

Tratamento do diabetes tipo 2: tendências atuais

Treatment of Type 2 Diabetes: Current Trends

Alessandra Saldanha de Mattos Matheus

Disciplina de Diabetes e Metabologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

Correspondência

Alessandra Saldanha de Mattos Matheus
Boulevard 28 de Setembro, 77 - Vila Isabel
Rio de Janeiro - RJ - Brasil
Telefone: 2868-8224 / Celular: (21) 9946-8360
Email: alessandramatheus79@yahoo.com

RESUMO

O diabetes tipo 2 (DM2), doença não transmissível crônica, de crescente prevalência mundial, apresenta grande impacto na saúde visto suas complicações associadas e a morbimortalidade relacionada. A complexidade da otimização do controle glicêmico, assim como a variedade de opções de tratamento disponíveis, representa um obstáculo frente ao seu plano terapêutico, contribuindo, assim, para a inércia terapêutica e não alcance das metas preconizadas. Este artigo sintetiza a abordagem terapêutica individualizada do paciente com DM2, com base nas diretrizes atuais dos agentes farmacológicos disponíveis no mercado brasileiro, discutindo seus mecanismos de ação, benefícios e limitações.

Palavras-chave: diabetes tipo 2; doença cardiovascular; fatores de risco cardiovascular

ABSTRACT

Type 2 Diabetes, a growing chronic non-communicable disease with worldwide prevalence, has a great impact on health due to its associated complications, related morbidity and mortality. The complexity of optimizing glycemic control as well as the variety of available treatment options impairs, somehow, therapeutic goals. This article summarizes therapeutic approach of the patient with Type 2 Diabetes based on current guidelines of drugs on Brazilian market, discussing their mechanisms of action, benefits and limitations.

Keywords: type 2 diabetes; cardiovascular risk factors; cardiovascular disease

INTRODUÇÃO

O diabetes tipo 2 (DM2), doença crônica não transmissível de alta prevalência na atual realidade (425 milhões de casos, mundialmente),⁽¹⁾ apresenta um grande problema de saúde por conta de suas complicações micro e macrovasculares associadas. No entanto, pode ser manejado com sucesso e essas complicações evitadas, se a intervenção terapêutica adequada for implementada precocemente.⁽²⁾

A doença cardiovascular (DCV) afeta aproximadamente 30% de todas as pessoas com DM2⁽³⁾ e é uma das principais causas de morbimortalidade.⁽¹⁾ Assim, na atualidade, o tratamento do DM2 vai além de meramente controlar a glicemia,

mas também deve ser extrapolado para a prevenção primária e secundária da DCV, assim como para o controle dos fatores de risco associados, como obesidade e hipertensão arterial.⁽⁴⁾

Apesar das recentes e robustas evidências científicas comprovando o benefício dos fármacos mais novos sobre a prevenção da DCV no DM2, o processo terapêutico, na atenção primária, é extremamente complexo. As principais barreiras encontradas que podem dificultar o controle metabólico são: a inércia terapêutica (quando é postergado o ajuste posológico e/ou associação de fármacos na vigência de inadequado controle metabólico), a complexidade no atendimento do paciente com multimorbidade e, em alguns casos, restrições de orçamento.⁽⁵⁾ Dessa forma, a compreensão da complexidade desta doença e da diversidade de opções para seu tratamento é crucial para o alcance das metas e assistência adequada ao paciente com diabetes.

O objetivo deste artigo de revisão é sintetizar a abordagem terapêutica individualizada do paciente com DM2 com base nas diretrizes atuais brasileiras⁽⁶⁾ e consensos internacionais^(4,7,8) dos agentes farmacológicos disponíveis no mercado brasileiro, discutindo seus mecanismos de ação, benefícios e limitações.

MUDANÇA NO ESTILO DE VIDA

Como parte da terapia de primeira linha, em associação à metformina quando

esta não estiver contraindicada,⁽⁷⁾ todos os pacientes com DM2 devem ser abordados de forma individualizada, abrangendo aconselhamento nutricional, controle do peso corporal, inclusão de atividade física regular em sua rotina, assim como cessação do tabagismo.

As principais recomendações nutricionais devem ser: evitar o consumo de industrializados e limitar o consumo de sacarose para uma quantidade inferior a 25g/dia, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS);⁽⁹⁾ conhecer o índice glicêmico dos alimentos e dessa forma ser capaz de minimizar o impacto de determinados alimentos sobre a elevação da glicemia; limitar a ingestão proteica diária em pessoas com insuficiência renal crônica (IRC) para 0,8g/kg/dia e evitar o consumo frequente de grandes quantidades de gorduras trans e saturadas; incluir gorduras boas como oleaginosas, sementes e vegetais, assim como aumentar o consumo de fibra alimentar (vegetais, frutas frescas e cereais integrais).⁽⁹⁾

A atividade física deve ser encorajada a todo paciente com DM2, com base nas limitações físicas e contraindicações individuais, numa frequência de pelo menos 150 minutos por semana de moderada intensidade.⁽⁹⁾ A pessoas de meia-idade deve-se recomendadar incluir exercícios de coordenação motora, flexibilidade e equilíbrio. O estudo LOOK AHEAD⁽¹⁰⁾ que avaliou a intervenção intensiva no estilo de vida quando comparado com o

grupo controle não mostrou benefício na redução do risco cardiovascular (RCV) ao longo dos 9,6 anos de *follow up*, no entanto houve melhora significativa na performance física, mobilidade, redução dos índices de depressão e de apneia do sono e melhora na qualidade de vida. Na análise *post hoc*, as pessoas no grupo intensivo que perderam $\geq 10\%$ do peso corporal apresentaram uma redução de risco de 20% no *endpoint* cardiovascular – morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio (IAM) não fatal, acidente vascular cerebral (AVC) não fatal e internação por angina – quando comparadas com o grupo controle (p valor = 0,039).⁽¹¹⁾

TERAPIA MEDICAMENTOSA PARA O TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2

Além da terapia não medicamentosa, a terapia medicamentosa encontra-se indicada, desde o diagnóstico, para todos os pacientes com DM2.

