

RECOMENDAÇÕES PARA A TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA HIPERGLICEMIA NA DIABETES MELLITUS TIPO 2 – atualização 2019

As Recomendações do presente Boletim visam atualizar as Recomendações do Boletim Terapêutico nº3 de 2013. A evidência que surgiu publicada desde 2013 justifica uma revisão dessas Recomendações. Este Boletim procura integrar a melhor evidência disponível, fundamentada em ensaios clínicos com variáveis macrovasculares ou microvasculares pré-especificadas. Deve, contudo, referir-se que os ensaios clínicos não são encerrados em si a capacidade de orientar o tratamento de todos os doentes de forma individual, pelo que a decisão final quanto à escolha terapêutica deve ser partilhada com o doente. Em doentes estabilizados do ponto de vista metabólico, a ponderação de substituição terapêutica não deve constituir prioridade.

Tratamento de primeira linha

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

R2 – A metformina em monoterapia é recomendada para a primeira linha da terapêutica oral da diabetes mellitus tipo 2 associada às medidas não farmacológicas (regime alimentar + atividade física).

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

R4 – No caso de intolerância documentada à metformina, e impeditiva da sua utilização, a opção pode ser escolhida entre as seguintes classes: inibidor da alfa glicosidase, inibidor da DPP-4, inibidor da SGLT-2, sulfonilureia (SU).

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

R6 – No caso de início inaugural da diabetes com HbA1C \geq 9%, mas \leq 10% equacionar início com 2 agentes antidiabéticos, um deles a metformina e, eventualmente, insulina basal. Nesta última hipótese, após a compensação metabólica, retirar a insulina, e se necessário, adicionar outro antidiabético não insulínico.

R7 – No caso de início inaugural da diabetes com HbA1c $>$ 10%, ou com hiperglicemia marcadamente sintomática (incluindo quadro de catabolismo com perda de peso e cetonúria) e/ou com glicemias elevadas (300-350 mg/dl), iniciar terapêutica com insulina em regimes combinados) (insulina pré mistura

CORPO REDATORIAL:

António Faria Vaz (Coordenador), António Lourenço, Cristina Meireles, Daniel Caldeira, Fátima Cimadeira, João Costa, Mara Guerreiro, Nadine Ribeiro

RECOMENDAÇÕES PARA A TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA HIPERGLICEMIA NA DIABETES MELLITUS TIPO 2 – atualização 2019

ou insulina basal + bólus)), e depois da melhoria, quando for clinicamente possível, passar para insulina basal (associada a metformina), ou, se a compensação metabólica o permitir, equacionar substituir insulina por outros antidiabéticos não insulínicos.

Tratamento de segunda linha

R8 – A escolha da terapêutica de adição à metformina deve ser não só individualizada e ajustada a cada doente, como orientada por diversos vetores: i) a presença de doença cardiovascular aterotrombótica ou insuficiência cardíaca crónica comprovada; ii) a expectativa de benefício microvascular; iii) a expectativa de benefício macrovascular; iv) a eficácia hipoglicemiante (diminuição HbA1c); v) a segurança cardiovascular; vi) o risco de hipoglicemia; vii) alterações do peso; viii) outros riscos designadamente fraturas, infeções, alterações da volémia, desequilíbrios hidro-eletrolíticos, neoplasias; ix) o custo-efetividade.

R9 – Se o doente não tiver doença cardiovascular aterotrombótica, insuficiência cardíaca crónica ou doença renal diabética, a escolha preferencial recairá numa sulfonilureia. Na seleção da sulfonilureia, a opção preferencial, deve ser pela gliclazida. Em alternativa, pode equacionar-se a glimepirida.

R10 – No caso de intolerância às SU, por história documentada de hipoglicémias graves ou clinicamente relevantes, considerar outras classes de antidiabéticos não insulínicos como inibidor da alfa glicosidase, glinida, inibidor da DPP4, inibidor da SGLT2 ou TZD (pioglitazona). A pioglitazona não deve ser opção se o doente tiver insuficiência cardíaca.

R11 – Se o doente não tiver doença cardiovascular aterotrombótica, insuficiência cardíaca crónica ou doença renal diabética, mas apresentar $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$, a escolha preferencial recairá num agonista GLP-1. Se intolerância ao GLP-1, equacionar inibidor da SGLT2.

R12 – Se o doente tiver doença cardiovascular aterotrombótica comprovada, insuficiência cardíaca documentada ou doença renal diabética, a associação preferencial deve ser com:

- quadro clínico predominante de doença cardiovascular aterotrombótica: agonista GLP-1 (em alternativa: inibidor da SGLT2).
- quadro clínico predominante de insuficiência cardíaca crónica: inibidor da SGLT2 (em alternativa: agonista GLP-1).
- quadro clínico predominante de doença renal diabética: inibidor da SGLT2; se intolerância aos i. SGLT2: gliclazida.

