

## Resumo das recomendações

**Autores:** Ruy Lyra, Fernando Valente, Luciano Albuquerque, Saulo Cavalcanti, Marcos Tambascia, Wellington S. Silva Júnior e Marcello Casaccia Bertoluci

**Editor chefe:** Marcello Bertoluci

**Última revisão em:** 16/07/2025

**DOI:** [10.29327/5660187.2025-14](https://doi.org/10.29327/5660187.2025-14) | [Cite este artigo](#)

## Introdução

O tratamento do diabetes tipo 2 (DM2) evoluiu de uma visão focada no controle da glicemia para uma abordagem ampla, abrangendo proteção cardiorenal, controle da obesidade e intensificação oportuna do controle glicêmico, buscando reduzir complicações a longo prazo.

O controle glicêmico é essencial para a prevenção de complicações micro e macrovasculares relacionadas ao diabetes. Grandes ensaios clínicos randomizados (UKPDS, ADVANCE) mostraram a eficácia da redução sustentada da hemoglobina glicada (HbA1c) para abaixo de 7% em desfechos microvasculares, como retinopatia, doença renal e neuropatia <sup>1,2</sup>.

A redução de complicações macrovasculares, por sua vez, ocorre a longo prazo, e é mais evidente quando o controle glicêmico é iniciado mais precocemente, ainda no primeiro ano após o diagnóstico. 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 fatais e não fatais (AVC) <sup>3</sup>.

O prolongamento observacional do UKPDS (UKPDS 88) <sup>4</sup> mostrou que, quando a meta de HbA1c abaixo de 7% é atingida e mantida nos primeiros anos após o diagnóstico, há maior redução de incidência de IAM após 10 anos, comparada a pessoas que não atingiram a meta. Estes dados indicam a importância de se iniciar e manter precocemente o controle da glicemia, reforçando a necessidade de combater a inércia do tratamento.

O impacto de se atingir HbA1c abaixo de 7% ficou ainda mais evidente em um estudo de coorte com mais de 270 mil pessoas com DM2, que identificou a HbA1c fora do alvo como o principal preditor de risco de IAM e AVC dentre vários outros, que incluíam aumento de pressão arterial, LDL-colesterol, tabagismo e albuminúria <sup>5</sup>.

O *The Diabetes & Aging study*, que avaliou uma coorte de 34.737 pessoas recém-diagnosticadas com DM2, sugere que a meta de HbA1c abaixo de 6,5% pode ser benéfica, e principalmente reforça a importância da prontidão terapêutica no alcance de meta de HbA1c, uma vez que o risco de complicações micro e macrovasculares é cerca de 20% maior já no primeiro ano de HbA1c  $\geq$  6,5%, e a mortalidade é em torno de 30% maior com HbA1c  $\geq$  7% nesse mesmo período <sup>6</sup>.

As metas de HbA1c podem ser maiores conforme a idade, funcionalidade, cognição, expectativa de vida, risco de hipoglicemia e fragilidade, e são abordadas em outro capítulo (<https://diretriz.cpepessoas.net.br/metas-no-tratamento-do-diabetes/>). Os benefícios cardiovasculares (CV) e renais relacionados ao uso dos inibidores do SGLT2 (iSGLT2) e dos agonistas do receptor do GLP-1 (AR GLP-1) abriram uma nova frente de tratamento de pessoas com DM2 com alto risco cardiorrenal. Reduções de 10% em eventos CV com os iSGLT2 e de 14% com os AR GLP-1 são obtidas em indivíduos de alto risco. Estas se estendem a subgrupos com ou sem história de eventos CV prévios. Em face a estes benefícios, o uso destas duas classes (aqui chamadas de antidiabéticos de 1ª linha AD1) passa a ser preconizado para pessoas de alto ou muito alto risco CV com DM2, independentemente do nível de HbA1c <sup>7</sup>.

Outro ponto importante para o tratamento do DM2 é o foco no controle do peso corporal. A obesidade está associada a piores desfechos relacionados ao diabetes, à piora do controle glicêmico e à maior mortalidade. Por outro lado, a redução do peso corporal em pessoas com obesidade ou sobrepeso está associada à melhora do controle glicêmico, aumenta a chance de remissão do DM2 e reduz a incidência de complicações microvasculares. A redução do excesso de peso deve, portanto, ser um objetivo permanente em todas as fases do tratamento do DM2 <sup>8,9</sup>.

O presente capítulo é uma atualização do tratamento da hiperglicemia no indivíduo com DM2, trazendo o foco para o manejo da terapia antidiabética em pessoas sem doença cardiorrenal ou com doença aterosclerótica cardiovascular (DASCV). O manejo da terapia antidiabética em pessoas com insuficiência cardíaca e com doença renal é abordado em outros capítulos.

## ABORDAGEM INICIAL

## Avaliação do risco cardiovascular (CV)

**R1 - É RECOMENDADO que todos os adultos com DM2 sejam avaliados quanto ao seu risco cardiovascular, índice de massa corporal, HbA1c e função renal antes, de definir a estratégia de uso dos agentes antidiabéticos.**

### Classe I Nível C

Sumário de evidências:

- Este painel considera que a avaliação do risco cardiovascular (CV), através da categorização por fatores de risco é essencial para definir o tratamento antidiabético mais adequado (ver Tabela 1) e recomenda, com base em opinião de experts, a avaliação universal do risco CV para todos os adultos com diabetes.

TABELA 1 ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR NA DIABETES TIPO 2

CLASSE DE RISCO	IDADE (ANOS)	FATORES DE RISCO	DOENÇA SUBCLINICA OU LESÕES DE ÓRGÃO ALVO	EVENTOS CV
BAIXO INTERMEDIÁRIO	H < 50 M < 56	Sem fatores de risco	Não há ou não se conhece	Sem eventos CV

<p>ALTO</p>	<p>1-2 dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Duração do DM2 &gt; 10 anos</li> <li>• Síndrome Metabólica</li> <li>• Hipertensão arterial</li> <li>• Sistêmica</li> <li>• Tabagismo atual</li> <li>• LDLc &gt; 190mg/dL</li> <li>• História familiar de DAC prematura*</li> </ul>	<p>Qualquer das seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TFG 30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup></li> <li>• Albuminúria 30-300 mg/g + TFG &gt; 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup></li> <li>• Retinopatia não-proliferativa</li> <li>• NAC precoce</li> <li>• CAC &gt; 10 Agatston</li> <li>• Placa na carótida &gt; 1,5mm</li> <li>• Angio TC de coronárias com placa definida</li> <li>• Estenose arterial &lt; 50%</li> <li>• Índice Tornozelo-Braquial &lt; 0,9</li> <li>• Aneurisma de Aorta Abdominal</li> <li>• NTproBNP &gt; 125pg/mL ou BNP &gt; 35mg/dLLp(a) &gt; 50mg/dL ou &gt; 125nmol/L</li> </ul>	<p>Sem eventos CV</p>
-------------	---	--	-----------------------

<p>MUITO ALTO</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 ou mais fatores de risco</li> <li>• Hipercolesterolemia Familiar</li> </ul>	<p>Qualquer das seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Albuminúria &gt;300 mg/g TFG &lt;30 ml/min/1.73m<sup>2</sup></li> <li>• Albuminúria 30-300 mg/g + TFG &lt;45ml/min/1.73m<sup>2</sup></li> <li>• Retinopatia proliferativa</li> <li>• NAC grave</li> <li>• Estenose arterial &gt;50% em qualquer território arterial</li> </ul>	<p>Qualquer das seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome coronariana aguda - IAM</li> <li>• Doença Coronariana Crônica - Angina Estável</li> <li>• Acidente Vascular Encefálico Isquêmico</li> <li>• Ataque isquêmico transitório</li> <li>• Doença arterial obstrutiva periférica</li> <li>• Amputação</li> <li>• Revascularização arterial.</li> </ul>
-------------------	--	--	--

- O grupo *Emerging Risk Factors Collaboration* realizou uma metanálise de dados individuais de 102 estudos prospectivos envolvendo pessoas com DM2 sem DCV. <sup>10</sup> As regressões foram ajustadas para idade, sexo, tabagismo, pressão arterial sistólica e índice de massa corporal (IMC) para calcular taxas de risco (HR) para DCV. A análise incluiu dados de 698.782 pessoas. Os HRs ajustados nos indivíduos com diabetes foram: 2,00 (IC 95% 1,83 a 2,19) para doença coronariana; 2,27 (IC 95% 1,95 a 2,65) para AVC isquêmico; 1,56 (IC 95% 1,19 a 2,05) para AVC hemorrágico; 1,84 (IC 95% 1,59 a 2,13) para AVC não classificado e 1,73 (IC 95% 1,51 a 1,98) para a combinação de outras mortes CV. No geral, o DM2 conferiu um risco excessivo duplicado para uma ampla gama de doenças vasculares, independentemente de outros fatores de risco.

### Abordagem não farmacológica

**R2 - Abordagens não farmacológicas, como a intervenção nutricional com foco no controle do peso, dieta saudável, atividade física, diminuição do tempo sentado, melhora da duração do sono, cessação do tabagismo, controle do estresse e utilização do CGM (monitoração contínua da glicemia) (quando disponível) SÃO RECOMENDADAS em todas as categorias de risco, durante todo o tratamento do DM2, para melhora do controle glicêmico.**

### **Classe I | Nível B**

Sumário de evidências:

- Medidas de estilo de vida devem ser recomendadas universalmente como base para o tratamento do diabetes.

