

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 Du-
arte, Carlos Godinho, Carlos Simões Pereira, Celestino Neves, Cristina Valadas, Edite Nascimento, Elisabete Rodrigues, Estevão Pape,
Francisco Araújo, Hélder Ferreira, Isabel Ramôa, Léilita Santos, J. Jácome de Castro, Joana Guimarães, Joana Louro, Joana Queirós,
João Sequeira Duarte, Jorge Dóres, 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.

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.

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

	MECANISMO DE AÇÃO PRINCIPAL	EFICÁCIA	HIPOGLICEMIA	ALTERAÇÃO PESO	EFEITOS CARDIOVASCULARES		CUSTO	ORAL/SC	EFEITOS RENAIS		CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS
					DOENÇA CARDIOVASCULAR ATROSCLERÓTICA	INSUFICIÊNCIA CARDÍACA			PROGRESSÃO DRC	CONSIDERAÇÕES DOSE/UTILIZAÇÃO	
METFORMINA	↓ Débito hepático da Glucose Mecanismos não insulino-dependentes	++	Não	Neutra (Potencial perda modesta)	Benefício (UKPDS)	Neutro	Reduzido	O	Neutra	Contraindicação se TFGe < 30 (Risco de acidose láctica)	• Efeitos GI comuns (náusea; diarreia) • Potencial défice de B12
i-SGLT2 Dapagliflozina Empagliflozina Canagliflozina Ertugliflozina (nd)	Bloqueiam reabsorção glucose renal ↑ Glicosúria	+	Não	Perda	Benefício Empagliflozina Canagliflozina; Dapagliflozina? Ertugliflozina ? (nd)	Benefício Empagliflozina Canagliflozina; Dapagliflozina Ertugliflozina ? (nd)	Elevado	O	Benefício Canagliflozina; Empagliflozina Dapagliflozina Ertugliflozina? (nd)	De utilização varável conforme TFG, Ver atualizações do AIM	• Risco de amputações e fraturas ósseas - (? (Canagliflozina?) • Infecções GU • Risco depleção volume; hipotensão • ↑ LDL • ↑ Transitório da creatinina • Risco de ceto-acidose euglicémica (raro)
arGLP-1 Curta Duração: Exenatido (ND) Lixisenatido (ND) Longa duração: Liraglutido Exenatido LA Dulaglutido Semaglutido (ND)	Mecanismo glucose-dependente: ↑ Insulino-secreção ↓ Secreção de Glucagon Atraz esvaziamento gástrico ↑ Saciedade	++	Não	Perda	Neutro? (Lixisenatido Exenatido) Benefício Liraglutido Semaglutido (nd) Albiglutido (nd) Dulaglutido Exenatido LA ?	Neutro	Elevado	SC	Benefício (Liraglutido) Dulaglutido	Exenatido não indicado TFGe < 30; Risco aumentado de ES em doentes com DRC	• Efeitos GI comuns (náusea; diarreia; vômitos) • Reações local injeção • Risco PA? • Risco de neoplasia medular da tiroide?? (raro e só observado em animais...)
i-DPP4 Sitagliptina Vildagliptina Saxagliptina Alogliptina Linagliptina	Mecanismo glucose-dependente: ↑ Insulino-secreção ↓ Secreção de Glucagon	+	Não	Neutra	Neutro	Potencial Risco (Saxagliptina; Alogliptina?) Neutro: Sitagliptina Linagliptina	Elevado	O	Neutra	Ajuste de dose (Linagliptina sem ajuste de dose)	• Risco PA?