RECOMENDAÇÕES PARA A TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA HIPERGLICEMIA NA DIABETES MELLITUS TIPO 2 – atualização 2019

As subpopulações abrangidas serão as que preenchem os seguintes critérios:

Doença cardiovascular aterotrombótica:

- história prévia de acidente vascular cerebral ou de enfarte de miocárdio;
- doença coronária comprovada (com envolvimento de pelo menos 1 vaso coronário major com estreitamento por angiografia $\geq 50\%$);
- doença arterial periférica dos membros inferiores comprovada, definida por: história de amputação; estenose arterial $> 50\%$ por angiografia ou métodos não invasivos; história de cirurgia de revascularização das artérias dos membros inferiores;

Insuficiência cardíaca crónica documentada:

- diagnóstico por critérios clínicos e ecográficos.

Doença renal diabética:

- DFGe < 60 mL/min/1.73m², albuminúria (razão albumina/creatinina em amostra matinal de urina) > 30 mg/g, ou ambos, presentes durante pelo menos 3 meses.

R13 – Há aspetos da prescrição, onde se relembra a necessidade de considerar os limites de utilização presentes nos respetivos Resumos das Características dos Medicamentos mencionados neste Boletim, particularmente nas reações adversas, contra-indicações, e utilização com função renal diminuída (observância dos limites do débito (taxa) de filtração glomerular estimada [DFGe] ou [TFGe]).

Tratamento de terceira linha

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

R14 – Se o doente não apresentar doença cardiovascular aterotrombótica, insuficiência cardíaca crónica ou doença renal diabética, a associação preferencial será com:

- Se o objetivo é uma descida de HbA1c $< 1\%$: associar SU, inibidor da DPP4, inibidor da SGLT2, agonista GLP-1, TZD ou inibidor da alfa glicosidase. Esta escolha terá em consideração os fármacos efetuados previamente. Por similitude de mecanismo de ação, não associar glinida a SU, nem associar GLP-1 com iDPP4.
- Se o objetivo é uma descida de HbA1c $> 1\%$: associar insulina

RECOMENDAÇÕES PARA A TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA HIPERGLICEMIA NA DIABETES MELLITUS TIPO 2 – atualização 2019

- Se o objetivo é uma descida de HbA1c > 1% em doentes com IMC \geq 35 kg/m²: associar agonista GLP-1. Ao fim de 6 meses, só se deverá continuar com agonista GLP-1, se houver diminuição da HbA1c de pelo menos 1% e perda de peso corporal de 3%.

R15 - Se o doente apresentar doença cardiovascular aterotrombótica, insuficiência cardíaca documentada ou doença renal diabética, a associação preferencial será com:

- quadro clínico predominante de doença cardiovascular aterotrombótica: inibidor da SGLT2
- quadro clínico predominante de insuficiência cardíaca crónica: agonista GLP-1
- quadro clínico predominante de doença renal diabética: gliclazida ou, eventualmente, agonista GLP-1

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

- se não tiver sido previamente considerado, adicionar agonista GLP-1, preferencialmente se IMC > 30 Kg/m² (ou eventualmente inibidor da SGLT2) (o agonista GLP-1 pode ser adicionado a SU, mas não deve ser adicionado a inibidor da DPP4);
- iniciar a prescrição de insulina, no início, preferencialmente basal.

Na insulinoterapia basal, considerar a utilização com insulina NPH à noite, e continuar com a terapêutica antidiabética (preferencialmente metformina, com ou sem associação com outro medicamento não insulínico como SU, glinida, inibidor da α -glicosidase, glitazona, gliflozina ou iDDP4) em curso, com reajuste da posologia e / ou dos fármacos (por ex., rever a continuidade da terapêutica com SU) se ocorrer hipoglicemia. A utilização de análogos lentos deve ser preferencial para doentes com hipoglicemias sintomáticas frequentes ou noturnas, ou eventual não controlo metabólico.