### **Controle do peso**

- O estudo *DIRECT*<sup>8,9</sup> foi um ensaio clínico aberto, conduzido em unidades de atenção primária no Reino Unido, que randomizou pessoas com sobrepeso e obesidade que haviam sido recentemente diagnosticadas com DM2 para um programa estruturado de controle ponderal (grupo intervenção, n = 157) ou para o tratamento padrão (n = 149), de acordo com as diretrizes do Reino Unido. A intervenção incluiu a retirada de medicamentos antidiabéticos, reposição total da dieta (dieta com fórmula de 825-853 kcal/dia por 12 semanas a 20 semanas) e reintrodução alimentar por etapas (2 semanas a 8 semanas), seguida de suporte estruturado para manutenção da perda de peso. O principal desfecho foi a perda de peso de pelo menos 15 kg com remissão do DM2, definido como HbA1c < 6,5% 12 meses e 24 meses após a retirada dos agentes antidiabéticos. Aos 24 meses, 11% dos pacientes no grupo de intervenção e 2% no grupo de controle alcançaram perda de peso de pelo menos 15 kg (OR 7,49; IC 95% 2,05 a 7,32, p = 0,0023). A remissão do DM2 foi observada em 36% no grupo de intervenção e em 3% no grupo controle (OR 25,82; IC 95% 8,25 a 80,84, p < 0,0001). Na análise *post hoc*, entre os indivíduos que mantiveram pelo menos 10 kg de perda de peso, 64% alcançaram remissão.

### **Atividade Física**

- Uma metanálise de ensaios clínicos randomizados <sup>11</sup> 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 com intervenção dietética foi associada à redução na HbA1c de -0,58% (IC 95% -0,74% a -0,43%) em comparação com o controle.

### Duração do sono

- 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. <sup>12</sup> Durante um acompanhamento médio de 12 anos, ocorreram 2.570 casos novos de DCV, com 598 mortes. Em comparação com dormir sete horas diárias, os HRs ajustados multivariáveis para  $\leq 5$  e  $\geq 10$  horas/dia 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 doença arterial coronariana, 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) para doença arterial periférica, 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.

### Tempo sentado

- Uma metanálise <sup>13</sup> 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,  $P < 0,001$ ). Após ajuste para atividade física os resultados persistiram significativos. A redução do tempo sentado é recomendada em diretrizes de saúde pública.

## CGM

- Em uma meta-análise <sup>14</sup> 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 metarregressão 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.
- Em um ECR multicêntrico <sup>15</sup> 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).
- O estudo IMMEDIATE <sup>15,16</sup> foi um ECR multicêntrico, aberto, com duração de 16 semanas, para examinar a eficácia e a satisfação do paciente 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 mais CGM cego (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,  $P < 0,01$ ).

## TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

As classes e os agentes antidiabéticos 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 cardiovascular (CV), o IMC, a HbA1c e a taxa de filtração glomerular. Adicionalmente, devem ser considerados aspectos como eficácia, risco de hipoglicemia, tolerabilidade, custo, potenciais efeitos adversos e a preferência do paciente.

A **figura 1** mostra a estratégia de tratamento proposta pela SBD em 2025. A lista dos agentes disponíveis no Brasil esta relacionada no apêndice 1. Os agentes são classificados em AD, AD1 e TBI (ver nota importante 1)

### NOTA IMPORTANTE 1: DEFINIÇÃO DE AD1, AD e TBI

**AD1:** Fármacos com comprovado benefício cardiorrenal:

- Inibidores do SGLT2
- Agonistas do Receptor do GLP-1

**AD:** Fármacos redutores de glicemia com segurança cardiovascular comprovada:

- Gliclazida e Glimepirida
- Pioglitazona
- Inibidores da DPP-4

**TBI:** Terapia baseada em insulina:

- Insulinoterapia basal
- Insulinoterapia rápida
- Coformulação de insulina basal/GLP-1

Figura 1a. Manejo da terapia antidiabética em pessoas com DM2 .Versão **SIMPLIFICADA**

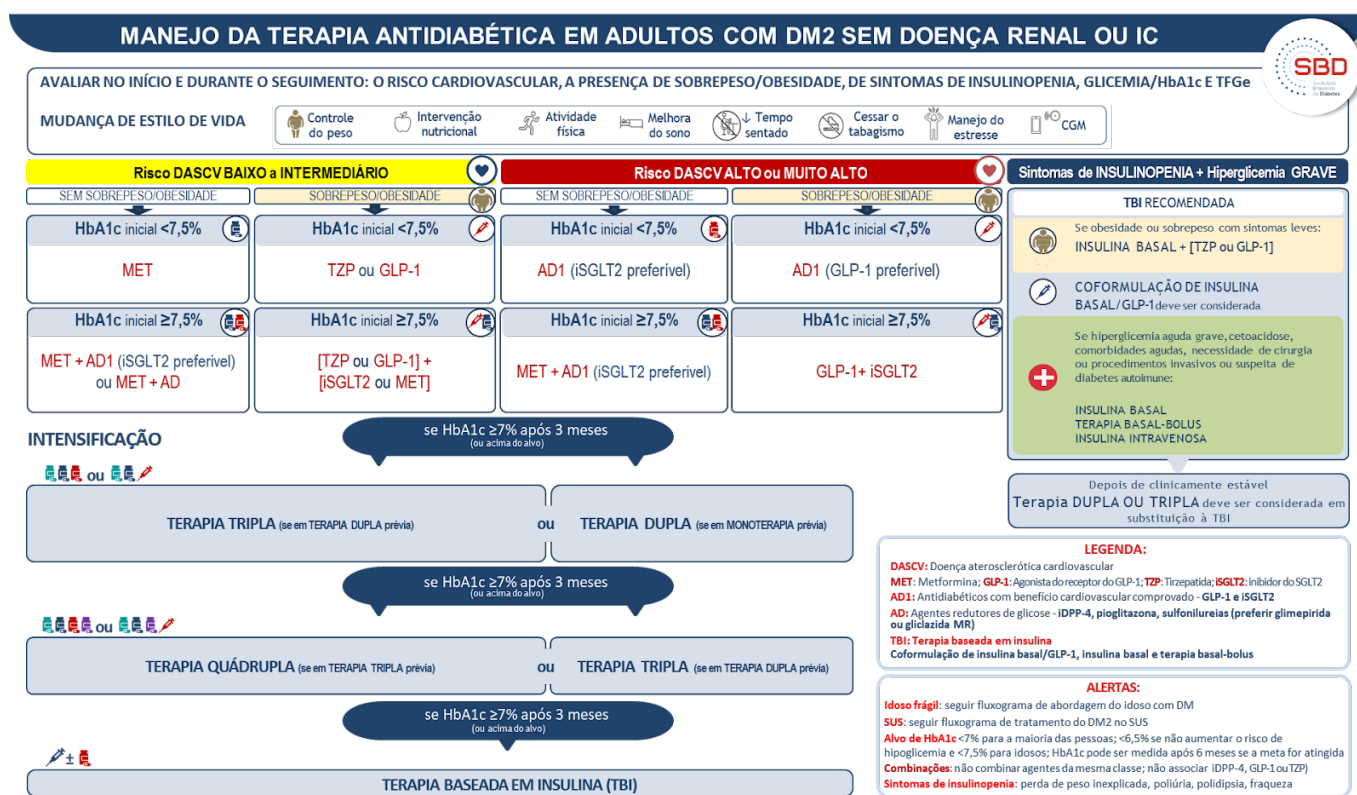


Figura 1b. Manejo da terapia antidiabética em pessoas com DM2 .Versão **COMPLETA**

## MANEJO DA TERAPIA ANTIDIABÉTICA EM ADULTOS COM DM2 SEM DOENÇA RENAL OU IC



AVALIAR NO INÍCIO E DURANTE O SEGUIMENTO: O RISCO CARDIOVASCULAR, A PRESENÇA DE SOBREPESO/OBESIDADE, DE SINTOMAS DE INSULINOPENIA, GLICEMIA/HbA1c E TFGe

MUDANÇA DE ESTILO DE VIDA

- Controle do peso
- Intervenção nutricional
- Atividade física
- Melhora do sono
- Tempo sentado
- Cessar o tabagismo
- Manejo do estresse
- CGM

