

Revista Portuguesa de **Cardiologia**

Portuguese Journal of **Cardiology**

www.revportcardiol.org



O QUE O CARDIOLOGISTA DEVE SABER SOBRE DIABETES: INVESTIR NO CAPITAL VASCULAR

Antidiabéticos orais. Como começar e combinar sem risco cardiovascular*

Rui Duarte

Médico Diabetologista da APDP, Lisboa, Portugal

PALAVRAS-CHAVE

Antidiabéticos orais;
Controlo metabólico;
Segurança
cardiovascular

Resumo A diabetes é, reconhecidamente, um importante factor de risco cardiovascular e a doença cárdio-cérebro vascular constitui a principal causa de mortalidade nas pessoas com diabetes. Estudos aleatorizados-controlados realizados na última década em diabéticos do tipo 2 não demonstraram uma relação clara entre controlo glicémico e redução de eventos e mortalidade cardiovascular e até sugerem que a redução da glicemia para níveis próximos do normal poderá ser prejudicial, pelo menos nalguns doentes, conduzindo a um aumento da mortalidade. Uma meta-análise mostrou que um dos fármacos mais promissores no tratamento da hiperglicemia na diabetes tipo 2, a rosiglitazona, aumenta o risco de eventos cardiovasculares isquémicos, tendo a sua utilização acabado por ser suspensa na Europa e drasticamente restringida na América. Em consequência, desde já alguns anos que qualquer nova terapêutica para tratar a hiperglicemia é obrigada a apresentar estudos pré-clínicos que demonstrem, para além de eficácia, a sua segurança cardiovascular, previamente à sua aprovação pelas entidades competentes. Por isso, a questão de como tratar a diabetes do tipo 2 com segurança cardiovascular é uma preocupação muito atual e relevante.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

KEYWORDS

Oral antidiabetic drugs;
Metabolic control;
Cardiovascular safety

Oral antidiabetic drugs. How to begin and combine without cardiovascular risk

Abstract Diabetes is recognized to be a major cardiovascular risk factor, and cardio-cerebrovascular disease is the main cause of death of diabetic patients. Over the past decade, randomized controlled trials in type 2 diabetes have failed to demonstrate a clear association between glycemic control and a reduction in cardiovascular events and mortality, and have actually suggested that reducing glycemia to near normal levels may be harmful in some patients, increasing overall mortality. A meta-analysis showed that one of the most promising drugs for the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetics, namely rosiglitazone, increases

* Texto baseado no artigo: Duarte R, Silva Nunes J, Medina JL; pelo Grupo de Trabalho para as Recomendações Nacionais do Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2. As Recentes Guidelines para o Tratamento da Diabetes Tipo 2 - Base para as Recomendações Nacionais da SPD. Revista Portuguesa de Diabetes. 2012;7:129-48.

Correio electrónico: ruisduarte@mail.telepac.pt

the incidence of ischemic cardiovascular events, and this led to the drug's suspension in Europe and drastically restricted its use in the US. Consequently, over the recent years, any new drug for the treatment of hyperglycemia is obliged to present pre-clinical studies that prove its cardiovascular safety, besides its efficacy, in order to receive approval by the regulatory authorities. Hence, the issue of how to treat type 2 diabetes in a cardiovascular safe manner is a current and very relevant concern.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A diabetes é, reconhecidamente, um importante factor de risco cardiovascular e a doença cárdio-cérebro vascular constitui a principal causa de mortalidade nas pessoas com diabetes.

Seria, portanto, lógico que a consequência de tratar bem a hiperglicemia fosse a correspondente diminuição de morbilidade e mortalidade cardiovascular.

Contudo, estudos aleatorizados-controlados realizados na última década em diabéticos do tipo 2 não conseguiram demonstrar uma relação clara entre controlo glicémico (avaliado através da redução da HbA1c) e redução de eventos e mortalidade cardiovascular. Pior, levantou-se mesmo a hipótese de que uma redução da glicemia para níveis próximos do normal poderia ser prejudicial, pelo menos nalguns doentes, conduzindo a um aumento da mortalidade.

Além disso, na sequência de uma meta-análise conduzida por Nissen, um dos fármacos mais promissores no tratamento da hiperglicemia na diabetes tipo 2, a rosiglitazona, pareceu aumentar o risco de eventos cardiovasculares isquémicos, tendo a sua utilização acabado por ser suspensa na Europa e drasticamente restringida na América.

Em consequência, desde já alguns anos que qualquer nova terapêutica para tratar a hiperglicemia é obrigada a apresentar estudos pré-clínicos que demonstrem, para além de eficácia, a sua segurança cardiovascular, previamente à sua aprovação pelas entidades competentes (FDA e EMA).

Por isso, a questão de como tratar a diabetes do tipo 2 com segurança cardiovascular é uma preocupação muito actual e relevante.

Objectivos clínicos

O tratamento da hiperglicemia na diabetes deve ter como objectivo primeiro o controlo da sintomatologia associada à hiperglicemia (a clássica tríade de polis: poliúria, polidipsia, polifagia) acompanhada do risco de desidratação. Contudo, esta sintomatologia é rara na diabetes tipo 2 e só ocorre habitualmente com níveis extremamente elevados de hiperglicemia, acima do limiar renal e consequente glicosúria.

É, no entanto, o tratamento da hiperglicemia crónica que constitui o objectivo central na redução da morbilidade e mortalidade associadas à diabetes.

Perante a história natural conhecida da doença devem-se estabelecer os seguintes objectivos:

- *Redução das complicações microvasculares* (retinopatia e nefropatia diabéticas). Para a diminuição destas complicações

características da diabetes, o controlo gluco-metabólico (avaliado pela HbA1c) é essencial pois existe uma relação direta entre os níveis de glicemia e o risco de desenvolver microangiopatia.

