

[Vídeo](#) | [Podcast](#)

Autores: Ruy Lyra da Silva Filho, Luciano Albuquerque, Saulo Cavalcanti, Marcos Tambascia

Editor de Seção: Fernando Valente

Editor Chefe: Marcello Bertoluci

Última revisão em 02/05/2023

DOI: [10.29327/557753.2022-10](https://doi.org/10.29327/557753.2022-10) | [Cite este Artigo](#)

## Introdução

---

O controle glicêmico é decisivo para a prevenção das complicações micro e macrovasculares do diabetes *mellitus*. Grandes ensaios clínicos randomizados (UKPDS, ADVANCE e DCCT) testaram a eficácia do controle glicêmico intensivo tanto no Diabetes tipo 1 (DM1) como no Diabetes tipo 2 (DM2), e mostraram que, reduzir a hemoglobina glicada (HbA1c) para abaixo de 7%, promove diminuição dos desfechos microvasculares (retinopatia, doença renal e neuropatia).<sup>1,2</sup>

Embora as evidências tenham sido menos robustas para a redução de desfechos macrovasculares, os dados mais recentes da fase observacional do prolongamento do estudo UKPDS<sup>3</sup> demonstraram que, para cada 1% de redução na HbA1c, há uma redução de 14% em desfechos como o infarto agudo do miocárdio (IAM) e de 12% nos acidentes vasculares cerebrais fatais e não fatais (AVCs).<sup>58</sup> O estudo também reforçou a importância do controle glicêmico como preditor de IAM e de morte por todas as causas.

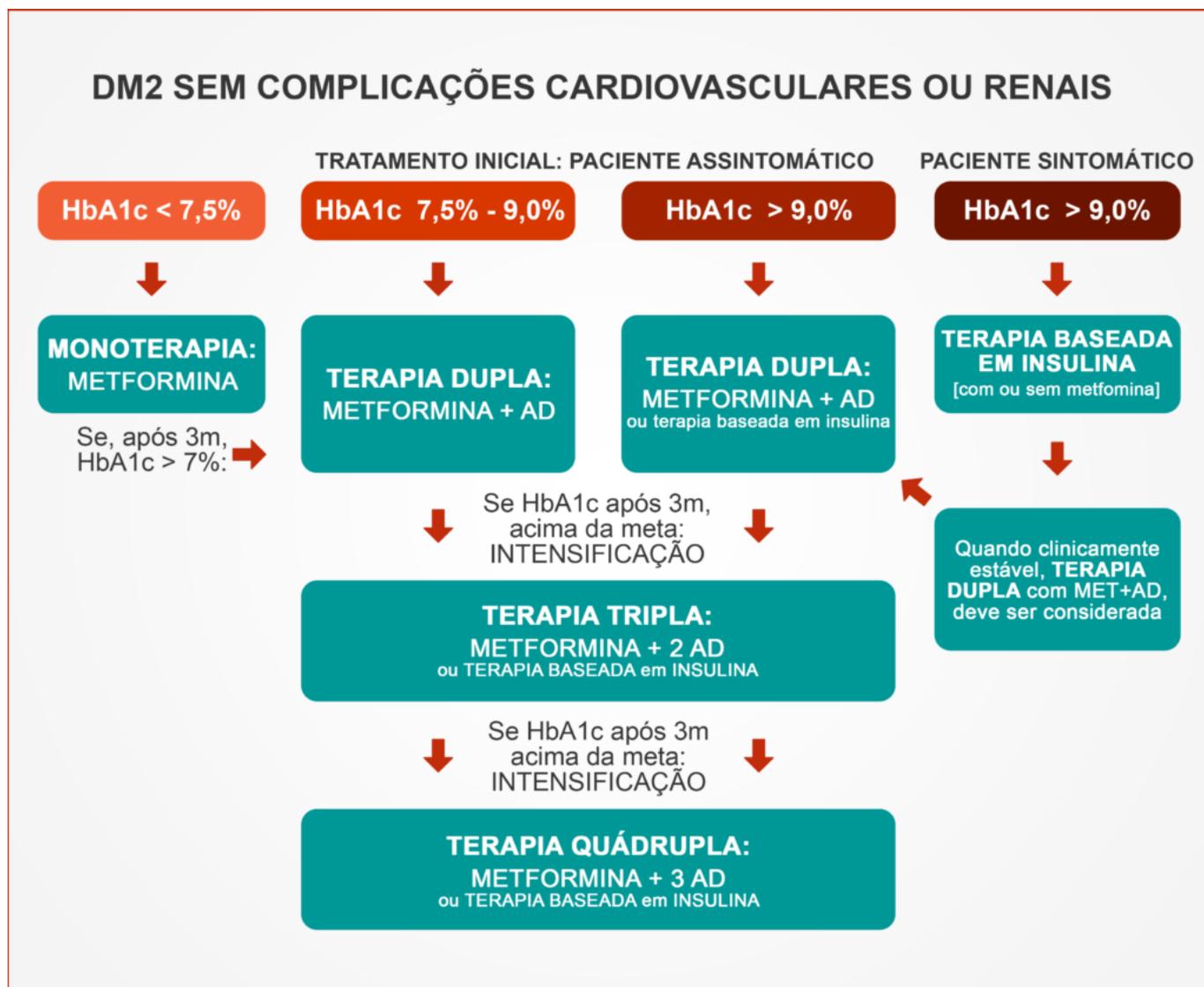
Em pessoas com DM1, por sua vez, a análise dos dados observacionais do DCCT/EDIC<sup>4</sup> demonstrou que pessoas com diabetes tratadas intensivamente com insulina também têm redução de desfechos cardiovasculares, após um período maior de acompanhamento, indicando a importância do controle glicêmico a longo prazo.

Existe atualmente um grande número de opções terapêuticas para tratar a hiperglicemia do DM2, com eficácia demonstrada na redução da glicemia e com segurança cardiovascular estabelecida. Recentemente, benefícios cardiovasculares e renais especialmente

relacionados aos inibidores do SGLT2 e aos agonistas do receptor GLP-1, vieram se somar ao potencial de tratamento e prevenção das complicações do diabetes tipo 2. As opções de tratamento, no entanto, precisam ser individualizadas de acordo com as características clínicas do paciente, considerando o risco de hipoglicemia, a tolerabilidade, os efeitos adversos e o custo.

O presente capítulo avalia especificamente as estratégias de controle da hiperglicemia no DM2 na presença e na ausência de doença aterosclerótica. O manejo da hiperglicemia na insuficiência cardíaca e na doença renal crônica são abordados em capítulos específicos.

**FIGURA 1. MANEJO DA HIPERGLICEMIA EM PACIENTES COM DM2 SEM DOENÇA CARDIO RENAL**



AD: Anti-Diabético

Adaptada de: Bertoluci MC, et al. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12:45

FIGURA 2. PREVENÇÃO CARDIOVASCULAR COM ANTIDIABÉTICOS EM PACIENTES DM2 COM DOENÇA ATEROSCLERÓTICA

## DOENÇA CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA

**TERAPIA DUPLA:**  
METFORMINA + [GLP-1 RA OU ISGLT2]

Se HbA1c acima da meta: ↓

**TERAPIA TRIPLA:**  
METFORMINA + GLP-1 RA + ISGLT2

Se HbA1c acima da meta: ↓

**TERAPIA QUÁDRUPLA:**  
METFORMINA + ISGLT2 + GLP-1 RA + OUTRO AD  
(OU TERAPIA BASEADA EM INSULINA)

Adaptada de: Bertoluci MC, et al. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12:45<sup>1</sup>

## Recomendações

### MEDIDAS DE ESTILO DE VIDA

R1 - Medidas de estilo de vida, incluindo controle do peso, alimentação saudável e implementação de atividade física são RECOMENDADAS durante todas as fases do tratamento no DM 2, para melhorar o controle glicêmico.

Classe I

Nível A

Sumário de evidências:

- Medidas de estilo de vida devem ser recomendadas universalmente como base para o tratamento do diabetes. O estudo DIRECT<sup>2</sup> foi um ensaio clínico aberto, conduzido em unidades de atenção primária no Reino Unido, que randomizou pessoas com sobrepeso e obesidade que haviam sido recentemente diagnosticadas com DM2 para um programa estruturado de controle ponderal (grupo intervenção, n = 157) ou para o tratamento padrão (n = 149), de acordo com as diretrizes do Reino Unido. A intervenção incluiu a retirada de medicamentos antidiabéticos, reposição total da dieta (dieta com fórmula de 825-853 kcal/dia por 12 semanas a 20 semanas) e reintrodução alimentar por etapas (2 semanas a 8 semanas), seguida de suporte estruturado para manutenção da perda de peso. O principal resultado foi a perda de peso de pelo menos 15 kg com remissão do DM2, definido como HbA1c < 6,5% 12 meses e 24 meses após a retirada dos agentes antidiabéticos. Aos 24 meses, 11% dos pacientes no grupo de intervenção e 2% no grupo de controle alcançaram perda de peso de pelo menos 15 kg (OR 7,49; IC 95% 2,05 a 7,32, p = 0,0023). A remissão do DM2 foi observada em 36% no grupo de intervenção e em 3% no grupo controle (OR 25,82; IC 95% 8,25 a 80,84, p < 0,0001). Na análise *post hoc*, entre os pacientes que mantiveram pelo menos 10 kg de perda de peso, 64% alcançaram remissão.
- Uma metanálise de ensaios clínicos randomizados<sup>1</sup> avaliou combinações de regimes de exercícios estruturados e recomendações de atividade física com ou sem cointervenção dietética e seus efeitos sobre a HbA1c em pacientes com DM2. Um total de 47 ensaios clínicos com duração de mais de 12 semanas foram incluídos, abrangendo 8.538 pacientes. O treinamento físico estruturado foi associado à redução de -0,67% na HbA1c (IC 95% -0,84 a -0,49%) vs. controle. A duração do exercício além de 150 min por semana foi associada a reduções da HbA1c da ordem de -0,89%. A combinação de aconselhamento para atividade física e cointervenção dietética foi associada à redução na HbA1c de -0,58% (IC 95% -0,74% a -0,43%) em comparação com o controle.

## TRATAMENTO FARMACOLÓGICO INICIAL

R2 - Em adultos não gestantes com diagnóstico recente de DM2, sem doença cardiovascular ou renal, e sem tratamento prévio, nos quais a HbA1c esteja abaixo de 7,5%, a monoterapia com metformina está RECOMENDADA como terapia inicial para melhorar o controle da glicemia e prevenir desfechos relacionados ao diabetes.

Classe I

Nível B

Sumário de evidências:

- A metformina é o agente de primeira linha de escolha para o tratamento do DM2, dada sua eficácia e segurança, baixa incidência de hipoglicemia e baixo custo. A eficácia da metformina na redução dos eventos relacionados ao diabetes foi demonstrada no ensaio clínico UKDPS 34. Um total de 1.704 pacientes com excesso de peso e DM2 recém-diagnosticado foram randomizados para três grupos: 1) tratamento convencional com dieta isolada (n = 411), 2) controle intensivo com metformina (n = 342); ou 3) controle intensivo com sulfonilureia ou insulina (n = 951). A mediana de duração do estudo foi de 10,7 anos. Em comparação com o grupo convencional, as pessoas do grupo metformina tiveram redução de risco de -32% (IC 95% 13 a 47, p = 0,002) para qualquer desfecho relacionado ao diabetes, -42% para morte relacionada ao diabetes (IC 95% -9 a -63, p = 0,017) e -36% para todas as causas de mortalidade (IC 95% -9 a -55%, p = 0,011). Entre as pessoas sob controle intensivo, a metformina mostrou benefício superior ao da clorpropamida, ao da glibenclamida e da insulina, para qualquer desfecho relacionado ao diabetes (p = 0,0034), para mortalidade por todas as causas (p = 0,021) e para acidente vascular cerebral (p = 0,032). Além disso, o grupo metformina apresentou menor ganho de peso e menor número de eventos de hipoglicêmicos.