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

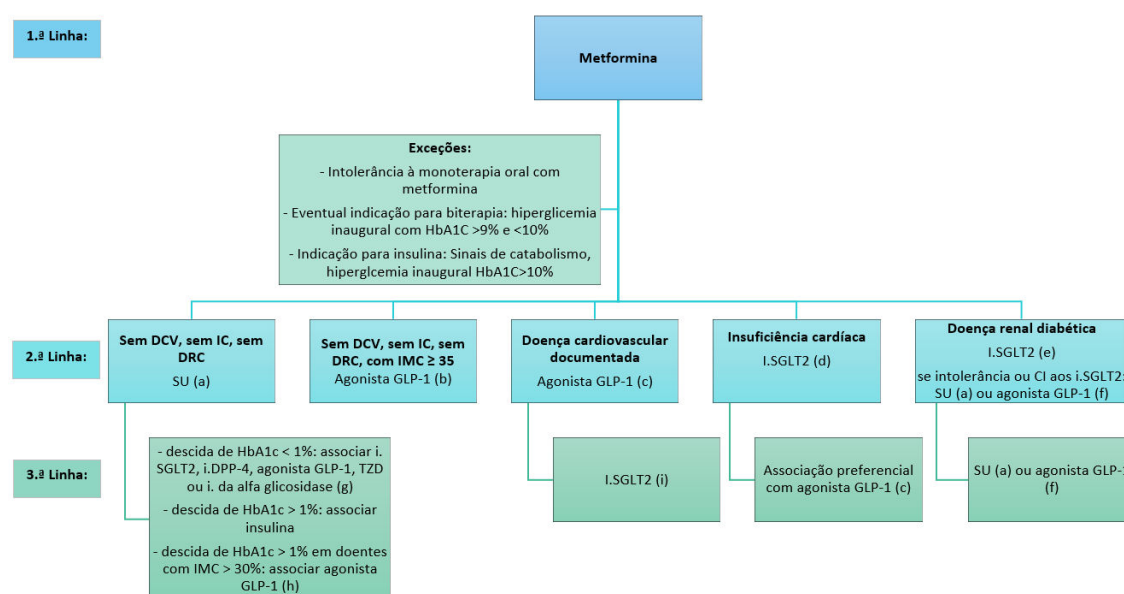
- ou a adição de agonista GLP-1, ao regime se não tiver sido já previamente efetuada.
- ou a iniciar regimes mais complexos de insulinoterapia (insulina prémistura ou insulina basal + bólus) (R15)

RECOMENDAÇÕES PARA A TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA HIPERGLICEMIA NA DIABETES MELLITUS TIPO 2 – atualização 2019

R18 – Se a opção for por insulinoterapia com regimes mais complexos (prémistura, ou insulina basal mais bólus):

- suspender os secretagogos da insulina: SU, glinidas, iDDP4 e agonistas GLP-1. (Devem-se suspender os secretagogos com regimes complexos para além da insulina basal).
- eventualmente continuar com metformina;

Algoritmo para a terapêutica farmacológica da hiperglicemia na diabetes tipo 2



- (a) Opção preferencial para gliclazida (ensaios ADVANCE e ADVANCE-ON)
- (b) Opção preferencial para liraglutido e exenatido de libertação prolongada (relatório de participação INFARMED)
- (c) Opção preferencial para liraglutido (ensaio LEADER)
- (d) Opção preferencial empagliflozina (ensaio EMPA REG OUTCOME) e dapagliflozina (ensaio DECLARE TIMI)
- (e) Opção preferencial para canagliflozina (ensaio CREDENCE); eventualmente dapagliflozina (ensaio DECLARE TIMI) ou empagliflozina (ensaio EMPA REG OUTCOME)
- (f) Opção preferencial para dulaglutido (ensaio AWARD-7); eventualmente liraglutido (ensaio LEADER)
- (g) Considerar para i.DPP4: a ausência de vantagem cardiovascular (ensaios TECOS da sitagliptina, SAVOR-TIMI da saxagliptina, EXAMINE da Alogliptina, CARMELINA da linagliptina); ausência de vantagem microvascular (linagliptina, CARMELINA). Considerar para pioglitazona ausência de vantagem cardiovascular ou microvascular (ensaio PROACTIVE). Considerar inexistência de estudos para a i. alfa glicosidase.
- (h) Adaptado de NICE guideline NG28, updated 2017
- (i) Opção preferencial para empagliflozina (ensaio EMPA REG OUTCOME)

RECOMENDAÇÕES PARA A TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA HIPERGLICEMIA NA DIABETES MELLITUS TIPO 2 – atualização 2019

Recomendações gerais

Os objetivos terapêuticos devem ser adequados a cada doente, aceitando-se diferentes níveis de controlo metabólico, de acordo com o grupo etário e a situação clínica do doente (Quadro I):

Quadro I. Recomendações gerais

Idade ≤ 65 anos:

- HbA1C ≤7.0 %

- HbA1C <8.0 % (na presença de um dos seguintes fatores: história de hipoglicémia grave, esperança de vida reduzida, complicações macrovasculares ou microvasculares extensas, co-morbilidade significativa, diabetes de longa duração com difícil controlo metabólico)

- HbA1C ≤6.5 % (diabetes de curta duração com: grande esperança de vida, sem doença cardiovascular significativa controlada com terapêutica não farmacológica ou com terapêutica farmacológica)

Idade ≥ 65 anos

- HbA1C <7.5% (saudáveis ou com problemas crónicos ligeiros, e sem alterações das funções cognitivas ou do estado funcional);

- HbA1C <8.0% (vários problemas crónicos de complexidade intermédia, ou alterações ligeiras nas funções cognitivas ou perturbações ligeiras das atividades da vida diária);

- HbA1C < 8.5% (vários problemas crónicos, ou alterações moderadas ou graves nas funções cognitivas ou perturbações moderadas ou graves das atividades da vida diária).

