

Recomendações para a Terapêutica Farmacológica da Hiperglicémia na Diabetes Mellitus tipo 2

O tratamento farmacológico da Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) evoluiu significativamente ao longo da última década, com a inclusão de novas classes terapêuticas com mecanismos de ação inovadores. Neste contexto, elaborou-se o presente documento, de forma a posicionar adequadamente as novas alternativas terapêuticas no Formulário Nacional de Medicamentos (FNM), garantindo-se, a par de um maior rigor e segurança na prescrição farmacológica na DM2, a sustentabilidade da despesa por esta gerada.

Foi objetivo integrar a melhor evidência disponível, pelo que estas recomendações se fundamentam em ensaios clínicos com variáveis macrovasculares ou microvasculares pré-especificadas¹⁻⁶, assim como numa meta-análise em rede que compara os efeitos cardiovasculares e renais dos inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2 (inibidores do SGLT2) e agonistas do recetor do peptídeo-1 similar ao glucagon (agonistas do GLP-1)⁷. Deve referir-se, contudo, que os ensaios clínicos não encerram em si a capacidade de orientar o tratamento de todos os doentes de forma individual, pelo que a decisão final quanto à escolha terapêutica deve ser partilhada com o doente.

Tratamento de primeira linha

R1 – A primeira estratégia terapêutica é não farmacológica (regime alimentar + atividade física) e deve acompanhar todas as linhas subsequentes de terapêutica farmacológica. O regime alimentar e a atividade física devem ser adequados à situação de cada doente.

R2 – A metformina em monoterapia é recomendada para a primeira linha da terapêutica oral da DM2 associada às medidas não farmacológicas (regime alimentar + atividade física).

R3 – A metformina deve ser utilizada de forma titulada, com aumento progressivo de dose até à dose necessária, e durante ou após as refeições para minimização de intolerância

gastrointestinal. Na maioria dos casos, sintomas como náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e perda de apetite resolvem espontaneamente.

R4 – No caso de intolerância documentada à metformina, impeditiva da sua utilização, a opção pode ser escolhida entre as seguintes classes: sulfonilureia (SU), inibidor da alfa glicosidase, inibidor da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), inibidor do SGLT2.

R5 – A associação de fármacos adicionais de segunda linha só deve ser feita após otimização de medidas não farmacológicas (regime alimentar + atividade física) e da otimização da terapêutica com metformina até à dose de pelo menos 2000 mg/dia ou dose máxima tolerada, quando não houver contra-indicação.

R6 – No caso de início inaugural da diabetes com hemoglobina glicosilada (HbA1C) $\geq 9\%$, mas $\leq 10\%$ equacionar início com dois agentes antidiabéticos, um deles a metformina e, eventualmente, insulina basal. Nesta última hipótese, após a compensação metabólica, retirar a insulina e, se necessário, adicionar outro antidiabético não insulínico.

R7 – No caso de início inaugural da diabetes com HbA1c $> 10\%$ ou com hiperglicémia marcadamente sintomática (incluindo quadro de catabolismo com perda de peso e cetonúria) e/ou com glicémias elevadas (300-350 mg/dl), iniciar terapêutica com insulina em regimes combinados (insulina pré-mistura ou insulina basal + bólus) e, depois da melhoria, quando for clinicamente possível, passar para insulina basal (associada a metformina) ou, se a compensação metabólica o permitir, equacionar substituir insulina por outros antidiabéticos não insulínicos.

Tratamento de segunda linha

R8 – A escolha da terapêutica para adição à metformina deve ser não só individualizada e ajustada a cada doente, como orientada por diversos vetores:

i) a presença de doença cardiovascular (DCV) aterotrombótica ou insuficiência cardíaca (IC) crónica comprovada;

ii) a expectativa de benefício microvascular;

- iii) a expectativa de benefício macrovascular;
- iv) a eficácia hipoglicemiante (diminuição HbA1c);
- v) a segurança cardiovascular;
- vi) o risco de hipoglicémia;
- vii) alterações do peso;
- viii) outros riscos, designadamente fraturas, infeções, alterações da volémia, desequilíbrios hidro-eletrolíticos, neoplasias;
- ix) o custo-efetividade.

R9 – Se o doente não tiver DCV aterotrombótica, IC crónica ou Doença Renal Crónica (DRC) diabética a escolha preferencial recairá numa SU. Na seleção da SU a opção preferencial deve ser pela gliclazida. Em alternativa, pode equacionar-se a glimepirida.

