DIRETRIZ SBD 2026

Manejo do Diabetes Mellitus Tipo 2

Ultima revisao: 23/10/2026

Resumo das recomendações

Autores: Fernando Valente, Ruy Lyra, Luciano Albuquerque, Saulo Cavalcanti, Adriana Costa e Forti, Rodrigo Nunes Lamounier e Marcello Casaccia Bertoluci
Editor Chefe: Marcello Casaccia Bertoluci
Última revisão 07/08/2026
DOI: 10.29327/5881296.2026-2

Introdução

O tratamento do diabetes tipo 2 (DM2) vem evoluindo a partir de uma visão exclusivamente focada no controle da glicemia para uma abordagem mais ampla, envolvendo o grau de adiposidade e a prevenção de complicações cardiovasculares (CV) e renais. A nova perspectiva visa o foco na prevenção da progressão do DM2, entendendo esta condição como parte de um processo progressivo de dano tecidual, impulsionado primariamente pela adiposidade disfuncional e inflamatória e pela gordura ectópica. A nova visão do tratamento do DM2 passa tanto pela prevenção de complicações microvasculares, através do controle glicêmico intensivo, como das macrovasculares, através da redução do processo inflamatório subjacente relacionado à resistência à insulina, os quais impõem um aumento do risco cardiorrenal (RCR), levando a desfechos ateroscleróticos, desfechos relacionados à insuficiência cardíaca (IC) e a desfechos renais, incluindo a doença renal terminal.

O controle glicêmico é essencial para a prevenção das complicações micro e macrovasculares relacionadas ao diabetes. Grandes ensaios clínicos randomizados (ECR) mostraram a eficácia da redução sustentada da hemoglobina glicada (HbA1c) para abaixo de 7% nos desfechos microvasculares, como retinopatia, doença renal e neuropatia.[1,2] A proteção é menos evidente para complicações macrovasculares, considerando o controle glicêmico isoladamente, mas é efetivo, especialmente a longo prazo, se iniciado precocemente. De acordo com o estudo UKPDS, cada 1% de redução na HbA1c leva a uma redução de risco de 14% de infarto agudo do miocárdio (IAM) e de 12% em acidentes vasculares cerebrais (AVC) fatais e não fatais, mas este efeito leva em torno de 10 anos para se tornar evidente.[3]

O prolongamento observacional do ensaio clínico UKPDS (UKPDS 88)[4] mostrou que, quando a HbA1c se mantém abaixo de 7% no primeiro ano após o diagnóstico do DM2, há uma redução maior de incidência de IAM em 10 anos quando comparado a pessoas que não foram tratadas intensivamente e não atingiram a meta de HbA1c no primeiro ano. Estes dados indicam a necessidade de combater a inércia do tratamento e de controlar a glicemia intensivamente o mais precoce possível, especialmente no primeiro ano após o diagnóstico.

O impacto de se atingir HbA1c abaixo de 7% é ainda mais evidente em um estudo de coorte com mais de 270 mil pessoas com DM2, o qual identificou que a HbA1c fora do alvo é o principal preditor de risco para IAM e AVC, comparado à hipertensão arterial, ao aumento do LDL-colesterol, ao tabagismo e à albuminúria.[5]

O estudo *The Diabetes and Aging study* avaliou uma coorte de 34.737 pessoas recém-diagnosticadas com DM2 e observou a importância de se atingir a meta de HbA1c abaixo de 6,5%. O estudo mostrou que, quando a HbA1c é maior do que 6,5% no primeiro ano de tratamento, o risco de complicações micro e macrovasculares aumenta 20%, e a mortalidade em quase 30%, se HbA1c ultrapassa 7% no mesmo período.[6] As metas de

HbA1c podem, entretanto, serem flexíveis de acordo com a idade e a expectativa de vida. Idosos com comprometimento grave da funcionalidade ou da cognição têm os níveis máximos de HbA1c flexibilizados e uma meta de controle glicêmico mais alta, para que seja reduzido o risco de hipoglicemia. *(*https://diretriz.diabetes.org.br/metas-de-controle-glicemico/*).*

Os benefícios cardiovasculares e renais relacionados ao uso dos inibidores do SGLT2 (iSGLT2), e também dos agonistas do receptor do GLP-1 (AR GLP-1), abriram uma nova frente de tratamento para pessoas com DM2. Reduções de 10% em eventos cardiovasculares com os iSGLT2 e de 14% com os AR GLP-1 podem ser obtidas em indivíduos com DM2 de alto risco,[7,8] benefício que também se estende a subgrupos de menor risco.[9] Em face a isto, as duas classes, aqui chamadas de antidiabéticos de 1ª linha (AD1), já vem sendo amplamente recomendadas para pessoas com DM2 com risco cardiovasculares elevado, independentemente do nível de HbA1c.

Outro ponto importante no tratamento do DM2 é o foco no controle do peso corporal e no controle da gordura corporal ectópica. A obesidade está associada à piora do controle glicêmico, a piores desfechos relacionados ao diabetes, e a desfechos cardiorrenais, incluindo maior mortalidade. Por outro lado, a redução da adiposidade ectópica e do peso corporal em pessoas com obesidade ou sobrepeso se associa à remissão do DM2, à redução da incidência de complicações micro e macrovasculares, redução do risco cardiorrenal (RCR) e à menor mortalidade. A redução do excesso de gordura corporal deve, portanto, ser um objetivo permanente em todas as fases do tratamento do DM2.[10,11]

Recentemente surgiu o conceito de síndrome cardiorrenal metabólica (*cardio kidney metabolic syndrome* -CKM ou SCRM[12], que vem ao encontro desta nova visão de tratamento do DM2. A instalação do DM2 faz parte de um processo maior e contínuo de progressão da adiposopatia disfuncional, com acúmulo de gordura pancreática, levando à progressiva disfunção da célula beta através do estresse oxidativo e da inflamação e, simultaneamente, afetando outros órgãos, especialmente o fígado, o coração e o rim. A síndrome cardiorrenal estende, portanto, a visão anterior de simples manejo da hiperglicemia, e lança um desafio em uma proposta mais ampla de tratamento, que inclui o tratamento do excesso de adiposidade e prevenção das complicações cardiorrenais.

O presente capítulo é uma atualização do tratamento do indivíduo com DM2, trazendo o foco para o manejo da terapia antidiabética mais ampla, considerando os fatores discutidos acima.

ESTRATÉGIA DE TRATAMENTO DO DM2

Aspectos gerais

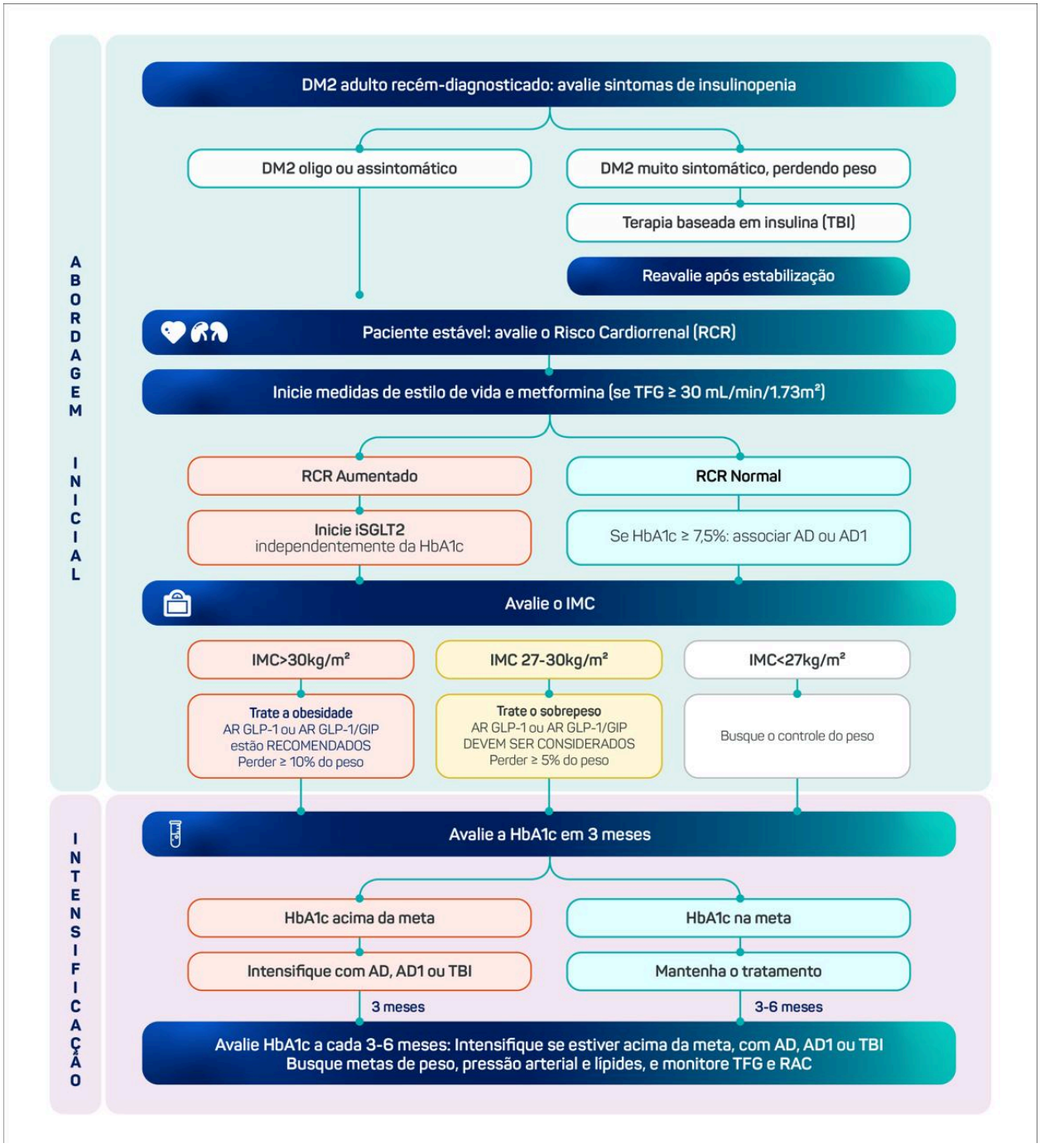
O primeiro passo do indivíduo assintomático é a **abordagem inicial,** que inclui 5 ações:

1. Avaliação geral do paciente (R1); **2.** Implementação de medidas não farmacológicas (R2, R3 e R4); **3.** Início da metformina em monoterapia (R5) ou substituto (R6), ou em combinação dupla (R7); **4.** Redução do RCR (R8) e **5.** Controle do peso corporal (R9 e R10).

O passo seguinte é a **intensificação** do controle glicêmico, com a avaliação da meta de HbA1c e a instituição da terapia dupla (R7), tripla (R11) ou quádrupla (R12), de acordo com a resposta glicêmica ao tratamento. Este passo também inclui a terapia baseada em insulina (TBI) (R13).

Em indivíduos que se apresentam inicialmente sintomáticos e com hiperglicemia grave, a TBI (R14) é necessária até o paciente estabilizar clínica e metabolicamente, devendo-se considerar a sua substituição gradual por uma terapia não-insulínica (R15), desde que sejam excluídos os diagnósticos de diabetes tipo 1 ou LADA. Para o indivíduo com excesso de peso recebendo TBI, a combinação fixa insulina/AR GLP-1 deve ser considerada (R16).(figura 1)

Figura 1. Estratégia de tratamento do DM2



Recomendações

ABORDAGEM INICIAL – DM2 ASSINTOMÁTICO OU OLIGOSSINTOMÁTICO

Avaliação geral

R1 – É RECOMENDADO que todos os adultos com DM2 recém-diagnosticados sejam avaliados quanto ao RCR (tabela 1), índice de massa corporal (IMC), determinação da HbA1c e da função renal (RAC e TFG), para definir a estratégia de uso dos agentes farmacológicos antidiabéticos. (ver nota importante 1)

Classe I **Nível C**

Sumário de evidências:

- Este painel considera, por opinião de experts, que a avaliação do **risco cardiorrenal (RCR)** é essencial para definir o tratamento antidiabético mais adequado (Tabela 1), uma vez que os estudos randomizados que norteiam as opções terapêuticas com iSGLT2 abrangem pessoas com RCR aumentado.

- Wittbrodt et al.[13] avaliaram 172.643 pessoas com DM2 do *Diabetes Collaborative Registry* (idade média 68,1 anos, HbA1c média 7,8%, 56,8% homens, uso basal de iSGLT2 de 4,4%) e a proporção que preencheria os critérios de inclusão dos 4 grandes estudos de segurança CV (CVOTs) de iSGLT2: EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE e VERTIS CV. A prevalência de doença aterosclerótica CV (DASCV) estabelecida foi de 64,3%, e entre os indivíduos sem DASCV, o risco médio de DASCV em 10 anos foi elevado (28,6%). A elegibilidade variou de 26% (EMPA-REG OUTCOME) a 44% (DECLARE), e 48% dos pacientes não preencheram critérios de elegibilidade para nenhum dos quatro CVOTs. Apesar do risco CV alto mesmo entre os “inelegíveis”, o uso de iSGLT2 permaneceu baixo tanto nos elegíveis (5,2%) quanto nos inelegíveis (3,5%), sugerindo uma necessidade não atendida de tratamento e uma lacuna entre os critérios rígidos dos ensaios pivotais e o perfil de risco observado na prática clínica real.

- Devemos considerar que na população de DM antes dos 35 anos (pessoas com DM com menor risco CV pela idade), a prevalência de diabetes latente autoimune do adulto (LADA) não é desprezível e pode contraindicar o uso de iSGLT2 em uma parte significativa de pacientes, até então considerados como DM2. No estudo LADA China[14] (nacional, multicêntrico), entre 248 indivíduos com diagnóstico fenotípico de DM2 de início jovem (15-29 anos, que teriam baixo RCR), 11,7% eram positivos para autoanticorpo anti-GAD. Em populações caucasianas, estudos epidemiológicos relatam que 10% a 75% dos indivíduos com DM2 de início jovem são positivos para autoanticorpos contra ilhotas, refletindo diferenças de critérios diagnósticos e populações estudadas. De forma mais ampla (e não restrita a jovens), a prevalência de LADA em pacientes com DM2 fenotípico varia de 1,5% a 14,2% globalmente, com variação étnica e geográfica marcante, sendo mais alta em países do norte da Europa (Noruega 10,1%, Reino Unido 10%, Finlândia 9,3%) e mais baixa no sul da Europa (Itália 4,4%) e em populações asiáticas.[15]

- A avaliação da obesidade em pacientes com DM2 é fundamental porque o excesso de adiposidade, sobretudo visceral, constitui um defeito central na fisiopatologia do DM2, contribuindo diretamente para resistência insulínica e disfunção de célula β, além de agravar a progressão para complicações macrovasculares e microvasculares, e é essencial na recomendação para AR GLP-1 e AR GLP-1/GIP.