(Fonte: ADA 2019)

Devem ser usados preferencialmente fármacos que em ensaios clínicos demonstraram prova de redução de variáveis cardiovasculares e/ou microvasculares. O quadro II sintetiza os ensaios na diabetes com variáveis cardiovasculares e/ou microvasculares pré-especificadas e fundamentaram as opções do Boletim. No Anexo está o quadro III com apresentação dos resultados mais relevantes desses ensaios.

[Nota: aguardam-se resultados de alguns ensaios, designadamente: linagliptina vs glimepirida (2L) (CAROLINA); ertugliflozina: ensaio outcomes CV (VERTIS CV); sotagliflozina na doença renal; dulaglutido (REWIND); várias estratégias terapêuticas em adição a metformina (GRADE)].

RECOMENDAÇÕES PARA A TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA HIPERGLICEMIA NA DIABETES MELLITUS TIPO 2 – atualização 2019

Quadro II. Ensaios na Diabetes tipo 2 com variáveis clínicas pré-especificadas

Fármaco / Ensaio Clínico	Resultados de variáveis clínicas
Saxagliptina /SAVOR TIMI 53	A saxagliptina não foi superior ao placebo na diminuição do risco de enfarte de miocárdio, AVC e mortalidade cardiovascular, com aumento significativo no risco de hospitalização por insuficiência cardíaca.
Alogliptina /EXAMINE	A alogliptina não foi superior ao placebo na diminuição do risco de enfarte de miocárdio, AVC e mortalidade cardiovascular. Não afastada a hipótese de efeito deletério na IC
Sitagliptina / TECOS	A sitagliptina não foi superior ao placebo numa variável composta por EAM não fatal, AVC não fatal, mortalidade cardiovascular, hospitalização por angina instável. Não houve diferenças no internamento por IC.
Linagliptina /CARMELINA	A linagliptina não foi superior ao placebo numa variável composta por morte CV, EAM não fatal, AVC não fatal <i>Variáveis microvasculares:</i> não se verificou vantagem da linagliptina numa variável composta por diminuição da TFGe em $\geq 50\%$ relativamente à baseline, doença renal terminal, ou morte por causa renal.
Empagliflozina /EMPA-REG OUTCOME	A empagliflozina demonstrou superioridade sobre o placebo numa variável composta de morte cardiovascular, EM não fatal, AVC não fatal. Verificou-se redução da mortalidade CV, da mortalidade total e da hospitalização por IC.
Canagliflozina / CANVAS Program	Dados agregados de dois ensaios (um deles não finalizado) sugerem vantagem da canagliflozina, numa variável composta de morte CV, EAM não fatal e AVC não fatal mas, sem vantagem na mortalidade total, e com aumento no risco de amputação nos membros inferiores.
Canagliflozina / CREDESCENCE	Estudo em doentes com doença renal diabética, interrompido precocemente por eficácia, em que a canagliflozina terá demonstrado redução do risco em cerca de 40% na variável primária (doença renal crónica terminal, duplicação de creatinina sérica, morte cardiovascular ou renal). (Ensaio terminado precocemente por eficácia, a aguardar publicação).
Dapagliflozina /DECLARE TIMI	A dapagliflozina não demonstrou superioridade sobre o placebo numa variável composta de morte cardiovascular, EM não fatal, AVC não fatal. Não se verificou vantagem na mortalidade total, nem na mortalidade CV. Verificou-se vantagem da dapagliflozina na hospitalização por IC. Verificou-se vantagem da dapagliflozina numa variável composta por diminuição da TFGe em $\geq 40\%$ para < 60 ml/min/1.73 m ² , doença renal terminal, ou morte por causa renal.
Liraglutido /LEADER	O liraglutido demonstrou superioridade sobre o placebo numa variável composta de morte cardiovascular, EM não fatal, AVC não fatal. A mortalidade CV e a mortalidade total foram inferiores no braço do liraglutido, mas na hospitalização por IC não se verificaram diferenças significativas relativamente ao placebo.
Lixisenatido / ELIXA	O lixisenatido não foi superior ao placebo numa variável composta de morte cardiovascular, EM não fatal, AVC não fatal. Não se verificaram diferenças na mortalidade CV, mortalidade total e hospitalização por IC.

