

Norma TERAPÊUTICA DA DIABETES MELLITUS TIPO 2: METFORMINA

Uma Perspectiva Crítica

Daniel PINTO, Bruno HELENO, Rosa GALLEGO, Isabel SANTOS, Luiz Miguel SANTIAGO, Vasco MARIA

RESUMO

As normas de orientação clínica têm potencial para aumentar os ganhos em saúde, mas também para causar dano. Neste artigo de opinião enumeramos algumas reservas face à aplicação prática da norma emitida pela Direcção-Geral da Saúde *Terapêutica da Diabetes Mellitus tipo 2: metformina em cuidados de saúde primários*. Procuramos salientar aspectos da norma cuja redação permite múltiplas interpretações (alternativas à monoterapia com metformina, hierarquia de fármacos a associar à metformina, contra-indicações da metformina). Para além disso, questionamos o objectivo glicémico de 6,5% a aplicar na população em geral.

SUMMARY

Guideline: TYPE 2 DIABETES MELLITUS THERAPY: METFORMIN A Critical Perspective

Clinical guidelines have the potential to increase health gains, but also to cause harm. In this opinion article we state some misgivings about the application of the Portuguese National Health Directorate's guideline *type 2 diabetes therapy: metformin* in primary care. We seek to highlight guideline wording that may allow for multiple interpretations (alternatives to monotherapy with metformin, hierarchy of drugs to be associated with metformin, and metformin contraindications). Furthermore, we argue that it seems that choosing a glycemic target of 6.5% in a normative document to be applied in the general population may have unforeseen consequences.

D.P., B.H., I.S.: Departamento de Medicina Geral e Familiar. Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa. Lisboa

R.G.: UCSP Vila Franca de Xira. Núcleo de Diabetes da Associação Portuguesa de Médicos de Clínica Geral. Lisboa

L.M.S.: ACES Baixo Mondego I. Núcleo de Diabetes da Associação Portuguesa de Médicos de Clínica Geral. Coimbra

V.M.: Instituto de Medicina Preventiva. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Lisboa

© 2011 CELOM

INTRODUÇÃO

A Direção-Geral da Saúde (DGS) publicou em Janeiro de 2011 novas normas e orientações relacionadas com a diabetes: *Terapêutica da Diabetes Mellitus tipo 2: metformina*¹, *Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus*², *Diagnóstico Sistemático do Pé Diabético*³, *Organização de cuidados, prevenção e tratamento do Pé Diabético*⁴ e *Diagnóstico Sistemático e Tratamento da Retinopatia Diabética*⁵. Estas normas, criadas no âmbito do Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes, são dirigidas a todos os profissionais do Serviço Nacional de Saúde e pretendem ser uma forma de uniformizar e melhorar os cuidados prestados às pessoas com diabetes.

Actualmente, o volume de novo conhecimento científico produzido diariamente torna praticamente impossível a tarefa dos médicos para se manterem constantemente actualizados⁶. Este problema é particularmente notório em especialidades generalistas, com um leque de conhecimentos e competências muito abrangente, como a Medicina Geral e Familiar, a Medicina Interna ou a Pediatria. As orientações clínicas são uma forma de sintetizar o conhecimento científico, clarificando quais são as intervenções com benefício comprovado, as que são prejudiciais e as áreas de incerteza. Elas têm o potencial para melhorar as decisões clínicas, a qualidade e a consistência dos cuidados prestados aos doentes e, desse modo, aumentar os ganhos em saúde⁷. No entanto, as orientações clínicas também têm limitações e podem causar dano. A principal limitação é que podem ser erradas (em geral ou para alguns doentes em particular) porque a sua base científica é insuficiente ou foi mal interpretada⁷. As normas podem ainda ser influenciadas pelas opiniões e convicções do painel de peritos que as elaborou e podem ter existido outras prioridades na sua elaboração (como o controlo de custos, as necessidades da sociedade *versus* as do doente individual ou a protecção de interesses especiais)⁷. Assim, os ganhos em saúde conseguidos com as orientações clínicas não podem ser assumidos *a priori* e a sua efectividade carece de demonstração. A proliferação de orientações clínicas, que no nosso ordenamento podem ter carácter nacional ou regional sendo ou não conflituantes, e a tendência de alguns para as considerar dogmáticas, ignorando as suas limitações, pode ter efeitos imprevisíveis⁸. De facto, a qualidade das orientações clínicas é muito variável e elas são frequentemente baseadas em opinião de peritos e não em demonstração científica⁹⁻¹¹. Por isso tornou-se necessário