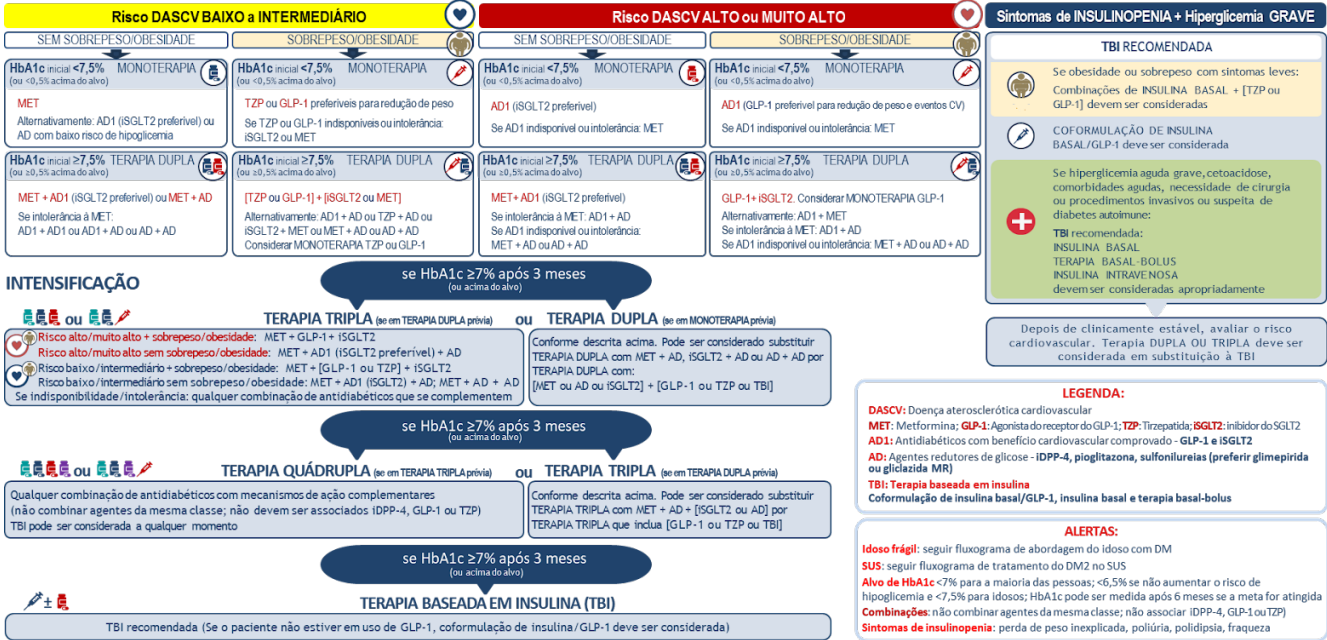


TABELA 2. CARACTERÍSTICAS DOS ANTIDIABÉTICOS POR CLASSE

	EFICÁCIA	HIPOGLICEMIA	ALTERAÇÃO NO PESO	INJETÁVEL	CUSTO	EFEITOS ADVERSOS*
METFORMINA	Alta	Não	Neutra	Não	Baixo/Sus	Comuns
ISGLT2	Média	Não	Redução	Não	Medio/Sus	Esporádicos
AR GLP-1	Alta	Não	Redução	Sim	Alto	Muito Comuns
Semaglutida Oral	Alta	Não	Redução	Não	Alto	Muito Comuns
TZP	Alta	Não	Redução	Sim	Alto	Muito comuns

IDPP-4	Média	Não	Neutra	Não	Médio	Muito raros
PIO	Alta	Não	Ganho	Não	Médio	Esporádicos
SU	Alta	Sim	Ganho	Não	Baixo	Comuns
INSULINA*	Alta	Sim	Ganho	Sim	Baixo	Muito Comuns

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

### TRATAMENTO INICIAL

RISCO BAIXO OU INTERMEDIÁRIO SEM SOBREPESO OU OBESIDADE COM HbA1c < 7,5%

**R3 - Em adultos com DM2 e risco cardiovascular baixo ou intermediário, sem tratamento prévio, sem evidência de doença cardiorrenal, obesidade ou sobrepeso, e com HbA1c < 7,5% (ou < 0,5% acima do alvo), a METFORMINA É RECOMENDADA em monoterapia, como primeira escolha para melhora do controle glicêmico.**

#### Classe I | Nível B

Sumário de evidências:

- A metformina é altamente eficaz na redução da hiperglicemia, bem tolerada, barata e segura, 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.
- A eficácia da metformina na redução dos eventos relacionados ao diabetes foi demonstrada no ensaio clínico UKDPS 34.<sup>17</sup> 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.

## NOTA IMPORTANTE 2: 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 m<sup>2</sup>. A metformina deve ser interrompida se a TFGe estiver abaixo de 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> devido ao maior risco de acidose láctica.
- 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 dessa medicação.

RISCO BAIXO OU INTERMEDIÁRIO SEM SOBREPESO OU OBESIDADE COM HbA1c < 7,5%

**R4 - Alternativamente à metformina, quando esta não for tolerada, DEVE SER CONSIDERADO a monoterapia com um AD1, (preferentemente um inibidor do SGLT2) ou um AD (com baixo risco de hipoglicemia), para melhora do controle glicêmico.**

**Classe IIa** **Nível A**

Sumário de evidências:

Inibidores SGLT2 em monoterapia:

- Os inibidores de SGLT2 foram amplamente avaliados em monoterapia em pacientes com DM2, mas a maioria dos estudos randomizados e meta-análises inclui predominantemente pacientes com sobrepeso ou obesidade. No entanto, 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 pacientes sem sobrepeso ou obesidade sejam limitadas.
- Meta-análises de ensaios clínicos randomizados, como as de Wang et al.<sup>18</sup> e Vasilakou et al.<sup>19</sup>, incluíram pacientes com uma ampla faixa de IMC, avaliando a eficácia e segurança dos SGLT2 inibidores 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 identificado aumento de risco de cetoacidose ou outros eventos adversos graves em subgrupos de pacientes com IMC normal.
- A meta-análise de Palmer et al.<sup>20</sup> reforça que os benefícios cardiovasculares e renais dos SGLT2 inibidores são observados em diferentes perfis de risco, mas não detalha especificamente os resultados em pacientes sem sobrepeso/obesidade.
- Os estudos incluídos nessas revisões sistemáticas geralmente não estratificam os desfechos primários por IMC, mas os resultados globais sugerem que a resposta glicêmica e o perfil de segurança são mantidos em pacientes com IMC mais baixo.

#### Agonistas do GLP-1 em monoterapia:

- Diversos estudos avaliaram o uso de agonistas do receptor do GLP-1 em pacientes com DM2 sem sobrepeso ou obesidade, embora a maior parte da literatura foque em populações com excesso de peso.
- Uma meta-análise específica de Zhang et al.<sup>21</sup> avaliou a eficácia dos AR GLP-1 em pacientes asiáticos com DM2, estratificando os resultados conforme o índice de massa corporal (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.
- Outra revisão sistemática e meta-análise em rede avaliou a eficácia e segurança dos AR GLP-1 no DM2, destacando que, para indivíduos com peso normal, a semaglutida e

a liraglutida são opções eficazes para controle glicêmico. O estudo sugere que **a liraglutida pode ser preferida em pacientes sem sobrepeso** devido ao menor risco de hipoglicemia em comparação à semaglutida.<sup>22</sup> No entanto, a maioria dos ensaios clínicos incluídos nessas análises não foi desenhada exclusivamente para pacientes com IMC <25 kg/m<sup>2</sup>, mas sim incluiu subgrupos ou análises estratificadas por IMC.

- Revisões sistemáticas e meta-análises mais amplas, como as de Yao et al. e Shyangdan et al., 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 pacientes sem sobrepeso ou obesidade.<sup>23</sup> Os dados disponíveis sugerem que o benefício glicêmico dos GLP-1 RAs é mantido independentemente do IMC, embora o impacto na perda ponderal seja naturalmente menor em indivíduos eutróficos.
- Há evidência de que a monoterapia com agonistas do GLP-1 seja eficaz para o controle glicêmico em pacientes com DM2 sem sobrepeso ou obesidade, especialmente em populações asiáticas, com perfil de segurança semelhante ao observado em pacientes com sobrepeso/obesidade.<sup>25</sup>

#### Pioglitazona em monoterapia

- Há poucos estudos que avaliaram especificamente a monoterapia com pioglitazona em pacientes com diabetes tipo 2 sem sobrepeso ou obesidade. A maioria dos dados disponíveis deriva de populações mistas, nas quais subgrupos não obesos podem estar presentes, mas não são analisados separadamente. As evidências para seu uso como monoterapia são limitadas em pacientes 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.<sup>25</sup>

#### Inibidores da DPP-4 em monoterapia

- Os inibidores da DPP-4 foram pouco avaliados como monoterapia no DM2. A metanálise de Wu et al.<sup>26</sup> teve como objetivo avaliar eficácia e segurança do uso de inibidores da DPP-4 e metformina tanto em monoterapia como em combinação em pacientes 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 i DPP-4 são seguros e efetivos em controlar a glicemia com menor risco de efeitos adversos como monoterapia e segurança cardiovascular em pacientes com DM2. Podem ser alternativa para pacientes que não toleram a metformina.

- Em outra metanálise de ensaios clínicos randomizados, Liu et al <sup>26</sup> compararam iDPP-4 com placebo, metformina and sulfonilureias + metformina. Vinte e três ECRs foram incluídos. 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.

RISCO BAIXO OU INTERMEDIÁRIO SEM SOBREPESO OU OBESIDADE COM HbA1c  $\geq 7,5\%$

**R5 - Em adultos com DM2 e risco CV baixo ou intermediário, sem doença cardiorenal, sem sobrepeso ou obesidade, com HbA1c  $\geq 7,5\%$  (ou  $\geq 0,5\%$  acima do alvo), É RECOMENDADA a TERAPIA DUPLA inicial, com a metformina associada a um AD1 (preferentemente iSGLT2), ou um AD para melhora do controle glicêmico.**

**Classe I Nível A**

Sumário de evidências:

- 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 cardiovasculares a longo prazo ( UKPDS 88).<sup>4</sup>
- A eficácia na redução da glicemia de diferentes combinações de terapia dupla comparada à monoterapia foi avaliada em uma metanálise de pacientes com DM2 virgens de tratamento.<sup>27</sup> 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.

