

## **ANTIDIABÉTICOS NÃO INSULÍNICOS NA ABORDAGEM DA HIPERGLICEMIA NOS DOENTES HOSPITALIZADOS POR DOENÇA AGUDA NÃO CRÍTICA**

### **1. CONTEXTUALIZAÇÃO**

A hiperglicemia em doentes com ou sem diagnóstico de Diabetes Mellitus (DM) é comum em contexto de internamento, associando-se a aumento da morbimortalidade e custos de saúde associados.

Pela sua eficácia, flexibilidade de ajuste de dose e vasta experiência de utilização, a insulino-terapia mantém-se como tratamento de eleição em adultos hospitalizados que apresentem hiperglicemia, definida por glicemia plasmática ou capilar ocasional > 140 mg/dL.

Tradicionalmente, as recomendações sugeriam a suspensão imediata de antidiabéticos não insulínicos em regime de internamento. Contudo, face à disponibilidade crescente de novas terapêuticas com diferentes mecanismos de ação, perfis de segurança e comodidade de administração, surgem desafios na utilização destes fármacos em contexto hospitalar.

O presente parecer redigido pelo Grupo de Estudos de Diabetes da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo visa contribuir com orientações para a utilização de antidiabéticos não insulínicos (ADNIs) na abordagem da hiperglicemia em doentes adultos hospitalizados por doença aguda não-crítica, independentemente do diagnóstico prévio de DM, após revisão extensiva da bibliografia mais recente.

O presente documento não se aplica a pessoas com diagnóstico de DM tipo 1 ou ausência de reserva pancreática confirmada/suspeita, em que a instituição de ADNIs não deve ser substitutiva da terapêutica insulínica.

### **2. ANTIDIABÉTICOS NÃO INSULÍNICOS**

#### **2.1. INIBIDORES DA DIPEPTIDIL PEPTIDASE 4 (IDPP4)**

Os IDPP4 são fármacos seguros, com baixa taxa de efeitos adversos e baixo risco de hipoglicemia, mesmo quando existe agravamento da função renal. O ajuste de dose à função renal é necessário em alguns fármacos desta classe farmacológica e deve ser equacionado na presença de disfunção renal, nomeadamente para a sitagliptina, saxagliptina e vildagliptina. A sua utilização demonstrou redução significativa da dose diária total de insulina (DDT) necessária e menor frequência de eventos hipoglicémicos.

Em doentes com DM tipo 2 que, previamente ao internamento, apresentem hiperglicemia ligeira (definida como HbA1c recente <7,5%, valores de glicemia plasmática persistentemente < 180 mg/dL e, se insulino-tratados, DDT <0,6 U/kg/dia), sugere-se a utilização de esquema fixo de insulino-terapia ou de IDPP4 com insulina de correção. O esquema fixo de insulina é definido como: combinação de insulina basal (de ação intermédia ou longa) e insulina de ação rápida (administrada previamente às refeições ou em esquema de correção a cada 4 a 6 horas com base nos valores de glicemia capilar). No doente sob IDPP4 que apresente valores de glicemia persistentemente superiores a 180 mg/dL, deve adicionar-se esquema fixo de insulina.

A suspensão da saxagliptina e alogliptina deve ser considerada nos doentes em risco de insuficiência cardíaca (IC), pelo risco aumentado de hospitalização por IC particularmente associado a estes fármacos.

## **2.2. METFORMINA**

A metformina constitui um dos fármacos de primeira linha no tratamento da DM tipo 2, não sendo, contudo, recomendada a sua utilização em doentes com risco elevado de acidose metabólica, nomeadamente perante disfunção renal, sépsis, hipóxia, doença hepática ou etilismo crónico.

No doente hospitalizado, o uso de metformina não está recomendado pelo referido risco acrescido de acidose, que se considera ter maior probabilidade de ocorrer no contexto de doença aguda. Adicionalmente, também no caso de procedimentos cirúrgicos eletivos, este fármaco deve ser suspenso antecipadamente.

Contudo, em doentes com estabilidade clínica, após resolução da fase aguda de doença e com alta prevista para breve, poderá considerar-se a reintrodução da metformina se previamente tratados com este fármaco no domicílio.

## **2.3. AGONISTAS DOS RECEPTORES DO GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1**

O interesse na utilização desta classe farmacológica deve-se às suas diversas vantagens que vão além do controlo glicémico, em particular no benefício relativo à redução de eventos cardiovasculares e renais.