criar orientações sobre o desenvolvimento de orientações clínicas, sendo o instrumento actualmente mais utilizado o AGREE (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation), cuja segunda versão foi recentemente publicada¹².

Em alguns doentes, os médicos podem optar conscientemente por não cumprir as normas, fruto do seu juízo clínico¹³⁻¹⁶. Noutros, poderão existir factores externos que impedem a adesão à norma, esta pode não ser aplicável ao contexto dos médicos a quem se destina, a validade científica da norma pode ser contestada ou os médicos podem considerar as recomendações confusas ou ambíguas¹⁷.

Neste artigo pretendemos levantar algumas questões relacionadas com a interpretação e a aplicação prática da norma *Terapêutica da Diabetes Mellitus tipo 2: metformina*, que entendemos requererem clarificação para que possa ter aplicação prática.

A Metformina como Fármaco de Primeira Linha

A norma recomenda a utilização da metformina como o fármaco de primeira linha no tratamento da diabetes tipo 2 e que esta seja inicialmente utilizada em monoterapia. Esta recomendação é mais forte para as pessoas com excesso de peso ou obesidade, enquanto nos restantes diabéticos é considerada apenas *uma opção*.

A recomendação da metformina como fármaco de primeira linha é a mais importante afirmação da norma da DGS. De facto, a metformina é o fármaco com melhor demonstração de capacidade de reduzir a mortalidade e morbidade nos doentes com diabetes e excesso de peso ou obesidade¹⁸⁻²⁰. Por esse motivo, a monoterapia com metformina é a opção de primeira linha em várias recomendações internacionais sobre o tratamento da diabetes²¹⁻²³.

Porém, nas pessoas com diabetes e peso normal a norma da DGS não faz uma recomendação muito explícita acerca de que fármaco usar. De facto, a grande maioria da evidência disponível acerca da utilização da metformina foi obtida em pessoas com excesso de peso ou obesidade, pelo que a sua utilização em pessoas de peso normal requer extrapolação desses dados²². Por esse motivo, as recomendações do National Institute for Clinical Excellence (NICE) e da International Diabetes Federation (IDF) para os diabéticos com peso normal mencionam como opções igualmente válidas a metformina ou uma sulfonilureia^{22,23}. Já as recomendações conjuntas da Associação Americana de Diabetes (ADA) e da Associação Europeia para o Estudo da Diabetes (EASD) não fazem qualquer distinção no tratamento inicial de

diabéticos com peso normal ou não, propondo a utilização de metformina como primeira escolha em ambos²¹. Como veremos de seguida, as sulfonilureias têm alguma demonstração de serem capazes de reduzir eventos relacionados com a diabetes, o que ainda não acontece com as outras classes de anti-diabéticos orais. Assim, cremos que nos doentes sem excesso de peso a norma deveria ser mais clara, recomendando a utilização de metformina ou sulfonilureias, em vez de ser omissa, o que pode levar os médicos a considerar a utilização de qualquer das outras classes.

Alternativas à monoterapia com metformina

Nas pessoas com intolerância ou contra-indicação para o uso de metformina, a norma sugere a opção por um secretagogo ou outro sensibilizador de insulina sem, contudo, fazer uma recomendação preferencial.