- Estudos observacionais em grandes coortes confirmam que tanto sobrepeso quanto obesidade aumentam de forma independente o risco de doença arterial coronariana (DAC), doença cardiovascular (DCV) e mortalidade total em DM2, com efeito ainda mais pronunciado sobre IC e doença renal crônica do que sobre desfechos ateroscleróticos.[16]

- Como a adiposidade em excesso é hoje reconhecida como o principal impulsionador do risco de IC no DM2, tanto o IMC como a circunferência abdominal e a relação cintura-estatura permitem identificar fenótipos de risco, orientar metas de perda ponderal (habitualmente 5–10% para benefícios metabólicos e >10–15% para efeitos modificadores de doença) e direcionar a escolha terapêutica para agentes com potencial de redução de peso e proteção cardiorrenal.

NOTA IMPORTANTE 1: POR QUE DEFINIR O RISCO CARDIORRENAL (RCR)

- O RCR envolve tanto o risco DASCV em 10 anos quanto o risco de progressão da doença renal do diabetes (DRD).
- O risco DASCV em 10 anos é útil para se definir as metas de colesterol e definir o uso de estatinas e outros hipolipemiantes, enquanto o RCR é útil para a decisão do uso de iSGLT2 no DM2.
- Homens acima de 50 anos e mulheres acima de 56 anos já têm RCR aumentado, pois o risco DASCV em 10 anos está aumentado apenas pela idade, mesmo sem estratificadores de risco.
- O RCR está aumentado com qualquer idade, na presença de qualquer estratificador de risco.

- Somente não há RCR aumentado nos indivíduos com DM2 recentemente diagnosticados (< 10 anos), jovens (< 35 anos), sem nenhum estratificador de risco DASCV (EAR, EMAR ou ERE) ou de risco IC (EIC). (Ver tabela 1).
- É importante destacar que a definição de RCR baixo é necessária pois a decisão sobre o uso de iSGLT2 tem algumas considerações:
    - As evidências de benefício neste grupo ainda são limitadas.
    - Há questões diagnósticas importantes neste grupo, como a maior incidência de LADA, o que poderia contraindicar o uso de iSGLT2.
    - Apesar do risco DASCV em 10 anos ser baixo, o risco *lifetime* deve ser considerado elevado.

TABELA 1. CONDIÇÕES QUE DETERMINAM RISCO CARDIORRENAL AUMENTADO EM PESSOAS COM DM2

FATORES DE RISCO TRADICIONAIS	Hipertensão arterial sistêmica, síndrome metabólica, tabagismo, história familiar de infarto agudo do miocárdio prematuro.
FATORES ESPECÍFICOS DO DM2	Idade ≥50 anos (homens) ou ≥56 anos (mulheres); duração do DM2 ≥ 10 anos; neuropatia autonômica cardiovascular, retinopatia diabética.
EVENTOS CARDIOVASCULARES	Síndrome coronariana aguda prévia (incluindo infarto agudo do miocárdio e angina instável); presença de angina estável, acidente vascular cerebral isquêmico ou ataque isquêmico transitório prévios; doença arterial obstrutiva periférica; qualquer revascularização arterial ou amputação devido à doença arterial obstrutiva.
FATORES DE RISCO RENAIS	RAC 30-299 ou ≥ 300 mg/g; TFGe ≥ 45 mL/min/1,73m com RAC 30-299 mg/g;TFGe 30-59 mL/min/1,73m2 com RAC < 30 mg/g; TFGe < 60 mL/min/1,73 m2 com RAC ≥ 300 mg/g; TFGe < 45 mL/min/1,73 m2 com RAC 30-299 mg/g; TFGe < 30 mL/min/1,73 m2 com qualquer RAC.
FATORES RELACIONADOS À IC	IC estabelecida; presença de cardiomegalia ou qualquer outra anormalidade funcional ou estrutural no coração vista no ecocardiograma;); IMC ≥ 40 kg/m²; apneia obstrutiva do sono (AOS); fibrilação atrial.
INFLAMAÇÃO CRÔNICA	Psoríase, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, doenças inflamatórias crônicas intestinais, infecção pelo HIV, COVID com hospitalização longa.

DISLIPIDEMIA PRIMÁRIA	Hipercolesterolemia familiar confirmada ou suspeita; dislipidemia familiar combinada; disbetalipoproteinemia familiar; síndrome da quilomicronemia multifatorial.
ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA	Índice tornozelo-braquial < 0,90; aneurisma de aorta abdominal; placa na carótida ≥ 1,5 mm; escore de cálcio coronário (CAC) ≥ 10 Agatston; angiotomografia computadorizada de coronárias com qualquer estenose; estenose em qualquer território arterial.
BIOMARCADORES SOROLÓGICOS	LDL-c ≥ 190 mg/dL; Lp(a) ≥ 125 nmol/l ou ≥ 50 mg/dL; PCR-US ≥ 3 mg/dL; NT pro-BNP ≥ 125 pg/L (adultos) ou NT pro-BNP ≥ 190 pg/L (idosos).

Legendas: DM2: Diabetes tipo 2; RAC: razão albumina/creatinina; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; IC: insuficiência cardíaca; IMC: índice de massa corporal; Lp(a): Lipoproteina(a); PCR-US: proteína C ultrassensível; NTproBNP: N-Terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B; COVID Infecção pelo coronavírus.

Observação: Para fins de uso do iSGLT2, qualquer um dos itens acima define o RCR como aumentado, independentemente da categoria.

A TABELA CONTINUA ➔➔➔

Abordagem não farmacológica

R2 – Abordagens não farmacológicas, como a intervenção nutricional com foco no controle da adiposidade, dieta saudável, atividade física, diminuição do tempo sentado, melhora da duração e qualidade do sono, cessação do tabagismo e controle do estresse SÃO RECOMENDADAS em todas as categorias de risco, durante todo o tratamento do DM2, para melhora do controle glicêmico, metabólico, redução do peso e do risco de progressão do DM2.

Classe I **Nível B**

Sumário de evidências:

Orientação alimentar, exercícios e controle do peso

- O estudo Look AHEAD (Action for Health in Diabetes)[17] foi um ECR multicêntrico que incluiu 5.145 adultos com DM2 e sobrepeso/obesidade (idade 45–76 anos, IMC ≥ 25 kg/m², ou ≥ 27 kg/m² se em uso de insulina), comparando uma intervenção intensiva de estilo de vida (restrição calórica, controle de macronutrientes, substituição de refeições e ≥ 175 min/semana de atividade física moderada) versus cuidado usual com suporte e educação em diabetes. O grupo de intervenção obteve maior perda de peso em 1 ano (8,6% vs 0,7%), com melhora sustentada de aptidão física, HDL-c, circunferência abdominal e

redução da necessidade de medicações hipoglicemiantes, anti-hipertensivas e hipolipemiantes. Apesar dos benefícios metabólicos, após quase 10 anos de seguimento o estudo foi interrompido precocemente por futilidade, sem redução significativa de eventos CV (403 eventos no grupo intervenção vs 418 no cuidado usual; HR 0,95; IC95% 0,83–1,09; p=0,51). Uma possível explicação é que o grupo de intervenção usou menos medicações cardioprotetoras, especialmente estatinas, o que pode ter confundido o potencial benefício da intervenção intensiva. Análises post-hoc subsequentes sugeriram heterogeneidade de efeito: benefício CV em pacientes com maior perda de peso e melhora de aptidão física nos que atingiram remissão do diabetes. O Look AHEAD demonstrou que perda de peso intencional por intervenção comportamental, isoladamente, não se traduz em redução de desfechos CV maiores (nessa população com DM2), porém traz importantes benefícios em desfechos secundários, como melhora do controle glicêmico, qualidade de vida, mobilidade física e, em análises post-hoc, possível redução de risco CV nos subgrupos com maior magnitude de perda de peso.

- O estudo *DIRECT*[10,11] 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 a 20 semanas) e reintrodução alimentar por etapas (2 a 8 semanas), seguida de suporte estruturado para manutenção da perda de peso. O principal desfecho foi a perda de peso de pelo menos 15 kg com remissão do DM2, definido como HbA1c < 6,5% em 12 meses e 24 meses após a retirada dos agentes antidiabéticos. Aos 12 meses, 24% dos pacientes no grupo intervenção e 0% no grupo controle alcançaram perda de peso de pelo menos 15 kg, enquanto que em 24 meses, esses números mudaram para 11% e 2%, respectivamente (OR 7,49; IC 95% 2,05 a 7,32, p = 0,0023). No grupo de intervenção, a remissão do DM2 foi observada em relação ao grupo controle: ao final do primeiro ano, 46% vs. 4% e no segundo ano em 36% vs. 3% (OR 25,82; IC 95% 8,25 a 80,84, p < 0,0001). Na análise *post hoc,* entre os indivíduos que mantiveram pelo menos 10 kg de perda de peso, 64% alcançaram remissão.

- Um estudo de coorte britânico[18] utilizou dados de atenção primária do Clinical Practice Research Datalink Aurum (2000–2024) vinculados a registros hospitalares e de mortalidade para avaliar se o atingimento de uma perda do peso corporal ≥ 15% dentro de 2 anos após o diagnóstico de DM2 se associaria a menor risco de complicações macro e microvasculares. Após pareamento por escore de propensão (1:4), foram comparados 14.496 indivíduos com perda de peso ≥15% a 57.984 controles com peso estável (<2% de variação). Os resultados mostraram redução significativa do risco de eventos macrovasculares (infarto do miocárdio, AVC, angina, DAOP) HR 0,86 (IC95% 0,81–0,91) e de eventos microvasculares (doença renal crônica, retinopatia, neuropatia) HR 0,90 (IC95% 0,86–0,94), com benefícios individuais significativos para infarto do miocárdio, angina, doença renal crônica e retinopatia; o grupo com perda de peso também apresentou melhor controle glicêmico e pressórico, apesar do uso de menos medicações. Os autores concluíram que a perda de peso substancial e precoce após o diagnóstico de DM2 se associa a redução clinicamente relevante do risco de complicações vasculares, reforçando a priorização da perda ponderal como estratégia terapêutica central já nas fases iniciais da doença.

- Uma metanálise de ECRs[19] avaliou combinações de regimes de exercícios estruturados e recomendações de atividade física com ou sem a intervenção dietética e seus efeitos sobre a HbA1c em pessoas com DM2. Um total de 47 ensaios clínicos com duração de mais de 12 semanas foram incluídos, abrangendo 8.538 indivíduos. 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 intervenção dietética foi associada à redução na HbA1c de −0,58% (IC 95% -0,74% a -0,43%) em comparação com o controle.

Tempo sentado

- Uma metanálise[20] examinou a associação do tempo total diário sentado com DCV e DM2, com e sem ajuste para atividade física. Foram incluídos nove estudos com 448.285 participantes. Um maior tempo sentado foi associado a um risco aumentado de DCV (HR 1,29, IC 95% 1,27 a 1,30, p < 0,001) e DM2 (HR 1,13, IC 95% 1,04 a 1,22, p < 0,001). Os resultados persistiram significativos após ajuste para atividade física. A redução do tempo sentado é recomendada em diretrizes de saúde pública.

Sono

- ECR de Zuo et al.[21] randomizou 187 adultos com DM2 e má qualidade de sono para intervenção combinada (TCC para insônia + exercício aeróbico + cuidado usual) versus cuidado usual isolado por 2 meses, com seguimento até 6 meses. Ao final do seguimento, o grupo intervenção apresentou redução significativa na HbA1c (–0,89%; IC 95%: 0,49–1,28; p < 0,001), na melhora da qualidade do sono pelo Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (–3,03 pontos; p < 0,001) e na qualidade de vida (p < 0,001) em comparação ao controle — notavelmente, essa diferença glicêmica não foi observada aos 2 meses (término da intervenção), emergindo apenas no seguimento de 6 meses, o que sugere que a melhora sustentada do sono é necessária para impactar o controle glicêmico. A principal limitação é a impossibilidade de isolar o efeito do sono do efeito independente do exercício aeróbico sobre a HbA1c.

- A associação da duração do sono com a incidência e mortalidade por DCV em populações de alto risco com DM2 foi avaliada em um estudo prospectivo, que incluiu 18.876 participantes do *Biobank* do Reino Unido.[22] Durante um acompanhamento médio de 12 anos, ocorreram 2.570 casos novos de DCV, com 598 mortes. Na comparação de sete horas diárias de sono para ≤ 5 e ≥ 10 horas/dia, os HRs ajustados multivariáveis foram 1,26 (IC 95% 1,08 a 1,48) e 1,41 (IC 95% 1,16 a 1,70) para novo evento CV, 1,22 (IC 95% 0,99 a 1,50) e 1,16 (IC 95% 0,88 a 1,52) para DAC, 1,70 (IC 95% 1,23 a 2,35) e 2,08 (IC 95% 1,44 a 3,01) para AVC isquêmico, 1,02 (IC 95% 0,72 a 2,10) e 1,45 (IC 95% 1,01 a 2,10) para DAOP, e 1,42 (IC 95% 1,02 a 1,97) e 1,85 (IC 95% 1,30 a 2,64) para mortalidade por DCV, respectivamente. Durações curtas e longas de sono foram independentemente associadas ao aumento do risco de aparecimento de DCV e morte entre pessoas com DM2.

Tabagismo

- Uma metanálise de Pan et al.[23] reuniu 89 estudos de coorte prospectivos com mais de 1,1 milhão de participantes com diabetes, encontrou que fumantes ativos com diabetes têm risco 1,55 vezes maior de mortalidade por todas as causas e 1,49 vezes maior de mortalidade CV comparados a pessoas com diabetes que nunca fumaram; ex-fumantes apresentaram risco significativamente reduzido em relação aos fumantes ativos para ambos os desfechos, embora ainda moderadamente superior ao de quem nunca fumou, evidenciando uma relação dose-resposta em que a cessação do tabagismo confere benefício progressivo de sobrevida e redução de risco CV em pessoas com diabetes.

- O estudo prospectivo de Zong et al.[24] avaliou três grandes coortes americanas em relação ao impacto do tabagismo no DM2 e no risco CV: Nurses' Health Study (NHS), Nurses' Health Study II (NHSII) e Health Professionals Follow-up Study (HPFS), com seguimento de até várias décadas por meio de questionários autoaplicados bienais. Os participantes eram profissionais de saúde livres de diabetes, DCV e câncer no início do acompanhamento. Para a análise de incidência de DM2, foram incluídos 162.807 participantes; para a análise de mortalidade, 170.723 participantes, com status de tabagismo classificado dinamicamente ao longo do tempo (nunca fumante, fumante atual, ex-fumante, estratificado por tempo desde a cessação). Os resultados mostraram que a cessação do tabagismo associou-se a um aumento temporário e transitório do risco de DM2 (HR 1,22; IC95% 1,12–1,32) entre 2 e 6 anos após parar que foi diretamente proporcional ao ganho de peso pós-parada e ausente nos que não ganharam peso. Entretanto, a elevação de risco glicêmico não interferiu na mortalidade. Os ex-fumantes apresentaram

uma redução acentuada e sustentada de mortalidade CV (HR variando de 0,25 a 0,69), conforme a faixa de ganho de peso, e de mortalidade por todas as causas em comparação aos fumantes ativos, independentemente da magnitude do ganho de peso após a cessação.