A revisão da literatura reporta redução do risco de hipoglicemia em doentes tratados com agonistas dos receptores GLP-1 (arGLP-1), comparado à terapêutica insulínica, o que poderá

constituir uma mais-valia. Adicionalmente, em grupos selecionados de doentes hospitalizados, os arGLP-1 demonstraram ser eficazes no controlo glicémico, particularmente no controlo da hiperglicemia pós-prandial, contudo com ocorrência consideravelmente aumentada de náuseas e vômitos. Apesar de estudos piloto mostrarem resultados promissores, é necessária mais evidência que inclua os agonistas mais recentes e com maior duração de ação, de modo a concluir sobre o benefício da utilização hospitalar deste grupo farmacológico. Da mesma forma, em contexto perioperatório, é escassa a evidência sobre a utilização de arGLP-1.

#### **2.4. INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR DE SÓDIO-GLICOSE-2**

Em conjunto com os arGLP-1, os inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (iSGLT2) mudaram o paradigma do controlo em ambulatório da DM tipo 2, passando de uma abordagem sobretudo glucocêntrica para o foco na prevenção de eventos cardiovasculares, da progressão da doença renal e prevenção da hipoglicemia. Contudo, a utilização dos iSGLT2 levanta preocupações relativas sobretudo ao risco de cetoacidose dita “euglicémica” e de lesão renal aguda, que poderão ocorrer com maior frequência no contexto de doença aguda e que limitam a sua utilização nos doentes internados.

Os iSGLT2 devem ser suspensos em caso de doença aguda, cetonemia/cetonúria ou jejum prolongado, não se recomendando a sua utilização por rotina no tratamento da hiperglicemia em doentes hospitalizados. Adicionalmente, a sua suspensão deve ser considerada nos 3 dias prévios a procedimentos cirúrgicos eletivos (4 dias no caso da ertugliflozina).

De realçar que a utilização dos iSGLT2 com intuito para além do controlo glicémico, particularmente em doentes hospitalizados por IC descompensada, constitui um tópico que excede o âmbito deste parecer e merece esclarecimento adicional caso a caso devido ao efeito modificador do prognóstico da patologia cardíaca, com discussão multidisciplinar sempre que possível.

#### **2.5. SULFONILUREIAS**

A utilização hospitalar das sulfonilureias (SU) representa um fator de risco para a ocorrência de hipoglicemia, sobretudo em doentes idosos, com lesão renal ou sob insulino-terapia concomitante – que acresce ao potencial risco de hipoglicemia já inerente ao próprio internamento, como ocorre, por exemplo, quando há necessidade de pausa alimentar. Os

eventos hipoglicêmicos causados pelas SU são frequentemente mais severos e difíceis de reverter quando ocorrem em contexto hospitalar, especialmente com os agentes mais antigos de longa duração, pelo que o uso de SU no doente hospitalizado não está recomendado.

## **2.6. TIAZOLINIDENIONAS**

A instituição de tiazolidinedionas no doente internado não está recomendada. O tempo de início (semanas a meses) de atingimento dos alvos glicêmicos e a predisposição para retenção de fluídos e risco de agudização de insuficiência cardíaca tornam este grupo farmacológico desaconselhado, em particular no contexto hospitalar.

## **3. BIBLIOGRAFIA**

[1] American Diabetes Association. Chapter 16. Diabetes care in the hospital: standards of medical care in diabetes-2022. Diabetes Care. 2023.

[2] Mary T. Korytkowski et al. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Adult Patients in Non-Critical Care Settings: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. 2022.

[3] Rodolfo J. Galindo et al. Safety and Efficacy of Inpatient Diabetes Management with Non-insulin Agents: an Overview of International Practices. 2022.

[4] M. Sampson et al. Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care: clinical guidelines and improving inpatient diabetes care. 2018.

[5] James J, Roberts A, Dhatariya K. Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care. Management of Hyperglycaemia and Steroid (Glucocorticoid) Therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. 2018.

[6] Mustafa O., Whyte M. The use of GLP-1 receptor agonists in hospitalised patients: An untapped potential. 2019.

[7] Ena J et al. Hyperglycemia management in patients admitted to internal medicine in Spain: A point-prevalence survey examining adequacy of glycemic control and guideline adherence. Eur J Intern Med. 2015.