensivo (SU/insulina) verificou-se uma redução de 0,9 % na HbA1c ao fim de 10 anos que foi associada a uma diminuição de 25 % nas complicações microvasculares. No período de seguimento de 10 anos continuou a verificar-se uma redução de 24 % no risco microvascular no grupo sob SU/insulina.

Relativamente às complicações macrovasculares, observou-se no UKPDS no grupo submetido a controlo glicémico intensivo uma redução de 16 % nos eventos cardiovasculares (combinado enfarte do miocárdio fatal ou não-fatal e morte súbita) que não alcançou significado estatístico, e não se registou benefício noutros parâmetros cardiovasculares, incluindo o acidente vascular cerebral. Contudo, após 10 anos de seguimento, este grupo de doentes teve uma significativa redução a longo prazo no enfarte do miocárdio (15 % com SU/insulina, e 33% com Met) e em todas as causas de mortalidade (13 % e 27 %, respectivamente).

- D. Em doentes com maior duração da doença (8 a 11,5 anos) e com um evento cardiovascular (cerca de 30-40 %) ou com múltiplos factores de risco cardiovasculares, a redução da HbA1c para níveis inferiores a 6,5 % comparativamente com 7 e 7,5 % (no ACCORD20 e no ADVANCE21) e inferiores a 7 % (no VADT22), associou-se a pequenos benefícios sob o ponto de vista renal (redução da macroalbuminúria no ADVANCE e VADT) e na percentagem de enfartes do miocárdio não fatais (ACCORD). O maior controlo glicémico observado nestes estudos não reduziu a progressão da insuficiência renal, da retinopatia e da neuropatia, nem da doença macrovascular. Em nenhum dos ensaios clínicos foi observado uma redução dos eventos cardiovasculares e em dois deles observou-se mesmo um aumento da mortalidade (ACCORD e VADT, neste sem significado estatístico $p=0,08$).

As análises exploratórias (avaliando diferentes variáveis, incluindo o ganho de peso, a utilização dos diferentes antidiabéticos ou as interações medicamentosas e a hipoglicemia) foram incapazes de identificar uma explicação para o excesso de mortalidade nos doentes submetidos a terapêutica intensiva. No entanto, independentemente da estratégia terapêutica de controlo da glicemia (intensiva ou convencional), os doentes com hipoglicemia grave tiveram maior risco de mortalidade.^{22,48}

Estes resultados sugerem que, tal como acontece com as complicações microvasculares, o controlo intensivo glicémico tem um papel benéfico quando do diagnóstico da DM2 antes da doença macrovascular estar bem desenvolvida e mínimo ou ausente na DM2 de longa duração.⁴⁸

- E. A Met é, de acordo com a maioria das recomendações, a terapêutica de 1ª linha na DM2, devido à sua acção no controlo metabólico (Quadro 1) e na redução dos eventos cardiovasculares (UKPDS). A sua acção está associada a uma redução da neoglicogénese hepática e a um aumento da sensibilidade à insulina dos tecidos periféricos. Tem uma acção neutral no peso, podendo, por vezes, ocorrer perda de peso. Pode causar efeitos gastrointestinais indesejáveis (vg, náuseas, vómitos, diarreia e anorexia), particularmente se a sua titulação não for progressiva.

A Met tem sido raramente (incidência estimada 3-6 casos/100.000 doentes ano)²⁸ associada à acidose láctica, eventualmente, por reduzir a remoção hepática de lactato. Por outro lado, a Met é excretada na urina, sob a forma inalterada, pelo que se acumula em situações de insuficiência renal. Assim em situações que conduzam à acumulação da Met (insuficiência renal associada a desidratação, infeção grave, choque), a um aumento de lactato (hipoxia tecidual por insuficiência respiratória ou cardíaca, ou por enfarte do miocárdio) ou redução da remoção do lactato (insuficiência hepática) pode ocorrer acidose láctica. Para além da suspensão da Met nas situações referidas, é recomendada também a sua interrupção sempre que sejam administrados meios de contraste.

