

NÚMERO: 052/2011
DATA: 27/12/2011
ATUALIZAÇÃO: 27/04/2015

ASSUNTO: Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto
PALAVRAS-CHAVE: Diabetes Mellitus tipo 2, antidiabéticos orais
PARA: Médicos do Sistema 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, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde, do Programa Nacional para a Diabetes e da Ordem dos Médicos, emite a seguinte:

NORMA

1. No tratamento farmacológico da diabetes mellitus tipo 2 nos termos da presente Norma não é incluída a grávida.
2. Tratamento em monoterapia:
 - a) No tratamento farmacológico oral da hiperglicemia da diabetes mellitus tipo 2 (DM2), a metformina (Met) é o fármaco de primeira linha (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I)¹;
 - b) Este tratamento é precedido e/ou acompanhado pela prescrição de implementação de medidas tendentes à correção de estilos de vida (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I)¹;
 - c) 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 (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)²;
 - d) Na pessoa com DM2 que manifesta intolerância à Met ou contra-indicação para o seu uso deve prescrever-se uma sulfonilureia (SU), gliclazida ou glimepirida ou glipizida, como primeira opção (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I)^{3,4,5};
 - e) Na pessoa com DM2:
 - i. Medicado com SU em que existe história documentada de hipoglicemia (<70 mg/dL) ou hipoglicemia grave (requerendo ajuda de terceiros); ou
 - ii. Com contra-indicação à utilização de SU ou cujas características sugiram a não utilização de uma SU, nomeadamente, com mais de 75 anos⁶ e potencial de risco particularmente na presença de comorbilidades, com certas circunstâncias sociais (vulneráveis vivendo sozinhos em que ocorra omissão de refeições)⁵ ou com

determinadas profissões (operários que trabalhem em altura, operadores de maquinaria pesada)⁵, deve considerar-se a prescrição de (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)^{3,4,5}:

- (i). Acarbose^{3,4,5} – Um inibidor da α -glicosidade;
- (ii). Um iDPP4^{3,4,5}.

iii. Na pessoa com DM2 que se apresenta 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 (consultar Norma N.º 25/2011 "Insulinoterapia na Diabetes Mellitus Tipo 2").

3. Tratamento com terapia dupla:

a) 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, pode ser considerada a adição de um 2º fármaco: (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I):

- i. Se HbA1c >9%, adicionar insulina⁷;
- ii. Se HbA1c <9%, adicionar preferencialmente SU como 2º fármaco^{3,4,5};
- iii. Nas situações referidas nos pontos i e II da alínea d) do tratamento em monoterapia da presente Norma, pondera-se a prescrição da adição de um outro ADO:
 - (i). Nateglinida especialmente em pessoas com diabetes e com um estilo de vida inconstante, com omissão frequente de refeições⁹;
 - (ii). Acarbose^{10,11};
 - (iii). Um iDPP4^{3,4,5};
 - (iv). Pioglitazona, particularmente se a pessoa com DM2 tiver marcada resistência à insulina^{3,4,5}.

4. Tratamento com terapia tripla:

a) Se na pessoa com DM2 medicado com dois antidiabéticos orais (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):

