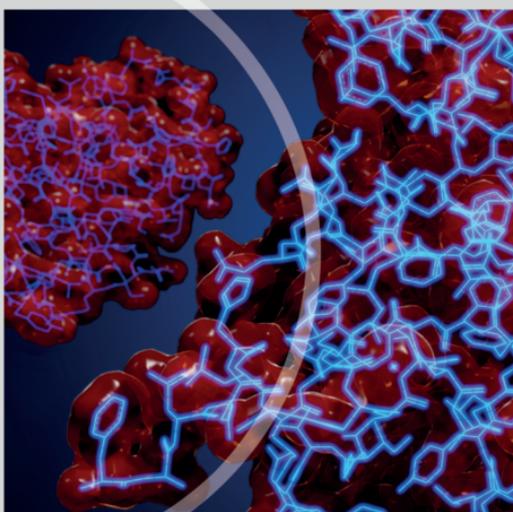


# FÁRMACOS NA DIABETES

COORDENAÇÃO

ESTEVIÃO PAPE | EDITE NASCIMENTO | ALDA JORDÃO



# ÍNDICE

Autores.....	VII
Introdução .....	XI
<i>Estevão Pape</i>	
Siglas e Abreviaturas.....	XIII
Palavras prévias sobre a diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 .....	XV
<i>Maria Filomena Roque</i>	
1. Metformina.....	1
<i>Paula Lopes, António Eliseu</i>	
2. Sulfonilureias .....	7
<i>Zélia Lopes, Ana Ferreira Pacheco</i>	
3. Acarbose.....	13
<i>Anabela Barros</i>	
4. Nateglinida .....	17
<i>Anabela Barros</i>	
5. Glitazonas/Pioglitazona .....	21
<i>Mário Esteves</i>	
6. Inibidores da dipeptidil peptidase 4 (ou gliptinas).....	25
<i>Alexandra Vaz</i>	
7. Agonistas do recetor peptídeo-1 semelhante a glucagon .....	29
<i>Maria Filomena Roque, Guilherme Violante Cunha</i>	
8. Inibidores do cotransportador de sódio-glucose 2 .....	35
<i>Joana Decq Mota, Ana Simas</i>	
9. Insulinas lentas .....	43
<i>Conceição Escarigo, Andreia Nunes</i>	
10. Insulinas de ação curta/ação rápida.....	51
<i>Estela Ferrão, Miguel Seixal</i>	

11. Insulinas bifásicas (pré-misturas).....	59
<i>Ana Ribeiro da Cunha</i>	
12. Recomendações para o tratamento da hiperglicemia na diabetes <i>mellitus</i> tipo 1.....	65
<i>Rita Ramalho Fernandes, M. João Baldo</i>	
13. Recomendações para o tratamento da hiperglicemia na diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	71
<i>Ana Marques, Manuela Ricciulli</i>	
14. Fármacos e doença renal crónica na diabetes .....	83
<i>Alda Jordão, Nayive Gómez</i>	
Índice remissivo .....	91

## AUTORES

### COORDENADORES

ESTEVÃO PAPE

Assistente Graduado Sénior de Medicina Interna – Hospital Garcia de Orta, EPE. Coordenador do Núcleo de Estudos da Diabetes *Mellitus* da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna.

EDITE NASCIMENTO

Assistente Graduada Sénior de Medicina Interna – Centro Hospitalar Tondela Viseu, EPE. Coordenadora adjunta do Núcleo de Estudos da Diabetes *Mellitus* da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna.

ALDA JORDÃO

Assistente Graduada de Medicina Interna – Hospital Pulido Valente, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE. Assistente Convidada da Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa.

### AUTORES

ALDA JORDÃO

Assistente Graduada de Medicina Interna – Hospital Pulido Valente, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE. Assistente Convidada da Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa.

ALEXANDRA VAZ

Assistente de Medicina Interna – Centro Hospitalar Tondela Viseu, EPE.

ANA FERREIRA PACHECO

Interna de Formação Específica em Medicina Interna – Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, EPE.

ANA MARQUES

Assistente de Medicina Interna – Unidade de Caldas da Rainha, Centro Hospitalar do Oeste, EPE.

ANA RIBEIRO DA CUNHA

Assistente Graduada de Medicina Interna – Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE.

ANA SIMAS

Interna de Formação Específica em Medicina Interna – Hospital da Horta, EPER.