### 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.<sup>29</sup> Os pacientes vinham usando pelo menos 1.500 mg de metformina por dia. O desfecho primário foi a alteração da HbA1c em relação ao basal na semana 24. A diferença média 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 pacientes que receberam empagliflozina 10 mg e três que receberam 25 mg apresentaram hipoglicemia (glicemia < 70 mg/dl), nenhum caso necessitando ajuda. Em relação à infecção urinária, as frequências no grupo placebo, empagliflozina 10 mg e 25 mg foram, respectivamente, 4,9%, 5,1% e 5,6%. Nenhum caso de sepse urinária foi relatado. Infecção genital ocorreu em 0%, 3,7% e 4,7%, respectivamente atribuídas a placebo e empagliflozina, 10 mg e 25 mg. Eventos adversos sérios foram semelhantes entre os três grupos, sendo 3,4%, 3,2% e 2,3%, respectivamente nos grupos placebo e empagliflozina 10 mg e 25 mg. O risco de cetoacidose não foi mencionado neste estudo.
- Em um estudo clínico randomizado duplo-cego fase 3 de 24 semanas, posteriormente estendido para 102 semanas, o uso da dapagliflozina foi testado em diversas doses vs. placebo em pacientes em uso de metformina 1.500 mg/dia.<sup>30</sup> Um total de 546 pacientes foram incluídos e 63,5% completaram 78 semanas. A redução média da HbA1c foi de -0.48% (p = 0.0008), -0.58% (p < 0.0001), e -0.78% (p < 0.0001) para dapagliflozina 2,5, 5 e 10 mg, respectivamente. Houve redução de peso de -1.10 a -1.74 kg após 102 semanas. Eventos hipoglicêmicos foram raros e não severos. Infecção genital foi reportada em 11,7% a 14,6% nos pacientes usando dapagliflozina e 5,1% no grupo placebo. A infecção urinária foi reportada em 8,0% a 13,3% nos pacientes usando dapagliflozina e em 8,0% no grupo placebo.

### Metformina e AR GLP-1

- Meta-análises como a de Gu et al. e Xie et al.<sup>31,32</sup> 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. Esses estudos enfatizam que a maior parte dos dados deriva de populações com IMC elevado, e os benefícios de perda ponderal são menos relevantes em pacientes sem sobrepeso. Ainda assim, a eficácia glicêmica da combinação é consistente independentemente do IMC, embora o impacto na redução de peso seja atenuado em indivíduos eutróficos.

### 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%.<sup>27</sup> 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)<sup>33</sup>, EXAMINE (alogliptina)<sup>34</sup> e CARMELINA (linagliptina).<sup>35</sup> Apesar de o estudo VERIFY<sup>36</sup> não ter sido dimensionado para avaliar segurança CV, a vildagliptina não mostrou aumento de risco cardiovascular. No estudo SAVOR TIMI 53 (saxagliptina),<sup>37</sup> 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 (glimpirida vs. linagliptina)<sup>38</sup>, TOSCA.IT (glimpirida vs. pioglitazona)<sup>39</sup> e ADVANCE (gliclazida MR).<sup>40</sup> 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.<sup>40</sup>
- As SU estão sabidamente 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, com 710 braços de tratamento e 121.914 pacientes, foi avaliado o impacto de diversos anti-hiperglicemiantes na HbA1c e no risco de hipoglicemia. Os resultados mostraram maior incidência de hipoglicemia para as SU em relação às demais medicações, por outro lado, o risco relativo de hipoglicemia entre as SU foi menor para a gliclazida.<sup>41</sup>
  - 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).<sup>42</sup>
  - 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 3: HIPOGLICEMIA e SULFONILUREIAS

- 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 pacientes com DCV no ensaio *PROactive*<sup>43</sup>, 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, infarto do miocárdio 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, infarto do miocárdio 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.

RISCO BAIXO OU INTERMEDIÁRIO COM SOBREPESO OU OBESIDADE E  $HbA1c < 7,5\%$

**R6 - Em adultos com DM2, risco baixo ou intermediário, com sobrepeso ou obesidade e (ou  $<0,5\%$  acima do alvo), DEVE SER CONSIDERADO o tratamento inicial em monoterapia, tanto com um fármaco redutor de peso (AR GLP-1 ou um coagonista do receptor GLP-1/GIP) para redução da glicemia e do peso.**

**Classe IIa Nível A**

**R7 - Alternativamente ao AR-GLP-1 ou o agonista GLP-1/GIP, quando estes não forem acessíveis ou tolerados, a monoterapia com um iSGLT2 ou Metformina DEVE SER CONSIDERADA, para controle da glicemia.**

**Classe IIa Nível A**

Sumário de evidências (R6 e R7):

Semaglutida

- O programa STEP, especialmente o STEP 2, demonstrou que a semaglutida 2,4 mg semanal, em pessoas com DM2 e IMC, pelo menos  $27\text{kg/m}^2$ , 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  $HbA1c \leq 6,5\%$ . 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%).<sup>43</sup>

## Tirzepatida

- O estudo *SURPASS* <sup>45</sup> foi um ensaio de fase 3, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, de 40 semanas para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da monoterapia coagonista do receptor GIP/GLP-1, tirzepatida em adultos com obesidade (IMC médio 31,9 kg/m<sup>2</sup>) 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* <sup>46</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 redução de peso  $\geq 5\%$ . 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  $\geq 5\%$  (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 ( $< 5\%$ ).

## iSGLT2

- Diversos estudos randomizados controlados e revisões sistemáticas avaliaram os inibidores do co-transportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) em monoterapia para o controle glicêmico em pacientes com DM 2.
- Uma revisão sistemática com meta-análise <sup>47</sup> com 11.232 pacientes DM2 em 45 estudos comparando com placebo e 13 estudos com comparador ativo ( $n=5.175$ ), Vasilakou et al., demonstrou que os iSGLT2 em monoterapia promovem reduções médias da HbA1c em relação ao placebo de -0,66% (IC -0,73% a -0,58%). Em relação à redução do peso, comparado com outros agentes, foi pequena, mas significativa: redução de - 1,8kg (95 IC -3,50kg a -0,11kg) e a pressão arterial sistólica: -4,45mmHg (IC95% -5,73mmHg a -3,18mmHg). Houve, entretanto, uma tendência a maiores taxas de infecção urinária com a dapagliflozina comparada ao placebo.
- Estudos de vida real e revisões sistemáticas confirmam a eficácia glicêmica dos ISGLT2 em monoterapia, inclusive em subgrupos com doença cardiovascular estabelecida, com manutenção do efeito ao longo de 12 meses e perfil de segurança favorável, exceto pelo aumento do risco de infecções genitais. <sup>48</sup>

RISCO BAIXO OU INTERMEDIÁRIO COM SOBREPESO OU OBESIDADE E HbA1c  $\geq 7,5\%$

**R8 - Em adultos com DM2, com risco baixo ou intermediário, com sobrepeso ou obesidade e HbA1c  $\geq 7,5\%$  (ou  $\geq 0,5\%$  acima do alvo), DEVE SER CONSIDERADO a**

**terapia dupla inicial com um fármaco redutor de peso (AR GLP-1 ou tirzepatida), associado à metformina ou a um iSGLT2 para melhorar o controle glicêmico e reduzir o peso.**

### **Classe IIa** **Nível A**

**R9 - Alternativamente, em adultos com DM2, com risco baixo ou intermediário, com sobrepeso ou obesidade e HbA1c  $\geq 7,5\%$ , PODE SER CONSIDERADA a terapia dupla com qualquer outra combinação de fármacos que não sejam da mesma classe, para reduzir glicemia.**

### **Classe IIb** **Nível B**

Sumário de evidências: (R8 e R9)

Associação AR GLP-1 e Metformina

Metformina e Liraglutida

- A eficácia da associação AR GLP-1 (liraglutida) com metformina na redução da HbA1c foi avaliada em uma metanálise de nove ensaios clínicos randomizados em indivíduos adultos com DM2, comparados com o uso de metformina em monoterapia por pelo menos 12 semanas.<sup>50</sup> A diferença média ponderada da HbA1c em relação ao pré-tratamento (metformina isoladamente) quando a liraglutida 1,8 mg foi utilizada foi de -0,36% IC95% (-0,57% a -0,14%)  $p < 0,001$ . Na mesma metanálise, cinco estudos relataram dados relativos a eventos adversos (EAs). Os EAs mais comuns foram de origem gastrointestinal, incluindo náusea, diarreia, vômitos, dispepsia, redução do apetite e constipação. Quando usada em adição à metformina, a liraglutida aumentou significativamente o risco de sintomas gastrointestinais (RR 1,59, IC 95% 1,15 a 2,19,  $p = 0,005$ ) comparado ao controle. A associação de metformina e liraglutida não aumentou o risco de hipoglicemia (RR 0,33, IC 95% 0,08 a 1,44,  $p = 0,140$ ), o que ocorreu com 2,97% dos pacientes usando a associação.

