

Resumo das recomendações

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

Última revisão em: 12/09/2024

DOI: [10.29327/5412848.2024-7](https://doi.org/10.29327/5412848.2024-7) | [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 cardiorrenal, 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.^{1,2} 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).⁴ O prolongamento observacional do UKPDS (UKPDS 88) 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 pacientes 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.

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 pacientes 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 pacientes de alto risco com DM2, independentemente do nível de HbA1c.^{16 17 53}

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 obesas ou com sobrepeso está associada à melhora do controle glicêmico, aumenta a chance de remissão do DM2 e reduz a incidência de complicações microvasculares.^{6,7} A redução do excesso de peso deve, portanto, ser um objetivo permanente em todas as fases do tratamento do DM2.

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

Recomendações

RECOMENDAÇÕES SOBRE A ABORDAGEM INICIAL NÃO FARMACOLÓGICA DOS PACIENTES COM DM2

R1. É RECOMENDADO que todos os adultos com DM2 sejam avaliados quanto ao risco CV antes de definir a estratégia de uso dos agentes antidiabéticos.

Classe I Nível C

Sumário de evidências:

- A avaliação do risco CV é essencial para definir o tratamento antidiabético mais

adequado (Tabela 1). O risco de eventos CV em 10 anos na população com diabetes tipo 2 é, em média, duas vezes maior em comparação com a população da mesma idade sem diabetes.⁸ No entanto, o risco individual varia com a idade, sexo, número de fatores de risco, a função renal, presença de DCV subclínica e história de eventos CV prévios, incluindo IAM, AVC ou qualquer revascularização.⁹⁻¹¹ Este painel recomenda, com base em opinião de *experts*, a avaliação universal do risco CV para todos os adultos com diabetes.

Tabela 1. Avaliação do risco CV em pessoas com DM2

RISCO	CONDIÇÃO CLÍNICA
BAIXO - INTERMEDIÁRIO	Homens (< 50 anos de idade) ou mulheres (< 56 anos de idade), com < 10 anos de diagnóstico de DM2, sem fatores de risco, sem biomarcadores de alto risco, sem doença CV subclínica conhecida, sem doença microvascular conhecida e sem história de eventos CV.

ALTO

1 A 2 FATORES DE RISCO:

- Homens > 50 anos
- Mulher > 56 anos
- Diagnóstico de DM2 > 10 anos
- Síndrome metabólica
- Hipertensão arterial
- Tabagismo
- LDL > 190 mg/dL
- História familiar de DAC prematura

BIOMARCADORES DE ALTO RISCO:

- NT proBNP > 125 pg/ml ou BNP > 35 pg/ml
- TnT-US > p99

PRESENÇA DE DAC SUBCLÍNICA OU LESÃO DE ÓRGÃO ALVO:

- TFG 30-59 ml/min/1,73 m²
- Albuminúria 30-300 mg/g
- Retinopatia não proliferativa
- Neuropatia autonômica CV inicial
- Escore de cálcio coronário > 10 Agatston
- Placa de carótida > 1,5 mm
- Placa coronária com estenose arterial até 50%
- Índice tornozelo-braquial < 0,9
- Aneurisma de aorta abdominal

<p>MUITO ALTO</p>	<p>FATORES DE RISCO:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Presença de 3 ou mais dos fatores de risco acima citados ■ Hipercolesterolemia familiar confirmada 	<p>DOENÇA CV CLÍNICA/SUBCLÍNICA OU LESÃO GRAVE DE ÓRGÃO ALVO:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ TFG < 30 ml/min/1,73 m² ■ Albuminúria > 300 mg/g ■ TFG < 45 ml/min/1,73 m² com albuminúria > 30-300 mg/g ■ Retinopatia proliferativa ■ Neuropatia autonômica CV avançada ■ Estenose arterial > 50% ■ Síndrome coronariana aguda/ IAM ■ Doença coronariana crônica ■ AVC isquêmico ■ Ataque isquêmico transitório ■ Revascularização arterial ■ DAOP (doença arterial obstrutiva periférica) ■ Amputação
--------------------------	---	---

Fonte: Diretriz Luso-Brasileira de manejo da terapia antidiabética no diabetes tipo 2.

- O grupo *Emerging Risk Factors Collaboration* realizou uma metanálise de dados individuais de 102 estudos prospectivos envolvendo pessoas com DM2 sem doença CV

(DCV)⁸. 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.

Figura 1 Manejo da terapia antidiabética em pessoas com DM2 sem complicações cardiorenais.



Figura 1 - Manejo da terapia antidiabética em pacientes adultos com DM2 e sem doença cardiorenal

R2. Abordagens não farmacológicas, como intervenção nutricional com foco no controle do peso, exercícios físicos, diminuição do tempo sentado, melhora da duração do sono, cessação do tabagismo e controle do estresse **SÃO RECOMENDADAS** durante todas as fases do tratamento no DM2 para melhorar o 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. O estudo *DIRECT*⁶ 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 pacientes que mantiveram pelo menos 10 kg de perda de peso, 64% alcançaram remissão.

- Uma metanálise de ensaios clínicos randomizados⁷ 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 pacientes com DM2. Um total de 47 ensaios clínicos com duração de mais de 12 semanas foram incluídos, abrangendo 8.538 pacientes. O treinamento físico estruturado foi associado à redução de -0,67% na HbA1c (IC 95% -0,84 a -0,49%) vs. controle. A duração do exercício além de 150 min por semana foi associada a reduções da HbA1c da ordem de -0,89%. A combinação de aconselhamento para atividade física e com intervenção dietética foi associada à redução na HbA1c de -0,58% (IC 95% -0,74% a -0,43%) em comparação com o controle.
- 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 Unido¹². 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 ≤ 5 e ≥ 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.
- Uma metanálise¹³ 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. Desse modo, a redução do tempo sentado é recomendada em diretrizes de saúde pública.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

As classes e os agentes antidiabéticos disponíveis no Brasil, e suas principais características, encontram-se descritos nas tabelas 2 e 3. A escolha desses agentes deve ser individualizada, considerando aspectos como a estratificação de risco CV, o IMC e a taxa de filtração glomerular, de acordo com as recomendações descritas a seguir.