O UKPDS demonstrou redução dos eventos microvasculares, melhoria do controlo glicémico, mas aumento do ganho de peso quando se comparou tratamento convencional com dieta com tratamento intensivo com sulfonilureias ou insulina. Neste estudo, não foram encontradas diferenças de mortalidade²⁴. Embora sem a mesma robustez científica que o ensaio original, dez anos após o ensaio, foram encontradas reduções de enfartes e da mortalidade global²⁵. Quando se adicionou pioglitazona ao esquema terapêutico pré-existente de diabéticos tipo 2 em prevenção secundária, foram observadas reduções numa variável secundária que agregava vários eventos macrovasculares. No entanto, este ensaio não demonstrou reduções na variável primária²⁶. No mesmo sentido, uma revisão sistemática da Cochrane não encontrou evidência clara de que esteja associada a alteração de *outcomes* clínicos (redução da morbilidade e mortalidade ou aumento da qualidade de vida, etc.), referindo que os efeitos no controlo metabólico (medidos pela HbA1C) são idênticos aos dos outros anti-diabéticos orais²⁷. Também os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) não têm ainda demonstração de serem capazes de reduzir variáveis *duras* como a mortalidade e a morbilidade, ao mesmo tempo que têm um pior resultado no marcador *substituto* HbA1C²⁸. O mesmo acontece com os inibidores da acarbose²⁹. A nateglinida, a única metiglinida disponível no mercado português (aprovada apenas para utilização em associação à metformina e não isoladamente) também ainda não tem demonstração de ser capaz de reduzir variáveis *duras* e tem piores resultados que a metformina na redução da HbA1C³⁰.

Na nossa opinião, as alternativas à monoterapia com

metformina têm que ser fármacos que demonstraram benefícios em resultados orientados para o doente. Embora reconheçamos que a evidência é muito menos robusta que para a metformina, concordamos com a posição conjunta da ADA e da EASD que coloca as sulfonilureias e a insulina como alternativa à monoterapia com metformina²¹. Não podemos concordar que se coloquem os outros antidiabéticos orais (tiazolidinediona, inibidor da α -glucosidase, metiglinidas ou inibidores da dipeptidil peptidase-4) no mesmo patamar até que haja avaliação a longo prazo da incidência de eventos microvasculares, macrovasculares e da mortalidade global. Por este conjunto de razões é nosso entender que deveria ser emitida uma recomendação preferencial de alternativa à metformina.

E depois da metformina?

A norma da DGS recomenda que a metformina pode ser usada em associação com outros antidiabéticos orais ou insulina quando o objectivo terapêutico individualizado não for atingido depois de serem aplicadas todas as medidas de modificação de estilos de vida. Os critérios para a escolha do fármaco devem ter em conta *a efectividade no controlo da glicemia, os eventuais efeitos extraglicémicos capazes de modularem a longo prazo a história natural da diabetes e as suas complicações, macro e microvasculares, o perfil de segurança, a tolerabilidade, a facilidade de administração e os custos do tratamento*. Porém, a norma é pouco clara em relação a qual o fármaco de segunda linha a associar à metformina no tratamento da diabetes.

Para as sulfonilureias, afirma-se que a associação *pode ser ponderada se o controlo metabólico for inadequado*. A acarbose ou a nateglinida são recomendadas quando existe hiperglicémia pós-prandial. A pioglitazona é sugerida *se existir insulinoresistência marcada*. Os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) são recomendados nos casos em que existe *risco significativo de hipoglicémia, risco de ganho ponderal e contra-indicação a sulfonilureia*. Estes critérios parecem sugerir que as sulfonilureias serão fármacos a usar preferencialmente. Porém, afirma-se logo de seguida que os inibidores da DPP-4 devem ser usados preferencialmente *em vez da pioglitazona, como terapêutica de segunda linha em caso de aumento marcado de peso, insuficiência cardíaca, não resposta terapêutica à glitazona, intolerância à glitazona ou contra indicação ao uso de glitazona*. Desta frase entende-se que serão afinal as glitazonas, os fármacos preferenciais a associar à metformina, seguindo-se os inibidores da DPP-4, ficando as sulfonilureias

relegadas para quarta escolha.