Nota importante 1: Metformina: Ajuste para a função renal

- A dose da metformina deverá ser reduzida em 50% quando a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) estiver entre 30-45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e o tratamento deverá ser interrompido se a TFGe estiver abaixo de 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, devido ao risco de acidose láctica.

### Nota importante 2: Vitamina B12

- Os níveis de vitamina B12 deverão ser avaliados anualmente após 4 anos de início da metformina em função do risco de deficiência, e repostos, se necessário.

### Nota importante 3: Tratamento combinado opcional

- Em pacientes DM2 sem tratamento, e com HbA1c entre 6,5% e 7,5%, a terapia inicial poderá ser opcionalmente dupla, incluindo metformina e um inibidor de DPP-4 para atrasar a progressão do diabetes tipo 2. O estudo VERIFY foi um ensaio randomizado com pacientes com menos de dois anos de diagnóstico de DM2 e níveis de HbA1c entre 6,5% e 7,5%, randomizados para tratamento combinado (metformina/vildagliptina) ou tratamento padrão (monoterapia com metformina/ placebo). Ao final de cinco anos de seguimento, a taxa de falha de tratamento foi menor no grupo de terapia combinada (43,6% vs. 62,1%) e o tempo para falha foi mais longo (61,9 meses vs. 36,1 meses).

R3 - Em adultos não gestantes com diagnóstico recente de DM2, sem tratamento prévio, sem doença cardiovascular ou renal, e com HbA1c entre 7,5% e 9,0%, a terapia dupla inicial com metformina associada a outro antidiabético DEVE SER CONSIDERADA para melhorar o controle glicêmico.

Classe IIa

Nível A

Sumário de evidências:

- A eficácia de diferentes combinações de terapia dupla comparada à monoterapia foi avaliada em uma metanálise de pacientes com DM2 sem tratamento prévio. Um total de 36 ensaios clínicos foram incluídos. O desfecho primário foi a redução da HbA1c. Comparativamente com a monoterapia com metformina, todas as terapias combinadas avaliadas resultaram em níveis de HbA1c significativamente mais baixos. A terapia dupla com metformina e qualquer outro antidiabético foi sempre superior à monoterapia com metformina para redução da HbA1c.

### Nota importante 4: Risco de hipoglicemia

- Deve-se sempre avaliar o risco de hipoglicemia antes de se iniciar uma terapia dupla ou associar um segundo agente à metformina, principalmente se for um secretagogo, em especial quando a HbA1c estiver próxima de 7,5%.

R4 - É RECOMENDADO que a decisão do uso do segundo agente antidiabético seja individualizada, considerando eficácia, risco de hipoglicemia, proteção cardiovascular, proteção renal, efeito sobre o peso, tolerabilidade, custo, potenciais efeitos adversos e preferência do paciente.

Classe I

Nível A

### Sumário de evidências:

#### Observação:

As recomendações 1-8 serão consideradas exclusivamente em relação à eficácia e segurança para o controle da hiperglicemia. As questões relacionadas à proteção cardiovascular e renal são abordadas a partir da recomendação 9.

### ASSOCIAÇÃO ENTRE METFORMINA E INIBIDORES DA DPP4

- Uma metanálise avaliou 16 ensaios clínicos que estudaram a combinação de inibidores do DPP4 com metformina comparada à metformina em monoterapia por 18 semanas a 26 semanas em indivíduos com DM2 (idade média entre 49 anos e 53 anos) e HbA1c inicial entre 8% e 9,5%.<sup>12</sup> A média ponderada de redução da HbA1c foi de -0,44% (IC 95% -0,57 a -0,31,  $p < 0,001$ ), sem aumento em hipoglicemia nem efeitos adversos graves, mas com pequeno aumento no peso corporal (0,38 kg,  $p < 0,001$ ).
- Os IDPP4 provaram segurança cardiovascular nos ensaios de não inferioridade: TECOS(sitagliptina), EXAMINE (alogliptina) e CARMELINA (linagliptina).<sup>13, 14</sup> A vildagliptina não foi testada em grandes CVOTs. Embora o recente estudo VERIFY<sup>15</sup> não tenha mostrado dano, não foi dimensionado para avaliar segurança cardiovascular. No estudo SAVOR TIMI 53 (saxagliptina), apesar de demonstrada segurança cardiovascular, surgiram questões decorrentes de aumento da frequência de hospitalização por insuficiência cardíaca.<sup>16</sup>

### ASSOCIAÇÃO ENTRE METFORMINA E SULFONILUREIAS (SU)

- A segurança cardiovascular das sulfonilureias de segunda geração foi recentemente demonstrada em 3 ensaios clínicos. O CAROLINA<sup>17</sup> (glimепirida vs. linagliptina)<sup>17</sup>, o TOSCA.IT (glimепirida *versus* pioglitazona)<sup>18</sup> e o ADVANCE (gliclazida MR ),<sup>19</sup> Em nenhum destes foi verificado aumento de desfechos cardiovasculares.
- Em metanálise de ensaios clínicos randomizados, a segurança cardiovascular também foi observada com a glibenclamida.<sup>20</sup>
- As SUs estão sabidamente associadas ao aumento da incidência de episódios de hipoglicemia.<sup>20</sup> Em uma metanálise que avaliou 24 agentes anti-hiperglicemiantes, incluindo dados de 229 ensaios clínicos randomizados, com 710 braços de tratamento e 121.914 pacientes, foi avaliado o impacto de diversos anti-hiperglicemiantes na HbA1c e no risco de hipoglicemia. Os resultados mostraram maior incidência de hipoglicemia para as SUs em relação às demais medicações, no entanto, o risco relativo de hipoglicemia entre as SUs foi menor para a gliclazida.
- A gliclazida MR está associada a menor risco de hipoglicemia. No ensaio clínico randomizado GUIDE<sup>21</sup>, uma comparação direta em grande escala ( $n = 845$ ), a hipoglicemia

ocorreu com menor frequência com gliclazida MR (3,7%) do que com glimepirida (8,9%) ( $p = 0,003$ ).

- A SBD considera, portanto, que o uso de sulfonilureias, especialmente as de segunda geração, é seguro em relação ao risco cardiovascular, mas o maior risco de hipoglicemia deve ser sempre considerado em relação à situação clínica específica de cada paciente.

### Nota importante 5: Sulfoniluréis

- No caso de opção pelo uso de uma sulfonilureia, as de segunda geração, como a Gliclazida MR e a Glimepirida, têm preferência pelo seu menor potencial para causar hipoglicemia.

### ASSOCIAÇÃO METFORMINA E PIOGLITAZONA

- A eficácia e a segurança cardiovascular da pioglitazona foram estudadas em pacientes com doença CV no ensaio PROactive2, um estudo prospectivo, randomizado e controlado que incluiu 5.238 pacientes com DM2 com evidências de doença cardiovascular, os quais foram randomizados para receber pioglitazona (15 mg a 45 mg) ( $n = 2.605$ ) ou placebo ( $n = 2.633$ ), além de seus medicamentos em uso. O desfecho primário foi um composto de mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio não fatal (incluindo infarto do miocárdio silencioso), acidente vascular cerebral, síndrome coronariana aguda, intervenção endovascular ou cirúrgica nas artérias coronárias ou da perna e amputação acima do tornozelo. O tempo médio de observação foi de 34,5 meses. O desfecho composto primário não foi alcançado (HR 0,90, IC 95% 0,80 a 1,02,  $p = 0,095$ ). No entanto, o principal desfecho secundário (um composto de mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral), foi significativo (HR 0,84, IC 95% 0,72 a 0,98,  $p = 0,027$ ). No geral, a segurança e a tolerabilidade foram boas, sem alteração no perfil de segurança. Houve, no entanto, maior número de internações por insuficiência cardíaca (6% vs. 4% nos grupos de pioglitazona e placebo, respectivamente). As taxas de mortalidade por insuficiência cardíaca, entretanto, não diferiram entre os grupos.

### ASSOCIAÇÃO METFORMINA E INIBIDORES DO SGLT2

- A segurança da combinação empagliflozina/metformina foi avaliada em um estudo clínico

aberto que randomizou indivíduos adultos com controle inadequado do DM2 (HbA1c 7% a 10%) para empagliflozina 10 mg a 25 mg ou placebo por 24 semanas.<sup>23</sup> Os pacientes vinham usando pelo menos 1.500 mg de metformina por dia. O desfecho primário foi a alteração da HbA1c em relação ao basal na semana 24. A diferença média do basal na HbA1c vs. placebo foi de -0,57% (IC 95% -0,70 a -0,43) para empagliflozina 10mg e de -0,64% (IC 95% -0,77 a -0,50) para a Empagliflozina 25 mg. O número de efeitos adversos foi similar entre os grupos. Apenas quatro pacientes que receberam empagliflozina 10 mg e três que receberam 25 mg apresentaram hipoglicemia (glicemia < 70 mg/dl). Nenhum caso necessitando ajuda. Em relação à infecção urinária, as frequências no grupo placebo, empagliflozina 10 mg e 25 mg foram, respectivamente, 4,9%, 5,1% e 5,6%. Nenhum caso de sepse urinária foi relatado. Infecção genital ocorreu em 0%, 3,7% e 4,7%, respectivamente atribuídas a placebo e empagliflozina, 10 mg e 25 mg. Eventos adversos sérios foram semelhantes entre os três grupos, sendo 3,4%, 3,2% e 2,3%, respectivamente nos grupos placebo e empagliflozina 10 mg e 25 mg. O risco de cetoacidose não foi mencionado neste estudo.

- Em um estudo clínico randomizado duplo-cego fase 3 de 24 semanas, posteriormente estendido para 102 semanas, foi testado o uso da dapagliflozina em diversas doses vs. placebo em pacientes usando metformina 1.500 mg/dia.<sup>24</sup> Um total de 546 pacientes foram incluídos e 63,5% completaram 78 semanas. A redução média da HbA1c foi de -0.48% (p = 0.0008), -0.58% (p < 0.0001), e -0.78% (p < 0.0001) para dapagliflozina 2,5, 5 e 10 mg, respectivamente. Houve redução de peso de -1.10 a -1.74 kg após 102 semanas. Eventos hipoglicêmicos foram raros e não severos. Infecção genital foi reportada em 11,7% a 14,6% nos pacientes usando dapagliflozina e 5,1% no grupo placebo. A infecção urinária foi reportada em 8,0% a 13,3% nos pacientes usando dapagliflozina e em 8,0% no grupo placebo.