- *Redução das complicações macrovasculares* (doença aterosclerótica). A importância do controlo gluco-metabólico é, aqui, mais controversa. Embora existam dados epidemiológicos que associam os níveis de glicemia ao risco de desenvolver macroangiopatia, as intervenções ao nível da terapêutica anti-diabética têm tido resultados controversos. O controlo dos factores de risco CV clássicos (lípidos, TA, tabaco) é fundamental.

Deve-se entender, assim, que o valor da HbA1c deve ser encarado como um objectivo intermédio e não um objectivo final em si próprio¹.

Controlo metabólico

Está já consagrado que o risco de complicações micro e, de modo menos evidente, macro vasculares se encontra relacionado com a glicemia, conforme avaliado com base nas determinações da HbA1c e, assim, esta situação continua a ser um dos principais focos da terapêutica. A realização de estudos clínicos aleatorizados e prospetivos documentaram as reduções das taxas de complicações microvasculares nos doentes com diabetes tipo 2 tratados para alvos glicémicos mais reduzidos^{1,2}.

Os níveis ideais de glicose no sangue e da A1c como índice de glicemia crónica na diabetes tipo 2 não foram sistematicamente estudados, embora no UKPDS se tenham procurado atingir valores de glicemia da ordem dos não diabéticos^{3,4}. Todavia, em nenhum destes estudos, se conseguiu manter os níveis de A1c na faixa dos não diabéticos, tendo-se atingido ao longo do tempo níveis médios de 7%; valor superior ao da média em não diabéticos (o limite superior da A1c usada no DCCT foi de 6,1%). Mas, nos grupos em tratamento intensivo o número e gravidade das hipoglicemias foi substancialmente superior.

Destes estudos concluiu-se que, idealmente, a A1c deve ser tão próxima do normal quanto possível sem que tal implique um risco muito elevado de hipoglicemias graves^{1,5}.

O objectivo glicémico proposto pela ADA, baseado na praticabilidade e na redução projetada de complicações a longo prazo, é um valor de A1c < 7% ressalvando-se, todavia que, individualmente, a A1c deve ser o mais próxima possível do normal (< 6%) sem risco de hipoglicemia significativa⁶.

Um óptimo controlo glicémico não pode ser obtido sem uma abordagem adequada, quer da glicemia em jejum, quer da glicemia pós-prandial.

Em relação à importância da glicemia pós-prandial, sabe-se que existe uma forte correlação epidemiológica entre a glicemia pós-prandial e o risco cardiovascular e uma relação causal com o stress oxidativo, inflamação e disfunção endotelial^{7,8}. A IDF e a maioria das organizações internacionais definem como normal tolerância à glicose, níveis de glicemia pós-prandial inferiores a 140 mg/dl, 2 horas após sobrecarga oral com 75 g de glicose.

Mais recentemente, estudos de intervenção em diabéticos do tipo 2 com risco elevado para eventos cardiovasculares, e que compararam os benefícios da terapêutica intensiva versus terapêutica convencional, revelaram resultados controversos e sugeriram, inclusivamente, a necessidade de individualizar os objectivos metabólicos^{9,10}.

Com efeito, os resultados do estudo ACCORD demonstraram um aumento da mortalidade no grupo sob controlo intensivo. Estes resultados vieram abalar os alicerces do conceito aceite, pelo menos na generalidade, de que quanto mais baixo melhor, em termos de controlo glicémico. Quase coincidentes com os resultados deste estudo foram os resultados do ADVANCE e do VADT. Em 2008, em três estudos clínicos de duração mais curta (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes [ACCORD]*¹¹, *Action in diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamcron Modified-Release Controlled Evaluation [ADVANCE]*¹², *Veterans Affairs Diabetes Trial [VADT]*¹³) foram referidos efeitos de dois níveis de controlo glicémico sobre os objectivos finais cardiovasculares em indivíduos de meia-idade e mais idosos, com diabetes tipo 2 diagnosticada e em risco elevado de acidentes cardiovasculares. No ACCORD e no VADT procurou-se obter uma HbA1c < 6,0%, utilizando combinações complexas de antidiabéticos orais e insulina. No ADVANCE, o objectivo era obter uma HbA1c < 6,5%, utilizando uma abordagem menos intensiva fundamentada na sulfonilureia: gliclazida. Nenhum dos estudos demonstrou uma redução estatisticamente significativa dos objectivos finais cardiovasculares primários combinados.

Na realidade, observou-se um aumento de 22% da mortalidade total no ACCORD com a terapêutica intensiva, principalmente devido à mortalidade cardiovascular. Tem sido difícil encontrar uma explicação para esta ocorrência embora as taxas de hipoglicemia se revelassem três vezes mais elevadas com o tratamento intensivo. Continua por esclarecer, contudo, se a hipoglicemia foi responsável pelos resultados adversos, ou se outros factores, nomeadamente os ganhos ponderais mais elevados ou a maior complexidade da terapêutica, também contribuíram. Foram igualmente demonstradas pequenas melhorias de alguns objectivos finais microvasculares.

Por último, uma meta-análise dos resultados finais cardiovasculares nestes ensaios sugere que reduções da HbA1c de aproximadamente 1% poderão apresentar-se associadas a uma redução de 15% do risco relativo de enfarte do miocárdio não fatal, embora não exerçam benefícios sobre o AVC ou sobre a mortalidade por todas as causas¹⁴.

