

Posicionamento Oficial SBD

nº 02/2020

**TRATAMENTO DA HIPERGLICEMIA
NO DIABETES TIPO 2**

SBD
SOCIEDADE
BRASILEIRA DE
DIABETES

EDITORES MÉDICOS:

COORDENAÇÃO DA EDIÇÃO MÉDICA

Dr. Marcello Casaccia Bertoluci – CRM-RS: 13.266

Professor-Associado do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Professor do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – UFRGS
Coordenador da Assessoria Científica da Sociedade Brasileira de Diabetes – Gestão 2020-2021

EDITORES-REVISORES:

Dr. João Eduardo Nunes Salles – CRM-SP: 83.123

Coordenador da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Santa Casa de São Paulo
Diretor-Secretário da Sociedade Brasileira de Diabetes – Gestão 2020-2021

Dra. Reine Marie Chaves Fonseca – CRM-BA: 6.208

Fellow em Endocrinologia pela George Washington University

Mestre em Medicina Interna/Endocrinologia pela Universidade Federal da Bahia (UFBA)
Diretora-Fundadora do Centro de Diabetes e Endocrinologia do Estado da Bahia (CEDEBA)
Membro Titular da Cadeira nº 50 da Academia de Medicina da Bahia

Dr. Ruy Lyra – CRM-PE: 8.271

Professor Doutor Adjunto da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Ex-Presidente da Federação Latino-Americana de Endocrinologia (FELAEN) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM)

Dr. Laerte Damaceno – CRM-ES: 762

Coordenador do Departamento de Educação em Diabetes, Psicologia e Campanhas da Sociedade Brasileira de Diabetes

COORDENAÇÃO EDITORIAL:

Dr. Augusto Pimazoni Netto – CRM-SP: 11.970

Doutor em Endocrinologia Clínica pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)
Coordenador do Grupo de Educação e Controle do Diabetes do Hospital do Rim da Unifesp

PREFÁCIO

A normativa do *Food and Drug Administration* (FDA) americano de 2008, determinando que os novos fármacos para o tratamento da hiperglicemia no *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) tenham estudos de segurança cardiovascular, proporcionou uma revolução no tratamento do diabetes. O inusitado benefício cardiovascular que algumas das novas drogas trouxeram para o cenário do tratamento do DM2 obrigou as recentes diretrizes do mundo inteiro a revisarem suas recomendações.

Este posicionamento que aqui publicamos foi baseado na Diretriz Luso-Brasileira para o tratamento da hiperglicemia no DM2,¹ recentemente publicada pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), em conjunto com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) e outras duas sociedades portuguesas de diabetes, e buscou unificar a estratégia de tratamento nos dois países.

Essa passou a ser baseada nas características clínicas das pessoas com diabetes, e as recomendações agora observam a presença de insuficiência cardíaca (IC), de doença cardiovascular aterosclerótica (DCV) e de doença renal crônica (DRC) na tomada de decisão sobre qual fármaco escolher para o tratamento da hiperglicemia.

O presente posicionamento atualiza também as metas de tratamento da hiperglicemia preconizadas atualmente pela SBD.

Dr. Domingos Augusto Malerbi

Presidente da Sociedade Brasileira de Diabetes

Biênio 2020-2021

CONTROLE GLICÊMICO

O controle glicêmico é decisivo na redução das complicações micro e macrovasculares do *diabetes mellitus* (DM). Grandes ensaios clínicos randomizados (UKPDS,² ADVANCE³ e DCCT⁴) testaram a eficácia do controle glicêmico intensivo em relação a um controle menos rígido da glicemia, tanto no DM tipo 1 (DM1) como no DM tipo 2 (DM2), e mostraram inequivocamente que reduzir a hemoglobina glicada (HbA1c) para abaixo de 7% promove uma diminuição robusta de desfechos microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia). Embora as evidências sejam menos robustas para a redução de desfechos macrovasculares, os dados mais recentes da fase observacional do estudo UKPDS⁵ demonstraram que, para cada redução de 1% na HbA1c, há uma redução de 14% em desfechos como infarto agudo do miocárdio (IAM) fatal e não fatal e de 12% em acidentes vasculares cerebrais isquêmicos (AVC) fatais e não fatais. O estudo envolveu 271.000 pessoas com DM2 e reforçou a importância do controle glicêmico como preditor de IAM e de morte por todas as causas. Em pessoas com DM1, por sua vez, a análise dos dados observacionais do DCCT/EDIC⁶ demonstrou que pessoas com diabetes tratadas intensivamente com insulina têm redução também no risco de desfechos cardiovasculares após um período maior de acompanhamento.

Metas de tratamento

HbA1c e glicemia

A diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) e da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) de 2017⁷ recomenda que pessoas com diabetes adultas, não gestantes, sem limitação na expectativa de vida, devem buscar uma HbA1c menor que 7%. A Diretriz Luso-Brasileira de 2020¹ mantém essa meta e acrescenta a HbA1c abaixo de 8,5% para pessoas idosas frágeis, com maior risco de hipoglicemia, com longo tempo de DM2 ou com menor expectativa de vida. **(Tabela 1)** As metas de glicemia sugeridas pela SBD estão referidas na **tabela 2**.

Tabela 1. Metas de HbA1c

SITUAÇÃO CLÍNICA	HbA1C	OBJETIVO
ADULTOS (não gestantes)	≤7%	Redução de complicações microvasculares
		Redução a longo prazo de complicações macrovasculares
IDOSOS FRÁGEIS	<8,5%	Evitar hipoglicemias

Adaptada de: Gabbay MAL, et al. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12:22.⁸

METAS OBTIDAS POR MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA GLICOSE (*CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING – CGM*)

A CGM promove medidas contínuas da glicose intersticial, permitindo detectar variações e gerando indicadores clinicamente que se correlacionam com o controle glicêmico e a HbA1c. Os dados são obtidos por sensores durante, no mínimo, 10 dias, preferencialmente por 14 dias. Pessoas com DM2 instável, utilizando múltiplas doses

de insulina, quando em uso de CGM, devem utilizar, como referência adicional aos parâmetros tradicionais, os parâmetros de variabilidade glicêmica, como o Tempo no Alvo (TIR – *Time in Range*), o tempo em hipoglicemia (TBR – *Time below Range*)⁹ e o tempo acima do alvo 180 mg/dL e 250 mg/dL (TAR – *Time Above Range*).⁹

Tabela 2. Metas de glicemia

GLICEMIA	IDEAL	ACEITÁVEL
JEJUM	80-100 mg/dL	<130 mg/dL
PRÉ-PRANDIAL	80-100 mg/dL	<130 mg/dL
PÓS-PRANDIAL	<160 mg/dL	<180 mg/dL

Adaptada de: Bertoluci MC, et al. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12:45.¹

Tempo no alvo (*Time in Range*) – TIR

O TIR se refere ao tempo no qual a pessoa com diabetes mantém a glicemia dentro de limites preestabelecidos, usualmente entre 70 e 180 mg/dL, mas, ocasionalmente, 70-140 mg/dL.^{8,10} As medidas do TIR acrescentam informação importante à que a HbA1c proporciona, pois avalia a variabilidade glicêmica.

O TIR se correlaciona com a incidência de complicações microvasculares (retinopatia, microalbuminúria e neuropatia periférica). Beck e cols. e Vigersky e cols.^{11,12} observaram uma correlação inversa entre o aumento no TIR e a incidência cumulativa de complicações macro e microvasculares, especificamente IAM, doença renal terminal, perda severa de visão e amputações. Posteriormente, Lu e cols.¹³ observaram correlação inversa entre retinopatia e TIR em pessoas com DM2. A prevalência de retinopatia foi maior em pessoas com diabetes com o TIR mais baixo. Pessoas com diabetes com retinopatia avançada tiveram os menores TIR e maior variabilidade glicêmica. Mayeda e cols.¹⁴ também mostraram associação inversa entre TIR e sintomas de neuropatia periférica em pessoas com DM2.

O tempo abaixo do alvo (TBR) (ou tempo em hipoglicemia – glicose <70 mg/dL) deve ser limitado a menos de 1 hora por dia, e o tempo com glicemia <54 mg/dL, para menos de 15 minutos ao dia. O tempo em hiperglicemia também deve ser observado. (Tabela 3)

Tabela 3. Metas de variabilidade glicêmica com medidas de CGM

	TEMPO NO ALVO (TIR)	TEMPO EM HIPOGLICEMIA (TBR)	TEMPO NO ALVO (TIR)
DM2	>70% (Alvo: 70-180 mg/dL)	<4% abaixo de 70 mg/dL <1% abaixo de 54 mg/dL	<25% >180 mg/dL
DM2 frágil	>50% (Alvo: 70-180 mg/dL)	<1% abaixo de 70 mg/dL	>90% <250 mg/dL

Adaptada de: Bertoluci MC, et al. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12:45.¹

Automonitorização glicêmica (AMG)

Pessoas com DM2, usando múltiplas doses de insulina ou em bomba de infusão, devem ser encorajadas a fazer automonitorização intensiva com múltiplas medidas de glicemia capilar (6-10x ao dia), incluindo me-

didadas pré-prandiais, ao deitar, ocasionalmente pós-prandiais, antes do exercício, quando apresentarem sintomas de hipoglicemia, após o tratamento de hipoglicemias e antes de realizarem tarefas críticas.¹⁵ Em pessoas com DM2 usando esquema simples com insulina basal, a monitoração apenas da glicemia de jejum, quando em ajustes de dose de insulina, resulta em redução da HbA1c.¹⁶ Em pessoas com diabetes não usando insulina, as evidências são insuficientes de benefício com automonitorização.¹⁷ No entanto, a AMG pode ser útil quando houver alterações no tratamento, especialmente em pessoas com diabetes usando medicações com maior risco de hipoglicemia. As metas de glicemia capilar são semelhantes às descritas na **tabela 2**.