### ASSOCIAÇÃO DE METFORMINA E AGONISTAS DO GLP-1 (GLP-1 RA)

- A eficácia da associação GLP-1 RA (liraglutida) com metformina na redução da HbA1c foi avaliada em uma metanálise de nove ensaios clínicos randomizados em indivíduos adultos com DM2, comparando com o uso de metformina em monoterapia por pelo menos 12 semanas.<sup>25</sup> A diferença média ponderada da HbA1c em relação ao pré-tratamento

(metformina isoladamente) quando a liraglutida 1,8 mg foi utilizada foi de -0,36% IC 95% (-0,57% a -0,14%)  $p < 0,001$ . Na mesma metanálise, cinco estudos relataram dados relativos a efeitos adversos (EAs). Os EAs mais comuns foram de origem gastrointestinal, incluindo náusea, diarreia, vômitos, dispepsia, redução do apetite e constipação. Quando usada em adição à metformina, a liraglutida aumentou significativamente o risco de sintomas gastrointestinais (RR 1,59, IC 95% 1,15 a 2,19,  $p = 0,005$ ) comparado ao controle. A associação de metformina e liraglutida não aumentou o risco de hipoglicemia (RR 0,33, IC 95% 0,08 a 1,44,  $p = 0,140$ ), o que ocorreu com 2,97% dos pacientes usando a associação.

Quadro 1. Características importantes dos agentes antidiabéticos

	EFICÁCIA	HIPOG.	PESO	INJETÁVEL	CUSTO	EFEITOS ADVERSOS IMPORTANTES
<b>Metformina</b>	ALTA	NÃO	NEUTRO	NÃO	BAIXO	Diarreia, náuseas, deficiência de vitamina B12, acidose láctica em pacientes com IRC
<b>ISGLT2</b>	MÉDIA	NÃO	PERDA	NÃO	MÉDIO	Infecção genitourinária, cetoacidose (rara), depleção de volume, gangrena de Fournier (rara)
<b>GLP-1 RA</b>	ALTA	NÃO	PERDA	SIM	ALTO	Náuseas, vômitos, diarreia, relatos de tumores de células C de tireoide em ratos, relatos de pancreatite sem relação causal definida, reações no sítio de aplicação.
<b>IDPP4</b>	MÉDIA	NÃO	NEUTRO	NÃO	MÉDIO	Relatos de pancreatite sem relação causal definida, dor articular, saxagliptina associada ao aumento de risco de IC
<b>Pioglitazona</b>	ALTA	NÃO	GANHO	NÃO	BAIXO	Retenção hídrica, ganho de peso aumento do risco de insuficiência cardíaca, aumento do risco de fraturas, associação com Ca de bexiga (em ratos)
<b>Sulfonilureias</b>	ALTA	SIM	GANHO	NÃO	BAIXO	Ganho de peso e hipoglicemia. Gliclazida MR tem menor risco de hipoglicemia
<b>Insulina</b>	ALTA	SIM	GANHO	SIM	BAIXO	Ganho de peso e hipoglicemia

#### TERAPIA BASEADA EM INSULINA

R5 – Em adultos não gestantes com diagnóstico recente de DM2, sem doença cardiovascular ou renal, assintomáticos, onde a HbA1c é  $> 9,0\%$ , a TERAPIA DUPLA

com metformina associada à INSULINA deve SER CONSIDERADA para melhorar o controle glicêmico.

Classe IIa

Nível A

Sumário de evidências:

- Uma metanálise<sup>26</sup> comparando desfechos CVs e metabólicos em pessoas com DM2 tratados com e sem insulina incluiu 19.300 pacientes adultos em 18 ensaios randomizados. Em 16 estudos, a insulina teve eficácia superior em atingir as metas glicêmicas (HR 0,20; IC 95% 0,28 a 0,11) e foi associada a maiores reduções de HbA1c. Não houve diferença significativa entre os grupos no risco de morte por qualquer causa ou eventos CVs. A HbA1c basal entre todos os estudos incluídos variou de 7,4% a 9,7%. O risco de hipoglicemia foi maior entre os pacientes que receberam insulina (RR 1,90; IC 95% 1,44 a 2,51). O tratamento sem insulina foi associado a uma proporção maior de reações adversas relacionadas à medicação (54,7% *versus* 45,3%,  $p = 0,044$ ).
- Em comparação com os agentes orais, a terapia intensiva com insulina precoce em pacientes com DM2 recém-diagnosticada está associada a impacto favorável na recuperação e manutenção da função das células beta, bem como à remissão glicêmica prolongada. Um estudo clínico multicêntrico randomizado<sup>27</sup> comparou os efeitos da terapia intensiva transitória de insulina – infusão subcutânea contínua de insulina (CSII) ou múltiplas injeções diárias (MDI) – *versus* agentes antidiabéticos orais na função das células beta e remissão do diabetes. Um total de 382 pacientes virgens de tratamento com DM2 então recentemente diagnosticado foram randomizados para receber insulina ou agentes hipoglicemiantes orais para correção inicial rápida da hiperglicemia. A média de HbA1c na linha de base era de 9,5% a 9,8%. O tratamento foi interrompido assim que a normoglicemia foi alcançada e permaneceu estável por duas semanas; os pacientes foram seguidos apenas com dieta e exercícios. Testes de tolerância à glicose intravenosa foram realizados e os níveis de glicose, insulina e pró-insulina foram medidos. O endpoint primário foi a duração da remissão glicêmica e a taxa de remissão em um ano. No geral, mais pacientes alcançaram a meta de controle glicêmico nos grupos de insulina do que

entre aqueles tratados com ADs orais. A taxa de remissão de um ano foi significativamente maior nos grupos de insulina (51,1% e 44,9% *versus* 26,7% com ADs orais;  $p = 0,0012$ ). A função das células beta, avaliada pelo HOMA-B e pela resposta aguda à insulina, também melhorou significativamente após a terapia intensiva. O aumento na resposta aguda à insulina foi sustentado nos grupos de insulina, mas diminuiu significativamente no grupo de ADs orais em um ano em todos os pacientes que alcançaram remissão.

- Uma metanálise de ensaios clínicos<sup>28</sup> para avaliar o efeito da terapia intensiva de insulina de curto prazo sobre os defeitos fisiopatológicos subjacentes do DM2 e para identificar preditores clínicos de remissão (incluindo HOMA-IR) analisou sete ensaios clínicos randomizados e não randomizados com 839 participantes. A análise combinada mostrou aumento no HOMA-B após a terapia intensiva com insulina (1,13, IC 95% 1,02 a 1,25), bem como redução no HOMA-IR (-0,57, IC 95% -0,84 a -0,29). Quatro estudos avaliaram a remissão glicêmica ( $n = 559$  participantes). A proporção de pacientes com remissão sustentada foi de 66,2% em três meses, 58,9% em seis meses, 46,3% em 12 meses e 42,1% após 24 meses. Os autores concluíram que a terapia intensiva com insulina de curto prazo pode melhorar a fisiopatologia subjacente no DM2 precoce.

## PACIENTES DM2 SINTOMÁTICOS

R6 - Em adultos com DM2 sintomáticos (poliúria, polidipsia, perda de peso) e que apresentam HbA1c > 9% ou glicemia de jejum  $\geq 250$  mg/dl, a terapia à base de insulina é RECOMENDADA para melhorar o controle glicêmico, mesmo que de forma transitória.

Classe I

Nível C

### Sumário de evidências:

- A SBD recomenda o uso de terapia baseada em insulina em pacientes com DM2 com

sintomas de hiperglicemia. Há consenso de que a terapia com insulina é necessária quando os sintomas de deficiência de insulina estão presentes. Esta recomendação é baseada principalmente na fisiopatologia do DM2, na plausibilidade e na experiência clínica, já referida em diretrizes anteriores<sup>29</sup>.

#### Nota importante 6: INSULINA

- O uso de insulina no DM2 deve ser considerado preferencial em situações clínicas agudas quando o paciente estiver internado.

#### TERAPIA TRIPLA

R7 - Em adultos com DM2 sem sintomas (poliúria, polidipsia, perda de peso) ou com doença cardiovascular ou renal, cuja HbA1c permanece acima da meta apesar da terapia dupla, a TRIPLA TERAPIA É RECOMENDADA para melhorar o controle glicêmico.

Classe I

Nível B

#### Sumário de evidências:

- A terapia tripla é eficaz e segura para melhorar o controle da glicemia. A maioria dos estudos citados indica eficácia superior de redução de HbA1c com três antidiabéticos do que com dois.
- Considerando a terapia tripla com uma combinação de metformina + ISGLT2 e GLP-1 RA, o ensaio AWARD-10<sup>30</sup> randomizou 424 pacientes que estavam em uso de ISGLT2 e metformina para receber dulaglutida 1,5 mg (n = 142), dulaglutida 0,75 mg (n = 142), ou placebo (n = 140). O objetivo principal foi testar a superioridade de dulaglutida *versus* placebo em relação à mudança na HbA1c em 24 semanas. A HbA1c teve maior redução no grupo da terapia tripla (dulaglutida 1,5 mg: -1,34%, SE 0,06; dulaglutida 0,75 mg: -1,21%,

SE 0,06) do que naqueles que receberam duas drogas (placebo + metformina + ISGLT2: -0,54% (SE 0,06),  $p < 0,0001$ ). A terapia tripla melhorou significativamente o controle glicêmico, com tolerabilidade aceitável.

- O estudo DURATION-8<sup>31</sup> foi um ensaio de 28 semanas, multicêntrico, duplo-cego envolvendo pessoas com DM2 que estavam em monoterapia com metformina. Os pacientes ( $n = 695$ ) foram randomizados para receber exenatida/dapagliflozina, exenatida/placebo ou dapagliflozina/placebo. Na semana 28, a redução na HbA1c foi de -2,0% (IC 95% -2,2 a -1,8) no grupo exenatida/dapagliflozina, -1,6% (-1,8 a -1,4) no grupo da exenatida e -1,4% (-1,6 a -1,2) no grupo dapagliflozina. A combinação de exenatida e dapagliflozina reduziu significativamente a HbA1c em comparação com exenatida isolada (-0,4%; IC 95% -0,6 a -0,1,  $p = 0,003$ ) ou dapagliflozina isolada (-0,6%; IC 95% -0,8 a -0,3,  $p < 0,001$ ), e foi bem tolerada.
- A combinação de empagliflozina e linagliptina foi examinada como terapia de segunda linha em indivíduos com DM2 inadequadamente controlados com metformina em um estudo clínico duplo-cego randomizado<sup>32</sup>. Na semana 24, as reduções na HbA1c de um valor basal de 7,90%-8,02% foram superiores com a associação empagliflozina/linagliptina comparadas à empagliflozina 25 mg ou linagliptina 5 mg isoladamente adicionadas à metformina. No geral, 61,8% atingiram HbA1c  $< 7\%$  com a combinação de empagliflozina 25 mg / linagliptina 5 mg, enquanto apenas 32,6% fizeram com empagliflozina 25 mg sozinha (OR 4,2, IC 95% 2,3 a 7,6,  $p < 0,001$ ) e 36,1% com linagliptina 5 mg sozinha (OR 3,5, IC 95% 1,9 a 6,4,  $p < 0,001$ ). A proporção de indivíduos com eventos adversos ao longo de 52 semanas foi semelhante entre os braços de tratamento (68,6%-73,0%), sem hipoglicemia grave.
- Em um estudo clínico aberto<sup>33</sup>, 106 pacientes recentemente diagnosticados com DM2 foram randomizados para metformina + pioglitazona + exenatida (terapia tripla) e 115 para metformina seguida por sulfonilureia e insulina glargina (terapia convencional) com uma meta de HbA1c de  $< 6,5\%$  por dois anos. Os participantes que receberam terapia tripla tiveram redução maior no nível de HbA1c do que os que receberam terapia convencional (5,95% *versus* 6,5%;  $p < 0,001$ ). Apesar da baixa HbA1c, os participantes em terapia tripla experimentaram uma taxa 7,5 vezes menor de hipoglicemia do que os

pacientes em terapia convencional. A terapia tripla também foi associada à perda de peso *versus* ganho de peso naqueles que receberam terapia convencional (-1,2 kg *versus* +4,1 kg, respectivamente;  $p < 0,01$ ).