Em conclusão: não se deve procurar atingir uma HbA1c de 6,5 ou de 7% de modo generalizado, porque o risco da terapêutica em alguns doentes ultrapassa os benefícios do bom controlo metabólico, nomeadamente, nos idosos, com patologia cardiovascular estabelecida ou com outras comorbilidades.

Recomendações

A apreciação global dos estudos já referidos, conduz à conclusão de que a melhoria do controlo metabólico está associada a menos complicações microvasculares, mas que a agressividade da abordagem terapêutica deverá ter em conta as várias condicionantes particulares de cada pessoa com diabetes.

Nestes estudos clínicos foi sugerido que os doentes sem DCV declarada, com menor duração da doença e com uma HbA1c basal menor obteriam maior benefício com as estratégias terapêuticas mais intensivas.

Recentemente (2012) foi publicada a Declaração de Posição (*Position Statement*) para o tratamento da diabetes tipo 2, elaborada e discutida por peritos da ADA (*American Diabetes Association*) e da EASD (*European Association for the Study of Diabetes*)¹⁵. A SPD (Sociedade Portuguesa de Diabetologia) adaptou esta Declaração para as suas Recomendações Nacionais para o tratamento da hiperglicemia na diabetes tipo 2¹. A publicação desta posição resulta de quase dois anos de reflexão sobre o tratamento deste tipo de diabetes, a mais prevalente, e estão centradas na pessoa com diabetes. Foram discutidas e avaliadas por vários especialistas de muitos países e continentes, com a preocupação de criar um plano para reduzir o estado glicémico inadequado, bem como de fornecer um plano de tratamento consistente, que sirva o propósito de orientar profissionais não familiarizados com a diabetes, isto é, não especialistas, demonstrando grande exemplo de solidariedade científica de cada uma das instituições. Os conceitos transmitidos visaram enaltecendo alguns pontos tais como:

- A preocupação principal é dirigida a «como tratar».
- Visam a individualização do tratamento sem deixar de atender aos alvos a atingir e à existência de multimorbilidades.
- A alimentação e a actividade física devem ser adequadamente continuadas como parte importante do tratamento, bem como a educação terapêutica e a importância da pessoa com diabetes como parceiro efectivo.
- Delegam ao clínico a tarefa de conhecer bem os fármacos, como usá-los individualmente ou em combinação.

Esta posição da ADA/EASD reforça a necessidade de intensificar a terapêutica, caso os objectivos metabólicos (individualizados para cada doente) não sejam alcançados. Os objectivos metabólicos e a terapêutica devem ser adequados a uma série de circunstâncias: idade do doente, tempo de duração da doença, existência ou não de complicações (cardiovasculares, risco de hipoglicemias) e aspectos económicos (Fig. 1)¹⁶.

Terapêutica

À luz das recomendações da ADA/EASD, qualquer terapêutica farmacológica deve ser precedida da modificação do estilo de vida: alimentação saudável, controlo de peso e actividade física. A correcção do estilo de vida deve ser promovida ao longo de toda a evolução da doença assim como a educação da pessoa com diabetes. Particular atenção na decisão clínica deve ser dada aos