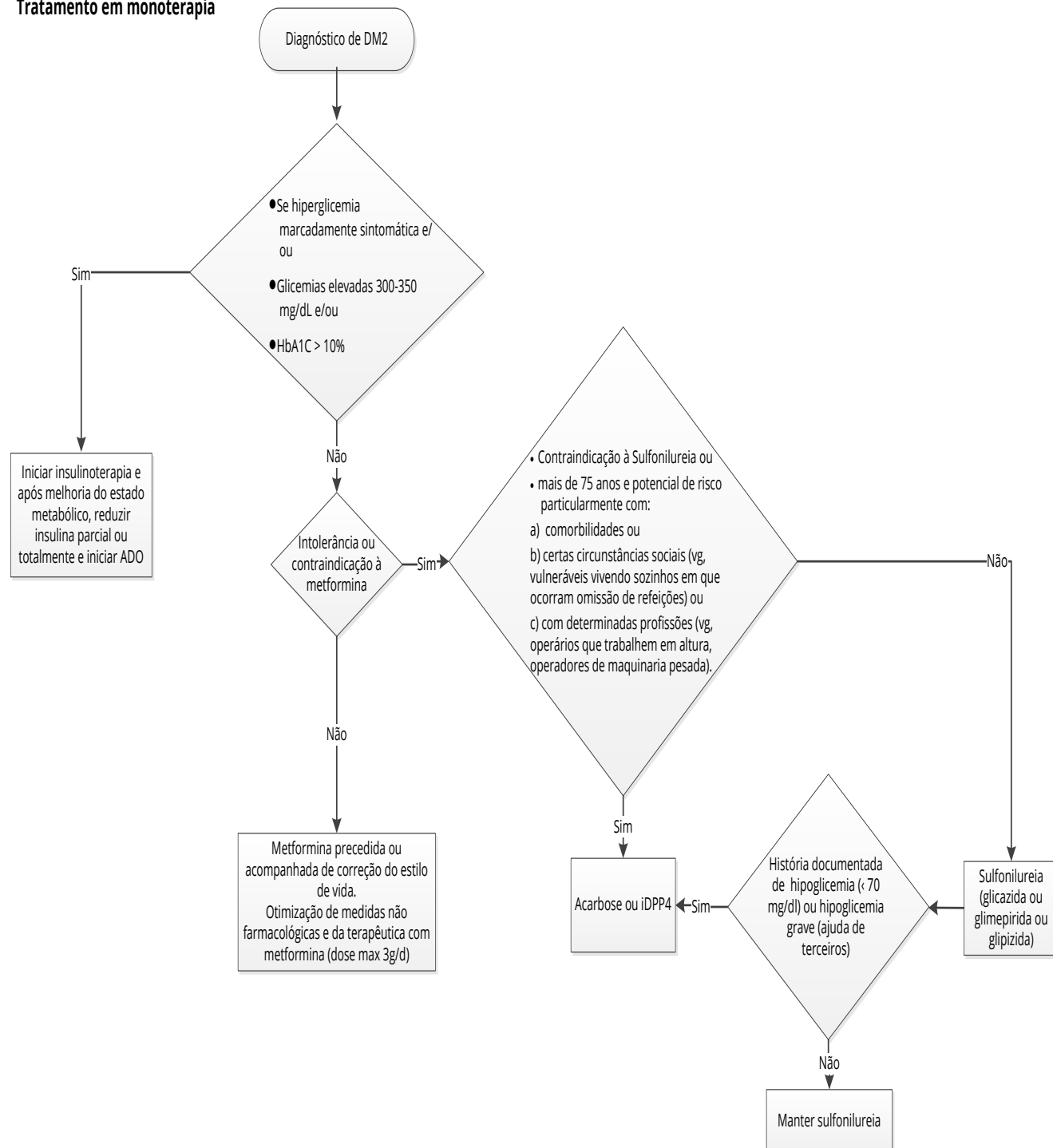
- i. Se o objetivo é uma redução de HbA1c <1%: adicionar um 3º ADO (não associar uma sulfonilureia com a nateglinida)⁴;
- ii. Se o objetivo é uma redução de HbA1c >1%: associar insulina à terapêutica com ADO⁴.