- Uma análise *post hoc* de três ensaios clínicos randomizados de adição sequencial ou concomitante de dapagliflozina e saxagliptina à metformina comparou a segurança da terapia tripla (dapagliflozina + saxagliptina + metformina) *versus* terapia dupla (dapagliflozina ou saxagliptina + metformina).<sup>34</sup> Nas 24 semanas, a incidência de quaisquer eventos adversos foi semelhante entre os grupos de terapia tripla e dupla, bem como entre os grupos de adição concomitante e sequencial. As infecções do trato urinário foram mais comuns nos grupos sequenciais do que nos grupos concomitantes; infecções genitais foram relatadas apenas com adição sequencial de dapagliflozina à saxagliptina + metformina. A hipoglicemia ocorreu em  $< 2,0\%$  dos pacientes em todos os grupos.
- Uma metanálise comparou a eficácia da adição de um terceiro antidiabético em pacientes com DM2 não bem controlado ( $HbA1c > 7\%$ ) por terapia dupla com metformina e uma sulfonilureia.<sup>35</sup> Foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados com pelo menos 24 semanas de duração. Um total de 18 estudos envolvendo 4.535 participantes, com duração média de 31 semanas, foram incluídos. Em comparação com o placebo, as classes de drogas não diferiram em relação ao efeito na HbA1c, com reduções variando de  $-0,70\%$  (IC 95%  $-1,33\%$  a  $-0,08\%$ ) a  $-1,08\%$  (IC 95%  $-1,41\%$  a  $-0,77\%$ ). O ganho de peso foi observado com insulina (2,84 kg; IC 95% 1,76 a 3,90 kg) e com tiazolidinedionas (4,25 kg; IC 95% 2,76 a 5,66 kg), enquanto a perda de peso foi observada com GLP-1 RA ( $-1,63$  kg; IC 95%  $-2,71$  a  $-0,60$  kg). A insulina causou duas vezes mais episódios hipoglicêmicos graves.

## TERAPIA QUÁDRUPLA

R8 – Em adultos com DM2 sem doença cardiovascular ou renal, em que a HbA1c permaneça acima da meta apesar da terapia tripla, a terapia quádrupla ou a terapia baseada em insulina estão RECOMENDADAS para melhorar o controle

glicêmico.

Classe I

Nível B

Sumário de evidências:

- A terapia quádrupla foi avaliada em um estudo clínico aberto conduzido em pacientes com DM2 não controlado (HbA1c 7,5%–12%), apesar de três agentes antidiabéticos diferentes.<sup>36</sup> O objetivo era abordar a eficácia e segurança da adição de empagliflozina ou insulina glargina como um quarto agente em pacientes que já tomam metformina, glimepirida e um IDPP4. Um total de 268 pacientes foram incluídos: 142 em empagliflozina (25 mg/dia) e 126 em insulina glargina. Após 24 semanas, a HbA1c foi significativamente reduzida em  $1,5 \pm 1,2\%$  ( $p < 0,001$ ) no grupo da empagliflozina e  $1,1 \pm 1,8\%$  ( $p < 0,001$ ) no grupo da insulina. Os efeitos adversos ocorreram em 21,1% e 27,0% dos indivíduos nos grupos da empagliflozina e da insulina glargina, respectivamente. Os efeitos adversos que levaram à interrupção do tratamento foram relatados para nove pacientes: três (2,1%) no grupo da empagliflozina e seis (4,8%) no grupo da insulina. Os eventos hipoglicêmicos foram os efeitos adversos mais comuns em ambos os grupos, e significativamente maiores (25,4% vs. 10,6%,  $p = 0,001$ ) nos grupos de insulina. Portanto, a terapia quádrupla com metformina, uma sulfonilureia, um IDPP4 e ISGLT2 pode ser considerada eficaz e segura para o tratamento do DM2.
- Em um ensaio clínico aberto de 26 semanas, pacientes recebendo tratamento com GLP-1 RA (liraglutida uma vez ao dia ou exenatida duas vezes ao dia) mais metformina sozinha ou metformina mais pioglitazona e/ou sulfonilureia foram designados aleatoriamente para receber insulina degludeca mais liraglutida uma vez ao dia ( $n = 292$ ) ou para continuar a terapia com GLP-1 RA e antidiabéticos orais na dose pré-teste ( $n = 146$ ).<sup>37</sup> Em 26 semanas, reduções superiores de HbA1c foram alcançadas com a combinação fixa de insulina degludeca/liraglutida (diferença de tratamento estimada  $-0,94\%$ ;  $p < 0,001$ ).
- Um estudo aberto, prospectivo, de 52 semanas foi realizado para comparar a eficácia e a segurança da adição de empagliflozina 25 mg ou dapagliflozina 10 mg como parte de um

regime de terapia quádrupla para pacientes já em uso de metformina, glimepirida e IDPP4 e sem controle adequado (HbA1c 7,5% a 12,0%).<sup>88</sup> Após 52 semanas, ambos os grupos mostraram reduções significativas na HbA1c, mas a redução foi maior no grupo da empagliflozina ( $p < 0,001$ ). Os perfis de segurança foram semelhantes nos dois grupos, demonstrando que a terapia quádrupla pode ser usada de forma eficaz em pacientes com DM2.

## PROTEÇÃO RENAL COM ANTIDIABÉTICOS NO DM2 SEM DOENÇA RENAL

### INIBIDORES DO SGLT2

R9 - Em adultos não gestantes com diagnóstico recente de DM2, sem doença renal estabelecida, um inibidor do SGLT2, com benefício renal comprovado DEVE SER CONSIDERADO para a proteção da perda de função renal.

Classe IIa

Nível B

#### Sumário de evidências:

- Em relação à proteção renal com inibidores do SGLT2 em pacientes com DM2 e função renal preservada, a melhor evidência disponível vem da análise de subgrupo da metanálise de ensaios clínicos randomizados conduzida por Neuen et al.<sup>89</sup> Essa metanálise avaliou os efeitos dos inibidores do SGLT2 em eventos renais maiores e incluiu várias análises de subgrupo com diferentes estratos de TFGe. O desfecho primário foi composto de diálise, transplante renal ou morte decorrente de doença renal. Quatro estudos foram incluídos: EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozina)<sup>90</sup>, CANVAS Program<sup>91</sup>, CREDENCE (Canagliflozina)<sup>92</sup> e DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozina).<sup>93</sup> Do total de 38.723 participantes, 252 necessitaram de diálise ou transplante ou morreram de doença renal. Um total de 335 desenvolveram doença renal terminal e 943 tiveram lesão renal aguda. O inibidor do SGLT2 reduziu o risco de diálise, transplante ou morte decorrente de doença renal (RR

0,67 IC 95% 0,52 a 0,86,  $p = 0,0019$ ), um efeito consistente entre os ensaios clínicos ( $I^2 = 0\%$ ,  $p$  heterogeneidade = 0,53). Na análise de subgrupo, pacientes DM2 com TFGe preservada ( $> 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ( $N = 12,167$  pacientes com DM2), 159 eventos ocorreram. A redução de risco com inibidor do SGLT2 neste subgrupo foi de 63% HR 0,37 (IC 95% 0,21 a 0,63,  $p < 0,0001$ ), em comparação com o não tratamento. Na análise de subgrupo, não houve heterogeneidade entre os diversos estratos de função renal ( $p$  trend = 0,073). Esses resultados indiretamente dão suporte para o uso dos inibidor do SGLT2 na prevenção de desfechos renais maiores em pessoas com diabetes, mesmo com função renal preservada.

- O estudo com maior número de pacientes com função renal preservada foi o ensaio DECLARE TIMI 58.<sup>44</sup> Foram randomizados 25.698 pacientes com DM2 em risco de doença cardiovascular aterosclerótica com TFGe  $> 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> para receber dapagliflozina ou placebo por um acompanhamento médio de 4,2 anos. A TFGe de linha de base média foi de 85,4 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Um número significativo de pacientes (47,6%) teve TFGe  $> 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e 45,1% teve TFGe de 60 mL a 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Além disso, 70,9% eram normoalbuminúricos (UACR  $< 30$  mg/mmol). O resultado renal secundário foi reduzido em 24% (HR 0,76, IC 95% 0,67-0,87,  $p < 0,0001$ ).

#### AGONISTAS DO RECEPTOR GLP-1 (GLP-1 RA)

R10 - Em adultos não gestantes com DM2, sem doença renal crônica, o uso de GLP-1 RA com benefício renal comprovado PODE SER CONSIDERADO para redução do surgimento de albuminúria.

Classe IIb

Nível B

#### Sumário de evidências:

- Evidências para um efeito protetor renal dos GLP-1 RA em pacientes sem DRC vêm do REWIND RENAL<sup>44</sup>, uma subanálise dos desfechos renais do estudo REWIND.<sup>45</sup> O REWIND

RENAL comparou a dulaglutida e o placebo em um acompanhamento médio de 5,4 anos em um projeto multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Originalmente, o REWIND incluiu pacientes com DM2 que tinham história de eventos cardiovasculares anteriores ou fatores de risco cardiovascular, com grande proporção de pacientes com função renal normal, com média de TFGe de 76,9 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Destes pacientes, 65% tinham normoalbuminúria, 75% tinham TFGe > 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, e 47,5% tinham TFGe > 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e normoalbuminúria. O desfecho renal foi definido como um composto da primeira ocorrência de nova albuminúria (UACR > 33,9 mg/mmol) e/ou declínio sustentado na TFGe de 30% ou mais da linha de base e/ou início da terapia de substituição renal crônica. O resultado renal ocorreu em 17,1% dos participantes no grupo dulaglutida vs. 19,6% dos participantes no grupo placebo, uma redução de risco relativo de 15% (HR 0,85; IC 95% 0,77 a 0,93, p = 0,0004). Esses achados sugerem que o uso de dulaglutida em longo prazo foi associado à menor incidência de desfechos e melhor proteção em pessoas com DM2 sem doença renal.