Controle do estresse

- Revisão sistemática e metanálise de Ngan et al.[25] avaliou 9 ECRs (801 participantes) com intervenções baseadas em mindfulness e aceitação em adultos com DM2 com idade média de 50–66 anos, tempo médio de doença de 4–10 anos e controle glicêmico subótimo (HbA1c > 7,0%) na maioria dos participantes. Comparadas aos controles, as intervenções reduziram significativamente o distress relacionado ao diabetes (SMD = -0,37; IC 95% -0,63 a -0,12; p < 0,01) e a HbA1c (-0,35%; IC 95% -0,67 a -0,04; p = 0,03), avaliados até 1 mês pós-intervenção. Os autores, porém, ressaltam limitações importantes: os estudos incluídos eram subdimensionados (o que pode ter superestimado a magnitude do efeito) e houve heterogeneidade significativa tanto para o desfecho de distress quanto para HbA1c. Além disso, o efeito em longo prazo permanece desconhecido. A conclusão dos autores é que, dentro de programas de educação em diabetes baseados em evidência, as abordagens de mindfulness e aceitação podem reduzir distress e HbA1c e promover autocuidado, mas recomendam ensaios controlados adicionais para confirmar a efetividade em populações de diversos perfis clínicos, culturais e sociodemográficos.

CGM (Monitorização Contínua da Glicose)

R3 – A Monitorização Contínua da Glicose (CGM) DEVE SER CONSIDERADA como medida não farmacológica adicional, capaz de auxiliar na redução da HbA1c em pessoas com DM2.

Classe IIa **Nível B**

Sumário de evidências:

- Em uma metanálise[26] de 13 ensaios observacionais do mundo real (dados de 2.415 participantes) envolvendo adultos com DM2, o uso de monitoramento contínuo intermitente de glicose (isCGM) foi associado a uma redução significativa na HbA1c. A queda na HbA1c ocorreu em 3–4 meses (-0,45%, IC de 95% – 0,57% a -0,33%), continuando por 4,5–7,5 meses (-0,59%, IC de 95% – 0,80% a -0,39%) e foi sustentada por pelo menos 12 meses. A redução sustentada na HbA1c indica que é uma consequência do uso do sistema isCGM, e não de fatores de confusão transitórios do início. Além disso, a análise de meta regressão mostra que o grau de alteração na HbA1c foi previsto pela HbA1c basal, de modo que uma redução mais significativa na HbA1c foi observada em usuários com HbA1c basal mais alta.

- O estudo IMMEDIATE[27] foi um ECR multicêntrico, aberto, com duração de 16 semanas, para examinar a eficácia e a satisfação com isCGM em adultos com DM2 não tratados com insulina. Os participantes (n = 116) foram randomizados 1:1 para receber educação em autogerenciamento do diabetes (DSME) mais isCGM (grupo isCGM + DSME) ou DSME sem CGM (grupo DSME). Após 16 semanas de acompanhamento, o grupo isCGM + DSME apresentou um tempo médio significativamente maior no alvo (+ 9,9% [+ 2,4 h], p < 0,01), um tempo significativamente menor acima do alvo (– 8,1% [– 1,9 h], p = 0,037) e uma redução maior na HbA1c média (– 0,3%, IC 95% – 0,7% a 0%, p = 0,048) em comparação ao grupo DSME. O tempo abaixo do alvo foi baixo e não diferiu significativamente entre os grupos, e os eventos hipoglicêmicos foram poucos em ambos os grupos. A satisfação com o monitoramento da glicose foi maior entre os usuários de isCGM (diferença ajustada – 0,5, IC 95% – 0,7 a – 0,3, p < 0,01).

- Em um ECR multicêntrico[28] para determinar a eficácia do CGM em adultos com DM2 (n = 175) tratados com insulina basal (sem insulina prandial) em clínicas de atenção primária, o CGM resultou em um controle glicêmico significativamente melhor em oito meses, em comparação com o monitoramento com medidor de glicose no sangue (BGM). O nível médio de HbA1c diminuiu de 9,1% no início do estudo para

8% em oito meses no grupo CGM e de 9% para 8,4% no grupo BGM (diferença ajustada – 0,4%, IC de 95% – 0,8% a – 0,1%, p = 0,02). Além disso, a porcentagem média de tempo medido pelo CGM na faixa de glicose alvo de 70 a 180 mg/dL foi de 59% no grupo CGM vs. 43% no grupo BGM (diferença ajustada de 15%, IC de 95% de 8% a 23%, p < 0,001) e a porcentagem média de tempo acima de 250 mg/dL foi de 11% vs. 27%, respectivamente (diferença ajustada de 16%, IC de 95% de 21% a 11%, p < 0,001). Os valores médios de glicose foram de 179 mg/dL no grupo CGM vs. 206 mg/dL no grupo BGM (diferença ajustada de 26 mg/dL, IC de 95% de 41 a 12, p < 0,001).

R4 – É RECOMENDADO que todos os pacientes com DM2 mantenham o esquema vacinal específico atualizado para a redução do risco de infecções com potencial para levar a hospitalizações, complicações cardiovasculares e mortalidade por doenças infecciosas.

Classe I **Nível B**

Sumário de evidências:

- Pessoas com DM2 apresentam maior vulnerabilidade a infecções graves devido à disfunção imunológica e à inflamação crônica, tornando a vacinação um componente essencial do seu cuidado clínico. As vacinas especialmente recomendadas para essa população incluem: **Influenza**, pela redução de hospitalizações e eventos cardiovasculares; **COVID-19**, pelo maior risco de formas graves da doença; **Vírus Sincicial Respiratório (VSR)**, pela maior morbidade respiratória associada ao DM; **Herpes Zoster**, pela maior incidência e risco de complicações como neuralgia pós-herpética; **Pneumocócica**, pois o diabetes é fator de risco independente para doença pneumocócica invasiva; e **Hepatite B**, pelo risco aumentado de exposição e menor resposta imune pós-vacinal nessa população. Essas vacinas representam uma estratégia preventiva fundamental, recomendada pelas principais diretrizes de cuidado ao diabetes.

- Uma subanálise pré-especificada do ensaio clínico randomizado DANFLU-2[29] avaliou o efeito da vacina influenza em 332.438 pessoas, incluindo 43.881 com DM2. A vacina de alta dose (HD-IIV) foi comparada à dose padrão (SD-IIV) em idosos. Os resultados no subgrupo com DM2 mostrou que a redução de hospitalização por qualquer doença cardiorrespiratória, doença cardiovascular e insuficiência cardíaca foi maior nos pacientes com DM2. O NNV (número de pessoas que precisam ser vacinadas para prevenir um desfecho adverso**)** foi menor nas pessoas com DM2 (maior risco basal, maior benefício absoluto). O benefício foi mais pronunciado em relação aos desfechos de IC e MACE nos pacientes com DM2 que tinham mais de 5 anos de DM, quando a HbA1c era mais elevada, e quando apresentavam complicações diabéticas já estabelecidas, sugerindo maior benefício relativo na doença mais avançada.

QUADRO 1. VACINAS RECOMENDADAS PARA PESSOAS COM DM2

- Influenza
- COVID-19
- Vírus Sincicial Respiratório
- Herpes Zoster
- Pneumocócica
- Hepatite B

Capítulo - Imunização no Diabetes

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

As classes e os agentes antidiabéticos (AD) disponíveis no Brasil, e suas principais características, encontram-se descritos no **apêndice 1.**

A escolha desses agentes deve ser individualizada, considerando aspectos como a estratificação de risco CV, o IMC, a HbA1c e a TFG. Adicionalmente, devem ser considerados aspectos como eficácia, risco de hipoglicemia, tolerabilidade, acesso, potenciais efeitos adversos e a preferência do paciente (Tabela 3). A **figura 1** mostra a estratégia de tratamento. Os agentes são classificados em AD, AD1 e TBI.

NOTA IMPORTANTE 2: DEFINIÇÃO DE AD1, AD e TBI

AD1: Fármacos com comprovado benefício cardiorrenal:

- Inibidores do SGLT2 (empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina)
- Agonistas do Receptor do GLP-1 (semaglutida, liraglutida e dulaglutida)
- Agonista dual do Receptor do GLP-1/GIP (tirzepatida)

AD: Fármacos redutores de glicemia com segurança cardiovascular comprovada:

- Sulfonilureias (gliclazida e glimepirida)
- Tiazolidinediona (pioglitazona)
- Inibidores da DPP-4 (sitagliptina, linagliptina, alogliptina, saxagliptina)

TBI: Terapia baseada em insulina:

- Insulina basal
- Insulina prandial
- Coformulação de insulina basal/GLP-1

TABELA 2. COMBINAÇÕES DUPLAS QUE PODEM SER CONSIDERADAS

	RCR Normal	RCR aumentado
DUPLAS	MET+AD1 MET+AD AD1+AD1 AD1+AD AD+AD	MET+AD1 AD1+AD1 AD1+AD
TRIPLAS	MET+AD1+AD1 MET+AD1+AD MET+AD+AD AD1+AD1+AD AD1+AD+AD AD+AD+AD	MET+AD1+AD1 MET+AD1+AD AD1+AD1+AD AD1+AD+AD

L**egenda:** MET: Metformina; AD1 (AR GLP-1, TZP ou iSGLT2), AD: Pioglitazona, inibidores da DPP-4 ou Sulfonilureias (Gliclazida ou Glimepirida); As opções podem ser consideradas desde que não utilizem agentes com mecanismos semelhantes (como combinar AR GLP-1, ARGLP-1/GIP e iDPP-4).

TABELA 3. CARACTERÍSTICAS DOS ANTIDIABÉTICOS AD e AD1 POR CLASSE

SIGLA	FÁRMACO	EFICÁCIA	HIPOGLICEMIA	PESO	INJETÁVEL	CUSTO	EA
MET	METFORMINA	Alta	Não	Neutra	Não	Baixo	Comuns
AD1	ISGLT2	Média	Não	Redução	Não	Médio	Esporádicos
	AR GLP-1 SC	Alta	Não	Redução	Sim	Alto	Comuns
	Semaglutida Oral	Alta	Não	Redução	Não	Alto	Comuns
	Tirzepatida	Alta	Não	Redução	Sim	Alto	Comuns
AD	iDPP-4	Média	Não	Neutra	Não	Médio	Muito raros
	Pioglitazona	Alta	Não	Ganho	Não	Médio	Esporádicos
	Sulfoniluréia	Alta	Sim	Ganho	Não	Baixo	Comuns
TBI	INSULINA*	Alta	Sim	Ganho	Sim	Baixo	Muito Comuns

Para detalhes de efeitos adversos em detalhes veja **Suplemento 1**. Legenda: EA: Efeitos adverosos; **ISGLT2** Inibidores do SGLT2; **AR GLP-1:**agonistas do receptor GLP-1; **TZP**: tirzepatida; **iDPP-4:** inibidor da DPP-4; **PIO:** pioglitazona; SU: sulfoniluréias.

R5 – Em adultos assintomáticos com DM2 recém-diagnosticado, com TFG ≥ 30 mL/min/1.73m^2, a METFORMINA É RECOMENDADA desde o início do tratamento, junto com medidas de estilo de vida, para melhora do controle glicêmico.

Classe I **Nível A**

Sumário de evidências:

- A metformina é altamente eficaz na redução da hiperglicemia, segura, bem tolerada, acessível, e pode retardar a progressão natural do DM2, ao mesmo tempo que reduz os desfechos relacionados ao diabetes, especialmente microvasculares. O papel da metformina na redução dos eventos cardiovasculares não é claro.

- Um estudo[30] multicêntrico e duplo-cego testou a metformina versus placebo (n=289) em pessoas não controladas com dieta; e simultaneamente glibenclamida versus metformina versus a combinação de ambas em pacientes previamente tratados com sulfonilureia (n=632). A metformina reduziu significativamente a HbA1c e a glicemia de jejum em comparação ao placebo, e a combinação metformina + glibenclamida produziu a maior redução de HbA1c (~1,7 pontos percentuais), superior a qualquer monoterapia isolada.

- A metanálise de Mannucci et al.[31] foi desenhada primariamente para avaliar desfechos cardiovasculares e renais adjudicados externamente em ensaios clínicos randomizados de agentes hipoglicemiantes em DM2. Os desfechos centrais foram 3P-MACE, mortalidade CV, mortalidade por todas as causas, hospitalização por IC e desfechos renais, comparando metformina, GLP-1 RA, iSGLT2, pioglitazona, insulina, iDPP-4 e secretagogos de insulina. Em relação ao 3P-MACE o uso de metformina associou-se à redução significativa de magnitude semelhante à observada com GLP-1 RA, iSGLT2 e pioglitazona, enquanto insulina e iDPP-4 mostraram-se neutros e os secretagogos de insulina associaram-se a aumento significativo do risco.

- A eficácia da metformina na redução dos eventos relacionados ao diabetes foi demonstrada no ensaio clínico *UKDPS 34*.[32] 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 AVC (p = 0,032). Além disso, o grupo metformina apresentou menor ganho de peso e menor número de eventos hipoglicêmicos.

- Uma revisão guarda-chuva[33] objetivou comparar o efeito da metformina vs placebo ou outros antidiabéticos na mortalidade por todas as causas, mortalidade CV e eventos CV em pessoas com DM. Foram incluídas 17 revisões-sistemáticas e metanálises, que revelaram que os indivíduos que receberam metformina tiveram uma menor mortalidade por todas as causas (OR 0,80, IC95% 0,744 a 0,855) em relação aos que não receberam. Além disso, tiveram menor mortalidade CV (OR 0,771, IC95% 0,688 a 0.853, p 0,001) e menor número de eventos CV (OR 0,828, IC95% 0,781 a 0,785) quando comparados aos que receberam placebo ou outros antidiabéticos.

NOTA IMPORTANTE 3: METFORMINA, FUNÇÃO RENAL e B12

- A dose da metformina deve ser reduzida em 50% (não ultrapassando 1 g ao dia) quando a taxa de filtração glomerular estimada estiver entre 30-45 mL/min/1,73 m².
- A metformina deve ser interrompida se a TFGe estiver abaixo de 30 mL/min/1,73 m², devido ao maior risco de acidose lática.
- Os níveis de vitamina B12 deverão ser avaliados anualmente após 4 anos de início da metformina, e repostos, se necessário, em função do risco de deficiência de B12 associado ao uso desse medicamento.

ALTERNATIVAS À METFORMINA

R6 – Quando a metformina não for tolerada, DEVE SER CONSIDERADO um AD1 ou AD, de acordo com a tabela 3, para controle inicial da glicemia.