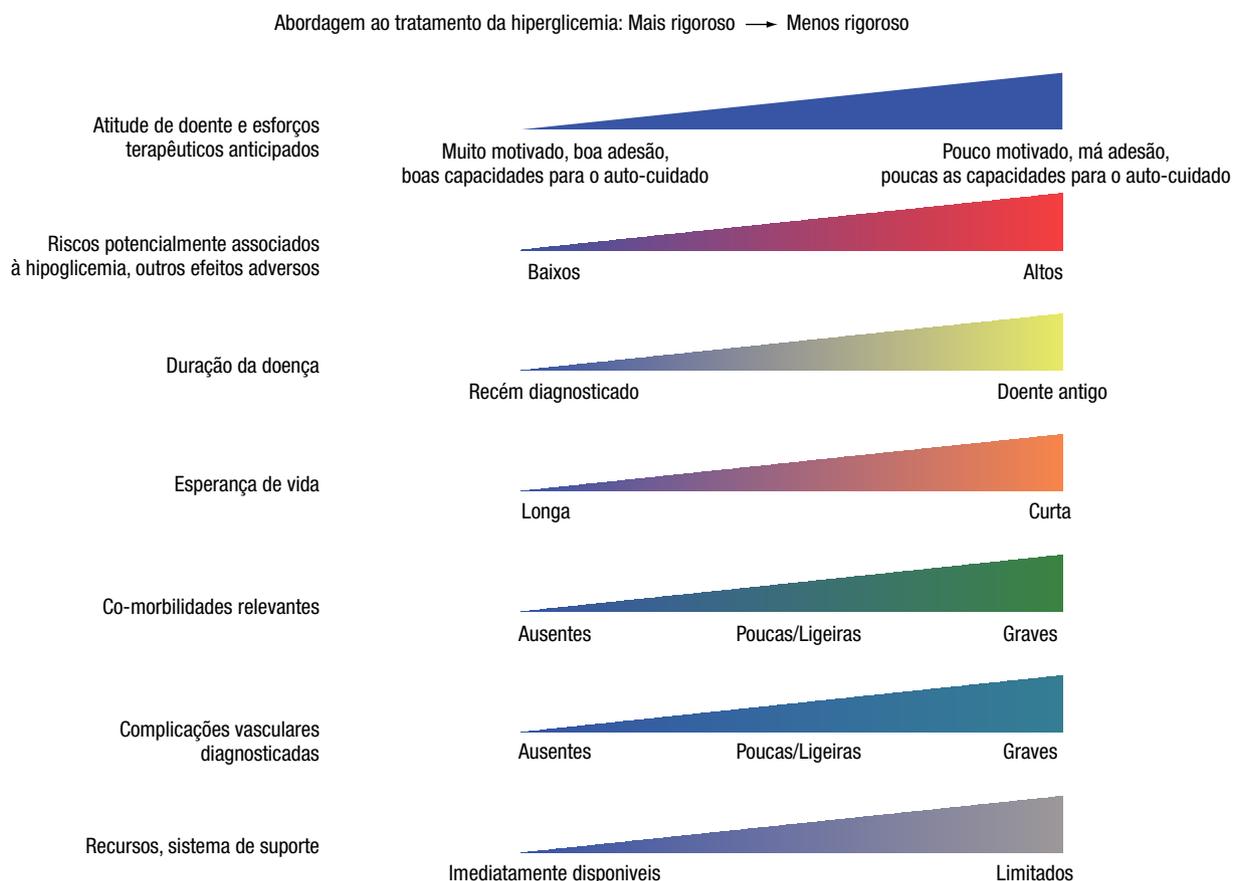


Figura 1 Representação gráfica dos elementos necessários à tomada de decisão usados para determinar os esforços apropriados para atingir alvos glicémicos. As zonas de maior preocupação relativamente a domínios específicos encontram-se representadas pela posição na rampa. Consequentemente, as características/problemas com tendência para a esquerda justificam esforços mais rigorosos para reduzir a HbA1c, enquanto as da direita são compatíveis com esforços menos rigorosos. Sempre que possível, estas decisões deverão ser tomadas em conjunto com o doente, refletindo assim as suas preferências, necessidades e valores. Esta «escala» não foi desenvolvida para uma aplicação rígida mas sim como um guia generalizado para ajudar às decisões clínicas. Adaptado, com autorização, de Ismail-Beigi et al¹⁶.

idosos, pessoas com multimorbilidades, nomeadamente com doença cardiovascular e/ou doença renal crónica e aos obesos.

Na diabetes tipo 2 (atendendo ao perfil diversificado dos doentes) não é possível estabelecer recomendações com base em normas técnico-administrativas e algoritmos rígidos^{1,15}.

Está preconizado que, na esmagadora maioria dos casos, a metformina deve ser administrada *ab initio*. Este é, aliás, um consenso generalizado em todas as diretrizes. Nas situações de intolerância ou contra-indicação à metformina, devem equacionar-se outras alternativas terapêuticas¹⁵.

Em segunda linha e em associação com a metformina temos as sulfonilureias, as glitazonas, os inibidores DPP-4, os agonistas do recetor GLP-1 e a insulina basal. Dispomos de várias possibilidades terapêuticas, sendo que a preferência farmacológica obedece a critérios de eficácia, segurança, risco de hipoglicemias, efeitos colaterais do tratamento, ganho de peso e custos. Estes parâmetros influenciam a escolha do segundo agente, após a administração da

metformina, a qual deve obedecer a algumas características farmacológicas e ao tipo de doente.

Se não se atingirem os objectivos poder-se-á fazer uma associação tripla, entre estes fármacos e até doses múltiplas diárias de insulina.

Na realidade, não é possível criar recomendações verdadeiramente consensuais sobre as opções de tratamento após a metformina em monoterapia. Esta declaração de posição não estabelece uma ordem de prescrição, devido à falta de evidência científica de estudos comparativos que demonstrem, de modo claro, a eficácia de um antidiabético oral em detrimento de outro visto que existem muito poucos ensaios clínicos com comparações *head-to-head* entre fármacos, sendo que a maioria dos estudos assentam em demonstrações de não-inferioridade. Múltiplos estudos clínicos randomizados não encontraram evidências suficientes que favoreçam um fármaco em relação a outro para adicionar à metformina¹⁷. Meta-análises e revisões sistemáticas de estudos randomizados revelam que os inibidores da DPP-4 só são inferiores em