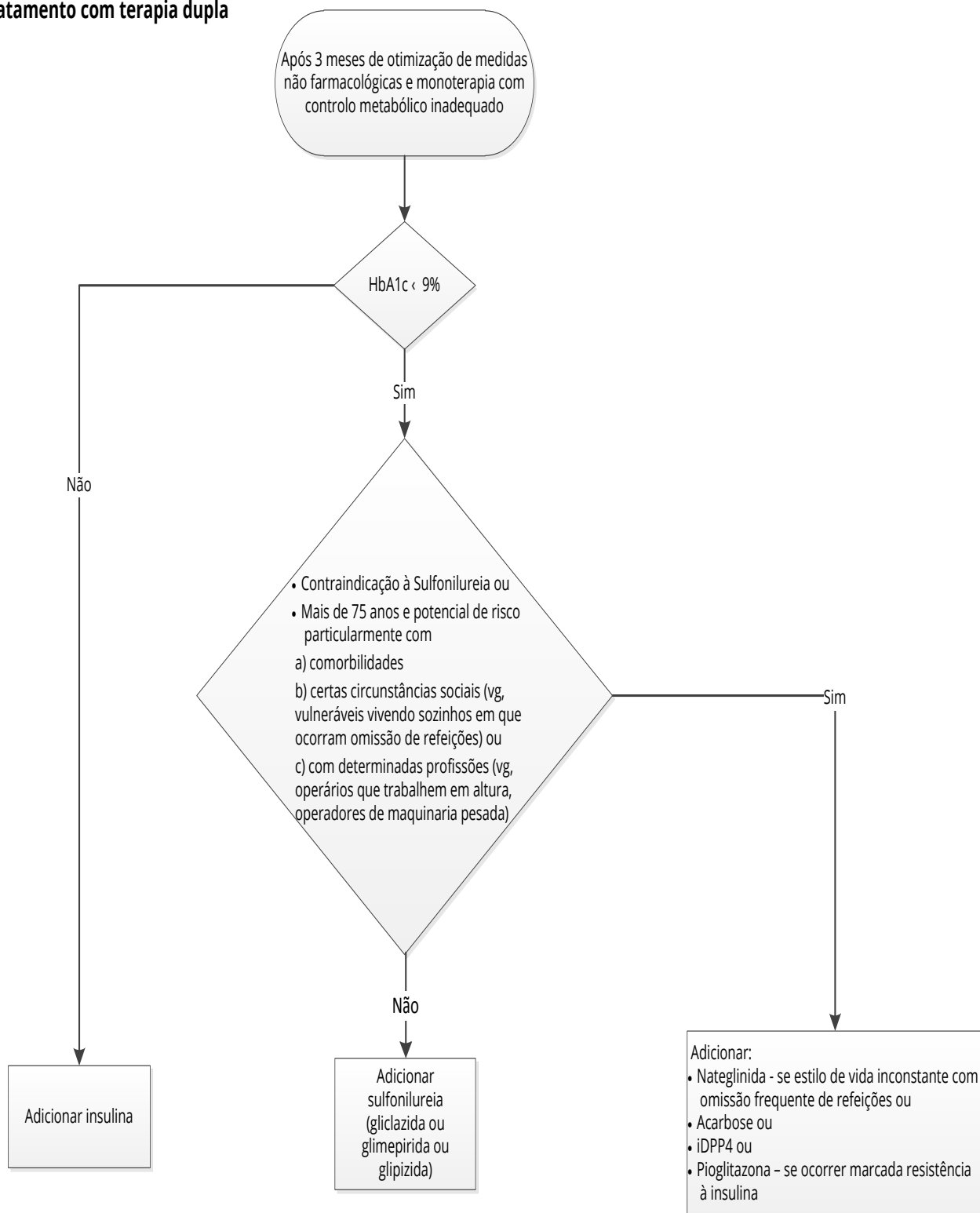
- b) Quando se inicia insulinoaterapia (insulina basal à noite) deve continuar-se com a terapêutica antidiabética oral (Met, SU, glinida, acarbose, iDDP4 ou glitazona) em curso. Contudo, se ocorrer hipoglicemia, deve reajustar-se a terapêutica (revendo-se, em particular, a continuidade da terapêutica com SU)^{3,5};
- c) Quando se iniciar insulinoaterapia com pré-mistura (ou insulina basal mais bólus), deve-se:
- Manter a terapêutica com Met^{3,4,5};
 - 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 retenção hídrica)⁵;
 - Suspender os secretagogos da insulina (SU, glinidas) logo que regimes complexos para além da insulina basal sejam prescritos^{7,13}.
- d) Na avaliação da eficácia terapêutica, a terapêutica com um iDPP4 ou a pioglitazona só deve ser continuada se o doente 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.
5. Qualquer exceção à Norma é fundamentada clinicamente, com registo no processo clínico.