	MECANISMO DE AÇÃO PRINCIPAL	EFICÁCIA	HIPOGLICEMIA	ALTERAÇÃO PESO	EFEITOS CARDIOVASCULARES		CUSTO	ORAL/SC	EFEITOS RENAIS		CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS
					DOENÇA CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA	INSUFICIÊNCIA CARDÍACA			PROGRESSÃO DRC	CONSIDERAÇÕES DOSE/UTILIZAÇÃO	
Tiazolidinedionas (Pioglitazona)	↑ Sensibilidade à insulina	++	Não	Ganho (mas reduz obesidade visceral)	Potencial Benefício (Pioglitazona) Benefício na DVC	Aumento de Risco Contra-indicação	Reduzido	O	Neutra	Não necessita ajuste; Não recomendado na DRC por retenção hídrica	• ICC - CI • Retenção hídrica (edema; IC) • Benefício EHNA • Risco fraturas ósseas • Cancro bexiga??
SULFONILUREIAS (2ª Geração) Glibenclamida Glipizida Gliclazida Glimepirida GLINIDAS Nateglinida	↑ Secreção de insulina	+	Sim	Ganho	Neutro Gliclazida (mais segura)	Neutro	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	
INSULINA	Insulina Humana Ativa recetores da insulina	+++	Sim	Ganho	Neutro	Neutro	Reduzido	SC	Neutra	Reduzir doses com diminuição da TFG; Titular por resposta clínica	• Reações local injeção • Risco de hipoglicemia mais elevado com Insulina Humana (NPH e pré-mistura) vs. análogos
	Análogos						Elevado				

Legenda: nd – Não disponível em Portugal; CI – Contra-indicado; EHNA – Esteatose hepática não alcoólica; GI – Gastrointestinais; GU – Geniturinárias; IC – Insuficiência Cardíaca; ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva; DRC – Doença Renal Crónica; NR – Não Recomendado; PA – pancreatite Aguda; DVC – Doença Vascular Cerebral; ? – O ponto de interrogação significa que não existe ainda evidência suficiente.

Benefício Potencial Benefício Efeito indesejado/Contra-indicação Risco a considerar

