

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**Curso de Graduação em Farmácia**

**Perspectivas atuais na farmacoterapia do diabetes tipo 2: Uma revisão.**

**Natália Vendrame**

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

**Orientadora:** Prof<sup>ª</sup>. Dra Eloísa Aparecida Vilas Bôas

São Paulo

2025

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>3</b>
<b>LISTA DE QUADROS.....</b>	<b>5</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>6</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>7</b>
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>8</b>
1.1 Diabetes <i>mellitus</i> .....	8
1.2 Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 (DM2).....	9
1.2.1 Complicações micro e macrovasculares do DM2.....	11
1.3 Abordagem terapêutica para o DM2.....	13
1.3.1 Farmacoterapias do DM2.....	14
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>16</b>
2.1 Objetivo geral.....	16
2.2 Objetivos específicos.....	16
<b>3 METODOLOGIA.....</b>	<b>16</b>
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>17</b>
4.1 Classes terapêuticas para o tratamento medicamentoso do DM2.....	17
4.1.1 Biguanidas.....	17
4.1.2 Sulfonilureias (SUs).....	19
4.1.3 Tiazolidinedionas (TZDs).....	21
4.1.4 Inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT-2).....	22
4.1.5 Agonistas do receptor de GLP-1 (AR GLP-1).....	24
4.1.6 Inibidores da dipeptidil peptidase-4 (iDPP-4).....	27
4.1.7 Insulina e análogos de insulina.....	29
4.2 Diretrizes para o tratamento do DM2.....	33
4.2.1 Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).....	33
4.2.2 Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD).....	34
4.2.3 Diretriz da <i>American Diabetes Association</i> (ADA).....	37
4.3 Acesso à farmacoterapia do DM2.....	39
4.4 A importância do farmacêutico no DM2.....	41
<b>5 CONCLUSÃO.....</b>	<b>42</b>
<b>6 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>44</b>

**LISTA DE ABREVIATURAS**

ACCORD	<i>Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Trial</i>
AD	Antidiabético
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ADOPT	<i>A Diabetes Outcome Progression Trial</i>
AR GLP-1	Agonista do receptor de GLP-1
ATP	Adenosina Trifosfato
AVC	Acidente vascular cerebral
Ca <sup>2+</sup>	Íon Cálcio
CANVAS	<i>Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CV	Cardiovascular
DCVA	Doença cardiovascular aterosclerótica
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DM1	<i>Diabetes Mellitus</i> Tipo 1
DM2	<i>Diabetes Mellitus</i> Tipo 2
DRC	Doença renal crônica
EMPA-REG OUTCOME	<i>Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients</i>
EXAMINE	<i>Examination of CV Outcomes with Alogliptin vs. Standard of Care</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GIP	Polipeptídeo insulino-trópico dependente de glicose
GLP-1	Peptídeo 1 semelhante ao glucagon
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
IC	Insuficiência cardíaca
iDPP-4	Inibidor da dipeptidil peptidase 4

IM	Infarto do miocárdio
IMC	Índice de Massa Corporal
iSGLT-2	Inibidor do co-transportador de sódio-glicose 2
K <sup>+</sup>	Íon Potássio
MACE-3	Eventos cardiovasculares adversos maiores
MAKE	Eventos renais adversos maiores
MASH	Esteatose hepática associada à disfunção metabólica
MASLD	Doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PMC	Preço máximo ao consumidor
PPAR $\gamma$	Fator de transcrição nuclear receptor ativado por proliferador de peroxissomo
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SAVOR	<i>Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus</i>
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SUR-1	Receptor de sulfonilureia 1
SUS	Sistema Único de Saúde
SUs	Sulfonilureias
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
TZD	Tiazolidinedionas
UKPDS	<i>UK Prospective Diabetes Study</i>
LEADER	<i>Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results</i>
SUSTAIN-6	<i>Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes</i>

**LISTA DE QUADROS**

<b>QUADRO 1. Visão geral das classes terapêuticas abordadas.....</b>	<b>30</b>
<b>QUADRO 2. Terapias medicamentosas do DM2 disponíveis no SUS.....</b>	<b>39</b>
<b>QUADRO 3. Comparação de preços da farmacoterapia do DM2 no Brasil.....</b>	<b>40</b>

## RESUMO

VENDRAME, N. **Perspectivas atuais na farmacoterapia do diabetes tipo 2: Uma revisão.** 2025. 49 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2025.

**INTRODUÇÃO:** O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é uma doença crônica caracterizada pela resistência à insulina e disfunção progressiva das células beta-pancreáticas. O DM2 representa um grande desafio para a saúde pública devido ao aumento de sua prevalência global e às complicações micro e macrovasculares associadas ao controle glicêmico inadequado. Nesse contexto, o controle glicêmico adequado, aliado a uma farmacoterapia individualizada, desempenha um papel essencial na prevenção dessas complicações. **OBJETIVO:** Esta revisão narrativa tem como objetivo analisar as opções das farmacoterapias atualmente disponíveis para o tratamento do DM2, considerando o contexto brasileiro. **MATERIAL E MÉTODOS:** Foram consultadas as bases de dados PubMed e SciELO, além de documentos de órgãos reguladores como o Ministério da Saúde, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e a *American Diabetes Association* (ADA), utilizando as palavras-chave: “*type 2 diabetes*”, “*pharmacological treatments*”, “*chronic complications*” e “*glycemic control*”, abrangendo publicações de 2014 a 2025 relacionadas ao tema, nos idiomas português e inglês. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** No tratamento do DM2 podem ser utilizadas terapias medicamentosas e não medicamentosas. As principais classes terapêuticas utilizadas incluem biguanidas, sulfonilureias, tiazolidinedionas, inibidores da dipeptidil peptidase-4 (iDPP-4), inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT-2), agonistas do receptor de GLP-1 (AR GLP-1) e insulinas. A metformina é recomendada pelas diretrizes nacionais como terapia de primeira linha em pacientes com hemoglobina glicada (HbA1c) entre 6,5-7,5%. Em casos de falha terapêutica, é recomendado o uso de terapias combinadas de acordo com o perfil do paciente. Já a diretriz internacional do ADA se diferencia ao recomendar o uso de terapias combinadas desde o início do tratamento. Além disso, as diretrizes indicam a avaliação da presença de riscos cardiovasculares e renais, além de sobrepeso e obesidade, de modo que as classes de iSGLT-2 e AR GLP-1 são recomendadas para esses casos com base nos benefícios de proteção cardiorrenal observados nos estudos de ambas as classes e de perda de peso observados para os AR GLP-1. A terapia não medicamentosa, que compreende as mudanças no estilo de vida, também é fundamental no tratamento do DM2. Nesse momento, a importância da equipe multiprofissional, sobretudo do farmacêutico, se destaca através da avaliação da efetividade e segurança do tratamento e na educação em saúde. **CONCLUSÃO:** A farmacoterapia do DM2 tem evoluído com o desenvolvimento de novas classes de medicamentos, que além do controle glicêmico, proporcionam benefícios cardiovasculares, renais e controle de peso corporal, combinadas com um baixo risco de hipoglicemia. Entretanto, a lista de medicamentos disponíveis no SUS ainda é limitada e o custo dos medicamentos que não estão na RENAME é elevado, o que reforça a necessidade da reavaliação das políticas públicas para ampliar as opções de tratamento disponíveis à população e contribuir para um melhor controle glicêmico e redução das complicações associadas ao DM2.