6. Os algoritmos clínicos

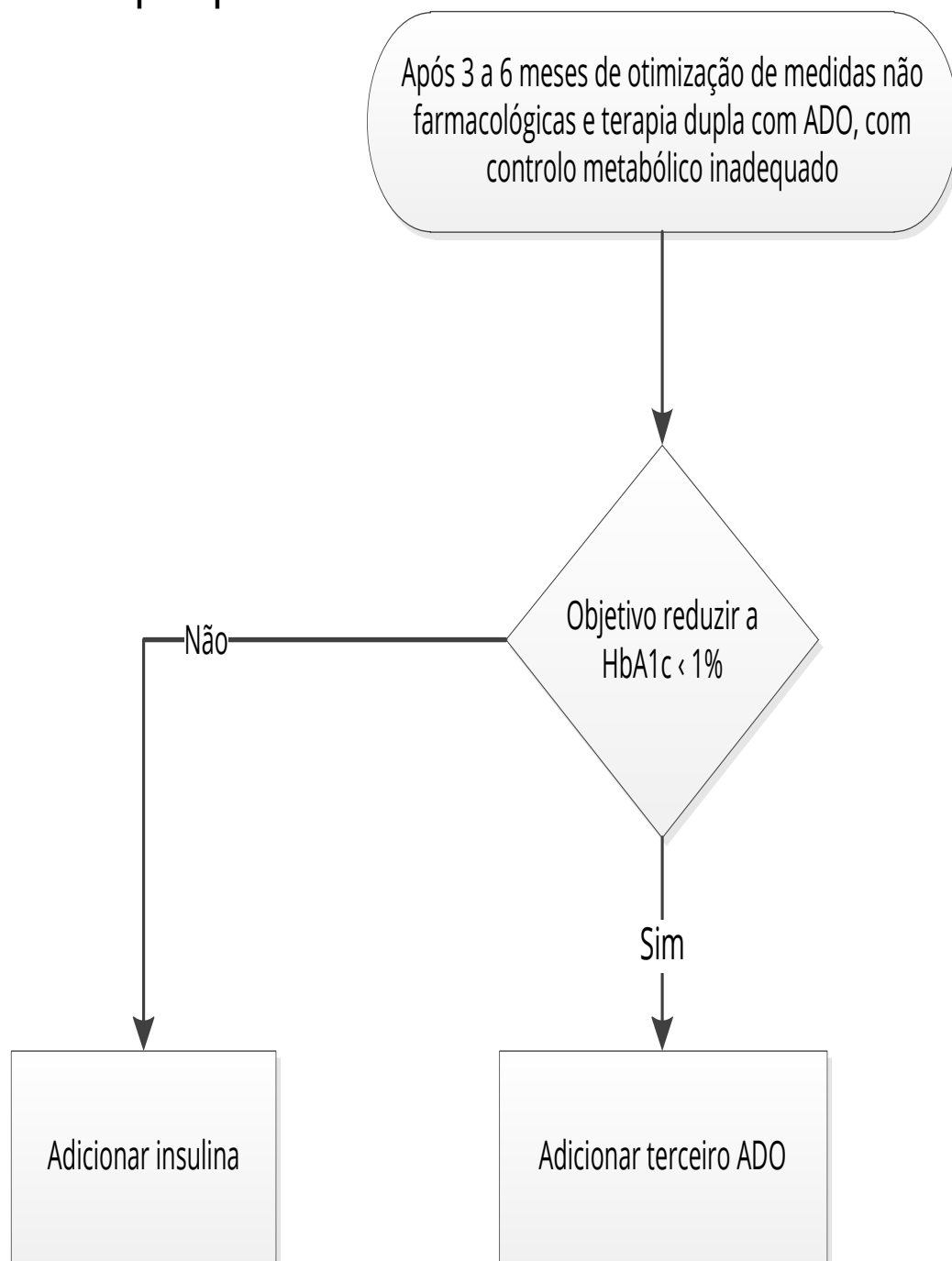
Tratamento em monoterapia



Tratamento com terapia dupla



Tratamento com terapia tripla



7. O instrumento de auditoria clínica

Instrumento de Auditoria Clínica				
Norma "Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto"				
Unidade:				
Data: ___/___/___		Equipa auditora:		
1: Âmbito				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que no tratamento farmacológico da diabetes mellitus tipo 2 nos termos da presente Norma a grávida não é incluída				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
2: Tratamento em Monoterapia				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que no tratamento farmacológico oral da hiperglicemia da diabetes mellitus tipo 2 (DM2), a metformina (Met) é o fármaco de primeira linha				
Existe evidência de que o tratamento com metformina é precedido e/ou acompanhado pela prescrição de implementação de medidas tendentes à correção de estilos de vida				
Existe evidência de que a adição de um segundo fármaco só é feita após otimização de medidas não farmacológicas (dieta + exercício físico) e otimização da terapêutica com metformina até à dose de pelo menos 2000 mg/dia, ou dose máxima tolerada, sendo a dose máxima prescrita de metformina de 3000 mg/dia				
Existe evidência de que na pessoa com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é prescrita uma sulfonilureia (SU), gliclazida ou glimepirida ou glipizida, como primeira opção				
Existe evidência de que na pessoa com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) medicado com sulfonilureia (SU) e com história documentada de hipoglicemia (<70 mg/dl) ou hipoglicemia grave (requerendo ajuda de terceiros) é considerada a prescrição de acarbose ou um inibidor de iDPP4				
Existe evidência de que na pessoa com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) com contra-indicação à utilização de sulfonilureia (SU) ou cujas características sugeriram a não utilização de uma sulfonilureia (SU), nomeadamente, com mais de 75 anos e potencial de risco particularmente na presença de comorbilidades, com certas circunstâncias sociais (vulneráveis vivendo sozinhos em que ocorram omissão de refeições), ou com determinadas profissões (operários que trabalhem em altura, operadores de maquinaria pesada), é considerada a prescrição de acarbose ou inibidor de iDPP4				
Existe evidência de que na pessoa com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que apresenta hiperglicemia marcadamente sintomática e/ou com glicemias elevadas (300-350 mg/dL) ou HbA1c elevada (>10%) é prescrita inicialmente insulina podendo depois da melhoria do seu estado metabólico, ser indicada a redução da insulina parcial ou totalmente e o início de antidiabéticos orais (ADO) de acordo com a Norma "Insulinoterapia na Diabetes Mellitus tipo 2"				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
3: Tratamento com Terapia Dupla				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que quando ao fim de 3 meses após otimização de medidas não farmacológicas (dieta + exercício físico) e confirmação da adesão à terapêutica, o controlo da glicemia na				

<p>Existe evidência de que na pessoa é associada a prescrição de sulfonilureia (SU) como segundo fármaco quando 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 e HbA1c <9%</p>				