R10 – No caso de intolerância às SU, por história documentada de hipoglicémias graves ou clinicamente relevantes, considerar outras classes de antidiabéticos não insulínicos como inibidor da alfa glicosidase, glinida¹, inibidor da DPP-4, inibidor do SGLT2 ou tiazolidinediona (TZD). A pioglitazona não deve ser opção se o doente tiver insuficiência cardíaca.

R11 – Se o doente não tiver DCV aterotrombótica, IC crónica ou DRC diabética, mas apresentar Índice de Massa Corporal (IMC) ≥ 35 kg/m², a escolha preferencial recairá num análogo do GLP-1. Se intolerância ao análogo do GLP-1, equacionar inibidor do SGLT2.

R12 – Se o doente tiver DCV aterotrombótica comprovada, IC documentada ou DRC diabética, a associação preferencial deve ser:

- Se quadro clínico predominante de DCV aterotrombótica: análogo do GLP-1² ou inibidor do SGLT2;

Nota: numa população de utentes com DCV estabelecida, os inibidores do SGLT2 estão associados a menor risco de mortalidade por qualquer causa e de internamento por IC quando

¹ Atualmente sem agentes desta classe comercializados em Portugal.

² Prescrição pelo SNS limitada a doentes com IMC ≥ 35 , de acordo com avaliação fármaco-económica.

diretamente comparados com os análogo do GLP-1. Por sua vez, os análogo do GLP-1 associam-se a um menor risco de Acidente Vascular Cerebral (AVC) não fatal. A decisão deve ser orientada de acordo com as características e preferências do doente⁷;

- Se quadro clínico predominante de IC crónica: inibidor do SGLT2;
- Se quadro clínico predominante de DRC diabética: inibidor do SGLT2. Se intolerância aos inibidores do SGLT2: análogo do GLP-1³.

As subpopulações abrangidas serão as que preenchem os seguintes critérios:

- DCV aterotrombótica:
 - História prévia de acidente vascular cerebral ou de enfarte do miocárdio;
 - Doença coronária comprovada (com envolvimento de pelo menos 1 vaso coronário major com estreitamento por angiografia $\geq 50\%$);
 - Doença arterial periférica dos membros inferiores comprovada, definida por: história de amputação, estenose arterial $> 50\%$ por angiografia ou métodos não invasivos, história de cirurgia de revascularização das artérias dos membros inferiores.
- IC crónica documentada:
 - Diagnóstico por critérios clínicos e ecográficos.
- DRC diabética:
 - Débito de Filtração Glomerular estimada (DFGe) < 60 mL/min/1.73m², albuminúria (razão albumina/creatinina em amostra matinal de urina) > 30 mg/g, ou ambos, presentes durante pelo menos 3 meses.

R13 – Há aspetos da prescrição onde se relembra a necessidade de considerar os limites de utilização presentes nos respetivos Resumos das Características do Medicamento (RCM) mencionados nesta recomendação, particularmente nas reações adversas, contraindicações, e utilização com função renal diminuída (observância dos limites do DFGe).

Tratamento de terceira linha

No caso de controlo metabólico inadequado com terapia dupla (metformina + fármaco de 2ª linha):

³ Prescrição pelo SNS limitada a doentes com IMC ≥ 35 , de acordo com avaliação fármaco-económica.

R14 – Se o doente não apresentar DCV aterotrombótica ou DRC diabética, a associação preferencial será:

- Se o objetivo é uma descida de HbA1c <1%: associar SU, inibidor da DPP-4, inibidor do SGLT2, agonista GLP-1*, TZD (excepto se insuficiência cardíaca) ou inibidor da alfa glicosidase. Esta escolha deverá ter em consideração os fármacos efetuados previamente. Por similitude de mecanismo de ação, não associar glinida⁴ a SU, nem associar análogo do GLP-1 com inibidor da DPP-4;
- Se o objetivo é uma descida de HbA1c > 1%: associar insulina;
- Se o objetivo é uma descida de HbA1c > 1% em doentes com IMC ≥ 35 kg/m²: associar análogo do GLP-1. Ao fim de 6 meses, só se deverá continuar com análogo do GLP-1, se houver diminuição da HbA1c de pelo menos 1% e perda de peso corporal de 3%.

R15 - Se o doente apresentar DCV aterotrombótica ou DRC diabética, a associação preferencial será:

- Quadro clínico predominante de DCV aterotrombótica: análogo do GLP-1⁵ ou inibidor do SGLT2 (de acordo com fármacos já em curso e indicações clínicas);
- Quadro clínico predominante de DRC diabética: análogo do GLP-1*. Em caso de intolerância ou contraindicação, ponderar gliclazida.