Parece-nos útil, para eliminar estas ambiguidades no texto, a presença de um algoritmo semelhante ao publicado na posição de consenso da ADA e EASD²¹. Neste documento, são descritos três níveis de intervenção terapêutica, de acordo com a experiência acumulada, efectividade e custo-eficácia. No primeiro nível, para além das modificações do estilo de vida, são incluídas apenas três classes farmacológicas: biguanidas, sulfonilureias e insulina. As glitazonas e os agonistas GLP-1 são colocados num segundo nível: terapêuticas menos validadas. Os inibidores da alfa-glucosidase, metiglinidas e inibidores da DPP-4 são classificados como *outros tratamentos*, não sendo mencionados no algoritmo de tratamento. Embora se possa argumentar que existe em 2011 maior experiência com os novos antidiabéticos orais, a retirada da rosiglitazona do mercado em 2010 por razões de segurança, leva-nos a ser cautelosos na adopção em massa de fármacos em que a curta experiência de utilização clínica não permite um melhor conhecimento do perfil de segurança, em particular quando em situações de associação de vários fármacos. Assim, consideramos que a norma deveria clarificar que, para a maioria dos diabéticos de tipo 2, os fármacos preferenciais a associar à metformina são as sulfonilureias ou insulina.

Caso dois fármacos não sejam suficientes para atingir o alvo individualizado, a norma afirma que é possível considerar a associação de três anti-diabéticos orais, mas recomenda que o uso de insulina seja equacionado.

Este ponto da norma da DGS está de acordo com as recomendações internacionais²¹⁻²³. Como veremos adiante, no estudo UKPDS-33, em que foi testado o tratamento intensivo com insulina, observou-se uma diminuição das complicações microvasculares²⁴ e, no seguimento posterior, da mortalidade²⁵. Porém, há que ter em conta que no estudo UKPDS-33 o valor médio de HbA1C atingido foi de 7,0% e aproximou-se de 8,0% nos últimos anos de seguimento. Além disso, um estudo observacional recente encontrou um aumento de mortalidade para valores de HbA1C inferiores a 7,5% em pessoas com diabetes tipo 2 sujeitas a uma intensificação do tratamento com insulina³¹. Assim, concordamos com a recomendação para que seja equacionada a utilização de insulina quando um diabético não está adequadamente controlado com dois ou mais anti-diabéticos orais, mas devem ser utilizados valores-alvo de HbA1C superiores a 6,5%.

Dose máxima de metformina

A norma recomenda ainda que a dose inicial de metformina deva ser de 500 a 1000 mg, uma a duas vezes por dia, titulada gradualmente e individualizada de acordo com a eficácia e efeitos adversos. A dose máxima recomendada é de 2 g/dia, dividida em duas a três tomas, *podendo ser, em alguns casos, aumentada até aos 3 g/dia*.

Ao propor a titulação gradual da metformina, a norma está de acordo com o resumo de características do medicamento (RCM), aprovado pela autoridade reguladora nacional³², e com as recomendações internacionais^{21,22}. No entanto, não existe consenso sobre a dose máxima de metformina a utilizar. A dose máxima aprovada é de 3 g/dia em Portugal³² e de 2,550 g/dia nos EUA³³. A norma do Reino Unido também refere os 3 g/dia como dose máxima, mas admite que na prática clínica raramente são excedidas doses superiores a 2 g/dia²². A posição de consenso da ADA e da EASD considera uma dose máxima de 2,500 g/dia, referindo, porém, que nas doses a partir de 2 g/dia o ganho de eficácia é modesto²¹. Assim, parece-nos que é importante clarificar as razões que levaram a propor uma dose máxima de 2 g/dia e em que situações pode ou deve essa dose máxima ser aumentada para 3 g/dia.