<p>Existe evidência de que quando ao fim de 3 meses após otimização de medidas não farmacológicas (dieta + exercício físico) e confirmação da adesão à terapêutica, o controlo da glicemia na pessoa for inadequado com a monoterapia, associada a prescrição de insulina como segundo fármaco se HbA1c >9% ou sulfonilureia (SU) se HbA1c <9%, é ponderada a prescrição da adição de um outro antidiabético oral (ADO): nateglinida especialmente em pessoas com diabetes e com um estilo de vida inconstante, com omissão frequente de refeições; ou acarbose; ou um inibidor de iDPP4; ou pioglitazona, particularmente se houver marcada resistência à insulina</p>				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
4: Tratamento com Terapia Tripla				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
<p>Existe evidência de que na pessoa com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) medicada com dois antidiabéticos orais (ADO) ao fim de 3 a 6 meses, o controlo metabólico permanecer inadequado e, tenha sido confirmada a adesão à terapêutica, é prescrita: a associação de um terceiro antidiabético oral (ADO) (não é associada uma sulfonilureia com a nateglinida), se o objetivo é uma redução de HbA1c <1%</p>				
<p>Existe evidência de que na pessoa com DM2 medicado com dois antidiabéticos orais (ADO) ao fim de 3 a 6 meses, o controlo metabólico permanecer inadequado e, tenha sido confirmada a adesão à terapêutica, é prescrita a associação de insulina se o objetivo é uma redução de HbA1c >1%</p>				
<p>Existe evidência de que na pessoa com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que, quando se prescreve o início de insulino terapia (insulina basal à noite), é mantida a prescrição da terapêutica antidiabética oral (metformina, sulfonilureia, glinida, acarbose, iDDP4 ou glitazona) em curso</p>				
<p>Existe evidência de que na pessoa com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que, quando se prescreve o início de insulino terapia (insulina basal à noite), mantida a prescrição da terapêutica antidiabética oral (metformina, sulfonilureia, glinida, acarbose, iDDP4 ou glitazona) em curso, se ocorrer hipoglicemia, é reajustada a terapêutica (revendo-se, em particular, a continuidade da terapêutica com sulfonilureia (SU))</p>				
<p>Existe evidência de que quando se prescreve o início de insulino terapia com pré-mistura (ou insulina basal mais bólus), é mantida a prescrição da terapêutica com metformina</p>				
<p>Existe evidência de que quando se prescreve o início de insulino terapia com pré-mistura (ou insulina basal mais bólus) é mantida a prescrição da terapêutica com a pioglitazona se a pessoa com diabetes teve, previamente, uma boa resposta glicémica e aquela não tiver causado efeitos adversos, sendo suspensa quando ocorre retenção hídrica</p>				
<p>Existe evidência de que quando se prescreve o início de insulino terapia com pré-mistura (ou insulina basal mais bólus) é efetuada a suspensão dos secretagogos da insulina (sulfonilureia (SU), glinidas), logo que regimes complexos para além da insulina</p>				

basal são prescritos				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			
5: Monitorização e Avaliação				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que a terapêutica com um inibidor de iDPP4 ou a pioglitazona só é continuada quando a pessoa com diabetes tipo 2 tem uma resposta metabólica favorável (com uma redução de, pelo menos, 0,5% na HbA1c ao fim de 6 meses)				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			