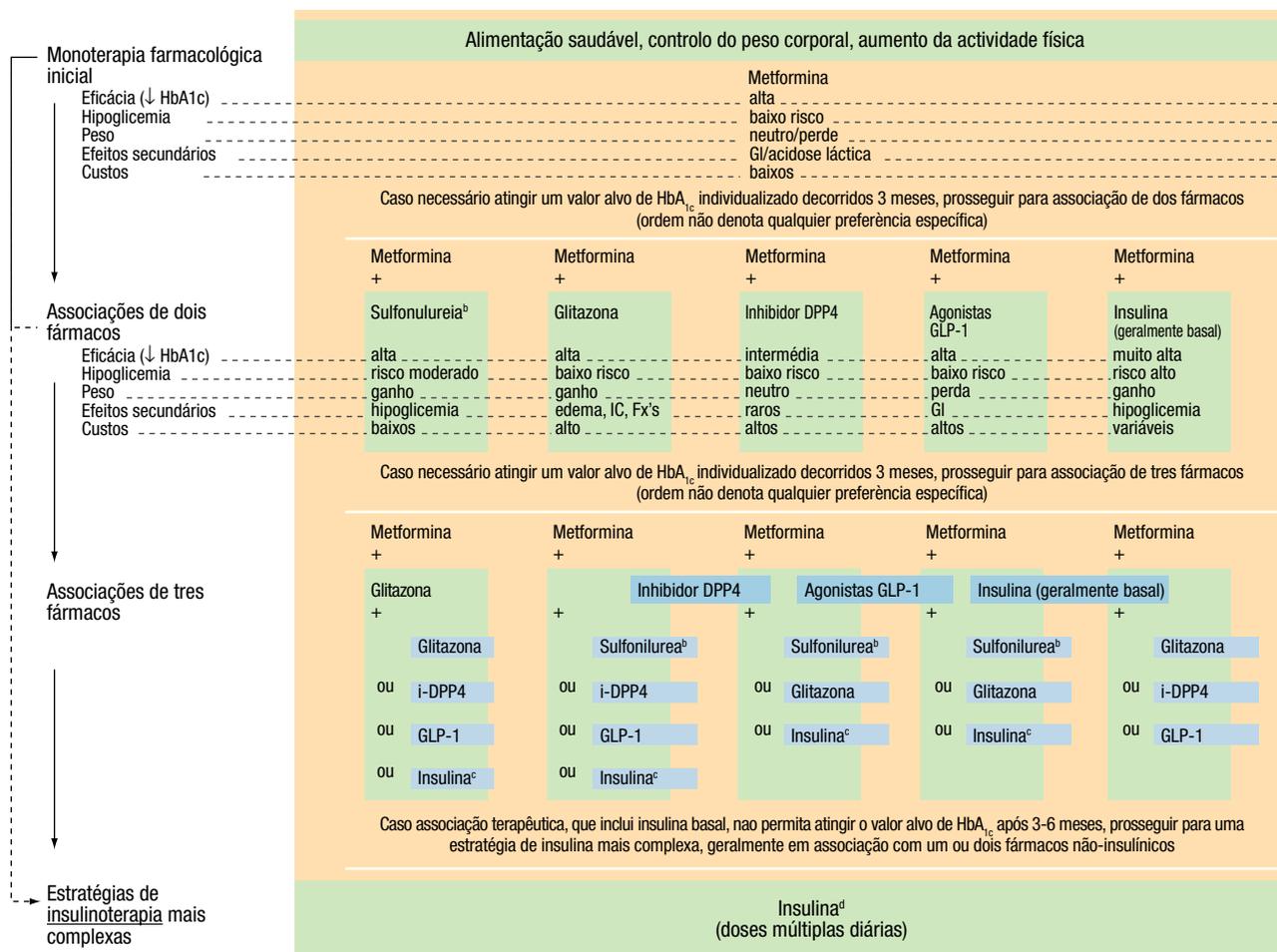


Figura 2 Terapêutica anti-hiperglicémica na diabetes tipo 2: recomendações gerais.

eficácia à metformina, quando em monoterapia e aos agonistas GLP-1, quando comparados em terapêutica dupla com metformina^{18,19}.

Contudo, as diferentes classes têm eficácia variável na redução da glicemia (Fig. 2) e diferentes mecanismos de acção. Podem ser exemplos as alterações do IMC e a redução da gordura abdominal, a resistência à insulina ou a capacidade secretora de insulina.

Para além dos efeitos variáveis no controlo da glicemia, consideram-se também importantes os efeitos específicos de cada terapêutica nos factores clássicos de risco cardiovascular, nomeadamente hipertensão e dislipidemia. Adicionalmente devem ainda ser avaliados os efeitos de intervenções que possam beneficiar ou deteriorar o controlo glicémico a longo prazo.

Estas recomendações, que se destinam, sobretudo, a não especialistas na área da diabetes, são acompanhadas de um resumo sintético e claro das indicações de cada fármaco, seus efeitos e benefícios.

As sulfonilureias não devem ser a segunda opção terapêutica num doente idoso, com maior vulnerabilidade às hipoglicemias ou com patologia cardiovascular, atendendo ao eventual risco de morte.

Os inibidores da DPP-4, com disponibilização mais recente nas opções terapêuticas, apesar de terem a desvantagem económica, são uma opção mais confortável a introduzir em determinados grupos de doentes onde a vulnerabilidade à hipoglicemia ou o excesso de peso constituem factores adicionais a ponderar para além do controlo da hiperglicemia. As glitazonas são uma alternativa dirigida a um grupo mais restrito de doentes, de acordo com o seu *ratio* risco/benefício.

Cerca de 80% das pessoas com diabetes ou têm pré-obesidade ou são obesas. A prática comum favorece a metformina por causa da perda de peso ou da neutralidade sobre o peso, como acontece com os inibidores DPP-4. Os agonistas do receptor do GLP-1 (liraglutido e exenatido) estão associados a perda de peso, que em alguns doentes pode ser substancial. Assim, dentro das escolhas terapêuticas, o algoritmo da ADA/EASD inclui os análogos dos receptores do GLP-1, uma classe de fármacos que, lamentavelmente, tarda em estar disponível em Portugal. Estes fármacos têm indicação para doentes com diabetes do tipo 2, com obesidade, sendo, nestes casos, uma opção custo/efectiva em comparação às insulinas de nova geração, particularmente, em pessoas diabéticas com

IMC ≥ 30 kg/m² e que não responderam a outras iniciativas farmacológicas.

Também a acarbose e as glinidas são referidas como opções possíveis em determinadas situações, embora não estejam incluídos no algoritmo.

A escolha dos agentes anti-hiperglicémicos baseia-se na eficácia, segurança, risco de hipoglicemias, efeitos colaterais do tratamento, ganho de peso e custo.

De entre os efeitos extra-glicémicos, realça-se a importância de uma possível acção benéfica em parâmetros bioquímicos e biológicos que possam resultar na redução de eventos cardiovasculares e, se possível, num efeito protector ou mesmo restaurador da função da célula beta, conduzindo a uma modificação da história natural da diabetes tipo 2 que habitualmente ocorre com o esgotamento progressivo da capacidade funcional da insulino-secreção pancreática e uma deterioração progressiva do controlo glicémico, tal como ficou bem evidente no Estudo UKPDS²⁰ (Tabela 1).