A Met é contraindicada (segundo RCM) na insuficiência renal com depuração da creatinina <60 ml/min (calculada pela formula Cockcroft-Gault). O NICE e a HAS propõem que a Met seja administrada em dose reduzida (<1500 mg/dia) quando a depuração da creatinina se situar entre 60 e 30 ml/min e contraindicada para valores inferiores a 30 ml/min.^{4,46} É recomendada a vigilância da função renal, duas a quatro vezes por ano, em doentes com níveis de depuração de creatinina no limite inferior da normalidade e em doentes idosos.

Quadro 1. Antidiabéticos (monoterapia) – Redução da HbA1c^{7,41,44}

Antidiabéticos	Valor de redução da HbA1c	Nível de evidência
Insulina	> 1,5 %	muito elevada
Sulfonilureias	1 - 1,5 %	elevada
Metformina	1 - 1,5 %	elevada
Pioglitazona	1 %	elevada
Nateglinida	0,5 %	moderada ou baixa
Inibidores DPP-4	0,4 - 0,7 %	moderada ou baixa
Acarbose	0,5 %	moderada ou baixa

Após uma resposta inicial favorável à terapêutica oral, 5 a 10 % por ano dos diabéticos tornam-se incapazes de manter o equilíbrio glicémico (HbA1c <7%). O UKPDS mostrou que 50% dos doentes controlados em monoterapia requerem a adição de um segundo fármaco após 3 anos.⁴⁹ Após a falência da metformina em manter os níveis de controlo glicémico, a decisão de prescrever um ADO de segunda linha é limitada pela falta de estudos adequados comparando diferentes combinações medicamentosas. O Quadro 2 analisa as reduções de HbA1c das associações de ADO em comparação com a Met. As recomendações dos organismos públicos (NICE, SIGN, CADTHA, HAS, AHRQ) e associações científicas (AACE, ADA, EASD, IDF, SPD), têm tentando conciliar o perfil de risco-benefício com a necessidade da individualização terapêutica e com o imperativo de proporcionar o tratamento mais custo-efetivo.

Quadro 2. Antidiabéticos em associação – Redução da HbA1c^{41,44}

Antidiabéticos	Associação ADO versus metformina	Nível de evidência
	Valor da redução da HbA1c (diferença média, IC 95%)	
Metformina + SU	1 % (0,75 – 1,25)	elevada
Metformina + TZD	0,66 % (0,45 – 0,86)	elevada
Metformina + iDPP-4	0,69 % (0,56 – 0,82)	moderada

- F. As SU estimulam a libertação de insulina sem influenciar a sua síntese. O maior risco das SU é a hipoglicemia.^{1,23,24} Estudos aleatorizados e controlados em que as SU foram usadas (como o UKPDS, o ADVANCE, o VADT) não demonstraram aumento da mortalidade com o controlo glicémico intensivo. No estudo ACCORD também não foi possível atribuir o aumento da mortalidade total e cardiovascular a nenhum medicamento específico. A utilização preferencial de terapêutica com Met + SU para a segunda linha é preconizada por várias agências de avaliação de tecnologias de saúde (NICE, SIGN, CADTHA, HAS), sociedades científicas (IDF) ou colocam-na em paralelo a outras opções (EASD/ADA).

O perfil de risco cardiovascular parece ser diferente entre as SU. Alguns estudos retrospectivos sugerem que a gliclazida e a glimepirida poderão ter um perfil de risco cardiovascular mais favorável que outras SU devendo, por isso, ser as preferidas.^{25,26}

Uma análise canadiana de 2011 concluiu que a associação de uma SU à Met tem similar eficácia à adição de outros antidiabéticos (iDPP-4, inibidor da α -glucosidase, TZD, insulina, glinidas, ou insulinas) e apresenta a melhor relação custo efectividade face aos recursos dos cuidados de saúde.⁴⁴

- G. A única glinida disponível em Portugal é a nateglinida. É um secretagogo de insulina de curta duração, que atua de forma semelhante às SU, ligando-se a uma subunidade diferente do recetor das sulfonilureias (na célula beta pancreática), com uma eficácia ligeiramente inferior. Pode ser usada em doentes com alergias às SU. Tem risco semelhante às SU de ganho de peso mas, possivelmente, com menos hipoglicemias.²⁷ Mais dispendiosa do que as SU, poderá ser indicada em doentes com estilo de vida inconstante, com frequentes omissões de refeições. A nateglinida é metabolizada a nível hepático, e tem excreção renal dos metabolitos. Deve ser utilizada com precaução em doentes com insuficiência hepática moderada e é contraindicada na insuficiência hepática grave. Não é necessário ajustamento da dose na insuficiência renal ligeira a moderada.

