

Diabetes Mellitus: Tratamento Medicamentoso

*Autoria: Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia*

Elaboração Final: 7 de novembro de 2004

Participantes: Sgarbi JA, Villar HCC

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

As recomendações incluídas nessas diretrizes são baseadas em evidências extraídas a partir de revisão bibliográfica de artigos científicos obtidos nas seguintes bases de dados: 1. MEDLINE (MeSH Database), 2. Cochrane, 3. SciELO e 4. InfoPOEMs. Foram priorizados as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, estudos de meta-análise e estudos clínicos controlados randomizados duplo-cegos. Para guiar a busca, construíram-se cenários clínicos reais, de acordo com Oxman et al. (JAMA 1993;270:2093-5). Os artigos foram avaliados criticamente, objetivando-se certificar-se de que os métodos e os resultados apresentados eram válidos, segundo Greenhalgh T (BMJ 1997;315:305-8 e BMJ 1997; 315:480-3).

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Oferecer aos profissionais da saúde, estudantes de medicina, de enfermagem e de áreas afins, um guia de recomendações para o tratamento medicamentoso do paciente com diabetes tipo 2, voltado à prática clínica e baseado em evidências.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 7.

QUANDO INICIAR O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO?

O tratamento medicamentoso do diabetes tipo 2 deve ser iniciado quando as recomendações nutricionais e de atividade física não forem eficazes para manter os níveis de HbA1c inferiores a 7,0, mesmo em pacientes sem queixas, com boa qualidade de vida, e aderentes às orientações nutricionais e de atividade física.

Em pacientes com diabetes tipo 2, o risco de complicações está associado ao estado hiperglicêmico prévio e qualquer redução nos níveis da HbA1C promove diminuição nos riscos de complicações¹(A). Regimes de tratamento que reduzem os níveis da HbA1C para valores próximos ou inferiores a 7% (aproximadamente 1% acima do limite superior da normalidade) resultaram em significativa redução do risco de complicações microvasculares, de morte associada ao diabetes e de morte por qualquer outra causa^{2,3}(A). Riscos e benefícios de esquemas terapêuticos para alcançar níveis de HbA1C inferiores a 6% são ainda desconhecidos.

COMO INICIAR O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO?

Atualmente, existem cinco classes distintas de agentes orais, redutores da glicose sangüínea, disponíveis comercialmente no Brasil (Tabela 1). Comparadas com placebo, diminuem consistentemente os níveis da HbA1c entre 1% e 2%, sendo a eficácia equivalente quando comparadas umas as outras⁴(A). A escolha deve levar em consideração aspectos individuais do paciente, como idade, peso, níveis da glicose sangüínea (jejum e pós-prandial) e aspectos clínicos indicativos de resistência ou deficiência insulínica como mecanismo fisiopatológico predominante⁵(D).

Somente as sulfaniluréias²(A), metformina³(A) e acarbose⁶(B) mostraram-se efetivas na redução das complicações vasculares ao longo do tempo, sugerindo que essas drogas devem ser consideradas como drogas de primeira escolha para iniciar o tratamento medicamentoso de pacientes com diabetes tipo 2. Entretanto, a titulação da dose da acarbose deve ser cuidadosa, para evitar o abandono do uso do medicamento, em virtude de seus conhecidos efeitos colaterais no aparelho

Tabela 1

Classes de antidiabéticos orais disponíveis comercialmente no Brasil		
Classes de drogas	Agente	Principal Ação
Sulfaniluréis	<i>Primeira geração</i> Clorpropamida <i>Segunda geração</i> Glibenclamida Gliclazida Glipizida Glimepirida	Secretagogo beta-pancreático de ação lenta
Glitínidas	Repaglinida Nateglinida	Secretagogos beta-pancreáticos de ação rápida
Biguanidas	Metformina	Diminui a produção hepática de glicose e aumenta a sensibilidade à insulina
Tiazolenedionas	Rosiglitazona Pioglitazona	Aumentam a sensibilidade à insulina e diminuem a produção hepática de glicose
Inibidores da alfa-glicosidase	Acarbose	Retarda a absorção intestinal de carboidratos

gastrointestinal, em especial, flatulência e diarreia⁷(A). Após um ano, apenas de 16% a 20% dos pacientes mantiveram-se sob uso de acarbose⁸(B).

QUAL O AGENTE ANTIDIABÉTICO ORAL DE ESCOLHA PARA PACIENTES COM SOBREPESO OU OBESIDADE?

Independente do controle glicêmico, pacientes obesos com diabetes tipo 2 têm melhor desfecho se tratados com metformina³(A). Pacientes com sobrepeso ou obesidade, tratados

intensivamente com metformina, apresentaram redução significativa do risco em 32% para qualquer desfecho relacionado ao diabetes, 42% para morte associada ao diabetes e 36% para qualquer causa de morte. Além disso, foi a droga com menor associação a ganho de peso e crises de hipoglicemia³(A).