FÁRMACOS DISPONÍVEIS PARA TRATAMENTO DO DM2 NO BRASIL

Um grande número de fármacos para o controle do DM2 se tornou disponível a partir da normativa de 2008 do *Food and Drug Administration* (FDA) americano. A maior parte dessas opções está disponível no Brasil. Devido aos análogos do receptor do GLP-1 e dos inibidores do SGLT2 terem apresentado benefícios cardiovasculares e renais, além do controle da glicemia, a Diretriz Luso-Brasileira¹ convencionou classificá-los como fármacos AD1. Os demais antidiabéticos (AD) continuam sendo indicados para o controle da hiperglicemia como alternativa aos AD1 para serem usados em associação, tanto em terapia dupla como tripla ou quádrupla, tendo a metformina como terapia de base. A relação desses AD1 e AD está na **tabela 4**.

Tabela 4. Classificação dos anti-hiperglicemiantes disponíveis no Brasil

	Descrição	Fármacos
AD1	Agentes com benefício demonstrado em redução de desfechos cardiovasculares e/ou mortalidade cardiovascular e/ou hospitalização por insuficiência cardíaca e/ou desfechos renais (independentemente do efeito na glicemia) em pessoas com diabetes em prevenção secundária.	Inibidores da SGLT2: Canagliflozina Empagliflozina Dapagliflozina Agonistas do receptor do GLP-1: Liraglutida Semaglutida Dulaglutida
AD	Agentes com efeito hipoglicemiante com segurança cardiovascular demonstrada.	Sulfonilureias (Glimepirida/Gliclazida MR), Pioglitazona; Inibidores da DPP-4: (Vildagliptina/Sitagliptina Saxagliptina/Linagliptina/Alogliptina)
Terapia baseada em insulina	Insulinas, análogos de insulina e combinações fixas de análogos de insulina com agonistas do receptor do GLP-1.	(<i>vide tabela 8</i>)

Adaptada de: Bertoluci MC, et al. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:45.¹

Tabela 5. Benefícios cardiovasculares e renais dos AD1

DESFECHOS CARDIOVASCULARES	3P MACE	MORTE CV	INTERNAÇÃO POR IC	MORTE TOTAL	IAM	AVC
GLP-1 RA						
LIRAGLUTIDA LEADER¹⁸	-13% HR 0,87 (0,78-0,97)	-22% HR 0,78 (0,66-0,93)	ns HR: 0,87 (0,73-1,05)	-15% HR 0,85 (0,74-0,97)	ns HR: 0,86 (0,73-1,00)	ns HR 0,89 (0,72-1,11)
SEMAGLUTIDA SUSTAIN-6¹⁹	-26% HR 0,74 (0,58-0,95)	ns HR 0,98 (0,65-1,48)	ns HR: 1,11 (0,77-1,61)	ns HR 1,05 (0,74-1,50)	ns HR: 0,74 (0,51-1,08)	-39% HR: 0,75 (0,61-0,90)
DULAGLUTIDA REWIND²⁰	-12% HR 0,88 (0,79-0,99)	ns	ns	ns	-	-
ISGLT2						
EMPAGLIFLOZINA EMPA-REG OUTCOMES²¹	-14% HR 0,86 (0,74-0,99)	-38% HR 0,62 (0,49-0,77)	-35% HR 0,65 (0,50-0,85)	-32% HR 0,68 (0,57-0,82)		
CANAGLIFLOZINA CANVAS PROGRAM²²	-14% HR 0,86 (0,75-0,97)	ns	-33% HR 0,67 (0,42-0,87)	ns	-	-
DAPAGLIFLOZINA DECLARE²³	ns	-17% HR 0,83 (0,73-0,95)		ns		
DESFECHOS RENAIS	3P MACE	MORTE CV	INTERNAÇÃO POR IC	Desfecho Renal Primário	Morte Renal	Doença Renal Terminal
CANAGLIFLOZINA CREDENCE²⁴	-20% HR 0,80 0,67-0,95)	-	-39% HR 0,61 (0,47-0,80)	-30% HR 0,70 (0,59-0,82)	-34% HR 0,66 (0,53-0,81)	-32% HR 0,68 (0,47-0,80)

Adaptada de: Marso SP, et al. N Engl J Med. 2016;375(4):311-22.¹⁸ Marso SP, et al. N Engl J Med. 2016;375(19):1834-44.¹⁹ Gerstein HC, et al. Lancet. 2019;394(10193):121-30.²⁰ Zinman B, et al. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-28.²¹ Neal B, et al. N Engl J Med. 2017;377(7):644-57.²² Wiviott SD, et al. N Engl J Med. 2019;380(4):347-57.²³ Perkovic V, et al. N Engl J Med. 2019;380(24):2295-306.²⁴

Tabela 6. Fármacos disponíveis no Brasil

METFORMINA
Nomes Comerciais (Glifage®, Glifage XR®, Glucoformin®)
Posologia: 500 a 2.000 mg/dia (dose inicial: 500 mg) – 1 a 3x/dia
Ação: Aumenta sensibilidade insulínica no fígado, reduzindo a produção hepática de glicose Aumenta a captação muscular de glicose (ativação da AMPK)

Continuação

Redução estimada de glicemia de jejum: 60-70 mg/dL
Redução estimada da HbA1c: 1,5-2,0%
Vantagens <ul style="list-style-type: none"> - Potencialmente pode reduzir eventos cardiovasculares (evidência B) - Previne progressão para DM2 - Melhora perfil lipídico
Influência sobre o peso: Neutra
Efeitos colaterais: <ul style="list-style-type: none"> - Sintomas gastrointestinais (diarreia, náusea, anorexia, gosto metálico) → menos frequentes na apresentação XR - Deficiência de vitamina B12 - Acidose láctica (rara)
Contraindicações <ul style="list-style-type: none"> - Insuficiência respiratória - IC classe IV - Doença hepática grave - Infecção grave - TFG <30 mL/min/1,73 m². Dose deve ser reduzida quando TFG <45 mL/min/1,73 m²
AGONISTAS DO RECEPTOR GLP-1 (Fármaco AD1)
Nomes Comerciais: <p>Liraglutida (Victoza[®], Saxenda[®]) 0,6-1,2-1,8 mg (dose preconizada para DM) – 1x/dia</p> <p>Dulaglutida (Trulicity[®]) 0,75 a 1,5 mg – 1x/semana</p> <p>Semaglutida (Ozempic[®]) 0,25 – 1 mg – 1x/semana</p>
Ações: <ul style="list-style-type: none"> - Aumento dos níveis do GLP1, com aumento de síntese e secreção de insulina, e redução do glucagon - Redução da produção hepática de glicose - Retardo do esvaziamento gástrico, aumento da saciedade e redução do apetite
Redução estimada de glicemia de jejum: 30 mg/dL
Redução estimada da HbA1c: 0,8-1,2%
Vantagens <ul style="list-style-type: none"> - Redução do peso corporal - Redução da variabilidade da glicose pós-prandial - Redução discreta da PAs - Raramente causa hipoglicemia - Redução de eventos cardiovasculares em pacientes com DCV aterosclerótica (ver tabela 5) - Proteção renal (redução de albuminúria)

Continuação

Influência sobre o peso: Redução
Efeitos colaterais: <ul style="list-style-type: none"> - Náusea, vômitos e diarreia - Hipoglicemia (raro) - Aumento discreto da frequência cardíaca - Possibilidade de pancreatite aguda
Contraindicações <ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidade - Carcinoma medular de tireoide - Pancreatite - Uso de inibidores de DPP-IV - TFG <15 mL/min/1,73 m²
INIBIDORES DO SGLT2
Nome farmacêutico: <p>Dapagliflozina (Forxiga®) 5 a 10 mg – 1x/dia</p> <p>Empagliflozina (Jardiance®) 10 a 25 mg – 1x/dia</p> <p>Canagliflozina (Invokana®) 100 a 300 mg – 1x/dia</p>
Ação <p>Impedem a absorção de glicose no túbulo proximal por meio da inibição do receptor SGLT2, levando à glicosúria</p>
Redução estimada da glicemia de jejum: 30 mg/dL
Redução estimada da HbA1C: 0,5%-1,0%
Vantagens <ul style="list-style-type: none"> - Redução de eventos cardiovasculares e mortalidade em pessoas com diabetes com DCV - Redução de internação por IC → Dapagliflozina: aprovada para tratamento de IC - Redução de desfechos renais - Raramente causa hipoglicemia - Redução discreta de peso - Redução da PA
Influência sobre o peso: Redução
Efeitos colaterais <ul style="list-style-type: none"> - Propensão à infecção do trato geniturinário - Risco baixo de cetoacidose euglicêmica
Contraindicações <p>Dapagliflozina e canagliflozina:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TFG <45 mL/min/1,73 m² <p>Empagliflozina:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TFG <30 mL/min/1,73 m²