**Palavras-chave:** Diabetes *mellitus* tipo 2, farmacoterapia, complicações crônicas, controle glicêmico.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Type 2 diabetes mellitus (T2D) is a chronic disease characterized by insulin resistance and progressive dysfunction of pancreatic beta cells. T2D is a major public health challenge due to the increasing global prevalence and the microvascular and macrovascular complications associated with poor glycemic control. In this context, adequate glycemic control, along with individualized pharmacotherapy, plays a key role in preventing these complications. **OBJECTIVE:** This narrative review aims to analyze the pharmacotherapy options currently available for the treatment of T2D, considering the Brazilian context. **MATERIAL AND METHODS:** The PubMed and SciELO databases were consulted, along with documents from regulatory bodies such as the Ministério da Saúde, the Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), and the American Diabetes Association (ADA). The following keywords were used: “type 2 diabetes,” “pharmacological treatments,” “chronic complications,” and “glycemic control.” Publications from 2014 to 2025 related to the topic in both Portuguese and English were included. **RESULTS AND DISCUSSION:** The treatment of T2D may involve both pharmacological and non-pharmacological therapies. The main therapeutic classes used include biguanides, sulfonylureas, thiazolidinediones, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4 inhibitors), sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT-2 inhibitors), glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) and insulins. Metformin is recommended by national guidelines as first-line therapy for patients with HbA1c between 6.5–7.5%. In cases of therapeutic failure, combination therapies are recommended according to the patient’s profile. The ADA international guideline differs by recommending combination therapies from the onset of treatment. In addition, the guidelines advise evaluating the presence of cardiovascular and renal risks, as well as overweight and obesity. In such cases, SGLT-2 inhibitors and GLP-1 RAs are recommended based on the cardiorenal protective benefits demonstrated in studies of both classes, and the weight loss benefits observed with GLP-1 RAs. Non-pharmacological therapy, including lifestyle changes, is also essential in the treatment of T2D. At this point, the importance of the multidisciplinary team, especially the pharmacist, is emphasized in assessing the effectiveness and safety of the treatment and in health education. **CONCLUSION:** The pharmacotherapy of T2D has evolved with the development of new classes of medications that, in addition to glycemic control, offer cardiovascular and renal benefits, as well as body weight management, combined with a low risk of hypoglycemia. However, the list of medications available through the Brazilian public health system (SUS) remains limited, and the cost of those not included in the RENAME is high. This highlights the need to reassess public policies in order to expand treatment options available to the population, contributing to better glycemic control and a reduction in complications associated with T2D.

**Keywords:** Type 2 diabetes mellitus, pharmacotherapy, chronic complications, glycemic control.

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Diabetes *mellitus*

O diabetes *mellitus* (DM) é uma doença crônica caracterizada por defeitos na secreção da insulina, na ação da insulina ou ambos. A falta de insulina, ou a incapacidade de responder a ela, leva à hiperglicemia crônica, que é o principal indicador clínico do DM (*American Diabetes Association, 2014*). Os principais tipos de DM são o DM tipo 1 (DM1) e o DM tipo 2 (DM2). O DM2 é a forma mais comum de diabetes, correspondendo a mais de 90% dos casos, enquanto o DM1 corresponde a 5-10% dos casos de diabetes (*American Diabetes Association, 2024*).

Por mais que ambos os tipos de diabetes resultem da disfunção da célula beta-pancreática, a fisiopatologia do DM1 e DM2 é diferente. Enquanto no DM1 há a destruição autoimune das células beta-pancreáticas e consequente deficiência absoluta de insulina, no DM2 há uma resposta mediada por mecanismos metabólicos que combinam a resistência à ação da insulina com a perda leve a moderada de células beta (Skyler *et al.*, 2017; Eizirik; Pasquali; Cnop, 2020).

De acordo com a *International Diabetes Federation*, em 2024 o número de pacientes adultos (20-79 anos) com diabetes ao redor do mundo era de 589 milhões, o que representa 11,1% da população mundial nessa faixa etária. Estima-se, no entanto, que esse número aumentará 46%, alcançando a marca de 853 milhões de adultos em 2050. Além disso, estima-se que os gastos relacionados com o diabetes no mundo podem alcançar mais de um trilhão de dólares em 2050 (*IDF Diabetes Atlas, 2025*).

O diagnóstico do DM1 é feito a partir da presença de sinais e sintomas associados à hiperglicemia, como polidipsia, poliúria, polifagia e perda de peso involuntária, e pelo exame laboratorial para confirmação da hiperglicemia (glicemia em jejum  $\geq 126$  mg/dL ou glicemia aleatória  $\geq 200$  mg/dL) (Brasil, 2019). Já o diagnóstico do DM2 varia se o paciente for assintomático ou sintomático. Se o paciente for assintomático, a confirmação do diagnóstico é obtida pela alteração dos exames de glicemia de jejum e hemoglobina glicada (HbA1c) na mesma

amostra plasmática (glicemia em jejum  $\geq 126$  mg/dL e HbA1c  $\geq 6,5\%$ ). Caso o paciente seja sintomático, o diagnóstico é feito pela glicemia plasmática aleatória  $\geq 200$  mg/dL. Para o diagnóstico de DM2, ainda considera-se como ferramenta diagnóstica o rastreamento do DM2 em indivíduos com idade acima de 45 anos (mesmo que assintomáticos e sem fatores de risco), indivíduos com sobrepeso (IMC  $\geq 25$  Kg/m<sup>2</sup>) e com fatores de risco adicionais como sedentarismo, familiares de primeiro grau com DM2, mulheres com história prévia de diabetes gestacional, hipertensão arterial sistêmica, colesterol HDL  $\leq 35$  mg/dL e/ou triglicérides  $\geq 250$  mg/dL, mulheres com síndrome dos ovários policísticos, condições clínicas associadas à resistência à insulina (exemplo: obesidade grau III e *acantose nigricans*) e história de doença cardiovascular (Brasil, 2024; *American Diabetes Association*, 2024; Skyler *et al.*, 2017).

## 1.2 Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2)

O DM2 é um distúrbio metabólico complexo causado pela combinação de dois fatores principais: a incapacidade dos tecidos sensíveis à insulina de responder adequadamente a ela (resistência à insulina) e a secreção inadequada de insulina pelas células beta. Os principais fatores de risco do DM2 incluem fatores genéticos, metabólicos e ambientais, que ainda se dividem em não modificáveis, como etnia e predisposição genética, e modificáveis, como dieta hipercalórica, sedentarismo, obesidade, dislipidemia e hipertensão arterial (Galia-Garcia *et al.*, 2020; Ahmad *et al.*, 2022).

Em indivíduos saudáveis, a normoglicemia é mantida através do aumento compensatório na secreção de insulina por meio das células beta em resposta à hiperglicemia para atender à demanda metabólica. Para isso, é necessário que os mecanismos moleculares envolvidos na síntese e liberação de insulina, bem como a resposta à insulina nos tecidos-alvo (músculo esquelético, fígado e tecido adiposo branco), estejam regulados (Wysham & Shubrook, 2020; DeFronzo, 2009; Galia-Garcia *et al.*, 2020).