Metformina e Semaglutida

- O estudo *STEP 2*<sup>51</sup> foi um ensaio clínico de fase 3, duplo-cego, randomizado, que avaliou a eficácia e a segurança da semaglutida de uso subcutâneo, uma vez por semana, em doses de até 2,4 mg vs. placebo, para controle de peso em adultos com DM2 e sobrepeso ou obesidade. O ensaio clínico incluiu adultos com IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> e HbA1c entre 7-10% que foram diagnosticados com DM2 por pelo menos 180 dias antes da triagem. Os pacientes foram estratificados pela medicação de base para redução da glicemia e HbA1c (91% a 94% estavam usando metformina) e alocados aleatoriamente (1:1:1) para semaglutida 2,4 mg (n=404), semaglutida 1,0 mg (n=403) ou placebo, além de uma intervenção no estilo de vida. O acompanhamento foi de 68 semanas. Os desfechos coprimários foram a alteração percentual no peso corporal e a obtenção de redução de peso de pelo menos 5%, avaliados pela intenção de tratar. Um total de 1.210 pacientes foram randomizados e incluídos na análise de intenção de tratar. A redução da média da HbA1C em relação ao basal com a semaglutida 1,0mg -1,5% e com semaglutida 2,4mg foi de -1,6% após 68 semanas. Em relação ao percentual de indivíduos com perda de peso acima de 10% na semana 68 em relação ao basal foi: semaglutida 1mg 28,7% e semaglutida 2,4mg: 45,6%. A média de perda de peso na semana 68 em relação ao basal com semaglutida 1mg e 2,4mg foi respectivamente: -6,7% e -9,4%.

### Metformina e Tirzepatida

- Uma revisão sistemática com metanálise<sup>52</sup> 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<sup>2</sup> 98%). Glicemia de jejum (média - 21,5 mg/dL, IC 95% - 34,44 a - 8,56), peso corporal (média - 7,99 kg, IC 95% - 11,36 a - 4,62, I<sup>2</sup> 99%), pressão arterial e 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, I<sup>2</sup> 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.
- A meta-análise de Mantsiou et al.<sup>53</sup> 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 meta-análise<sup>54</sup>, que incluiu quatro ensaios clínicos randomizados, mostrando que 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%.

RISCO ALTO OU MUITO ALTO SEM SOBREPESO OU OBESIDADE COM HbA1c < 7,5%

**R10 - Em adultos com DM2, com risco alto ou muito alto, sem sobrepeso ou obesidade, com HbA1c <7,5% É RECOMENDADO iniciar um AD1 (preferivelmente um iSGLT2) em monoterapia para redução de eventos cardiovasculares e melhora do controle glicêmico.**

**Classe I Nível A**

**R11 - Em adultos com DM2, com risco alto ou muito alto, sem sobrepeso ou obesidade e com HbA1c ≥7,5% (ou ≥0,5% acima do alvo) É RECOMENDADO um AD1 (preferível iSGLT2), associado à metformina, para redução de eventos cardiovasculares e melhora do controle glicêmico.**

**Classe I Nível A**

Sumário de evidências: (R10 e R11)

iSGLT2

- Os iSGLT2 reduzem eventos cardiovasculares (MACE), morte cardiovascular e internação por insuficiência cardíaca em pacientes com DM2 de alto e muito alto risco. A metanálise de McGuire *et al*<sup>55</sup> incluiu 6 ensaios clínicos randomizados e controlados de iSGLT2 contra placebo, em pacientes com DM2 de alto e muito alto risco CV, com e sem doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida, para avaliar o desfecho

primário CV composto 3P-MACE (infarto 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 cardiovasculares em 10% (HR 0,90, IC95% 0,85 a 0,95), morte cardiovascular 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 <sup>54</sup> 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.
- Esses dados sustentam o ISGLT2 como opção para uso em monoterapia.
- Não há subanálises publicadas nesses estudos que estratifiquem os resultados cardiovasculares especificamente para o subgrupo com IMC  $<25$  kg/m<sup>2</sup>. No entanto a preferência da SBD recai sobre o ISGLT2 pelo menor custo, simplicidade, uma vez que a perda de peso não é obrigatória neste grupo com peso normal.

## GLP-1 RA

- Os AR GLP-1 demonstraram benefício cardiovascular em pacientes com DM2, principalmente na redução de eventos cardiovasculares maiores (MACE), mortalidade cardiovascular e mortalidade total, conforme evidenciado em grandes ensaios clínicos randomizados e meta-análises.<sup>56,57</sup> No entanto, a maioria dos estudos de desfechos cardiovasculares com AR GLP-1 RA incluiu predominantemente pacientes com sobrepeso ou obesidade (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>). Análises de subgrupo mostram que o benefício cardiovascular dos GLP-1 RA se estende a pacientes com e sem doença cardiovascular estabelecida, mas não detalham o impacto conforme a faixa de IMC

abaixo de 25 kg/m<sup>2</sup>, e não há evidências de que o efeito protetor cardiovascular dos GLP-1 RA dependa do grau de perda de peso, sugerindo que os mecanismos possam ir além da redução de peso.

- Os principais ensaios clínicos com desfechos cardiovasculares em DM2, como o LEADER <sup>58</sup> (liraglutida), o SUSTAIN-6 <sup>59</sup> (semaglutida) e o REWIND <sup>60</sup> (dulaglutida), recrutaram populações com média de IMC entre 30 e 33 kg/m<sup>2</sup>. Não há subanálises desses estudos publicadas que estratifiquem o benefício cardiovascular por IMC, especificamente para pacientes com IMC <25 kg/m<sup>2</sup>.
- Portanto, embora haja forte evidência de benefício cardiovascular dos GLP-1 RA em pacientes com DM2, não há dados robustos com esse benefício especificamente em pacientes com IMC <25 kg/m<sup>2</sup>, pois essa população foi pouco representada nos ensaios clínicos. A extrapolação do benefício para esse subgrupo é plausível, mas também deve ser avaliada se há necessidade, nesses casos, de perda adicional de peso considerando pacientes com IMC normal.

RISCO ALTO OU MUITO ALTO COM SOBREPESO OU OBESIDADE E HbA1c < 7,5%

**R12 - Em adultos com DM2, com risco alto ou muito alto (incluindo DASCV estabelecida), com sobrepeso ou obesidade e HbA1c < 7,5% (ou <0,5% acima do alvo) É RECOMENDADO iniciar o tratamento um AD1 com efeito redutor no peso (preferível AR GLP-1) em monoterapia, para redução de eventos cardiovasculares, do peso e melhora do controle glicêmico.**

**Classe I | Nível A**

**R13 - Alternativamente, se os AR GLP-1 estiverem indisponíveis ou não forem bem tolerados, DEVE SER CONSIDERADO um ISGLT2 para redução do risco cardiovascular e melhora do controle glicêmico.**

**Classe IIa | Nível A**

Sumário de evidências: (R12 e R13)

- Metanálises de grandes ensaios clínicos mostram que tanto iSGLT2 quanto AR GLP-1

(liraglutida, semaglutida e dulaglutida), quando adicionados à metformina, reduzem significativamente o risco de eventos cardiovasculares maiores, mortalidade cardiovascular (liraglutida), hospitalização por insuficiência cardíaca e progressão de doença renal (liraglutida, semaglutida e dulaglutida), em comparação com placebo ou outros antidiabéticos, sendo que a maioria dos participantes desses estudos estava em uso de metformina.<sup>61</sup>

- Importante colocar que na maioria dos estudos CVOTs que mostraram benefícios cardiovasculares, tanto com os iSGLT2 como com os AR GLP-1, a metformina esteve presente como terapia de base entre 60-80% dos casos.<sup>62</sup>
- Uma revisão guarda-chuva 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.<sup>63</sup>

PACIENTES COM RISCO ALTO OU MUITO ALTO COM SOBREPESO OU OBESIDADE COM HbA1c  $\geq 7,5\%$

**R14 - Em adultos com DM2, com risco alto ou muito alto, com sobrepeso ou obesidade e HbA1c  $\geq 7,5\%$  (ou  $\geq 0,5\%$  acima do alvo) É RECOMENDADO inicialmente um AD1 (preferível AR GLP-1) em terapia dupla com metformina para redução de eventos cardiovasculares, redução de peso e glicemia.**

**Classe I Nível A**

Sumário de evidências:

AR GLP-1

- O uso de AR GLP-1 reduz eventos cardiovasculares (3P-MACE), morte cardiovascular e

morte por todas as causas em pacientes DM2 com alto ou muito risco CV. Numa metanálise <sup>57</sup> 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. Esses dados apoiam fortemente a recomendações atuais para priorizar o uso de AR GLP-1 em pacientes com alto risco de DCV.

- A meta-análise mais recente com GLP-1 em pacientes com DM2, teve 10 trials, incluindo os estudos SOUL e o nFLOW (semaglutida oral e SC) (n=71.351) o qual mostrou redução da incidência de eventos cardiovasculares (MACE) em 14% (HR 0.86 [95% CI 0.81, 0.90]); Hospitalização por Insuficiência Cardíaca (IC) em 14% (HR 0.86 [0.79, 0.93]; I2 = 2.1%), desfecho renal composto em 17% (HR 0.83 [0.75, 0.92]; I2 = 20.4%) e morte por todas as causas em 12% (HR 0.88 [0.82, 0.93]; I2 = 17.5%). Não foi observado redução de morte cardiovascular nesta metanálise, um efeito que parece ter ocorrido apenas no estudo LEADER com a liraglutida.
- No estudo LEADER <sup>58</sup>, 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 <sup>59</sup> 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 REWIND <sup>60</sup>, 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.
- O estudo SOUL <sup>64</sup> 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%; incidência, 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 incidência 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 smenor risco de eventos cardiovasculares.
- De forma geral, a magnitude da redução da HbA1c nos CVOTs com os agonistas de GLP-1 variou de **0,27% a 1,0% em relação ao placebo**, com impacto favorável sobre o risco de MACE, especialmente AVC não fatal, e sem aumento de hospitalizações por insuficiência cardíaca.
- Nos ensaios clinicos randomizados que avaliaram desfechos cardiovasculares com AR GLP-1, mais de 60-80% dos pacientes estavam em uso de metformina.