INIBIDORES DA DPP-IV (FÁRMACOS AD)

Nome farmacêutico:	Posologia:
Sitagliptina (Januvia®)	50 a 100 mg – 1-2x/dia
Vildagliptina (Galvus®)	50 mg – 2x/dia
Linagliptina (Trayenta®)	5 mg – 1x/dia
Alogliptina (Nesina®)	6,25 ou 12,5 ou 25 mg – 1x/dia
Saxagliptina (Onglyza®)	2,5 ou 5 mg – 1x/dia
Ação	Aumento do nível do GLP-1, com aumento de síntese e secreção de insulina, além de redução do glucagon
Redução de glicemia de jejum	20 mg/dL
Redução de HbA1c	0,6%-0,8%
Vantagens	- Aumento da massa de células beta em modelos animais - Segurança e tolerabilidade - Raramente causa hipoglicemia
Influência sobre o peso	Efeito neutro
Efeitos colaterais	- Angioedema e urticária - Probabilidade de pancreatite aguda - Aumento das internações por IC (saxa e alogliptina?)
Contraindicações	- Hipersensibilidade aos componentes do medicamento

SULFONILUREIAS (*FÁRMACOS AD)

Nome farmacêutico:	Posologia:
Gliclazida MR (Diamicron MR®)*	30 a 120 mg/dia – 1-2x/dia
Glimepirida (Amaryl®, Betes®)*	1 a 4 mg/dia – 1x/dia
Glibenclamida (Daonil®) (não é fármaco AD)	2,5 a 20 mg/dia – 1-2x/dia
Ação	Estimula a secreção de insulina pelas células betapancreáticas por meio da ligação no receptor SUR-1 (aumenta influxo de Ca → aumenta liberação de insulina)
Redução de glicemia de jejum	60-70 mg/dL
Redução de HbA1c	1,5%-2,0%
Vantagens	- Redução do risco de complicações microvasculares (UKPDS) - Redução relativamente maior da HbA1C

Continuação

Influência sobre o peso	Aumenta
Efeitos colaterais	- Hipoglicemia - Ganho de peso
Contraindicações	- Taxa de Filtração Glomerular <30 mL/min/1,73 m ² - Insuficiência hepática - DM insulino-necessitado - Infecções graves - Gestação
PIOGLITAZONA (FÁRMACO AD)	
Medicamentos: Pioglitazona (Gliozac [®] , Piotaz [®] , Pioglit [®] , Actos [®] , Stanglit [®])	Posologia: 15, 30 ou 45 mg – 1x/dia
Ação	Aumento da sensibilidade à insulina em músculo, adipócito e hepatócito
Redução de glicemia de jejum	35-65 mg/dL
Redução de HbA1c	0,5%-1,4%
Vantagens	- Prevenção do DM2 - Reduz o espessamento médio-intimal carotídeo - Melhora o perfil lipídico - Redução de triglicérides - Redução da gordura hepática - Rara hipoglicemia
Influência sobre o peso	Aumenta
Efeitos colaterais	- Ganho de peso - Retenção hídrica - Maior risco de insuficiência cardíaca em pacientes propensos - Maior risco de fraturas em idosos
Contraindicações	- IC classes III e IV – Insuficiência hepática - Gestação

Continuação

INIBIDORES DA ALFAGLICOSIDASE	
Nome farmacêutico: Acarbose (Aglucose®, Glucobay®)	Posologia: 50 a 300 mg – nas refeições
Ação	Inibidor da alfa-glicosidase (enzima presente na borda em escova do TGI) levando ao retardo da absorção de carboidratos
Redução de glicemia de jejum	20-30 g/dL
Redução de HbA1c	0,5%-0,8%
Vantagens	<ul style="list-style-type: none"> - Redução de eventos cardiovasculares - Prevenção de DM2 - Reduz espessamento médio-intimal carotídeo - Melhora do perfil lipídico
Influência sobre o peso	Reduz
Efeitos colaterais	<ul style="list-style-type: none"> - Flatulência - Meteorismo - Diarreia
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> - Doença inflamatória intestinal - Doença intestinal associada a má absorção - DRC grave
GLINIDAS	
Nome farmacêutico: Repaglinida (Prandin®, Posprand®)	Posologia: 0,5 a 16 mg/dia – 3x/dia
Nateglinida (Starlix®)	120 a 360 mg/dia – 3x/dia
Ação	Liga-se ao receptor SUR na célula beta e provoca despolarização, levando à liberação de insulina
Redução de glicemia de jejum	20-30 mg/dL
Redução de HbA1c	1,0%-1,5%
Vantagens	<ul style="list-style-type: none"> - Redução do espessamento médio-intimal carotídeo (repaglinida) - Redução da variabilidade da glicose pós-prandial - Flexibilidade de dose
Influência sobre o peso	Aumenta
Efeitos colaterais	<ul style="list-style-type: none"> - Hipoglicemia - Ganho de peso
Contraindicações	- Gestação
Boa droga para...	Idosos com hiperglicemia pós-prandial

Tabela 7. Combinações disponíveis

COMBINAÇÕES DE ANTI-HIPERGLICEMIANTES ORAIS		
CLASSES TERAPÊUTICAS	DENOMINAÇÃO QUÍMICA	DENOMINAÇÃO COMERCIAL
Metformina + iDPP-4	Metformina 500, 850 ou 1.000 mg + Sitagliptina 50 mg	Janumet®
	Metformina XR 500 ou 1.000 mg + Sitagliptina 50 mg Metformina XR 1.000 mg + Sitagliptina 100 mg	Janumet® XR
	Metformina 500, 850 ou 1.000 mg + Vildagliptina 50 mg	Galvus Met®
	Metformina XR 500 ou 1.000 mg + Saxagliptina 2,5 ou 5 mg	Kombiglyze® XR
	Metformina 500, 850 ou 1.000 mg + Linagliptina 2,5 mg	Trayenta Duo®
	Metformina 500, 850 ou 1.000 mg + Alogliptina 12,5 mg	Nesina® Met
Pioglitazona + iDPP-4	Pioglitazona 15 ou 30 mg + Alogliptina 25 mg	Nesina Pio®
Metformina + iSGLT2	Metformina XR 500 mg + Dapagliflozina 10 mg Metformina XR 1.000 mg + Dapagliflozina 5 mg Metformina XR 1.000 mg + Dapagliflozina 10 mg	Xigduo® XR
iSGLT2 + iDPP-4	Empagliflozina 10 ou 25 mg + Linagliptina 5 mg	Glyxambi®
iSGLT2 + iDPP-4	Dapagliflozina 10 mg + Saxagliptina 5 mg	Qtern®

Adaptada de: Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020.²⁵

Terapia baseada em insulina no DM2

Aspectos gerais

A necessidade de insulina aumenta à medida que avança o tempo de DM2, devido ao declínio progressivo da função da célula β , um fenômeno da história natural do DM2.² A maior parte dos DM2, no entanto, não necessitará de insulina.

A terapia baseada em insulina poderá ser considerada de forma transitória no início do DM2, como um meio de reverter rapidamente a hiperglicemia, minimizando a glicotoxicidade para a célula beta, incluindo momentos do tratamento em que haja intercorrências que causem descompensação da hiperglicemia. Por outro lado, a terapia baseada em insulina poderá ser indicada de forma definitiva, quando outras opções de tratamento tiverem falhado ou estiverem contraindicadas.²⁶

De forma geral, a terapia baseada em insulina deverá ser considerada quando a HbA1c estiver acima de 9,0%, seja em combinação com outros agentes ou em monoterapia. Além disso, ela estará especialmente recomendada na presença de sintomas de hiperglicemia, incluindo polidipsia, poliúria e perda de peso. Nessas pessoas com diabetes, a terapia baseada em insulina poderá ser substituída posteriormente, quando houver reversão da hiperglicemia aguda e seus sintomas, devendo esta ser substituída posteriormente, respeitando as limitações da função renal e os efeitos adversos dos demais anti-hiperglicemiantes.¹

Insulina basal em tratamento combinado

A insulina basal é a opção mais comum, simples e eficaz para insulinar pessoas com DM2. Em geral, a insulina entra como parte de terapia dupla, tripla ou até quádrupla, especialmente se houver alguma restrição ao uso de drogas orais.^{1,27} O cenário típico é de uma pessoa com diabetes tomando duas, três ou até quatro fármacos orais de diferentes classes, sem conseguir atingir as metas glicêmicas. Nesse caso, a adição de insulina basal geralmente se soma às medicações presentes na prescrição, podendo ser reduzidas as doses dos secretagogos e mantidas as demais drogas orais.²⁶

De modo geral, recomenda-se iniciar a insulinização na pessoa com DM2 com uma insulina basal ou análogo de ação longa. **(Tabela 8)** A titulação progressiva da dose deve ser realizada de acordo com os níveis de glicemia capilar. Quando houver hiperglicemia pós-prandial importante, mesmo com associação entre insulina basal e outros medicamentos, o uso de insulina prandial passará a ser necessário.