Situações em que a metformina deve ser descontinuada

A norma recomenda a descontinuação da metformina em caso de intolerância, quando a taxa de filtração glomerular é inferior a 60 mL/minuto, *nas situações clínicas capazes de alterar a função renal e nas situações clínicas favorecedoras de hipóxia tecidual, como a insuficiência cardíaca e a insuficiência respiratória*.

Estas recomendações estão de acordo com o RCM aprovado pelo Infarmed³². Contudo, a definição de *situações clínicas capazes de alterar a função renal* é bastante mais lata nesta norma do que no RCM, que considera apenas *situações agudas com potencial para alterar a função renal* (sublinhado nosso) e exemplifica: *desidratação, infecção grave, choque, administração intravascular de meios de contraste iodados*. Assim, o RCM parece limitar a contra-indicação da metformina a situações agudas e transitórias que podem interferir na função renal, ao contrário da norma em que a delimitação dessas situações não é feita. Deste modo, a frase usada na norma merece ser clarificada de modo a melhor delimitar o âmbito das patologias que afectam a função renal que contra-indicam a metformina.

Além disso, as contra-indicações clássicas da metformina, aprovadas pelas autoridades reguladoras em todo o mundo, têm sido contestadas por diversos autores

nos últimos anos. Estudos de farmacovigilância mostraram que a acidose láctica ocorre com a mesma frequência nos diabéticos tipo 2 quer sejam tratados ou não com metformina, mesmo quando são incluídas nestes estudos pessoas com uma ou mais contra-indicações à metformina³⁴⁻³⁶. Estes autores argumentam que negar o acesso destes diabéticos ao fármaco com demonstração mais robusta de redução da mortalidade e das complicações da doença pode ser mais prejudicial do que os danos potenciais associados ao risco extremamente raro de acidose láctica^{35,37-39}. Outros autores argumentam que são as contra-indicações que mantêm a acidose láctica rara⁴⁰. Temem que, se elas deixarem de existir, os médicos passem a utilizar mais frequentemente o fármaco em situações com potencial para causar acidose láctica⁴⁰.

À luz deste conhecimento, vários países reviram as suas recomendações acerca da utilização de metformina, prevendo a sua prescrição em diabéticos abrangidos pelas contra-indicações tradicionais, incluindo a presença de insuficiência cardíaca e de taxas de filtração glomerular até 30 mL/minuto/1,73 m²⁴¹, sendo a mesma posição adoptada no algoritmo de consenso de tratamento da diabetes tipo 2 da ADA/EASD⁴². Assim, estamos em crer que se deveria esclarecer que as contra-indicações mencionadas na norma são relativas e não absolutas, para que os diabéticos por elas abrangidos não vejam limitado o acesso a este fármaco quando a relação benefício / risco é favorável.

Objectivo: controlo glicémico

A norma afirma que *o tratamento da diabetes tipo 2 deve ter como objectivo principal o controlo da hiperglicemia, atingindo um valor de hemoglobina glicosilada (HbA1c) <6,5 %*, apesar de dizer adiante que este nível de HbA1c deve ser ajustado individualmente, tendo em conta *a esperança de vida, os anos de diabetes, o risco de hipoglicemia e a presença de doença cardiovascular e/ou de outras comorbilidades*.

Até ao momento, não houve demonstração inequívoca que o controlo glicémico estrito leve a melhores resultados em saúde que o tratamento habitual. A publicação, em 2008 e 2009, de três ensaios clínicos chave (ACCORD, ADVANCE, VADT) não foi suficiente para esclarecer a questão. No ensaio VADT, ao final de 5,6 anos, não foi encontrada diferença na mortalidade ou eventos macrovasculares entre o grupo aleatorizado para controlo intensivo e o grupo aleatorizado para tratamento habitual⁴³. No ensaio ADVANCE, aos cinco anos após início de estudo, o grupo aleatorizado para um objectivo