Adicionalmente, devem ser considerados aspectos como eficácia, risco de hipoglicemia, tolerabilidade, custo, potenciais efeitos adversos e a preferência do paciente.

Tabela 2 Classes de medicamentos antidiabéticos disponíveis no Brasil.

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

Tabela 3 Agentes antidiabéticos disponíveis no Brasil.

Biguanidas

AGENTE, 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) Não usar mais de 1 g/dia em pessoas com TFG 30-45 ml/min/1.73 m². Evitar o uso quando TFG < 30 ml/min/1.73 m².

AÇÕES:

■ Aumenta a sensibilidade de insulina no fígado reduzindo a produção hepática de glicose

■ Aumenta a captação muscular de glicose

VANTAGENS:

■ Alta eficácia: Reduz a glicemia de jejum em 60-70 mg/dl e a HbA1c em 1,5-2%

■ Baixo risco de hipoglicemia

■ Não causa ganho de peso

■ Baixo custo

EFEITOS ADVERSOS:

■ Formulação de liberação imediata: .Diarréia, náuseas e vômitos (> 10%)

■ Formulação de liberação estendida (XR): Diarréia, náuseas e vômitos (< 10%)

■ Ambas as formulações: Deficiência de vitamina B12, dor abdominal, constipação, distensão abdominal, dispepsia, pirose, flatulência, tonturas, cefaléia, alteração do paladar (< 10%)

■ Acidose láctica (rara)

CONTRAINDICAÇÕES:

■ Hipersensibilidade à metformina

■ Cetoacidose diabética

■ Doença renal com TFG < 30 ml/min/1,73 m²

■ 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 m², doença hepática, insuficiência cardíaca, alcoolismo ou uso de contraste iodado intra-arterial

Inibidores do SGLT2

AGENTES, APRESENTAÇÕES E POSOLOGIA:

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

AÇÕES:

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

VANTAGENS:

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

EFEITOS ADVERSOS:

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

OBSERVAÇÃO:

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

Agonistas do Receptor do GLP-1

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 m²

Coagonistas do receptor de GIP/GLP-1

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

Glitazonas (Tiazolinedionas)

AGENTE, APRESENTAÇÕES E POSOLOGIA:

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

AÇÕES:

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

VANTAGENS:

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

EFEITOS ADVERSOS:

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

CONTRAINDICAÇÕES:

- Insuficiência cardíaca sintomática (classes funcionais III e IV)
- Insuficiência hepática
- Gestação

Sulfonilureias

AGENTES, APRESENTAÇÕES E POSOLOGIAS:

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

AÇÃO:

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

VANTAGENS:

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

EFEITOS ADVERSOS:

- Hipoglicemia
- Ganho de peso

CONTRAINDICAÇÕES:

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

Inibidores da DPP-4

AGENTES, APRESENTAÇÕES E POSOLOGIAS:

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

AÇÕES:

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

VANTAGENS:

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

EFEITOS COLATERAIS:

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

CONTRAINDICAÇÕES:

- Hipersensibilidade aos componentes do respectivo medicamento

OBSERVAÇÕES:

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

Inibidores da alfa-glicosidase

AGENTE, APRESENTAÇÕES E POSOLOGIA:

■ Acarbose 50 e 100 mg - 3x/dia, junto com as refeições (dose máxima: 300 mg/dia)

AÇÃO:

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

VANTAGENS:

- Redução de glicemia de jejum em 20-30 mg/dL e da HbA1c em 0,5-0,8%
- Redução de eventos CV
- Redução do espessamento mediointimal carotídeo
- Melhora do perfil lipídico
- Redução de peso

EFEITOS ADVERSOS:

- Sintomas gastrointestinais: flatulência, meteorismo, diarreia
- Pneumatose intestinal (raro)

CONTRAINDICAÇÕES:

- Doença inflamatória intestinal
- Doença intestinal associada a má absorção
- TFG < 25 mL/min/1,73 m²

Manejo da terapia antidiabética no DM2 - Tabela 3 (Combinações de Antidiabéticos)**Combinações de Antidiabéticos**

Metformina e iDPP-4

Metformina 500/850/1000mg + Sitagliptina 50mg JANUMET

Metformina XR 500/1000mg + Sitagliptina 50mg	JANUMET XR
Metformina XR 500/1000mg + Sitagliptina 100mg	
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

RECOMENDAÇÕES SOBRE O TRATAMENTO INICIAL DE PACIENTE COM RISCO CV BAIXO OU INTERMEDIÁRIO

R3. Em adultos recentemente diagnosticados com DM2, assintomáticos, sem doença cardiorrenal e com risco CV baixo ou intermediário, nos quais a HbA1c está entre 6,5-7,5%, a metformina **É RECOMENDADA** para melhora do controle glicêmico, redução da progressão do diabetes e prevenção de complicações relacionadas ao diabetes.