O DM2 geralmente se desenvolve em um contexto de obesidade. Nesse cenário, o acúmulo de gordura corporal favorece a hipertrofia do tecido adiposo

branco e o aumento da produção de citocinas inflamatórias, resultando em um estado de inflamação crônica de baixo grau no organismo (Wysham & Shubrook, 2020; DeFronzo, 2009; Ahmad *et al.*, 2022; Galia-Garcia *et al.*, 2020).

Devido ao estado inflamatório crônico presente em indivíduos obesos e no início do desenvolvimento do DM2, há um declínio gradual da ação da insulina nos tecidos-alvo, caracterizando a resistência à insulina. Inicialmente, as células beta-pancreáticas aumentam a produção de insulina de forma compensatória, visando superar a redução da resposta dos tecidos periféricos e preservar a homeostase glicêmica (Wysham & Shubrook, 2020; DeFronzo, 2009; Ahmad *et al.*, 2022; Galia-Garcia *et al.*, 2020).

Com a resistência à insulina, a captação de glicose em tecidos dependentes desse hormônio fica prejudicada, resultando em hiperglicemia. Como a insulina normalmente inibe a produção hepática de glicose em condições fisiológicas, na resistência à insulina ocorre um aumento na produção hepática de glicose, agravando ainda mais a situação. Além disso, devido à resistência à insulina no tecido adiposo branco, há um aumento na lipólise e na liberação de ácidos graxos livres na corrente sanguínea (Wysham & Shubrook, 2020; DeFronzo, 2009; Ahmad *et al.*, 2022; Galia-Garcia *et al.*, 2020).

Em indivíduos que são predispostos a desenvolver DM2, as células beta eventualmente começam a falhar e há, conseqüentemente, a apoptose de algumas, de forma que não é mais possível compensar essa resistência à insulina. Como resultado, há a persistência da hiperglicemia e instalação do DM2 (Wysham & Shubrook, 2020; DeFronzo, 2009; Galia-Garcia *et al.*, 2020).

Na disfunção das células beta, ocorre a redução da secreção da insulina, o que limita a capacidade do corpo em manter uma condição normoglicêmica. Por outro lado, na resistência à insulina, ocorre o aumento da produção de glicose no fígado e diminuição da captação de glicose no músculo e tecido adiposo. Ambos os processos ocorrem desde o início do desenvolvimento do DM2, porém, a disfunção das células beta-pancreáticas é definida como o principal fator para a progressão da patogênese, de modo que quando é feito o diagnóstico do DM2, 40-80% das células beta já estão com a sua função reduzida (Wysham & Shubrook, 2020; Ahmad *et al.*, 2022; Galia-Garcia *et al.*, 2020).

Além da interação entre o músculo, fígado e as células beta, DeFronzo (2009) propôs que o tecido adiposo (lipólise acelerada), o trato gastrointestinal (deficiência/resistência à incretina), células alfa-pancreáticas (hiperglucagonemia), rins (aumento da reabsorção de glicose) e cérebro (resistência à insulina) têm papéis fundamentais no desenvolvimento da intolerância à glicose nos indivíduos com DM2, o que ficou conhecido como octeto de DeFronzo (DeFronzo, 2009; Ahmad *et al.*, 2022). Posteriormente, a esse conjunto de oito vias disfuncionais importantes para a fisiopatologia do DM2, foram adicionadas quatro vias com disfunções: disbiose na microbiota intestinal, inflamação, desregulação imunológica e deposição do polipeptídeo amilóide da ilhota (amilina) no pâncreas, formando os doze fatores deletérios que contribuem para a falência das células beta no DM2 (Ahmad *et al.*, 2022; Schwartz *et al.*, 2016).

### **1.2.1 Complicações micro e macrovasculares do DM2**

Pacientes com DM2 possuem risco duas vezes maior de desenvolver doenças cardiovasculares, que são as principais causas de morte do DM2. Além disso, o DM2 é a principal causa de dano renal e doença renal crônica (DRC) (*The Emerging Risk Factors Collaboration*, 2010; Rawshani *et al.*, 2017; Koye *et al.*, 2018), de modo que cerca de 35% dos pacientes com DM2 apresentam DRC, e o risco geral de mortalidade desses pacientes é 23% maior do que em pacientes não diabéticos com a função renal preservada (Afkarian *et al.*, 2013).

A hiperglicemia crônica causa danos ao organismo através de distúrbios metabólicos e estruturais, incluindo a produção de produtos de glicação avançada, ativação anormal de cascatas de sinalização (como a proteína quinase C), produção elevada de espécies reativas de oxigênio (que podem interagir e danificar outras biomoléculas) e estimulação anormal de sistemas de regulação hemodinâmica (como o sistema renina-angiotensina) (Cade, 2008). Um dos principais danos são as lesões na vasculatura, que podem resultar em complicações microvasculares, como retinopatia, neuropatia e nefropatia, ou macrovasculares, como aterosclerose, doença cardiovascular, isquemia cardíaca, infarto do miocárdio, doenças cerebrovasculares e doença vascular periférica, além de aumentar o risco de

mortalidade por todas as causas (Fowler, 2011; Stratton *et al.*, 2000). O risco de desenvolver as complicações micro e macrovasculares do DM2 depende principalmente da duração e severidade da hiperglicemia devido ao controle glicêmico inadequado, além da presença de comorbidades subjacentes e complicações pré-existentes, como, por exemplo, albuminúria e aterosclerose subclínica (Fowler, 2011; Ahmad *et al.*, 2022).

O *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) foi um estudo pioneiro na avaliação da relação entre o controle glicêmico e a progressão de complicações micro e macrovasculares do DM2. Ele demonstrou que a terapia intensiva reduziu em 35 a 76% os estágios iniciais da doença microvascular com uma HbA1c média de 7% (em comparação com uma HbA1c média de 9%, observada no início do estudo) (Nathan *et al.*, 1993). Após o fim do DCCT, alguns participantes do estudo continuaram tendo acompanhamento médico, dando início ao estudo observacional *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC). Este estudo apresentou ainda mais efeitos benéficos em complicações como retinopatia, nefropatia e neuropatia, além de apresentar uma redução de 42% na ocorrência de qualquer evento de doenças cardiovasculares e 57% de redução do risco de infarto do miocárdio (IM) não fatal, acidente vascular cerebral ou morte (Nathan *et al.*, 2005).

Outro estudo importante foi o estudo prospectivo sobre diabetes no Reino Unido (UKPDS), que demonstrou que a intensificação precoce do controle glicêmico, alcançando uma HbA1c média de 7%, reduz o risco de complicações futuras decorrentes do DM2 em 12 a 32% em comparação com uma HbA1c média de 7,9% (Laiteerapong; Ham; Gao *et al.*, 2019). Além disso, o UKPDS também mostrou que cada redução de 1% na HbA1c está associada a uma diminuição de 37% no risco de complicações microvasculares e a uma diminuição de 21% no risco de qualquer desfecho ou morte relacionada ao diabetes. Entretanto, a associação com HbA1c foi menos acentuada para acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca, condições nas quais a pressão arterial é um fator contribuinte importante (Stratton *et al.*, 2000).

Os estudos DCCT, EDIC e UKPDS também permitiram observar o “efeito legado” (*legacy effect*) do controle glicêmico intensivo, evidenciado pela redução

prolongada do risco relativo de complicações microvasculares, mesmo em pacientes com agravamento do controle glicêmico após interrupção do controle glicêmico intensivo (Nathan *et al.*, 2005; Holman *et al.*, 2008).