glicémico inferior a 6,5% não mostrou diferenças de mortalidade global ou do resultado composto de todos os eventos macrovasculares⁴⁴. O ensaio ACCORD teve de ser interrompido precocemente aos 3,4 anos de seguimento, porque se verificou um aumento da mortalidade global no grupo aleatorizado para controlo estrito (embora tenha havido redução dos enfartes e do resultado composto de todos os eventos macrovasculares)⁴⁵. Um estudo observacional retrospectivo, encontrou uma relação em U entre os valores de HbA1c e a mortalidade global. Neste estudo, para além do esperado aumento da mortalidade com HbA1c média superior a 9%, foi encontrado um aumento de mortalidade para HbA1c inferior a 6,5%³¹. Este aumento de mortalidade para valores de HbA1c inferiores a 6,5% é consistente com os resultados do ACCORD.

Reconhecemos que a duração de seguimento dos ensaios clínicos, poderá não ser suficiente para detectar pequenas diferenças e que não se consegue excluir o impacto do viés de indicação no estudo observacional supracitado. À excepção do VADT, todos os ensaios clínicos mostraram benefício na prevenção de eventos microvasculares (variáveis intermédias ou compostas). Todavia, os três ensaios clínicos falham em demonstrar que o controlo glicémico estrito oferece benefícios de mortalidade ou de morbidade macrovascular^{25,31,43,44,46}.

Na bibliografia da norma, é feita referência a recomendações de diferentes sociedades científicas. As recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) e a EASD referem como objectivo glicémico um valor de HbA1c inferior a 6,5%⁴⁷, mas a sua publicação é anterior ao VADT, ADVANCE ou ACCORD, numa altura em que os estudos observacionais e o UKPDS sugeriam ausência de nível de corte na associação entre o nível de HbA1c e as complicações da diabetes. Já as recomendações do NICE, apesar de ainda não incluírem os três ensaios clínicos supra-mencionados já recomendam contra medidas agressivas para atingir objectivos glicémicos inferiores a 6,5%²². Estas normas enfatizam a definição individual de objectivo glicémico e, nas pessoas tratadas com dois ou mais fármacos, o objectivo geral passa a ser a obtenção de valores inferiores a 7,5%. Nas recomendações emitidas pela ADA em 2011, os objectivos glicémicos mais estritos (abaixo do objectivo geral 7,0%) estão reservados para um subgrupo de doentes diabéticos mais jovens, com menos anos de doença e sem comorbilidades cardiovasculares⁴⁸.

Deste modo, a nossa leitura da evidência disponível, neste momento, não permite encontrar dados que

sustentem a definição de um objectivo glicémico de 6,5%. Enquanto as dúvidas relativas à segurança de um objectivo glicémico estrito não forem dissipadas^{31,45}, poderá ser perigoso definir 6,5% como objectivo glicémico num documento normativo. A nossa interpretação é consonante com a posição conjunta da ADA, do ACCF e AHA que defende que a prova disponível e a relação risco-benefício não levam a que se mude o objectivo glicémico para uma A1c inferior a 6.5% para a maioria dos doentes com diabetes tipo 2⁴⁹.

CONCLUSÃO

Dada a natureza normativa do documento *Terapêutica da Diabetes Mellitus tipo 2: metformina*, impõe-se que se ponderem as suas recomendações, os seus aspectos positivos e negativos. A leitura e a interpretação que se deseja que todos os clínicos façam das normas, seria facilitada se este documento descrevesse a metodologia de pesquisa e de síntese de informação e os métodos utilizados para a formulação das recomendações.

Sugerimos que se torne claro que a metformina deve ser de primeira linha na terapêutica (mesmo em doentes sem excesso de peso), que se defina qual a alternativa que é recomendada para os diabéticos que não tolerem metformina e que se explicita uma hierarquia entre os fármacos para controlo glicémico (como é sugerido pela posição de consenso da ADA/EASD). Sugerimos ainda, que sejam revistas as contra-indicações mencionadas à metformina. Tratando-se de um documento normativo, a manutenção destas contra-indicações poderá limitar o acesso a este fármaco quando a relação benefício / risco é favorável. Por fim, manifestamos a nossa preocupação com o objectivo glicémico fixado na norma, dado não existir demonstração clara de benefício clínico e existirem suspeitas que esse objectivo glicémico leve a aumento de mortalidade em alguns subgrupos de doentes.