ANABELA BARROS

Assistente de Medicina Interna – Clínica SAMS da Diabetes, Lisboa.

ANDREIA NUNES

Interna de Formação Específica em Medicina Interna – Hospital Garcia de Orta, EPE.

ANTÓNIO ELISEU

Interno de Formação Específica em Medicina Interna – Centro Hospitalar de Setúbal, EPE.

CONCEIÇÃO ESCARIGO

Assistente de Medicina Interna – Hospital Garcia de Orta, EPE.

ESTELA FERRÃO

Assistente Graduada de Medicina Interna – Unidade de Portimão, Centro Hospitalar Universitário do Algarve, EPE.

GUILHERME VIOLANTE CUNHA

Interno de Formação Específica em Medicina Interna – Hospital de Santarém, EPE.

JOANA DECQ MOTA

Assistente de Medicina Interna – Hospital da Horta, EPER.

M. JOÃO BALDO

Assistente de Medicina Interna – Hospital Sousa Martins, Unidade Local de Saúde da Guarda, EPE.

MANUELA RICCIULLI

Assistente Graduada Sênior de Medicina Interna – Unidade de Caldas da Rainha, Centro Hospitalar do Oeste, EPE.

MARIA FILOMENA ROQUE

Assistente Graduada de Medicina Interna – Hospital de Santarém, EPE.

MÁRIO ESTEVES

Assistente Graduado Sênior de Medicina Interna – Unidade de Famalicão, Centro Hospitalar do Médio Ave, EPE.

MIGUEL SEIXAL

Interno de Formação Específica em Medicina Interna – Unidade de Portimão, Centro Hospitalar Universitário do Algarve, EPE.

NAYIVE GÓMEZ

Interna de Formação Específica em Medicina Interna – Hospital Pulido Valente, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE.

PAULA LOPES

Assistente Graduada de Medicina Interna – Centro Hospitalar de Setúbal, EPE.

RITA RAMALHO FERNANDES

Assistente de Medicina Interna – Hospital Sousa Martins, Unidade Local de Saúde da Guarda, EPE. Professora Auxiliar Convidada de Medicina Interna e Endocrinologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior.

ZÉLIA LOPES

Assistente Graduada de Medicina Interna – Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, EPE.

**Nota:** Todos os autores são membros do Núcleo de Estudos da Diabetes *Mellitus* da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna.

# INTRODUÇÃO

Estevão Pape

A nova e moderna realidade da terapêutica da diabetes, quer da diabetes *mellitus* tipo 1, quer da diabetes *mellitus* tipo 2, torna obrigatório um conhecimento de novos conceitos da fisiopatologia da diabetes e uma adequada atitude dirigida a cada doente.

Desde a descoberta da insulina, em 1921, que não existia uma modificação tão viva da realidade farmacológica em diabetologia.

Torna-se assim necessária uma atualização permanente da atitude no sentido estrito de escolha do fármaco ou fármacos.

A nova realidade de atenção específica ao risco cardiovascular, que entrou de forma cimentada em estudos científicos altamente fidedignos, criou também especial motivo de preocupação, para além do evidente controlo da glicemia.

A diabetes e a sua abordagem talvez não sejam hoje as mesmas de há anos atrás. A diabetes mudou? Talvez sim, talvez não. Mas a atitude farmacológica tem-se alterado nos últimos anos de dia para dia, em especial para com a diabetes *mellitus* tipo 2.

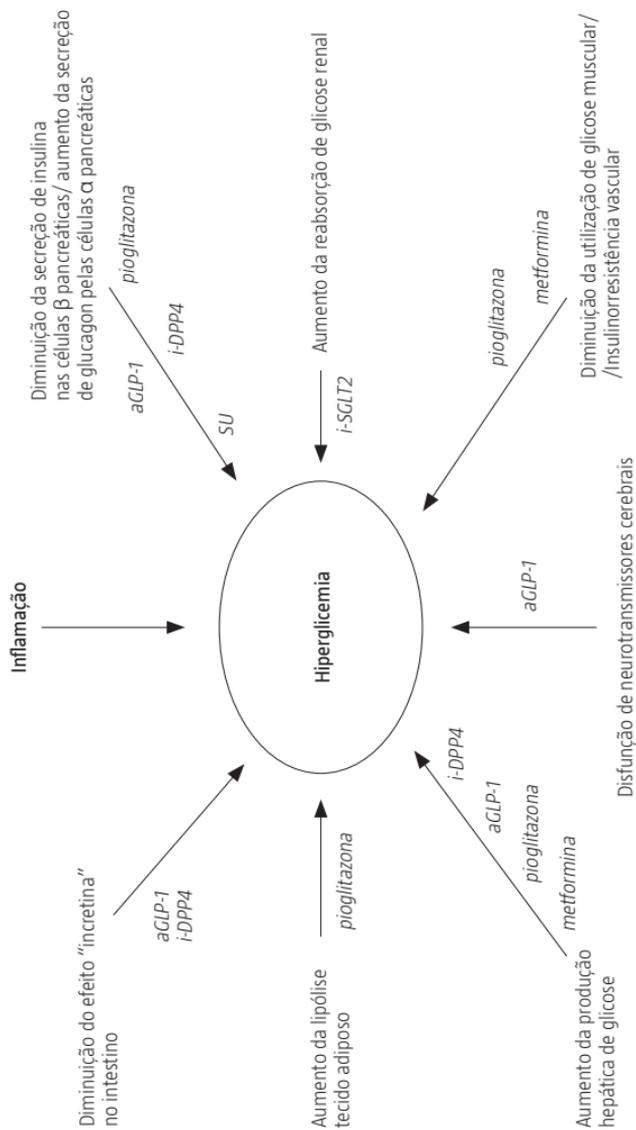
Apresentar um livro de cariz prático a profissionais de saúde, em especial médicos de todas as especialidades, é uma obrigação de quem dedica o seu dia a dia ao tratamento de diabéticos. Por isso, o Núcleo de Estudos da Diabetes *Mellitus* da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna (NEDM) sentiu-se na obrigação de apresentar esta pequena obra escrita.

De forma sucinta e prática, apresentamos todos os antidiabéticos, quer sob a forma oral, quer sob a forma injetável, disponíveis no âmbito nacional, quer ainda algumas novidades que se avizinhm muito em breve.

A obra que apresentamos não tem pretensões de ser um tratado de farmacologia, mas sim um livro prático, onde seja possível encontrar de forma rápida os fármacos, suas indicações e também contraindicações, assim como orientações para a forma de escolha, obedecendo a normas de boas práticas clínicas.

Com orgulho, o NEDM contribui com este livro para a farmacologia em diabetologia, com o empenho de múltiplos autores cuja prática clínica diabetológica é credenciada.

A diabetes *mellitus* tem de ter, nos dias de hoje, uma atualização ativa. Com esta obra, apresentamos o que é conhecido na atualidade, tendo em consideração que a diabetes e a sua abordagem “mudaram” e seguramente irão mudar mais ainda. Por isso atualizá-la-emos sempre que o progresso científico o exigir.



SU: sulfonilureias; aGLP-1: agonistas do receptor peptídeo-1 semelhante a glucagon; i-DPP4: inibidores da dipeptidil peptidase 4; i-SGLT2: inibidores do cotransportador de sódio-glucose 2

**Figura 1 – Alterações fisiopatológicas na diabetes *mellitus* tipo 2 e local de atuação dos fármacos anti-diabéticos**

Adaptado: Gorgojo-Martínez JJ. 2017.

## 4.2 EFEITOS ADVERSOS

Os efeitos adversos a considerar são: hipoglicemia ligeira e aumento de peso ligeiro.

## 4.3 CONTRAINDICAÇÕES

As contraindicações encontradas são: hipersensibilidade à nateglinida; diabetes *mellitus* tipo 1; CAD; insuficiência hepática grave; gravidez e aleitamento.

## 4.4 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não existem interações medicamentosas significativas com outros fármacos.

## 4.5 POSOLOGIA

Existem comprimidos de 60 mg e 120 mg, sendo a dose recomendada de 120 mg, 30 minutos antes das refeições. Se uma refeição for omitida, esta medicação deve ser omitida.<sup>2,3</sup>

Não existe necessidade de titulação, a resposta ao fármaco é glucose-dependente.

A toma da medicação após a refeição resulta em níveis reduzidos do fármaco.

Não é necessária a alteração de dose na insuficiência hepática ligeira a moderada e na insuficiência renal (ver Capítulo 14).

## 4.6 PRECAUÇÕES DE EMPREGO

Deverá ser explicado o risco de hipoglicemia e esclarecer as instruções no que respeita ao horário de toma da nateglinida e a omissão da dose que deve ser feita em situação de refeições não efetuadas.

# 6

## INIBIDORES DA DIPEPTIDIL PEPTIDASE 4 (OU GLIPTINAS)

Alexandra Vaz

### 6.1 CARACTERÍSTICAS E MECANISMO DE AÇÃO

Promovem o aumento da semivida da hormona incretina peptídeo-1 semelhante a glucagon (GLP-1) através do bloqueio enzimático competitivo, seletivo e reversível da enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP4).<sup>1</sup> Esta ação conduz a um aumento da secreção de insulina pelas células  $\beta$  e à inibição da secreção de glucagon pelas células  $\alpha$  pancreáticas de maneira dependente da glicemia (Figura 6.1).

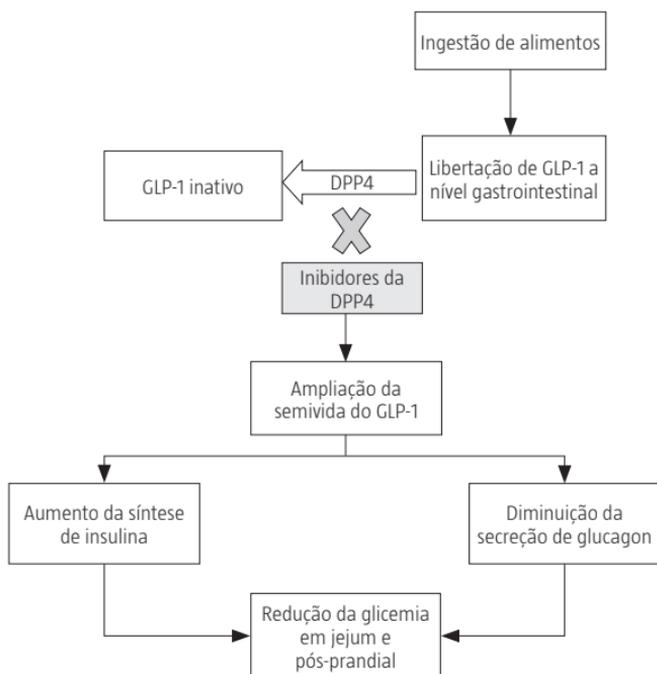


Figura 6.1 – Mecanismo de ação dos i-DPP4

## 8.5 POSOLOGIA

Atualmente estão disponíveis em Portugal a dapagliflozina, a empagliflozina e a canagliflozina. A ertugliflozina está aprovada para comercialização pela Agência Europeia de Medicamentos, a aguardar comparticipação pelo Infarmed, e previsivelmente estará disponível no primeiro semestre de 2019. São fármacos administrados por via oral, em toma única diária, de manhã, com ou sem alimentos (a canagliflozina preferencialmente antes da primeira refeição)<sup>6,9-14</sup> (Tabela 8.1).

Tabela 8.1 – Posologia e função renal no tratamento com i-SGLT2<sup>6,10-14</sup>

Fármaco	Posologia	Função renal*
Empagliflozina (Jardiance®)	Inicial: 10 mg Máxima: 25 mg	TFGe $\geq 45$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : sem necessidade de ajuste TFGe 30-45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : não iniciar ou suspender
Dapagliflozina (Forxiga®)	Inicial: 5 mg Máxima: 10 mg	TFGe $\geq 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : sem necessidade de ajuste TFGe 30-59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : não iniciar ou suspender
Canagliflozina (Invokana®)	Inicial: 100 mg Máxima: 300 mg	TFGe $\geq 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : sem necessidade de ajuste TFGe 45-59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : dose máxima 100 mg TFGe 30-45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : uso não recomendado
Ertugliflozina (Steglatro®)	Inicial: 5 mg Máxima: 15 mg	TFGe $\geq 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : sem necessidade de ajuste TFGe 30-59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : não iniciar ou suspender

\*Contraindicados se TFGe  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

## 8.6 PRECAUÇÕES DE EMPREGO

Antes de iniciar um i-SGLT2 deve ser avaliada a função renal, recomendando-se a sua monitorização regular e periódica em todos os doentes tratados com i-SGLT2. Deve ser avaliada a volemia do doente antes de iniciar a terapêutica, corrigindo-a se necessário, e monitorizados os sinais e sintomas de hipotensão após iniciar o fármaco.<sup>6,10</sup> Doentes com predisposição a infeções do trato urinário devem ser alertados do aumento do risco destas infeções.<sup>6</sup> Antes de iniciar o tratamento, deve ser avaliada a função hepática e os i-SGLT2 não estão recomendados na doença hepática grave.<sup>6,11-14</sup>

A insulina detemir é também um análogo de insulina humana recombinante em que foi adicionada uma cadeia de ácido gordo C14 ao aminoácido B29. Esta característica confere-lhe uma solubilidade maior, tanto na solução de administração como no tecido subcutâneo. Tem um início de ação aproximado de uma hora, com pico de ação de três a nove horas e uma duração de seis a 24 horas.<sup>1-4</sup>

A insulina degludec é igualmente um análogo de insulina humana em que houve deleção do aminoácido treonina em B30 e adicionado ácido gordo C16 a lisina em B29 através de um espaçador de ácido glutâmico. Forma di-hexâmeros estáveis em solução que se reorganizam em multi-hexâmeros após injeção subcutânea, e que depois se dissociam lentamente, libertando monómeros na circulação sistémica.<sup>2-4</sup> Tem um tempo de ação superior a 24 horas, podendo chegar às 45 horas (Figura 9.1).

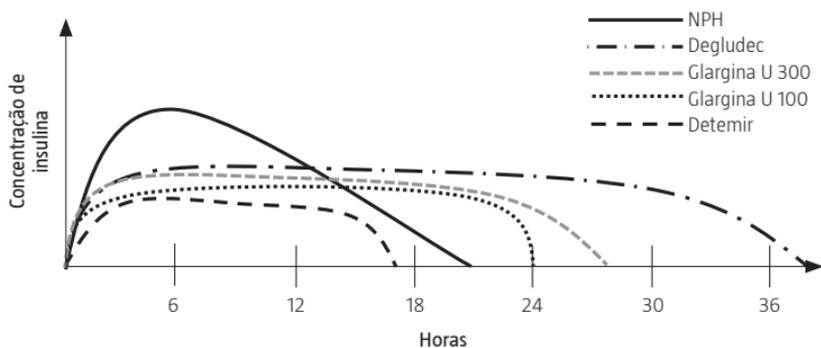


Figura 9.1 – Perfil de ação das insulinas lentas

A Tabela 9.1 apresenta as formulações de insulinas humanas lentas atualmente disponíveis em Portugal.

# FÁRMACOS NA DIABETES

A realidade atual da terapêutica da diabetes obriga a uma constante atualização face aos novos conceitos da fisiopatologia desta doença e a uma adequada atitude farmacológica perante as inúmeras alterações a que temos assistido nos últimos anos, em especial no que diz respeito à diabetes *mellitus* tipo 2.

Redigido por autores com uma prática clínica credenciada na diabetes, esta obra apresenta, de forma sucinta e prática, todos os fármacos antidiabéticos disponíveis em Portugal e algumas novidades que se avizinham muito em breve. É possível encontrar de forma rápida os fármacos, suas características e mecanismos de ação, efeitos adversos e contraindicações, interações medicamentosas, posologia e precauções de emprego. São também apresentadas diversas recomendações para o tratamento da hiperglicemia na diabetes *mellitus* tipo 1 e tipo 2, bem como algumas considerações sobre a utilização de medicamentos antidiabéticos na presença de outras doenças.

Esta obra dirige-se aos profissionais de saúde, em especial a médicos de todas as especialidades.

## **Coordenação:**

**ESTEVÃO PAPE**

Assistente Graduado Sénior de Medicina Interna – Hospital Garcia de Orta, EPE

**EDITE NASCIMENTO**

Assistente Graduada Sénior de Medicina Interna – Centro Hospitalar Tondela Viseu, EPE

**ALDA JORDÃO**

Assistente Graduada de Medicina Interna – Hospital Pulido Valente, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE

## **Coautoria:**

Alda Jordão, Alexandra Vaz, Ana Ferreira Pacheco, Ana Marques, Ana Ribeiro da Cunha, Ana Simas, Anabela Barros, Andreia Nunes, António Eliseu, Conceição Escarigo, Estela Ferrão, Guilherme Violante Cunha, Joana Decq Mota, M. João Baldo, Manuela Ricciulli, Maria Filomena Roque, Mário Esteves, Miguel Seixal, Nayive Gómez, Paula Lopes, Rita Ramalho Fernandes e Zélia Lopes



ISBN 978-989-752-447-9



9 789897 524479

www.lidel.pt



Sociedade Portuguesa de Medicina Interna