R16 – No caso de controlo metabólico inadequado apesar de terapêutica antidiabética dupla ou tripla, equacionar:

- Se obesidade e não tiver sido previamente considerado, adicionar análogo do GLP-1* ou inibidor do SGLT2. Nota: o análogo da GLP-1 pode ser adicionado a SU, mas não deve ser adicionado a inibidor da DPP-4;
- Prescrição de insulina, no começo, preferencialmente basal.

Na insulino terapia basal, considerar a utilização de insulina NPH (protamina neutra de Hagedorn) à noite e continuar com a terapêutica antidiabética (preferencialmente metformina, com ou sem associação com outro medicamento não insulínico como SU, glinida⁶, inibidor da alfa glicosidase, TZD, inibidor do SGLT2 ou inibidor da DDP4) em curso, com reajuste da

⁴ Atualmente sem agentes desta classe comercializados em Portugal.

⁵ Prescrição pelo SNS limitada a doentes com IMC ≥ 35, de acordo com avaliação fármaco-económica.

⁶ Atualmente sem agentes desta classe comercializados em Portugal.

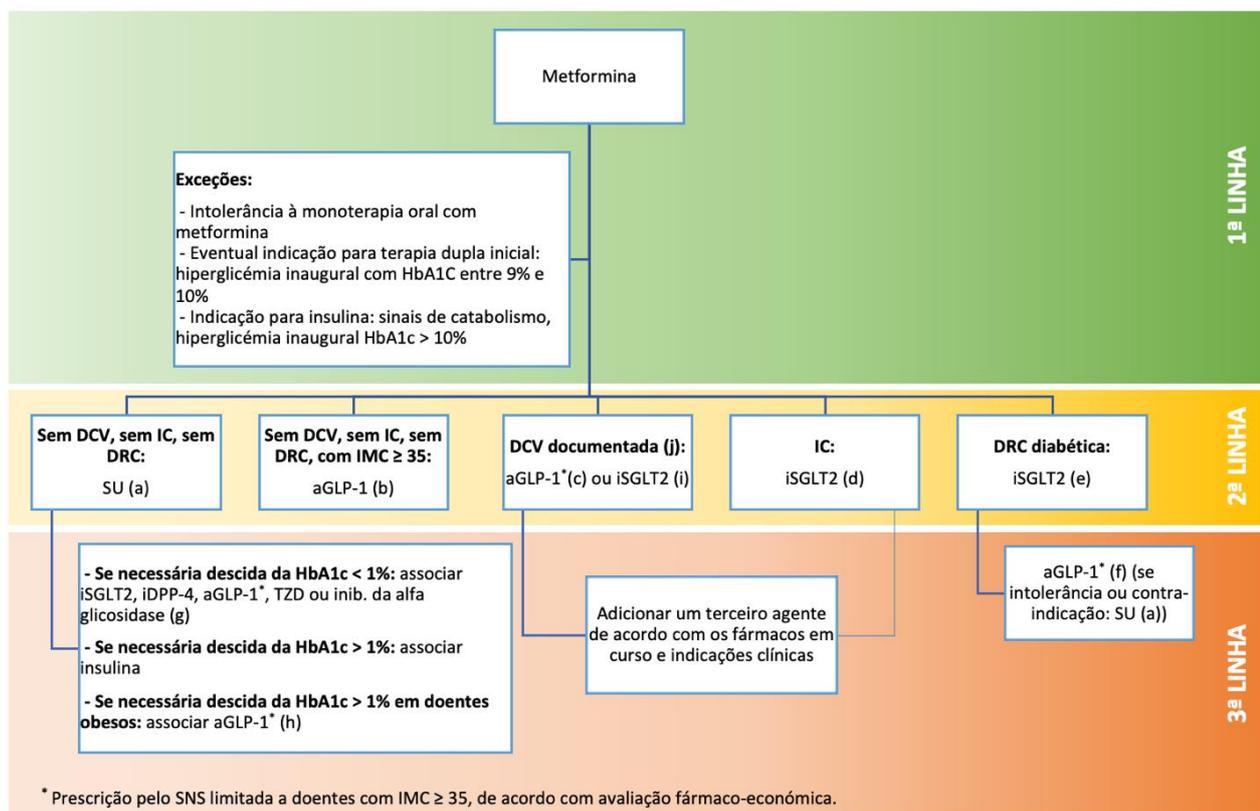
posologia e / ou dos fármacos (por ex., rever a continuidade da terapêutica com SU) se ocorrer hipoglicémia. A utilização de análogos lentos deve ser preferencial para doentes com hipoglicémias sintomáticas frequentes ou noturnas, ou eventual controlo metabólico inadequado.