Doença coronária

Dada a frequência com que os doentes com diabetes tipo 2 desenvolvem aterosclerose, considera-se importante a optimização de estratégias de tratamento dos doentes já diagnosticados, ou em alto risco de desenvolver doença das artérias coronárias (DAC). Uma vez que a hipoglicemia pode exacerbar a isquemia do miocárdio, e causar disritmias²¹, os medicamentos que podem predispor os doentes para este efeito adverso devem ser, se possível, evitados.

Contudo, caso seja necessário atingir os níveis alvo glicémicos, os doentes deverão ser instruídos sobre a forma de minimizar os riscos.

O UKPDS comparou três classes de fármacos (sulfonilureia, metformina, insulina), não tendo sido capaz de demonstrar uma clara superioridade de qualquer um dos fármacos relativamente a complicações, com a possível excepção da metformina nos doentes obesos em que se conseguiu a redução dos eventos cardiovasculares^{3,4}. No entanto, nos doentes tratados com metformina ocorreu um número substancialmente menor de enfartes do miocárdio, bem como mortalidade relacionada com a diabetes e por todas as causas, apesar de apresentarem uma HbA1c média apenas 0,6% inferior à observada no grupo submetido ao regime de tratamento convencional. O *seguimento* de 10 anos do UKPDS demonstrou que o benefício relativo de pertencer ao grupo com o regime de tratamento intensivo foi mantido ao longo de uma década, dando origem à emergência de benefícios estatisticamente significativos nos objectivos finais de doença cardiovascular (DCV) e mortalidade total, nos doentes inicialmente distribuídos pela sulfonilureia/insulina. Além disso persistiram os benefícios sobre a DCV com metformina, apesar de os níveis médios de HbA1c entre grupos terem convergido logo após a conclusão do componente aleatorizado do ensaio²².

A *metformina* pode, assim, ter alguns benefícios cardiovasculares e deverá ser um fármaco útil no contexto da DAC.

As *sulfonilureias*, tendo em vista os possíveis efeitos sobre os canais de potássio a nível do coração, têm sido consideradas como podendo agravar a isquemia do miocárdio através de mecanismos que pré-determinam a ocorrência

de isquemia; não foi no entanto ainda comprovada a verdadeira relevância clínica deste pressuposto²³.

A *gliclazida* parece ser a sulfonilureia mais segura com base nos resultados do estudo ADVANCE¹².

As tiazolidinedionas (glitazonas) melhoram a sensibilidade à insulina no músculo esquelético e tecido adiposo e reduzem a produção hepática de glicose. Estes medicamentos não aumentam o risco de hipoglicemia e podem apresentar uma eficácia mais duradoura que as sulfonilureias e a metformina²⁴. A *pioglitazona* exerceu aparentemente um benefício modesto sobre os eventos cardiovasculares, como resultado secundário num ensaio de grande dimensão que envolveu doentes com patologias macrovasculares²⁵. Outro agente desta classe, a *rosiglitazona*, viu a sua comercialização suspensa devido a preocupações sobre o aumento do risco de enfarte do miocárdio²⁶. A *pioglitazona* foi recentemente associada a um possível aumento do risco de carcinoma da bexiga²⁷. Os efeitos secundários reconhecidos das glitazonas incluem ganho ponderal, retenção de líquidos que pode provocar edema e/ou insuficiência cardíaca nos indivíduos predispostos e aumento do risco de fracturas ósseas¹.

Incretinas. Todos os ensaios clínicos com os atuais agentes medicamentosos destas duas classes revelaram segurança cardiovascular. Em relatórios muito preliminares, a terapêutica com agonistas dos receptores do GLP-1 e com inibidores da DPP-4 tem-se apresentado associada a melhorias de factores de risco e do próprio risco cardiovascular; não existem contudo dados de longo prazo relacionados com os resultados clínicos^{17,28}.

Insuficiência cardíaca

Com uma população envelhecida e as recentes reduções da mortalidade após enfarte do miocárdio, o doente diabético com insuficiência cardíaca progressiva constitui um cenário cada vez mais comum. Esta população apresenta desafios únicos, decorrentes da sua polimedicação, hospitalizações frequentes e contraindicações para vários agentes. As glitazonas devem ser evitadas²⁹. A metformina, previamente contraindicada na insuficiência cardíaca pode ser agora utilizada caso a disfunção ventricular não seja grave, se o perfil cardiovascular do doente é estável e se a função renal é normal³⁰. Conforme mencionado, os efeitos cardiovasculares das terapêuticas baseadas nas incretinas, incluindo os efeitos sobre a função ventricular, estão presentemente a ser investigados³¹.

Resumo. Diabetes e doença coronária

Neste contexto a hipoglicemia deve ser particularmente evitada, dado que pode exacerbar a isquemia miocárdica e causar disritmias. Todos os fármacos que possam causar hipoglicemia devem ser evitados se possível, ou no caso de serem utilizados deve-se instruir os doentes sobre os riscos e a forma de os minimizar. Em conclusão:

1.^a opção: A metformina em monoterapia (no estudo UKPDS demonstrou benefícios cardiovasculares).