- Esses dados apoiam as recomendações atuais para priorizar o uso de AR GLP-1 em pacientes com alto risco de DCV.

#### **NOTA IMPORTANTE 4: BENEFÍCIO CARDIOVASCULAR DOS AR GLP-1**

- O benefício cardiovascular dos agonistas do GLP-1 no DM2 inclui basicamente redução de eventos CV e hospitalização por IC, (morte cardiovascular só foi confirmada no LEADER (com a liraglutida) e pressupõe o uso das doses plenas obtidas nos ensaios clínicos correspondentes em pessoas com DM2, a saber: semaglutida [SC  $\geq 1,0$ mg (SUSTAIN-6) ou OR 14mg (SOUL)] ou dulaglutida 1,5mg (REWIND), liraglutida  $\geq 1,8$ mg (LEADER). Caso essas doses não sejam atingidas, o benefício CV não está comprovado, e outra opção para reduzir risco CV (iSGLT2) deve ser considerada.

RISCO ALTO OU MUITO ALTO COM SOBREPESO OU OBESIDADE COM  $HbA1c \geq 7,5\%$

**R15 - Em adultos com DM2, com risco alto ou muito alto, com sobrepeso ou obesidade e  $HbA1c \geq 7,5\%$  (ou  $\geq 0,5\%$  acima do alvo) DEVE SER CONSIDERADO inicialmente associar um AR GLP-1 e um iSGLT2, para potencial efeito aditivo na redução de eventos cardiovasculares além da redução de glicemia.**

**Classe IIa** **Nível B**

Sumário de evidências:

- Até o momento, não há ensaios clínicos randomizados desenhados especificamente para avaliar o impacto da combinação sobre desfechos cardiovasculares duros da combinação iSGLT2 e AR GLP-1, porém há várias evidências de análises de subgrupos, meta-análises e estudos observacionais, que sugerem fortemente a existência de efeito aditivo das duas classes, sem aumento relevante de eventos adversos.
- 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.<sup>65</sup>

- Outro estudo observacional com DM2 e pós IAM (infarto agudo do miocárdio) a combinação foi associada a uma menor incidência de novos eventos cardiovasculares maiores em comparação ao uso isolado de iSGLT2 ou AR GLP-1.<sup>65</sup>
- Em um terceiro grande estudo observacional de mundo real<sup>67</sup>, 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.
- Numa análise exploratória do estudo *AMPLITUDE-O*<sup>68</sup>, os efeitos do AR GLP-1 efpeglenatida nos desfechos de MACE, MACE expandido, desfecho composto renal, MACE ou resultado de morte e hospitalizações por insuficiência cardíaca (hHF), bem como eventos adversos, foram independentes do uso concomitante de iSGLT2.

#### PACIENTES SINTOMÁTICOS, INDEPENDENTEMENTE DO RISCO

**R16 - Em adultos com DM2 ainda sem tratamento, e com sinais e sintomas de insulopenia (poliúria, polidipsia, perda de peso), a terapia à base de insulina (TBI), independentemente do risco, É RECOMENDADA para melhora do controle glicêmico e estabilização do quadro metabólico.**

**Classe I** **Nível C**

**R17 - Após resolução da fase sintomática do DM2, com o paciente clinicamente estável, e com o risco cardiovascular avaliado, tanto a terapia dupla, como a tripla PODEM SER CONSIDERADAS em substituição à Terapia Baseada em Insulina (TBI).**

**Classe IIb** **Nível C**

Sumário de evidências: (R16, R17)

- 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. [69,70](#)

**INTENSIFICAÇÃO**

SE HBA1C ACIMA DA META COM TERAPIA DUPLA

**R18 - Em adultos assintomáticos com DM2, em terapia dupla, com sobrepeso ou obesidade, nos quais a HbA1c persiste acima de 7,0%, após 3 meses de tratamento, a TERAPIA TRIPLA DEVE SER CONSIDERADA para melhora do controle glicêmico.**

**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* [72](#) 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 <sup>73</sup> foi um ensaio de 28 semanas, multicêntrico, duplo-cego envolvendo pessoas com DM2 que estavam em monoterapia com metformina. Os pacientes (n=695) foram randomizados para receber exenatida + dapagliflozina, exenatida + placebo ou dapagliflozina + placebo. Na semana 28, a redução na HbA1c foi de -2,0% (IC 95% -2,2 a -1,8) no grupo exenatida+dapagliflozina, -1,6% (-1,8 a -1,4) no grupo da exenatida e -1,4% (-1,6 a -1,2) no grupo dapagliflozina. A combinação de exenatida e dapagliflozina reduziu significativamente a HbA1c em comparação com exenatida isolada (-0,4%; IC 95% -0,6 a -0,1,  $p = 0,003$ ) ou dapagliflozina isolada (-0,6%; IC 95% -0,8 a -0,3,  $p < 0,001$ ), e foi bem tolerada.
- A combinação de empagliflozina e linagliptina foi examinada como terapia de segunda linha em indivíduos com DM2 inadequadamente controlados (HbA1c basal 7,9%-8,0%) com metformina em um estudo clínico duplo-cego randomizado. <sup>74</sup> 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 <sup>75</sup>, 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).<sup>76</sup> Nas 24 semanas, a incidência de quaisquer eventos adversos foi semelhante entre os grupos de terapia tripla e dupla, bem como entre os grupos de adição concomitante e sequencial. As infecções do trato urinário foram mais comuns nos grupos sequenciais do que nos grupos concomitantes; infecções genitais foram relatadas apenas com adição sequencial de dapagliflozina à saxagliptina + metformina. A hipoglicemia ocorreu em < 2,0% dos pacientes em todos os grupos.
- Uma metanálise comparou a eficácia da adição de um terceiro antidiabético em pacientes com DM2 não adequadamente controlados (HbA1c > 7%) por terapia dupla com metformina e uma sulfonilureia.<sup>77</sup> Foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados com pelo menos 24 semanas de duração. Um total de 18 estudos envolvendo 4.535 participantes, com duração média de 31 semanas, foram incluídos. Em comparação com o placebo, as classes de drogas não diferiram em relação ao efeito na HbA1c, com reduções variando de -0,70% (IC 95% -1,33% a -0,08%) a -1,08% (IC 95% -1,41% a -0,77%). O ganho de peso foi observado com insulina (2,84 kg; IC 95% 1,76 a 3,90 kg) e com tiazolidinedionas (4,25 kg; IC 95% 2,76 a 5,66 kg), enquanto a perda de peso foi observada com AR GLP-1 (-1,63 kg; IC 95% -2,71 a -0,60 kg). A insulina causou duas vezes mais episódios hipoglicêmicos graves.

TABELA 3. COMBINAÇÕES TRIPLAS RECOMENDADAS E QUE PODEM SER CONSIDERADAS

	RISCO BAIXO OU INTERMEDIÁRIO	RISCO ALTO OU MUITO ALTO
SEM SOBREPESO OU OBESIDADE	<b>MET+AD1 (preferível ISGLT2)+AD*</b> MET+AD1+AD1 MET+AD+AD AD1+AD1+AD AD+AD+AD TBI	<b>MET+AD1 (preferível ISGLT2)+AD*</b> MET+AD1+AD1 MET+AD+AD AD1+AD1+AD AD+AD+AD TBI
COM SOBREPESO OU OBESIDADE	<b>MET+AD1 (preferível GLP-1)+AD1*</b> MET+TZP+AD MET+TZP+ISGLT2 MET+AD1+AD1 MET+AD+AD AD1+AD1+AD TZP+ISGLT2+AD AD+AD+AD Coformulação Insulina/GLP-1	<b>MET+AD1 (preferível GLP-1)+AD1*</b> MET+AD1+AD MET+AD+AD AD1+AD1+AD AD+AD+AD Coformulação Insulina/GLP-1

**Legendas: \* Esquema Recomendado MET: Metformina; AD1 (AR GLP-1 ou ISGLT2), AD: (Pioglitazona, inibidores da DPP-4 ou Sulfonilureias (Gliclazida ou Glimepirida)); \* Esquema Recomendado**

**(As opções que não estão destacadas podem ser consideradas, desde que não utilizem agentes com mecanismos semelhantes ex. AR GLP-1 com IDPP-4).**

HBA1C ACIMA DA META EM TERAPIA TRIPLA:

**R19 - Em adultos assintomáticos com DM2, de risco CV alto ou muito alto, com sobrepeso ou obesidade, nos quais a HbA1c está acima da meta 7%, após 3 meses de terapia tripla, a TERAPIA QUADRÚPLA, DEVE SER CONSIDERADA para melhora do controle glicêmico.**

**Classe IIa | Nível B**

Sumário de evidências:

- 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.<sup>78</sup> O objetivo era abordar a eficácia e segurança da adição de empagliflozina ou insulina glargina como um quarto agente em pacientes 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  $1,5 \pm 1,2\%$  ( $p < 0,001$ ) no grupo da empagliflozina e  $1,1 \pm 1,8\%$  ( $p < 0,001$ ) 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 pacientes: três (2,1%) no grupo da empagliflozina e seis (4,8%) no grupo da insulina. Os eventos hipoglicêmicos foram os efeitos adversos mais comuns em ambos os grupos, e significativamente maiores (25,4% vs. 10,6%,  $p = 0,001$ ) nos grupos de insulina. Portanto, a terapia quádrupla com metformina, uma sulfonilureia, um iDPP-4 e iSGLT2 pode ser considerada eficaz e segura para o tratamento do DM2.