Assim, considerando a natureza multifatorial do DM2, além de fazer escolhas terapêuticas para o controle glicêmico precoce, é importante adotar uma abordagem holística, considerando o tratamento dos outros fatores de risco, como hipertensão e dislipidemia, para reduzir o risco das complicações em longo prazo, alcançando o chamado “efeito legado” (Ahmad *et al.*, 2022; Chalmers; Cooper, 2008).

### 1.3 Abordagem terapêutica para o DM2

De acordo com os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde para o tratamento do DM2, com a diretriz de tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2 da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e com a diretriz internacional do *American Diabetes Association* (ADA), o principal objetivo com o tratamento do DM2 é melhorar a qualidade de vida e realizar o controle glicêmico, prevenindo as complicações micro e macrovasculares. Assim, a abordagem terapêutica para o DM2 abrange o tratamento não medicamentoso e o tratamento medicamentoso (Brasil, 2024; Lyra *et al.*, 2023; *American Diabetes Association*, 2024).

Devido à complexidade do DM2, as metas terapêuticas devem considerar tanto o controle glicêmico (i) HbA1c  $\leq 7\%$  ou 7,5 a 8% para idade  $\geq 60$  anos, (ii) glicemia de jejum entre 80 e 130 mg/dL, (iii) glicemia aleatória ou após 2 horas da alimentação  $\leq 180$  mg/dL), como também a perda de peso, o controle de outros fatores de risco cardiovasculares (como hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia) e o tratamento das complicações já estabelecidas (Brasil, 2024; Pititto *et al.* 2022; Quattrocchi; Goldberg; Marzella, 2020).

Em relação ao tratamento medicamentoso, este deve ser individualizado, de acordo com as características do paciente, gravidade e evolução da doença (Davies *et al.*, 2022). Além de individualizado, o tratamento medicamentoso deve estar associado a mudanças no estilo de vida e ser iniciado precocemente, buscando evitar a inércia terapêutica, que é a falha na intensificação da terapia

medicamentosa quando adequada, sendo fatores determinantes para a evolução das complicações crônicas do DM2 (Lyra *et al.*, 2023; *American Diabetes Association*, 2021; Rodriguez; San; Pantalone, 2024).

### 1.3.1 Farmacoterapias do DM2

Das classes de medicamentos citadas nas diretrizes para o tratamento do DM2, podemos destacar as biguanidas, sulfonilureias, tiazolidinedionas, inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT-2), agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1), inibidores da dipeptidil peptidase 4 (iDPP-4) e insulinas (Brasil, 2024; Lyra *et al.*, 2024; *American Diabetes Association*, 2025).

O cloridrato de metformina é o representante da classe das biguanidas e seu mecanismo de ação envolve a redução da produção hepática de glicose, ao aumentar a sensibilidade à insulina no fígado, e aumento da captação de glicose nos tecidos periféricos por meio da ativação da AMPK (proteína quinase ativada por adenosina monofosfato), diminuindo a glicemia (Foretz; Guigas; Viollet, 2023; Nathan *et al.*, 2008; Inzucchi *et al.*, 2015).

A classe das sulfonilureias é representada pela glibenclamida, glimepirida e a gliclazida e seu mecanismo de ação envolve a liberação de insulina a partir das células beta-pancreáticas por meio da ligação no receptor de sulfonilureia (SUR-1) do canal para  $K^+$  sensível ao ATP ( $K_{ATP}$ ). A ligação da sulfonilureia ao  $K_{ATP}$  bloqueia o canal, levando a uma despolarização do potencial de membrana. Isso promove a abertura de canais para cálcio sensíveis à voltagem, aumentando o influxo de cálcio. Como o cálcio é um sinalizador intracelular essencial para a secreção de insulina, o influxo de cálcio aumenta a liberação de insulina. Entretanto, a utilização de sulfonilureias também aumenta o risco de hipoglicemia (Ashcroft, 1996; Piya *et al.*, 2010; Inzucchi *et al.*, 2015).

A classe das tiazolidinedionas é representada pela pioglitazona e seu mecanismo de ação compreende o aumento da sensibilidade à insulina, principalmente do tecido adiposo branco, ao modular a expressão gênica (Piya *et al.*, 2010; Inzucchi *et al.*, 2015).

Os iSGLT-2, representados pela dapagliflozina, empagliflozina e

canagliflozina, agem diminuindo a reabsorção renal de glicose e sódio no túbulo proximal renal por meio da inibição do transportador SGLT-2, aumentando a excreção urinária de glicose e sódio, favorecendo a redução da glicemia, independentemente da secreção endógena ou da ação da insulina (Xu *et al.*, 2022; Piya *et al.*, 2010; Inzucchi *et al.*, 2015).

Os agonistas do receptor do GLP-1, exemplificados pela liraglutida, dulaglutida e semaglutida, mimetizam a ação da incretina GLP-1, que é secretada pelo intestino após a alimentação oral e possui diversos efeitos sistêmicos. Assim, o mecanismo de ação dos agonistas do receptor de GLP-1 envolve o aumento da secreção de insulina, e conseqüente redução das concentrações plasmáticas de glicose, a redução da secreção de glucagon, retardo no esvaziamento gástrico e aumento da saciedade (Cornell, 2020; Piya *et al.*, 2010; Inzucchi *et al.*, 2015).

Os iDPP-4, representados pela sitagliptina, vildagliptina, linagliptina, alogliptina, saxagliptina, evogliptina, possuem como mecanismo de ação para o controle da glicemia a inibição da dipeptidil peptidase 4, que é a enzima responsável pela degradação de incretinas GLP-1 e o polipeptídeo inibitório gástrico (GIP). Assim, com a sua inibição, há o aumento das concentrações de GLP-1 e GIP, e conseqüente aumento da síntese e secreção de insulina (Deacon, 2020; Piya *et al.*, 2010; Inzucchi *et al.*, 2015).

As insulinas, terapia de escolha para pacientes com DM1, podem ser de ação rápida (exemplo, insulina asparte) ou de ação basal de longa duração (exemplo, insulina glargina), e são usadas em pacientes com DM2 quando há falhas no controle glicêmico com os antidiabéticos orais e em situações como: hiperglicemia descontrolada (com HbA1c >10% ou glicemia jejum  $\geq$ 300 mg/dL), presença de sintomas agudos de hiperglicemia, como poliúria, polidipsia e perda de peso, em grávidas e em pacientes internados (Piya *et al.*, 2010; Inzucchi *et al.*, 2015).

Assim, considerando a estimativa de aumento do número de pacientes com diabetes nos próximos anos e as diferentes opções de tratamento farmacológico, é importante conhecê-las para fornecer um tratamento individualizado para esses pacientes, evitando as complicações micro e macrovasculares do DM2 e possibilitando um controle metabólico prolongado (*IDF Diabetes Atlas*, 2025; Ahmad *et al.*, 2022; Schwartz *et al.*, 2016).

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão narrativa acerca das atuais opções de farmacoterapias utilizadas para o tratamento de pacientes com DM2.

### 2.2 Objetivos específicos

- Comparar as recomendações das diretrizes nacionais e internacionais, avaliando as informações com base no cenário brasileiro.
- Comparar as farmacoterapias disponíveis considerando um tratamento individualizado, o tempo de ação, os eventos adversos e contraindicações, o controle metabólico e benefícios na redução do risco de complicações micro e macrovasculares do DM2.