R17 – No caso de controlo metabólico inadequado com insulina basal + metformina (com ou sem outro medicamento não insulínico), deve ser equacionada:

- A adição de análogo do GLP-1* ao regime se não tiver sido previamente efetuada;
- O início de regimes mais complexos de insulino terapia (insulina pré-mistura ou insulina basal + bólus).

R18 – Se a opção for por regimes mais complexos de insulino terapia (pré-mistura ou insulina basal mais bólus):

- Suspender os secretagogos da insulina: SU, glinidas[†], inibidores da DDP-4 e agonistas GLP-1 (devem-se suspender os secretagogos com regimes complexos para além da insulina basal);
- Eventualmente, manter a metformina.



- (a) Opção preferencial pela gliclazida (ensaios ADVANCE e ADVANCE-ON). Considerar glimepirida (ensaio CAROLINA).
- (b) Opção preferencial pelo liraglutido, exenatido de libertação prolongada, semaglutido e e dulaglutido (relatório de participação do INFARMED).
NOTA: Se intolerância ao análogo do GLP-1, optar por inibidor do SGLT2.
- (c) Opção preferencial pelo liraglutido (ensaio LEADER).
- (d) Opção preferencial pela dapagliflozina (ensaios DECLARE TIMI e DAPA HF), empagliflozina (ensaios EMPA REG OUTCOME e EMPEROR REDUCED).
- (e) Opção preferencial para dapagliflozina (ensaios DECLARE TIMI e DAPA CKD), canagliflozina (ensaio CREDENCE) e eventualmente empagliflozina (ensaio EMPA REG OUTCOME).
- (f) Opção preferencial pelo dulaglutido (ensaio AWARD 7 e REWIND); eventualmente liraglutido (ensaio LEADER).
- (g) Para os inibidores da DPP-4 considerar: ausência de vantagem cardiovascular (ensaios TECOS da sitagliptina, SAVOR-TIMI da saxagliptina, EXAMINE da Alogliptina, CARMELINA da linagliptina); ausência de vantagem microvascular (ensaio CARMELINA da linagliptina). Para a pioglitazona considerar ausência de vantagem cardiovascular ou microvascular (ensaio PROACTIVE). Considerar inexistência de estudos para os inibidores da alfa glicosidase.
NOTA: Por similitude de mecanismo de ação, não associar TZD a SU, nem associar análogo da GLP-1 com inibidor da DPP-4.
- (h) Adaptado da NICE guideline NG28, atualizada a 2021, e tendo em conta o ensaio LEADER.
- (i) Opção preferencial pela empagliflozina (ensaios EMPA REG OUTCOME).
- (j) Numa população de utentes com DCV estabelecida, os inibidores do SGLT2 estão associados a menor risco de mortalidade por qualquer causa e de internamento por IC quando diretamente comparados com os análogo do GLP-1. Por sua vez, os análogo do GLP-1 associam-se a um menor risco de AVC não fatal.⁷ A decisão deve ser orientada de acordo com as características e preferências do utente.

Bibliografia

1 - «Boletim Terapêutico Nº 1/2019: Recomendações para a Terapêutica Farmacológica da Hiperglicémia na Diabetes Mellitus Tipo 2 - atualização 2019». Disponível em: http://www.arslvt.min-saude.pt/pages/67?folder_id=486.

2 - Rosenstock, Julio, et al. «Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial». JAMA, vol. 322, n. 12, Setembro de 2019, pp. 1155–66. Silverchair, <https://doi.org/10.1001/jama.2019.13772>.

- 3 - McMurray, John J. V., et al. «Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction». *New England Journal of Medicine*, vol. 381, n. 21, Novembro de 2019, pp. 1995–2008. Taylor and Francis+NEJM, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.
- 4 - Packer, Milton, et al. «Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure». *New England Journal of Medicine*, vol. 383, n. 15, Outubro de 2020, pp. 1413–24. Taylor and Francis+NEJM, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>.
- 5 - Heerspink, Hidde J. L., et al. «Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease». *New England Journal of Medicine*, vol. 383, n. 15, Outubro de 2020, pp. 1436–46. Taylor and Francis+NEJM, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>.
- 6 - Gerstein, Hertzl C., et al. «Dulaglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (REWIND): A Double-Blind, Randomised Placebo-Controlled Trial». *The Lancet*, vol. 394, n. 10193, Julho de 2019, pp. 121–30. www.thelancet.com, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3).
- 7 - Palmer, Suetonia C., et al. «Sodium-Glucose Cotransporter Protein-2 (SGLT-2) Inhibitors and Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists for Type 2 Diabetes: Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials». *BMJ*, vol. 372, Janeiro de 2021, p. m4573. www.bmj.com, <https://doi.org/10.1136/bmj.m4573>.