Em pacientes com sobrepeso inadequadamente controlados sob monoterapia com metformina, a adição de acarbose⁹(A) ou rosiglitazona¹⁰(A) mostrou-se alternativa eficaz para o controle glicêmico.

QUAL O AGENTE ANTIDIABÉTICO ORAL DE ESCOLHA PARA PACIENTES IDOSOS?

Pacientes idosos com diabetes tipo 2, não adequadamente controlados apenas com dieta, foram randomicamente tratados com placebo ou acarbose. Após 12 meses, pacientes tratados com acarbose apresentaram redução significativa na HbA1C, na glicemia (jejum e pós-prandial) e na resistência insulínica, em comparação ao grupo placebo. Além disso, não houve nenhum caso de hipoglicemia e nenhuma alteração laboratorial relevante durante o estudo¹¹(A), resultados que apontam a acarbose como opção eficaz e segura em pacientes idosos com diabetes tipo 2.

O USO DE METFORMINA PODE LEVAR À ACIDOSE LÁCTICA?

Não há evidência da associação do uso de metformina com aumento do risco de acidose láctica, ou com aumento dos níveis de lactato, comparados a outros agentes anti-hiperglicemiantes, se prescritos levando-se em consideração as contra-indicações para uso do medicamento¹²(A). Revisão sistemática de 176 estudos comparativos e de coorte não encontrou nenhum caso fatal ou não fatal de acidose láctica em 35.619 pacientes/ano de uso de metformina. O limite superior para incidência verdadeira de acidose láctica associada ao uso de metformina foi de 8,4 casos por 100.000 pacientes/ano e para um grupo não tratados com metformina, de nove casos por 100.000 pacientes/ano¹²(A).

QUAL A MELHOR OPÇÃO TERAPÊUTICA PARA PACIENTES COM DIABETES TIPO 2 E SINAIS CLÍNICOS DE DEFICIÊNCIA INSULÍNICA?

Devem fazer uso de agente oral com ação estimulatória sobre a célula beta ou de insulina. Insulinoterapia está mais associada a episódios de hipoglicemia e ganho de peso, quando comparada à sulfaniluréia¹³(A). Pacientes tratados intensivamente com sulfaniluréias apresentaram redução significativa do risco para qualquer desfecho relacionado ao diabetes em 12%, para mortes associadas ao diabetes em 10% e para qualquer causa de mortalidade em 6%²(A). Os secretagogos de insulina de ação rápida, repaglinida¹⁴(B) e nateglinida¹⁵(B), também mostraram-se eficazes na redução da glicemia e da HbA1c, mas não existem estudos disponíveis sobre seus efeitos, a longo prazo, nas complicações e desfechos clínicos associados ao diabetes. São particularmente úteis em pacientes com hiperglicemia pós-prandial, alergia às sulfaniluréias ou com prejuízo da função renal.

Como a insulinoterapia em diabéticos do tipo 2 está associada a maior risco de hipoglicemia e ganho de peso; como todos os agentes orais com ação estimulatória sobre a secreção insulínica parecem ser igualmente eficazes no controle glicêmico⁴(A), mas somente as sulfaniluréias mostraram associação com a redução do risco de complicações e desfechos clínicos ao longo do tempo²(A), esta classe de droga deve permanecer como a de escolha para pacientes com diabetes tipo 2 e sinais clínicos de deficiência insulínica.

QUAL A CONDUTA QUANDO DEIXA DE HAVER RESPOSTA AO USO ISOLADO DE UM ANTIDIABÉTICO ORAL?

A melhor conduta é a associação com um outro agente oral com mecanismo de ação distinto.

Sulfaniluréia, metformina ou insulina, utilizadas em regime de monoterapia, aumentam de 2 a 3 vezes a proporção de pacientes que alcançaram níveis de HbA1c inferior a 7%, quando comparadas à dieta isolada. No entanto, após 3 e 9 anos de seguimento, apenas 50% e 25% desses pacientes, respectivamente, mantiveram-se dentro dessa meta de controle sob monoterapia. A deterioração progressiva do controle glicêmico faz com que a maioria dos pacientes, ao longo do tempo, necessite de terapia com múltiplas drogas para a manutenção do controle glicêmico¹⁶(A).

EXISTE ALGUM REGIME DE COMBINAÇÃO DE DROGAS ANTI-HIPERGLICEMIANTES MAIS RECOMENDADO?

Vários regimes terapêuticos com combinação de diferentes drogas têm sido empregados no tratamento de pacientes com diabetes tipo 2, que não respondem ao regime com droga isolada. Todos parecem igualmente eficazes no controle glicêmico⁴(A).

Em pacientes que não alcançam as metas desejadas sob regime de monoterapia com metformina, as associações com repaglinida¹⁷(A), nateglinida¹⁵(B), acarbose¹⁸(A), rosiglitazone¹⁹(A) ou pioglitazone²⁰(A) mostraram-se efetivas na redução da glicemia e da HbA1c.