Conflito de interesses

Os autores Bruno Heleno, Daniel Pinto, Luiz Miguel Santiago, Isabel Santos e Vasco Maria declararam não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Rosa Gallego recebeu honorários por apresentações e convites para presença em congressos de EASD, IDF, ADA, NovoNordisk, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Elli-Lilly, Abbott, Roche, Bayer, Merck Serono, Sanofi e Servier.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

- BOAVIDA JM, CARVALHO D, RAPOSO JF, SILVA PM, DUARTE R: Norma 001/2011 Terapêutica da Diabetes Mellitus tipo 2: metformina. Direcção-Geral da Saúde. Lisboa 07/01/2011
- BOAVIDA JM, DUARTE A, VICENTE LF, RUAS MA, MELO PC: Norma 002/2011 Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. Direcção-Geral da Saúde. Lisboa 14/01/2011
- BOAVIDA JM, COSTA AL, CARVALHO R, OLIVEIRA R: Norma 005/2011 Diagnóstico Sistemático do Pé Diabético. Direcção-Geral da Saúde. Lisboa 21/01/2011
- BOAVIDA JM, COSTA AL, CARVALHO R, OLIVEIRA R: Orientação 003/2011 Organização de cuidados, prevenção e tratamento do Pé Diabético. Direcção-Geral da Saúde. Lisboa 21/01/2011
- BOAVIDA JM, CASTANHEIRA-DINIS A, TRAVASSOS A, CUNHA-VAZ J, GENRO V: Norma 006/2011 Diagnóstico Sistemático e Tratamento da Retinopatia Diabética. Direcção-Geral da Saúde. Lisboa 27/01/2011
- SOUZA JC: Quantum Sufficit. Rev Port Clin Geral 2007;23:253-7
- WOOLF SH, GROU R, HUTCHINSON A, ECCLES M, GRIMSHAW J: Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. BMJ 1999;318(7182):527-530
- GENUIS SJ: The Proliferation of Clinical Practice Guidelines: Professional Development or Medicine-by-Numbers? J Am Board Fam Pract 2005;18(5):419-425
- GRILLI R, MAGRINI N, PENNA A, MURA G, LIBERATI A: Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. Lancet 2000;355(9198):103-6
- TRICOCI P, ALLEN JM, KRAMER JM, CALIFF RM, SMITH SC Jr: Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. JAMA 2009;301(8):831-841
- LEE DH, VIELEMEYER O: Analysis of Overall Level of Evidence Behind Infectious Diseases Society of America Practice Guidelines. Arch Intern Med 2011;171(1):18-22
- BROUWERS M, KHO ME, BROWMAN GP et al for the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. CMAJ 2010;182(18):E839-42
- CABANA MD, RAND CS, POWE NR et al: Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. JAMA 1999; 282(15):1458-65
- FRANCKE AL, SMIT MC, DE VEER AJ, MISTIAEN P: Factors influencing the implementation of clinical guidelines for health care professionals: a systematic meta-review. BMC Med Inform Decis Mak 2008;8(1):38
- AB E, DENIG P, VAN VLIET T, DEKKER JH. Reasons of general practitioners for not prescribing lipid-lowering medication to patients with diabetes: a qualitative study. BMC Fam Pract 2009;10(1):24
- SAFFORD MM, SHEWCHUK R, QU H: Reasons for not intensifying medications: differentiating *clinical inertia* from appropriate care. J Gen Intern Med 2007;22(12):1648-55
- LUGTENBERG M, ZEGERS-VAN SCHAICK JM, WESTERT GP, BURGERS JS: Why don't physicians adhere to guideline recommendations in practice? An analysis of barriers among Dutch general practitioners. Implementation Sci 2009;4(1):54
- UKPDS Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 dia-