Há, na atualidade, uma diversidade de fármacos disponíveis para o adequado controle metabólico. De acordo com as principais alterações encontradas na fisiopatologia do DM2, podemos classificá-los quanto ao seu mecanismo de ação em (Tabela 1):

- Sensibilizadores de insulina (metformina e pioglitazona) – não aumentam a secreção de insulina, mas melhoram a sensibilidade da insulina.

- Secretagogos de insulina (sulfonilureias e metiglinidas) – aumentam a secreção de insulina.
- Inibidores da absorção intestinal de glicose (acarbose) – retardam a absorção de glicose intestinal.
- Incretinomiméticos – análogos do *Glucagon like peptide-1* (GLP-1) e inibidores da dipeptidil dipeptidase tipo 4 (DPP-IV) – aumentam a secreção de insulina dependente da glicose (efeito incretínico) e promovem a supressão do glucagon.
- Glicosúricos – Inibidores do cotransportador de sódio-glicose renal, do inglês *sodium-glucose cotransporter type 2* (SGLT-2) – promovem glicosúria, diminuindo sua reabsorção renal.

1) Metformina

Mecanismo de ação

A metformina é a única biguanida em uso clínico e a medicação antidiabética mais antiga, cuja experiência, eficácia e segurança são bem conhecidas.⁽¹²⁾ Atua reduzindo a glicemia pré e pós-prandial, diminuindo a gliconeogênese e glicogenólise hepática e absorção intestinal de glicose, melhorando a sensibilidade periférica à insulina, aumentando a captação de glicose. Dessa forma, reduz a resistência insulínica hepática, aumenta os níveis endógenos do GLP-1 e modula a flora da microbiota intestinal.^(13,14) (Tabela 1)

Tabela 1

Mecanismos da fisiopatologia e as classes de medicamentos (adaptada da referência 13)

Medicamento	Regulação incretínica			Resistência							
	Sec. Insulina			Insulínica							
	Cél. Alfa	Cél. Beta	Defeito incretínico	Músculo	Fígado	Adipócito	Rim	Cérebro	Microbiota	Estômago, ID	Inflamatória
Metformina					X				X	X	
Sulfonilureias		X									
Acarbose										X	
Pioglitazona	X			X	X	X					
Metiglinidas		X									
Análogo GLP-1	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X
Inibidores DPP-IV	X	X	X								X
Gliflozinas	X			X	X	X	X				

Legenda: ID: intestino delgado

Benefícios

Ao contrário das sulfonilureias, a metformina raramente causa hipoglicemia e é uma opção acessível financeiramente. No estudo UKPDS, apresentou redução dos desfechos de doença macrovascular em pacientes obesos.⁽¹⁵⁾ É considerada a terapia de primeira linha para todos os pacientes com DM2, sem contraindicação ao seu uso de acordo com diversas diretrizes.^(6,7,8) Este fármaco também está associado a uma reduzida mortalidade em pacientes com diabetes e insuficiência cardíaca (IC) quando comparada à sulfonilureia ou insulina.⁽¹⁶⁾ Em uma metanálise, em pacientes tratados com metformina houve uma melhora geral e específica da

sobrevivência pelo câncer quando comparados com aqueles tratados com outros tipos de antidiabéticos orais.⁽¹⁷⁾

Efeitos colaterais

Em alguns pacientes (25%), a intolerância aos seus principais efeitos colaterais, que são os gastrointestinais, como diarreia, náusea, vômitos e flatulência, pode limitar o seu uso em altas doses e necessitar de redução posológica.⁽¹³⁾ Uma intolerância à menor dose pode ser vista em 5% dos pacientes.⁽⁷⁾ Também pode reduzir os níveis séricos da vitamina B12. Acidose láctica durante seu uso é muito rara e, geralmente, está associada a comorbidades concomitantes.⁽¹⁸⁾ (Tabela 2)

Tabela 2 (parte 1)

Características dos medicamentos para tratamento do DM2^(6-8,13)

Medicamento	Efeitos colaterais	Efeito sobre o peso	Risco hipoglicemia	Potencial red. A1c %	Proteção CV
Metformina	TGI (náusea, diarreia) def Vit B12; acidose láctica	neutro	neutro	1,0-2,0%	neutro
Sulfonilureias	hipoglicemia, hiponatremia (glimepirida), pancitopenia, agranulocitose	aumento	moderado a grave* (*antigas)	1,0-2,0%	possível aumento RCV
Acarbose	flatulência	neutro	neutro	0,5-0,8	neutro
Pioglitazona	anemia dilucional, fratura, aumento LDL, contraindicada CA bexiga	aumento	neutro	0,5-1,4	Red AVC possível proteção
Metiglinidas	ganho peso, bx risco hipoglicemia	aumento	leve a moderado	1,0-2,0%	neutro
Análogo GLP-1	náusea, risco de pancreatite, dor abdominal, constipação (cautela: CA medular tireoide)	redução	neutro	0,5-1,0	benefício (liraglutida e semaglutida)
Inibidores DPP-IV	nasofaringite, IVAS, cefaleia	neutro	neutro	0,5-1,0	neutro
Gliflozinas	ITU, hipotensão arterial, amputação MMII (Canagliflozina), risco de CAD euglicêmica, Sd Fournier-Like, CA bexiga	redução	neutro	0,5-0,8	Benefício Cana e Empa
Insulinas	edema, hipoglicemia, Lipodistrofia SC	aumento	moderado a grave	1,5-3,5	neutro Degludeca e Glargina

Legenda: CA – câncer; CAD – cetoacidose diabética; CV- cardiovascular; IC – uso na insuficiência cardíaca; RCV – risco cardiovascular; TGI – trato gastrointestinal; TFG – taxa de filtração glomerular

Tabela 2 (parte 2)

Características dos medicamentos para tratamento do DM2^(6-8,13)