Classe IIa **Nível A**

Sumário de evidências:

Inibidores SGLT2:

- Os inibidores de SGLT2 foram amplamente avaliados em monoterapia em pessoas com DM2. Os dados disponíveis indicam que a eficácia glicêmica e o perfil de segurança dos iSGLT2 em monoterapia são consistentes, independentemente do IMC, embora subanálises específicas para pessoas sem sobrepeso ou obesidade sejam limitadas.

- Metanálises de ensaios clínicos randomizados, como as de Wang et al.[34] e Vasilakou et al.[35], incluíram indivíduos com uma ampla faixa de IMC, avaliando a eficácia e segurança dos inibidores de SGLT2 em monoterapia versus placebo ou outros antidiabéticos. Esses estudos demonstraram reduções significativas de HbA1c, peso corporal e pressão arterial, com perfil de segurança favorável, incluindo baixo risco de hipoglicemia, porém houve aumento de infecções geniturinárias, independentemente do peso inicial dos pacientes. Não foram identificados aumento de risco de cetoacidose ou outros eventos adversos graves em subgrupos de pessoas com IMC normal.

- A metanálise de Palmer et al.[9] reforça que os benefícios cardiovasculares e renais dos inibidores de SGLT2 são observados em diferentes perfis de risco, mas não detalha especificamente os resultados em pessoas sem sobrepeso/obesidade.

Agonistas do GLP-1 em monoterapia:

- Uma metanálise específica de Zhang et al.[36] avaliou a eficácia dos AR GLP-1 em individuos asiáticos com DM2, estratificando os resultados conforme o IMC. Os autores demonstraram que a redução da HbA1c, glicemia de jejum e glicemia pós-prandial foi equivalente entre os grupos com IMC normal e com sobrepeso/obesidade. Além disso, a chance de atingir HbA1c < 6,5% foi até superior nos estudos com IMC normal, sem aumento do risco de hipoglicemia ou diferença significativa na perda de peso entre os grupos.

- Revisões sistemáticas e metanálises mais amplas, como as de Yao et al.[37] e Shyang Dan et al.[38], confirmam a eficácia dos AR GLP-1 na redução da HbA1c e do peso corporal em DM2, mas não apresentam análises detalhadas focadas exclusivamente em pessoas sem sobrepeso ou obesidade. Os dados disponíveis sugerem que o benefício glicêmico dos AR GLP-1 é mantido independentemente do IMC, embora o impacto na perda ponderal seja naturalmente menor em indivíduos eutróficos.

- Há evidência de que a monoterapia com AR GLP-1 seja eficaz para o controle glicêmico em pessoas com DM2 sem sobrepeso ou obesidade, especialmente em populações asiáticas, com perfil de segurança semelhante ao observado em pessoas com sobrepeso/obesidade.[39]

Pioglitazona em monoterapia

- Há poucos estudos que avaliaram especificamente a monoterapia com pioglitazona em pessoas com diabetes tipo 2 sem sobrepeso ou obesidade. A maioria dos dados disponíveis deriva de populações mistas, nas quais subgrupos sem obesidade podem estar presentes, mas não são analisados separadamente. As evidências para seu uso como monoterapia são limitadas em indivíduos estritamente sem sobrepeso ou obesidade. No entanto a pioglitazona é uma opção eficaz e segura por ter baixo risco de hipoglicemia e ter segurança cardiovascular estabelecida.[40]

Inibidores da DPP-4 em monoterapia

- Os inibidores da DPP-4 foram pouco avaliados como monoterapia no DM2. A metanálise de Wu et al[41] teve como objetivo avaliar eficácia e segurança do uso de inibidores da DPP-4 e metformina tanto em monoterapia como em combinação em pessoas com DM2. Oito ECR foram incluídos para metanálise. Comparados à metformina em monoterapia, a monoterapia com iDPP-4 foi associada a menores reduções de HbA1c level [WMD (MD) = 0.28, 95% CI (0.17, 0.40), p < 0.00001], menor redução na glicemia de jejum [MD = 0.81, 95% CI(0.60, 1.02), p <0.00001], mas menor risco de efeitos adversos cardiovasculares [(RR) = 0.36, 95% CI (0.15, 0.85), p = 0.02], menor risco de hipoglicemia [RR = 0.44, 95% CI (0.27, 0.72), p = 0.001] e menor risco de efeitos adversos gastrointestinais AEs [RR = 0.63, 95% CI(0.55, 0.70), p <0.00001]. Os iDPP-4 são seguros e efetivos em controlar a glicemia com menor risco de efeitos adversos como monoterapia e segurança CV em pacientes com DM2. Podem ser alternativa para pessoas que não toleram a metformina.

- Em outra metanálise de ensaios clínicos randomizados, Liu et al.[42] compararam iDPP-4 com placebo, metformina and sulfonilureias + metformina. Vinte e três ECRs foram incluidos. A média da alteração na HbA1c com monoterapia com iDPP-4 foi -0.35% [-0.51, -0.19], p < 0.0001 vs. comparadores. Não houve diferença com relação a infecção respiratória, nasofaringite ou infecção urinária em relação aos comparadores. Os iDPP-4 mantiveram o controle glicêmico efetivo e seguro por longo tempo sem aumento de risco de infecção ou hipoglicemia.

R7 – Em adultos com DM2 de início recente com HbA1c ≥ 7,5%, independentemente do RCR e do peso, É RECOMENDADO usar terapia dupla desde o início do tratamento (ver tabelas 2 e 3) para controle rápido da glicemia.

Classe I **Nível A**

Sumário de evidências:

Terapia dupla vs Monoterapia.

- Metanálise de Kelly M. et al.[43] incluiu 20 ensaios clínicos randomizados (37 braços de tratamento), comparando terapia oral dupla inicial versus monoterapia em pessoas com DM2 virgens de tratamento ou em fase inicial da doença. A terapia dupla inicial foi consistentemente superior à monoterapia: 86% vs 82% dos pacientes atingiram HbA1c ≤ 7,5% (OR 1,33; IC95% 1,20–1,47); e, para HbA1c ≤7,0%, 69% vs 64% (OR 1,27). Comparando terapia dupla inicial com monoterapia de metformina especificamente, as taxas de atingimento de meta ≤7,0% foram 86% vs 81% (OR 1,41). A combinação de metformina + iSGLT2 resultou em 88% atingindo ≤7,5%, versus 81% com metformina isolada (OR 1,55). Os valores finais de HbA1c agrupados foram 6,7% com terapia dupla vs 7,9% com monoterapia, diferença média de -0,45% (IC95% -0,60 a -0,25). Isoladamente, iSGLT2 até superou metformina em monoterapia (89% vs 81% atingindo meta; OR 1,73), e adicionar um segundo agente ao iSGLT2 não trouxe benefício glicêmico adicional relevante. A conclusão dos autores é que a terapia dupla inicial, particularmente metformina associada a iSGLT2, produz o melhor controle glicêmico do que a monoterapia, sustentando a consideração de iniciar iSGLT2 isolado ou em combinação já ao diagnóstico do DM2.

Metformina e iSGLT2

- A segurança da combinação empagliflozina/metformina foi avaliada em um estudo clínico aberto que randomizou indivíduos adultos com DM2 com controle glicêmico inadequado (HbA1c 7% a 10%) para empagliflozina 10 mg a 25 mg ou placebo por 24 semanas.[44] 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 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 eventos adversos foi similar entre os grupos. Apenas quatro pessoas que receberam empagliflozina 10 mg

e três que receberam 25 mg apresentaram hipoglicemia, 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, 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, o uso da dapagliflozina foi testado em diversas doses *vs*. placebo em pessoas com DM2 em uso de metformina 1.500 mg/dia.[45] Um total de 546 pessoas 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. Este painel concorda que iniciar o tratamento com a terapia combinada é importante para reduzir a inércia e aumentar as chances de redução de desfechos CV a longo prazo (UKPDS 88).[4]

- A eficácia na redução da glicemia de diferentes combinações de terapia dupla comparada à monoterapia foi avaliada em uma metanálise de pessoas com DM2 virgens de tratamento.[46] Um total de 36 ensaios clínicos foram incluídos. O desfecho primário foi a redução da HbA1c. Comparativamente com a metformina em monoterapia, 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. Os autores concluíram que a abordagem combinada inicial pode ser uma estratégia mais efetiva para o controle glicêmico precoce, especialmente em pacientes com HbA1c basal elevada, apoiando a consideração dessa estratégia como alternativa à escalonamento sequencial tradicional da terapia antidiabética.

Metformina e AR GLP-1

- Metanálises como a de Gu et al.[47] e Xie et al.[48] observaram que a associação de AR GLP-1 (liraglutida, semaglutida e dulaglutida) com a metformina promove redução significativa de HbA1c e do peso corporal, sem aumento do risco de hipoglicemia, mas com maior incidência de efeitos gastrointestinais.

Metformina e Inibidores da DPP-4

- Uma metanálise avaliou 16 ensaios clínicos que estudaram a combinação de iDPP-4 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%.[42] A média ponderada de redução da HbA1c foi de -0,44% (IC 95% -0,57 a -0,31, p < 0,001), sem aumento de eventos hipoglicêmicos nem eventos adversos graves, mas com pequeno incremento no peso corporal (0,38 kg, p < 0,001).

- Os iDPP-4 provaram segurança CV nos ensaios usando critérios de não inferioridade: TECOS (sitagliptina)[49], *EXAMINE* (alogliptina)[50] e *CARMELINA* (linagliptina).[51] Apesar de o estudo VERIFY[52] não ter sido dimensionado para avaliar segurança CV, a vildagliptina não mostrou aumento de risco cardiovascular. No estudo *SAVOR TIMI 53* (saxagliptina),[53] apesar de demonstrada segurança CV relacionada a eventos ateroscleróticos maiores, surgiram questões decorrentes de aumento da frequência de hospitalização por insuficiência cardíaca.

Metformina e Sulfonilureias (SU)

- A segurança CV das SU de 2ª geração foi demonstrada em 3 ensaios clínicos: CAROLINA (glimepirida *vs.* linagliptina)[54], *TOSCA.IT* (glimepirida *vs.* pioglitazona)[55] e *ADVANCE* (gliclazida MR).[56] Em nenhum destes estudos foi verificado aumento de desfechos CV.

- Em metanálise de ensaios clínicos randomizados, a segurança CV também foi observada com a glibenclamida.[56]

- As SU estão associadas ao aumento da incidência de episódios de hipoglicemia. Em uma metanálise que avaliou 24 agentes anti-hiperglicemiantes, incluindo dados de 229 ensaios clínicos randomizados, 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 SU em relação às demais medicações, por outro lado, o risco relativo de hipoglicemia entre as SU foi menor para a gliclazida.[57]

- A gliclazida MR está associada a menor risco de hipoglicemia. No ensaio clínico randomizado *GUIDE*, uma comparação direta em grande escala (n = 845), a hipoglicemia ocorreu com menor frequência com gliclazida MR (3,7%) quando comparada com a glimepirida (8,9%) (p = 0,003).[58]

- A SBD considera que o uso das SU de segunda geração é seguro em relação ao risco CV, mas o maior risco de hipoglicemia deve ser sempre considerado em relação à situação clínica específica de cada paciente.

NOTA IMPORTANTE 4: SULFONILUREIAS e HIPOGLICEMIAS

- O potencial risco de hipoglicemia deve ser sempre considerado ao associar um segundo agente, se este for um secretagogo de insulina glicose-independente (sulfonilureias).
- No caso de opção por uso de uma sulfonilureia, há preferência pelas de segunda geração, como a gliclazida MR e a glimepirida, pelo seu menor potencial para causar episódios de hipoglicemia.

Metformina e Pioglitazona

- A eficácia e a segurança CV da pioglitazona foram estudadas em indivíduos com DCV no ensaio *PROactive*[59], estudo prospectivo, randomizado e controlado que incluiu 5.238 pacientes com DM2 com evidências de DCV; 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, IAM não fatal (incluindo infarto do miocárdio silencioso), AVC, 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. Como resultado, 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, IAM não fatal e AVC) 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.

Metformina e Tirzepatida

- Uma revisão sistemática com metanálise[60] avaliou a eficácia e segurança da tirzepatida contra placebo ou comparador ativo em pessoas com DM2 e incluiu seis estudos clínicos (n=6.579 indivíduos; 4.410 no grupo tirzepatida e 2.054 no grupo de controle). O tratamento com tirzepatida reduziu a HbA1c (média – 1,07%, IC 95% – 1,44 a – 0,56, I^2 98%), a glicemia de jejum (média – 21,5 mg/dL, IC 95% – 34,44 a – 8,56), o peso corporal (média – 7,99 kg, IC 95% – 11,36 a – 4,62, I^2 99%), a pressão arterial e os perfis lipídicos em jejum, sem aumentar eventos hipoglicêmicos, seja como monoterapia ou como terapia

complementar. A tirzepatida aumentou o risco de eventos adversos gastrointestinais (taxa de risco 3,32, 95% IC 1,3 a 8,5, I² 95%) como terapêutica adjuvante, sem incremento de pancreatite ou colelitíase. Além disso, a tirzepatida apresentou efeito dose-resposta (1 mg a 15 mg) na diminuição da HbA1c e do peso corporal.

Redução do risco cardiorrenal

R8 – Em adultos com DM2 e RCR aumentado, É RECOMENDADO iniciar um inibidor do SGLT2 para redução de eventos cardiovasculares e renais, independentemente da HbA1c.

Classe I **Nível A**

Sumário de evidências:

- A metanálise SMART-C[61] foi uma análise colaborativa que reuniu 11 ensaios clínicos de fase 3, placebo-controlados, totalizando 78.607 pacientes distribuídos em três populações distintas: DM2 com alto risco aterosclerótico (54,2%), IC (26,4%) e DRC (19,5%). Os iSGLT2 reduziram MACE em 9% (HR 0,91; IC95% 0,87-0,96), com efeito consistente entre as três populações (I²= 0%) e em todos os subgrupos-chave avaliados (doença aterosclerótica estabelecida, IAM prévio, diabetes, IC prévia, albuminúria e estágios de DRC). Esse benefício foi impulsionado principalmente pela redução de morte CV (HR 0,86; IC95% 0,81-0,92), sem efeito significativo sobre IAM na população geral (HR 0.95; IC95% 0,87-1,04) e sem efeito sobre AVC (HR 0,99; IC95% 0,91-1,07). A redução de morte CV foi impulsionada sobretudo pela diminuição de morte por IC e morte súbita cardíaca, com efeito geralmente consistente entre subgrupos, exceto por ser mais evidente em pacientes com albuminúria (*p*-interação = 0,02). Os autores concluíram que os iSGLT2 reduzem o risco de MACE amplamente, independentemente de doença aterosclerótica prévia, diabetes, função renal ou outras características basais, com esse efeito derivando primariamente da redução de morte cardiovascular especialmente por IC e morte súbita, sem impacto significativo sobre IAM ou AVC isoladamente.