Tabela 1 Propriedades dos agentes antidiabéticos presentemente disponíveis que poderão orientar as escolhas terapêuticas em doentes específicos com diabetes *mellitus* tipo 2

Classe	Composto(s)	Mecanismo celular	Ações fisiológicas primárias	Vantagens	Desvantagens	Custos
Biguanidas	- Metformina	Activa a AMP-cinase	- ↓ produção hepática de glicose	- Ampla experiência - Sem ganho ponderal - Sem hipoglicemia - Provavelmente ↓ eventos CV (UKPDS)	- Efeitos secundários: gastrointestinais (diarreia, cólicas abdominais) - Risco de acidose láctica (raro) - Défice de Vitamina B12 - Contraindicações: IRC, acidose, hipoxia, desidratação, falência de órgão	Reduzidos Genéricos disponíveis
Sulfonilureias	2. ^a geração - Glibenclamida/ gliburida - Glipizida - Gliclazida - Glimpirida	Encerram os canais de K_{ATP} nas membranas plasmáticas das células β	- ↑ secreção de insulina	- Ampla experiência - ↓ risco microvascular (UKPDS)	- Hipoglicemia - Ganho ponderal - Diminui o précondicionamento isquémico do miocárdio (?) - Durabilidade do efeito reduzida	Reduzidos Genéricos disponíveis
Meglitinidas (glinidas)	- Nateglinida	Encerra os canais de K_{ATP} nas membranas plasmáticas das células β	- ↑ secreção de insulina	- ↓ picos pósprandiais da glicose - Flexibilidade da dosagem	- Hipoglicemia - Ganho ponderal - Diminui o précondicionamento isquémico do miocárdio? - Necessidade de regime posológico frequente	Elevados
Tiazolidinedionas (glitazonas)	- Pioglitazona	Activa o fator de transcrição nuclear PPAR- γ	- ↑ sensibilidade da insulina	- Sem hipoglicemia - Durabilidade do efeito - ↑ cHDL - ↓ triglicéridos - ↓ Eventos CV (ProACTIVE)	- Ganho ponderal - Edema/ insuficiência cardíaca - Fraturas ósseas - ↑ carcinoma da bexiga (?)	Variáveis Genéricos disponíveis
Inibidores das α -glucosidases intestinais	- Acarbose	Inibe as α -glucosidases intestinais	- Retarda a digestão/ absorção intestinal dos hidratos de carbono	- Sem hipoglicemia - ↓ picos pósprandiais da glicose - ↓ eventos CV (?) (STOP-NIDDM) - Não-sistémico	- De eficácia geralmente modesta sobre a HbA1c - Efeitos secundários gastrointestinais (flatulência, diarreia) - Esquema de administração frequente	Variáveis Genéricos disponíveis

Continua na próxima página

Tabela 1 Propriedades dos agentes antidiabéticos presentemente disponíveis que poderão orientar as escolhas terapêuticas em doentes específicos com diabetes *mellitus* tipo 2 (continuação)

Classe	Composto(s)	Mecanismo celular	Ações fisiológicas primárias	Vantagens	Desvantagens	Custos
Inibidores da DPP-4	- Sitagliptina - Vildagliptina - Saxagliptina - Linagliptina ^a	Inibem a atividade da DPP-4, aumentando as concentrações pósprandiais das incretinas ativas (GLP-1, GIP)	- ↑ secreção da insulina (dependente da glicose) - ↓ secreção de glucagon (dependente da glicose)	- Sem hipoglicemia - Bem tolerado	- De eficácia geralmente moderada sobre a HbA1c - Urticária/angioedema (raros) - Pancreatite (?)	Elevados
Agonistas dos recetores da GLP-1 ^a	- Exenatido - Exenatido de libertação prolongada - Liraglutido	Activam os recetores da GLP-1	- ↑ secreção da insulina (dependente da glicose) - ↓ secreção de glucagon (dependente da glicose) - Atrasa o esvaziamento gástrico - ↑ saciedade	- Sem hipoglicemia - Redução de peso - Potencial para melhoria da massa/função das células β (?) - Ações protectoras a nível cardiovascular (?)	- Efeitos secundários gastrointestinais (náuseas/vómitos) - Pancreatite aguda (?) - Hiperplasia das células C/carcinoma medular da tiróide em animais - Injetável - Requer formação	Elevados
Insulinas	- Humana: regular, isofânica ou NPH - Análogos: lispro, aspártica, glulisina, glargina, detemir - Prémisturada (diversos tipos)	Activam os recetores da insulina	- ↑ utilização da glicose - ↓ produção hepática da glicose	- Universalmente eficaz - Eficácia teoricamente ilimitada - ↓ risco microvascular (UKPDS)	- Hipoglicemia - Ganho ponderal - Efeitos mitogénicos (?) - Injetável - Requer formação - «Estigma» (para os doentes)	Variáveis ^b

cHDL: colesterol das HDL; CV: cardiovascular; DPP-4: dipeptidil peptidase 4; GIP: péptido insulínico dependente da glicose; GLP-1: péptido 1 glucagon-like; IRC: insuficiência renal crónica; PPAR: receptor activado pelo proliferador dos peroxissomas; ProACTIVE: *Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events*; STOP-NIDDM: *Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*; UKPDS: *UK Prospective Diabetes Study*.

^aA aguardar aprovação (preço) do Infarmed.

^bDepende do tipo (análogos ou insulina humana) e dosagem.

2.ª opção:

- Em estudos preliminares as terapêuticas baseadas nas incretinas (agonistas GLP-1, inibidores DPP-4) demonstraram segurança cardiovascular e parecem associar-se a diminuição do risco cardiovascular/melhoria dos factores de risco cardiovascular. Aguardam-se resultados de estudos prospectivos a longo prazo, em curso, que confirmem esta redução.
- A pioglitazona, demonstrou algum benefício sobre os eventos cardiovasculares, como resultado secundário num ensaio de grande dimensão que envolveu doentes com patologias macrovasculares, pelo que é uma opção

a considerar, tendo em conta as suas contra-indicações, nomeadamente a insuficiência cardíaca.