Após 5 anos de tratamento, a nateglinida não reduziu os eventos cardiovasculares em doentes com diminuída tolerância à glicose e com doença cardiovascular ou factores de risco cardiovascular.⁴⁵

- H. A DPP4 é uma enzima ubíqua que modula a actividade biológica de diversas hormonas e peptídeos, e que também se expressa nos linfócitos (CD26). O GLP-1 é um dos substratos desta enzima, uma incretina capaz de estimular a secreção de insulina e inibir a libertação de

glicagina. A inibição da DPP4 pode potencialmente através de múltiplos efeitos afectar a regulação da glicemia e interferir na modulação da imunidade.

Os iDDP4 são menos eficazes a reduzir a HbA1c que a Met [-0,4% (95% CI -0,5% a -0,2%)].⁵⁰ Os iDDP4 atuam de forma dependente da glicemia, o que pode explicar a ausência do aumento de peso e o risco de hipoglicemia comparável ao da Met.⁵⁰

Os efeitos adversos mais frequentes dos iDPP-4, são as infecções das vias respiratórias superiores (nasofaringite), infecções do trato urinário, distúrbios digestivos (náuseas, vômitos, diarreia), tonturas e cefaleias.⁴ Dados de experimentação animal²⁹ e dados de farmacovigilância sugerem maior risco de pancreatite.³⁰ Os dados actuais não permitem excluir o risco de neoplasia pancreática.⁴

Outros eventos adversos têm sido especificamente relatados:

- com a sitagliptina: risco de redução da função renal, incluindo a insuficiência renal aguda (por vezes necessidade de diálise) e risco de neurotoxicidade (tremor, ataxia);⁴
- com a vildagliptina: risco de disfunção hepática (não deve ser utilizada se antes do tratamento a ALT ou a AST são três vezes superior ao valor normal) e o risco lesões cutâneas (úlceras, flictenas);⁴
- com a saxagliptina: risco de lesões cutâneas (erupções cutâneas, úlceras, vesículas), redução da contagem absoluta de linfócitos, trombocitopenia moderada (em casos muito raros), e risco de edema periférico.⁴

Dado que os ensaios clínicos actuais com os iDPP4 não ultrapassam os 2 anos, não existe informação disponível sobre as complicações micro e macrovasculares a longo prazo nem sobre a mortalidade. Estão a decorrer vários estudos com iDPP4 avaliando variáveis macrovasculares, devendo os primeiros resultados só começar a estar disponíveis em 2014. Entretanto 2 meta-análises compararam os iDPP4 em monoterapia com outros antidiabéticos ou placebo, em estudos com a duração média de 46 semanas, e concluíram que estes fármacos são seguros sob o ponto de vista cardiovascular.^{31,32} Em sentido divergente, uma outra meta-análise não exclui a possibilidade de aumento de risco cardiovascular.⁸

- I. A pioglitazona aumenta em 30-50 % a captação de glicose mediada pela insulina no tecido adiposo e no músculo esquelético (efeito insulino sensibilizador). O início da acção das glitazonas é relativamente lento, alcançando o efeito máximo na homeostasia da glicose ao fim de 1-3 meses.

Em doentes com patologia cardiovascular a pioglitazona reduziu em 16 % o risco composto de todas as causas de mortalidade, enfarte do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral. No entanto, a incidência de insuficiência cardíaca foi o dobro da redução dos eventos cardiovasculares.⁵² A pioglitazona está contraindicada em doentes com insuficiência cardíaca.

A administração de pioglitazona está associada a retenção hídrica e ganho de peso. Têm sido relatadas situações de edema macular diabético (casos iniciais ou agravamento) associado com a pioglitazona.⁵¹ Embora não tenha sido estabelecida uma associação evidente entre pioglitazona e edema macular, é recomendada a referência ao oftalmologista em situações que o doente mencione alterações da acuidade visual.