Medicamento	IC	Progressão doença renal	Ajuste para doença renal
Metformina	neutro	neutro	Reduzir dose se TFG < 60mL/min; Se < 45mL/min, máx 1g/dia; suspender < 30mL/min.
Sulfonilureias	neutro	neutro	Glibenclamida - suspender se TFG < 60 mL/min Glimepirida - reduzir dose para 1mg/dia se TFG 30 a 60; suspender se < 30mL/min Gliclazida sem ajuste de dose; suspender se TFG < 30mL/min
Acarbose	-----	-----	Suspender se TFG < 45mL/min
Pioglitazona	contraindicada IC NYHA I a IV	neutro	Sem ajuste de dose até TFG = 15mL/min; cautela com edema
Metiglinidas	neutro	neutro	Nateglinida suspender se TFG < 45; Repaglinida sem ajuste de dose; suspender se TFG < 30mL/min
Análogo GLP-1	neutro	possível benefício liraglutida	Suspender se TFG < 15mL/min
Inibidores DPP-IV	(aumento risco IC Saxagliptina e Alogliptina)	neutro	necessário ajuste de dose (** ver texto seção inibidores DPP-IV); Suspender se TFG < 30mL/min com exceção da linagliptina
Gliflozinas	benefício todas	Benefício com Empa e Canagliflozina	Não indicado se TFG < 30mL/min. Redução dose empagliflozina e canagliflozina se TFG < 45mL/min Dapagliflozina suspender uso se TFG < 45mL/min
Insulinas	-----	-----	Redução 25% dose se TFG 60 a 15 mL/min; se TFG < 15 reduzir 50%

Legenda: CA – câncer; CAD – cetoacidose diabética; CV- cardiovascular; IC – uso na insuficiência cardíaca; RCV – risco cardiovascular; TGI – trato gastrointestinal; TFG – taxa de filtração glomerular

Principais cautelas

Para que sejam evitados os possíveis efeitos gastrointestinais indesejáveis, deve sempre ser titulada a dose, iniciando com a menor possível tolerada até que seja atingida a dose máxima (2000mg/dia).

Antes de iniciar, deve ser regularmente avaliada a função renal através do cálculo da taxa de filtração glomerular (TFG). Se a TFG < 45mL/min, a dose máxima deve ser 1000mg/dia, e se reduzir para < 30mL/min, deverá ser suspensa. Caso

esteja entre 30 e 45mL/min, inicialmente, não deve ser prescrita.⁽⁹⁾

Pelo possível risco de acidose láctica, encontra-se contraindicada na IRC com TFG < 30mL/min, IC classes funcionais III e IV, doença hepática e pulmonar graves. Também deve ser suspensa 48 horas antes da realização de exames contrastados.

2) Sulfonilureias

Mecanismo de ação

As sulfonilureias, ou simplesmente sulfas (glibenclamida, gliclazida e glimepirida), são secretagogos de insulina que estimulam a secreção de insulina ligando-se a receptores específicos localizados nas células beta pancreáticas e apresentam grande eficácia em reduzir a hemoglobina glicada. As representantes desta classe mais recentes, como a gliclazida MR e a glimepirida, permitem uma comodidade posológica na administração em dose única, sendo consideradas uma opção de baixo custo e eficaz.

Benefícios

Nos estudos UKPDS e ADVANCE, foram benefícios em relação microvasculares com as sulfas.⁽¹⁹⁾ Em recente estudo (CAROLINA) que comparou a glimepirida com a linagliptina, não houve diferença para IAM não fatal, AVC não fatal e DCV ao longo de seis anos, entre os grupos. No entanto, foram observados maior ganho de peso e mais eventos de hipoglicemia no grupo da glimepirida.⁽²⁰⁾

Efeitos adversos

Geralmente são bem tolerados, sendo a hipoglicemia o efeito mais indesejado assim como o ganho de peso. Também podem ocasionar uma degradação do *pool* de células beta mais precoce e progressão da falência pancreática secundária.⁽⁷⁾ Outros efeitos adversos associados a seu uso são: pancitopenia, agranulocitose, hiponatremia (glimepirida), astenia e cefaleia.

Principais cautelas

Pacientes frágeis, com risco de apresentar hipoglicemia, devem evitá-las, assim como na presença de IRC. Com TFG < 60mL/min, a glibenclamida deve ser suspensa e a glimepirida ter sua dose reduzida até a TFG = 45mL/min, sendo suspensa abaixo deste valor. A gliclazida é a única que pode ser administrada sem necessidade de ajuste de dose até a TFG = 30mL/min, quando então deverá ser suspensa.

Dessa forma, a gliclazida é preferível pela sua eficácia, segurança e meia-vida⁽⁷⁾ e, de acordo com o estudo randomizado GUIDE,⁽²¹⁾ apresentou menor risco de hipoglicemia quando comparada com a glimepirida, sendo esta considerada a segunda escolha pela comodidade posológica (dose única diária). No entanto, a glibenclamida é em muitos países subdesenvolvidos a única representante disponível desta classe, mas está associada com maior mortalidade e maior risco de

hipoglicemias graves quando comparada com todas as outras sulfas mais modernas.⁽²²⁾ Encontra-se contraindicada para pacientes com alto RCV.

3) Metiglinidas

Mecanismo de ação

As chamadas glinidas (repaglinida e nateglinida) são secretagogos de insulina de ação muito mais curta do que as sulfonilureias, ligando-se a receptores específicos na célula beta, liberando imediatamente a insulina. Dessa forma, apresentam uma ação mais fisiológica e menor risco de hipoglicemia.⁽²³⁾

Pelo fato de serem de curta ação, apresentam a desvantagem na posologia em relação às sulfas de uso único diário, visto que necessitam ser administradas antes de cada refeição principal.

Benefícios

Apesar de mais caras do que as sulfas, as metiglinidas apresentam semelhante eficácia clínica no controle glicêmico quando comparado com o apresentado pelas sulfas. Constituem uma alternativa para pacientes que apresentam alergia a sulfonilureias.

Efeitos adversos

Apresentam risco de aumento de peso semelhante ao das sulfonilureias, mas possivelmente tem menor risco de hipoglicemia.

Cautelas

A repaglinida pode ser usada com segurança em pacientes com IRC com TFG até 15mL/min sem necessidade de ajuste posológico,⁽⁷⁾ no entanto a nateglinida deve ser suspensa se TFG < 45mL/min, por apresentar excreção exclusivamente renal.