- Outra evidência do efeito protetor renal dos GLP-1 RA no DM2 sem doença renal crônica vem do LEADER RENAL<sup>46</sup>, uma subanálise dos desfechos renais secundários do estudo LEADER<sup>47</sup>, com a liraglutida, no qual 9.340 pacientes com DM2 foram incluídos e acompanhados por 3,8 anos. Apenas 10% tinham albuminúria ou proteinúria, e 76,4% tinham função renal acima de 60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, sendo que 34,7% tinham TFGe normal (> 90 mL/min / 1,73 m<sup>2</sup>) e 41,7% tinham perda leve da função renal (TFG 60-89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). O desfecho renal secundário de LEADER foi composto de albuminúria persistente de início recente, duplicação persistente da creatinina, doença renal em estágio terminal ou morte decorrente de doença renal. Foi observado redução de risco relativo de 22% no grupo liraglutida vs. placebo [HR 0,78; (IC 95% 0,67 a 0,92)], p = 0,003). Essa diferença foi atribuída à taxa mais baixa de albuminúria persistente [HR 0,74; (IC 95% 0,60-0,91)], p = 0,004).

## PREVENÇÃO CARDIOVASCULAR COM ANTIDIABÉTICOS

## Prevenção cardiovascular primária com antidiabéticos

### AGONISTAS DO RECEPTOR GLP-1 (GLP-1 RA)

R11 - Em adultos não gestantes com DM2 sem doença cardiovascular clinicamente estabelecida, mas com doença aterosclerótica subclínica detectada por método de imagem, DEVEM SER CONSIDERADOS os agonistas do receptor GLP-1 (GLP-1 RA) com benefício cardiovascular comprovado (Liraglutida, Semaglutida e Dulaglutida) para redução de eventos cardiovasculares.

Classe IIa

Nível B

#### Sumário de evidências:

- Doença aterosclerótica subclínica é considerada quando há detecção de cálcio em coronária ou evidência de placa aterosclerótica por método de imagem. [\(link para capítulo de CV\)](#)
- O estudo REWIND<sup>45</sup> foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, que avaliou a dulaglutida 1,5 mg contra placebo em desfechos cardiovasculares maiores (3P-MACE: infarto fatal e não fatal e morte cardiovascular) em pacientes com e sem doença cardiovascular preestabelecida.<sup>49</sup> Foram incluídos 9.901 participantes com média de idade de 66,2 anos e HbA1c 7,2%, com um seguimento médio de 5,4 anos. O desfecho primário ocorreu em 594 (12%) dos participantes com uma redução de risco relativo de 12%. (HR 0,88, IC 95% 0,79 a 0,99, p = 0,026). Ao todo, 6.221 (62,8%) participantes eram indivíduos sem evidências de doença cardiovascular na entrada. Esses indivíduos, no entanto, eram de alto risco, pois tinham mais de 60 anos e precisavam ter, pelo menos, dois fatores de risco incluindo tabagismo, hipertensão, dislipidemia ou obesidade abdominal. Na análise de subgrupos, no entanto, não houve interação entre os grupos com e sem doença cardiovascular estabelecida (p = 0,97), indicando que os resultados podem ser aplicados aos dois grupos, sendo o benefício extensivo ao grupo sem doença

cardiovascular estabelecida.

- O estudo LEADER<sup>47</sup> foi um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, que testou a liraglutida contra placebo em 9.340 pacientes com DM2, com e sem doença cardiovascular estabelecida, por um período médio de seguimento de 3,8 anos com desfecho primário 3P-MACE (infarto do miocárdio não fatal, AVC não fatal e morte cardiovascular).
- Na análise de subgrupos do LEADER, 3.692 (39,5%) pacientes originariamente não tinham eventos cardiovasculares, mas apresentavam doença subclínica, e 2.565 (27,5%) tinham apenas fatores de risco<sup>48</sup>. A liraglutida reduziu em 24% o risco nos pacientes com doença cardiovascular subclínica que não tinham eventos cardiovasculares prévios (prevenção primária) HR 0,76; IC 95% 0,62 a 0,94. Em contraste, não houve efeito nos pacientes DM2 que tinham apenas fatores de risco HR 1,08; IC 95% 0,84 a 1,38. O benefício da liraglutida na prevenção primária parece estar relacionado à presença de doença arterial subclínica.
- O estudo SUSTAIN-6<sup>49</sup> foi um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego de não inferioridade, que testou a semaglutida 0,5 mg-1 mg injetável, uma vez por semana, contra placebo em 3.297 pacientes DM2 durante 104 semanas. O desfecho primário foi o 3P-MACE (infarto do miocárdio não fatal, AVC não fatal e morte cardiovascular). Nesse estudo, a análise de subgrupo comparou 1.930 pacientes sem eventos cardiovasculares prévios (IAM e AVC) (58,5%) e 1.367 (41,4%) pacientes com história de eventos, não havendo interação ( $p = 0,75$ ).
- A subanálise do SUSTAIN-6<sup>50</sup> também conclui que os benefícios da semaglutida na redução de eventos CVs podem ser estendidos a pacientes de prevenção primária.
- O estudo PIONEER 6<sup>51</sup> foi um ensaio clínico duplo-cego desenhado para estudar a não inferioridade ao placebo em relação à segurança cardiovascular da semaglutida oral em pacientes com DM2 em alto risco cardiovascular. O desfecho primário foi o 3P-MACE. Um total de 3.183 pacientes foram randomizado para semaglutida oral ou placebo. A mediana de seguimento foi de 15,9 meses. Os eventos cardiovasculares maiores no grupo semaglutida oral ocorreram em 61 dos 1.591 pacientes (3,8%) e em 76 de 1.592 (4,8%) no grupo placebo HR 0,79, IC 95% 0,57 a 1,11,  $p < 0,001$  para não inferioridade. Os resultados para os componentes do desfecho primário foram: morte por doença

cardiovascular (HR 0,49, IC 95% 0,27 a 0,92), infarto não fatal (HR 1,18, IC 95% 0,73 a 1,90), AVC não fatal (HR 0,74, IC 95% 0,35 a 1,57) e morte por todas as causas (HR 0,51, IC 95% 0,31 a 0,84). Nesse estudo, o perfil de risco CV da semaglutida foi não inferior ao do placebo. Efeitos adversos gastrointestinais levando à descontinuação foram mais comuns com a semaglutida oral do que com o placebo.

- Em uma metanálise de 7 ensaios clínicos randomizados comparando GLP-1 RA vs. placebo, com 56 mil participantes com DM2 de alto risco cardiovascular, houve uma redução de eventos cardiovasculares (3P MACE) de 12% (HR 0,88 IC95% 0,82-0,94) no grupo GLP-1 RA.<sup>52</sup> Na análise de subgrupos, quando comparados os pacientes com e sem doença cardiovascular desde o início do estudo, um total de 27.977 pacientes usando GLP-1 RA e 28.027 com placebo foram analisados. A taxa de eventos no subgrupo sem doença cardiovascular foi de 7% no grupo GLP1-RA e de 8% no grupo placebo. No subgrupo com doença cardiovascular a taxa de eventos foi de 11% no grupo GLP-1 RA e de 13% no grupo placebo. Não houve interação entre os subgrupos, indicando que a redução de risco foi similar entre pacientes com e sem doença cardiovascular. Desta forma os dados deste estudo podem ser extrapolados para a população de DM2 sem doença cardiovascular.

### INIBIDORES DO SGLT2

R12 - Em adultos não gestantes com DM2, sem doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida, inibidores do SGLT2 devem SER CONSIDERADOS para redução de eventos cardiovasculares ateroscleróticos.

Classe IIa

Nível B

### Sumário de evidências:

- A metanálise de McGUIRE et al.<sup>53</sup> incluiu seis ensaios clínicos randomizados controlados com inibidores do SGLT2 contra placebo em pacientes com DM2, para avaliar o desfecho

primário cardiovascular composto 3P-MACE (infarto fatal e não fatal e morte cardiovascular). Os dados de 46.959 pacientes foram incluídos. Desses, a maioria (31.116 ou 66,2%) tinha doença aterosclerótica estabelecida (eventos cardiovasculares prévios) e 15.843 (33,4%) não tinham tido nenhum evento CV. A análise com todos os pacientes incluídos mostrou que os inibidores do SGLT2 foram associados à significativa redução de risco relativo para eventos cardiovasculares (HR 0,90, IC95% 0,85 a 0,95). Na análise de subgrupo, incluindo pacientes com e sem doença cardiovascular, a presença ou ausência de DCV não mostrou interação ( $p = 0.63$ ), indicando que o benefício é semelhante aos dois subgrupos. Os inibidores do SGLT2 estão, portanto, associados à redução de eventos cardiovasculares, mas com significativa heterogeneidade em relação à morte cardiovascular, devendo estas análises de subgrupo serem confirmadas em ensaios clínicos específicos.

- Este painel considera que tanto os inibidores do SGLT2 como os GLP-1 RA devem ser usados junto com a metformina em DUPLA TERAPIA, pelo fato de que, em todos os ensaios clínicos incluídos, a maioria dos pacientes vinham em uso prévio de metformina. A saber: DECLARE TIMI 58<sup>43</sup> (dapagliflozina), 81%; EMPA-REG OUTCOME<sup>40</sup> (empagliflozina), 73,8%; CANVAS<sup>41</sup> (canagliflozina), 77%; LEADER<sup>47</sup> (liraglutida), 76%; REWIND<sup>45</sup> (dulaglutida), 81,3%; e SUSTAIN-6<sup>49</sup> (semaglutida), 73%.

#### TERAPIA INICIAL NO PACIENTE DM2 COM ATEROSCLEROSE

R13 - Em adultos com DM2 e doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida, é RECOMENDADO o uso de um inibidor do SGLT2 ou agonistas do receptor GLP-1 (com benefício cardiovascular comprovado), associado à metformina, independentemente dos níveis de HbA1c, para reduzir eventos cardiovasculares.

Classe I

Nível A

Sumário de evidências:

## AGONISTAS DO RECEPTOR GLP-1

- A metanálise de Kristensen<sup>22</sup> avaliou o efeito dos GLP-1 RA contra placebo no desfecho composto primário 3-P MACE: (infarto fatal e não fatal e morte cardiovascular). De forma geral, os GLP-1 RA reduziram o 3P-MACE em 12% (HR 0,88, IC 95% 0,82 a 0,94,  $p < 0,0001$ , sem heterogeneidade significativa ( $I^2$  40.9%  $p = 0,118$ ), efeito que foi determinado pela redução na mortalidade cardiovascular (-12%) e pela redução do risco de AVC fatal e não fatal (-16%). O NNT para 3P MACE foi 75 em 3,2 anos. Na análise de subgrupos, houve uma tendência para interação quanto à homologia dos GLP-1 RA ( $p = 0,06$ ), sugerindo que o efeito seja atribuído aos GLP-1 RA que apresentem homologia com o GLP-1 humano (dulaglutida, liraglutida e semaglutida).