Os dados epidemiológicos disponíveis sugerem um pequeno aumento do risco de cancro da bexiga em doentes diabéticos tratados com pioglitazona, em particular em doentes tratados há mais tempo e com as maiores doses cumulativas. Um possível risco após tratamento de curto prazo também não pode ser excluído. A agência europeia do medicamento considera que face aos riscos de cancro da bexiga associados à pioglitazona, esta deve ser contraindicada em doentes com cancro da bexiga ativo, ou história de cancro da bexiga, ou hematúria macroscópica.

De forma a otimizar a relação benefício-risco da pioglitazona no contexto desta questão de segurança, também é recomendado que após o início da terapêutica com pioglitazona, os doentes devam ser reavaliados após 3 a 6 meses para avaliar a adequabilidade da resposta ao tratamento, nomeadamente da redução da HbA1C. Em doentes que não revelam uma resposta adequada, a pioglitazona deve ser descontinuada.

Considerando os riscos relacionados com a idade (especialmente cancro da bexiga, fracturas e insuficiência cardíaca), a relação benefício-risco deve ser cuidadosamente ponderada antes de se iniciar o tratamento com pioglitazona em doentes idosos. O uso concomitante de pioglitazona com a insulina deve ser considerado com precaução no idoso dado o risco de insuficiência cardíaca grave se encontrar aumentado. Se a pioglitazona for utilizada em idosos, deverá ser prescrita a dose mais baixa disponível e aumentar gradualmente a mesma, especialmente quando usada em combinação com insulina.

Em doentes com marcada resistência à ação da insulina e com risco significativo de hipoglicemia pode ser utilizada para tratamento de 2ª ou 3ª linha.³

- J. A acarbose ao reduzir a velocidade de digestão dos polissacarídeos retarda a absorção de glicose e, conseqüentemente, diminui a hiperglicemia posprandial. Pode ocorrer hipoglicemia quando a acarbose é associada aos secretagogos ou à insulina. Nestas circunstâncias, é recomendada a administração de glicose em vez da sacarose ou de outros hidratos de carbono mais complexos.

Não existe evidência consistente de que os inibidores das alfa-glicosidases reduzirem a mortalidade ou a morbidade cardiovascular. Está em curso um ensaio clínico (*Acarbose Cardiovascular Evaluation*) destinado a avaliar a redução dos eventos cardiovasculares pela acarbose, esperando-se resultados em 2016.

- K. Os fatores de risco da hipoglicemia associada à terapêutica farmacológica da DM2 são a duração da doença, a idade, o abuso do álcool, a má nutrição, as complicações tardias da diabetes, nomeadamente a insuficiência renal, a doença hepática, e a história prévia de hipoglicemias graves.⁴⁰ Devido ao seu mecanismo de ação as insulinas, as SU e as glinidas têm mais propensão para desencadear hipoglicemias. Antes de iniciar o tratamento com estes fármacos, o doente deve ser elucidado sobre os sintomas e o tratamento das hipoglicemias.

Em monoterapia, as SU têm um risco de hipoglicemia acrescido 4 vezes superior ao da metformina, TZD ou inibidores DPP4.⁴¹ Todavia existem diferenças entre as SU no potencial indutor de hipoglicemias. Entre as SU de 2ª geração, o risco de hipoglicemia é maior para a glibenclamida relativamente à glimepirida, glipizida ou gliclazida.⁴² Assim, num ensaio clínico

com duração de 2 anos, em que a gliclazida e a vildagliptina foram comparadas em monoterapia, o risco de hipoglicemias ligeiras a moderadas foi reduzido, embora tenha sido superior com a SU (1,7% *versus* 0,7%), mas não se registaram hipoglicemias graves com nenhum dos fármacos.⁴³

A adição das SU à Met apresenta um risco de hipoglicemias ligeiras a moderadas cinco a 6 vezes superior às associações Met + iDPP4 ou Met + TZD.^{33,34,41,50}