A dose inicial de insulina basal/análogo de ação longa usualmente é de 0,1 a 0,2 UI/kg/dia, podendo ser prescrita à noite ou durante o dia.²⁷ Esse esquema pode ser feito com NPH ou detemir à noite ou, ainda, glargina U100, glargina U300 ou degludeca de manhã ou à noite. A titulação da dose deve ser feita com base na monitorização glicêmica de jejum, ajustando-se 2 a 3 UI a cada 2 a 3 dias, até atingir a meta estabelecida para a glicemia de jejum. No caso da degludeca, a titulação pode ser feita semanalmente, levando em conta os últimos 3 a 4 dias da semana.²⁸

Combinações fixas de análogos de ação longa/GLP-1 RA

* Essas combinações estão sendo chamadas na literatura inglesa de “FRC” (*fixed-ratio combinations*).

As combinações fixas de análogos de insulina de ação longa (glargina e degludeca) e agonistas do receptor do GLP-1 também podem ser utilizadas.²⁹ Estão disponíveis as combinações de glargina/lixisenatida e degludeca/liraglutida na **tabela 8**.

Essas combinações promovem robustas reduções da glicemia além do que é esperado para o uso de insulina ou GLP-1 RA isoladamente. Permitem a redução das doses de insulina reduzindo o ganho de peso, com menor frequência de hipoglicemia e menor aumento da glicemia pós-prandial. O risco de efeitos adversos dos análogos de GLP-1 nessa associação é menor comparativamente ao uso do análogo de GLP-1 isoladamente, devido à titulação deste. A associação fixa de insulina com agonista do receptor de GLP-1 também é uma opção para a intensificação do tratamento ou para o início de insulinização em pessoas com DM2.²⁹ Uma minoria de pessoas com diabetes, entretanto, pode necessitar de doses de insulina maiores do que a caneta comporta (50 U/dia degludeca e 60 U/dia glargina). Além disso, pode haver pessoas com diabetes que necessitam de quantidades de insulina que diferem da proporção oferecida pela combinação fixa.

A combinação degludeca/liraglutida é indicada para pessoas com DM2 mal controlado usando menos de 50 unidades de insulina ao dia ou menos de 1,8 mg/dia de liraglutida. A dose de início é 16 unidades 1x ao dia, correspondendo a 0,576 mg de liraglutida, a qual não aparece no visor da caneta. A dose deve ser titulada baseada na glicemia de jejum. Se a glicemia estiver na meta, nenhum ajuste será feito. Se a glicemia de jejum estiver acima da meta, a dose poderá ser aumentada em 2 unidades. Inversamente, se a glicemia de jejum estiver abaixo da meta, a dose deverá ser reduzida em 2 unidades.²⁹

A combinação glargina/lixisenatida está indicada em pessoas com DM2 mal controlado usando menos de 60 unidades/dia de insulina basal. Deve ser aplicada 1x ao dia, dentro de uma hora antes de qualquer refeição. Pessoas com diabetes usando ADO devem iniciar com 10 unidades da combinação, já as pessoas com DM e usando menos de 30 UI de insulina basal devem iniciar com 20 unidades da combinação. A dose deve ser aumentada em 2-4 unidades ao dia se a glicose de jejum estiver acima da meta e reduzida nessa mesma proporção se estiver abaixo da meta.²⁹

Insulina *basal-plus*

O esquema *basal-plus* inclui a adição de uma ou mais doses de uma insulina de ação rápida ou ultrarrápida com efeito prandial (**Tabela 8**) à insulina basal.³⁰ Representa um passo adiante em direção à insulinização plena, sendo utilizada em pessoas com diabetes com maior perda de função das células β . O esquema pode ser intensificado progressivamente, passando a envolver mais de uma refeição, até que se atinja o esquema *basal-bolus*. As drogas orais presentes antes de sua introdução podem ser mantidas ou reduzidas para diminuir a complexidade do esquema terapêutico. A escolha da refeição que receberá a dose prandial baseia-se no grau de amplitude da glicemia pós-prandial, avaliada por automonitorização.

Outra forma de implementar o esquema de insulinização *basal-plus* seria com as insulinas bifásicas, que combinam um componente de ação intermediária (NPH, NPL ou NPA) com um componente de ação rápida (regular, lispro ou asparte), nas proporções 70/30 (70% intermediária e 30% rápida), 75/25 (75% intermediária e 25% rápida) ou 50/50.

Insulina *basal-bolus*

O esquema *basal-bolus* consiste na associação de insulina basal com múltiplas doses de insulina prandial. Trata-se do esquema que mais se aproxima da dinâmica fisiológica de secreção de insulina entre os esquemas de múltiplas doses, com reposição completa das necessidades de insulina da pessoa com diabetes. O esquema *basal-bolus* é efetivo e seguro na obtenção do bom controle glicêmico, tanto em pessoas com DM2 ambulatoriais como em pessoas com diabetes internadas.³¹

O esquema geralmente é uma dose de insulina ou análogo de ação longa ou ultralonga associada a três ou quatro doses de insulina de ação rápida ou ultrarrápida por dia, sendo, portanto, um esquema bem flexível. O componente basal pode ser também implementado com duas ou três doses da insulina de ação intermediária. Alternativamente, também se podem usar doses prandiais de insulina bifásica 50/50 a uma dose de insulina de ação longa ou ultralonga ao dia, ou ainda três doses por dia de insulinas bifásicas 70/30 ou 75/25, nas refeições, dependendo das necessidades da pessoa com diabetes.

A dose total diária de insulina nos esquemas *basal-bolus* varia de 0,5 a 1,5 unidade por kg, dependendo do grau de resistência insulínica. A proporção de insulina basal e prandial deve ser observada. Em geral, recomenda-se que aproximadamente 50% do total de insulina seja de insulina basal e 50% de insulina prandial.³²

Os maiores problemas do uso do esquema *basal-bolus* em pessoas com DM2 são o ganho de peso e o risco de hipoglicemia. Por essa razão, esse esquema deve ser reservado para pessoas com diabetes com profunda disfunção de célula beta, incapazes de atingir as metas de controle glicêmico, com outros esquemas.

Tabela 8. Formulações e combinações de insulinas disponíveis no Brasil

INSULINA	CONCENTRAÇÃO	INÍCIO	PICO	DURAÇÃO
INSULINA HUMANA BASAL				
AÇÃO INTERMEDIÁRIA				
NPH (Humulin N [®] /Novolin N [®])	100 UI/mL	2-4 h	4-10 h	10-18 h
ANÁLOGOS BASAIS				
AÇÃO LONGA				
Glargina (Basaglar [®] , Lantus [®])	100 UI/mL	2-4 h	Não apresenta	20-24 h
AÇÃO INTERMEDIÁRIA				
Detemir (Levemir [®])	100 UI/mL	1-3 h	6-8 h	18-22 h
AÇÃO ULTRALONGA				
Glargina U300 (Toujeo [®])	300 UI/mL	6 h	Não apresenta	36 h
Degludeca (Tresiba [®])	100 UI/mL	Até 4 h	Não apresenta	42 h
INSULINA HUMANA BOLUS				
AÇÃO RÁPIDA				
Regular (Humulin R [®] /Novolin R [®])	100 UI/mL	30-60 min	2-3 h	5-8 h
ANÁLOGOS RÁPIDOS				
AÇÃO ULTRARRÁPIDA				
Asparte (Novorapid [®])	100 UI/mL	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h
Lispro (Humalog [®])	100 UI/mL	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h
Glulisina (Apidra [®])	100 UI/mL	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h
AÇÃO ULTRA + RÁPIDA				
Fast Asparte (Fiasp [®])	100 UI/mL	2,5 min	1-3 h	5 h
AÇÃO ULTRA + RÁPIDA – INALADA				
Insulina Humana (Afrezza [®])	4, 8 ou 12 UI	Imediato	10-20 min	1-2 h
PRÉ-MISTURAS “FRC”				
INSULINA	CONCENTRAÇÃO	INÍCIO DE AÇÃO	PICO DE AÇÃO	DURAÇÃO DO EFEITO TERAPÊUTICO
70%NPH+30%R (Humulin [®] 70/30)	100 UI/mL	0,5-1 h	3-12 h (duplo)	10-16 h
75%NPL+25%Lispro (Humalog [®] Mix 25)	100 UI/mL	5-15 min	1-4 h (duplo)	10-16 h
50%NPL+50%Lispro (Humalog [®] Mix 50)	100 UI/mL	5-15 min	1-4 h (duplo)	10-16 h
70%NPA+30%Asparte (NovoMix [®] 70/30)	100 UI/mL	5-15 min	1-4 h (duplo)	10-16 h
*NPH: protamina neutra Hagedorn; NPL: protamina neutra lispro; NPA: protamina neutra asparte.				
COMBINADOS ANÁLOGOS DE INSULINA/GLP-1 RA INJETÁVEIS “FRC”				
CLASSE	DENOMINAÇÃO QUÍMICA	NOME COMERCIAL	DOSE INICIAL*	
Glargina + GLP-1 RA	Glargina 100 U/mL + Lixisenatida 50 mcg/mL	Soliqua [®] 10-40	20 U/10 mcg e 10 U/5 mcg	
Glargina + GLP-1 RA	Glargina 100 U/mL + Lixisenatida 33 mcg/mL	Soliqua [®] 30-60	30 U/10 mcg**	
Degludeca + GLP-1 RA	Degludeca 100 U/mL + Liraglutida 3,6 mg/mL	Xultophy [®]	16 U/0,6 mg	
Dose máxima sugerida pelo efeito colateral relacionado ao aGLP-1				
**Caneta para uso de pessoas com diabetes já em uso de Soliqua [®] com necessidade de aumento de dose ou para pessoas com diabetes que já faziam uso de 30 a 60 U de glargina antes da introdução da combinada.				