RECOMENDAÇÕES PARA A TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA HIPERGLICEMIA NA DIABETES MELLITUS TIPO 2 – atualização 2019

Exenatido / EXSCEL	O lixisenatido não foi superior ao placebo numa variável composta de morte cardiovascular, EM não fatal, AVC não fatal. Verificou-se vantagem na mortalidade total, mas não na mortalidade CV e na hospitalização por IC.
Semaglutido /SUSTAIN-6	O semaglutido não foi superior ao placebo numa variável composta de morte cardiovascular, EM não fatal, AVC não fatal) (HR 0.74; 95% CI, 0.58-0.95; P<0.001 para não inferioridade), mas o estudo foi de não inferioridade, e não estava dimensionado para demonstrar a superioridade. Não houve vantagem no EAM, morte CV, mortalidade total e na hospitalização por IC, embora se tenha verificado vantagem no AVC.
Dulaglutido /AWARD-7	Em doentes com doença renal moderada a grave, o dulaglutido mostrou vantagem sobre a insulina glargina na diminuição do débito do filtrado glomerular.
Gliclazida / ADVANCE e ADVANCE-ON	Verificou-se numa variável composta de eventos macrovasculares e microvasculares uma diferença significativa a favor de uma estratégia intensiva baseada em gliclazida essencialmente devido a uma redução da incidência de eventos microvasculares, designadamente na evolução para doença renal terminal.
Insulina /DCCT; DCCT / EDIC	Estudo histórico na DM tipo 1, ao demonstrar que a terapêutica intensiva com insulina (regime basal bólus ou bomba de insulina) face a terapêutica com 1 ou 2 injeções diárias reduzia a incidência de retinopatia, nefropatia, neuropatia, bem como complicações cardiovasculares a longo prazo (follow up de 17 anos)
Insulina / Kumamoto	Comparativamente a terapêutica standard com insulina, a terapêutica intensiva com insulina reduziu a incidência de retinopatia, nefropatia e neuropatia.
Insulina / SU / UKPDS e estudo seguimento 10 anos	Estudo na DM tipo 2, comparativo com terapêutica não convencional, em que a terapêutica com insulina ou SU se associou a redução de complicações microvasculares (sobretudo retinopatia). No estudo de seguimento a 10 continuaram a observar-se reduções de complicações microvasculares, bem como menor incidência de complicações relacionadas com a DM, de enfarte de miocárdio e de mortalidade total.
Metformina / UKPDS e estudo seguimento 10 anos	Estudo em DM tipo 2 obesos, comparativo com terapêutica não convencional, em que a terapêutica com metformina resultou numa menor incidência de complicações relacionadas com a diabetes, menor mortalidade relacionada com a diabetes e menor mortalidade total. No seguimento a 10 anos continuaram a observar-se reduções de complicações relacionadas com a DM, de enfarte de miocárdio e de mortalidade total.
Pioglitazona / PROactive	Estudo em doentes com doença macrovascular prévia, em que numa variável composta de mortalidade total, enfarte de miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral, síndrome coronário agudo, intervenção cirúrgica ou endovascular nas coronárias ou artérias dos membros inferiores e amputação acima dos joelhos não se verificaram diferenças para placebo; na variável secundária principal (de mortalidade total, enfarte de miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral) verificou-se vantagem da pioglitazona, mas com aumento dos casos de insuficiência cardíaca.
Pioglitazona / TOSCA.IT	Numa variável composta de mortalidade total, enfarte de miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, revascularização coronária urgente não se verificaram diferenças entre a pioglitazona e SU (essencialmente gliclazida e glimepirida).
Rosiglitazona / RECORD	Numa análise interina verificou-se um aumento do número de casos de insuficiência cardíaca com rosiglitazona

RECOMENDAÇÕES PARA A TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA HIPERGLICEMIA NA DIABETES MELLITUS TIPO 2 – atualização 2019

Insulina degludec vs insulina glargina / DEVOTE

A insulina degludec não mostrou diferenças numa variável composta por EAM não fatal, AVC não fatal, mortalidade cardiovascular comparativamente à insulina glargina.

Referências bibliográficas

Gerai

Davies et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2018

Type 2 diabetes in adults: management*, NICE guideline NG28. Published December 2015, last updated April 2017

Relatórios comparticipação do INFARMED (www.infarmed.pt).

Agonistas GLP-1

Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;374:311-22.

Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016;375:1834-44.

Pfeffer et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2015;373:2247-57.

Holman, Bethel, Mentz et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017;377:1228-39

Tuttle, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2018 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30104-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30104-9)

Biguanidas

UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352: 854–65.

Holman RR et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008; 359:1577-89.