- A metanálise do Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group / SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium[62] reuniu dados individuais de 13 grandes ensaios clínicos placebo-controlados, duplo-cegos, com aproximadamente 90.000 participantes (incluindo cerca de 16.000 sem diabetes), abrangendo populações com DM2, doença renal crônica e insuficiência cardíaca. O desfecho primário de progressão de doença renal foi padronizado como declínio sustentado de TFGe ≥50%, TFGe sustentada muito baixo, doença renal terminal ou morte por falência renal. Os resultados mostraram que os iSGLT2 reduziram a progressão de doença renal em 37% e a lesão renal aguda em 23%, com efeitos consistentes entre pacientes com e sem diabetes, sem atenuação relevante do benefício mesmo em níveis muito baixos de função renal (TFGe até ~20 mL/min/1,73m²), e com segurança mantida quanto a cetoacidose e amputação, sobretudo nos pacientes sem diabetes, que apresentaram risco particularmente baixo desses eventos. Os autores concluíram que, em todas as populações estudadas, os benefícios absolutos superam consistentemente os riscos, reforçando a recomendação de uso amplo dos iSGLT2 independentemente do status glicêmico.

- Os iSGLT2 reduzem eventos CV (MACE), morte CV e internação por insuficiência cardiaca em pacientes com DM2 de alto e muito alto risco. A metanálise de McGuire et al.[7] incluiu 6 ensaios clínicos randomizados e controlados de iSGLT2 contra placebo, em pessoas com DM2 de alto e muito alto risco CV, com e sem DASCV estabelecida, para avaliar o desfecho primário CV composto 3P-MACE (IAM fatal e não fatal e morte CV) entre outros. Os dados de 46.959 pacientes foram incluídos. Desses, a maioria (31.116 ou 66,2%) tinha doença aterosclerótica estabelecida e 15.843 (33,4%) não tinham tido nenhum evento CV, apesar de serem de alto risco. A análise com todos os pacientes incluídos mostrou que os iSGLT2 reduziram eventos CV em 10% (HR 0,90, IC95% 0,85 a 0,95), morte CV em 15% (HR 0.85 IC95% 0.78-0.93) e hospitalização por IC em 32% (HR 0.68 (0.61-0.76). Na análise de subgrupo, incluindo

pacientes com e sem DCV, a presença ou ausência de DCV não mostrou interação (p = 0.63), indicando que o benefício é semelhante nos dois subgrupos com e sem doença aterosclerótica estabelecida e independente do IMC.

- Na metanálise de Castellana et al.[63] de 6 estudos clínicos com iSGLT2 com 51.743 participantes, os resultados CV e a mortalidade foram estratificados de acordo com o uso inicial de metformina, que variou de 21 a 82% entre os estudos. Os iSGLT2 reduziram o risco de MACE, com e sem o uso concomitante de metformina (HR 0,93, IC 95% 0,87 a 1,00 e HR 0,82, IC 95% 0,71 a 0,86, respectivamente; *p* de interação = 0,14). O tratamento com iSGLT2 resultou em reduções consistentes em eventos CV e mortalidade CV, que não dependem da presença de metformina.

Obesidade e sobrepeso

R9 – Adultos com DM2 e IMC ≥ 30 kg/m², É RECOMENDADO iniciar um AR GLP-1 ou um co-agonista do receptor GLP-1/GIP para redução primariamente do peso, independentemente do RCR e da HbA1c.

Classe I Nível A

R10 – Em adultos com DM2 e IMC entre 27 e < 30 kg/m², DEVE SER CONSIDERADO iniciar um AR GLP-1 ou um co-agonista do receptor GLP-1/GIP para redução primariamente do peso, independentemente do RCR e da HbA1c.

Classe IIa Nível A

Sumario de evidências (R9 e R10):

Semaglutida

- O programa STEP, especialmente o STEP 2[64], demonstrou que a semaglutida 2,4 mg semanal, em pessoas com DM2 e IMC de pelo **menos 27 kg/m^2**, promoveu redução média de peso de 9,6% (6,2% superior ao placebo e 2,7% superior à semaglutida 1,0 mg), após 68 semanas, além de redução significativa da HbA1c, com mais de dois terços dos participantes atingindo HbA1c ≤ 6,5%. Esses resultados demonstram a eficácia da semaglutida 2,4 mg na obtenção de controle glicêmico rigoroso em uma população com HbA1c basal média de 8,1%. Esse percentual foi significativamente superior ao observado nos grupos controle (semaglutida 1,0 mg: 57,1%; placebo: 28,5%).

Tirzepatida

- O estudo *SURPASS-1*[65] foi um ensaio de fase 3, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, de 40 semanas para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da monoterapia co-agonista do receptor GIP/GLP-1, tirzepatida em adultos com obesidade (IMC médio 31,9 kg/m^2) com DM2 inadequadamente controlados (média HbA1c 7,9%) apenas com dieta e exercício. O desfecho primário foi a alteração média na HbA1c. Um total de 478 indivíduos foram aleatoriamente designados para receber tirzepatida 5 mg, 10 mg, 15 mg ou placebo. Ao final de 40 semanas, aqueles em uso de todas as doses de tirzepatida foram superiores ao placebo para reduções na HbA1c, glicemia de jejum, peso corporal e metas de HbA1c de < 7% e < 5,7%. A HbA1c média diminuiu em relação ao valor basal em 1,87% com tirzepatida 5 mg, 1,89% com tirzepatida 10 mg e 2,07% com tirzepatida 15 mg (todos p < 0,0001). Ainda, mais participantes que receberam tirzepatida do que placebo atingiram as metas de HbA1c de < 7% (87–92% *vs.* 20%) e ≤ 6,5% (81–86% *vs.* 10%) e 31–52% dos pacientes que receberam tirzepatida *vs.* 1% que receberam placebo atingiram HbA1c < 5,7%. A tirzepatida induziu uma perda ponderal dose-dependente variando de 7 a 9,5 kg. Portanto, a tirzepatida apresentou melhorias importantes no controle glicêmico e no peso corporal sem aumento do risco de hipoglicemias. O perfil de segurança foi consistente com AR GLP-1, indicando um potencial uso de tirzepatida em monoterapia para tratamento de DM2.

- O estudo SURMOUNT-*2*[66] foi um ensaio de fase 3, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, 72 semanas de seguimento, para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do coagonista do receptor GIP/GLP-1, tirzepatida em adultos com DM2 com sobrepeso e obesidade. O estudo incluiu adultos com IMC **≥ 27 kg/m²** e HbA1c 7–10% os quais foram recentemente diagnosticados com DM2 em pelo menos 180 dias antes da triagem. A randomização foi estratificada de acordo com o país, o gênero (feminino ou masculino) e o tipo de medicamento anti-hiperglicemiante utilizado (classificado de acordo com o seu efeito potencial no peso corporal). Os pacientes foram alocados aleatoriamente (1:1:1) para tirzepatida 15 mg, tirzepatida 10 mg ou placebo, além de uma intervenção no estilo de vida. Os desfechos coprimários foram o percentual de redução de peso corporal e uma reduçao de peso ≥ 5%. A redução no peso corporal na semana 72 com tirzepatida 10 mg e 15 mg foi de -12,8% e -14,7%, respectivamente (p < 0,0001). Mais participantes tratados com tirzepatida *vs.* placebo atingiram limiares de redução de peso corporal ≥ 5% (79–83% vs 32%). Os eventos adversos mais frequentes com a tirzepatida foram relacionados com o trato gastrointestinal, incluindo náuseas, diarreia e vômitos, e foram na sua maioria de gravidade leve a moderada, com baixa descontinuação do tratamento (< 5%).

NOTA IMPORTANTE 5: AR GLP-1 e AR GLP-1/GIP PARA DCV

- Ambos agonistas do GLP-1 e GLP-1/GIP reduzem o risco DASCV em pessoas com DM2 de alto risco, conforme evidenciado em grandes ensaios clínicos randomizados, como o LEADER[67] (liraglutida), o SUSTAIN-6[68] (semaglutida SC), o SOUL[69] (semaglutida VO), o REWIND[70] (dulaglutida) e o SURPASS-CVOT[71] (tirzepatida).
- No entanto, não há evidências que sustentem reduções aditivas de risco com a combinação iSGLT2 e AR GLP-1.
- Como risco cardiorrenal já foi abordado com o uso de iSGLT2 no presente algoritmo, a justificativa para o uso concomitante dos AR GLP-1 fica primariamente destinada ao controle da adiposidade disfuncional e inflamatória, não obstante nada impeça que seu uso seja também feito para uma possível redução adicional de risco CV.

- A metanálise de Mantsiou et al.[72] reuniu sete ensaios clínicos randomizados (n=1.913) e demonstrou que a combinação AR GLP-1/iSGLT2 promoveu reduções adicionais de HbA1c (diferença média ponderada de -0,85% versus iSGLT2 e -0,61% versus AR GLP-1. Em relação à redução de peso, a diferença média foi de -1,79 kg vs. iSGLT2 e -2,59 kg versus AR GLP-1). Não houve aumento do risco de hipoglicemia grave.

- Em outra metanálise[63], que incluiu quatro ensaios clínicos randomizados, a associação AR GLP-1 e iSGLT2 mostrou reduções adicionais de HbA1c (-0,74%) e peso corporal (-1,61 kg), além de maior proporção de pacientes atingindo HbA1c < 7%.

- Estudos observacionais de grande porte mostram que a combinação das duas classes está associada a um menor risco de MACE em comparação ao uso isolado de cada um. Em uma coorte populacional do Reino Unido, o uso combinado foi associado a uma redução adicional de 30% no risco de MACE em relação ao uso isolado de cada classe.[73]

- Outro estudo observacional com DM2 e pós IAM (infarto agudo do miocárdio) a combinação foi associada a uma menor incidência de novos eventos CV maiores em comparação ao uso isolado de iSGLT2 ou AR GLP-1.[74]

- Em um terceiro grande estudo observacional de mundo real[75], 12.584 adultos com DM2 que recebiam iSGLT2 ou sulfonilureia em seus tratamentos juntamente com AR GLP-1 foram identificados em 3 bancos de dados dos Estados Unidos. Os indivíduos foram pareados 1:1, usando o escore de propensão e ajustados para covariáveis basais. O desfecho CV composto incluiu IAM, AVC e mortalidade por todas as causas. O HR agrupado ajustado no grupo iSGLT2+AR GLP-1 *vs.* SU+ARGLP-1 foi de 0,76 (IC 95%

0,59 a 0,98). Esta diminuição no desfecho primário foi impulsionada por reduções no risco de IAM (HR 0,71, IC 95% 0,51 a 1,003) e morte por todas as causas (HR 0,68, IC 95% 0,40 a 1,14), mas não de AVC (HR 1,05, IC 95% 0,62 a 1,79). Nesta coorte de pacientes já em uso de AR GLP-1, a associação de iSGLT2 *vs.* sulfonilureia foi associada a um benefício CV mais significativo.

- O uso de AR GLP-1 reduz eventos cardiovasculares (3P-MACE), morte CV e morte por todas as causas em pacientes DM2 com alto ou muito risco CV. Numa metanálise[8] incluindo dados de 8 ensaios compreendendo 60.080 pacientes, os AR GLP-1 reduziram 3P-MACE em 14% (HR 0,86, IC 95% 0,80 a 0,93), sem heterogeneidade significativa entre subgrupos com ou sem DCV (p de interação = 0,18). No geral, os AR GLP-1 reduziram a mortalidade CV em 14% (HR 0,86, IC 95% 0,80 a 0,93 p < 0,0001) com baixa heterogeneidade, e a mortalidade por todas as causas em 12% (HR 0,88, IC 95% 0,82 a 0,94), sem aumento no risco de hipoglicemia grave, retinopatia ou eventos adversos pancreáticos.

- No estudo LEADER[67], liraglutida foi associada a uma redução média da HbA1c de aproximadamente 0,4–1,0% em relação ao placebo, além de uma redução significativa de 13% no desfecho composto de MACE (morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou AVC não fatal; HR 0,87; IC 95%: 0,78–0,97). Morte cardiovascular HR, 0.78 (95% CI, 0.66–0.93) p=0.007. Houve também redução de 15% na mortalidade por todas as causas (HR 0,85; IC 95%: 0,74–0,97 p=0,02), impulsionada principalmente pela redução da mortalidade cardiovascular. Não houve redução estatisticamente significativa em hospitalizações por insuficiência cardíaca.

- O estudo SUSTAIN-6[68] avaliou semaglutida em relação ao placebo em pacientes DM2 com terapia de base (principalmente metformina) e demonstrou redução da HbA1c semelhante à observada com outros agonistas de GLP-1, tipicamente entre 0,7–1,0%. O estudo mostrou uma redução significativa de 26% no risco de MACE (HR 0,74; IC 95%: 0,58–0,95), com destaque para a redução de AVC não fatal. Não houve diferença significativa em mortalidade cardiovascular isolada.

- O estudo SOUL[69] foi um estudo randomizado de superioridade que incluiu pacientes com DM2 de alto risco cardiovascular para receber semaglutida oral 14mg contra placebo. Os pacientes tinham acima de 50 anos de idade e HbA1c 6.5 a 10.0%, e DASCV, DRD, ou ambos. O desfecho primário foi 3P-MACE. Entre A 9650 participantes a mediana de seguimento foi de 49.5 meses. O desfecho primário ocorreu em 579 dos 4825 participantes (12.0%; incidencia, 3.1 eventos per 100 pessoas-ano) no grupo semaglutida oral comparado com 668 de 4825 participantes (13.8%; incidência, 3.7 eventos per 100 pessoas-anos) no grupo placebo (HR, 0.86; 95% IC, 0,77 a 0,96; P=0.006). A incidencia de efeitos adversos sérios foi de 47.9% no grupo semaglutide oral e 50.3% no placebo. Entre pessoas com DM2 e DASCV, DRD ou ambos a semaglutida oral foi associada a um menor risco de eventos CV.

- O estudo REWIND[70], com dulaglutida contra placebo em uma população de DM2 de alto risco com terapia de base (especialmente metformina), porém incluiu uma proporção maior de pacientes sem doença cardiovascular estabelecida (apenas 31% com DAC prévia) e demonstrou redução da HbA1c em torno de 0,6%. O estudo mostrou uma redução de 12% no risco de MACE (HR 0,88; IC 95%: 0,79–0,99), com efeito consistente em subgrupos com e sem doença cardiovascular prévia.