Em associação com a Met, uma meta-análise que comparou diferentes SU e iDPP4 concluiu que o risco de hipoglicemias ligeiras a moderadas com as associações Met + iDPP4 foi inferior ao das associações Met + glimepirida e Met + glipizida. No entanto, a Met + gliclazida quando comparada com Met + iDPP4 (RR 0,52, IC 95%, 0,2-1,41) não se verificou esta diferença. O risco de hipoglicemia da associação Met + iDPP4 foi semelhante ao da associação Met + TZD.³⁵

Os resultados dos estudos sobre o risco de hipoglicemias graves (definidas pela necessidade da ajuda de terceiros) entre as diferentes terapêuticas são contraditórios.^{36,37} Uma meta-análise⁴¹ sugere que não existe diferenças nas hipoglicemias graves entre SU, Met, TZD e iDPP4, enquanto que outra meta-análise³⁵ aponta no sentido de uma incidência de 0% com TZD, 0,06% com Met (1/1647), 0,09% com iDPP4 (6/6615), e <1% nas SU (51/3873).

No estudo ADVANCE, em mais de 11 mil pessoas com DM2 seguidas durante 5 anos, com média de idade de 66 anos, história de complicações micro/macrovascular ou factor de risco cardiovascular, foi preconizada uma estratégia de terapêutica intensiva (HbA1c ≤6,5%) com a gliclazida de libertação modificada.³⁸ O número de hipoglicemias no braço com terapêutica intensiva comparado com a terapêutica convencional foi de 0,7 *versus* 0,4 eventos hipoglicémicos graves/100 doentes ano. Estes resultados contrastam com os do estudo VADT (12 eventos/100 doentes/ano) em que não foi utilizada a gliclazida.

Num outro estudo em cerca de mil muçulmanos diabéticos tratados com SU com ou sem Met, que observaram jejum durante o Ramadão, metade alterou a prescrição para sitagliptina. A incidência de hipoglicemias foi mais elevada nos diabéticos tratados com glibenclamida e glimepirida, enquanto os submetidos a gliclazida registaram uma incidência de hipoglicemia similar aos medicados com a sitagliptina. Neste estudo também não se registaram hipoglicemias graves com nenhum dos ADO.³⁹

V – APOIO CIENTÍFICO

- A. A presente Norma foi elaborada pelo Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e pelo Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade, ao abrigo do protocolo entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos, no âmbito da melhoria da Qualidade no Sistema de Saúde
- B. A elaboração da proposta da presente Norma teve o apoio científico de Davide Carvalho e Fernando Rodrigues (coordenação científica), Carlos Simões Pereira, Dírcea Rodrigues, Lima Reis, Silva Nunes.

- C. Foram subscritas declarações de interesse de todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma.
- D. A presente Norma tomou em consideração os contributos sustentados cientificamente, recebidos durante o período de discussão pública, foi sujeita a uma avaliação científica e a uma contextualização em termos de custo-efetividade, quer por parte do Departamento da Qualidade na Saúde quer pela Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas, criada por Despacho n.º 12422/2011, do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 8 de setembro, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 181, de 20 de setembro de 2011 e alterada pelo Despacho n.º 7584/2012, do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 23 de maio, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 107, de 1 de junho de 2012., que procedeu à sua validação científica final.
- E. A avaliação científica feita pelo Departamento da Qualidade na Saúde teve o apoio científico do Professor Doutor Henrique Luz Rodrigues, responsável pela supervisão e revisão científica das Normas Clínicas.

VI - APOIO EXECUTIVO

Na elaboração da presente Norma o apoio executivo foi assegurado pelo Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde.