4) Acarbose

Mecanismo de ação

Atua inibindo uma enzima que favorece a absorção intestinal de carboidratos (alfa-glicosidase), dessa forma reduzindo a glicemia pós-prandial.⁽²⁴⁾

Benefícios

Apresenta efeito neutro sobre o peso sem causar hipoglicemia. Beneficia de forma modesta o controle glicêmico^(7,13) (Tabela 2). Uma revisão sistemática da Cochrane⁽²⁵⁾ não mostrou evidência de seu efeito sobre mortalidade e morbidade cardiovascular no DM2. No entanto, no estudo STOP NIDDM mostrou redução de eventos cardiovasculares, no pré-diabetes.⁽²⁶⁾

Efeitos adversos

A ocorrência de flatulência limita seu uso, assim como é contraindicada na IRC com TFG < 45mL/min, na doença intestinal inflamatória, na obstrução parcial intestinal e na insuficiência hepática grave. Deve ser titulada lentamente para reduzir a intolerância gastrointestinal.

5) Pioglitazona

Mecanismo de ação

A pioglitazona é considerada um sensibilizador periférico da insulina, atuando através da ativação do receptor nuclear ativado por proliferadores do peroxisoma (PPAR- γ) principalmente presentes no tecido adiposo, mas também no fígado e músculo, alcançando efeitos terapêuticos após semanas de seu uso.

Benefícios

A pioglitazona diminui os níveis de triglicerídeos e aumenta os níveis de colesterol HDL, assim como do colesterol LDL, mas esse aumento pode envolver um LDL grande e flutuante, que pode ser menos aterogênico.⁽²⁴⁾ Também melhora a disfunção endotelial, secreção insulínica e a disfunção diastólica, reduzindo a inflamação, reduzindo o PAI-1, revertendo a lipotoxicidade e possuindo benefícios comprovados na esteato-hepatite não alcoólica.⁽¹³⁾

Benefícios com seu uso também foram encontrados na redução da placa carotídea e coronária.⁽²⁷⁾ E também foi demonstrada redução da DCV em pacientes com alto risco,⁽²⁸⁾ com dados limitados sobre prevenção primária.⁽²⁹⁾

Efeitos adversos

Edema (incluindo edema macular), anemia dilucional e ganho de peso podem ser efeitos adversos indesejados, especialmente

se administrada com insulina ou secretagogos de insulina.⁽³⁰⁾ O que a faz ser contraindicada na IC mesmo em classes funcionais I e II⁽²⁴⁾ e na insuficiência hepática e instabilidade hemodinâmica.⁽¹³⁾

O risco de câncer de bexiga também constitui uma preocupação para esta classe de medicações, sendo este risco maior entre os pacientes que fizeram uso por tempo prolongado e com doses cumulativas mais altas.⁽³¹⁾ Há também o risco aumentado de predispor fraturas em ossos longos, pela diferenciação de células-tronco mesenquimais em osteoblastos, comprometendo a formação óssea.⁽²⁴⁾

6) Incretinomiméticos

6.1) Análogos do GLP-1

Mecanismo de ação

Os agonistas do GLP-1 (exenatida e lixisenatide) cuja homologia com o GLP-1 humano é inferior a 60%, e os análogos de GLP-1 (liraglutida, albiglutida, dulaglutida e a semaglutida- moléculas bem semelhantes ao GLP-1 humano) mimetizam o GLP-1 endógeno, principal incretina que se encontra reduzida no DM2. Também estimulam a liberação de insulina dependente da glicose, além de reduzirem o glucagon e o esvaziamento gástrico.⁽²⁴⁾ Constituem a única classe de fármacos injetáveis para o tratamento do DM2, podendo ser administrados em dose única diária (lixisenatida e liraglutida) ou dose única semanal (semaglutida e dulaglutida).

Benefícios

Dados experimentais em animais apontam que estes medicamentos podem evitar a apoptose das células beta e, com o tempo, restaurar este *pool* de células. Atuam reduzindo, principalmente, a glicemia pós-prandial, e apresentam o benefício de reduzirem o peso corporal e discretamente a pressão arterial.⁽³²⁾ Portanto, apresenta efeitos hipotalâmicos e intestinais que interferem no controle do peso, como aumento da saciedade, diminuição do apetite e retardo do esvaziamento gástrico.⁽³³⁾

Efeitos colaterais

Os mais comuns observados são: náusea, diarreia, vômitos, dor abdominal e aumento da incidência de colelitíase.⁽³³⁾

Cuidados

Os análogos do GLP-1 são contraindicados em pacientes com história pessoal ou familiar de carcinoma medular da tireoide ou naqueles com síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2.⁽²⁴⁾ Para reduzir as náuseas, preconiza-se iniciar com baixas doses e progredir com a titulação da dose, lentamente, mensal (semaglutida), semanal (dulaglutida) ou diário (lixisenatida ou liraglutida).

a) Liraglutida

Os resultados do estudo LEADER (Efeito da liraglutida e Ação no Diabetes: Avaliação dos Resultados sobre efeito

Cardiovascular), ensaio clínico com 9.340 adultos com DM2 e alto RCV, demonstraram uma redução de 13% sobre o risco de eventos cardiovasculares maiores como morte cardiovascular, IAM e AVC não fatais no grupo em uso da liraglutida quando comparada com o placebo.⁽³⁴⁾ Numa análise secundária deste estudo em pacientes com a TFG < 60mL/min, seu uso foi associado à menor taxa de desenvolvimento e progressão de desfechos renais e persistência de proteinúria quando comparada com o grupo placebo.⁽³⁵⁾ Em junho de 2019, obteve aprovação para faixa pediátrica (> 10 anos) com DM2, com base no estudo ELLIPSE.⁽³⁶⁾

b) Dulaglutida

A dulaglutida foi aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA), agência regulatória americana, em setembro de 2014 como terapia adjuvante à dieta e a exercícios para melhorar o controle glicêmico no DM2 com base nos estudos AWARD.^(37,38) Foi o primeiro análogo de GLP-1 com comodidade posológica de uso semanal. O estudo REWIND não demonstrou superioridade da dulaglutida em reduzir eventos CV quando comparada com o placebo numa população de alto RCV (2,4 por 100 pessoas-ano no grupo da dulaglutida, contra 2,7 por 100 pessoas-ano no grupo do placebo).⁽³⁹⁾

c) Lixisenatida

A lixisenatida foi aprovada pelo FDA em julho de 2016 no DM2 com base nos

resultados do estudo *GetGoal*⁽⁴⁰⁾ e dos ensaios de Avaliação de Lixisenatida na Síndrome Coronariana Aguda – estudo ELIXA.^(41,42) No entanto, neste estudo que incluiu 6.068 adultos com DM2 com história de síndrome coronariana aguda recente não foi demonstrada diferença estatística quando comparado ao grupo placebo.