Inibidores da DPP-4

Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013;369:1317–1326

White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013;369:1327–1335

Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet 2015;385:2067–2076

Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:232–242.

Rosenstock, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk The CARMELINA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;321(1):69-79. doi:10.1001/jama.2018.18269

Inibidor da SGLT-2

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117-28.

Neal B et al for the CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. NEJM 2017 DOI: 10.1056/NEJMoa1611925

Fitchett et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. European Heart Journal (2016) 37, 1526–1534.

Wanner, Inzucchi, Lachin et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016;375:323-34.

Wiviott et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med DOI: 10.1056/NEJMoa1812389

Canagliflozina (CREDENCE) (aguarda publicação)

Sulfonilureias / Insulina

Yasuo Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 1995; 28: 103-117.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837–53.

Holman RR et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008; 359:1577-89.

The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358:2560–2572.

Zoungas et al. Follow-up of Blood-Pressure Lowering and Glucose Control in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2014;371:1392-406.

Tiazolidinedionas

Dormandy JA 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 - 12.

Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 887–97.

Anexo - Boletim Terapêutico 1/2019, Diabetes Mellitus Tipo 2, ARSLVT. Quadro III. Ensaios na Diabetes tipo 2 com variáveis clínicas pré-especificadas - resultados

Fármaco	Estudo	N	População	Tipo de estudo	Comparador	Outcome primário	Resultado outcome primário	Variáveis macrovasculares	Variáveis microvasculares	Segurança
IDDP4										
Saxagliptina	SAVOR-TIMI	16492	Doença CV prévia ou fatores de risco DCV	Não inferioridade	Placebo	MACE 3	HR 1 (IC 95%; 0.89 – 1.12)		Duplicação da creatinina, início de diálise, transplante ou creatinina > 6 mg/dL, HR 1.08 (0.88-1.32)	↑ risco hospitalização por insuficiência cardíaca (27%); pancreatite aguda 0.3% vs 0.2% (placebo)
Alogliptina	EXAMINE	5380	Síndrome coronária aguda	Não inferioridade	Placebo	MACE 3	HR 0.96 (limite sup. unilat. IC, 1.16)			Pancreatite aguda 0.4% vs 0.3% (placebo); dúvidas sobre ↑ risco hospitalização por insuficiência cardíaca
Sitagliptina	TECOS	14671	Doença CV prévia	Não inferioridade	Placebo	MACE 4	HR 0.98; 95% CI, 0.88-1.09			Pancreatite aguda 0.3% vs 0.2% (placebo)
Linagliptina	CARMELINA	6991	Doença CV; risco renal (TFGe 45-75 mL/min/1.73 m ² e UACR > 200 mg/g ou (2) TFGe 15-45 mL/min/1.73 m ² independentemente da UACR	Não inferioridade	Placebo	MACE 3	HR 1.02; 95% CI: 0.89-1.17		variável composta (↓ TFGe ≥ 50% relativamente à baseline, doença renal terminal, ou morte por causa renal (HR 0.98; 95% CI: 0.82-1.13)	Pancreatite aguda 0.3% vs < 0.1% (placebo)
ISGLT2										
Empagliflozina	EMPA-REG OUTCOME	7020	Doença CV prévia	Não inferioridade	Placebo	MACE 3	HR 0.86; 95% CI, 0.74-0.99	↓ da mortalidade CV (HR 0.62; 95% CI, 0.49-0.77; P<0.001); ↓ da mortalidade total (HR 0.68; 95% CI, 0.57-0.82; P<0.001); ↓ internamento por IC (HR 0.65; 95% CI 0.50-0.85; P=0.002)		Cetoacidose diabética 0.1% vs placebo < 0.1%; Infecção genital: homem 5% vs placebo 1.5%; mulher 6.4% vs placebo 1.8%
Canagliflozina	CANVAS PROGRAM	10142	Doença CV prévia ou fatores de risco para DCV	Não inferioridade	Placebo	MACE 3	HR 0.86; 95% CI, 0.75-0.97	sem vantagem na mortalidade total (HR 0.87; 95% CI, 0.74-1.01) e na mortalidade CV (HR 0.87; 95% CI, 0.72-1.06)		↑ do risco de amputação nos membros inferiores (6.3 vs. 3.4 doentes per 1000 doentes-ano; HR 1.97; 95% CI, 1.41-2.75) (possível efeito de classe); cetoacidose diabética 0.6% vs placebo 0.3%; Infecção genital, eventos/1000 doentes-ano: homem 34.9 vs placebo 10.8; mulher 68.8 vs placebo 17.5
Canagliflozina	CREDESCENCE (não publicado)	4400	Doença renal crónica (TFGe ≥ 30 e < 90 mL/min/1.73 m ² , e albuminúria (albumina urinária: ratio creatinina > 300 a ≤ 5,000 mg/g)	Não inferioridade	Placebo	Doença renal crónica terminal, duplicação da creatinina sérica, morte renal ou cardiovascular	Estudo ainda sem resultados publicados; interrupção precoce por ter atingido critérios pré-especificados para a variável primária			