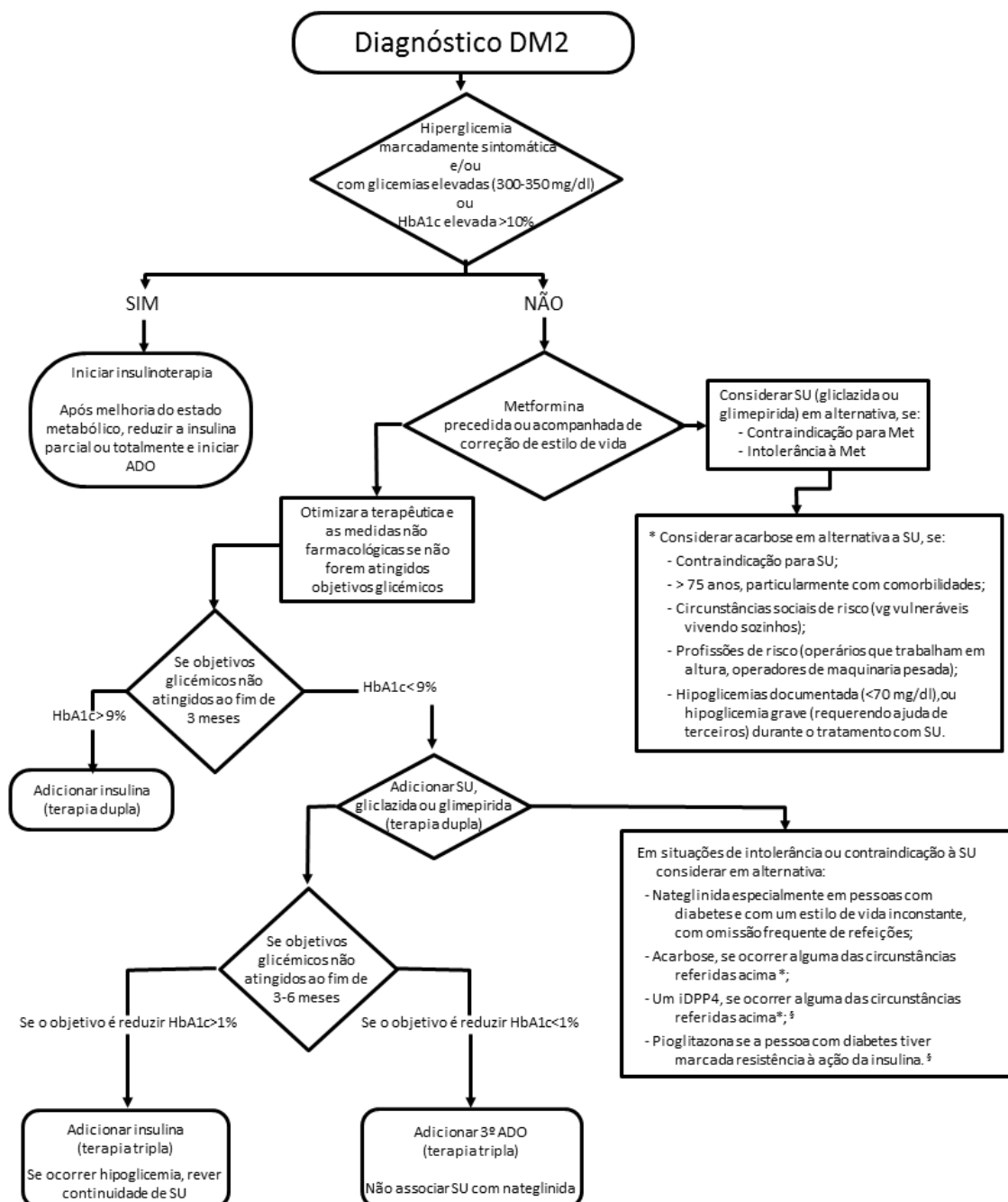
SIGLAS/ACRÓNIMOS

Sigla/Acrónimo	Designação
AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ADA	American Diabetes Association
ADO	antidiabéticos orais
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
CADTHA	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DM2	diabetes mellitus tipo 2
EASD	European Association for the Study of Diabetes.
FDA	Food and Drug Administration
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	hemoglobina glicada ou A1c
iDDP4	inibidor da DPP4
IDF	International Diabetes Federation
Met	Metformina
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SPD	Sociedade Portuguesa de Diabetes
SU	Sulfonilureia

Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

Anexo I

Algoritmo clínico /Árvore de decisão



Legenda: § Reavaliar a HbA1c ao fim de 6 meses. Se não ocorrer uma redução de $\geq 0,5\%$, deve ser suspensa a terapêutica com iDPP4 ou pioglitazona.

