N.º 12 março/2022

ORIENTAÇÕES

COMPLETO Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica

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-especificadas[1-6], 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, vómitos, 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 contraindicação.

R6 – No caso de início inaugural da diabetes com hemoglobina glicosilada (HbA1C) ≥ 9%, mas ≤ 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 expetativa de benefício microvascular;

iii) a expetativa 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, glinida[1], 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-1[2] 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 doente[7];

- 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-1[3].

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 ≥ 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)> 30mg/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 Caraterísticas 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 glinida[4] 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-1[5] 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 insulinoterapia 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, glinida[6], 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.

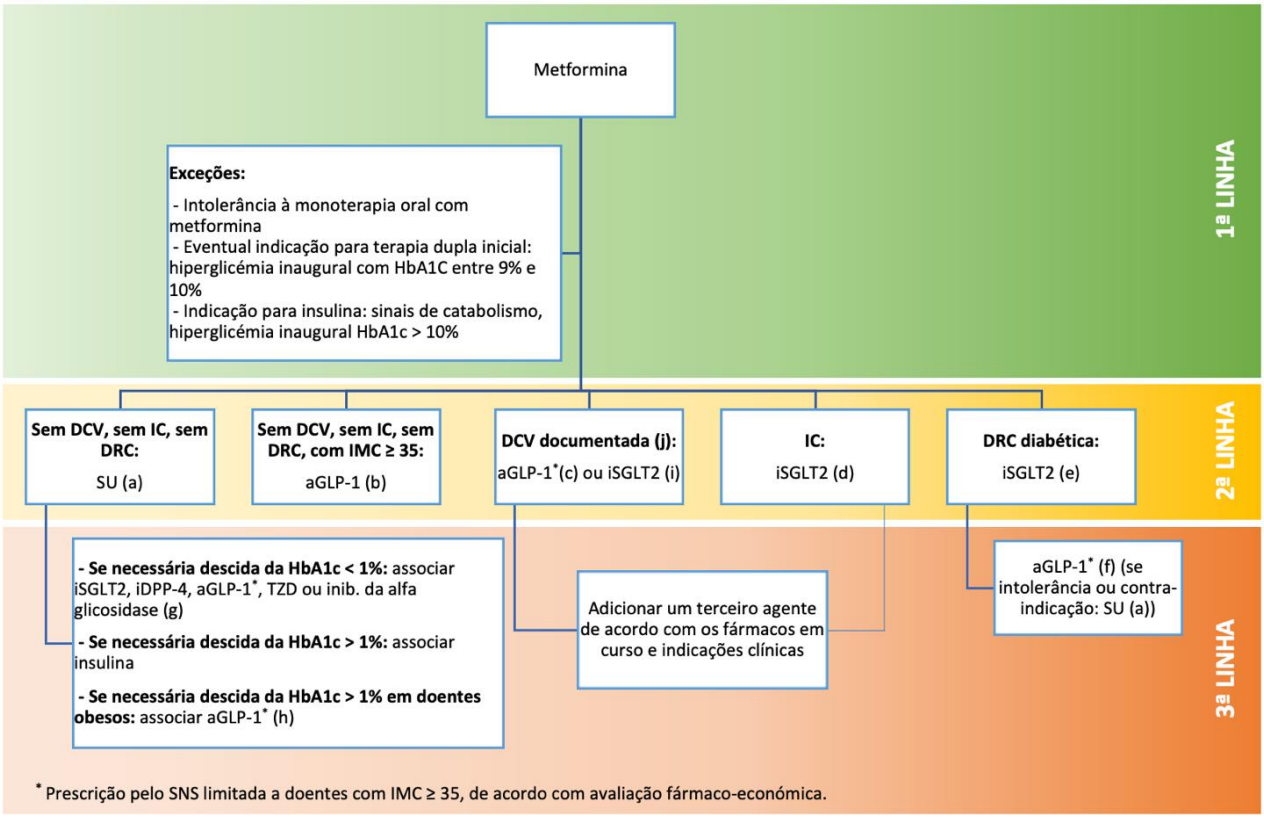
posologia e / ou dos fármacos (por ex., rever a continuidade da terapêutica com SU) se ocorrer hipoglicémia. A utilização de análogos lentos deve ser preferencial para doentes com hipoglicémias sintomáticas frequentes ou noturnas, ou eventual controlo metabólico inadequado.

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 insulinoterapia (insulina pré-mistura ou insulina basal + bólus).

R18 – Se a opção for por regimes mais complexos de insulinoterapia (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 comparticipação 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, Hiddo 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, Hertzel 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.

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.