Anexo - Boletim Terapêutico 1/2019, Diabetes Mellitus Tipo 2, ARSLVT. Quadro III. Ensaios na Diabetes tipo 2 com variáveis clínicas pré-especificadas - resultados

Fármaco	Estudo	N	População	Tipo de estudo	Comparador	Outcome primário	Resultado outcome primário	Variáveis macrovasculares	Variáveis microvasculares	Segurança
Dapagliflozina	DECLARE-TIMI	17160	10,186 doentes com fatores de risco para DCV; 6984 com DCV	Não inferioridade	Placebo	MACE 3; mortalidade CV e hospitalização por IC	MACE 3: HR, 0.93; 95% CI, 0.84-1.03; p=0.17; mortalidade CV e hospitalização por IC (0.83; 95% CI, 0.73 to 0.95; P = 0.005)	Mortalidade CV HR 0.98; 95% CI, 0.82-1.17; mortalidade total: HR 0.93; 95% CI, 0.82-1.04	↓ TFGe ≥40% para <60 ml/min/1.73 m ² , doença renal terminal, ou morte por causa renal (HR 0.53; 95% CI: 0.43-0.66)	Cetoacidose diabética 0.3% vs placebo < 0.1%; Infecção genital grave com descontinuação tratamento: 0.9% vs placebo 0.1%
Agonistas GLP-1										
Liraglutido	LEADER	9340	DCV; DRC; fatores de risco para DCV	Não inferioridade	Placebo	MACE 3	HR, 0.87; 95% IC, 0.78-0.97	Mortalidade CV HR 0.78; 95% CI, 0.66-0.93; mortalidade total: HR 0.85; 95% CI, 0.74-0.97; hospitalização por IC HR 0.87; 0.73–1.05		Litíase biliar: 3.1% vs placebo 1.9%
Lixisenatido	ELIXA	6068	Síndrome coronária aguda	Não inferioridade	Placebo	MACE 4	HR 1.02; 95% CI, 0.89-1.17	Mortalidade CV HR 0.98 (0.78–1.22); mortalidade total HR 0.94 (0.78–1.13); hospitalização por ICHR 0.96 (0.75–1.23)		
Exenatido	EXSCEL	14752	DCV prévia	Não inferioridade	Placebo	MACE 3	HR 0.91; 95% CI, 0.83-1.00	Mortalidade CV HR 0.88 (0.76–1.02); mortalidade total HR 0.86 (0.77–0.97); hospitalização por IC HR 0.94 (0.78–1.13)		
Semaglutido	SUSTAIN-6	3297	2735 doentes com DCV prévia ou doença renal crónica ≥3; 562 doentes com fatores de risco	Não inferioridade	Placebo	MACE 3	HR 0.74; 95% CI, 0.58-0.95	Mortalidade CV HR 0.98 (0.65–1.48); mortalidade total HR 1.05 (0.74–1.50); hospitalização por IC HR 1.11 (0.77–1.61)		Agravamento das complicações por retinopatia HR 1.76 (1.11–2.78)
Dulaglutido	AWARD-7	577	Doença renal crónica moderada a grave (estádios 3-4)	Não inferioridade	Placebo	HbA1C	Não inferioridade demonstrada		Média dos Mínimos Quadrados no DFGe (equação da cistatina C) pela CKDEC: 34.0 mL/min per 1.73 m ² [SE 0.7]; p=0.005 vs insulina glargina (31.3 mL/min per 1.73 m ² [0.7]); evolução pra doença renal terminal 4% dulaglutido 1.5 mg vs 8% i. glargina	
TZD										
Pioglitazona	PROactive	5238	DCV prévia ou doença macrovascular dos membros inferiores	Superioridade	Placebo	Variável composta de mortalidade total, enfarte de miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral, síndrome coronária aguda, intervenção cirúrgica ou endovascular nas coronárias ou artérias dos membros inferiores e amputação acima dos joelhos	HR 0.90, 95% CI 0.80–1.02.	Variável composta de mortalidade total, enfarte de miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral HR 0.84, 0.72–0.98, p=0.027		Aumento dos casos de insuficiência cardíaca no braço da pioglitazona (11% vs 8%) (p<0.0001)
Pioglitazona	TOSCA.IT	3028		Superioridade	SU (gliclazida, glibenclámidia)	Variável composta de mortalidade total, enfarte de miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, revascularização coronária urgente	HR 0.96, 95% CI 0.74–1.26			Hipoglicemia grave em <1% de doentes com pioglitazona vs 2 % doentes com glargina (<0.0001)
RECORD	Rosiglitazona	4447	DM não controlada	Não inferioridade	Observação	Hospitalização ou morte por causa cardiovascular	HR 1.08; 95% CI, 0.89 - 1.31			Aumento dos casos de insuficiência cardíaca HR 2.15; 95% CI, 1.30 - 3.57 no braço da rosiglitazona