Classe I Nível B

Sumário de evidências:

- A metformina é altamente eficaz na redução da hiperglicemia, é bem tolerada, barata e segura, e pode retardar a progressão natural do DM2, ao mesmo tempo que reduz os desfechos relacionados ao diabetes. No entanto, o papel da metformina na redução dos eventos CV não é claro.
- A eficácia da metformina na redução dos eventos relacionados ao diabetes foi demonstrada no ensaio clínico *UKDPS 34*.¹⁴ 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 1: Ajuste da metformina de acordo com a função renal

- A dose da metformina deve ser reduzida em 50%, (não ultrapassando 1 g ao dia), quando a taxa de filtração glomerular estimada estiver entre 30-45 mL/min/1,73 m². A metformina deve ser interrompida se a TFGe estiver abaixo de 30 mL/min/1,73 m², devido ao maior risco de acidose láctica.¹⁵

Nota importante 2: Vitamina B12

- 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.¹⁵

R4. Em adultos com DM2 assintomáticos, sem tratamento prévio, com risco CV baixo ou intermediário, nos quais a HbA1c está acima de 7,5%, a terapia dupla inicial com metformina associada a um segundo AD1 ou AD **É RECOMENDADA** para melhora do controle glicêmico.

Classe I Nível A

Sumário de evidências:

- 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.²¹ 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.

Nota importante 4: Risco de hipoglicemia

- O potencial risco de hipoglicemia deve ser sempre considerado ao associar um segundo agente, se este for um secretagogo de insulina glicose-independente, especialmente quando a HbA1c estiver próxima de 7,5%.

Associação entre 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%.²² 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), *EXAMINE* (alogliptina) e *CARMELINA* (linagliptina).²³⁻²⁵
- Apesar de o estudo *VERIFY*²⁶ não tenha sido dimensionado para avaliar segurança CV, não mostrou aumento de risco.
- No estudo *SAVOR TIMI 53* (saxagliptina), apesar de demonstrada segurança CV relacionada a eventos ateroscleróticos maiores, surgiram questões decorrentes de aumento da frequência de hospitalização por insuficiência cardíaca.²⁷

Associação entre Metformina e Sulfonilureias (SU)

- A segurança CV das SU de segunda geração foi demonstrada em 3 ensaios clínicos: *CAROLINA* (glimепirida vs. linagliptina)²⁸, *TOSCA.IT* (glimепirida vs. pioglitazona)²⁹ e *ADVANCE* (gliclazida MR)². 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.³⁰
- As SU estão sabidamente associadas ao aumento da incidência de episódios de hipoglicemia.³¹ 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.

- A gliclazida MR está associada a menor risco de hipoglicemia. No ensaio clínico randomizado *GUIDE*³², 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).
- A SBD considera, portanto, que o uso de SU, especialmente as 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 5: Sulfoniluréias

- No caso de opção pelo uso de uma SU, as de segunda geração, como a gliclazida MR e a glimepirida, têm preferência pelo seu menor potencial para causar episódios de hipoglicemia.

Associação Metformina e Pioglitazona

- A eficácia e a segurança CV da pioglitazona foram estudadas em pacientes com DCV no ensaio *PROactive*³³, 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.

Associação 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.³⁴ 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, foi testado o uso da dapagliflozina em diversas doses vs. placebo em pacientes em uso de metformina 1.500 mg/dia.³⁵ Um total de 546 pacientes foram incluídos e 63,5% completaram 78 semanas. A redução média da HbA1c foi de -0.48% (p = 0.0008), -0.58% (p < 0.0001), e -0.78% (p < 0.0001) para dapagliflozina 2,5, 5 e 10 mg, respectivamente. Houve redução de peso de -1.10 a -1.74 kg após 102 semanas. Eventos hipoglicêmicos foram raros e não severos. Infecção genital foi reportada em 11,7% a 14,6% nos pacientes usando dapagliflozina e 5,1% no grupo placebo. A infecção urinária foi reportada em 8,0% a 13,3% nos pacientes usando dapagliflozina e em 8,0% no grupo placebo.

Associação Metformina e AR GLP-1

- 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.³⁶ A diferença média ponderada da HbA1c em relação ao pré-tratamento (metformina isoladamente) quando a liraglutida 1,8 mg foi utilizada foi de -0,36% IC 95% (-0,57% a -0,14%) $p < 0,001$. Na mesma metanálise, cinco estudos relataram dados relativos a 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.

Associação de Metformina e Agonistas Duplos GIP/GLP-1

- Uma revisão sistemática e metanálise³⁷ que avaliou a eficácia e segurança da tirzepatida contra placebo ou comparador ativo em pessoas portadoras de DM2 incluiu seis estudos clínicos (6.579 indivíduos; 4.410 no grupo de tirzepatida e 2.054 no grupo de controle). O tratamento com tirzepatida reduziu a HbA1c (objetivo primário) (média - 1,07%, IC 95% - 1,44 a - 0,56, I^2 98%). Os objetivos secundários também melhoraram com a tirzepatida. 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^2 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^2 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.

R5. Em adultos assintomáticos com DM2, sem tratamento prévio, de risco CV baixo ou intermediário, nos quais a HbA1c está de 7,5% a 9%, a terapia tripla, incluindo metformina e dois AD1 ou AD, **PODE SER CONSIDERADA** para melhorar o controle glicêmico.

Classe IIb Nível A

R6. Em adultos assintomáticos com DM2, com risco CV baixo ou intermediário, sem tratamento prévio, nos quais HbA1c estiver acima de 9%, a terapia tripla incluindo metformina e dois outros AD1 ou AD **DEVE SER CONSIDERADA** para melhora do controle glicêmico.