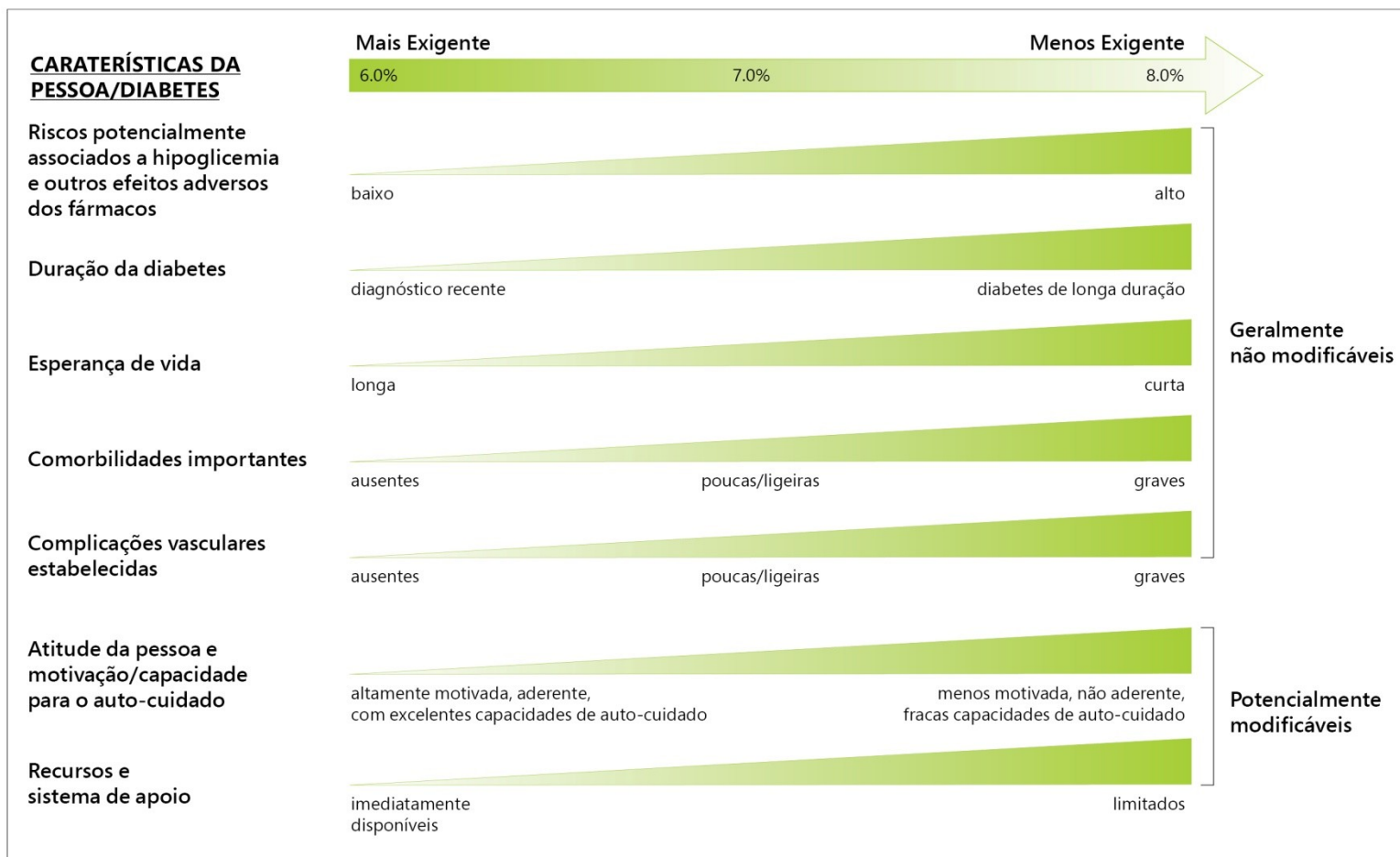


Figura 1 - Representação gráfica dos elementos necessários à tomada de decisão usados para determinar os esforços apropriados para atingir alvos glicémicos. As zonas de maior preocupação relativamente a domínios específicos encontram-se representadas pela posição na rampa. Consequentemente, as características/problemas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

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**

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.

ALIMENTAÇÃO SAUDÁVEL, CONTROLO DO PESO CORPORAL, AUMENTO DA ATIVIDADE FÍSICA, EDUCAÇÃO TERAPÊUTICA
A1c ≥ 9% » considerar terapêutica dupla
A1c ≥ 10%; glicemia ≥ 300mg/dl; doente marcadamente sintomático »» considerar terapêutica com insulina

Monoterapia farmacológica inicial

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

Metformina

Caso não seja atingido um **valor alvo de HbA1c** individualizado decorridos 3 a 6 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 do rGLP-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 a 6 meses, prosseguir para associação de 3 fármacos (ordem não denota qualquer preferência específica – escolha do 2º fármaco dependente de fatores específicos da pessoa com diabetes e/ou da doença)

Terapêutica tripla

Metformina + Sulfonilureia	Metformina + Glitazona	Metformina + Inibidor DPP4	Metformina + Inibidor SGLT2	Metformina + Agonistas do rGLP-1	Metformina + Insulina (basal)
ou Glitazona	ou Sulfonilureia	ou Sulfonilureia	ou Sulfonilureia	ou Sulfonilureia	ou Glitazona
ou i-DPP4	ou i-DPP4	ou Glitazona	ou Glitazona	ou Glitazona	ou i-DPP4
ou i-SGLT2	ou i-SGLT2	ou i-SGLT2	ou i-DPP4	ou i-SGLT2	ou i-SGLT2
ou arGLP-1	ou arGLP-1	ou Insulina	ou arGLP-1	ou Insulina	ou arGLP-1
ou Insulina	ou Insulina		ou Insulina		

Caso não seja atingido um **valor alvo de HbA1c** individualizado decorridos 3 a 6 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 arGLP-1, adicionar insulina basal; 3) nas pessoas tratadas com insulina basal em titulação ótima, adicionar arGLP-1 ou insulina prandial. Nas pessoas refratárias considerar adicionar glitazona ou i-SGLT2.