## 3 METODOLOGIA

O trabalho consiste em uma revisão narrativa, com a pesquisa de estudos sobre as principais opções para a farmacoterapia do DM2. Para isso, foram consultadas as bases de dados acadêmicos PubMed (*National Center for Biotechnology Information in U.S. National Library of Medicine*) e SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), filtrando artigos publicados nos idiomas português e inglês, selecionando publicações abrangendo o período de 2014 a 2025. Também foram considerados na pesquisa documentos de cunho científico emitidos por órgãos governamentais e associações acadêmicas, como o Ministério da Saúde, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e a *American Diabetes Association* (ADA). Para a busca dos artigos, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: "*type 2 diabetes*", "*pharmacological treatments*", "*chronic complications*", "*glycemic control*". A seleção das publicações foi feita de acordo com a adequação do conteúdo da publicação ao tema proposto do trabalho.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A premissa do tratamento do DM2 é a melhora da qualidade de vida e a prevenção das complicações da doença, podendo utilizar de abordagens terapêuticas medicamentosas e não medicamentosas para esse fim. Nessa revisão, o foco será a abordagem terapêutica medicamentosa, mas o tratamento não medicamentoso, que compreende as mudanças no estilo de vida, incluindo hábitos alimentares mais saudáveis, prática regular de exercícios físicos, cessação do tabagismo, redução de estresse, educação em saúde, cuidados psicossociais e autocuidado, também é fundamental no tratamento do DM2 (Brasil, 2024; Lyra *et al.*, 2023; *American Diabetes Association*, 2024).

Exemplificando, dentre as modificações de hábitos de vida, a perda de peso é essencial em indivíduos com DM2 e com pré-diabetes, uma vez que fornece benefícios como a melhora da glicemia e de fatores de risco cardiovasculares quando essa perda é de 3 a 7%, podendo ainda auxiliar na diminuição da progressão da doença com possível remissão do DM2, além de diminuir desfechos cardiovasculares e mortalidade, quando essa perda de peso for maior que 10% (Brasil, 2024; Ramos *et al.*, 2022).

### 4.1 Classes terapêuticas para o tratamento medicamentoso do DM2

#### 4.1.1 Biguanidas

A classe das biguanidas foi introduzida em 1957 e, junto às sulfonilureias, foram os únicos antidiabéticos orais entre a década de 1950 e 1990. Atualmente, a classe é representada pela metformina e metformina XR (de liberação estendida) (Upadhyay *et al.*, 2018; Lyra *et al.*, 2024).

O mecanismo de ação da metformina explica-se principalmente pela sua capacidade de diminuir a produção hepática de glicose ao inibir a gliconeogênese. Adicionalmente, ela aumenta a sensibilidade periférica à insulina no músculo esquelético ao aumentar a atividade da tirosina quinase do receptor de insulina e a

translocação do transportador de glicose GLUT-4 para a membrana celular (Upadhyay *et al.*, 2018; Taylor *et al.*, 2021).

Quanto à sua posologia, a dosagem da metformina varia de 500 e 850 mg, de duas a três vezes ao dia (dose máxima: 2550 mg/dia), enquanto a da metformina XR (liberação estendida) varia de 500 mg, 750 mg e 1000 mg de uma a três vezes por dia (dose máxima: 2250 mg/dia), sendo necessário o ajuste de dose em pacientes com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) de 30-45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (Upadhyay *et al.*, 2018; Lyra *et al.*, 2024).

A metformina pode ser usada como monoterapia, sendo a primeira linha no tratamento de DM2, mas também pode ser usada em combinação com outros antidiabéticos orais e/ou insulina (Upadhyay *et al.*, 2018).

A metformina em monoterapia é capaz de diminuir a HbA1c em 1,5-2,0% e reduzir a glicemia de jejum em 60-70 mg/dL, regulando principalmente a glicemia em jejum, com o efeito máximo de redução em 12 meses, podendo ser mantido por vários anos (Upadhyay *et al.*, 2018; Lyra *et al.*, 2024).

No estudo UKPDS, os pacientes em uso de metformina apresentaram valores de HbA1c mais baixos (7,4%, em comparação a 8,0% com placebo) e apresentaram risco 32 a 36% menor de qualquer desfecho relacionado ao diabetes, como infarto do miocárdio e mortalidade por todas as causas (Upadhyay *et al.*, 2018; Taylor *et al.*, 2021; Maruthur *et al.*, 2018). Além dos benefícios já conhecidos da metformina em pacientes com DM2, na coorte do *Diabetes Prevention Program*, a metformina reduziu em 31% o risco de progressão de pré-diabetes para DM2 em comparação ao placebo, mostrando que ela pode auxiliar indivíduos com pré-diabetes que não conseguiram modificar o estilo de vida (Upadhyay *et al.*, 2018; Inzucchi *et al.*, 2015).

A metformina apresenta baixo risco de hipoglicemia e não causa ganho de peso. Entretanto, os seus principais efeitos adversos são os gastrointestinais (náuseas, anorexia e diarreia), que tendem a diminuir com a continuação do tratamento ou com o uso da metformina XR. No entanto, 8% dos pacientes apresentam intolerância persistente à metformina, principalmente diarreia. Além disso, a metformina pode interferir na absorção da vitamina B12, mas raramente causa anemia (Upadhyay *et al.*, 2018; Lyra *et al.*, 2024; Maruthur *et al.*, 2018).

A metformina é contraindicada em pacientes propensos a desenvolver acidose metabólica, com doença renal crônica (TFGe $<30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), insuficiência hepática e insuficiência cardíaca congestiva. Além disso, como os pacientes hospitalizados apresentam risco aumentado de desenvolver acidose, a descontinuação da metformina pode ser considerada durante a hospitalização (Upadhyay *et al.*, 2018; Lyra *et al.*, 2024).

#### 4.1.2 Sulfonilureias (SUs)

A classe das sulfonilureias (SUs) foi uma das primeiras classes de antidiabéticos orais a ser utilizada, sendo aprovada pelo FDA em 1958 (Upadhyay *et al.*, 2018). As SUs atualmente disponíveis no Brasil incluem a glibenclamida, glibequirida e gliclazida (Lyra *et al.*, 2024). Os medicamentos dessa classe são secretagogos de insulina, ou seja, eles estimulam a liberação de insulina pelas células beta-pancreáticas. Como já descrito, seu mecanismo de ação envolve sua ligação ao receptor de sulfonilureia-1 (SUR-1), presente na membrana plasmática da célula beta-pancreática, levando ao fechamento do canal K<sub>ATP</sub>. A inibição desses canais resulta na despolarização da membrana celular, causando a abertura dos canais para Ca<sup>2+</sup> sensíveis à voltagem e fusão dos grânulos de insulina com a membrana celular, liberando a insulina na circulação. Como esse efeito é independente das concentrações plasmáticas de glicose, essa classe possui um risco aumentado de hipoglicemia (Upadhyay *et al.*, 2018; Taylor *et al.*, 2021).