Classe IIa Nível A

Sumário de evidências: R5 e R6

- Em geral, a terapia tripla é eficaz e segura para melhorar o controle glicêmico. Além disso, a maioria dos estudos indica uma eficácia superior na redução da HbA1c com a terapia tripla, quando comparada a terapia dupla. Portanto, é provável que pacientes com HbA1c próxima de 9% sejam potenciais candidatos à terapia tripla inicial.
- Considerando a terapia tripla com uma combinação de metformina + iSGLT2 e AR GLP-1, o ensaio *AWARD-10*³⁸ 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*³⁹ foi um ensaio de 28 semanas, multicêntrico, duplo-cego envolvendo pessoas com DM2 que estavam em monoterapia com metformina. Os pacientes (n = 695) foram randomizados para receber exenatida + dapagliflozina, exenatida + placebo ou dapagliflozina + placebo. Na semana 28, a redução na HbA1c foi de -2,0% (IC 95% -2,2 a -1,8) no grupo exenatida + dapagliflozina, -1,6% (-1,8 a -1,4) no grupo da exenatida e -1,4% (-1,6 a -1,2) no grupo dapagliflozina. A combinação de exenatida e dapagliflozina reduziu significativamente a HbA1c em comparação com exenatida isolada (-0,4%; IC 95% -0,6 a -0,1, p = 0,003) ou dapagliflozina isolada (-0,6%; IC 95% -0,8 a -0,3, p < 0,001), e foi bem tolerada.

- A combinação de empagliflozina e linagliptina foi examinada como terapia de segunda linha em indivíduos com DM2 inadequadamente controlados com metformina em um estudo clínico duplo-cego randomizado⁴⁰. Na semana 24, as reduções na HbA1c de um basal de 7,90%-8,02% foram superiores com a associação empagliflozina/linagliptina vs. empagliflozina 25 mg ou linagliptina 5 mg adicionadas à metformina. No geral, 61,8% atingiram HbA1c < 7% com a combinação de empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg, enquanto apenas 32,6% fizeram com empagliflozina 25 mg (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 aberto⁴¹, 106 pacientes recentemente diagnosticados com DM2 foram randomizados para metformina + pioglitazona + exenatida (terapia tripla) e 115 para metformina seguida por SU e insulina glargina (terapia convencional), com meta de HbA1c < 6,5% por dois anos. Os participantes que receberam terapia tripla tiveram redução maior no nível de HbA1c do que os que receberam terapia convencional (5,95% 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 vs. ganho de peso naqueles que receberam terapia convencional (-1,2 kg vs. +4,1 kg, respectivamente; $p < 0,01$).
- Uma análise *post hoc* de três ensaios clínicos randomizados de adição sequencial ou concomitante de dapagliflozina e saxagliptina à metformina comparou a segurança da terapia tripla (dapagliflozina + saxagliptina + metformina) vs. terapia dupla (dapagliflozina ou saxagliptina + metformina).⁴² 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.⁴³ 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.

R7. Em adultos com DM2, assintomáticos e sem tratamento prévio, nos quais a HbA1c está acima de 9%, a metformina associada à terapia baseada em insulina **PODE SER CONSIDERADA** para melhorar o controle glicêmico.

Classe IIb Nível A

Sumário de evidências:

- Uma metanálise⁴⁴ 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 intensiva com insulina precoce em pacientes com DM2 recém-diagnosticada está associada a impacto favorável na recuperação e manutenção da função das células β pancreáticas, bem como à remissão glicêmica prolongada. Um estudo clínico multicêntrico randomizado⁴⁵ comparou os efeitos da terapia intensiva transitória de insulina - infusão subcutânea contínua de insulina (CSII) ou múltiplas injeções diárias (MDI) - vs. agentes antidiabéticos orais na função das células β pancreáticas e remissão do diabetes. Um total de 382 pacientes

virgens de tratamento com DM2 então recentemente diagnosticados foram randomizados para receber insulina ou agentes hipoglicemiantes orais para correção inicial rápida da hiperglicemia. A média de HbA1c na linha de base era de 9,5% a 9,8%. O tratamento foi interrompido assim que a normoglicemia foi alcançada e permaneceu estável por duas semanas; os pacientes foram seguidos apenas com dieta e exercícios. Testes de tolerância à glicose intravenosa foram realizados e os níveis de glicose, insulina e pró-insulina foram medidos. O *endpoint* primário foi a duração da remissão glicêmica e a taxa de remissão em um ano. No geral, mais pacientes alcançaram a meta de controle glicêmico nos grupos de insulina do que entre aqueles tratados com ADs orais. A taxa de remissão de um ano foi significativamente maior nos grupos de insulina (51,1% e 44,9% vs. 26,7% com ADs orais; $p = 0,0012$). A função das células β pancreáticas, avaliada pelo HOMA β 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.

R8. Em adultos com DM2 de início recente, com HbA1c acima de 9% e sinais e sintomas de hiperglicemia (poliúria, polidipsia, perda de peso), a terapia à base de insulina **É RECOMENDADA** para melhora do controle glicêmico.

Classe I Nível C

Sumário de evidências:

- A SBD recomenda o uso de terapia baseada em insulina em pacientes com DM2 com sintomas de hiperglicemia. Esta recomendação é baseada principalmente na fisiopatologia do DM2, na plausibilidade e na experiência clínica, já referida em diretrizes anteriores⁹.

Nota importante 6: Considerações adicionais sobre a 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.

RECOMENDAÇÕES SOBRE A INTENSIFICAÇÃO DO TRATAMENTO DE PACIENTE COM RISCO CV BAIXO OU INTERMEDIÁRIO

R9. Em adultos com DM2 e sem complicações cardiorrenais, cuja HbA1c permanece acima do alvo apesar da terapia dupla, a terapia tripla **É RECOMENDADA** para melhorar o controle glicêmico.

Classe I Nível A

R10. Em adultos com DM2 sem complicações cardiorrenais, cuja HbA1c permanece acima do alvo apesar da terapia tripla, a terapia quádrupla **É RECOMENDADA** para melhorar o controle glicêmico.