- betes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854-865
19. SAENZ A, FERNANDEZ-ESTEBAN I, MATAIX A, AUSEJO M, ROQUE M, MOHER D: Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD002966
 20. SELVIN E, BOLEN S, YEH HC et al: Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008;168(19):2070-80
 21. NATHAN DM, BUSE JB, DAVIDSON MB et al: [ADA EASD] American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(1):193-203
 22. [NICE CG66] National Collaborating Centre for Chronic Conditions: Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal Coll Physic 2008
 23. IDF Clinical Guidelines Task Force: Global guideline for Type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation 2005
 24. 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;352:837-853
 25. HOLMAN RR, PAUL SK, BETHEL MA, MATTHEWS DR, NEIL HAW: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(15):1577-89
 26. DORMANDY JA, CHARBONNEL B, ECKLAND DJA 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
 27. RICHTER B, BANDEIRA-ECHTLER E, BERGERHOFF K, CLAR C, EBRAHIM SH: Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD006060
 28. RICHTER B, BANDEIRA-ECHTLER E, BERGERHOFF K, LERCH CL: Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD006739
 29. VAN DE LAAR FA, LUCASSEN PL, AKKERMANS RP et al: Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD003639
 30. BLACK C, DONNELLY P, MCINTYRE L, ROYLE PL, SHEPHERD JP, THOMAS S: Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD004654
 31. CURRIE CJ, PETERS JR, TYNAN A et al: Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;375:481-9
 32. Glucophage 500 mg: Resumo das características do medicamento [Internet]. Infarmed. 25/08/2010. Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3975&tipo_doc=rcm [accedido a 13/02/2011]
 33. Glucophage - Label [Internet]: FDA. 27/08/2008. Disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfdadocs/label/2008/020357s031_021202s0161bl.pdf [accedido a 13 de Fevereiro de 2011]
 34. SALPETER SR, GREYBER E, PASTERNAK GA, SALPETER EE: Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(4):CD002967
 35. MCCORMACK J, JOHNS K, TILDESLEY H: Metformin's contraindications should be contraindicated. *CMAJ* 2005; 173(5):502-4
 36. TAHRANI AA, VARUGHESE GI, SCARPELLO JH, HANNA FW: Metformin, heart failure, and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated? *BMJ* 2007;335:508-12
 37. PILMORE HL: Review: metformin: potential benefits and use in chronic kidney disease. *Nephrology* 2010;15(4):412-8
 38. EURICH DT, MCALISTER FA, BLACKBURN DF et al: Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ* 2007;335:497
 39. HOLSTEIN A, STUMVOLL M: Contraindications can damage your health - is metformin a case in point? *Diabetologia* 2005;48(12):2454-9
 40. FANTUS IG: Metformin's contraindications: needed for now. *CMAJ* 2005;173(5):505-7
 41. COLAGIURI S, DICKENSON S, GIRGIS S, COLAGIURI R: National Evidence Based Guideline for Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes. Canberra: Diabetes Australia and the NHMRC 2009.
 42. NATHAN DM, BUSE JB, DAVIDSON MB et al: American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(1):193-203
 43. DUCKWORTH W, ABRAIRA C, MORITZ T et al: VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360(2):129-139
 44. ADVANCE Collaborative Group, PATEL A, MACMAHON S, CHALMERS J et al: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560-72
 45. The 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
 46. ISMAIL-BEIGI F, CRAVEN T, BANERJI MA et al: Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. 2010;376:419-430
 47. RYDEN L, STANDL E, BARTNIK M et al: Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2006;28(1):88-136
 48. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes—2011. *Diabetes Care* 2010 12;34(Suppl1):S11-S61
 49. SKYLER JS, BERGENSTAL R, BONOW RO et al: Intensive Glycemic 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 a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009;92:e93