- No estudo SURPASS-CVOT[71] (13.299 indivíduos com DM2 e DASCV, seguimento médio de 4 anos), a tirzepatida (até 15 mg) foi não inferior à dulaglutida (1,5 mg) — comparador ativo com benefício cardiovascular já estabelecido — quanto ao desfecho primário composto de morte CV, IAM ou AVC (12,2% vs 13,1%; HR 0,92; IC 95,3% 0,83–1,01; p=0,003 para não inferioridade), mas não atingiu superioridade estatística (p=0,09), embora análises exploratórias tenham favorecido numericamente a tirzepatida em todos os componentes, incluindo redução de mortalidade por todas as causas (HR 0,84) e, em análise post hoc com um desfecho cardiorrenal composto de 6 componentes (mortalidade total, IAM, AVC,

revascularização coronariana, hospitalização por IC e desfechos renais adversos), redução significativa de eventos (23,7% vs 27,4%; HR 0,84; IC 95% 0,79–0,90; NNT 27); eventos gastrointestinais foram mais frequentes com tirzepatida.

INTENSIFICAÇÃO DO CONTROLE DA GLICEMIA

Terapia tripla

R11 – Em adultos assintomáticos com DM2, já em terapia dupla e com HbA1c acima da meta após 3 meses de tratamento, a terapia tripla DEVE SER CONSIDERADA para melhora do controle glicêmico. (Ver tabelas 2 e 3)

Classe IIa **Nível A**

Sumário de evidências:

- Em geral, a terapia tripla é eficaz e segura para melhorar o controle glicêmico. A maioria dos estudos mostra uma eficácia superior na redução da HbA1c com a terapia tripla, quando comparada à terapia dupla.
- Considerando a terapia tripla com uma combinação de metformina + iSGLT2 e AR GLP-1, o ensaio *AWARD-10*[76] 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 *vs.* placebo em relação a 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 dois fármacos (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[77] 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 (HbA1c basal 7,9%-8,0%) com metformina em um estudo clínico duplo-cego randomizado.[78] Na semana 24, as reduções na HbA1c foram superiores com a associação empagliflozina/linagliptina *vs.* empagliflozina 25 mg ou linagliptina 5 mg adicionadas à metformina. No geral, com a combinação de empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg, 61,8% dos pacientes atingiram uma HbA1c menor que 7%, enquanto apenas 32,6% o fizeram com monoterapia com empagliflozina 25 mg (OR 4,2, IC 95% 2,3 a 7,6, p <0,001) e 36,1% com linagliptina 5 mg (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[79], 106 pacientes recentemente diagnosticados com DM2 foram randomizados para receber por 2 anos de terapia tripla (metformina + pioglitazona + exenatida) e 115 pacientes para receber terapia convencional (metformina seguida por SU e depois por insulina glargina), com a meta de HbA1c < 6,5%. Os participantes que receberam terapia tripla tiveram redução maior no nível de HbA1c do que os que receberam terapia convencional (5,95% *vs.* 6,5%; p < 0,001). Apesar da menor 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, enquanto aqueles que receberam terapia convencional tiveram ganho de peso (-1,2 kg *vs.* +4,1 kg, respectivamente; p < 0,01).

- Uma análise *post hoc* de três ensaios clínicos randomizados com adição sequencial ou concomitante de dapagliflozina e saxagliptina à metformina comparou a segurança da terapia tripla (dapagliflozina + saxagliptina + metformina) *vs.* terapia dupla (dapagliflozina ou saxagliptina + metformina).[80] 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 pessoas com DM2 não adequadamente controladas (HbA1c > 7%) por terapia dupla com metformina e uma sulfonilureia.[81] 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 AR GLP-1 (-1,63 kg; IC 95% -2,71 a -0,60 kg). A insulina causou duas vezes mais episódios hipoglicêmicos graves.

NOTA IMPORTANTE 6: PERIODICIDADE DA MEDIÇÃO DE HbA1c

- A frequência de avaliação glicêmica através da HbA1c deve ser flexibilizada de acordo com o estado de controle do paciente: medir a HbA1c a cada 3 meses em pessoas que não atingiram o alvo de HbA1c após mudança de terapia ou em situações instáveis e, no máximo a cada 6 meses, em indivíduos assintomáticos e dentro da meta de HbA1c.

Terapia quádrupla

R12 – Em adultos com DM2 assintomáticos, e HbA1c acima da meta após 3 meses de terapia tripla, a terapia quádrupla DEVE SER CONSIDERADA para melhora do controle glicêmico.

Classe IIa **Nível B**

Sumário de recomendações:

- A terapia quádrupla foi avaliada em um estudo clínico aberto conduzido em pacientes com DM2 não controlados (HbA1c 7,5%–12%), apesar de três agentes antidiabéticos diferentes.[82] O objetivo foi o de abordar a eficácia e segurança da adição de empagliflozina ou insulina glargina como um quarto agente em pessoas que já faziam uso de metformina, glimepirida e um iDPP-4. 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 ± 1,2% (p < 0,001) no grupo da empagliflozina e 1,1 ± 1,8% (p < 0,001) no grupo da insulina. Os eventos 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 indivíduos: 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 iDPP-4 e iSGLT2 pode ser considerada eficaz e segura para o tratamento do DM2.

- Um estudo aberto, prospectivo, de 52 semanas[83] 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 pessoas já em uso de metformina, glimepirida e iDPP-4 e sem controle adequado (HbA1c 7,5% a 12,0%). 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.

TBI (Terapia baseada em insulina)

R13 – Em adultos com DM2 e HbA1c acima da meta após 3 meses de terapia quádrupla, a terapia baseada em insulina (TBI) DEVE SER CONSIDERADA para melhora do controle glicêmico.

Classe IIa **Nível A**

Sumário de evidências:

- Uma metanálise[84] comparando desfechos CV 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 CV. A HbA1c basal entre todos os estudos incluídos variou de 7,4% a 9,7%. O risco de hipoglicemia foi maior entre os indivíduos 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% *vs.* 45,3%, p = 0,044).

- Em comparação com os agentes orais, a terapia com insulina precocemente em pessoas com DM2 recém-diagnosticado está associada a impacto favorável na recuperação e manutenção da função das células β pancreáticas, bem como à remissão glicêmica prolongada. Um estudo clínico multicêntrico randomizado[83] comparou os efeitos da terapia intensiva transitória de insulina – infusão subcutânea contínua de insulina (CSII) ou múltiplas injeções diárias (MDI) – *vs.* agentes antidiabéticos orais na função das células β pancreáticas e remissão do diabetes. Um total de 382 pacientes virgens de tratamento com DM2 então recentemente diagnosticados 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% *vs.* 26,7% com ADs orais; p = 0,0012). A função das células β pancreáticas, avaliada pelo HOMAβ 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.

MANEJO DE PACIENTES DM2 SINTOMÁTICOS

R14 – Em adultos com DM2 ainda sem tratamento e, com sinais e sintomas moderados a severos de insulinopenia (poliúria, polidipsia e perda de peso), a terapia baseada em insulina (TBI), independentemente do RCR e do IMC, É RECOMENDADA para melhora do controle glicêmico e estabilização do quadro metabólico.

Classe I **Nível C**

R15 – Após resolução da fase sintomática do DM2, com o paciente clinicamente estável, e com o RCR avaliado, tanto a terapia dupla como a tripla DEVEM SER CONSIDERADAS em substituição, ou em combinação, à terapia baseada em insulina (TBI).

Classe IIa **Nível C**

Sumário de evidências: (R14 e R15):

- A SBD recomenda o uso de terapia baseada em insulina em pacientes com DM2 com sintomas de hiperglicemia. Esta recomendação é baseada em opinião de experts, principalmente na fisiopatologia do DM2, na plausibilidade e na experiência clínica, já referida em diretrizes anteriores. [86,87]

NOTA IMPORTANTE 7: CONSIDERAÇÕES SOBRE TERAPIA BASEADA EM INSULINA

- O uso de insulina no DM2 está recomendado preferencialmente em pessoas sintomáticas, nas situações clínicas agudas e durante internação hospitalar.
- O seu uso deverá ser revisto após o tratamento agudo inicial, com o paciente estável, podendo ser substituído por uma combinação dupla ou tripla.

R16 – Em adultos com DM2, especialmente com obesidade ou sobrepeso, e que necessitam terapia baseada em insulina, a co-formulação de proporção fixa de insulina/AR GLP-1 DEVE SER CONSIDERADA para melhora do controle glicemico, minimizando o ganho de peso.

Classe IIa **Nível B**

Sumário de evidências:

- Análise de subgrupo pré-especificado de uma metanálise incluiu 6 estudos (n=4.213) comparando a co-formulação de proporção fixa Insulina/AR GLP-1 vs. titulação de insulina basal no controle metabólico em adultos com DM2. Todos os ensaios tiveram duração de intervenção de pelo menos 24 semanas e, na maioria, o grupo controle recebeu glargina U100 ou degludeca. A terapia de proporção fixa levou a uma diminuição média da HbA1c significativamente maior do que a titulação da insulina basal (– 0,50%, IC 95% – 0,67 a – 0,33%, p < 0,001, I² 91%), mais pacientes na meta de HbA1c (risco relativo [RR] 1,48, IC 95% 1,23 a 1,77, p < 0,001, I² 92,3%) e redução de peso (ADM – 2,0, IC 95% – 2,6 a – 1,4, p < 0,001, I² 86%). Os eventos hipoglicêmicos foram semelhantes entre os grupos (RR 0,87, IC 95% 0,72 a 1,04, p = 0,114, I² 72,9%).[88]

- Um ensaio clínico randomizado avaliou a eficácia e segurança do início da combinação fixa degludeca/liraglutida vs. insulina basal/bolus em adultos com DM2 não controlados com insulina basal e metformina. Todos os participantes foram randomizados para receber combinação fixa ou glargina + asparte até 4 vezes ao dia. A combinação fixa levou a reduções de HbA1c comparáveis ao basal/bolus (ETD -0,02%, IC 95% – 0,16 a 0,12), confirmando a não inferioridade (p < 0,0001). O número de eventos de hipoglicemia sintomática grave ou confirmada foi menor com a coformulação vs. basal/bolus (taxa de risco 0,39, IC 95% 0,29 a 0,51), e o peso corporal diminuiu com a coformulação e aumentou com o basal/bolus (Dif -3,6 kg, IC 95% -4,2 a -2,9). A dose diária total de insulina foi menor com a co-formulação (40 unidades vs. 84 unidades no total [52 unidades basais], respectivamente; ETD – 44,5 unidades, IC 95% 248,3 a 240,7, p < 0,0001). Na semana 26, aproximadamente 90% dos pacientes em terapia basal/bolus relataram tomar pelo menos três injeções de insulina por dia em comparação com a injeção única uma vez ao dia com a coformulação.[89]

- Uma metanálise de ensaios clínicos randomizados[88] avaliou a eficácia e segurança da combinação de AR GLP-1 + insulina basal, em adultos com DM2. Um total de 14 estudos foram incluídos. Diferenças na HbA1c, glicemia de jejum, peso corporal e eventos adversos foram comparadas entre estudos que utilizaram AR GLP-1 de ação curta ou prolongada. O AR GLP-1 de ação prolongada foi mais eficaz na redução da HbA1c (Δ -0,6 %, IC 95% – 1 a – 0,2, p = 0,007), glicemia plasmática em jejum (Δ – 12,6 mg/dl, IC 95% – 21,6 a – 5,4, p = 0,007) e peso corporal (Δ – 1,4 kg, IC 95% – 2,2 a – 0,6, p = 0,002) e aumentou a proporção de pacientes que atingiram uma meta de HbA1c < 7% (p = 0,03) em comparação com os de ação curta. Além disso, a proporção de pacientes que relataram hipoglicemia sintomática (p = 0,048), náusea (–52%, p < 0,0001) ou vômito (–36%, p = 0,0002) foi menor com AR GLP-1 de ação longa. O AR GLP-1 melhorou a HbA1c, a glicemia plasmática em jejum e o peso corporal quando adicionado à insulina basal.
- Em um ensaio clínico aberto de 26 semanas, pacientes recebendo tratamento com AR GLP-1 (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 + 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).[89] 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).

Tabela de recomendações

Recomendação	Classe	Nível
Avaliação geral		
R1 – É RECOMENDADO que todos os adultos com DM2 recém-diagnosticados sejam avaliados quanto ao RCR (tabela 1), índice de massa corporal (IMC), determinação da HbA1c e da função renal (RAC e TFG), para definir a estratégia de uso dos agentes farmacológicos antidiabéticos. (ver nota importante 1)	I	C
Medidas não-Farmacológicas		
R2 – Abordagens não farmacológicas, como a intervenção nutricional com foco no controle da adiposidade, dieta saudável, atividade física, diminuição do tempo sentado, melhora da duração e qualidade do sono, cessação do tabagismo e controle do estresse SÃO RECOMENDADAS em todas as categorias de risco, durante todo o tratamento do DM2, para melhora do controle glicêmico, metabólico, redução do peso e do risco de progressão do DM2.	I	B

R3 – A Monitorização Contínua da Glicose (CGM) DEVE SER CONSIDERADA como medida não farmacológica adicional, capaz de auxiliar na redução da HbA1c em pessoas com DM2.	IIa	B
R4 – É RECOMENDADO que todos os pacientes com DM2 mantenham o esquema vacinal específico atualizado para a redução do risco de infecções com potencial para levar a hospitalizações, complicações cardiovasculares e mortalidade por doenças infecciosas.	I	B

Tratamento Farmacológico

R5 – Em adultos assintomáticos com DM2 recém-diagnosticado, com TFG ≥ 30 mL/min/1.73m2, a METFORMINA É RECOMENDADA desde o início do tratamento, junto com medidas de estilo de vida, para melhora do controle glicêmico.	I	A
R6 – Quando a metformina não for tolerada, DEVE SER CONSIDERADO um AD1 ou AD, de acordo com a tabela 3, para controle inicial da glicemia.	IIa	A
R7 – Em adultos com DM2 de início recente com HbA1c ≥ 7,5%, independentemente do RCR e do peso, É RECOMENDADO usar terapia dupla desde o início do tratamento (ver tabelas 2 e 3) para controle rápido da glicemia.	I	A

Redução do risco cardiorrenal

R8 – Em adultos com DM2 e RCR aumentado, É RECOMENDADO iniciar um inibidor do SGLT2 para redução de eventos cardiovasculares e renais, independentemente da HbA1c.	I	A

Controle do peso

R9 – Adultos com DM2 e IMC ≥ 30 kg/m², É RECOMENDADO iniciar um AR GLP-1 ou um co-agonista do receptor GLP-1/GIP para redução primariamente do peso, independentemente do RCR e da HbA1c.	I	A
R10 – Em adultos com DM2 e IMC entre 27 e < 30 kg/m², DEVE SER CONSIDERADO iniciar um AR GLP-1 ou um co-agonista do receptor GLP-1/GIP para redução primariamente do peso, independentemente do RCR e da HbA1c.	IIa	A

Intensificação com terapia tripla ou quádrupla

R11 – Em adultos assintomáticos com DM2, já em terapia dupla e com HbA1c acima da meta após 3 meses de tratamento, a terapia tripla DEVE SER CONSIDERADA para melhora do controle glicêmico. (Ver tabelas 2 e 3)	IIa	A
R12 – Em adultos com DM2 assintomáticos, e HbA1c acima da meta após 3 meses de terapia tripla, a terapia quádrupla DEVE SER CONSIDERADA para melhora do controle glicêmico.	IIa	B

Intensificação com TBI

R13 – Em adultos com DM2 e HbA1c acima da meta após 3 meses de terapia quádrupla, a terapia baseada em insulina (TBI) DEVE SER CONSIDERADA para melhora do controle glicêmico.	IIa	A

DM2 sintomático

R14 – Em adultos com DM2 ainda sem tratamento e, com sinais e sintomas moderados a severos de insulinopenia (poliúria, polidipsia e perda de peso), a terapia baseada em insulina (TBI), independentemente do RCR e do IMC, É RECOMENDADA para melhora do controle glicêmico e estabilização do quadro metabólico.	I	C
R15 – Após resolução da fase sintomática do DM2, com o paciente clinicamente estável, e com o RCR avaliado, tanto a terapia dupla como a tripla DEVEM SER CONSIDERADAS em substituição, ou em combinação, à terapia baseada em insulina (TBI).	IIa	C

Escolha da TBI

R16 – Em adultos com DM2, especialmente com obesidade ou sobrepeso, e que necessitam terapia baseada em insulina, a co-formulação de proporção fixa de insulina/AR GLP-1 DEVE SER CONSIDERADA para melhora do controle glicemico, minimizando o ganho de peso.	IIa	B

APÊNDICE 1: FÁRMACOS DISPONÍVEIS NO BRASIL

METFORMINA

APRESENTAÇÕES E POSOLOGIAS:

- Metformina (liberação imediata) 500 e 850 mg - 2-3 x/dia (dose máxima: 2550 mg/dia).
- Metformina XR (liberação estendida) 500, 750 e 1 g/dia - 1-3 x/dia, com base na tolerabilidade (dose máxima: 2250 mg/dia).