Classe I Nível C

Sumário de evidências: R9 e R10

- 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.⁴⁷ 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 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%).⁴⁸ 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.

R11. Em adultos com DM2 cuja HbA1c permanece acima do alvo apesar da terapia quádrupla, a adição de terapia à base de insulina **É RECOMENDADA** para melhorar o controle glicêmico.

Classe I Nível C

Sumário de evidências:

- 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 ($n = 146$).⁴⁹ Em 26 semanas, reduções superiores de HbA1c foram alcançadas com a combinação fixa de insulina degludeca/liraglutida (diferença de tratamento estimada -0,94%; $p < 0,001$).

R12. Em adultos com DM2 que necessitam de terapia baseada em insulina, uma 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 metanálise⁵⁰ 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%, $P < 0,001$, I^2 91%), mais pacientes na meta de HbA1c (risco relativo [RR] 1,48, IC 95% 1,23 a 1,77, $P < 0,001$, I^2 92,3%) e redução de peso (ADM - 2,0, IC 95% - 2,6 a - 1,4, $P < 0,001$, I^2 86%). Os eventos hipoglicêmicos foram semelhantes entre os grupos (RR 0,87, IC 95% 0,72 a 1,04, $P = 0,114$, I^2 72,9%)

- Um ensaio clínico randomizado⁵¹ 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.
- Uma análise retrospectiva de uma extensa base de dados⁵² comparou os resultados em adultos com DM2 em tratamento prévio com insulina basal que migraram para a combinação fixa de insulina glargina/lixisenatida ou terapia com insulina basal/bolus. A coformulação alcançou maior adesão (OR ajustado: 4,00, IC 95% 3,25 a 4,91), com menos eventos hipoglicêmicos (RR ajustado 0,61, IC 95% 0,45 a 0,84). A redução de HbA1c em relação ao valor basal, no entanto, foi ligeiramente mais significativa para a terapia com insulina basal/bolus (0,65 vs. 0,84%, diferença LSM 0,15%, IC 95% 0,04 a 0,34).

RECOMENDAÇÕES SOBRE O TRATAMENTO DO DIABETES EM PACIENTE COM SOBREPESO OU OBESIDADE

R13. Em adultos com DM2 e IMC entre 27-29,9 kg/m², os AR GLP-1 e os coagonistas do receptor de GIP/GLP-1 **DEVEM SER CONSIDERADOS** para redução de peso corporal, independentemente do risco CV.

Classe IIa **Nível A**

R14. Em adultos com DM2 e obesidade, os AR GLP-1 e os coagonistas do receptor de GIP/GLP-1 **SÃO RECOMENDADOS** para redução de peso corporal, independentemente do risco CV.

Classe I **Nível A**

Sumário de evidências:

- O estudo *STEP 2*¹⁸ 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 ≥ 27 kg/m² 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 e alocados aleatoriamente (1:1:1) para semaglutida 2,4 mg, semaglutida 1,0 mg ou placebo, além de uma intervenção no estilo de vida. O acompanhamento foi de 68 semanas. Os objetivos 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 alteração estimada no peso corporal médio desde o início até a semana 68 foi de - 9,6% com semaglutida 2,4 mg vs. - 3,4% com placebo. A diferença estimada de tratamento (DTE) -6,2% (IC 95% - 7,3 a - 5,2; P < 0,0001).
- O estudo *SURPASS 1*¹⁹ 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 DM2 inadequadamente controlados 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 $\leq 6,5\%$ (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*²⁰ 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 $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ e HbA1c 7-10% que foram diagnosticados com DM2 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-hiperglicêmico 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 ($< 5\%$).

R15. Em adultos com DM2, obesidade e HbA1c acima de 9%, sem sinais ou sintomas graves de hiperglicemia, uma combinação de insulina basal e AR GLP-1 **PODE SER CONSIDERADA** para melhorar o controle glicêmico.

Classe IIb **Nível A**

Sumário de evidências:

- Uma metanálise de ensaios clínicos randomizados⁴⁶ avaliou a eficácia e segurança da combinação de AR GLP-1 + insulina basal, em adultos com DM2. Um total de 14 estudos foram incluídos. Diferenças na HbA1c, glicemia de jejum, peso corporal e eventos adversos foram comparadas entre estudos que utilizaram AR GLP-1 de ação curta ou prolongada. O AR GLP-1 de ação prolongada foi mais eficaz na redução da HbA1c (Δ -0,6 %, IC 95% - 1 a - 0,2, P = 0,007), glicemia plasmática em jejum (Δ - 12,6 mg/dl, IC 95% - 21,6 a - 5,4, P = 0,007) e peso corporal (Δ - 1,4 kg, IC 95% - 2,2 a - 0,6, P = 0,002) e aumentou a proporção de pacientes que atingiram uma meta de HbA1c < 7% (P = 0,03) em comparação com os de ação curta. Além disso, a proporção de pacientes que relataram hipoglicemia sintomática (P = 0,048), náusea (-52%, P < 0,0001) ou vômito (-36%, P = 0,0002), foi menor com AR GLP-1 de ação longa. O AR GLP-1 melhorou a HbA1c, a glicemia plasmática em jejum e o peso corporal quando adicionado à insulina basal.

RECOMENDAÇÕES SOBRE O TRATAMENTO INICIAL DE PACIENTES COM ALTO RISCO CV

R16. Em adultos com DM2 e risco CV alto ou muito alto, o uso de um iSGLT2 ou de um AR GLP-1 , com comprovado benefício CV (AD1), **É RECOMENDADO** para redução de eventos CV independentemente da HbA1c.