Adaptada de: Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020.²⁶

Novas insulinas

Insulina Fast-Aspart (Fiasp®)

O análogo ultrarrápido mais recente é o Fiasp®. Trata-se de uma formulação da insulina asparte à qual foi adicionada nicotinamida (vitamina B3), resultando em uma absorção mais rápida e início e pico de ação mais rápidos.³³ Em comparação com a insulina asparte, a Fiasp® tem início de ação 5 minutos antes e pico 11 minutos mais cedo. Deve ser administrada no momento de iniciar a refeição ou até 20 minutos de seu início.

Insulina inalatória (Afrezza®)

Uma nova estratégia para a administração de insulina ultrarrápida disponibilizada recentemente no Brasil é a insulina inalatória denominada Afrezza®, podendo ser utilizada em pessoas com DM1 e DM2.³⁴ Essa nova insulina inalatória emprega um dispositivo de inalação menor e fácil de manusear. A Afrezza® usa uma tecnologia chamada Technosphere, que adere e microencapsula a insulina de ação rápida e, assim, a transporta pelo pulmão.³⁵ Quando inaladas, as partículas de insulina dissolvem-se e entram na camada mucosa dos alvéolos, onde são rapidamente absorvidas pela circulação. Tem, portanto, rápido início de ação, atingindo níveis máximos após 12 a 15 minutos. Sua duração de ação é curta e desaparece em aproximadamente 160 a 180 minutos (2,3 h). Para pessoas com diabetes que não utilizam insulina, orienta-se iniciar com 4 UI, administradas no início de cada refeição. Em pessoas com diabetes que já recebem insulina subcutânea prandial, deve ser utilizada uma tabela de conversão de doses em que, em geral, cada unidade de insulina rápida subcutânea corresponde a cerca de 1,5 unidade de insulina Afrezza®.

ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO FARMACOLÓGICO NO DM2

Pessoas com DM2 sem complicações vasculares ou renais

Em pessoas com DM2 recentemente diagnosticado, sem tratamento prévio e sem complicações vasculares ou renais conhecidas, o nível inicial de HbA1c é o fator mais importante para definir a recomendação. Importante salientar que medidas de estilo de vida sempre estarão recomendadas em todos os níveis de tratamento, independentemente da terapia medicamentosa.³⁶

Se a HbA1c estiver inicialmente entre 6,5% e 7,5%, a monoterapia com metformina deverá ser a primeira escolha. A metformina tem eficácia estabelecida, é segura,³⁷ tem baixo risco de hipoglicemia e baixo custo. Somente não será a primeira escolha no caso de haver intolerância gastrointestinal importante ou se a taxa de filtração glomerular (TFG) for menor do que 30 mL/min/1,73 m², o que eventualmente poderá ocorrer mesmo que a pessoa não apresente complicações do diabetes.¹

Se a HbA1c estiver entre 7,5% e 9,0%, recomenda-se iniciar com terapia dupla, associando metformina a um outro AD oral ou injetável. A eficácia da terapia dupla incluindo metformina associada a um segundo fármaco, comparada à monoterapia com metformina, mostrou-se superior em reduzir a HbA1c.³⁸ O início precoce com terapia dupla diminui a exposição persistente à hiperglicemia e reduz a inércia do tratamento, especialmente na fase inicial do DM2.

No tratamento de adultos com DM2, sem complicações cardiovasculares ou renais, recém-diagnosticados e com HbA1C entre 7,5%-9,0%, a TERAPIA DUPLA com METFORMINA associada a um segundo ANTIDIABÉTICO ORAL deve ser implementada para melhor controle glicêmico.

Ambos os análogos do receptor do GLP-1 e inibidores do SGLT2 têm efeito favorável na perda de peso.¹⁸⁻²² Os inibidores do SGLT2 têm efeito importante na proteção renal, mesmo em pacientes com taxa de filtração glomerular normal,³⁹ e os análogos do GLP-1 têm potencial efeito protetor cardiovascular na prevenção primária.^{40,41} Dessa forma, a SBD sugere a preferência pelo uso desses AD1 em combinação com a metformina nas pessoas com DM2 ainda sem complicações conhecidas.

Em relação à proteção renal, uma metanálise³⁹ mostrou que os inibidores do SGLT2 reduzem de forma robusta o desfecho renal composto (perda sustentada de 40% da TFG, doença renal terminal e morte de causa renal) em todos os estratos de função renal, incluindo as pessoas com diabetes com a TFG normal. Em relação à proteção cardiovascular, as evidências ainda não são robustas na prevenção primária, no entanto análise de subgrupo dos estudos LEADER e SUSTAIN-6, respectivamente com a liraglutida e a semaglutida, indicou benefício cardiovascular semelhante em pessoas com diabetes com e sem doença cardiovascular estabelecida.^{40,41}

Apesar de os benefícios citados acima serem peculiaridade dos AD1, qualquer AD pode ser utilizado em associação com a metformina com o objetivo de controlar a glicemia nessas pessoas com diabetes. A **tabela 6** apresenta a lista de medicações antidiabéticas e sua classificação de acordo com a Diretriz Luso-Brasileira.¹

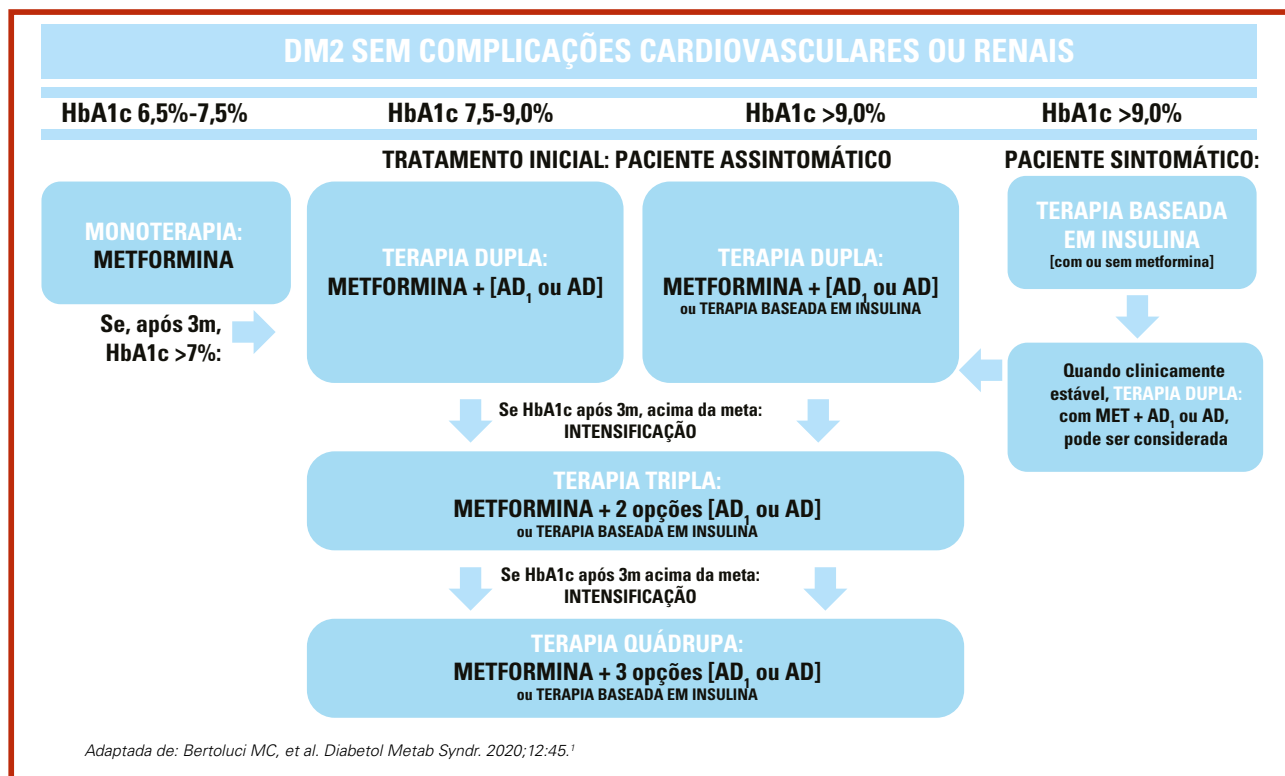
Com a HbA1c acima de 9% em pacientes assintomáticos, além dos fármacos citados, também pode-se considerar o uso de insulina para redução mais rápida da exposição à hiperglicemia. Comparado ao uso de antidiabéticos orais, o tratamento precoce intensivo com insulina em pessoas recém-diagnosticadas com DM2 está associado a um impacto favorável na recuperação da função da célula beta, bem como a remissões prolongadas.⁴² Se houver sintomas de hiperglicemia (poliúria, polidipsia e perda de peso), há um consenso de que a insulina deva ser utilizada.¹ Após a resolução da hiperglicemia aguda, a insulina poderá ser novamente substituída, a critério clínico, por um AD ou AD1. Recomenda-se que o controle glicêmico seja avaliado entre 1 e 3 meses após o início do tratamento, dependendo do nível de hiperglicemia e da variabilidade glicêmica. Se a meta de HbA1c não for atingida em 3 meses, deve-se considerar a instituição de terapia tripla ou a manutenção da terapia baseada em insulina.