Anexo - Boletim Terapêutico 1/2019, Diabetes Mellitus Tipo 2, ARSLVT. Quadro III. Ensaios na Diabetes tipo 2 com variáveis clínicas pré-especificadas - resultados

Fármaco	Estudo	N	População	Tipo de estudo	Comparador	Outcome primário	Resultado outcome primário	Variáveis macrovasculares	Variáveis microvasculares	Segurança
Sulfonilureias										
Gliclazida	ADVANCE; ADVANCE-ON	11140	DCV prévia ou doença microvascular prévia ou 1 fator de risco para DCV	Superioridade	Terapêutica convencional	Variável composta de eventos macrovasculares e microvasculares	HR 0.90; 95% CI, 0.82-0.98	HR 0.94; 95% CI, 0.84 - 1.06	HR 0.86; 95% CI, 0.77 - 0.97; doença renal terminal HR 0.54 (0.34-0.85)	Hipoglicemia grave, embora pouco frequente, foi superior no braço intensivo com gliclazida que no braço controle (2.7%, vs. 1.5% ; hazard ratio, 1.86; 95% CI, 1.42)
SU / Insulina	UKPDS 33	3867	DM < 1 ano; IMC 27.2		Terapêutica convencional não farmacológica	Incidência de complicações relacionadas com a diabetes; mortalidade relacionada com a diabetes; mortalidade total	Redução do risco de 12% (95% CI 1-21, p=0.029) na incidência de complicações relacionadas com a diabetes; não se verificaram diferenças significativas, na mortalidade relacionada com a diabetes e na mortalidade total [reduções de 10% (95% CI, -11-27; p=0.34) e de 6% (95% CI, -10-20; p=0.44), respetivamente] .	A maior parte da redução do risco na incidência de complicações relacionadas com a diabetes foi devido a uma redução risco de complicações microvasculares de 25% (7-40, p=0.0099) incluindo a possibilidade de fotocoagulação retiniana.	Taxas de hipoglicemias major anuais de 0-7% com tratamento convencional , 1-0% com clorpropamida, 1-4% com glibenclamida, 1-8% com insulina.	
SU / Insulina	UKPDS 33 Seguimento a 10 anos	2998					Redução do risco de complicações relacionadas com a diabetes (9%, P = 0.04); doença microvascular (24%, P = 0.001); enfarte de miocárdio (15%, P = 0.01); mortalidade total (13%, P = 0.007)			
Biguanidas										
Metformina	UKPDS 34	753	DM < 1 ano; IMC 31.4	Superioridade	Terapêutica convencional não farmacológica	Incidência de complicações relacionadas com a diabetes; mortalidade relacionada com a diabetes; mortalidade total	Redução do risco de 32% (95% CI 13-47) na incidência de complicações relacionadas com a diabetes de 42% (95% CI, 9-63) na mortalidade relacionada com a diabetes e de 36% (95% CI, 9-55) na mortalidade total			Menos hipoglicemia que SU e insulina
Metformina	UKPDS 34 Seguimento a 10 anos	588					redução das complicações relacionadas com a diabetes (21%, P = 0.01), do enfarte de miocárdio (33%, P = 0.005), e da mortalidade total (27%, P = 0.002).			
Insulina										
Insulina	Kumamoto	55	Ausência de doença microvascular		Terapêutica intensiva terapêutica com insulina versus terapêutica não intensiva com insulina	Incidência de retinopatia, nefropatia, neuropatia	Redução da retinopatia (7.7% vs 32%) e da nefropatia (7,7% vs 28%) com terapêutica intensiva vs não intensiva			
Insulina degludec	DEVOTE	7637	DCV prévia ou fator de risco DCV	Não inferioridade	Insulina glargina	MACE 3	HR 0.91; 95% CI 0.78 -1.06			Hipoglicemia grave em 4.9% doentes com degludec vs 6,6% doentes com glargina (OR 0,73, p<0,001)
Nota explicativa: MACE 3: Enfarte agudo do miocárdio (EAM) não fatal, acidente vascular cerebral (AVC) não fatal, mortalidade cardiovascular; MACE 4: EAM não fatal, AVC não fatal, mortalidade cardiovascular, hospitalização por angina instável; DCV: doença cardiovascular										