Quanto à posologia, a dosagem de gliclazida varia entre 30 e 60 mg/dia, uma vez ao dia (dose máxima: 120 mg/dia), a de glibequirida varia entre 1, 2 e 4 mg/dia, uma a duas vezes ao dia (dose máxima: 8 mg/dia) e a de glibenclamida é de 5 mg/dia, uma a duas vezes ao dia (dose máxima: 20 mg/dia). Não é recomendada a titulação adicional das doses, pois a eficácia das SUs atinge um platô acima da metade das doses máximas e isso apenas aumentaria os efeitos colaterais (Lyra *et al.*, 2024; Upadhyay *et al.*, 2018). As SUs podem ser utilizadas em monoterapia ou, mais comumente, como agentes de segunda linha em combinação com a metformina (Upadhyay *et al.*, 2018).

As SUs em monoterapia demonstraram uma redução da glicemia em jejum em 60-70 mg/dL e da HbA1c em 1,5-2,0% (Lyra *et al.*, 2024), sendo a redução de HbA1c cerca de 0,2-0,3% maior do que a observada com metformina. Entretanto, esse efeito não é sustentado ao longo do tempo (Taylor *et al.*, 2021), de forma que o efeito de redução de glicemia da classe é máximo em quatro meses e o controle glicêmico é mantido por pelo menos 33 meses (Upadhyay *et al.*, 2018).

Os efeitos adversos mais comuns das SUs são a hipoglicemia e o ganho de peso (Lyra *et al.*, 2024; Upadhyay *et al.*, 2018; Maruthur *et al.*, 2018). É estimado que cerca de 1% dos pacientes em uso de SUs apresentam hipoglicemia grave que requer tratamento, quando comparado com os 0,05% daqueles em uso metformina e 10% em uso de insulina (Upadhyay *et al.*, 2018). Quanto ao ganho de peso, os pacientes em uso de SUs apresentam um aumento de aproximadamente 1,6 kg por ano, porém, conforme resultados do estudo *A Diabetes Outcome Progression Trial* (ADOPT), esse ganho tende a diminuir ao longo do tempo (Upadhyay *et al.*, 2018; Maruthur *et al.*, 2018; Gangji *et al.*, 2007). Essa classe de medicamentos é contraindicada para pacientes com TFG<sub>e</sub><30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, insuficiência hepática, sinais de deficiência grave de insulina, infecções graves e gestantes (Lyra *et al.*, 2024).

Além dos efeitos adversos e das contraindicações, existem preocupações quanto ao aumento do risco cardiovascular em pacientes em uso de SUs, isso porque elas também se ligam a receptores fora do pâncreas, incluindo o SUR-2 nos miócitos cardíacos, o que poderia influenciar a resposta adaptativa à isquemia, piorando os resultados na doença cardíaca isquêmica. No entanto, esse desfecho ainda não foi clinicamente comprovado, de forma que ensaios em larga escala, incluindo o *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial* e *ADOPT* não encontraram aumento nos desfechos cardiovasculares em pacientes em uso de SUs (Upadhyay *et al.*, 2018; Kahn *et al.*, 2006; *The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group*, 2008).

### 4.1.3 Tiazolidinedionas (TZDs)

A classe das tiazolidinedionas (TZDs) foi descoberta na década de 1980, sendo representada atualmente pela pioglitazona. As TZDs atuam ativando o fator de transcrição nuclear do receptor ativado por proliferador de peroxissomo (PPAR) $\gamma$ , principalmente no músculo esquelético e no tecido adiposo, aumentando a captação de glicose pelo músculo esquelético e a função das células beta, além de reduzir a resistência à insulina no tecido adiposo, músculo esquelético e fígado (Upadhyay *et al.*, 2018).

Quanto à posologia, a dosagem inicial da pioglitazona começa em 15 a 30 mg por dia, podendo ser titulada até o máximo de 45 mg por dia. A classe das TZDs é considerada de segunda linha no tratamento do DM2, podendo ser utilizada em monoterapia, como, por exemplo, em caso de intolerância à metformina, ou em combinação com outros antidiabéticos, como os iDPP-4 (Lyra *et al.*, 2024; Upadhyay *et al.*, 2018).

As TZDs em monoterapia demonstraram ser capazes de reduzir a HbA1c em 1,0-1,5%, um resultado semelhante ao das sulfonilureias. Entretanto, essa redução é mais lenta, sendo observada após duas a quatro semanas do início do tratamento. Além do controle glicêmico, as TZDs apresentam efeitos benéficos na dislipidemia e hipertensão, na redução de microalbuminúria (porém esses efeitos não estão claramente relacionados à melhora dos desfechos renais), além de estarem associadas à melhora dos marcadores inflamatórios, incluindo proteína C-reativa de alta sensibilidade, também tendo efeito na melhora da esteato-hepatite não alcoólica (NASH) (Upadhyay *et al.*, 2018).

O uso das TZDs foi reduzido nas últimas décadas devido aos seus efeitos adversos (Upadhyay *et al.*, 2018; Lipska *et al.*, 2026), tais como ganho de peso, risco aumentado de insuficiência cardíaca em pacientes propensos e risco de fraturas em idosos, por estarem associadas à redução da mineralização óssea (Lyra *et al.*, 2024; Upadhyay *et al.*, 2018). O ganho de peso é atribuído principalmente à retenção de água decorrente da ativação dos canais para sódio no néfron distal e, como consequência da retenção de água, as TZDs estão associadas ao aumento da taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca. Quanto à hipoglicemia, o resultado

das TZDs é comparável ao da metformina e mais brando do que das sulfonilureias (Upadhyay *et al.*, 2018).

Em relação às contraindicações, as TZDs podem ser usadas em pacientes com insuficiência renal até o estágio IV (TFGe < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), porém são contraindicadas em pacientes com insuficiência cardíaca (Classes III-IV da *New York Heart Association* [NYHA]), com insuficiência hepática e gestantes (Lyra *et al.*, 2024; Upadhyay *et al.*, 2018).

#### 4.1.4 Inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT-2)

A classe dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT-2) é uma das mais novas classes de medicamentos antidiabéticos, representada no Brasil pela empagliflozina, dapagliflozina e canagliflozina (Nevola *et al.*, 2022; Lyra *et al.*, 2024). Essa classe tem o seu uso aprovado para monoterapia, mas é principalmente utilizada como terapia de segunda linha em combinação com a metformina (Upadhyay *et al.*, 2018).

O mecanismo de ação desses fármacos pode ser explicado pelo fato da glicose ser livremente filtrada pelos rins e 90% dela ser reabsorvida no túbulo contorcido proximal de forma independente de insulina pela proteína SGLT-2, uma proteína cotransportadora ligada à membrana que possui alta capacidade de transporte e baixa afinidade. Em pacientes com DM2, o SGLT-2 está superexpresso no rim, de forma que a captação de glicose pelos rins é aumentada e, conseqüentemente, há um aumento da glicemia. Assim, com a inibição do transportador SGLT-2, ocorre a redução da reabsorção renal de glicose e aumento da excreção urinária de glicose. Além disso, como o mecanismo dos iSGLT-2 é independente da insulina, não há risco aumentado de hipoglicemia (Upadhyay *et al.*, 2018; Su, *et al.*, 2023).

Quanto à posologia, a dapagliflozina (10 mg), a empagliflozina (10 e 25 mg) e a canagliflozina (100 e 300 mg) são utilizadas oralmente uma vez ao dia. Entretanto, existem limites mínimos de taxa de TFGe para o início da terapia, de forma que não é recomendado iniciar a dapagliflozina se a TFGe for < 25 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, a

canagliflozina se TFG<sub>e</sub> for <45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e a empagliflozina se a TFG<sub>e</sub> for <20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (Lyra *et al.*, 2024).