Se a meta da HbA1c não for atingida após 3 meses de terapia tripla, pode-se introduzir a terapia quádrupla. A terapia quádrupla foi testada em ensaios clínicos abertos,⁴³⁻⁴⁵ tendo-se mostrado eficaz e segura. Deve-se, no entanto, evitar que fármacos com mecanismos de ação similares sejam usados concomitantemente e levar em conta a tolerância e o custo. A terapia baseada em insulina, por sua vez, sempre poderá ser uma opção mais barata a critério clínico, podendo ou não ser combinada com as demais opções, levando-se em consideração o risco de hipoglicemia e a preferência da pessoa com diabetes.

No tratamento de adultos com DM2 sem evidência de doença cardiovascular ou renal e com a HbA1c acima de 9%, a terapia dupla com metformina associada a terapia baseada em insulina deve ser considerada para melhorar o controle glicêmico.

Em pessoas com DM2 cuja HbA1c permanece acima da meta apesar da terapia tripla, a terapia quádrupla, incluindo a combinação de metformina associada a 3 ADs ou a terapia baseada em insulina, deve ser considerada.

Figura 1. Pessoas com diabetes sem complicações cardiorrenais



Pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica clínica (DCV)

Em pacientes com doença aterosclerótica clínica (DCV), a primeira recomendação é iniciar com terapia dupla, incluindo a metformina e um AD1 (iSGLT2 ou GLP-1 RA), desde o momento do diagnóstico do DM2. Nessa situação clínica, ambas as classes mostraram benefícios cardiovasculares com redução de eventos e de mortalidade.^{46,47} Os iSGLT2 têm benefício definido na redução de eventos cardiovasculares e no desfecho composto de morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca (IC), enquanto os GLP-1 RA mostram redução significativa de eventos cardiovasculares.

A recomendação para associar metformina a um AD1 se deve ao fato de que em todos os ensaios clínicos com desfechos cardiovasculares, com iSGLT2 e GLP-1 RA, 70% a 80% dos pacientes estavam usando metformina como terapia de base. Além disso, a metformina está associada a menor mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas.

Os pacientes com IC de fração de ejeção reduzida ICFer (FE <40%) têm benefício inequívoco com o uso de iSGLT2.^{46,48} Esse benefício, entretanto, é incerto em pacientes com IC de fração de ejeção preservada (ICFep). Os iSGLT2 reduzem significativamente o desfecho composto por hospitalização por IC e mortalidade cardiovascular.²¹⁻²³ Dados mais recentes sugerem que esses efeitos também se estendem a pacientes sem diabetes.⁴⁸

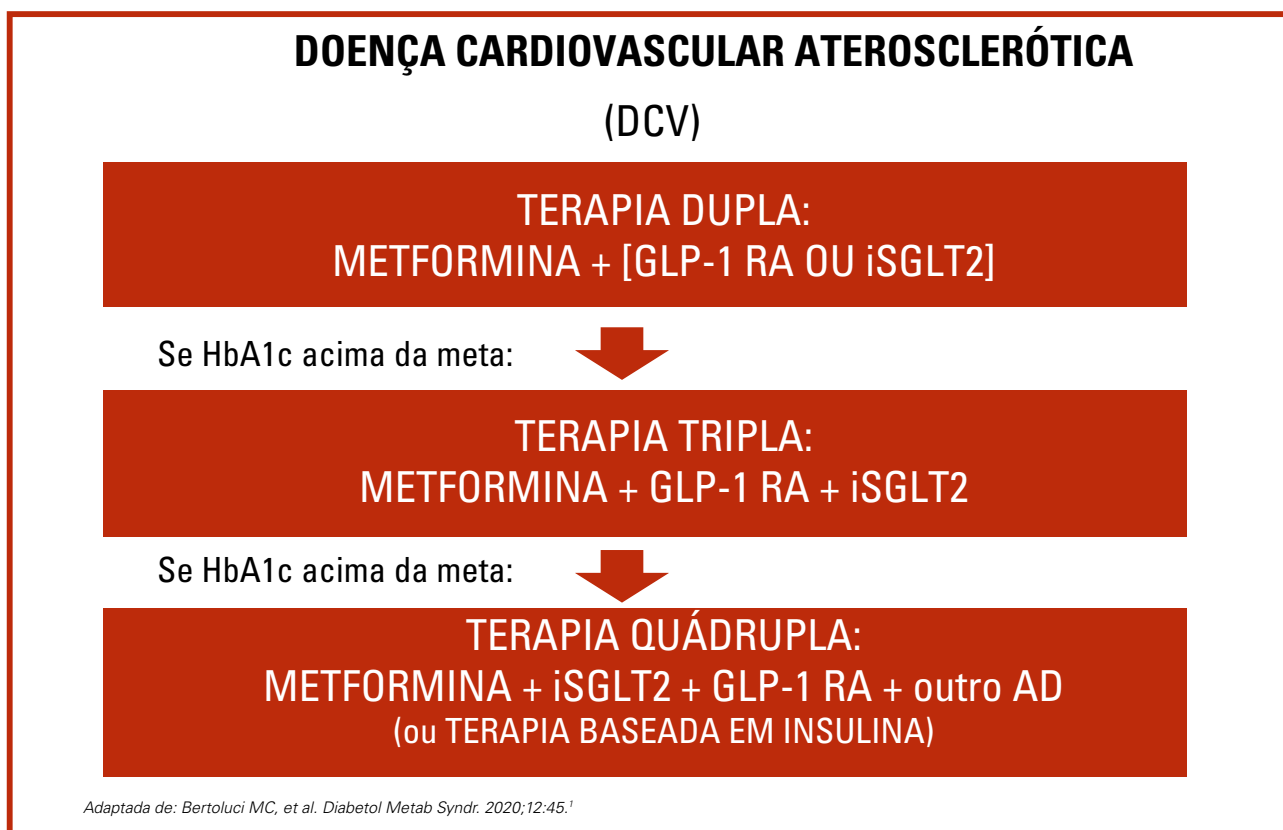
O efeito dos análogos do receptor do GLP-1 na redução de desfechos ligados à IC é bem menos claro. Os GLP-1 RA parecem reduzir a internação hospitalar por IC, porém de forma bem menos robusta do que os inibidores de SGLT2.⁴⁷

Tabela 9. Definição de doença cardiovascular aterosclerótica

DEFINIÇÃO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA (DCV)
Síndrome coronária aguda: IAM e/ou angina instável
Angina estável ou IAM prévio
Acidente vascular trombótico ou acidente vascular isquêmico transitório
Revascularização de coronárias, carótidas, artérias renais ou artérias periféricas
Insuficiência vascular periférica ou amputação de extremidades
Doença aterosclerótica severa com estenose maior que 50% em qualquer território vascular

Adaptada de: Bertoluci MC, et al. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:53.⁷

Figura 2. Algoritmo decisório em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica

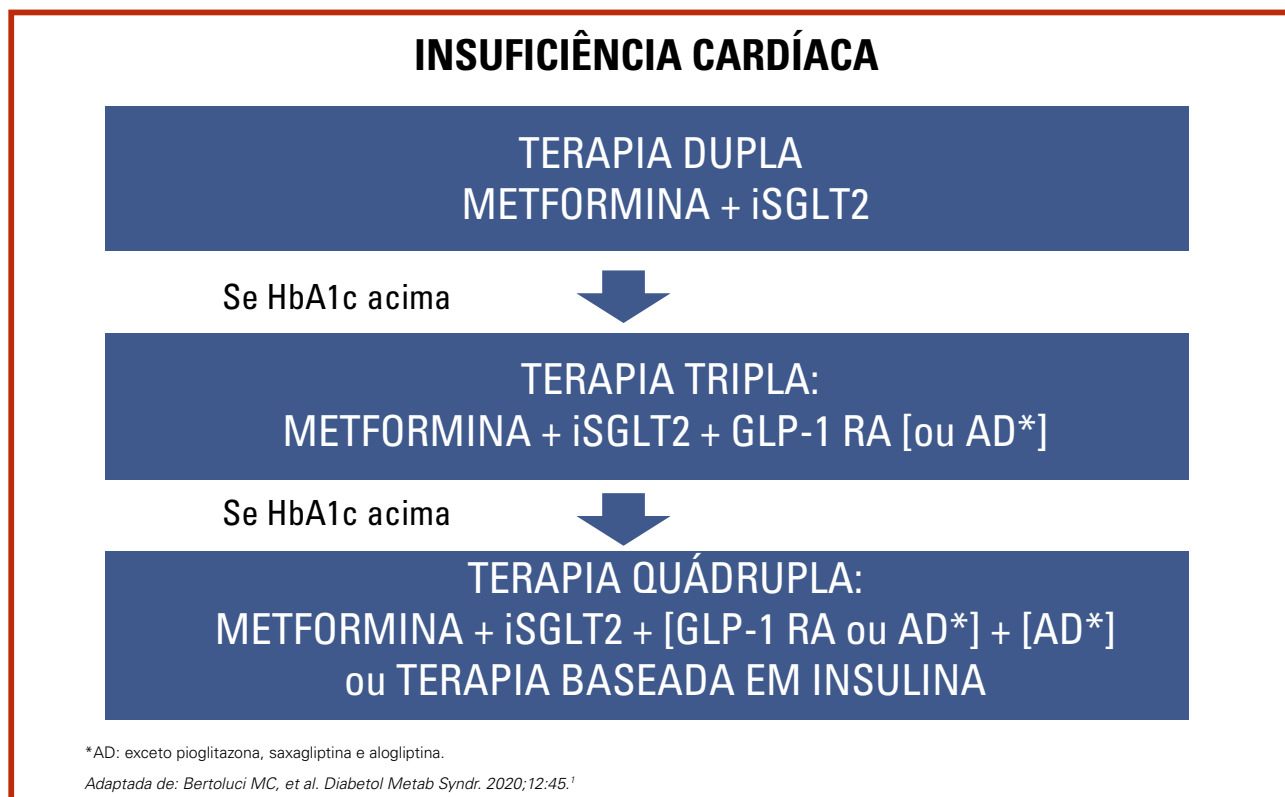


A SBD recomenda o uso de inibidores do SGLT2 na IC já no diagnóstico do DM2, em terapia dupla, sempre associado à metformina. Essa recomendação deve-se ao fato de que, nos estudos com iSGLT2 em IC, os pacientes com diabetes usavam metformina associada em 72%-82% dos casos. O uso da metformina, no entanto, é limitado pela

filtração glomerular. Em pacientes com TFG 30-45 mL/min/1,73 m², as doses precisam ser reduzidas em 50%, devendo ser evitado o uso quando a TFG for <30 mL/min/1,73 m² e o paciente estiver com a IC estável. Deve ser evitada a metformina em pacientes com IC classe IV. Em relação aos iSGLT2, a dapagliflozina atualmente está recomendada em bula para ser utilizada com TFG >45 mL/min/1,73 m² e a empagliflozina é permitida acima de 30 mL/min/1,73 m².

Quando a meta de HbA1c não for atingida em pacientes usando terapia dupla com iSGLT2 e metformina, a terapia tripla com a inclusão de um GLP-1 RA deverá ser considerada. Uma metanálise⁴⁷ indica que os GLP-1 RA também podem reduzir a internação hospitalar para IC, porém de forma bem menos robusta que os iSGLT2. Alternativamente, outros ADs poderão ser usados em substituição ao GLP-1 RA, caso este não seja possível, com o objetivo de controlar a glicemia. Neste caso, é importante salientar que a pioglitazona, a saxagliptina e a alogliptina não deverão ser utilizadas nesses pacientes, por estarem associadas a aumento na taxa de hospitalização por IC. A terapia baseada em insulina é a alternativa que também pode ser considerada a qualquer momento do tratamento para intensificar o controle glicêmico.

Figura 3. Algoritmo decisório para pacientes com insuficiência cardíaca

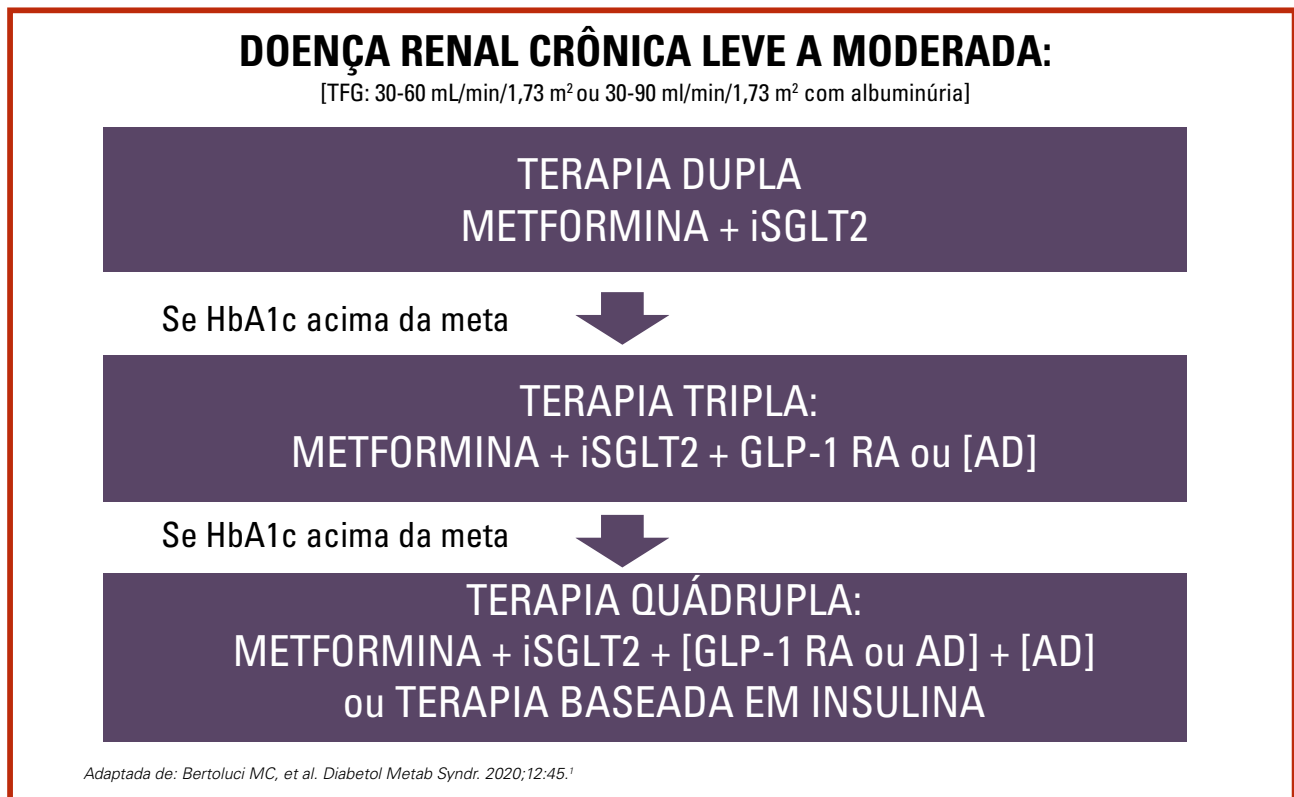


Pacientes com doença renal crônica (DRC)

DRC leve a moderada

No paciente com DRC, o que define a escolha do tratamento da hiperglicemia é a TFG, estimada pela fórmula CKD-EPI. Em pacientes com DRC leve a moderada, com a TFG acima de 30 mL/min/1,73 m², os inibidores do SGLT2 estão recomendados para proteção renal, associados à metformina em terapia dupla.³⁹ O estudo CREDENCE com a canagliflozina²⁴ avaliou pacientes com DM/DRC e TFG entre 90-30 mL/min/1,73 m². O desfecho renal primário composto foi o surgimento de doença renal terminal (diálise e transplante renal), TFG <15 mL/min/1,73 m², duplicação da creatinina sérica, morte renal ou morte por causas cardiovasculares. A canagliflozina reduziu o desfecho composto renal em 30% (0,70 – IC de 95%: 0,59-0,82) em relação ao placebo. Em torno de 58% dos pacientes nesse estudo usavam metformina associada.

Figura 4. Doença renal crônica leve a moderada



Se o paciente permanece com a HbA1c acima da meta apesar da terapia dupla, a terapia tripla com metformina, iSGLT2 e um GLP-1 RA deve ser considerada. Alternativamente, outro AD também poderá ser usado no lugar do GLP-1 RA, porém um cuidado especial deve ser tomado com as sulfonilureias por causa do maior risco de hipoglicemia, especialmente quando a TFG estiver abaixo de 45 mL/min/1,73 m².