## INIBIDORES DO SGLT2

- A mesma metanálise de McGuire<sup>23</sup> acima citada, utilizando dados de seis estudos randomizados contra placebo que abordaram o efeito dos ISGLT2 na redução de desfechos CVs e envolveram 46.969 pacientes com DM2 (66,2% com doença CV aterosclerótica), verificou, na análise com todos os pacientes incluídos, redução no risco do desfecho primário de -10% para o 3P-MACE: (infarto fatal e não fatal e morte cardiovascular): (HR 0,90, IC 95% 0,85 a 0,95, estatística Q,  $p = 0,27$ ), Hosp IC / morte CV (HR 0,78, IC 95% 0,73 a 0,84, estatística Q,  $p = 0,09$ ) e resultados renais (HR 0,62, IC 95% 0,56 a 0,70, estatística Q,  $p = 0,09$ ), sem heterogeneidade significativa entre os estudos. Dessa forma, os ISGLT2 são uma opção importante para redução de desfechos ateroscleróticos em pacientes com doença aterosclerótica estabelecida. O NNT para MACE com ISGLT2 foi 97 em 3,3 anos.<sup>24</sup>

## METFORMINA

- Uma metanálise<sup>25</sup> que incluiu ensaios clínicos e estudos observacionais avaliou o impacto da metformina *versus* placebo e comparadores ativos na mortalidade e eventos cardiovasculares entre portadores de DM2, incluindo subgrupos de pacientes com doença arterial coronariana (DAC), para avaliar morte por todas as causas, morte CV e incidência de eventos cardiovasculares. Essa metanálise incluiu 1.066.408 pacientes em

40 estudos. Morte por causas CVs, morte por todas as causas e incidência de eventos cardiovasculares foram menores entre pacientes com DAC que receberam metformina, com, respectivamente, HR 0,81 (IC 95% 0,79 a 0,84,  $p < 0,00001$ ); HR 0,67 (IC 95% 0,60 a 0,75,  $p < 0,00001$ ); e HR 0,83 (IC 95% 0,78 a 0,89,  $p < 0,00001$ ). Análise de subgrupo mostrou que metformina reduziu mortalidade por todas as causas em pacientes com histórico de infarto do miocárdio (HR 0,79, IC 95% 0,68 a 0,92,  $p = 0,003$ ).

### REDUÇÃO DE MORTALIDADE CARDIOVASCULAR

R14 - Em adultos com DM2 e doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida, DEVE SER CONSIDERADO o uso da empagliflozina ou da liraglutida, por estarem associadas à redução de mortalidade cardiovascular.

Classe IIa

Nível B

#### Sumário de evidências:

- A redução de mortalidade CV foi alcançada apenas nos estudos EMPAREG OUTCOME (empagliflozina)<sup>40</sup> e LEADER (liraglutida)<sup>47</sup>, como desfechos secundários, e os resultados são restritos aos pacientes com doença cardiovascular clínica pré-existente.

#### Nota importante 7:

- Em relação ao uso associado da metformina com um ISGLT2 ou GLP-1 RA, encontra suporte no fato de que, em todos os ensaios clínicos de desfechos cardiovasculares, tanto com ISGLT-2 como com GLP-1 RA, cerca de 70% a 80% dos pacientes estavam usando metformina. Além disso, uma metanálise de estudos randomizados e observacionais mostrou associação da metformina com menor mortalidade cardiovascular e, em pacientes com infarto agudo do miocárdio prévio, redução da mortalidade por todas as causas.

## INTENSIFICAÇÃO DO CONTROLE GLICÊMICO EM PACIENTES DM2 E DCV

R15 - Em adultos com DM2 e DCV estabelecida, com a HbA1c acima da meta apesar da terapia dupla, é RECOMENDADO TERAPIA TRIPLA para melhorar o controle glicêmico.

Classe I

Nível B

### Sumário de evidências:

- Embora não existam estudos projetados especificamente para testar a terapia tripla em pacientes com doença cardiovascular estabelecida, há grande percentual de pacientes nos estudos de segurança cardiovascular (CVOTs) que usaram mais de dois medicamentos. No EMPA-REG OUTCOME<sup>40</sup> e no LEADER<sup>41</sup>, 49% e 60% dos pacientes usaram terapia tripla, respectivamente.
- O bom controle glicêmico é muito importante em pessoas com DM2 e doença cardiovascular estabelecida. O efeito da redução da glicemia nos índices de isquemia miocárdica foi avaliado em reanálise do estudo ACCORD<sup>55</sup>, onde foram incluídos 10.251 adultos com idades entre 40 anos e 79 anos com DM2 e com fatores de risco para doença cardíaca isquêmica. Os pacientes foram randomizados para receber tratamento intensivo (meta de HbA1c < 6%) ou tratamento padrão (meta HbA1c 7-7,9%). O desfecho composto incluiu: infarto fatal e não fatal, revascularização coronária, angina instável e novos episódios de angina. O estudo teve duração média de 3,7 anos na fase de intervenção, sendo mais 1,2 ano de seguimento observacional após. O infarto do miocárdio foi menos frequente no grupo de controle intensivo, comparado à terapia padrão durante o tempo de intervenção (HR 0,80, IC 95% 0,67 a 0,96, p = 0,015) e no final do período observacional (HR 0,84, 0,72 a 0,97, p = 0,02). Os achados foram semelhantes para o desfecho combinado (infarto do miocárdio, revascularização coronariana e angina instável: HR 0,89, IC 95% 0,79 a 0,99). O estudo mostrou que o mau controle glicêmico é um fator de risco modificável importante para doença cardíaca isquêmica em pessoas com DM2 e deve ser

controlado.

### TERAPIA TRIPLA NO DM2 COM DOENÇA ATEROSCLERÓTICA

R16 - Em adultos com DM2 e doença cardiovascular estabelecida, e HbA1c acima da meta apesar da terapia dupla, PODE SER CONSIDERADA prioritária a combinação de metformina, inibidores do SGLT2 e agonistas do receptor GLP-1 desde que não haja contraindicações.

Classe IIb

Nível C

Sumário de evidências:

- Embora a combinação inibidores do SGLT2/agonistas do receptor GLP-1 ainda não tenha sido testada conjuntamente em ensaios clínicos randomizados na redução de eventos cardiovasculares, os dados dos estudos de segurança cardiovascular mostram eficácia e segurança tanto com o uso dos agonistas do receptor GLP-1 como dos inibidores do SGLT2<sup>30,31</sup>. Este painel considera plausível que essa combinação possa ser opção prioritária para terapia tripla juntamente com a metformina no tratamento da hiperglicemia, com potencial para redução de eventos cardiovasculares.

### TERAPIA QUÁDRUPLA NO DM2 COM DOENÇA ATEROSCLERÓTICA

R17 - Em adultos com DM2 e doença cardiovascular estabelecida, com HbA1c acima do alvo apesar da terapia tripla, é RECOMENDADO o uso da terapia quádrupla com metformina, inibidores do SGLT2, agonistas do receptor GLP-1 e outro antidiabético oral ou com terapia à base de insulina, para melhorar o controle glicêmico.

Classe I

Nível B

### Sumário de evidências:

- Na literatura médica atual não há evidências derivadas de ensaios usando terapia quádrupla em pacientes diabéticos com doença cardiovascular. Os dados disponíveis seguem a recomendação 8, referindo-se à terapia quádrupla no paciente com DM2. Este painel considerou, entretanto, que a terapia quádrupla deva ser contemplada sempre que os alvos de HbA1c não sejam alcançados apesar da terapia tripla, mesmo em pacientes com DCV, sempre levando em consideração a prevenção de hipoglicemias nesses pacientes.

### TERAPIA BASEADA EM INSULINA

- A segurança da insulina glargina em pacientes com doença cardiovascular foi estabelecida no estudo [ORIGIN<sup>66</sup>](#). Este estudo foi um ensaio clínico randomizado, fatorial 2×2, multicêntrico aberto, para comparar o efeito da insulina glargina uma vez ao dia vs. tratamento padrão para disglucemia em desfechos cardiovasculares em indivíduos com pré-diabetes ou diabetes tipo 2 com evidências de doença cardiovascular. Foram envolvidos 12.537 pacientes com média de idade de 63,5 anos, com fatores de risco cardiovasculares. A presença de eventos cardiovasculares prévios ao tratamento ocorreu em 59% dos incluídos, sendo 3.712 no grupo intervenção e 3.666 no grupo controle. Em torno de 60% dos pacientes estavam em uso de outros antidiabéticos. O desfecho coprimário foi 3P-MACE (infarto agudo do miocárdio não fatal, AVC não fatal e morte cardiovascular). Após 6,2 anos, as taxas de incidência de desfechos cardiovasculares foram similares em ambos os grupos. Houve 2.054 eventos relacionados ao primeiro desfecho coprimário, sendo 16.6% no grupo glargina e 16.1% no grupo intervenção. (HR 1,02, IC 95% 0,94 a 1,11, p = 0,63). Também não houve diferença em relação à revascularização ou hospitalização por IC (p = 0,27) nem na mortalidade por todas as causas (p = 0,70). Como esperado, houve aumento significativo de hipoglicemias graves e não graves no grupo glargina. Em relação aos episódios severos, foram 1/100/ano no grupo glargina e 0.31/100/ano no grupo tratamento padrão. Episódios não severos de hipoglicemia foram 16,7/100/ano e 5.2/100/ano, respectivamente no grupo glargina e tratamento-padrão.

- A segurança da insulina degludeca em pacientes com doença cardiovascular foi estabelecida no estudo DEVOTE<sup>57</sup>. Este foi um estudo clínico randomizado, de não inferioridade, duplo-cego, evento-dirigido, conduzido com duração média de dois anos, que comparou a segurança cardiovascular de degludeca *versus* glargina (100 U/mL) em 7.637 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 e alto risco de eventos cardiovasculares. A análise primária foi o tempo transcorrido da randomização até a primeira ocorrência do 3P-MACE, definida como morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal. A segurança cardiovascular da insulina degludeca em comparação com a insulina glargina foi confirmada (HR 0.91 [0,78; 1.06]). Os demais componentes do MACE também não apresentaram diferença significativa em relação à insulina glargina. Os resultados das análises de subgrupos por sexo, duração do diabetes, grupo de risco CV e regime de insulina anterior também foram semelhantes aos da análise primária.

Tabela 2. Síntese das recomendações

	RECOMENDAÇÕES	CLASSE	NÍVEL
1	Medidas de estilo de vida, incluindo controle do peso, alimentação saudável e implementação de atividade física são RECOMENDADAS durante todas as fases do tratamento no DM2 para melhorar o controle glicêmico.	I	A
2	Em adultos não gestantes com diagnóstico recente de DM2, sem doença cardiovascular ou renal, e sem tratamento prévio, nos quais a HbA1c esteja abaixo de 7,5%, a monoterapia com metformina está RECOMENDADA como terapia inicial para melhorar o controle da glicemia e prevenir desfechos relacionados ao diabetes	I	B
3	Em adultos não gestantes com diagnóstico recente de DM2, sem tratamento prévio, sem doença cardiovascular ou renal, e com HbA1c entre 7,5% e 9,0%, a terapia dupla inicial com metformina associada a outro antidiabético (AD) DEVE SER CONSIDERADA para melhorar o controle glicêmico.	IIa	A
4	É RECOMENDADO que a decisão do uso do segundo agente antidiabético deva ser individualizada, considerando eficácia, risco de hipoglicemia, efeito sobre o peso, tolerabilidade, custo, potenciais efeitos adversos e preferência do paciente.	I	A