Obs: Não usar mais de 1 g/dia em pessoas com TFG 30-45 mL/min/1.73 m². Evitar o uso quando TFG < 30 mL/min/1.73 m². AÇÕES:

- Aumenta a sensibilidade de insulina no fígado reduzindo a produção hepática de glicose.
- Aumenta a captação muscular de glicose.

VANTAGENS:

- Alta eficácia: Reduz a glicemia de jejum em 60-70 mg/dl e a HbA1c em 1,5-2%
- Baixo risco de hipoglicemia
- Não causa ganho de peso
- Baixo custo.

EFEITOS ADVERSOS:

- Formulação de liberação imediata: Diarréia, náuseas e vômitos (> 10%)
- Formulação de liberação estendida (XR): Diarréia, náuseas e vômitos (< 10%)
- Ambas as formulações: Deficiência de vitamina B12, dor abdominal, constipação, distensão abdominal, dispepsia, pirose, flatulência, tonturas, cefaléia, alteração do paladar (< 10%); Acidose lática (rara)

CONTRAINDICAÇÕES:

- Hipersensibilidade à metformina
- Cetoacidose diabética
- Doença renal com TFG < 30 mL/min/1,73 m²
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Lactação

OBSERVAÇÕES:

- Acidose lática é rara, mas potencialmente grave. Suspeitar quando surgirem mal estar, mialgias, disfunção respiratória (taquipneia), sonolência, lactato > 5 mmol/L, pH sanguíneo diminuído.

- Maior risco em pessoas acima de 65 anos, pessoas submetidas a procedimentos com contraste iodado, uso de inibidores da anidrase carbônica (incluindo topiramato), insuficiência cardíaca congestiva aguda, ingestão excessiva de álcool, hepatopatia e estados hipóxicos.
- Descontinuar a metformina imediatamente na presença dos sintomas descritos acima. Descontinuar antes e após procedimento com contraste iodado em pacientes com TFG 30-60mL/min/1,73 m², doença hepática, insuficiência cardíaca, alcoolismo ou uso de contraste iodado intra-arterial

INIBIDORES DO SGLT2

AGENTES, APRESENTAÇÕES E POSOLOGIA:

- Dapagliflozina 10 mg - 1x/dia
- Empagliflozina 10 e 25 mg - 1x/dia
- Canagliflozina 100 e 300 mg - 1x/dia

AÇÕES:

- Inibe a absorção de glicose e sódio no túbulo proximal por meio da inibição do SGLT2, levando à glicosúria e natriurese

VANTAGENS:

- Redução estimada da glicemia de jejum de 30 mg/dL e da HbA1c de 0,5-1,0%
- Redução de eventos CV e de mortalidade CV em pessoas com diabetes e DCV
- Redução de hospitalização ou descompensação da insuficiência cardíaca
- Raramente causa hipoglicemia
- Redução discreta de peso
- Redução da pressão arterial

EFEITOS ADVERSOS:

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

OBSERVAÇÃO:

- Limites mínimos de taxa de filtração glomerular para início da terapia:
- Dapagliflozina: não iniciar se TFG < 25 mL/min/1,73 m²
- Canagliflozina: não iniciar se TFG < 45 mL/min/1,73 m²
- Empagliflozina: não iniciar se TFG < 20 mL/min/1,73 m²

AGENTES, APRESENTAÇÕES E POSOLOGIAS:

- Liraglutida 6 mg/mL - 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg e 3 mg/dia
- Dulaglutida 0,75 mg/0,5 mL e 1,5 mg/0,5 mL - 0,75 mg ou 1,5 mg 1x/semana
- Semaglutida injetável - 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg e 2,4 mg 1x/semana
- Semaglutida oral 3 mg, 7 mg e 14 mg - 1x/dia

AÇÕES:

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

VANTAGENS:

- Redução estimada de glicemia de jejum em 30 mg/dL e da HbA1c em 0,8-1,5%
- Redução da variabilidade da glicose pós-prandial
- Redução discreta da pressão arterial sistólica
- Redução da trigliceridemia pós-prandial
- Raramente causa hipoglicemia
- Redução de eventos CV em pacientes com DCV aterosclerótica (liraglutida, dulaglutida e semaglutida injetável)
- Redução da albuminúria

EFEITOS ADVERSOS:

- Náusea, vômitos e diarreia
- Hipoglicemia (quando associado a secretagogos)
- Aumento discreto da frequência cardíaca
- Pancreatite aguda (rara, observada apenas nos AR GLP-1 injetáveis)

CONTRAINDICAÇÕES:

- Hipersensibilidade
- Carcinoma medular de tireoide
- Pancreatite
- Uso simultâneo de inibidores da DPP-4 ou de tirzepatida
- TFG < 15 mL/min/1,73 m²

CO-AGONISTA DO RECEPTOR GLP-1/GIP

AGENTE, APRESENTAÇÕES E POSOLOGIA:

- Tirzepatida 0,5 mL - cada 0,5 mL da solução contém 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg ou 15 mg - 1x/semana (dose máxima: 15 mg/semana)

ACÕES:

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

VANTAGENS:

- Redução estimada da glicemia de jejum em 43-68 mg/dL e da HbA1c em > 2%
- Redução acentuada do peso
- Redução da pressão arterial
- Redução da trigliceridemia

EFEITOS ADVERSOS:

- Distúrbios gastrointestinais são comuns, sendo náusea e diarreia os mais frequentes
- Fadiga, reação no local da aplicação e hipersensibilidade são comuns
- Aumento da frequência cardíaca (2-4 batimentos/min)
- Pode haver hipoglicemia quando associado a secretagogos ou insulina

CONTRAINDICAÇÕES:

- Hipersensibilidade aos componentes do medicamento
- História pessoal ou familiar de carcinoma medular de tireoide ou de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM2)
- Uso concomitante com AR GLP-1 ou iDPP-4

PIOGLITAZONA

AGENTE, APRESENTAÇÕES E POSOLOGIA:

- Pioglitazona 15, 30 e 45 mg - 1x/dia

AÇÕES:

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

VANTAGENS:

- Redução de glicemia de jejum em 35-65 mg/dL e da HbA1c em 0,5-1,4%
- Reduz resistência à insulina
- Reduz o espessamento mediointimal 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 sintomática (classes funcionais III e IV)
- Insuficiência hepática
- Gestação

SULFONILUREIAS

AGENTES, APRESENTAÇÕES E POSOLOGIAS:

- Gliclazida MR 30 e 60 mg/dia - 1x/dia (dose máxima: 120 mg/dia)
- Glimepirida 1, 2 e 4 mg/dia - 1-2x/dia (dose máxima: 8 mg/dia)
- Glibenclamida 5 mg/dia - 1-2x/dia (dose máxima: 20 mg/dia)

AÇÃO:

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

VANTAGENS:

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

EFEITOS ADVERSOS:

- Hipoglicemia
- Ganho de peso

CONTRAINDICAÇÕES:

- TFG < 30 mL/min/1,73 m²
- Insuficiência hepática
- Sinais de deficiência grave de insulina
- Infecções graves
- Gestação

INIBIDORES DA DPP-4

AGENTES, APRESENTAÇÕES E POSOLOGIAS:

- Sitagliptina 50 e 100 mg - 1-2x/dia (dose máxima: 100 mg/dia)
- Vildagliptina 50 mg - 2x/dia
- Linagliptina 5 mg - 1x/dia
- Alogliptina 6,25, 12,5 e 25 mg - 1x/dia (dose máxima: 25 mg/dia)
- Saxagliptina 2,5 e 5 mg - 1x/dia (dose máxima: 5 mg/dia)
- Evogliptina 5 mg - 1x/dia

AÇÕES:

- 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 em 20 mg/dL e da HbA1c em 0,6-0,8%
- Aumento da massa de células beta em modelos animais
- Segurança e boa tolerabilidade
- Raramente causam hipoglicemia
- Não alteram o peso

EFEITOS COLATERAIS:

- Angioedema e urticária
- Probabilidade de pancreatite aguda
- Aumento das hospitalizações por IC (saxagliptina)

CONTRAINDICAÇÕES:

- Hipersensibilidade aos componentes do respectivo medicamento

OBSERVAÇÕES:

- Necessidade de ajuste na dose de acordo com a taxa de filtração glomerular, exceto para evogliptina e linagliptina, que não necessitam de ajuste

COMBINAÇÕES DE ANTIDIABÉTICOS

Metformina e iDPP-4
Metformina 500/850/1000mg + Sitagliptina 50mg - JANUMET
Metformina XR 500/1000mg + Sitagliptina 50 a 100mg - JANUMET XR
Metformina XR 500/1000mg + Vildagliptina 50mg - GALVUS MET XR
Metformina XR 500/1000mg + Saxagliptina 2,5 a 5mg - KOMBIGLYZE XR
Metformina XR 500/1000mg + Linagliptina 2,5mg - TRAYENTA DUO
Metformina XR 500/1000mg + Alogliptina 2,5mg - NESINA MET

Metformina e Sulfonilureias
Metformina XR 500 + Gliclazida 30mg - GLIVANCE 500/30

Pioglitazona e iDDP-4
Pioglitazona 15/30mg + Alogliptina 25mg - NESINA PIO

Metformina e iSGLT2
Metformina XR 1000 + Dapagliflozina 10mg - XIGDUO XR
Metformina 850/1000 + Empagliflozina 5 a 12,5mg - JARDIANCE DUO

iSGLT2 e iDPP-4
Empagliflozina 10 ou 25mg + Linagliptina 5mg - GLYXAMBI
Dapagliflozina 10mg + Saxagliptina - QTERN

AR GLP-1 e insulina
Liraglutida + Degludeca - XULTOPHY

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. 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.
4. Lind M, Imberg H, Coleman RL, Nerman O, Holman RR. Historical HbA1c Values May Explain the Type 2 Diabetes Legacy Effect: UKPDS 88. Diabetes Care. 2021 Jul 7;44(10):2231–7. doi: 10.2337/dc20-2439. Epub ahead of print. PMID: 34244332; PMCID: PMC8740943.
5. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, Miftaraj M, McGuire DK, Rosengren A, Gudbjörnsdottir S. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2018 Aug 16;379(7):633-644. doi: 10.1056/NEJMoa1800256. PMID: 30110583.
6. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, Karter AJ. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). Diabetes Care. 2019 Mar;42(3):416-426. doi: 10.2337/dc17-1144. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30104301;

PMCID: PMC6385699.

7. 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.
8. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, 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 randomised trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(10):653–62. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00203-5
9. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, Tunnicliffe D, Ruospo M, Natale P, Saglimbene V, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Rossi MC, Badve SV, Cho Y, Nadeau-Fredette AC, Burke M, Faruque LI, Lloyd A, Ahmad N, Liu Y, Tiv S, Millard T, Gagliardi L, Kolanu N, Barmanray RD, McMorrow R, Raygoza Cortez AK, White H, Chen X, Zhou X, Liu J, Rodríguez AF, González-Colmenero AD, Wang Y, Li L, Sutanto S, Solis RC, Díaz González-Colmenero F, Rodriguez-Gutierrez R, Walsh M, Guyatt G, Strippoli GFM. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2021 Jan 13;372:m4573. doi: 10.1136/bmj.m4573. Erratum in: BMJ. 2022 Jan 18;376:o109. doi: 10.1136/bmj.o109. PMID: 33441402; PMCID: PMC780489.
10. Leslie WS, Ford I, Sattar N, Hollingsworth KG, Adamson A, Sniehotta FF, McCombie L, Brosnahan N, Ross H, Mathers JC, Peters C, Thom G, Barnes A, Kean S, McIlvenna Y, Rodrigues A, Rehackova L, Zhyzhneuskaya S, Taylor R, Lean ME. The Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT): protocol for a cluster randomised trial. BMC Fam Pract. 2016 Feb 16;17:20. doi: 10.1186/s12875-016-0406-2. PMID: 26879684; PMCID: PMC4754868.
11. 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.
12. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland IJ, Tuttle KR, Khan SS, Coresh J, Mathew RO, Baker-Smith CM, Carnethon MR, Despres JP, Ho JE, Joseph JJ, Kernan WN, Khera A, Kosiborod MN, Lekavich CL, Lewis EF, Lo KB, Ozkan B, Palaniappan LP, Patel SS, Pencina MJ, Powell-Wiley TM, Sperling LS, Virani SS, Wright JT, Rajgopal Singh R, Elkind MSV; American Heart Association. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. Circulation. 2023 Nov 14;148(20):1606-1635. doi: 10.1161/CIR.0000000000001184. Epub 2023 Oct 9. Erratum in: Circulation. 2024 Mar 26;149(13):e1023. doi: 10.1161/CIR.0000000000001241. PMID: 37807924.
13. Wittbrodt E, Chamberlain D, Arnold SV, Tang F, Kosiborod M. Eligibility of patients with type 2 diabetes for sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor cardiovascular outcomes trials: An assessment using the Diabetes Collaborative Registry. Diabetes Obes Metab. 2019 Aug;21(8):1985-1989. doi: 10.1111/dom.13738. Epub 2019 Apr 24. PMID: 30968543; PMCID: PMC6767768.
14. Xiang Y, Liu B, Yun C, et al. Frequency, clinical features, inflammatory cytokines and genetic background of latent autoimmune diabetes in youth in youth-onset type 2 diabetes: Results from a nationwide, multicentre, clinic-based, cross-sectional study (LADA China). *Diabetes Obes Metab*. 2021; 23: 1282–1291. https://doi.org/10.1111/dom.14336
15. Liu B, Xiang Y, Liu Z, Zhou Z. *Past, present and future of latent autoimmune diabetes in adults*. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020; 36:e3205. https://doi.org/10.1002/dmrr.3205
16. Sattar N, Presslie C, Rutter MK, McGuire DK. Cardiovascular and Kidney Risks in Individuals With Type 2 Diabetes: Contemporary Understanding With Greater Emphasis on Excess Adiposity. Diabetes Care. 2024 Apr 1;47(4):531-543. doi: 10.2337/dci23-0041. PMID: 38412040.
17. The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2013;369(2):145-154. doi:10.1056/NEJMoa1212914.
18. Johnsen E, Bengtsson J, Halasa T, Lotfi A, Miller CP, Sustarsic RK, Sattar N. Achieving at Least 15% Weight Loss Within 2 Years of Type 2 Diabetes Diagnosis Is Associated With Lower Risks of Macrovascular and Microvascular Complications: A U.K. Cohort Study. Diabetes Care. 2026 Aug