d) Semaglutida

Em dezembro de 2017, o FDA aprovou a semaglutida injetável, uma vez por semana, um análogo do receptor GLP-1, como um agente de melhora do controle glicêmico em adultos com DM2.⁽⁴³⁾ Em janeiro de 2020, o estudo SUSTAIN-6 demonstrou redução em 26% do risco de grandes eventos cardiovasculares (MACE) em adultos com DM2 e doença cardíaca.⁽⁴⁴⁾

Em setembro de 2019, o FDA aprovou o primeiro agonista do receptor de GLP-1 oral,⁽⁴⁵⁾ que possui previsão para entrada no mercado brasileiro para o ano de 2022. É administrado como um comprimido oral uma vez ao dia. Sua aprovação foi baseada nos resultados dos estudos PIONEER 6 de fase 3 (n = 9.543) que demonstrou uma redução significativa no risco de morte por causa cardiovascular de 21% quando comparado com o grupo placebo, numa população de alto RCV.⁽⁴⁶⁾

Efeitos adversos

Seu uso foi relacionado com piora da retinopatia em pacientes que já apresentavam

essa complicação microvascular, principalmente aumentando as taxas de hemorragia vítrea e cegueira. Uma possível justificativa para a piora da retinopatia seria pela rápida melhora no controle glicêmico.⁽⁴⁷⁾

6.2) Inibidores da Dipeptidil peptidase 4 (IDPP-IV)

Mecanismo de ação

Os representantes dessa classe são: a sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina e a linagliptina. Atuam prolongando a ação das incretinas endógenas secretadas nas células L do íleo terminal, como o peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) e o peptídeo inibitório gástrico (GIP), que são inativadas pela enzima DPP-IV. Dessa forma, essa inibição proporciona aumento dos níveis séricos do GLP-1 dependente da glicose (efeito incretínico).

Benefícios

Possui um efeito modesto de redução na hemoglobina glicada⁽¹³⁾ (Tabela 2) com efeito neutro sobre o peso.

Efeitos adversos

As infecções do trato respiratório superior têm sido cada vez mais relatadas entre usuários de inibidores DPP-IV em comparação com usuários de outros medicamentos antidiabéticos,⁽⁴⁸⁾ assim como o aumento das transaminases hepáticas.⁽¹³⁾

Cautelas

Até o momento, nenhum representante desta classe demonstrou benefício nos desfechos cardiovasculares. A sitagliptina, no estudo TECOS,⁽⁴⁹⁾ e a linagliptina, no estudo CARMELINA,⁽⁵⁰⁾ falharam em demonstrar qualquer diferença estatisticamente significativa na taxa de hospitalização para IC quando comparadas com o grupo placebo. No estudo SAVOR, a saxagliptina foi associada com o aumento na hospitalização por IC, sendo maior o risco naqueles com história prévia desta condição.⁽⁵¹⁾ A alogliptina também foi associada com discreto aumento na hospitalização por IC em pacientes sem histórico de IC, quando comparados com o grupo placebo, e no estudo EXAMINE, em pacientes com histórico de síndrome coronariana aguda recente.⁽⁵²⁾

Com a exceção da linagliptina, que não necessita de ajuste de dose, todos os inibidores de DPP-IV deverão ser ajustados na IRC com TFG < 60mL/min. A alogliptina deverá ser reduzida para metade da dose usual (12,5mg/dia) se TFG de 60 a 45 mL/min; se TFG < 45mL/min, reduzir para 6,25mg/dia.

A vildagliptina, saxagliptina e sitagliptina deverão ser reduzidas para metade da dose se TFG < 45mL/min.⁽⁵³⁾

7) Gliflozinas

Os representantes dessa classe são: a canagliflozina, dapagliflozina e a empagliflozina e constituem a classe de drogas

mais recentemente aprovadas para o tratamento do DM2.

Mecanismo de ação

Atuam através da inibição do cotransportador de sódio e glicose no túbulo proximal renal do tipo 2 (SGLT-2) diminuindo o limiar de glicose renal e aumentando, assim, sua excreção na urina, causando glicosúria.

Benefícios

Apresentam perfil de segurança favorável, com baixo risco de hipoglicemia, favorecendo a perda de peso e reduzindo a pressão arterial sistólica.⁽⁹⁾ Foi demonstrada redução de 38% no risco de morte relacionada à DCV e redução de 32% sobre a mortalidade por todas as causas em adultos com DM2 e alto RCV com a empagliflozina, com base nos achados do estudo EMPAREG OUTCOME.⁽⁵⁴⁾ Numa análise posterior deste estudo, também foi evidenciada proteção renal com benefício tanto na redução da proteinúria como na progressão da nefropatia em pacientes com TFG inicial entre 30 a 60mL/min.⁽⁵⁵⁾

A canagliflozina demonstrou redução de 14% no risco de hospitalização por IC no estudo CANVAS⁽⁵⁶⁾ e, em outubro de 2019, foi aprovada para o tratamento da doença renal diabética (DKD), com base nos achados do estudo CREDENCE. Este estudo encontrou uma redução de 30% no risco de duplicar os níveis séricos de creatinina, evolução para IRC com TFG