- Algumas sulfonilureias podem agravar a isquemia do miocárdio através da sua acção sobre os canais de potássio a nível do coração e parecem associar-se a maior risco cardiovascular e mortalidade devendo por isso ser preferidas a gliclazida (que demonstrou ser relativamente segura no estudo ADVANCE) ou a glimepirida (mais selectiva para os receptores pancreáticos). Evitar a glibenclamida.
- A acarbose (que retarda a absorção intestinal dos hidratos de carbono) e a nateglinida (secretagogo de acção rápida e curta que pode ser utilizado como

Tabela 2 Estudos de resultados cardiovasculares (CV) em pacientes com diabetes tipo 2 (DT2)

Estudo	Descrição	Tamanho	Data de início
Estudo avaliando os resultados CV com sitagliptina (TECOS)	Aleatorizado, controlado por placebo; avaliação de resultados CV após tratamento com sitagliptina em pacientes com DT2 e controle glicêmico inadequado	14.000	Dezembro de 2008
Estudo avaliando os resultados CV de alogliptina em indivíduos com DT2 e SCA (EXAMINE)	Multicêntrico, aleatorizado, duplo-cego, controlado por placebo; avaliação de resultados CV após tratamento com alogliptina além de SC em indivíduos com DT2 e SCA	6.000	Setembro de 2009
Avaliação de saxagliptina de resultados vasculares registrados em pacientes com DM (SAVOR TIMI-53)	Multicêntrico, aleatorizado, duplo-cego, controlado por placebo, fase IV; avaliação da saxagliptina na incidência de morte CV, IAM ou AVC isquêmico em pacientes com DT2	16.500	Abril de 2010
Estudo do exenatide de teste para reduzir eventos CV (EXSCEL)	Aleatorizado, controlado por placebo; avaliação de resultados CV após tratamento com exenatide dose semanal em pacientes com DT2	12.000	Junho de 2010
Avaliação de resultados CV em pacientes com DT2 após SCA durante tratamento com AVE0010 (lixisenatide) (ELIXA)	Aleatorizado, duplo-cego, controlado por placebo, grupo paralelo, multicêntrico; avaliação de resultados CV durante tratamento com lixisenatide em pacientes com DT2 após SCA	6.000	Junho de 2010
Efeito do liraglutide e ação no diabetes: avaliação de resultados CV. Uma avaliação de longo prazo (LEADER)	Longo prazo, multicêntrico, internacional, aleatorizado, duplo-cego, controlado por placebo, determinação dos efeitos do liraglutide em eventos CV	9.000	Novembro de 2010

AVC: acidente vascular cerebral; DM: diabetes *mellitus*; IAM: infarto agudo de miocárdio; SCA: síndromes coronárias agudas. Plutzky J. *Circulation*. 2011;124:2285-9.

substituto das sulfonilureias) são opções possíveis em determinadas situações (hiperglicemia pós-prandial com HbA1c pouco elevada). A acarbose tem sido referida como podendo ter um efeito favorável na redução de eventos cardiovasculares (STOP NIDDM)³².

Conflito de interesses

O autor declara não haver conflito de interesses.

Bibliografia

- Duarte R, Silva Nunes J, Medina JL; pelo Grupo de Trabalho para as Recomendações Nacionais do Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2. As Recentes Guidelines para o Tratamento da Diabetes Tipo 2 - Base para as Recomendações Nacionais da SPD. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2012;7:129-48.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.
- Turner RC, Holman RR, Cull CA, et al. 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*. *Lancet*. 1998;352:837-53.
- Turner RC, Holman RR, Cull CA, et al. 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.
- Bergenstal RM, Bailey CJ, Kendall DM. Type 2 diabetes: assessing the relative risks and benefits of glucose-lowering medications. *Am J Med*. 2010;123:e9-18.
- ADA. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 1:S11-61.
- Recomendações da “International Diabetes Federation” (IDF) para o Tratamento da Hiperglicemia Pós-prandial. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2007;2 Suppl:21-36.
- DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*. 2001;161:397-405.
- Matthews DR, Tsapas A. Four decades of uncertainty: landmark trials in glycaemic control and cardiovascular outcome in type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5:216-8.
- Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycaemic 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 scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2009;32:187-92.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al; 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.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al; VADT Investigators. Glucose control and vascular complication in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-39.

14. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:2288-98.
15. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB. 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). *Diabetes Care*. 2012;35:1364-79. *Diabetologia*. 2012;55:1577-96.
16. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, et al. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med*. 2011;154:554-9.
17. Bennett 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.
18. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2007;147:386-99.
19. Peters A. Incretin-based therapies: review of current clinical trial data. *Am J Med*. 2010;123:S28-37.
20. Turner RC, Cull CA, Frighi V. 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. *JAMA*. 1999;281:2005-12.
21. Nordin C. The case for hypoglycaemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabetologia*. 2010;53:1552-61.
22. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
23. Riveline JP, Danchin N, Ledru F, et al. Sulfonylureas and cardiovascular effects: from experimental data to clinical use. Available data in humans and clinical applications. *Diabetes Metab*. 2003;29:207-222.
24. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355:2427-44.
25. 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.
26. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. 2010;170:1191-201.
27. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. 2011;34:916-22.
28. Peters A. Incretin-based therapies: review of current clinical trial data. *Am J Med*. 2010;123:S28-37.
29. Lago RM, Singh PP, Nesto RW, et al. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Lancet*. 2007;370:1129-36.
30. Tahrani AA, Varughese GI, Scarpello JH, et al. Metformin, heart failure, and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated? *BMJ*. 2007;335:508-12.
31. Inzucchi SE, McGuire DK. New drugs for the treatment of diabetes: part II: incretin-based therapy and beyond. *Circulation*. 2008;117:574-84.
32. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003;290:486-94.