Em relação aos desfechos hipoglicemiantes, a canagliflozina demonstrou uma redução da HbA1c em 0,8%, além de redução de peso corporal, pressão arterial, circunferência abdominal, triglicérides e HDL-C. A dapagliflozina reduziu a HbA1c em 0,5%, além de também reduzir a glicemia de jejum, o peso corporal e a pressão arterial sistólica. Da mesma forma, a empagliflozina reduziu a HbA1c em 0,6% (10 mg) e 0,7% (25 mg), uma redução semelhante à metformina ou sitagliptina, além de levar à perda de peso e apresentar efeito favorável na pressão arterial sistólica (Upadhyay *et al.*, 2018; Taylor *et al.*, 2021).

Além de seu efeito hipoglicemiante, os iSGLT-2 demonstraram desfechos cardiovasculares notáveis. O estudo EMPA-REG OUTCOME mostrou que a empagliflozina (10 mg ou 25 mg) reduziu a mortalidade cardiovascular em 38%, a mortalidade por todas as causas em 32% e a hospitalização por insuficiência cardíaca em 35% (Upadhyay *et al.*, 2018; Nevola *et al.*, 2022; Zinman, *et al.*, 2015). O estudo CANVAS mostrou que a canagliflozina reduziu em 14% o resultado composto de morte cardiovascular (CV) e infarto do miocárdio/acidente vascular cerebral (IM/AVC) não fatal, além de reduzir a incidência de hospitalização por insuficiência cardíaca (IC). Entretanto, não foi observado efeito significativo quanto à mortalidade por todas as causas e por causas cardiovasculares (Nevola *et al.*, 2022; Mahaffey, *et al.*, 2017). O estudo DECLARE-TIMI 58 mostrou que a dapagliflozina reduziu em 17% o resultado composto de morte CV e hospitalização por IC e reduziu em 7% os principais eventos cardíacos adversos (MACEs: morte por causas CV, IM não fatal ou acidente vascular cerebral isquêmico) (Nevola *et al.*, 2022; Wiviott, *et al.*, 2018).

Os iSGLT-2 também demonstraram benefícios renais. O estudo EMPA-REG OUTCOME mostrou que a empagliflozina foi capaz de reduzir a progressão do dano renal (redução de 39% de nefropatia incidente ou de agravamento de nefropatia pré-existente e redução de 38% na progressão da albuminúria), além de reduzir a taxa de eventos adversos renais e reduzir em 55% o risco de terapia de substituição renal (Nevola *et al.*, 2022; Warner *et al.*, 2016). No estudo CANVAS, a canagliflozina mostrou ser capaz de reduzir o resultado composto de duplicação sustentada da

creatinina sérica, doença renal terminal e morte por causas renais (Nevola *et al.*, 2022; Perkovic *et al.*, 2018). Por fim, os estudos DECLARE-TIMI 58 e DAPA-HF TRIAL confirmaram que a dapagliflozina também foi capaz de reduzir em 45% o risco de progressão do dano renal, além de promover uma redução geral do resultado composto por piora da função renal, doença renal terminal e mortalidade por causas renais (Nevola *et al.*, 2022; Zelniker *et al.* 2019).

Os prováveis mecanismos que mediam os efeitos dos iSGLT-2 estão envolvidos com a redução da HbA1c e da pressão arterial. Além disso, a ação natriurética dos iSGLT-2 pode contribuir para a redução do risco de insuficiência cardíaca e, em conjunto, o aumento do hematócrito causado pela classe pode também auxiliar na diminuição do risco de mortalidade cardiovascular. Por fim, a proteção renal conferida pelos fármacos pode ser explicada pela inibição da reabsorção tubular proximal de sódio, que, por sua vez, aumenta a entrega de sódio para a mácula densa, modula o *feedback* tubuloglomerular, corrige a hiperfiltração glomerular e retarda a progressão da doença renal (Taylor *et al.*, 2021).

Em relação às informações de segurança, os iSGLT-2, devido ao seu mecanismo de ação independente de insulina, não apresentam risco aumentado de hipoglicemia. Por outro lado, o seu mecanismo hipoglicêmico aumenta o risco de infecções do trato geniturinário e também pode levar a complicações como cetoacidose diabética e hipovolemia. Além disso, conforme observado no estudo CANVAS, a canagliflozina apresentou risco aumentado de amputações de membros inferiores, perda acelerada da densidade mineral óssea e aumento do risco de fratura (Taylor *et al.*, 2021; Su, *et al.*, 2023; Maruthur *et al.*, 2018).

#### **4.1.5 Agonistas do receptor de GLP-1 (AR GLP-1)**

A classe de agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (AR GLP-1) é uma nova classe de antidiabéticos que apresenta propriedades protetoras cardiovasculares e renais e efeitos substanciais na perda de peso (Xie; Choi; Al-Altz, 2025). No Brasil, essa classe é representada pelos medicamentos injetáveis liraglutida, dulaglutida, semaglutida e pelo medicamento oral semaglutida (Lyra *et al.*, 2024).

As incretinas são hormônios gastrointestinais liberados após a ingestão de alimentos e possuem a função de ativar receptores nas células beta-pancreáticas, aumentando a secreção de insulina dependente de glicose. Exemplos de incretinas são o peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e o polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP). Enquanto o GLP-1 inibe a secreção de glucagon em conjunto com a estimulação da secreção de insulina durante a hiperglicemia, o GIP inibe a secreção de ácido gástrico e pepsinogênio, retardando assim a motilidade gástrica, mas sem inibir a secreção de glucagon (Su, *et al.*, 2023). Assim, quando os AR GLP-1 se ligam ao receptor de GLP-1, ocorre o aumento da secreção de insulina estimulada pela glicose nas células beta-pancreáticas, retardo do esvaziamento gástrico, diminuição dos níveis de glucagon e aumento da saciedade (Taylor *et al.*, 2021).

Quanto à posologia, a dosagem da liraglutida varia entre 0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg por dia, a da dulaglutida varia entre 0,75 mg ou 1,5 mg uma vez por semana, a da semaglutida injetável varia entre 0,25 mg, 0,5 mg ou 1 mg uma vez por semana e a da semaglutida oral varia entre 3 mg, 7 mg ou 14 mg uma vez por dia (Lyra *et al.*, 2024).

Quanto aos desfechos hipoglicemiantes, a classe demonstrou uma redução estimada de glicemia de jejum em 30 mg/dL e da HbA1c em 1,47% para a liraglutida, 1,53% para a dulaglutida e 2,12% para a semaglutida injetável, de forma que os AR GLP-1, especialmente a semaglutida, proporcionam uma redução da HbA1c maior do que a observada na associação de metformina com iSGLT-2 ou iDPP-4. Adicionalmente, esses efeitos hipoglicemiantes raramente foram acompanhados de hipoglicemia (Taylor *et al.*, 2021; Taylor, 2017; Lyra *et al.*, 2024).