Terapêutica injetável em associação

Metformina +
Insulina Basal + Insulina Prandial ou Agonistas do rGLP-1

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

Figura 3 - Algoritmo de tratamento em diabéticos SEM Doença Cardiovascular Aterosclerótica, Doença Renal Crónica ou Insuficiência Cardíaca.

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

Monoterapia farmacológica inicial

Metformina

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

Prosseguir para associação de 2º fármaco com maior evidência na redução de eventos cardiovasculares **major** ou mortalidade cardiovascular

Terapêutica dupla

METFORMINA +

i-SGLT2 com evidência de redução de eventos cardio-vasculares ou morte cardiovascular ou progressão da DRC

arGLP-1 com evidência de redução de eventos cardio-vasculares ou morte cardiovascular ou progressão da DRC

Eficácia (↓HbA1)	Intermédia (reduzida na DRC)	Alta
Hipoglicemia	Baixo risco	Baixo risco
Peso	Perda	Perda
Efeitos Secundários	Infeções GU; Hipotensão	GI
Custos	Elevados	Elevados

Efeito Cardio-Renal

PREFERENCIAIS NA PRESENÇA DE IC OU DRC

PREFERENCIAIS NA PRESENÇA DE DCI

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 recetores 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.

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 evitada em IC descompensada . i-SGLT2 com evidência documentada de benefícios na redução de IC em estudos de eventos CV: Empagliflozina; Canagliflozina; Dapagliflozina. Ertugliflozina ? (<i>nd</i>)
2ª Opção	arGLP-1 – com evidência documentada de benefícios cv – Liraglutido; Dulaglutido; Semaglutido (<i>nd</i>); (? 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