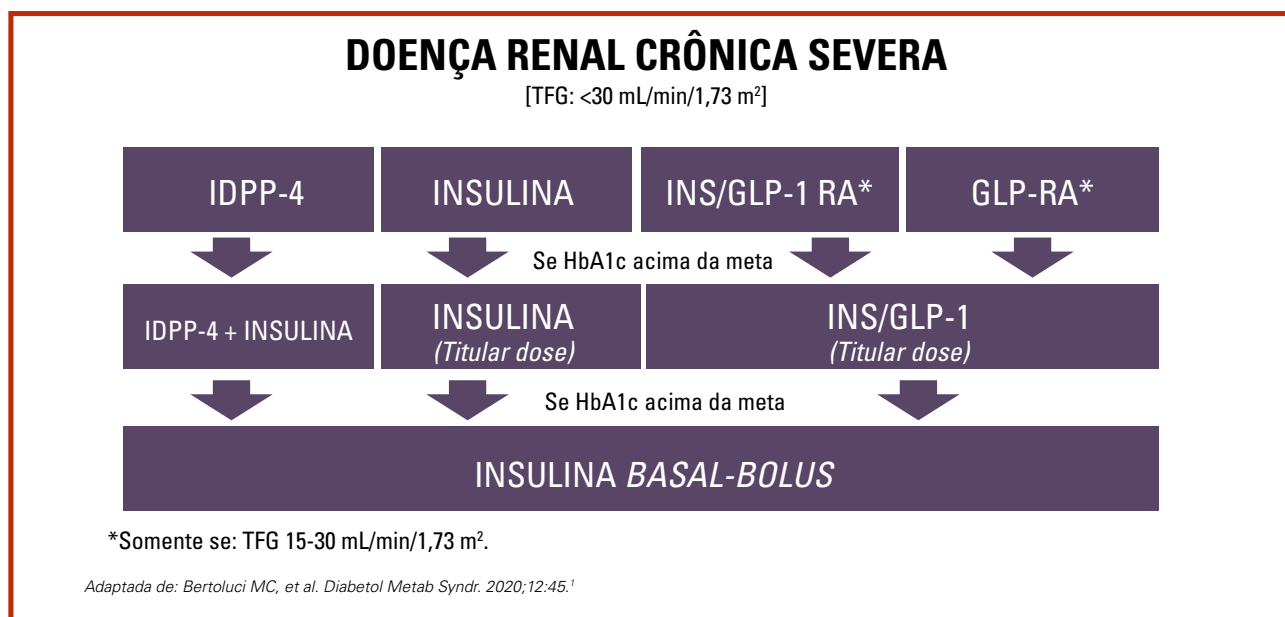
Se a meta de HbA1c não for atingida com terapia tripla após 3 meses, um quarto anti-hiperglicemiante (terapia quádrupla) ou a terapia baseada em insulina poderão ser acrescentados.

DRC severa

Em pessoas com diabetes com TFG abaixo de 30 mL/min/1,73 m², há limitações para o uso da metformina e dos iSGLT2. Três opções em monoterapia são viáveis nessa situação: 1) usar um inibidor de DPP-4 com ajuste de dose para a função renal, extensivo a pacientes em hemodiálise. A exceção é a linagliptina, que não precisa de ajustes; 2) usar apenas insulina basal, com redução de dose inicial em torno de 15%, devido à menor excreção renal da insulina; 3) em pacientes com TFG entre 15 e 30 mL/min/1,73 m², pode ser usado um análogo do receptor de GLP-1, isoladamente ou em associação fixa com insulina.

Em caso de não ser atingida a meta de HbA1c, os inibidores de DPP-4 poderão ser combinados com insulina. A insulina basal e as combinações fixas insulina/GLP-1 RA poderão ser tituladas. Esquema de insulina *basal-bolus* é a melhor alternativa quando as opções acima não forem suficientes para se atingir a meta de HbA1c.

Figura 5. Doença renal crônica severa



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bertoluci MC, Salles JEN, Silva-Nunes J, Pedrosa HC, Moreira RO, da Silva Duarte RMC, et al. Portuguese-Brazilian evidence-based guideline on the management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:45.
2. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes*. 1995;44(11):1249-58.
3. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9590):829-40.
4. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
5. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-89.
6. Nathan DM; DCCT/EDIC Research group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9-16.
7. Bertoluci MC, Moreira RO, Faludi A, Izar MC, Schaan BD, Valerio CM, et al. Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:53.
8. Gabbay MAL, Rodacki M, Calliari LE, Vianna AGD, Krakauer M, Pinto MS, et al. Time in Range: a new parameter to evaluate blood glucose control in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:22.
9. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-603.
10. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631-40.
11. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care*. 2019;42(3):400-5.
12. Vigersky RA, McMahon C. The relationship of hemoglobin A1C to time-in-range in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(2):81-5.
13. Lu J, Ma X, Zhou J, Zhang L, Mo Y, Ying L, et al. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(11):2370-6.
14. Mayeda L, Katz R, Ahmad I, Bansal N, Batacchi Z, Hirsch IB, et al. Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e000991.
15. American Diabetes Association. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S77-S88.
16. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Scherthner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(3):408-16.
17. Farmer A, Wade A, Goyder E, Yudkin P, French D, Craven A, et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ*. 2007;335(7611):132.
18. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
19. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44.
20. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-30.
21. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
22. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
23. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al.; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57.
24. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-306.
25. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. São Paulo: SBD; 2019.
26. Sociedade Brasileira de Diabetes. Conduta terapêutica no diabetes tipo 2: algoritmo SBD 2017. Posicionamento oficial SBD nº 02/2017. São Paulo: SBD; 2017.
27. Standl E, Maxeiner S, Raptis S; HOE901/4009 Study Group. Once-daily insulin glargine administration in the morning compared to bedtime in combination with morning glimepiride in patients with type 2 diabetes: an assessment of treatment flexibility. *Horm Metab Res*. 2006;38(3):172-7.
28. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, de la Rosa R, Handelsman Y, Troelsen LN, et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: the SWITCH 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(1):45-56.
29. Blumer I, Pettus JH, Santos Cavaiola T. Fixed-ratio combination therapy for type 2 diabetes: the top ten things you should know about insulin and glucagon-like peptide-1 receptor agonist combinations. *Postgrad Med*. 2018;130(4):375-80.

30. Raccach D, Huet D, Dib A, Joseph F, Landers B, Escalada J, et al. Review of basal-plus insulin regimen options for simpler insulin intensification in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2017;34(9):1193-204.
31. Jackson B, Grubbs L. Basal-bolus insulin therapy and glycemic control in adult patients with type 2 diabetes mellitus: a review of the literature. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2014;26(6):348-52.
32. Hassan E. Hyperglycemia management in the hospital setting. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(10 Suppl 6):S9-S14.
33. Bode BW, Johnson JA, Hyveled L, Tamer SC, Demissie M. Improved Postprandial Glycemic Control with Faster-Acting Insulin Aspart in Patients with Type 1 Diabetes Using Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(1):25-33.
34. Goldberg T, Wong E. Afrezza (Insulin Human) Inhalation Powder: A New Inhaled Insulin for the Management of Type-1 or Type-2 Diabetes Mellitus. *P T*. 2015;40(11):735-41.
35. Mikhail N. Place of technosphere inhaled insulin in treatment of diabetes. *World J Diabetes*. 2016;7(20):599-604.
36. 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(5):344-55.
37. 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(9132):854-65.
38. 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(5):1995-2014.
39. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(11):845-54.
40. Verma S, Poulter NR, Bhatt DL, Bain SC, Buse JB, Leiter L, et al. Effects of Liraglutide on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With or Without History of Myocardial Infarction or Stroke. *Circulation*. 2018 Dec 18;138(25):2884-94.
41. Leiter LA, Bain SC, Hramiak I, Jódar E, Madsbad S, Gondolf T, et al. Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):73.
42. 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(9626):1753-60.
43. 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(1):173-7.
44. 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(1):101-14.
45. 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.
46. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019;393(10166):31-9.
47. 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(10):776-85.
48. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.

LISTA DE ABREVIATURAS:

AD1 – agentes antidiabéticos com comprovado benefício cardiovascular ou renal

AD – agentes antidiabéticos com segurança cardiovascular comprovada

DASCV – doença cardiovascular aterosclerótica

DRC – doença renal crônica

DCV – doença cardiovascular

DM – *diabetes mellitus*

DM 2 – *diabetes mellitus* tipo 2

eGFR – filtração glomerular renal estimada

IC – insuficiência cardíaca

iSGLT2 – inibidor do transportador sódio/glicose 2

GLP-1 RA – análogo do receptor de GLP-1

CV – cardiovascular

IAM – infarto agudo do miocárdio

AVC – acidente vascular cerebral

SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes

TFG – taxa de filtração glomerular

Editorado por:



