

## Associação de quatro ou mais antidiabéticos orais: uma sugestão de mudanças nas Diretrizes do tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2

Association of four or more oral antidiabetics: a suggestion for changes in type 2 Diabetes Mellitus treatment guidelines

Gabriel Nascimento Machado<sup>1</sup>; Isadora Delloiagono de Paula<sup>1\*</sup>; Nicole Minuzzi Arnuti<sup>1</sup>; Flávio Fontes Pirozzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina, União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

[\*Autor correspondente: idelloiagono@gmail.com]

Data de submissão: 11 de novembro de 2022

Data de aceite: 21 de abril de 2023

Data de publicação: 11 de maio de 2023

### RESUMO

As diretrizes atuais do tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2, sugerem que, com o controle glicêmico insatisfatório em uso de três classes medicamentosas diferentes, mesmo em pacientes assintomáticos, se inicie o uso de insulina. Com o aumento de novas terapias é importante a revisão das diretrizes que assegure eficácia e segurança na associação de quatro ou mais classes medicamentosas via oral para o tratamento, excluindo o uso de análogos de GLP1. Através da análise de prontuários eletrônicos de uma clínica particular de endocrinologia de São José do Rio Preto – SP, Brasil, foram selecionados 45 pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 em uso de três antidiabéticos orais e controle da glicemia fora das metas desejadas. Após o acréscimo de uma ou mais classes medicamentosas, em uma avaliação global, houve redução significativa da hemoglobina glicada analisando por diferentes parâmetros. Constatou-se nesse estudo que o uso de quatro ou mais antidiabéticos orais é uma alternativa válida para o melhor controle glicêmico, independente do gênero, idade, hemoglobina glicada inicial e a taxa de filtração glomerular. Novas associações de diferentes classes evitam o uso de produtos injetáveis e podem melhorar a adesão e a qualidade de vida desses pacientes. Novos estudos são necessários para validar os achados de eficácia e segurança deste tipo de associação.

**Palavras Chaves:** Diabetes Mellitus tipo 2; Hipoglicemiantes; Hemoglobinas Glicadas; Controle Glicêmico

### ABSTRACT

The current guidelines for the treatment of type 2 Diabetes Mellitus suggest that, with unsatisfactory glycemic control using three different drug classes, even in asymptomatic patients, the use of insulin should be started. With the increase in new therapies, it is important to review guidelines that ensure efficacy and safety in the association of four or more oral drug classes for treatment, excluding the use of GLP1 analogues. Through the analysis of electronic medical records from a private endocrinology clinic in São José do Rio Preto – SP, Brazil, 45 patients with Type 2 Diabetes Mellitus using three oral antidiabetics and glycemic control outside the desired goals were selected. After the addition of one or more drug classes, in an overall assessment, there was a significant reduction in glycated hemoglobin analyzed by different parameters. It was found in this study that the use of four or more oral antidiabetics is a valid alternative for better glycemic control, regardless of gender, age, initial glycated hemoglobin and glomerular filtration rate. New associations of different classes avoid the use of injectable products and can improve adherence and quality of life for these patients. New studies are needed to validate the efficacy and safety findings of this type of association.

**Keywords:** Diabetes Mellitus type 2; Hypoglycemic Agents; Glycated Hemoglobin; Glycemic Control

## INTRODUÇÃO

O tratamento com antidiabéticos orais teve um grande avanço nas últimas décadas. Atualmente, no Brasil, existem seis classes medicamentosas disponíveis para o tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2, além dos análogos de GLP1<sup>1</sup>.

Porém, a maioria das diretrizes para o tratamento da doença indica a insulina como o próximo passo após a falha de três agentes orais, mesmo em pacientes assintomáticos do ponto de vista de insulinopenia<sup>1-3</sup>. O uso de uma medicação injetável como a insulina pode acarretar em uma menor adesão ao tratamento, maior risco de hipoglicemia e piora na qualidade de vida<sup>5</sup>.

Mesmo com a disponibilidade de novas classes de antidiabéticos orais ainda são necessários estudos que mostrem a eficácia e a segurança do uso de quatro ou mais classes diferentes de medicações via oral para o tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2 em pacientes que estão fora das metas glicêmicas recomendadas.<sup>1</sup> Este trabalho tem como objetivo avaliar a eficácia desse tipo de associação em pacientes com controle glicêmico insatisfatório.

## MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo realizado por meio de uma análise de prontuários eletrônicos de 45 pacientes atendidos em uma clínica particular de endocrinologia de São José do Rio Preto localizada no estado de São Paulo. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 44540621.7.0000.5489).

Foram incluídos pacientes de ambos os gêneros, com idade superior a 18 anos em tratamento com três antidiabéticos orais e com controle glicêmico insatisfatório. O trabalho avaliou a eficácia da associação de quatro ou mais antidiabéticos orais durante o tempo de tratamento, bem como as variáveis gênero, nível da hemoglobina glicada (HbA1c) prévio ao tratamento e a taxa de filtração glomerular, o que se pode inferir uma provável segurança deste tipo de associação.

As análises estatísticas foram feitas utilizando o teste *T de Student* e foi considerado uma diferença significativa de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

A tabela 1 apresenta as características gerais dos pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 em uso de três antidiabéticos orais e com controle glicêmico insatisfatório selecionados e avaliados anteriormente às alterações no tratamento.

**Tabela 1.** Características gerais dos 45 pacientes avaliados antes das mudanças no tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2

Variável	
Gênero	Sexo masculino: 27/45 (60%)
	Sexo feminino: 18/45 (40%)
Média de idade	Geral: 60,04 ± 10,70 anos
	Sexo masculino: 60,26 ± 9,26 anos
	Sexo feminino: 59,72 ± 12,73 anos
HbA1c (média de todos os pacientes)	9,58% ± 1,49
% de acordo com o valor da HbA1c pré-tratamento	HbA1c ≥ 9,0%: 26/45 (57,8%)
	HbA1c < 9,0%: 19/45 (42,2%)
Média da HbA1c pré-tratamento de acordo com as variáveis	HbA1c ≥ 9,0%: 10,60% ± 1,21
	HbA1c < 9,0%: 8,30% ± 0,41
	Sexo masculino: 9,65% ± 1,57
	Sexo feminino: 9,47% ± 1,40
	Idade ≥ 60 anos: 9,25% ± 1,43
	Idade < 60 anos: 10,04% ± 1,49
	TGF ≥ 80: 9,61% ± 1,42
	TGF < 80: 9,51% ± 1,73

HbA1c: hemoglobina glicada; TGF: taxa de filtração glomerular

**Fonte:** Autoria própria (2023)

De acordo com os resultados obtidos, observou-se a prevalência do sexo masculino, com média de idade de 60 anos e HbA1c média de 9,58% pré-tratamento.

Esses pacientes receberam um ou mais medicamentos das novas classes disponíveis

associadas ao tratamento prévio utilizado. Neste caso, todos os pacientes do estudo passaram a utilizar quatro ou cinco classes medicamentosas via oral diferentes para o tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2, distribuídos conforme o tipo de classe medicamentosa (Tabela 2).

**Tabela 2.** Distribuição das associações de diferentes classes medicamentosas de antidiabéticos orais para o tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2

Associações de classes medicamentosas	% associação
Metformina + pioglitazona + sulfoniluréia + iDPP4 + iSGLT2	24,45 %
Metformina + pioglitazona + sulfoniluréia + iDPP4	13,33%
Metformina + pioglitazona + iDPP4 + iSGLT2	20,0%
Metformina + sulfoniluréia + iDPP4 + iSGLT2	37,78%
Pioglitazona + sulfoniluréia + iDPP4 + iSGLT2	4,44%

iDPP4: inibidores da enzima dipeptidil dipeptidase tipo 4; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio e glicose tipo 2

Fonte: Autoria própria (2023)

Esses pacientes, após alteração do esquema terapêutico via oral para o tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2, foram acompanhados em média durante 18,95 meses ( $\pm 13,37$  de desvio padrão) e, após este período, foram novamente avaliados de acordo com a melhora do perfil glicêmico e com as diferentes variáveis, como o gênero (sexo masculino e feminino), idade (o ponto de corte utilizado foi de 60 anos para distinguir o efeito dessa terapia em pacientes idosos e não idosos) e o nível da taxa

de filtração glomerular calculado através da equação CKD-EPI 2019 (o ponto de corte utilizado foi de 80 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, baseado na média da taxa de filtração glomerular de todos os pacientes analisados).

Em uma avaliação geral, de acordo com a hemoglobina glicada prévia à mudança terapêutica, houve uma redução significativa do controle glicêmico dos pacientes ( $p < 0,001$ ) que apresentavam HbA1c  $\geq 9,0\%$  ou  $< 9,0\%$  (Tabela 3).

**Tabela 3.** Redução da hemoglobina glicada no grupo total e entre os pacientes, de acordo com a HbA1c pré-tratamento

HbA1c	Geral	HbA1c $\geq 9,0\%$	HbA1c $< 9,0\%$
Pós tratamento	7,78% $\pm 1,44$	8,33 $\pm 1,51$	7,0 % $\pm 0,81$

HbA1c: hemoglobina glicada

Fonte: Autoria própria (2023)

Nos pacientes com HbA1c  $\geq 9,0\%$  houve uma redução da média da glicemia de 21,41%, e de 15,66% entre os pacientes com HbA1c  $< 9,0\%$ . Analisando as variáveis de gênero e idade,

também encontramos uma redução significativa ( $p < 0,001$ ) da hemoglobina glicada para esses pacientes (Tabela 4).

**Tabela 4.** Redução da hemoglobina glicada de acordo com as variáveis gênero e idade

HbA1c	Sexo masculino	Sexo feminino	Idade $\geq$ 60 anos	Idade $<$ 60 anos
Pós tratamento	7,49 % $\pm$ 1,06	8,22% $\pm$ 1,83	7,50 % $\pm$ 1,29	8,17 $\pm$ 1,59

HbA1c: hemoglobina glicada

Fonte: Autoria propria (2023)

Entre o gênero masculino, houve uma redução da HbA1c de 22,38% e o feminino de 23,41%. Nos pacientes idosos ( $\geq$  60 anos de idade) e não idosos ( $<$  60 anos de idade) houve uma redução da HbA1c de 18,92% e 18,56%, respectivamente.

Na análise que considerou a taxa de filtração

glomerular calculada antes do tratamento e separando os pacientes de acordo com a equação CKD-EPI 2019, foi observado uma redução significativa ( $p < 0,001$ ) entre os pacientes que apresentavam taxa de filtração glomerular  $\geq$  80 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e também menor do que 80 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (Tabela 5).

**Tabela 5.** Redução da HbA1c de acordo com o valor da taxa de filtração glomerular antes da mudança terapêutica

HbA1c	TGF $\geq$ 80	TGF $<$ 80
Pós tratamento	7,83% $\pm$ 1,38	7,69% $\pm$ 1,64

HbA1c: hemoglobina glicada; TFG: taxa de filtração glomerular

Fonte: Autoria propria (2023)

Entre os pacientes com taxa de filtração glomerular  $\geq$  80 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e  $>$  80 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, houve uma redução da hemoglobina glicada de 18,52% e 19,13%, respectivamente.

Além de um melhor controle do diabetes, estabelecendo os critérios da Sociedade Brasileira de Diabetes relacionado ao controle glicêmico adequado com valor de hemoglobina glicada  $\leq$  7,0%<sup>1</sup>, mesmo em um curto período de tempo, 16 pacientes (35,5%) conseguiram alcançar as metas desejadas com o uso de quatro ou cinco classes de antidiabéticos orais.

caracterizada por hiperglicemia crônica que pode ser ocasionada por diferentes fatores, principalmente a destruição das células beta do pâncreas e resistência insulínica. O diagnóstico realizado para possíveis diabéticos é realizado por meio de um questionário, que analisa questões pessoais e familiares, junto de um testes de glicemia de jejum, HbA1c ou glicemia 2 horas após sobrecarga. No caso do teste de HbA1c, resultados acima de 6,5% levam ao diagnóstico de diabetes. A glicemia de jejum é confirmada em valores acima de 126 mg/dL e a glicemia 2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose acima de 200 mg/dL<sup>1-3</sup>.

## DISCUSSÃO

O Diabetes Mellitus é uma doença

O Diabetes Mellitus tipo 2 corresponde a 90 a 95% de todos os casos de diabetes. Possui

etiologia complexa e multifatorial, envolvendo componentes genético e ambiental. Geralmente, o Diabetes Mellitus tipo 2 acomete indivíduos a partir da quarta década de vida, embora se descreva, em alguns países, aumento na sua incidência em crianças e jovens. Trata-se de doença poligênica, com forte herança familiar, ainda não completamente esclarecida, cuja ocorrência tem contribuição significativa de fatores ambientais. Dentre eles, hábitos dietéticos e inatividade física, que contribuem para a obesidade, destacam-se como os principais fatores de risco<sup>3,5,6</sup>.

Esta resistência insulínica ocasionada pelo Diabetes Mellitus tipo 2 resulta em alterações fisiopatológicas sendo denominadas de Octeto de DeFronzo, onde a alteração ocorre devido a diminuição de insulina no organismo. Assim, temos o aumento da quantidade de glucagon no sangue, onde consequentemente leva a um aumento da glicose hepática; diminuição do efeito da incretina estimulando a liberação de insulina pelo organismo; aumento de lipólise; aumento da reabsorção de glicose pelo rim; menor captação de glicose pelos músculos; além de disfunções neurotransmissores. Em resumo, o Diabetes Mellitus tipo 2 tem uma fisiopatologia complexa, seu tratamento é baseado nessas alterações e a associação de diferentes classes medicamentosas é de extrema importância para um melhor controle glicêmico<sup>1,7</sup>.

O tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2 é embasado em Diretrizes Nacionais e Internacionais e é centrado no manejo glicêmico do paciente, melhoria dietética e realização de atividades físicas<sup>1-4</sup>.

Entre as principais diretrizes, assim como na

Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes, a medicação de escolha é a metformina - na maioria dos casos - que pode ser utilizada em uma ação combinada com outros medicamentos redutores de glicose, sendo recomendado se o paciente não apresentar contraindicações e em casos leves (glicemia < 200 mg/dL ou HbA1c < 7,5%). Nos casos em que apresentam um grau moderado (glicemia jejum > 200mg/dL de manifestações + < 300 mg/dL ou HbA1c entre 7,5% e 9%) é necessário associar o uso de metformina com um segundo agente anti-hiperglicemiante. Nos casos mais graves (glicemia > 300 mg/dL ou HbA1c > 9,0%) deve-se optar pela a insulino terapia imediatamente<sup>1,2</sup>.

De acordo com cada caso, é possível alterar ou adicionar um segundo agente antihiperglicemiante, que pode ser: agonista do receptor de GLP-1; inibidor do SGLT-2; inibidor da DDP-4; pioglitazona; glinidas ou sulfonilureias; todos esses medicamentos devem estar de acordo com o peso e com o nível de HbA1c. Não obtendo resultado (HbA1c < 7,0%) com a adição do segundo medicamento, pode-se incluir um terceiro agente oral ou iniciar a insulinização com uma insulina de ação basal ou uma pré-mistura (ação basal e pós prandial)<sup>1,3</sup>.

Em relação aos casos de pacientes cardiopatas ou com problema renal crônico, deve-se instruir um melhor gerenciamento do estilo de vida junto com a ingestão da metformina. Após este manejo deve-se incluir outras medicações que se mostraram eficazes, como os análogos do GLP1 e os inibidores da SGLT2, sendo os mais indicados de acordo com as novas diretrizes da American Diabetes Association<sup>2,3</sup>.

A escolha do medicamento deve ser feita de

maneira individualizada, considerando o bom estado geral do paciente, idade, fatores de risco, valores da glicemia e da hemoglobina glicada, eficácia do medicamento, os seus efeitos colaterais, custos e a presença de complicações relacionadas ao diabetes. Em associação com o tratamento farmacológico é necessário trabalhar com um estilo de vida adequado, prezando uma boa alimentação, atividades físicas diárias e uma automonitorização dos níveis de glicose<sup>4,7,8</sup>.

Diante do aumento de novas terapias para o Diabetes tipo 2, visando um melhor tratamento individualizado, existe uma necessidade de revisão das diretrizes para avaliar a possibilidade, a eficácia e a segurança da associação de quatro ou mais antidiabéticos orais.

As Diretrizes Brasileira, Americana e Europeia de Diabetes orientam associar três antidiabéticos orais e, na falha terapêutica, iniciar a insulinização<sup>1,2</sup>. Medicações injetáveis, além de aumentar os custos, diminuem a adesão ao tratamento e reduzem a qualidade de vida dos pacientes. No presente estudo, após a inclusão de uma quarta ou quinta classe de antidiabéticos orais, os resultados dos exames mostraram melhora do controle glicêmico em todos os pacientes avaliados de uma maneira geral e a redução da hemoglobina glicada foi independente do gênero, idade, nível da hemoglobina glicada antes do tratamento e função renal (através da taxa de filtração glomerular).

A adição da insulina está intimamente relacionada com um maior risco de complicações, como os episódios de hipoglicemia. O uso de quatro ou mais classes medicamentosas de diferentes antidiabéticos orais foi eficaz em idosos e para pacientes com valores de taxa de filtração

glomerular mais reduzidos.

Apesar do estudo atestar apenas a eficácia dessa mudança de paradigma das atuais diretrizes, podemos inferir que também pode ser mais seguro, acarretar maior adesão ao tratamento (especialmente porque muitas dessas associações são encontradas hoje em um mesmo comprimido) e não interferir na qualidade de vida do paciente ao postergar o uso de um antidiabético injetável (insulina ou análogo de GLP1). Os possíveis vieses da pesquisa relacionam-se com o pequeno número de pacientes e o curto período de tempo de seguimento.

## CONCLUSÃO

O presente estudo mostrou que o uso de quatro ou mais antidiabéticos orais é uma alternativa válida para o melhor controle glicêmico, independente do gênero, idade, valor da HbA1c inicial e da função renal. Novas associações de diferentes classes melhoram a adesão ao tratamento e evitam o uso de produtos injetáveis. Apesar das limitações, os resultados apontam a necessidade de novas pesquisas com o intuito de possíveis mudanças das futuras diretrizes do tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2, assim como estudos para a validação da eficácia e segurança desses tipos de associações

## CONFLITO DE INTERESSES

O presente artigo não apresenta conflito de interesses.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lyra R, Albuquerque L, Cavalcanti S, Tambascia M, Valente F, Bertoluci M. Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2. Diretriz Oficial da Sociedade

- 
- Brasileira de Diabetes (2022). DOI: 10.29327/557753.2022-10, ISBN: 978-65-5941-622-6.
2. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. American Diabetes Association. Summary of revisions: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl. 1):S5–S9
  3. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 65, 1925–1966 (2022).
  4. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et al. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes – 2022. *Diabetes Care* 45(Suppl 1):S83–S96.
  5. Wtodarski L, Fernandes DA, Brandalise M. Avaliação do autocuidado na adesão do tratamento em pacientes usuários de insulinas. *Aletheia* 2020; 53( 1 ): 121-132.
  6. Garcia UG, Vicente AB, Jebari S, Sebal AL, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. [Int J Mol Sci](#). 2020; 21(17): 6275.
  7. Moura KL, Catão CD, Lima RA, Cruz JB. Estilo de vida e autopercepção em saúde no controle do Diabetes Mellitus tipo 2. *Revista De Ciências Médicas E Biológicas* 2019; 18(1), 52–60.
  8. Maciel CL, Santos RM, Limborço M, Assis IB, Marins FR. Impacto do Diabetes Tipo 1 e 2 na qualidade de vida do portador. *Revista Saúde em foco* 2018; (10) 378 - 393.