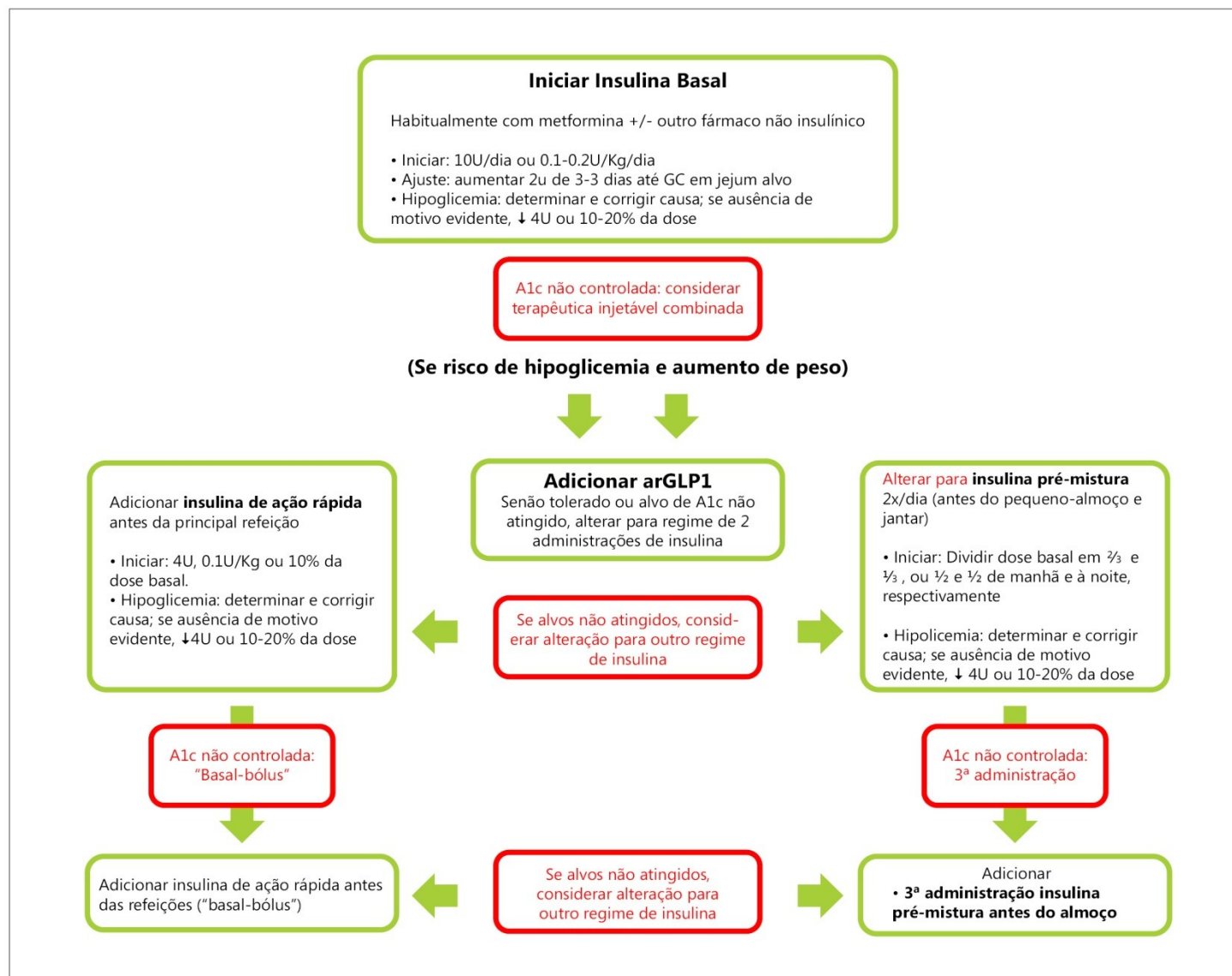


Figura 5 - Insulinoterapia da Diabetes Mellitus tipo 2: esquemas possíveis (adaptado de: ADA's Standards of Medical Care in Diabetes - 2018, Table 8.1: Drug-specific and patient facts to consider when selecting antihyperglycemic treatment in adults with type 2 diabetes).