< 15mL/min (níveis dialíticos) ou piora da proteinúria em pacientes com DM2 e doença renal que foram tratados com canagliflozina quando comparados com o placebo.⁽⁵⁷⁾ A dapagliflozina também foi capaz de reduzir em cerca de 15,5% o risco relativo de eventos cardiovasculares subsequentes em pacientes que tiveram IAM prévio, além de reduzir entre 5% a 28% o risco relativo de hospitalização por IC quando comparada ao placebo, de acordo com os achados do estudo DECLARE-TIMI58, que avaliou 17.160 pacientes ao longo de 4,2 anos.^(58,59) Nesta mesma época, a dapagliflozina ganhou uma indicação para uso na IC por reduzir a hospitalização por IC em adultos com DM2 com base no estudo DAPA-HF, no qual foram avaliados 4.744 pacientes (seguimento médio de 18 meses) mostrando uma taxa de redução de hospitalização por IC quando comparada ao grupo placebo, de 26%.⁽⁶⁰⁾

Efeitos adversos

Infecção do trato urinário, balanopostite em homens, candidíase em mulheres, síndrome de Fournier, desidratação, hipotensão arterial (principalmente quando utilizado concomitante com diuréticos de alça) e amputação de extremidades com a canagliflozina como demonstrado no estudo CANVAS,⁽⁵⁶⁾ cetoacidose diabética euglicêmica e também maior risco de fraturas relacionada a canagliflozina são os principais efeitos adversos descritos com essa classe.⁽⁹⁾

Cautelas

A empagliflozina e canagliflozina podem ser usadas com TFG até 30mL/min, sendo necessária redução da dose diária, com TFG < 45mL/min. Já a dapagliflozina deve ser usada com cautela até a TFG de 45mL/min. Devem ter seu uso interrompido 24 horas antes de uma cirurgia de grande porte eletiva, assim como devem ser suspensas, imediatamente, na vigência de infecções agudas ou situações de estresse.

COMBINAÇÕES DE FÁRMACOS ORAIS

O racional da terapia combinada do DM2 compreende iniciar modificação na dieta e no estilo de vida associados com a metformina (iniciando com baixas doses de 500mg e titulada, lentamente, até alcance da dose máxima de 2.000mg/dia), por três meses, inicialmente. Não sendo alcançados os alvos glicêmicos, indica-se, então, uma terapia dupla, tripla ou quádrupla. Nesse caso, a maioria dos pacientes será beneficiada, pois dessa forma as doses das medicações podem ficar reduzidas, com possibilidade de menores efeitos colaterais e atuação em sinergismo nos múltiplos defeitos da fisiopatologia do DM2.⁽⁶⁾

Para os pacientes com DCV preexistente ou doença renal com muito alto RCV, as principais medicações a serem associadas a metformina, na vigência de uma TFG > 30mL/min, são os inibidores de SGLT-2 e os análogos GLP-1 (semaglutida ou liraglutida).⁽⁹⁾

Quando as metas não forem alcançadas, após mais três meses de tratamento em terapia dupla ou tripla, o uso de insulina basal pode estar indicado, assim como na presença de IRC com TFG < 30mL/min, em qualquer momento.

INSULINAS

O uso de insulina no tratamento do DM2 deve ser recomendado quando na presença de combinações de terapia oral ou injetável (análogos do GLP-1) não forem suficientes para efetivamente controlar os níveis glicêmicos e alcançarem as metas terapêuticas.

Uma opção atraente pode ser o uso dos análogos de insulina pré-misturados que poderão reduzir tanto a glicemia pré como pós-prandial. As insulinas análogas de longa ação são adequadas para controle da glicemia pré-prandial. A insulina detemir (usada em duas tomadas) apresenta a vantagem de induzir menor ganho ponderal.⁽²⁴⁾ A insulina glargina concentrada (300 UI/mL), é uma nova apresentação da insulina glargina (100 UI/mL). Os perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos da glargina 300 UI são mais estáveis e prolongados; sua duração de ação excede 24 horas e apresenta um menor risco para hipoglicemia noturna.⁽⁶¹⁾ O análogo de insulina de longa ação com ação mais prolongada, indicado tanto para o diabetes tipo 1 como no DM2, a insulina degludeca, teve sua aprovação com base nos resultados do estudo BEGIN⁽⁶²⁾ e demonstrou ser mais segura (menor taxa de eventos

hipoglicêmicos noturnos) em pacientes de alto RCV no estudo DEVOTE quando comparada com a insulina glargina.⁽⁶³⁾

COMBINAÇÕES FIXAS DE INSULINAS E ANÁLOGOS GLP-1

Essa opção terapêutica encontra-se indicada para pacientes em uso de antidiabéticos orais e/ou insulina basal (*bedtime*) que estejam fora da meta de controle glicêmico desejada, quando o ganho de peso (inevitável com o início da insulina) não é desejável. Em uma única apresentação de solução injetável, podemos administrar uma insulina análoga de longa ação associada com baixas doses de uma análoga do GLP-1. As apresentações compostas de lixisenatida + glargina (Soliqua®) e liraglutida + degludeca (Xultophy®) são os exemplos dessas combinações comercializadas no Brasil.

Encontra-se indicada, principalmente, para pacientes com DM2 e obesidade que necessitam do início de insulino terapia basal, pois as principais vantagens são o menor ganho de peso na vigência do uso de insulina (menor dose a ser usada), com conseqüente menor risco de hipoglicemia, e a terapia basal/bólus ser mais prática, podendo reduzir tanto a glicemia de jejum como a pós-prandial.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Estudos estão em andamento com um inibidor duplo tanto do SGLT-1 como do SGLT-2, a sotagliflozina, que vem sendo estudada, inclusive para o diabetes tipo 1.⁽⁶⁴⁾

Tirzepatida

Mecanismo de ação

Este medicamento é um polipeptídeo que atua fazendo um agonismo duplo tanto do GLP-1 como também do GIP. Os resultados no estudo de fase 3, o SURPASS2,⁽⁶⁵⁾ recentemente publicado, demonstraram que a tirzepatida foi superior à semaglutida, na redução da hemoglobina glicada com maior perda de peso associada, ao longo de 40 semanas, em 1.879 pacientes com DM2.⁽⁶⁶⁾ Portanto, pode ser uma alternativa injetável semanal promissora no tratamento do DM2.