	<b>RECOMENDAÇÕES</b>	<b>CLASSE</b>	<b>NÍVEL</b>
5	Em adultos não gestantes com diagnóstico recente de DM2, sem doença cardiovascular ou renal, assintomáticas, onde a HbA1c é > 9,0%, a terapia dupla com metformina associada à INSULINA deve SER CONSIDERADA para melhorar o controle glicêmico.	IIa	A
6	Em adultos com DM2 sintomáticos (poliúria, polidipsia, perda de peso) e que apresentem HbA1c > 9% ou glicemia de jejum ≥ 250 mg/dl, a terapia à base de insulina é RECOMENDADA para melhorar o controle glicêmico, mesmo que de forma transitória.	I	C
7	Em adultos com DM2 sem sintomas (poliúria, polidipsia, perda de peso), com doença cardiovascular ou renal, cuja HbA1c permanece acima da meta apesar da terapia dupla, a TRIPLA TERAPIA É RECOMENDADA para melhorar o controle glicêmico.	I	B
8	Em adultos com DM2 sem doença cardiovascular ou renal, em que a HbA1c permaneça acima da meta apesar da terapia tripla, a terapia quádrupla ou a terapia baseada em insulina estão RECOMENDADAS para melhorar o controle glicêmico.	I	B
9	Em adultos não gestantes com diagnóstico recente de DM2, sem doença renal estabelecida, um inibidor do SGLT2, com benefício renal comprovado, DEVE SER CONSIDERADO para a proteção da perda de função renal.	IIa	B
10	Em adultos não gestantes com DM2, sem doença renal crônica, o uso de GLP-1 RA com benefício renal comprovado PODE SER CONSIDERADO para redução do surgimento de albuminúria.	IIb	B
11	Em adultos não gestantes com DM2 sem doença cardiovascular clinicamente estabelecida, mas com doença aterosclerótica subclínica detectada por método de imagem, GLP-1 RA com benefício cardiovascular comprovado DEVE SER CONSIDERADO para redução de eventos cardiovasculares.	IIa	B
12	Em adultos não gestantes com DM2, sem doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida, inibidor do SGLT2 PODEM SER CONSIDERADOS para redução de eventos cardiovasculares ateroscleróticos.	IIb	B
13	Em adultos com DM2 e doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida é RECOMENDADO o uso de um inibidor do SGLT2 ou GLP-1 RA (com benefício cardiovascular comprovado), associado à metformina, independentemente dos níveis de HbA1c, para reduzir eventos cardiovasculares.	I	A
14	Em adultos com DM2 e doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida, DEVE SER CONSIDERADO o emprego da empagliflozina ou da liraglutida, por estarem associadas à redução de mortalidade cardiovascular.	IIa	B

	RECOMENDAÇÕES	CLASSE	NÍVEL
15	Em adultos com DM2 e doença cardiovascular estabelecida, com a HbA1c acima da meta apesar da terapia dupla, é RECOMENDADO TERAPIA TRIPLA para melhorar o controle glicêmico.	I	B
16	Em adultos com DM2 e doença cardiovascular estabelecida, e HbA1c acima da meta apesar da terapia dupla, PODE SER CONSIDERADA prioritária a combinação de metformina, inibidor do SGLT2 e GLP-1 RA, desde que não haja contraindicações.	IIb	C
17	Em adultos com DM2 e doença cardiovascular estabelecida, com HbA1c acima do alvo apesar da terapia tripla, é RECOMENDADO o uso da terapia quádrupla com metformina, inibidor do SGLT2, GLP-1 RA e outro antidiabético ou terapia à base de insulina, para melhorar o controle glicêmico.	I	B

## Medicamentos disponíveis no Brasil

### METFORMINA

Nome Comercial: Glifage®, Glifage XR®, Glucoformin®

Posologia: 500 a 2.000 mg/dia (crianças) e 500 a 2.550 mg/dia (adultos)  
dose inicial: 500 mg, 1 a 3 vezes ao dia

Ação:

- Aumenta sensibilidade insulínica no fígado, reduzindo a produção hepática de glicose
- Aumenta a captação muscular de glicose (ativação da AMPK)

Vantagens:

- Redução estimada de glicemia de jejum 60-70 mg/dL e HbA1c 1,5-2,0%
- Potencialmente pode reduzir eventos cardiovasculares
- Previne progressão para DM2
- Melhora perfil lipídico
- Não causa ganho de peso
- Baixo custo

Efeitos adversos:

- Sintomas gastrointestinais (diarreia, náusea, anorexia, gosto metálico)
- Deficiência de vitamina B12
- Acidose láctica (rara)

### Contraindicações:

- Insuficiência respiratória grave
- Insuficiência cardíaca congestiva (classe IV)
- Doença hepática grave
- Infecção grave
- TFG <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

### AGONISTAS DO RECEPTOR do GLP-1

#### Nomes científicos (comerciais):

- Liraglutida: (Victoza®, Saxenda®) 0,6mg 1,2 mg e 1,8mg / dia
- Dulaglutida: (Trulicity®) 0,75 mg a 1,5 mg 1x semana
- Semaglutida injetável: (Ozempic®) 0,25mg, 0,5mg a 1mg 1x semana.
- Semaglutida oral: (Rybelsus®) 3mg, 7mg, 14mg 1x dia.

#### Ações:

- Aumenta a secreção de insulina dependente de glicose
- Reduz secreção de glucagon
- Retarda o esvaziamento gástrico.
- Aumenta a saciedade.

#### Vantagens

- Redução estimada de glicemia de jejum: 30 mg/dL e HbA1c em 0,8-1,5%.
- Redução do peso corporal.
- Redução da variabilidade da glicose pós-prandial.
- Redução discreta da pressão arterial sistólica.
- Redução de triglicérides pós-prandiais (semaglutida oral).
- Raramente causa hipoglicemia.
- Redução de eventos cardiovasculares em pacientes com DCV aterosclerótica\*
- Redução de albuminúria.

\*observado com a Liraglutida, Dulaglutida e Semaglutida injetável.

#### Efeitos adversos:

- Náusea, vômitos e diarreia.
- Hipoglicemia, quando associado a secretagogos.
- Aumento discreto da frequência cardíaca.
- Pancreatite aguda (raro, observado apenas nos GLP 1-RA injetáveis)

Contraindicações:

- Hipersensibilidade.
- Carcinoma medular de tireoide.
- Pancreatite.
- Uso simultâneo de inibidores da DPP-IV.
- TFG <15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## INIBIDORES DO SGLT2

Nome científico/comercial:

- Dapagliflozina (Forxiga®) 10 mg - 1x/dia
- Empagliflozina (Jardiance®) 10 a 25 mg - 1x/dia
- Canagliflozina (Invokana®) 100 a 300 mg - 1x/dia

Ação:

- Inibe a absorção de glicose e sódio no túbulo proximal por meio da inibição do receptor SGLT2, levando à glicosúria e natriurese.
- Redução estimada da glicemia de jejum: 30 mg/dL e HbA1C: 0,5%-1,0%

Vantagens:

- Redução de eventos cardiovasculares e mortalidade cardiovascular em pessoas com diabetes e DCV.
- Redução de internação por Insuficiência Cardíaca
- Redução de desfechos renais
- Raramente causa hipoglicemia
- Redução discreta de peso
- Redução da Pressão arterial

Efeitos Adversos:

- Propensão à infecção do trato geniturinário
- Risco baixo de cetoacidose euglicêmica

Limitação de uso pela função renal:

- Dapagliflozina: - TFG <25 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Canagliflozina: - TFG <45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Empagliflozina: - TFG <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

## INIBIDORES DA DPP-IV

Nome científico/comercial:

- Sitagliptina (Januvia®) 50 a 100 mg - 1-2x/dia
- Vildagliptina (Galvus®) 50 mg - 2x/dia
- Linagliptina (Trayenta®) 5 mg - 1x/dia
- Alogliptina (Nesina®) 6,25 ou 12,5 ou 25 mg - 1x/dia
- Saxagliptina (Onglyza®) 2,5 ou 5 mg - 1x/dia
- Evogliptina ( Sunganon®) 5mg - 1x/dia

Ação:

- Aumento do nível do GLP-1, com aumento de síntese e secreção de insulina, além de redução do glucagon

Vantagens:

- Redução de glicemia de jejum: 20 mg/dL e HbA1c: 0,6%-0,8%
- Aumento da massa de células beta em modelos animais
- Segurança e tolerabilidade
- Raramente causa hipoglicemia

Influência sobre o peso:

- não altera o peso.

Efeitos colaterais:

- Angioedema e urticária
- Probabilidade de pancreatite aguda
- Aumento das internações por IC (saxagliptina e possivelmente a alogliptina)

Contraindicações:

- Hipersensibilidade aos componentes do medicamento

## SULFONILUREIAS

Nome Científico/comercial:

- Gliclazida MR (Diamicon MR®)\* 30 a 120 mg/dia - 1x/dia
- Glimepirida (Amaryl®, Betes®)\* 1 a 4 mg/dia - 1x/dia
- Glibenclamida (Daonil®) 2,5 a 20 mg/dia - 1-2x/dia

### Ação:

- Estimula a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas, por meio da ligação no receptor SUR-1 (aumenta influxo de Ca → aumenta liberação de insulina)

### Vantagens:

- Redução de glicemia de jejum: 60-70 mg/dL e HbA1c: 1,5%-2,0%
- Redução do risco de complicações microvasculares
- Maior potência na redução da HbA1C

### Efeitos adversos:

- Hipoglicemia
- Ganho de peso

### Contraindicações:

- Taxa de Filtração Glomerular <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Insuficiência hepática
- DM com deficiência grave de insulina
- Infecções graves
- Gestação

## PIOGLITAZONA

### Nomes comerciais:

- Pioglitazona (Gliozac®, Piotaz®, Pioglit®, Actos®, Stanglit®) 15, 30 ou 45 mg – 1x/dia

### Ação:

- Aumento da sensibilidade à insulina em músculo, adipócito e hepatócito

### Vantagens:

- Redução de glicemia de jejum: 35-65 mg/dL e HbA1c 0,5%-1,4%
- Reduz resistência à insulina
- Prevenção de DM2
- Reduz o espessamento médio-intimal carotídeo
- Melhora o perfil lipídico com redução de triglicérides
- Redução da gordura hepática
- Raramente causa hipoglicemia

### Efeitos adversos:

- Ganho de peso
- Retenção hídrica
- Risco de insuficiência cardíaca em pacientes propensos
- Risco de fraturas em idosos

### Contraindicações:

- Insuficiência Cardíaca classes III e IV
- Insuficiência hepática
- Gestação

## INIBIDORES DA ALFA-GLICOSIDASE

### Nome Científico/Comercial:

- Acarbose (Aglucose®, Glucobay®) 50 a 300 mg – junto com as refeições

### Ação:

- Inibidor da alfa glicosidase (enzima presente na borda em escova do TGI) levando ao retardo da absorção de carboidratos.

### Vantagens:

- Redução de glicemia de jejum: 20-30 g/dL e HbA1c: 0,5%-0,8%
- Redução de eventos cardiovasculares
- Prevenção de DM2
- Redução do espessamento médio-intimal carotídeo
- Melhora do perfil lipídico
- Reduz peso

### Efeitos adversos:

- Sintomas Gastro-intestinais: flatulência, meteorismo, diarreia.