Em pacientes inadequadamente controlados em monoterapia com sulfaniluréia, a adição de metformina²¹(A) ou rosiglitazone²²(A) mostrou-se efetiva no controle glicêmico.

Em diabéticos com sobrepeso inadequadamente controlados em monoterapia com metformina, a adição de acarbose mostrou diferença significativa, comparada à associação com placebo, de 1,02% na HbA1c e de 1,132 mmol/L na glicemia de jejum, sugerindo que a adição de acarbose à metformina constitui-se em alternativa eficaz para melhora do controle glicêmico em pacientes com sobrepeso inadequadamente controlados com metformina⁹(A). A associação de rosiglitazone também é benéfica no controle glicêmico de pacientes obesos não controlados em terapia apenas com metformina¹⁰(A).

Novas formulações, disponíveis comercialmente no Brasil, combinam metformina com glibenclâmida, metformina com nateglinida e metformina com rosiglitazone. No entanto, não existem estudos disponíveis sobre os efeitos dessas associações a longo prazo, nas complicações e desfechos clínicos associados ao diabetes.

O emprego de regime terapêutico com três agentes antidiabéticos orais pode ser uma alternativa para pacientes não adequadamente controlados em regime com duas drogas e que tenham resistência ao início da insulinização. A associação de acarbose, em pacientes inadequadamente controlados sob terapia combinada de sulfaniluréia e metformina, reduziu significativamente os níveis de HbA1c (- 0,5), glicemia pós-prandial (- 2,3 ± 0,4 mmol/L) e o peso corpóreo (- 0,54 ± 0,32

kg). Não houve diferença na glicemia de jejum entre os dois grupos²³(A). Pioglitazona comparada ao placebo reduziu significativamente os níveis da glicemia de jejum (1,1 mmol/L), glicemia pós-prandial (1,5 mmol/L) e da HbA1c (0,7%) quando adicionada a pacientes não controlados em terapia com-

binada de sulfaniluréia com metformina²⁴(A).

CONFLITO DE INTERESSE

Sgarbi JA e Villar HCC: os autores são pesquisadores de Estudos Clínicos patrocinados pela Bristol-Meyers Squibb Company.

REFERÊNCIAS

1. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
2. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
3. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854-65.
4. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA* 2002;287:360-72.
5. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999;131:281-303.
6. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004;25:10-6.
7. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care* 1999;22:960-4.
8. Catalan VS, Couture JA, LeLorier J. Predictors of persistence of use of the novel antidiabetic agent acarbose. *Arch Intern Med* 2001;161:1106-12.
9. Philips P, Karrasch J, Scott R, Wilson D, Moses R. Acarbose improves glycemic control in overweight type 2 diabetic patients insufficiently treated with metformin. *Diabetes Care* 2003;26:269-73.
10. Jones TA, Sautter M, Van Gaal LF, Jones NP. Addition of rosiglitazone to metformin is most effective in obese, insulin-resistant patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2003;5:163-70.
11. Josse RG, Chiasson JL, Ryan EA, Lau DC, Ross SA, Yale JF, et al. Acarbose in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 59:37-42.
12. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2004*. Chichester, UK: John Wiley and Sons.
13. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. United

- Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *Ann Intern Med* 1998;128:165-75.
14. Wolffenbittel BHR, Landgraf R. A 1-year multicenter randomized double-blind comparison of repaglinide and glyburide for the treatment of type 2 diabetes. Dutch and German Repaglinide Study Group. *Diabetes Care* 1999;22:463-7.
 15. Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M, Foley J, Mallows S, Shen S. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1660-5.
 16. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005-12.
 17. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J, et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:119-24.
 18. Rosenstock J, Brown A, Fischer J, Jain A, Littlejohn T, Nadeau D, et al. Efficacy and safety of acarbose in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:2050-5.
 19. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1695-702.
 20. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group. *Clin Ther* 2000;22:1395-409.
 21. UKPDS 28: a randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea-treated type 2 diabetes. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes Care* 1998;21:87-92.
 22. Yang J, Di F, He R, Zhu X, Wang D, Yang M, et al. Effect of addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy on glycemic control in type 2 diabetic patients. *Chin Med J (Engl)* 2003;116:785-7.
 23. Lam KS, Tiu SC, Tsang MW, Ip TP, Tam SC. Acarbose in NIDDM patients with poor control on conventional oral agents. A 24-week placebo-controlled study. *Diabetes Care* 1998;21:1154-8.
 24. Pan C, Gao Y, Gao X, Li G, Luo B, Shi H, et al. The efficacy and safety of pioglitazone hydrochloride in combination with sulphonylureas and metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus a 12-week randomized multi-centers placebo-controlled parallel study. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2002;41:388-92.