Benefícios

Redução de peso corporal (variando de 7kg a 9,5kg)⁽⁶⁵⁾ e controle glicêmico com redução na hemoglobina glicada em até, aproximadamente, -2,3%.⁽⁶⁶⁾

Efeitos adversos

Principais efeitos colaterais são: náusea, diarreia e vômitos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS – RACIONAL DA ESCOLHA TERAPÊUTICA

A abordagem do tratamento do DM2 deve englobar as características clínicas e morbidades do paciente. Na atualidade, de acordo com as diretrizes brasileiras e internacionais, para a decisão terapêutica de qual fármaco devemos associar a metformina e a mudança no estilo de vida,

deve ser estratificado o RCV (avaliando o histórico de doença arterial coronariana, AVC ou doença arterial obstrutiva periférica) e a presença de comorbidades como IC, IRC, obesidade e risco de hipoglicemia (pacientes idosos frágeis). Para cada grupo, podemos decidir qual melhor associação terapêutica indicada, como segue:⁽⁶⁻⁸⁾

- ALTO RISCO CARDIOVASCULAR (*presença de fatores de risco como hipertensão arterial, dislipidemia, microalbuminúria*) OU
- MUITO ALTO RISCO CARDIOVASCULAR (*histórico pessoal de evento prévio coronariano, AVC ou doença arterial obstrutiva periférica*)

A terapia inicial deve ser baseada em metformina associada a um inibidor SGLT-2 ou análogo GLP-1 com comprovada prevenção da DCV (semaglutida ou liraglutida). O uso de insulina basal deve ser realizado com extrema cautela considerando o risco de hipoglicemia.^(6,7)

- INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A terapia inicial deve ser baseada em metformina associada a um inibidor SGLT-2. Evitar a pioglitazona e saxagliptina. Avaliar com cautela o início de insulinoterapia^(6,7)

- INSUFICIÊNCIA RENAL COM TFG < 60mL/min

A terapia inicial deve ser baseada em metformina associada a um inibidor SGLT-2 de acordo com as restrições de dose para

cada fármaco com base na TFG. A metformina como terapia primária somente é indicada se a TFG > 45mL/min. Os inibidores SGLT-2 são considerados terapia de segunda linha se a TFG > 45mL/min, seguidos pelos análogos do GLP-1 (terceira linha), e os inibidores da DPP-IV com redução de dose, à exceção da linagliptina, considerados como terapia de quarta linha. A repaglinida pode ser usada, assim como as sulfonilureias que devem ser suspensas na vigência de TFG < 30mL/min (exceção para a glibenclamida, que deve ser suspensa com TFG < 60mL/min). Cautela com todos os outros antidiabéticos orais deve ser tomada com TFG < 60mL (Tabela 2).

- **OBESIDADE/SOBREPESO**

A terapia inicial deve ser baseada em metformina associada com análogo de GLP-1 (qualquer representante), e os inibidores SGLT-2 como terapia de segunda linha. Evitar medicações que podem aumentar o peso como sulfonilureias, metiglinidas, insulina e pioglitazona. Se indicada a terapia com insulina basal, recomenda-se o uso de combinações fixas de análogos de longa ação de insulina com análogos de GLP-1.

- **RISCO DE HIPOGLICEMIA (IDOSOS)**

Evitar fármacos que aumentam o risco de hipoglicemia (sulfonilureias, metiglinidas e insulina), sendo a metformina considerada como terapia de primeira linha quando não houver contraindicações. Como

segunda linha, estão os inibidores da DPP-IV, sendo seguros e de fácil posologia.⁽⁷⁾

- **CUSTO DAS MEDICAÇÕES
(REALIDADE BRASILEIRA)**

Quando a questão limitante for custo do tratamento, a preferência deve ser dada à associação da metformina com as sulfonilureias mais modernas ou pioglitazona.^(4,6)

- **ESTEATO HEPATITE NÃO
ALCOÓLICA**

A preferência deve ser para a associação da metformina com a pioglitazona, principalmente na presença de resistência insulínica.⁽⁷⁾

CONCLUSÃO

O plano terapêutico do DM2, na atualidade, requer uma abordagem multidisciplinar e um olhar individualizado para cada paciente observando suas características fenotípicas, assim como a presença de comorbidades associadas. A decisão terapêutica deve ser guiada pelos defeitos fisiopatológicos preponderantes em cada paciente, associada aos benefícios extrapolados do controle glicêmico peculiar de cada fármaco. Dessa forma, para prover a melhor assistência possível a toda a gama de pacientes com DM2 com esse crescente número de opções, deve ser estratificado o RCV e ponderado o risco de hipoglicemia, presença de comorbidades e associação com a obesidade.

REFERÊNCIAS

1. International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas, ninth edition, International Diabetes Federation, Brussels, Belgium, 2019.
2. Khunti K, S. Seidu. Therapeutic inertia and the legacy of dysglycemia on the microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Diabetes Care* 2019; 42 :349-351.
3. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17:83.
4. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycemia in Type 2 diabetes. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41: 2669-2701.
5. Van Bruggen R, Gorter K, Stolk RP et al. Refill adherence and polypharmacy among patients with type 2 diabetes in general practice, *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18: 983-991.
6. Bertoluci et al. Portuguese-Brazilian evidence-based guideline on the management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2020; 12:45.
7. Seidua S, Cosb X, Bruntonc S et al. A disease state approach to the pharmacological management of Type 2 diabetes in primary care: A position statement by Primary Care Diabetes Europe Primary Care. *Diabetes* 2021; 15: 31–51.
8. Diabetes Advocacy: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl. 1):S221-S222.
9. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL et al. Therapy of Type 2 Diabetes- *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2019; 127 (Suppl 1): S73-S92.
10. The Look AHEAD Research Group Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 145-154.
11. The Look AHEAD Research Group Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: A post-hoc analysis of the Look AHEAD randomized clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 913-921.
12. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH et al. Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Aug 30;dgab585. doi: 10.1210/clinem/dgab585. Epub ahead of print. PMID: 34459898.
13. Miller E, Aguilar RB, Herman ME, Schwartz SS. - Type 2 diabetes: Evolving concepts and treatment *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2019; E 86(7).
14. Sun L, Xie C, Wang G, et al. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin. *Nat Med* 2018 Dec. 24 (12):1919-29.
15. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*. 1999; 281(21):2005-12.
16. Kooy A, de Jager J, Lehert P et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2009 Mar 23. 169(6):616-25.
17. Yin M, Zhou J, Gorak EJ, Quddus F. Metformin is associated with survival benefit in cancer patients with concurrent type 2 diabetes: a systematic review and meta analysis. *Oncologist*. 2013 Nov 20.
18. Alfayez OM, Al Yami MS, Alshibani M et al. Network meta-analysis of nine large cardiovascular outcome trials of new antidiabetic drugs. *Prim Care Diabetes*. 2019 Jan 31.
19. ADVANCE Collaborative Group, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560–72.

20. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE et al. for the CAROLINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019 Sep 19. doi: 10.1001/jama.2019.13772.
21. Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest*. 2004;34:535–42.
22. Gangji AS; Cukierman T; Gerstein HC et al. A systematic review and meta analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007; 30:389-394.
23. Gross JL, Kramer CK, Leitão CB 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(10):672-9.
24. Khardori R, Griffing GT. Type 2 Diabetes Mellitus Treatment & Management: Approach Considerations, Pharmacologic Therapy, Management of Glycemia. Acessado em 20/08/2021 <https://emedicine.medscape.com/article/117853-treatment#d9 14/>
25. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, O'Keefe JH. Acarbose: safe and effective for lowering postprandial hyperglycaemia and improving cardiovascular out-comes. *Open Heart*. 2 2015; <http://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2015-0003.27>.
26. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al., Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucosetolerance: The STOP-NIDDM trial, *JAMA* 290 2003; 486-494.
27. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al; PERISCOPE Investigators. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299(13):1561-1573.
28. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ 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(9493):1279-89.
29. Charbonnel B, Schernthaner G, Brunetti P et al. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1093-1104.
30. Phung OJ, Sood NA, Sill BE, Coleman CI. Oral anti-diabetic drugs for the prevention of Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2011; 28(8):948-64.
31. Lewis JD, Ferrara A, Peng T et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. 2011; 34(4):916-22.
32. Levin PA, Nguyen H, Wittbrodt ET et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic review of comparative effectiveness research. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017; 10: 123-139.
33. Wilcox T, De Block C, Schwartzbard AZ et al. Diabetic Agents, From Metformin To SGLT2 Inhibitors and GLP1 Receptor Agonists. *J Amer College of Cardiology* 2020; . 7 5(1 6).
34. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375 (4):311-22.
35. Mann JFE, Ørsted DD, Buse JB. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 839-848.
36. Tamborlane WV, Barrientos-Perez M, Fainberg U, et al. Liraglutide in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Apr 28.
37. Umpierrez G, Tofe Povedano S, Perez Manghi F, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care*. 2014; 37(8):2168-76.

38. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivanek Z, Milicevic Z. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care*. 2014; 37(8):2149-58.
39. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394 (10193):121-30.
40. Fonseca VA, Alvarado-Ruiz R, Raccach D et al. Efficacy and safety of the once daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes (GetGoal-Mono). *Diabetes Care*. 2012; 35(6):1225-31.
41. Ahren B, Galstyan G, Gautier JF et al. Postprandial Glucagon Reductions Correlate to Reductions in Postprandial Glucose and Glycated Hemoglobin with Lixisenatide Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus: A Post Hoc Analysis. *Diabetes Ther*. 2016 Jun 18.
42. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015; 373 (23):2247-57.
43. Tucker ME. FDA Approves CVD Benefit for Once-Weekly Semaglutide. *Medscape Medical News*. 2020 Jan 17.
44. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375 (19):1834-44.
45. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL et al. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 321 (15):1466-80.
46. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M. PIONEER 6 Investigators et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019 doi:10.1056.
47. Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA et al. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 889-897.
48. Perez-Monte Verde A, Seck T, Xu L et al. Efficacy and safety of sitagliptin and the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin vs. pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2011; 65(9):930-8.
49. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al., Effect of sitagliptin on cardio-vascular outcomes in type 2 diabetes, *N Engl J Med* 2015; 373: 232-242.
50. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE 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: 69-79.
51. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369(14):1317-1326.
52. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC et al., Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial, *Lancet* 2015; 385:2067-2076.
53. <https://diretriz.diabetes.org.br/doenca-renal-do-diabetes/> acessado em 23/08/2021.
54. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373 (22):2117-28.
55. Christoph Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:323-334.
56. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7):644-657.
57. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019; 380 (24):2295-306.

58. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 380 (4):347-57.
 59. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP. DECLARE-TIMI 58 Investigators et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-357.
 60. DAPA HF – McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381:1995-2008.
 61. Blair HA, Keating GM. Insulin Glargine 300 U/mL: A Review in Diabetes Mellitus. *Drugs*. 2016; 76 (3):363-74.
 - 62- Zinman B, DeVries JH, Bode B, Russell-Jones D, Leiter LA, Moses A, et al. Efficacy and safety of insulin degludec three times a week versus insulin glargine once a day in insulin-naive patients with type 2 diabetes: results of two phase 3, 26 week, randomised, open-label, treat-to-target, non-inferiority trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013 Oct. 1 (2):123-31.
 63. Pieber TR, Marso SP, McGuire DK et al. DEVOTE 3: Temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia* 2018; 61: 58-65.
 64. Sands AT, Zambrowicz BP, Rosenstock J et al. Sotagliflozin, a Dual SGLT1 and SGLT2 Inhibitor, as Adjunct Therapy to Insulin in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38(7):1181-8.
 65. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J et al. for the SURPASS-2 Investigators* Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385:503-15.
 66. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP 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: 143-55.
-