Avaliação de cada padrão: $x = \frac{\text{Total de respostas SIM}}{\text{Total de respostas aplicáveis}} \times 100 = (\text{IQ}) \text{ de } \dots\%$

8. A presente Norma, atualizada com os contributos científicos recebidos durante a discussão pública, revoga a versão de 27/12/2011, validada pela Comissão Científica de Boas Práticas Clínicas a 10/12/2013 e será atualizada sempre que a evolução da evidência científica assim o determine.
9. O texto de apoio seguinte orienta e fundamenta a implementação da presente Norma.



Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

TEXTO DE APOIO

Conceito, definições e orientações

A. O tratamento da pessoa com DM2 deve ser individualizado^{7,14}:

- 1) O nível de HbA1c, sugerido como alvo de controlo metabólico para a maioria das pessoas com DM2, deve ser ajustado individualmente;
- 2) 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}:

- 1) Na maioria das pessoas, 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 objetivo foi implementado logo após o diagnóstico de diabetes de acordo com o algoritmo clínico da presente Norma (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação IIb);
- 2) 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};
- 3) Em indivíduos com história de hipoglicemias graves, doença macrovascular ou microvascular avançada, outras patologias que confirmam comorbilidade 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;
- 4) Em indivíduos com mais de 75 anos), os objetivos do controlo glicémico podem ser um valor de (Nível de Evidência C, Grau de recomendação IIa)⁴:
 - a) HbA1C <7% - em indivíduos saudáveis ou com poucos problemas crónicos e sem alterações das funções cognitivas ou do estado funcional;

- b) 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 diária;
 - c) HbA1C <9% - em indivíduos com vários problemas crónicos, ou alterações moderadas a graves nas funções cognitivas ou perturbações moderadas a graves das atividades da vida diária.
- C. A escolha dos agentes ADO deve ser baseada nas características do doente, nomeadamente na sua suscetibilidade 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 mesmos²¹. Na associação dos ADO devem ser tidos em conta os mecanismos de ação que devem ser complementares¹⁶.
- D. As pessoas com DM2 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 insulina⁷.
- 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.

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 consequentes implicações económicas.
- B. O tratamento da DM2 requer, para além das modificações do estilo de vida, uma escalada progressiva das terapêuticas farmacológicas:
- 1) 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;

- 2) 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.

C. Em pessoas com curta duração da diabetes:

- 1) A diminuição da HbA1c associa-se a uma redução de eventos microvasculares (retinopatia, nefropatia, neuropatia);
- 2) No UKPDS (pessoas 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:

- a) No período de seguimento de 10 anos continuou a verificar-se uma redução de 24 % no risco microvascular no grupo sob SU/insulina.

3) Relativamente às complicações macrovasculares:

- a) 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;
- b) 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 %, respetivamente).

D. Em pessoas com maior duração da doença (8 a 11,5 anos) e com um evento cardiovascular (cerca de 30-40 %) ou com múltiplos fatores de risco cardiovasculares:

- 1) 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);
- 2) 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 $p=0,08$);

- 3) 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};
- 4) Estes resultados sugerem que, tal como acontece com as complicações microvasculares, o controlo glicémico intensivo tem um papel benéfico quando do diagnóstico da DM2 antes da doença macrovascular estar bem desenvolvida e mínimo ou ausente na DM2 de longa duração⁴⁸.