- Um estudo aberto, prospectivo, de 52 semanas<sup>79</sup> foi realizado para comparar a eficácia e a segurança da adição de empagliflozina 25 mg ou dapagliflozina 10 mg como parte de um regime de terapia quádrupla para pacientes já em uso de metformina, glimepirida e 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.

#### HbA1c ACIMA DA META, EM TERAPIA QUADRÚPLA

**R20 - Em adultos com DM2, com a HbA1c acima de 7%, após 3 meses de terapia quádrupla, a TERAPIA BASEADA EM INSULINA DEVE SER CONSIDERADA, para melhora o controle glicêmico.**

**Classe IIa** **Nível A**

Sumário de evidências:

- Uma metanálise<sup>80</sup> 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 pacientes que receberam insulina (RR 1,90; IC 95% 1,44 a 2,51). O tratamento sem insulina foi associado a uma proporção maior de reações adversas relacionadas à medicação (54,7% vs. 45,3%,  $p = 0,044$ ).

- Em comparação com os agentes orais, a terapia com insulina precocemente em pacientes com DM2 recém-diagnosticada está associada a impacto favorável na recuperação e manutenção da função das células  $\beta$  pancreáticas, bem como à remissão glicêmica prolongada. Um estudo clínico multicêntrico randomizado <sup>81</sup> 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  $\beta$  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  $\beta$  pancreáticas, avaliada pelo HOMA $\beta$  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. <sup>81</sup>

- A SBD recomenda o uso de terapia baseada em insulina em pacientes com DM2 com sintomas de hiperglicemia. Esta recomendação é baseada principalmente na fisiopatologia do DM2, na plausibilidade e na experiência clínica, já referida em diretrizes anteriores.<sup>69,70</sup>

## NOTA IMPORTANTE 6: CONSIDERAÇÕES SOBRE TERAPIA BASEADA EM INSULINA

- O uso de insulina no DM2 está recomendado preferencialmente em pacientes sintomáticos, nas situações clínicas agudas e durante internação hospitalar. O seu uso poderá ser revisto após o tratamento agudo inicial, podendo ser substituído por uma terapia dupla ou tripla.
- Uma metanálise de ensaios clínicos randomizados 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 ( $\Delta$  -0,6 %, IC 95% - 1 a - 0,2,  $P = 0,007$ ), glicemia plasmática em jejum ( $\Delta$  - 12,6 mg/dl, IC 95% - 21,6 a - 5,4,  $P = 0,007$ ) e peso corporal ( $\Delta$  - 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.<sup>82</sup>
- 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 mais liraglutida uma vez ao dia ( $n = 292$ ) ou para continuar a terapia com GLP-1 RA e antidiabéticos orais na dose pré-

teste (n = 146).<sup>83</sup> Em 26 semanas, reduções superiores de HbA1c foram alcançadas com a combinação fixa de insulina degludeca/liraglutida (diferença de tratamento estimada -0,94%; p < 0,001).

## TERAPIA BASEADA EM INSULINA EM PACIENTES COM SOBREPESO OU OBESIDADE

**R21 - Em adultos com DM2 com obesidade ou sobrepeso, que necessitam terapia baseada em insulina, a coformulação de proporção fixa de insulina/AR GLP-1 DEVE SER CONSIDERADA para melhorar o controle da glicose, 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 insulina de coformulação 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%).<sup>84</sup>
- 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)/o peso corporal

diminuiu com a coformulação e aumentou com o basal/bolus (Dif 23,6 kg, IC 95% 24,2 a 22,9). 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.<sup>85</sup>

- Uma metanálise de ensaios clínicos randomizados<sup>46</sup> 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 ( $\Delta -0,6\%$ , IC 95% - 1 a - 0,2,  $P = 0,007$ ), glicemia plasmática em jejum ( $\Delta -12,6$  mg/dl, IC 95% - 21,6 a - 5,4,  $P = 0,007$ ) e peso corporal ( $\Delta -1,4$  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.<sup>86</sup>

## Tabela de recomendações

TABELA DE RECOMENDAÇÕES: DM2 ADULTOS SEM COMPLICAÇÕES RENAIS OU IC		Classe	Nível
<b>Avaliação do Risco Cardiovascular</b>			
R1	É RECOMENDADO que todos os adultos com DM2 sejam avaliados quanto ao seu risco cardiovascular, índice de massa corporal, HbA1c e função renal antes, de definir a estratégia de uso dos agentes antidiabéticos.	I	C
<b>Medidas não-Farmacológicas</b>			
R2	Abordagens não farmacológicas, como a intervenção nutricional com foco no controle do peso, dieta saudável, atividade física, diminuição do tempo sentado, melhora da duração do sono, cessação do tabagismo, controle do estresse e utilização do CGM (monitoração contínua da glicemia) (quando disponível) SÃO RECOMENDADAS em todas as categorias de risco, durante todo o tratamento do DM2, para melhora do controle glicêmico.	I	B
<b>TERAPIA INICIAL</b>			
<b>RISCO BAIXO OU INTERMEDIÁRIO</b>			
<b>Sem obesidade ou sobrepeso</b>			
R3	Em adultos com DM2 e risco cardiovascular baixo ou intermediário, sem tratamento prévio, sem evidência de doença cardiorenal, obesidade ou sobrepeso, e com HbA1c $< 7,5\%$ (ou $< 0,5\%$ acima do alvo), a METFORMINA É RECOMENDADA em monoterapia, como primeira escolha para melhora do controle glicêmico.	I	B
R4	Alternativamente à metformina, quando esta não for tolerada, DEVE SER CONSIDERADO a monoterapia com um AD1, (preferentemente um inibidor do SGLT2) ou um AD (com baixo risco de hipoglicemia), para melhora do controle glicêmico.	IIa	A
R5	Em adultos com DM2 e risco CV baixo ou intermediário, sem doença cardiorenal, sem sobrepeso ou obesidade, com HbA1c $\geq 7,5\%$ (ou $\geq 0,5\%$ acima do alvo), É RECOMENDADA a TERAPIA DUPLA inicial, com a metformina associada a um AD1 (preferentemente iSGLT2), ou um AD para melhora do controle glicêmico.	I	A