CONSIDERANDO A TERAPÊUTICA ORAL EM ASSOCIAÇÃO COM TERAPÊUTICAS INJECTÁVEIS

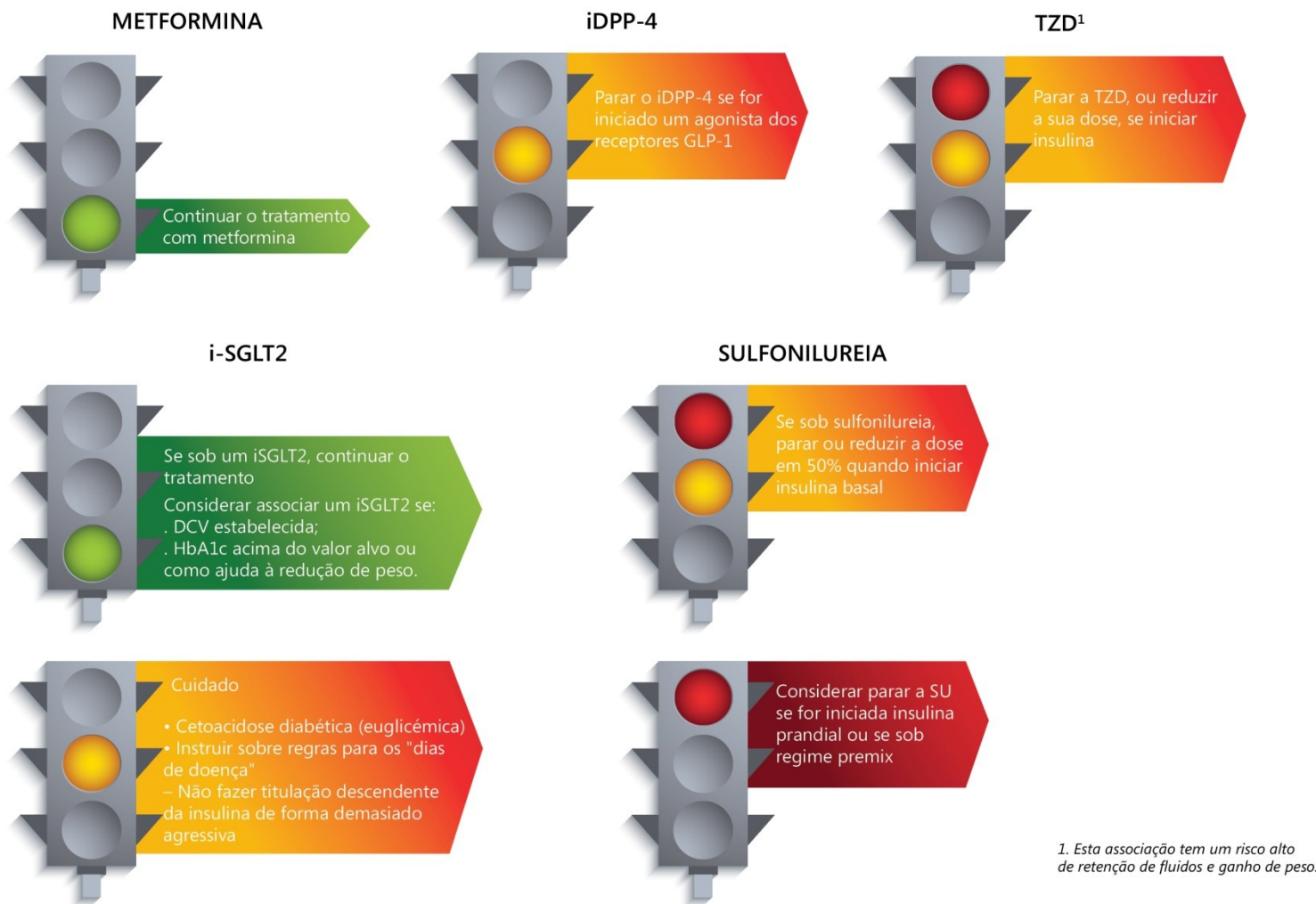


Figura 6 - Terapêutica oral em associação aos injetáveis.

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 <u>Cockcroft-Gault</u>). 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 > 45 ml/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, consequentemente, 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 insulinas sofrem eliminação renal mais lenta na DRC, pelo que há necessidade de titulação cuidadosa das doses tendo em atenção os perfis de actividade mais prolongados

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

1ª Opção

METFORMINA – mas... com atenção à função renal

2ª Opção

Inibidores da DPP-4 - Preferenciais pois não induzem hipoglicemias. Bem tolerados.

Outras opções

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.

Opções menos favoráveis:

Sulfonilureias – Risco de hipoglicemias. Preferir a gliclazida. (A nateglinida dado o seu mais fraco potencial hipoglicemiante e curta duração pode constituir, também, uma alternativa).

Pioglitazona – Risco de fraturas ósseas, insuficiência cardíaca e, eventualmente, de cancro da bexiga (mais frequentes neste grupo etário).

Insulina – Risco de hipoglicemias. Preferir análogos de ação lenta.

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-glicosidases 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 $\geq 40 \text{ Kg/m}^2$, independentemente do grau de controlo metabólico;
- b) em pessoas com diabetes tipo 2 e IMC entre 35 e $39,9 \text{ Kg/m}^2$ se o controlo metabólico for inadequado.

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

- a) em pessoas com IMC entre 35 e $39,9 \text{ Kg/m}^2$, apesar de diabetes tipo 2 com bom controlo metabólico;
- b) em pessoas com IMC entre 30 e $34,9 \text{ Kg/m}^2$ 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 $2,5 \text{ Kg/m}^2$.

Referência do artigo:

Duarte R, Melo M, Nunes JS, Melo PC, Raposo JF, Carvalho D, 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 – Atualização 2018/19 com Base na Posição Conjunta ADA/EASD. Revista Portuguesa de Diabetes. 2018; 13 (4): 154-180.