Quando são utilizados regimes de insulina mais intensivos (que incluam insulinas de acção rápida ou curta), os secretagogos (sulfonilureias, glinidas ou inibidores da DPP4) devem ser evitados. ADO: antidiabéticos orais; Met: metformina; SU: sulfonilureias

Anexo II - Antidiabéticos orais mecanismo de ação, vantagens e desvantagens

(adaptado de Longo Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition, 2011, pp 2996 e de Inzucchi SE et al., 2012⁷)

	Mecanismo de ação	Vantagens	Desvantagens
Sensibilizadores de Insulina			
Biguanidas <i>Metformina</i>	↓ Produção hepática de glicose	Larga experiência Sem ganho de peso Sem hipoglicemias Provável ↓ eventos CV (UKPDS) Baixo custo	Náuseas, diarreias Acidose láctica (rara)
Glitazonas <i>Pioglitazona</i>	↓ Insulino-resistência, ↑ Utilização da glicose	Menores necessidades de insulina ↓ Eventos CV (ProACTIVE)	Edemas periféricos/ ICC Ganho de peso Fracturas Risco de cancro da bexiga
Inibidores da absorção da glicose			
Inibidores da α-glicosidase <i>Acarbose</i>	Atraso digestão/absorção hidratos de carbono	Sem hipoglicemias Redução da hiperglicemia pós-prandial	Redução modesta HbA1c Flatulência, diarreia Alt. função hepática
Secretagogos de Insulina			
Sulfonilureias <i>Gliclazida, Glimepirida Glipizida</i>	↑ Secreção de insulina	Larga experiência Pouco dispendiosa ↓ risco microvascular (UKPDS)	Hipoglicemias Ganho de peso
Glinidas <i>Nateglinida</i>	↑ Secreção de insulina	Curta duração de ação Menor hiperglicemia pós-prandial	Hipoglicemias Ganho de peso
iDPP4 <i>Sitagliptina, Vildagliptina, Saxagliptina, Linagliptina</i>	Prolongamento da ação do GLP-1	Sem hipoglicemia Sem ganho de peso	Risco de pancreatite Urticaria/angioedema Elevado custo

CV – cardiovasculares; ICC – insuficiência cardíaca congestiva; iDPP4 - inibidores da DPP4.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 32: 854-65.
- ² Hirst JA, Farmer AJ, Ali R, et al. Quantifying the effect of metformin treatment and dose on glycaemic control. *Diabetes Care* 2012;35:446-54.
- ³ Global Guideline for type 2 diabetes. IDF 2012. Available at: <http://www.idf.org/global-guideline-type-2-diabetes-2012> (acedido 15 Maio 2013).
- ⁴ Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Argumentaire. Janvier 2013. Available at http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1022476/ (acedido em 15 Maio 2013)
- ⁵ Nice Clinical guidelines 87. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. 2010
- ⁶ Schweizer A, Dejager S, Foley JE, et al. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥ 75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13:55-64.
- ⁷ Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia 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). *Diabetologia* 2012; 55:1577-96.
- ⁸ Gooßen K, Gräber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 1061-72-
- ⁹ Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, et al. PRESERVE-beta: two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care* 2005; 28 :2093-9.
- ¹⁰ Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1994; 121: 928-35.
- ¹¹ Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycaemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care* 1999; 22:960-4.
- ¹² Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, et al. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naive patients. *Diabetes Care* 2006; 29:554-9.
- ¹³ Kothny W, Foley J, Kozlovski P, et al. Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15:252-7.
- ¹⁴ 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. *Rev Port Diabetes* 2013; 8:4-29.
- ¹⁵ Riddle MC. Glycaemic control and cardiovascular mortality. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 18:104-9.
- ¹⁶ American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes Care* 2013; 35 (Suppl 1): S11–S66.
- ¹⁷ 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.
- ¹⁸ Garber A, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. AACE Comprehensive diabetes management algorithm. *Endocr Pract* 2013; 19: 327-36.
- ¹⁹ Canadian Diabetes Association 2008 Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diab* 2008; 32 (s1): 1-201.
- ²⁰ The action to control cardiovascular risk in diabetes study group effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545-59.
- ²¹ The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *ADVANCE. N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72.