Com obesidade ou sobrepeso		
R6	Em adultos com DM2, risco baixo ou intermediário, com sobrepeso ou obesidade e (ou <0,5% acima do alvo), DEVE SER CONSIDERADO o tratamento inicial em monoterapia, tanto com um fármaco redutor de peso (AR GLP-1 ou um coagonista do receptor GLP-1/GIP) para redução da glicemia e do peso.	IIa A
R7	Alternativamente ao AR-GLP-1 ou o agonista GLP-1/GIP, quando estes não forem acessíveis ou tolerados, a monoterapia com um iSGLT2 ou Metformina DEVE SER CONSIDERADA, para controle da glicemia.	IIa A
R8	Em adultos com DM2, com risco baixo ou intermediário, com sobrepeso ou obesidade e HbA1c $\geq 7,5\%$ (ou $\geq 0,5\%$ acima do alvo), DEVE SER CONSIDERADO a terapia dupla inicial com um fármaco redutor de peso (AR GLP-1 ou tirzepatida), associado à metformina ou a um iSGLT2 para melhorar o controle glicêmico e reduzir o peso.	IIa A
R9	Alternativamente, em adultos com DM2, com risco baixo ou intermediário, com sobrepeso ou obesidade e HbA1c $\geq 7,5\%$ , PODE SER CONSIDERADA a terapia dupla com qualquer outra combinação de fármacos que não sejam da mesma classe, para reduzir glicemia.	IIb B
RISCO ALTO OU MUITO ALTO		
Sem obesidade ou sobrepeso		
R10	Em adultos com DM2, com risco alto ou muito alto, sem sobrepeso ou obesidade, com HbA1c <7,5% É RECOMENDADO iniciar um AD1 (preferivelmente um iSGLT2) em monoterapia para redução de eventos cardiovasculares e melhora do controle glicêmico.	I A
R11	Em adultos com DM2, com risco alto ou muito alto, sem sobrepeso ou obesidade e com HbA1c $\geq 7,5\%$ (ou $\geq 0,5\%$ acima do alvo) É RECOMENDADO um AD1 (preferível iSGLT2), associado à metformina, para redução de eventos cardiovasculares e melhora do controle glicêmico.	I A
Com obesidade ou sobrepeso		
R12	Em adultos com DM2, com risco alto ou muito alto (incluindo DASCV estabelecida), com sobrepeso ou obesidade e HbA1c < 7,5% (ou <0,5% acima do alvo) É RECOMENDADO iniciar o tratamento um AD1 com efeito redutor no peso (preferível AR GLP-1) em monoterapia, para redução de eventos cardiovasculares, do peso e melhora do controle glicêmico.	I A
R13	Alternativamente, se os AR GLP-1 estiverem indisponíveis ou não forem bem tolerados, DEVE SER CONSIDERADO um iSGLT2 para redução do risco cardiovascular e melhora do controle glicêmico.	IIa A
R14	Em adultos com DM2, com alto ou muito alto, com sobrepeso ou obesidade e HbA1c $\geq 7,5\%$ (ou $\geq 0,5\%$ acima do alvo) É RECOMENDADO inicialmente um AD1 (preferível AR GLP-1) em terapia dupla com metformina para redução de eventos cardiovasculares, redução de peso e glicemia.	I A
R15	Em adultos com DM2, com risco alto ou muito alto, com sobrepeso ou obesidade e HbA1c $\geq 7,5\%$ (ou $\geq 0,5\%$ acima do alvo) DEVE SER CONSIDERADO inicialmente associar um AR GLP-1 e um iSGLT2, para potencial efeito aditivo na redução de eventos cardiovasculares além da redução de glicemia.	IIa B
Pacientes sintomáticos: tratamento inicial (independentemente do risco CV)		
R16	Em adultos com DM2 ainda sem tratamento, e com sinais e sintomas de insulinopenia (poliúria, polidipsia, perda de peso), a terapia à base de insulina (TBI), independentemente do risco, É RECOMENDADA para melhora do controle glicêmico e estabilização do quadro metabólico.	I C
R17	Após resolução da fase sintomática do DM2, com o paciente clinicamente estável, e com o risco cardiovascular avaliado, tanto a terapia dupla, como a tripla PODEM SER CONSIDERADAS em substituição à Terapia Baseada em Insulina (TBI).	IIb C
INTENSIFICAÇÃO		
Se em Terapia Dupla, com HbA1c > 7% (Qualquer risco)		
R18	Em adultos assintomáticos com DM2, em terapia dupla, com sobrepeso ou obesidade, nos quais a HbA1c persiste acima de 7,0%, após 3 meses de tratamento, a TERAPIA TRIPLA DEVE SER CONSIDERADA para melhora do controle glicêmico.	IIa A
Se em Terapia Tripla, com HbA1c > 7% (Qualquer risco)		
R19	Em adultos assintomáticos com DM2, de risco CV alto ou muito alto, com sobrepeso ou obesidade, nos quais a HbA1c está acima da meta 7%, após 3 meses de terapia tripla, a TERAPIA QUADRÚPLA, DEVE SER CONSIDERADA para melhora do controle glicêmico.	IIa B
Se em Terapia Quádrupla, com HbA1c > 7% (Qualquer risco)		
R20	Em adultos com DM2, com a HbA1c acima de 7%, após 3 meses de terapia quádrupla, a TERAPIA BASEADA EM INSULINA DEVE SER CONSIDERADA, para melhora o controle glicêmico.	IIa A
Escolha da Terapia baseada em insulina		
R21	Em adultos com DM2 com obesidade ou sobrepeso, que necessitam terapia baseada em insulina, a coformulação de proporção fixa de insulina/AR GLP-1 DEVE SER CONSIDERADA para melhorar o controle da glicose, minimizando o ganho de peso.	IIa B

## SUPLEMENTO 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 m<sup>2</sup>. Evitar o uso quando TFG < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

**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 láctica (rara)

**CONTRAINDICAÇÕES:**

- Hipersensibilidade à metformina
- Cetoacidose diabética
- Doença renal com TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Lactação

**OBSERVAÇÕES:**

- Acidose láctica 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 m<sup>2</sup>, 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 m<sup>2</sup>
- Canagliflozina: não iniciar se TFG < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Empagliflozina: não iniciar se TFG < 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

**AGENTES, APRESENTAÇÕES E POSOLOGIAS:**

- Liraglutida 6 mg/mL - 0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 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 1,34 mg/mL - 0,25 mg, 0,5 mg ou 1 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 m<sup>2</sup>

**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 m<sup>2</sup>
- Insuficiência hepática
- Sinais de deficiência grave de insulina
- Infecções graves
- Gestação

**INIBIDORES DA DPP-IV**

**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 50mg

Metformina XR 500/1000mg + Sitagliptina 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 + iSGLT2**

Metformina XR 1000 + Dapagliflozina 10mg XIGDUO XR

**iSGLT2 e iDPP-4**

Empagliflozina 10 ou 25mg + Linagliptina GLYXAMBI

Dapagliflozina 10mg + Saxagliptina QTERN

## 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, Gudbjörnsdóttir 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. 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.
  8. 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.
  9. 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.
  10. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Emerging Risk Factors Collaboration, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22.
  11. 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.
  12. 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.
  13. 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.
  14. 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.

15. 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.
16. 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>.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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, Rodríguez-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.
21. 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.

22. 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
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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
28. Cai X, Gao X, Yang W, Han X, Ji L. Efficacy and safety of initial combination therapy in treatment-naïve type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Ther.* 2018;9:1995-2014.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
  32. 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.
  33. 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.
  34. 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.
  35. 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.
  36. Matthews DR, Paldanius 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.
  37. 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.
  38. 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.
  39. 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.
  40. 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).

41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2015 Jan;75(1):33-59. doi: 10.1007/s40265-014-0337-y. PMID: 25488697.
49. Cesaro A, Acerbo V, Vetrano E, Signore G, Scherillo G, Rotolo FP, De Michele G,

- Scialla F, Raucci G, Panico D, Gragnano F, Moscarella E, Galiero R, Caturano A, Ruggiero R, Sasso FC, Calabrò P. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients with Diabetes and Coronary Artery Disease: Translating the Benefits of the Molecular Mechanisms of Gliflozins into Clinical Practice. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 30;24(9):8099. doi: 10.3390/ijms24098099. PMID: 37175805; PMCID: PMC10179032.
50. Gu J, Meng X, Guo Y, Wang L, Zheng H, Liu Y, et al. The efficacy and safety of liraglutide added to metformin in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2016 Sep 7;6:32714. doi: 10.1038/srep32714.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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
55. 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.
56. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:776-85.
57. 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
58. 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.
  59. 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
  60. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesenmeyer 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, Lanans 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.
  61. Zhou Y, Geng Z, Wang X, Huang Y, Shen L, Wang Y. Meta-analysis on the efficacy and safety of SGLT2 inhibitors and incretin based agents combination therapy vs. SGLT2i alone or add-on to metformin in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020 Feb;36(2):e3223. doi: 10.1002/dmrr.3223. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31642583.
  62. Nanna MG, Kolkailah AA, Page C, Peterson ED, Navar AM. Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Glucagon like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients With Diabetes and Cardiovascular Disease in Community Practice. *JAMA Cardiol.* 2023;8(1):89-95. doi:10.1001/jamacardio.2022.3839
  63. 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.
64. McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL, Deanfield JE, Inzucchi SE, Pop-Busui R, Mann JFE, Emerson SS, Poulter NR, Engelman 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.
  65. 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.
  66. 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.
  67. Dave CV, Kim SC, Goldfine AB, Glynn RJ, Tong A, Paterno 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/CIRCULATIONAHA.120.047965.
  68. Lam CSP, Ramasundarahettige C, Branch KRH, Sattar N, Rosenstock J, Pratley R, et al. Efglenatide and clinical outcomes with and without concomitant sodium-glucose cotransporter-2 inhibition use in type 2 diabetes: exploratory analysis of the AMPLITUDE-O trial. *Circulation*. 2022;145(8):565-74. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057934.
  69. 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.
  70. 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, Trujillo 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.
71. Lee MMY, Sattar N, Pop-Busui R, Deanfield J, Emerson SS, Inzucchi SE, Mann JFE, Marx N, Mulvagh SL, Poulter NR, Badve SV, Pratley RE, Perkovic V, Buse JB, McGuire DK; SOUL Trial Investigators. Cardiovascular and Kidney Outcomes and Mortality With Long-Acting Injectable and Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists in Individuals With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Diabetes Care*. 2025 May 1;48(5):846-859. doi: 10.2337/dc25-0241. PMID: 40156846.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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,
76. 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.
77. 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
  78. 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.
  79. 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.
  80. 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
  81. 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.
  82. 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.
  83. 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
  84. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Scappaticcio L, Longo M, Esposito K, et al. Free and fixed-ratio combinations of basal insulin and GLP-1 receptor agonists versus basal insulin intensification in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(9):2309-13. doi: 10.1111/dom.13343.
  85. Billings LK, Doshi A, Gouet D, Oviedo A, Rodbard HW, Tentolouris N, et al. Efficacy and safety of IDegLira versus basal-bolus insulin therapy in patients with type 2

- diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin: the DUAL VII randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2018;41(5):1009-16. doi: 10.2337/dc17-1114.
86. 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.
87. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardio - vascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006;368:29-36.

Cite este artigo

Ruy Lyra, Fernando Valente, Luciano Albuquerque, Saulo Cavalcanti, Marcos Tambascia, Wellington S. Silva Júnior e Marcello Casaccia Bertoluci. Manejo da Terapia Antidiabética no DM2. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2025). DOI: [10.29327/5660187.2025-14](https://doi.org/10.29327/5660187.2025-14), ISBN: 978-65-5941-367-6.