Classe I **Nível B**

Sumário de evidências:

- A metanálise de McGuire *et al.*¹⁶ incluiu seis ensaios clínicos randomizados controlados com iSGLT2 contra placebo em pacientes com DM2, para avaliar o desfecho primário

CV composto 3P-MACE (infarto fatal e não fatal e morte CV). Os dados de 46.959 pacientes foram incluídos. Desses, a maioria (31.116 ou 66,2%) tinha doença aterosclerótica estabelecida (eventos CV prévios) e 15.843 (33,4%) não tinham tido nenhum evento CV. A análise com todos os pacientes incluídos mostrou que os iSGLT2 foram associados à significativa redução de risco relativo para eventos CV (HR 0,90, IC95% 0,85 a 0,95). 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.

- O uso de AR GLP-1 reduz 3P-MACE, mortalidade CV e por todas as causas em pacientes de alto risco CV com DM2. Numa metanálise¹⁷ 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, o AR GLP-1 reduziu a mortalidade CV em 13% (HR 0,87, IC 95% 0,80 a 0,94) 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 as recomendações atuais para priorizar o uso de AR GLP-1 em pacientes com alto risco de DCV.

MANEJO DA TERAPIA ANTIDIABÉTICA NO DM2 COM DCV ATEROSCLERÓTICA ESTABELECIDADA

A Figura 4 retrata o manejo da terapia antidiabética em adultos com DM2 e DCV aterosclerótica.



Figura 4 - Terapia antidiabética em adultos com DM2 e DCVA.

R17. Em adultos com DM2 com DCV estabelecida, os iSGLT2 e os AR GLP-1 (AD1) **SÃO RECOMENDADOS** para reduzir eventos CV e mortalidade CV.

Classe I **Nível A**

Sumário de evidências:

- O iSGLT2 reduz a incidência de eventos CV e de mortalidade CV em pessoas com DM2 e alto risco CV. Uma metanálise¹⁶ incluiu dados de 6 CVOTs com iSGLT2, compreendendo 46.969 pacientes com DM2, sendo 31.116 (66,2%) com DCV aterosclerótica (DCVA). Os desfechos primários foram o 3P-MACE e cada um de seus componentes (IAM, AVC ou morte CV). No geral, os iSGLT2 reduziram o risco do 3P-MACE em 10% (HR 0,90, IC 95% 0,85 a 0,95), sem heterogeneidade significativa de associações com o desfecho. A presença ou ausência de DCVA não modificou a associação com desfechos para MACE (P de interação = 0,10). Especificamente, em pacientes com DCVA, o HR foi de 0,89 (IC 95% 0,84 a 0,95). Também não houve diferença entre os subgrupos com HbA1c inicial abaixo ou acima de 8,5% (P de interação = 0,09). O iSGLT2 também reduziu a mortalidade CV em 15% (HR 0,85, IC 95% 0,78 a 0,93), sem diferenças entre pacientes com ou sem DCVA prévia (P de interação = 0,44). Especificamente, em pacientes com DCVA, o HR foi de 0,83 (IC 95% 0,76 a 0,92).
- O AR GLP-1 reduz MACE, mortalidade CV e mortalidade por todas as causas em pacientes de alto risco com DM2. Numa metanálise⁵³ incluindo oito ensaios, compreendendo dados de 60.080 pacientes, o uso de AR GLP-1 reduziu 3P MACE em 14% (HR 0,86, IC 95% 0,80 a 0,93), sem heterogeneidade significativa entre pacientes com ou sem DCVA (P de interação=0,94) ou valores basais de HbA1c (P de interação=0,14). Especificamente, em pacientes com DCVA, o HR foi de 0,85 (IC 95% 0,78 a 0,92). No geral, o AR GLP-1 também reduziu a mortalidade CV em 13% (HR 0,87, IC 95% 0,80 a 0,94) e a mortalidade por todas as causas em 12% (HR 0,88, IC 95% 0,82 a 0,94).
- Numa metanálise⁵⁴ de 6 estudos clínicos com iSGLT2 (dados de 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. O iSGLT2 reduziu o risco de MACE, com e sem 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 resulta em reduções claras e consistentes nos resultados CV e na mortalidade, independentemente de os pacientes estarem recebendo ou não metformina.
- Apesar da redução de risco de eventos CV em pacientes tratados com canagliflozina⁵⁵ ou semaglutida injetável⁵⁶ vs. placebo, é essencial observar que, no Programa

CANVAS⁵⁵, os pacientes tratados com canagliflozina tiveram um risco maior de amputação (HR 1,97, IC 95% 1,41 a 2,75), principalmente ao nível do dedo do pé ou metatarso; no estudo SUSTAIN-6⁵⁶, as taxas de complicações da retinopatia (hemorragia vítrea, cegueira ou condições que requerem tratamento com um agente intravítreo ou fotocoagulação) foram significativamente mais altas (HR 1,76, IC 95% 1,11 a 2,78, P = 0,02) naqueles que receberam semaglutida injetável. Esses eventos adversos são novas descobertas cujos mecanismos são desconhecidos. Portanto, esta diretriz recomenda cautela no uso de canagliflozina em pacientes com risco de amputação e semaglutida injetável naqueles com retinopatia proliferativa.

R18. Em adultos com DM2 e DCVA já em uso de um iSGLT2 ou de um AR GLP-1, a combinação de ambos os AD1 **PODE SER CONSIDERADA**, por estar associada a um menor número de eventos CV e à diminuição da mortalidade por todas as causas.