- ²² Duckworth W, Abraira C, Moritz T. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-39.
- ²³ Roussel R, Travert F, Pasquet B, et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1892-9.
- ²⁴ Morgan CL, Poole CD, Evans M, et al. What Next after Metformin? A retrospective evaluation of the outcome of second-line, glucose-lowering therapies in people with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4605-12.
- ²⁵ Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, et al. The risk of overall mortality in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide, or glimepiride monotherapy: a retrospective analysis. *Diabetes Care* 2010; 33: 1224-9.
- ²⁶ Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011; 32:1900-8.
- ²⁷ Del Prato S, Heine RJ, Keilson L, et al. Treatment of patients over 64 years of age with type 2 diabetes: experience from nateglinide pooled database retrospective analysis. *Diabetes Care* 2003; 26:2075-80.
- ²⁸ Scarpello JH, Howlett HC. Metformin therapy and clinical uses. *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5:157-67.
- ²⁹ Matveyenko AV, Dry S, Cox HI, et al. Beneficial endocrine but adverse exocrine effects of sitagliptin in the human islet amyloid polypeptide transgenic rat model of type 2 diabetes interactions with metformin. *Diabetes* 2009; 58:1604-1615.
- ³⁰ Raschi E, Piccinni C, Poluzzi E, Marchesini G, De Ponti F. The association of pancreatitis with antidiabetic drug use: gaining insight through the FDA pharmacovigilance database. *Acta Diabetol* 2011 Oct 19.
- ³¹ Patil HR, Al Badarin FJ, Al Shami HA, et al. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2012; 110:826-33.
- ³² Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15:112-20.
- ³³ Belsey J, Krishnarajah G. Glycaemic control and adverse events in patients with type 2 diabetes treated with metformin + sulphonylurea: A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(Suppl 1):1-7.
- ³⁴ Garber AJ, Foley JE, Banerji MA, et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 1047-56.
- ³⁵ Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012 Mar 12; 344:e1369.
- ³⁶ Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, et al. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2010; 33:983-90.
- ³⁷ Bennett WL, Balfe LM, Faysal JM. AHRQ's comparative effectiveness research on oral medications for type 2 diabetes: a summary of the key findings. *J Manag Care Pharm* 2012; 18 (Suppl A):S3-S20.
- ³⁸ Zoungas S, Chalmers J, Kengne AP, et al. The efficacy of lowering glycated haemoglobin with a gliclazide modified release-based intensive glucose lowering regimen in the ADVANCE TRIAL. *Diab Res Clin Pract* 2010; 89:126-133.
- ³⁹ Sifri S, Basiounny A, Echtay A et al The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial. *Int J Clin Pract* 2011; 65:1132-40.
- ⁴⁰ Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:1902-1912
- ⁴¹ Bennet 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. *Ann Intern Med* 2011; 154: 602-13.
- ⁴² Bolen S, Wilson L, Vassy J, et al. Comparative effectiveness and safety of oral diabetes medications for Adults with type 2 diabetes. Comparative effectiveness review N°8 (Prepared by Johns Hopkins Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0018.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. July 2007. Available at: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm (acedido em 15 Maio 2013)

- ⁴³ Foley JE, Sreenan S. Efficacy and Safety Comparison between the DPP-4 inhibitor vildagliptin and the sulfonylurea gliclazide after two years of monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2009; 41: 905-9
- ⁴⁴ Qaseem A, Humphrey L, Sweet D et al. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2012; 156:218-231.
- ⁴⁵ The NAVIGATOR Study Group. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010; 362:1463-76.
- ⁴⁶ NICE. Blood-glucose-lowering therapy for type 2 diabetes. Diabetes pathway. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2012
- ⁴⁷ Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, et al. Alphaglucoosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Issue 2:CD003639
- ⁴⁸ Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009; 32:187-92.
- ⁴⁹ Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR, for the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 1999; 281:2005-12.
- ⁵⁰ Bennett WL, Wilson LM, Bolen S, et al Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. Comparative Effectiveness Review No. 27. (Prepared by Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0018.) AHRQ Publication No. 11-EHC038-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2011. Available at: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm (acedido em 15 Maio 2013).
- ⁵¹ Fong DS, Contreras R. Glitazone use associated with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2009; 147:583-6
- ⁵² 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; 366:1279-89