E. A Metformina:

- 1) A Met é, de acordo com a maioria das recomendações, a terapêutica de 1ª linha na DM2, devido à sua ação no controlo metabólico (algoritmo tratamento em monoterapia 1) e na redução dos eventos cardiovasculares (UKPDS):
 - a) A sua ação está associada a uma redução da neoglicogénese hepática e a um aumento da sensibilidade à insulina dos tecidos periféricos;
 - b) Tem uma ação neutral no peso, podendo, por vezes, ocorrer perda de peso. Pode causar efeitos gastrointestinais indesejáveis (náuseas, vómitos, diarreia e anorexia), particularmente se a sua titulação não for progressiva.
- 2) 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:
 - a) Por outro lado, a Met é excretada na urina, sob a forma inalterada, pelo que se acumula em situações de insuficiência renal;
 - b) 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;

- c) Para além da suspensão da Met nas situações referidas, é recomendada também a sua interrupção sempre que sejam administrados meios de contraste.
- 3) A Met é contraindicada (segundo RCM) na insuficiência renal com depuração da creatinina <60 ml/min (calculada pela formula Cockcroft-Gault):
- a) 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};
 - b) 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 (Anexo I, Quadro 1).
- 4) 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%):
- a) O UKPDS mostrou que 50% dos doentes controlados em monoterapia requerem a adição de um segundo fármaco após 3 anos⁴⁹;
 - b) 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;
 - c) 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 (AAACE, 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 (Anexo I, Quadro 2).

F. Sulfonilureias (SU):

- 1) As SU estimulam a libertação de insulina sem influenciar a sua síntese. O maior risco das SU é a hipoglicemia^{1,23,24}:
- a) 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;

- b) 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).
- 2) 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};
- 3) 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 efetividade face aos recursos dos cuidados de saúde⁴⁴.

G. Glinida:

- 1) 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;
- 2) Tem risco semelhante às SU de ganho de peso mas, possivelmente, com menos hipoglicemias²⁷. Mais dispendiosa do que as SU, poderá ser indicada em doentes com estilo de vida inconstante, com frequentes omissões de refeições;
- 3) 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;
- 4) Após 5 anos de tratamento, a nateglinida não reduziu os eventos cardiovasculares em doentes com diminuição tolerância à glicose e com doença cardiovascular ou fatores de risco cardiovascular⁴⁵.

H. DPP4:

- 1) A DPP4 é uma enzima ubíqua que modula a atividade 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 afetar a regulação da glicemia e interferir na modulação da imunidade;
- 2) 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 Met⁵⁰;
- 3) Os efeitos adversos mais frequentes dos iDPP-4 são as infeções das vias respiratórias superiores (nasofaringite), infeções do trato urinário, distúrbios digestivos (náuseas, vômitos, diarreia), tonturas e cefaleias⁴.
- 4) Dados de experimentação animal²⁹ e dados de fármaco vigilância sugerem maior risco de pancreatite³⁰. Os dados atuais não permitem excluir o risco de neoplasia pancreática⁴. A FDA e a EMA consideram após revisão das evidências disponíveis concluíram ainda que não definitivamente pela não existência de preocupação mas consideram que a pancreatite continua a ser considerada como um risco associado a estes fármacos⁵².
- 5) Outros eventos adversos têm sido especificamente relatados:
 - a) 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;
 - b) Com a vildagliptina: risco de disfunção hepática (não deve ser utilizada se antes do tratamento a ALT ou a AST for três vezes superior ao valor normal) e o risco lesões cutâneas (úlceras, flictenas)⁴;
 - c) 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 periférico⁴.
- 6) Dado que os ensaios clínicos atuais com os iDPP4 não ultrapassam os 2 anos, a informação disponível sobre o benefício da redução das complicações micro e macrovasculares a longo prazo e sobre a mortalidade é escassa:

- a) Entretanto 2 estudos com iDPP4 avaliaram o risco cardiovascular em doentes com síndrome coronário agudo⁸ ou doença ou risco cardiovascular³¹ durante 2 anos e 18 meses, respetivamente;
- b) Não se observou aumento nem redução dos eventos isquémicos cardíacos. No entanto, num dos estudos ocorreu um aumento da taxa de hospitalizações por insuficiência cardíaca³¹. Nesse mesmo estudo houve redução das complicações microvasculares avaliada pela redução da taxa de excreção urinária de albumina.