1;49(8):1480-1489. doi: 10.2337/dc26-0937. PMID: 42258754; PMCID: PMC13385942.
19. 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.
20. Bailey DP, Hewson DJ, Champion RB, Sayegh SM. Sitting time and risk of cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. Am J Prev Med. 2019;57(3):408-16. doi: 10.1016/j.amepre.2019.04.01.
21. Zuo X, Dong Z, Zhang P, et al. “Effects of Cognitive Behavioral Therapy on Sleep Disturbances and Quality of Life Among Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial.” Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases (NMCD). 2020;30(10). PMID: 32807632
22. Han H, Wang Y, Li T, Feng C, Kaliszewski C, Su Y, et al. Sleep duration and risks of incident cardiovascular disease and mortality among people with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2023;46(1):101-10. doi: 10.2337/dc22-1127.
23. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB. Relation of Smoking With Total Mortality and Cardiovascular Events Among Patients With Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis and Systematic Review. Circulation. 2015 Nov 10;132(19):1795-804. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017926. Epub 2015 Aug 26. PMID: 26311724; PMCID: PMC4643392.
24. Hu Y, Zong G, Liu G, et al. “Smoking Cessation, Weight Change, Type 2 Diabetes, and Mortality.” N Engl J Med. 2018;379(7):623-634.
25. Ngan HY, Chong YY, Chien WT. Effects of mindfulness- and acceptance-based interventions on diabetes distress and glycaemic level in people with type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis. Diabet Med. 2021 Apr;38(4):e14525. doi: 10.1111/dme.14525. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33438251.
26. Evans M, Welsh Z, Seibold A. Reductions in HbA1c with Flash Glucose Monitoring Are Sustained for up to 24 Months: A Meta-Analysis of 75 Real-World Observational Studies. Diabetes Ther. 2022 Jun;13(6):1175-1185. doi: 10.1007/s13300-022-01253-9. Epub 2022 Apr 27. PMID: 35476279; PMCID: PMC9174370.
27. Aronson R, Brown RE, Chu L, Bajaj HS, Khandwala H, Abitbol A, Malakieh N, Goldenberg R. IMpact of flash glucose Monitoring in pEople with type 2 Diabetes Inadequately controlled with non-insulin Antihyperglycaemic ThErapy (IMMEDIATE): A randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2023 Apr;25(4):1024-1031. doi: 10.1111/dom.14949. Epub 2023 Jan 11. PMID: 36546594.
28. Martens T, Beck RW, Bailey R, Ruedy KJ, Calhoun P, Peters AL, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes treated with basal insulin: a randomized clinical trial. JAMA. 2021;325(22):2262–72. https:// doi. org/ 10. 1001/ jama. 2021. 7444.
29. Nielsen AB, Johansen ND, Modin D, et al. “High-Dose vs Standard-Dose Influenza Vaccine in Older Adults With Diabetes: A Secondary Analysis of the DANFLU-2 Randomized Clinical Trial.” JAMA Internal Medicine. Publicado em 12/01/2026
30. DeFronzo RA, Goodman AM (The Multicenter Metformin Study Group). Efficacy of Metformin in Patients With Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 1995;333(9):541-549.
31. Mannucci E, Gallo M, Giaccari A, et al. Effects of glucose-lowering agents on cardiovascular and renal outcomes in subjects with type 2 diabetes: An updated meta-analysis of randomized controlled trials with external adjudication of events. Diabetes Obes Metab. 2023; 25(2): 444-453. doi:10.1111/dom.14888
32. 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.
33. Bahardoust M, Mousavi S, Yariali M, Haghmoradi M, Hadaegh F, Khalili D, Delpisheh A. Effect of metformin (vs. placebo or sulfonylurea) on all-cause and cardiovascular mortality and incident cardiovascular events in patients with diabetes: an umbrella review of systematic reviews with meta-analysis. J Diabetes Metab Disord. 2023 Oct 11;23(1):27-38. doi: 10.1007/s40200-023-01309-y.
34. Wang H, Yang J, Chen X, Qiu F, Li J. Effects of Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitor Monotherapy on Weight Changes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: a Bayesian Network Meta-analysis. Clin Ther. 2019 Feb;41(2):322-334.e11. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.01.001. Epub 2019 Jan 30. PMID: 30711143.

35. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, Sarigianni M, Matthews DR, Tsapas A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2013 Aug 20;159(4):262-74. doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007. PMID: 24026259.
36. Zhang F, Tang L, Zhang Y, Lü Q, Tong N. Glucagon-like peptide-1 mimetics, optimal for Asian type 2 diabetes patients with and without overweight/obesity: meta-analysis of randomized controlled trials. Sci Rep. 2017 Nov 22;7(1):15997. doi: 10.1038/s41598-017-16018-9. PMID: 29167470; PMCID: PMC5700049.
37. Ren X, Hua H, Wu Y, Zhang W, Long X, Bai Y, Cheng N. Efficacy and safety of GLP-1 agonists in the treatment of T2DM: A systematic review and network meta-analysis. Sci Rep. 2025 Jul 6;15(1):24103. doi: 10.1038/s41598-025-09807-0. PMID: 40619508; PMCID: PMC12230154
38. Yao H, Zhang A, Li D, Wu Y, Wang CZ, Wan JY, Yuan CS. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2024 Jan 29;384:e076410. doi: 10.1136/bmj-2023-076410. PMID: 38286487; PMCID: PMC10823535.
39. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Oct 5;2011(10):CD006423. doi: 10.1002/14651858.CD006423.pub2. PMID: 21975753; PMCID: PMC6486297.
40. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Skene A; PROactive Study Group. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. Diabetes Care. 2004 Jul;27(7):1647-53. doi: 10.2337/diacare.27.7.1647. PMID: 15220241.
41. Wu D, Li L, Liu C. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2014 Jan;16(1):30-7. doi: 10.1111/dom.12174. Epub 2013 Jul 16. PMID: 23803146.
42. 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.
43. Kelly M, Saluja S, Ellis HL, Jamil S, Whyte MB, Heald A. A systematic review and meta-analysis of the relative benefit of dual versus single oral hypoglycaemic therapy following diagnosis with type 2 diabetes (T2D). Diabet Med. 2026 Jul;43(7):e70337. doi: 10.1111/dme.70337. Epub 2026 May 21.
44. 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.
45. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Igbal 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.
46. Cai X, Gao X, Yang W, Han X, Ji L. Efficacy and safety of initial combination therapy in treatment-naive type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Ther. 2018;9:1995-2014.
47. Gu J, Meng X, Guo Y, Wang L, Zheng H, Liu Y, Wu B, Wang D. 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. PMID: 27600499; PMCID: PMC5013324.
48. Xie Z, Hu J, Gu H, Li M, Chen J. Comparison of the efficacy and safety of 10 glucagon-like peptide-1 receptor agonists as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a systematic review. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Aug 28;14:1244432. doi: 10.3389/fendo.2023.1244432. PMID: 37701904; PMCID: PMC10493284.
49. 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.
50. 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.

51. 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.
52. Matthews DR, Paldánius 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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).
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Tang Y, Zhang L, Zeng Y, Wang X, Zhang M. Efficacy and safety of tirzepatide in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol. 2022;28(13):1016639. doi: 10.3389/fphar.2022.1016639.
61. Patel SM, Kang YM, Im K, Neuen BL, Anker SD, Bhatt DL, Butler J, Cherney DZI, Claggett BL, Fletcher RA, Herrington WG, Inzucchi SE, Jardine MJ, Mahaffey KW, McGuire DK, McMurray JJV, Neal B, Packer M, Perkovic V, Solomon SD, Staplin N, Vaduganathan M, Wanner C, Wheeler DC, Zannad F, Zhao Y, Heerspink HJL, Sabatine MS, Wiviott SD. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Major Adverse Cardiovascular Outcomes: A SMART-C Collaborative Meta-Analysis. Circulation. 2024 Jun 4;149(23):1789-1801. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069568. Epub 2024 Apr 7.
62. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. Lancet. 2022 Nov 19;400(10365):1788-1801. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02074-8. Epub 2022 Nov 6. PMID: 36351458; PMCID: PMC7613836.
63. Castellana M, Cignarelli A, Brescia F, Perrini S, Natalicchio A, Laviola L, Giorgino F. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists as add-on to SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. Sci Rep. 2019 Dec 18;9(1):19351. doi: 10.1038/s41598-019-55524-w. PMID: 31852920; PMCID: PMC6920368
64. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, Rosenstock J, Shimomura I, Viljoen A, Wadden TA, Lingvay I; STEP 2 Study Group. Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-

controlled, phase 3 trial. Lancet. 2021 Mar 13;397(10278):971-984. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33667417.

65. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double- blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2021;398(10295):143–55. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6.
66. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2022; 402(10402):613–626. doi: 10.1016/ S0140-6736(23)01292-8.
67. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827. Epub 2016 Jun 13. PMID: 27295427; PMCID: PMC4985288.
68. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27633186
69. McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL, Deanfield JE, Inzucchi SE, Pop-Busui R, Mann JFE, Emerson SS, Poulter NR, Engelmann MDM, Ripa MS, Hovingh GK, Brown-Frandsen K, Bain SC, Cavender MA, Gislum M, David JP, Buse JB; SOUL Study Group. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2025 May 29;392(20):2001-2012. doi: 10.1056/NEJMoa2501006. Epub 2025 Mar 29. PMID: 40162642.
70. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesmeyer JS, Riddle MC, Rydén L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanas F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogosova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised Placebo-controlled trial. Lancet. 2019 Jul 13;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3. Epub 2019 Jun 9. PMID: 31189511.
71. Nicholls SJ, Pavo I, Bhatt DL, Buse JB, Del Prato S, Kahn SE, Lincoff AM, McGuire DK, Miller D, Nauck MA, Nishiyama H, Nissen SE, Sattar N, Weerakkody G, Wiese RJ, Zinman B, Zoungas S, Basile J, Davies MJ, Giorgino F, Kellerer M, Ji L, Varkonyi T, Menon V, Broder JC, Herschtal A, D'Alessio D; SURPASS-CVOT Investigators. Cardiovascular Outcomes with Tirzepatide versus Dulaglutide in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2025 Dec 18;393(24):2409-2420. doi: 10.1056/NEJMoa2505928. PMID: 41406444.
72. Mantsiou C, Karagiannis T, Kakotrichi P, Malandris K, Avgerinos I, Liakos A, Tsapas A, Bekiari E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors as combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2020 Oct;22(10):1857-1868. doi: 10.1111/dom.14108. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32476254.
73. Simms-Williams N, Treves N, Yin H, Lu S, Yu O, Pradhan R, Renoux C, Suissa S, Azoulay L. Effect of combination treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on incidence of cardiovascular and serious renal events: population based cohort study. BMJ. 2024 Apr 25;385:e078242. doi: 10.1136/bmj-2023-078242. Erratum in: BMJ. 2024 May 16;385:q1094. doi: 10.1136/bmj.q1094. Erratum in: BMJ. 2024 Jun 5;385:q1237. doi: 10.1136/bmj.q1237. PMID: 38663919; PMCID: PMC11043905.
74. Marfella R, Prattichizzo F, Sardu C, Rambaldi PF, Fumagalli C, Marfella LV, La Grotta R, Frigé C, Pellegrini V, D'Andrea D, Cesaro A, Calabrò P, Pizzi C, Antonicelli R, Ceriello A, Mauro C, Paolisso G. GLP-1 receptor agonists-SGLT-2 inhibitors combination therapy and cardiovascular events after acute myocardial

infarction: an observational study in patients with type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol. 2024 Jan 6;23(1):10. doi: 10.1186/s12933-023-02118-6. PMID: 38184582; PMCID: PMC10771648.

75. Dave CV, Kim SC, Goldfine AB, Glynn RJ, Tong A, Patorno E. Risk of cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes after addition of SGLT2 inhibitors versus sulfonylureas to baseline GLP-1RA therapy. Circulation. 2021;143(8):770–9. doi: 10.1161/CIRCULATIO NAHA.120.047965.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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,
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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
85. 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.
86. 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.
87. Bertoluci MC, Silva Júnior WS, Valente F, Araujo LR, Lyra R, de Castro JJ, Raposo JF, Miranda PAC, Boguszewski CL, Hohl A, Duarte R, Salles JEN, Silva-Nunes J, Dores J, Melo M, de Sá JR, Neves JS, Moreira RO, Malachias MVB, Lamounier RN, Malerbi DA, Calliari LE, Cardoso LM, Carvalho MR, Ferreira HJ, Nortadas R, Trujilho FR, Leitão CB, Simões JAR, Dos Reis MIN, Melo P, Marcelino M, Carvalho D. 2023 UPDATE: Luso-Brazilian evidence-based guideline for the management of antidiabetic therapy in type 2 diabetes. Diabetol Metab Syndr. 2023 Jul 19;15(1):160. doi: 10.1186/s13098-023-01121-x. PMID: 37468901; PMCID: PMC10354939.

88. Huthmacher JA, Meier JJ, Nauck MA. Efficacy and safety of short- and long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists on a background of basal insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care. 2020;43(9):2303–12. doi: 10.2337/dc20-0498.
89. 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

Cite este artigo

Fernando Valente, Ruy Lyra, Luciano Albuquerque, Saulo Cavalcanti, Adriana Costa e Forti e Marcello Casaccia Bertoluci. Manejo do Diabetes Mellitus Tipo 2. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2025). DOI: 10.29327/5881296.2026-2 , ISBN: .

Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes
Fonte: https://diretriz.diabetes.org.br/manejo-do-diabetes-mellitus-tipo-2/