### Contraindicações:

- Doença inflamatória intestinal
- Doença intestinal associada a má absorção
- DRC grave

## GLINIDAS

Nome Científico (Comercial):

- Repaglinida (Prandin®, Posprand®) 0,5 a 16 mg/dia - 3x/dia
- Nateglinida (Starlix®) 120 a 360 mg/dia - 3x/dia

Ação:

- Ligação ao receptor SUR na célula beta e provoca despolarização, levando à liberação de insulina

Vantagens:

- Redução de glicemia de jejum: 20-30 mg/dL e HbA1c: 1,0%-1,5%
- Redução da variabilidade da glicose pós-prandial
- Flexibilidade de dose

Efeitos colaterais:

- Hipoglicemia
- Ganho de peso

Contraindicações:

- Gestação

## COMBINAÇÕES DE ANTI-HIPERGLICEMIANTES ORAIS

**COMBINAÇÃO**

**APRESENTAÇÕES**

**NOME  
COMERCIAL**

	Metformina 500, 850 ou 1.000 mg + Sitagliptina 50 mg	Janumet®
	Metformina XR 500 ou 1.000 mg + Sitagliptina 50 mg	Janumet® XR
	Metformina XR 1.000 mg + Sitagliptina 100 mg	
Metformina + IDPP-4	Metformina 500, 850 ou 1.000 mg + Vildagliptina 50 mg	Galvus Met®
	Metformina XR 500 ou 1.000 mg + Saxagliptina 2,5/ 5 mg	Kombiglyze® XR
	Metformina 500, 850 ou 1.000 mg + Linagliptina 2,5 mg	Trayenta Duo®
	Metformina 500, 850 ou 1.000 mg + Alogliptina 12,5 mg	Nesina-Met®
Metformina+Sulfonilureia	Metformina XR + Gliclazida 500/30mg	Glivance XR
Pioglitazona + IDPP-4	Pioglitazona 15 ou 30 mg + Alogliptina 25 mg	Nesina Pio®
Metformina + ISGLT2	Metformina XR 500 mg + Dapagliflozina 10 mg	Xigduo® XR
	Metformina XR 1.000 mg + Dapagliflozina 5 mg	
	Metformina XR 1.000 mg + Dapagliflozina 10 mg	
ISGLT2 + IDPP-4	Empagliflozina 10 ou 25 mg + Linagliptina 5 mg	Glyxambi®
	Dapagliflozina 10 mg + Saxagliptina 5 mg	Qtern®

FORMULAÇÕES E COMBINAÇÕES DE INSULINAS DISPONÍVEIS NO BRASIL

TIPO	NOME CIENTÍFICO (COMERCIAL)	INÍCIO	PICO	DURAÇÃO
------	-----------------------------	--------	------	---------

		INSULINAS BASAIS		
<b>Insulina intermediária</b>	<b>Insulina NPH (Humulin N® /NovolinN® )</b>	<b>2-4 h</b>	<b>4-10 h</b>	<b>10-18 h</b>
<b>Análogo de ação longa</b>	<b>Glargina (Basaglar®, Lantus®)</b>	<b>2-4h</b>	<b>-</b>	<b>20-24h</b>
<b>Análogo de ação intermediária</b>	<b>Detemir (Levemir)</b>	<b>1-3h</b>	<b>6-8h</b>	<b>18-22h</b>
<b>Análogos de ação ultra longa</b>	<b>Glargina U300 (Toujeo®)</b>	<b>6h</b>	<b>-</b>	<b>36h</b>
	<b>Degludeca (Tresiba®)</b>	<b>&lt;4h</b>	<b>-</b>	<b>42h</b>
		INSULINAS PRANDIAIS (BOLUS)		
<b>Insulina Rápida</b>	<b>Insulina Regular (Humulin R/Novolin R)</b>	<b>30-60 min</b>	<b>2-3h</b>	<b>5-8h</b>
<b>Análogos de ação ultra rápida</b>	<b>Asparte (Novorapid)</b>	<b>5-15 min</b>	<b>0,5-2h</b>	<b>3-5h</b>
	<b>Lispro (Humalog)</b>			
	<b>Glulisina (Apidra)</b>			
<b>Análogo de Ação ultra+rápida</b>	<b>Fast Asparte (Fiasp)</b>	<b>2,5 min</b>	<b>1-3h</b>	<b>5h</b>
	<b>Insulina Humana Inalada (Afrezza)</b>	<b>imediate</b>	<b>10-20</b>	<b>1-2h</b>
		INSULINAS PRÉ-MISTURADAS		

<b>Insulina NPH + Regular</b>	<b>70% NPH/30% R (Humulin 70/30)</b>	<b>0,5-1h</b>	<b>3-12h</b>	<b>10-16h</b>
<b>Insulina NPL + Lispro</b>	<b>75% NPL/25% Lispro (Humalog Mix 25)</b>	<b>5-15 min</b>	<b>1-4h</b>	<b>10-16h</b>
	<b>50% NPL/50% Lispro (Humalog Mix 50)</b>			
<b>Insulin NPA + Asparte</b>	<b>70% NPA/30% Asparte (NovoMix70/30)</b>			

COMBINADOS ANÁLOGOS DE INSULINA/GLP-1 RA				
TIPO	NOME CIENTÍFICO	NOME COMERCIAL	DOSE INICIAL	
<b>Glargina + Lixisenatida</b>	<b>Glargina U100 + Lixisenatida 50ug/mL</b>	<b>Soliqua 10-40</b>	<b>20U/10 ug</b>	<b>10U/5ug</b>
	<b>Glargina 100 U/mL + Lixisenatida 33 mcg/mL</b>	<b>Soliqua® 30-60</b>	<b>30U/10 ug</b>	
<b>Degludeca + Liraglutida</b>	<b>Degludeca U100 = LIRAGLUTIDA 3,6 mg/ml</b>	<b>Xultophy</b>	<b>16U/0,6 mg</b>	

## Referências

1. 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.

2. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–72.
3. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977–86.
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil AW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577–89.
5. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643–53.
6. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:344–55.
7. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:1790–9.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998; 352:854–65.
9. de Boer IH: Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int*. 2020 Oct;98(4):839-848. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.024.
10. Matthews DR, Paldánus PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year,

- multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019;394:1519-29.
11. Cai X, Gao X, Yang W, Han X, Ji L. Efficacy and safety of initial combination therapy in treatment-naïve type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Ther*. 2018;9:1995-2014.
  12. Liu X, Xiao Q, Zhang L, Yang Q, Liu X, Xu L, et al. The long-term efficacy and safety of DPP-IV inhibitors monotherapy and in combination with metformin in 18,980 patients with type-2 diabetes mellitus—a meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23:687-98.
  13. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232-4.
  14. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327-35.
  15. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, 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
  16. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317-26.
  17. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:1155-66.
  18. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, Bonora E, Del Prato S, Maggioni AP, 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.

19. Varvaki Rados D, Catani Pinto L, Reck Remonti L, Bauermann Leitão C, Gross JL. The association between sulfonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials. *PLoS Med.* 2016;13:e1001992 (eCollection 2016 Apr).
20. Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. A model-based meta-analysis of 24 antihyperglycemic drugs for type 2 diabetes: comparison of treatment effects at therapeutic doses. *Clin Pharmacol Ther.* 2019 May;105(5):1213-23.
21. Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, et al. Guide study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest.* 2004;34:535-42.
22. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, 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.
23. Haring H-U, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC, et al: Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2014;37:1650-59 | DOI: 10.2337/dc13-2105.
24. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Iqbal N, Mansfield TA, List, JF. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Medicine* 2013, 11:43.
25. Gu J, Meng X, Guo Y, Wang L, Zheng H, Liu Y, et al. The efficacy and safety of liraglutide added to metformin in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2016 Sep 7;6:32714. doi: 10.1038/srep32714.
26. Anyanwagu U, Mamza J, Donnelly R, Idris I. Comparison of cardiovascular and metabolic outcomes in people with type 2 diabetes on insulin versus non-insulin glucose-lowering therapies (GLTs): a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Res Clin*

- Pract. 2016;121:69-85.
27. Weng J, Li Y, Xu W, Shi L, Zhang Q, Zhu D, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet*. 2008;371:1753-60.
  28. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1:28-34.
  29. Bertoluci MC, Salles JEN, Silva-Nunes J, Pedrosa HC, Moreira RO, Duarte RMCS, et al. Portuguese-Brazilian evidence-based guideline on the management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* (2020) 12:45.
  30. Ludvik B, Frías JP, Tinahones FJ, Wainstein J, Jiang H, Robertson KE, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:370-81.
  31. Frías JP, Guja C, Hardy E, Ahmed A, Dong F, Öhman P, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:1004-16.
  32. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care*. 2015;38:384-93.
  33. Abdul-Ghani MA, Puckett C, Triplitt C, Maggs D, Adams J, Cersosimo E, et al. Initial combination therapy with metformin, pioglitazone and exenatide is more effective than sequential add-on therapy in subjects with new-onset diabetes. Results from the efficacy and durability of initial combination therapy for type 2 diabetes (EDICT): a randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:268-75

34. Del Prato S, Rosenstock J, Garcia-Sanchez R, Iqbal N, Hansen L, Johnsson E, et al. Safety and tolerability of dapagliflozin, saxagliptin and metformin in combination: post-hoc analysis of concomitant add-on versus sequential add-on to metformin and of triple versus dual therapy with metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:1542-6.
35. Gross JL, Kramer CK, Leitão CB, Hawkins N, Viana LV, Schaan BD, et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2011;154:672-9.
36. Ku EJ, Lee DH, Jeon HJ, Oh TK. Effectiveness and safety of empagliflozin-based quadruple therapy compared with insulin glargine-based therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: an observational study in clinical practice. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21:173-7.
37. Linjawi S, Bode BW, Chaykin LB, Courrèges JP, Handelsman Y, Lehmann LM, et al. The efficacy of IDegLira (insulin degludec/liraglutide combination) in adults with type 2 diabetes inadequately controlled with a GLP-1 receptor agonist and oral therapy: DUAL III randomized clinical trial. *Diabetes Ther.* 2017; 8:101-14.
38. Ku EJ, Lee DH, Jeon HJ, Oh TK. Empagliflozin versus dapagliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin, glimepiride and dipeptidyl peptide 4 inhibitors: a 52-week prospective observational study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;151:65-73.
39. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:845-54.
40. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-28.
41. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644-57.

42. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380: 2295–306.
43. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347–57.
44. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:131–8.
45. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:121–30.
46. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:839–48.
47. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311–22.
48. Verma S, Poulter NR, Bhatt DL, Bain SC, Buse JB, Leiter LA, et al. Effects of liraglutide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus with or without history of myocardial infarction or stroke. *Circulation*. 2018;138:2884–94.
49. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834–44.
50. Leiter et al. Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. *Cardiovasc Diabetol* (2019) 18:73.
51. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*

- 2019; published online June 11. DOI:10.1056/NEJMoa1901118.
52. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:776-85.
53. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZY, **Dagogo-Jack** S, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol.* Published online October 07, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.4511.
54. Han Y, Xie H, Liu Y, Gao P, Yang X, Shen Z. Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18:96.
55. Gerstein HC, Miller ME, Ismail-Beigi F, Largay J, McDonald C, Lochnan HÁ, et al. Effects of intensive glycaemic control on ischaemic heart disease: analysis of data from the randomised, controlled ACCORD trial. *Lancet* 2014 Nov 29;384(9958):1936-41.
56. The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1203858.
57. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al - Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 Diabetes. *N Engl J Med* Jun.2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1615692.
58. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000 Aug 12;321(7258):405-12. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405.
- 

Cite este artigo



## Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2

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 (2023). DOI: [10.29327/557753.2022-10](https://doi.org/10.29327/557753.2022-10), ISBN: 978-85-5722-906-8.