Classe IIb Nível B

Sumário de evidências:

- Num grande estudo observacional de mundo real⁵⁷, 12.584 adultos com DM2 que receberam iSGLT2 ou SU em adição ao tratamento inicial 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, ajustando para covariáveis basais. O desfecho CV composto incluiu IAM, AVC e mortalidade por todas as causas. O HR agrupado ajustado no grupo iSGLT2 vs. SU 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*⁵⁸, 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. Esses dados apoiam a terapia combinada de iSGLT2 e AR GLP-1 no DM2.

- Para avaliar os efeitos do AR GLP-1 nos desfechos CV em adultos com DM2 tratados com ou sem iSGLT2, um estudo⁵⁹ incluiu uma análise *post hoc* do ensaio *Harmony Outcomes*, com albiglutida, considerando o uso prévio de iSGLT2. Além disso, foi realizada uma metanálise com dados dos estudos *HARMONY* e *AMPLITUDE-O* (efpeglenatida), combinando as estimativas do efeito do tratamento de acordo com o uso de iSGLT2. Os resultados evidenciaram que, em pacientes com DM2 e DCV, o AR GLP-1 reduziu eventos CV independentemente do uso concomitante iSGLT2 (P de interação = 0,7 para MACE na análise *post hoc*; os HRs para MACE na metanálise foram de 0,78 [IC 95% 0,49 a 1,24] com iSGLT2 e 0,77 [IC 95% 0,76 a 0,92] sem iSGLT2, P de interação = 0,95). Esses achados sugerem que a combinação dos dois agentes pode reduzir ainda mais o risco CV.

R19. Em adultos com DM2 e DCVA, que usam iSGLT2 ou AR GLP-1 e cuja HbA1c permanece acima do alvo, a terapia dupla com AD1 e metformina **É RECOMENDADA** para melhorar o controle glicêmico.

Classe I Nível A

Sumário de evidências:

- Embora não tenhamos estudos que avaliem o uso sequencial da metformina como terapia complementar à monoterapia com iSGLT2 ou AR GLP-1, há evidências mais que suficientes sobre o uso de AD1 como terapia complementar à metformina. Numa metanálise⁶⁰, a alteração no nível de HbA1c em pacientes em uso de metformina variou de - 0,63% a - 0,51% com a adição de iSGLT2 e de - 1,33% a - 0,43% com AR GLP-1.

RECOMENDAÇÕES SOBRE A INTENSIFICAÇÃO DO TRATAMENTO DE PACIENTES COM ALTO RISCO CV

R20. Em adultos com DM2, DCVA e HbA1c acima do alvo, apesar da terapia dupla, a terapia tripla com metformina e dois AD1 (iSGLT2 e AR GLP-1) **É RECOMENDADA** para melhorar o controle glicêmico.

Classe I Nível A

R21. Em adultos com DM2, DCVA e HbA1c acima do alvo apesar da terapia dupla, a terapia tripla incluindo um AD (pioglitazona, SU de segunda geração ou iDPP-4) ou a terapia baseada em insulina com pelo menos um AD1 **PODE SER CONSIDERADA** para melhorar o controle glicêmico.

Classe IIb Nível B

Sumário de evidências: R20 e R21

- A eficácia e segurança dos iDPP-4 e da pioglitazona na melhoria da hiperglicemia em pacientes com DCVA estão bem estabelecidas nos estudos *TECOS*²³ (sitagliptina), *EXAMINE*²⁴ (alogliptina), *CARMELINA*²⁵ (linagliptina), *SAVOR-TIMI 53*²⁷ (saxagliptina), e *PROactive*³³ (pioglitazona). Além disso, a eficácia e segurança das SU em pacientes com DCVA foram confirmadas nos estudos *CAROLINA*²⁸ e *TOSCA.IT*²⁹ (glimepirida) e *ADVANCE*² (gliclazida MR), bem como em um metanálise de estudos randomizados³⁰.
- Foi realizada uma metanálise⁶² e uma avaliação risco-benefício da pioglitazona, em pacientes com DCVA estabelecida ou risco CV elevado. O uso de pioglitazona resultou em uma redução significativa de 14% no risco de eventos adversos cardíacos maiores (MACE) (MH-OR 0,86, IC 95% 0,75 a 0,98) e de 23% para AVC (MH-OR 0,77, IC 95% 0,60 a 0,99). Não obstante, a pioglitazona aumentou significativamente as chances de IC (MH-OR 1,47, IC 95% 1,26 a 1,71) e hospitalização por IC (MH-OR 1,48, IC 95% 1,21 a 1,81). O número necessário para causar dano (NNH) para IC e hHF foi 34 e 44, respectivamente, tornando esses achados clinicamente significativos. Os autores concluíram que a pioglitazona só deve ser reservada para o tratamento de alto risco CV ou DCV estabelecida e evitada em casos de IC.
- O perfil de segurança CV e o risco de IC da vildagliptina foram avaliados numa metanálise retrospectiva⁶³ de eventos CV prospectivamente adjudicados, incluindo ensaios em doentes de alto risco CV com DM2. Os dados de 17.446 pacientes foram agrupados a partir de 40 estudos de fase III e IV sobre vildagliptina. O desfecho primário foi a ocorrência do 3PMACE (IAM, AVC e morte CV). Não houve diferença na incidência do 3PMACE (MH-RR 0,82, IC 95% 0,61 a 1,11), nem de eventos de IC (MH-RR 1,08, IC 95% 0,68 a 1,70).
- A segurança da insulina glargina em pacientes com DCV foi estabelecida no estudo