I. Pioglitazona:

- 1) 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 ação das glitazonas é relativamente lento, alcançando o efeito máximo na homeostasia da glicose ao fim de 1-3 meses;
- 2) Em pessoas 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 cardiovasculares³². A pioglitazona está contraindicada em doentes com insuficiência cardíaca;
- 3) 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 pioglitazona⁵¹. 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;
- 4) 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;
- 5) 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;

- 6) Considerando os riscos relacionados com a idade (especialmente cancro da bexiga, fraturas e insuficiência cardíaca), a relação benefício-risco deve ser cuidadosamente ponderada antes de se iniciar o tratamento com pioglitazona em doentes idosos:
 - a) 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;
 - b) 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.
- 7) Em doentes com marcada resistência à ação da insulina e com risco significativo de hipoglicemia pode ser utilizada para tratamento de 2ª ou 3ª linha³.

J. Acarbose:

- 1) A acarbose ao reduzir a velocidade de digestão dos polissacáridos retarda a absorção de glicose e conseqüentemente diminui a hiperglicemia pós-prandial;
- 2) 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 glícidos mais complexos;
- 3) Não existe evidência consistente de 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 graves⁴⁰:

- 1) Devido ao seu mecanismo de ação as insulinas, as SU e as glinidas tem 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;
- 2) Em monoterapia, as SU têm um risco de hipoglicemia acrescido 4 vezes superior ao da metformina, TZD ou inibidores DPP4⁴¹:
 - a) 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 gliclazida⁴²;
 - b) 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 fármacos⁴³.
- 3) 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};
- 4) 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 + TZD³⁵;
- 5) 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 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);
- 6) 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 fator de risco cardiovascular, foi preconizada uma estratégia de terapêutica intensiva (HbA1c ≤6,5%) com a gliclazida de libertação modificada³⁸.

- a) 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;
 - b) Estes resultados contrastam com os do estudo VADT (12 eventos/100 doentes/ano) em que não foi utilizada a gliclazida.
- 7) 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 ADO³⁹.

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 dos dirigentes máximos das unidades prestadoras de cuidados de saúde.
- 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 implementação da presente Norma é monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores:
 - 1) Percentagem (%) de doentes com DM2 que iniciaram monoterapia com metformina;
 - 2) Percentagem (%) de doentes com DM2 com terapêutica dupla que estão sob metformina e sulfonilureia;
 - 3) Percentagem (%) de doentes com DM2 que apresentam um valor médio de Hb A1c, no último ano, igual ou inferior a 7%.

Comité Científico

- A. A proposta da presente Norma foi elaborada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde, do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos e do Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade, ao abrigo do protocolo existente entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos.
- B. A elaboração da proposta da presente Norma foi efetuada por Davide Carvalho e Fernando Rodrigues (coordenação científica), Carlos Silva Vaz, Carlos Simões Pereira, Dircea Rodrigues, Lima Reis, Silva Nunes.
- C. Foi ouvido o Diretor do Programa Nacional para a Diabetes.
- D. Todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma cumpriram o determinado pelo Decreto-Lei n.º 14/2014 de 22 de janeiro, no que se refere à declaração de inexistência de incompatibilidades.
- E. A avaliação científica do conteúdo final da presente Norma foi efetuada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde.

Coordenação Executiva

A coordenação executiva da atual versão da presente Norma foi assegurada por Cristina Martins d'Arrábida.

Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas

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, a Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas tem como missão a validação científica do conteúdo das Normas Clínicas emitidas pela Direção-Geral da Saúde. Nesta Comissão, a representação do Departamento da Qualidade na Saúde é assegurada por Henrique Luz Rodrigues.

Siglas/Acrónimos

Sigla/Acrónimo	Designação
AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ADO	Antidiabéticos orais
AHRQ	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>

CADTHA	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
EASD	<i>European Association for the Study of Diabetes.</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HbA1c	Hemoglobina glicada ou A1c
iDDP4	Inibidor da DPP4
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
Met	Metformina
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SPD	Sociedade Portuguesa de Diabetes
SU	Sulfonilureia

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 White WB, Cannon CP, Heller SR et al. *Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes.* *N Engl J Med* 2013; 369:1327-35

- 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 glycemic 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. *Glycemic 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, Abaira 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 Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. *Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*. N Engl J Med 2013; 369:1317-26
- ³² 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
- 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, Ehtay 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, Shamoon 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 sulphonylurea 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 Egan AG1, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, Rosebraugh C. *Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment*. N Engl J Med. 2014 Feb 27;370(9):794-7.

ANEXO

Anexo I – Quadros

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

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

Antidiabéticos	Associação ADO <i>versus</i> metformina Valor da redução da HbA1c (diferença média, IC 95%)	Nível de Evidência
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