*ORIGIN*⁶⁴. Este estudo foi um ensaio clínico randomizado, fatorial 2×2, multicêntrico aberto, para comparar o efeito da insulina glargina uma vez ao dia vs. tratamento padrão para disglucemia em desfechos CV em indivíduos com pré-diabetes ou diabetes tipo 2 com evidências de DCV. Foram envolvidos 12.537 pacientes com média de idade de 63,5 anos, com fatores de risco CV. A presença de eventos CV prévios ao tratamento ocorreu em 59% dos incluídos, sendo 3.712 no grupo intervenção e 3.666 no grupo controle. Em torno de 60% dos pacientes estavam em uso de outros antidiabéticos. O desfecho coprimário foi 3P-MACE (IAM não fatal, AVC não fatal e morte CV). Após 6,2 anos, as taxas de incidência de desfechos CV foram similares em ambos os grupos. Houve 2.054 eventos relacionados ao primeiro desfecho coprimário, sendo 16.6% no grupo glargina e 16.1% no grupo intervenção. (HR 1,02, IC 95% 0,94 a 1,11, p = 0,63). Também não houve diferença em relação à revascularização ou hospitalização por IC (p = 0,27) nem na mortalidade por todas as causas (p = 0,70). Como esperado, houve aumento significativo de hipoglicemias graves e não graves no grupo glargina. Em relação aos episódios severos, foram 1/100/ano no grupo glargina e 0.31/100/ano no grupo tratamento padrão. Episódios não severos de hipoglicemia foram 16,7/100/ano e 5.2/100/ano, respectivamente no grupo glargina e tratamento-padrão.

- A segurança da insulina degludeca em pacientes com DCV foi estabelecida no estudo *DEVOTE*⁶⁵. Este foi um estudo clínico randomizado, de não inferioridade, duplo-cego, evento-dirigido, conduzido com duração média de dois anos, que comparou a segurança CV de degludeca vs. glargina (100 U/mL) em 7.637 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e alto risco de eventos CV. A análise primária foi o tempo transcorrido da randomização até a primeira ocorrência do 3P-MACE, definida como morte CV, IAM não fatal ou AVC não fatal. A segurança CV da insulina degludeca em comparação com a insulina glargina foi confirmada (HR 0.91 [0,78; 1.06]). Os demais componentes do MACE também não apresentaram diferença significativa em relação à insulina glargina. Os resultados das análises de subgrupos por sexo, duração do diabetes, grupo de risco CV e regime de insulina anterior também foram semelhantes aos da análise primária.

Nota importante 7: Associação entre iSGLT2 e AR GLP-1

- Embora, isoladamente, ambos iSGLT2 e AR GLP-1 tenham comprovado benefício CV,

ainda não há evidências robustas da existência de um efeito aditivo na redução de eventos CV com essa combinação.

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. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil AW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
5. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643-53.
6. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:344-55.
7. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:1790-9.
8. 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.

9. 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.
10. 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.
11. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073-81.
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. 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.
15. de Boer IH: Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int*. 2020; 98(4):839-848. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.024.
16. 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.
17. 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.

18. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. 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;397(10278):971-84. doi: 10.1016/S0140-6736(21) 00213-0.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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).
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
35. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Iqbal N, Mansfield TA, List, JF. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Medicine* 2013, 11:43.
 36. 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.
 37. 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.
 38. 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.
 39. 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.
 40. 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.
 41. 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
 42. 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.
43. 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.
 44. 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.
 45. 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.
 46. 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.
 47. 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.
 48. 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.
 49. 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.
 50. 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.

51. 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.
52. Pantalone KM, Heller C, Lajara R, Lew E, Li X, Dex T, et al. Initiation of iGlarLixi versus basal-bolus insulin in adults with type 2 diabetes advancing from basal insulin therapy: the SoliComplex real-world study. *Diabetes Spectr.* 2023. doi: 10.2337/ds22-0064.
53. 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.
54. Neuen BL, Arnott C, Perkovic V, Figtree G, de Zeeuw D, Fulcher G, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors with and without metformin: a meta-analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(2):382-90. doi: 10.1111/dom.14226.
55. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644-57.
56. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; published online June 11. doi: 10.1056/NEJMoa1901118.
57. Dave CV, Kim SC, Goldfine AB, Glynn RJ, Tong A, Patorno E. Risk of cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes after addition of SGLT2 inhibitors versus sulfonylureas to baseline GLP-1RA therapy. *Circulation.* 2021;143(8):770-9. doi:

10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047965.

58. Lam CSP, Ramasundarahettige C, Branch KRH, Sattar N, Rosenstock J, Pratley R, et al. Efpeglenatide 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.
 59. Neves JS, Borges-Canha M, Vasques-Nóvoa F, Green JB, Leiter LA, Granger CB, et al. GLP1 receptor agonist therapy with and without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(6):517-25. doi: 10.1016/j.jacc.2023.05.048.
 60. Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Manolopoulos A, Andreadis P, et al. Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):278-86. doi: 10.7326/M20-0864.
 61. Tanner M. In type 2 diabetes, GLP-1 RA plus SGLT2 inhibitor vs. either drug alone reduces HbA1c and SBP and may reduce body weight. *Ann Intern Med*. 2020. doi: 10.7326/ACPJ202011170-052.
 62. Sinha B, Ghosal S. Assessing the need for pioglitazone in the treatment of patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of its risks and benefits from prospective trials. *Sci Rep*. 2020;10(1):15781. doi: 10.1038/s41598-020-72967-8.
 63. McInnes G, Evans M, Del Prato S, Stumvoll M, Schweizer A, Lukashovich V, et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(11):1085-92. doi: 10.1111/dom.12548.
 64. The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28. doi: 10.1056/NEJMoa1203858.
 65. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 Diabetes. *N Engl J Med* Jun. 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1615692.
-



Cite este artigo

Ruy Lyra, 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 (2024). DOI: [10.29327/5412848.2024-7](https://doi.org/10.29327/5412848.2024-7), ISBN: 10.29327/5412848.2024-7.