Em relação aos benefícios cardiorrenais, os estudos LEADER, SUSTAIN-6 e REWIND mostraram a capacidade dos AR GLP-1 de reduzirem o risco de desfechos cardiovasculares e renais, incluindo insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, AVC, lesão renal aguda, doença renal crônica e os desfechos compostos de MACE-3, que compreendem morte por causas CV, IM não fatal ou acidente vascular cerebral isquêmico (liraglutida, dulaglutida diminuíram o risco de MACE-3 em 12-14%, enquanto a semaglutida subcutânea reduziu o risco de MACE-3 em 26%) e eventos renais adversos maiores (*Major Adverse Kidney Effects*, MAKE). De

maneira interessante, enquanto o risco cardiovascular diminui imediatamente após o início do tratamento com iSGLT2, foi necessário cerca de um ano de tratamento para observar esse benefício com os AR GLP-1 (Taylor *et al.*, 2021).

Os AR GLP-1 também apresentaram o benefício de perda de peso substancial de 1,5 a 4,3 kg, com conseqüente redução do IMC (Xie; Choi; Al-Altz, 2025; Taylor *et al.*, 2021; Honigberg *et al.*, 2020). A semaglutida oral mostrou-se menos eficaz na redução de peso, mas conforme o estudo PIONEER 6, também apresentou redução do risco cardiovascular, sendo uma alternativa para o uso inicial de AR GLP-1 oral em pacientes relutantes em usar medicamentos injetáveis (Liakos *et al.*, 2023).

Os AR GLP-1, no entanto, estão associados a eventos adversos no sistema gastrointestinal (dor abdominal, náusea, vômito, diarreia e gastrite), hipotensão e síncope, pancreatite, gastroenterite não infecciosa, diverticulose e diverticulite (Xie; Choi; Al-Altz, 2025; Lyra *et al.*, 2024).

Os AR GLP-1 são contraindicados para pacientes com histórico de câncer medular de tireoide ou síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2. Também não devem ser utilizados simultaneamente com iDPP-4 (descritos a seguir) e em pacientes com  $\text{TFGe} < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ . Além disso, devem ser utilizados com cautela em pacientes com gastroparesia, náusea crônica ou procedimento cirúrgico gástrico anterior (Xie; Choi; Al-Altz, 2025; Lyra *et al.*, 2024).

Além dos AR GLP-1 já citados, a tirzepatida surge como o primeiro agonista duplo do receptor GLP-1/GIP aprovado. Essa combinação apresenta efeito sinérgico. No ensaio SURPASS, o medicamento apresentou elevada eficácia na redução da HbA1c em até 2%, porém sem aumentar o risco de hipoglicemia. Além disso, também foi associada à perda de peso de maneira superior aos AR GLP-1 dulaglutida e semaglutida. A partir dos benefícios cardiovasculares dos AR GLP-1, a tirzepatida também pode prevenir doenças cardiovasculares e aterosclerose. Por fim, a incidência de efeitos adversos gastrointestinais foi semelhante à observada com os AR GLP-1 (Liakos *et al.*, 2023; Su, *et al.*, 2023).

#### 4.1.6 Inibidores da dipeptidil peptidase-4 (iDPP-4)

A classe dos inibidores da dipeptidil peptidase-4 (iDPP-4) é representada no Brasil pelos medicamentos sitagliptina, vildagliptina, linagliptina, alogliptina, saxagliptina e evogliptina (Lyra *et al.*, 2024). Os iDPP-4 são aprovados para uso em monoterapia ou em combinação com outros medicamentos antidiabéticos, como, por exemplo, metformina, sendo que a alogliptina também é encontrada como combinação de dose fixa com a pioglitazona (Upadhyay *et al.*, 2018).

A DPP-4, enzima responsável pela degradação de incretinas, está presente na membrana plasmática e é expressa em vários tecidos, como pâncreas, trato gastrointestinal, cérebro e em células do sistema imune, como linfócitos T (Upadhyay *et al.*, 2018; Su, *et al.*, 2023).

A utilização de inibidores de DPP-4 promove a inibição da degradação enzimática das incretinas GLP-1 e GIP. Dessa forma, o aumento de GLP-1 promove um aumento pós-prandial na secreção de insulina pelas células beta-pancreáticas e uma diminuição na secreção de glucagon pelas células alfa, reduzindo a produção hepática de glicose, o que favorece o controle glicêmico. Como as ações do GLP-1 são estritamente dependentes de glicose, os iDPP-4 geralmente não estão associados a riscos de hipoglicemia. Adicionalmente, o aumento de GIP estimula a secreção de insulina, embora com menor potência que o GLP-1. Além disso, embora a capacidade do GLP-1 de suprimir a secreção de glucagon diminua quando a glicemia diminui, o GIP aumenta as respostas de glucagon em situações de queda na glicemia, ajudando a prevenir o risco de hipoglicemia (Upadhyay *et al.*, 2018; Su, *et al.*, 2023).

Quanto à posologia, a dose oral de sitagliptina é de 50 ou 100 mg, uma a duas vezes ao dia (dose máxima: 100 mg/dia); a de vildagliptina é de 50 mg, duas vezes ao dia; a de linagliptina é de 5 mg, uma vez ao dia; a de alogliptina é 6,25 mg, 12,5 mg ou 25 mg, uma vez ao dia (dose máxima: 25 mg/dia); a de saxagliptina é de 2,5 ou 5 mg, uma vez ao dia (dose máxima: 5 mg/dia); e a de evogliptina é de 5 mg, uma vez ao dia. Entretanto, é necessário realizar o ajuste de dose de acordo com a taxa de filtração glomerular, exceto para evogliptina e linagliptina, que não necessitam de ajuste (Lyra *et al.*, 2024).

Considerando o efeito sobre o controle glicêmico, os iDPP-4 reduzem a HbA1c em 0,4-0,8% em monoterapia e em 0,9% em combinação com a pioglitazona e esse efeito pode ser sustentado por pelo menos dois anos (Upadhyay *et al.*, 2018). Entretanto, um iDPP-4 em monoterapia é menos eficaz do que a metformina ou a liraglutida, que apresentam a redução da HbA1c em 0,9% e 1,5%, respectivamente (Upadhyay *et al.*, 2018; Taylor *et al.*, 2021; Raalte, *et al.*, 2014; Pratley, *et al.*, 2011).

Nos ensaios de segurança cardiovascular SAVOR, EXAMINE e TECOS, os iDPP-4 demonstraram segurança CV, mas nenhum benefício CV. Mesmo com esses resultados, o FDA adicionou um alerta sobre aumento do risco de eventos de insuficiência cardíaca com iDPP-4, mas a meta-análise atualizada de Scirica *et al.*, 2022 não demonstrou risco significativo de eventos de insuficiência cardíaca. Além disso, a incidência de eventos cardiovasculares adversos importantes (MACE-3) foi menor quando comparada com a de sulfonilureias com eficácia semelhante (Su, *et al.*, 2023; Upadhyay *et al.*, 2018; Xie, *et al.* 2023). Adicionalmente, o estudo de resultados cardiovasculares de linagliptina *versus* glimepirida em pacientes com DM2 (CAROLINA) e o estudo de resultados microvasculares cardiovasculares e renais com linagliptina em pacientes com DM2 (CARMELINA) demonstraram o perfil de segurança cardiovascular e renal da linagliptina em pacientes com DM2 (em comparação com a sulfonilureia glimepirida) (Kadowaki, *et al.*, 2020; Inagaki, *et al.*, 2019).

Quanto aos eventos adversos, todos os iDPP-4 demonstraram taxas de hipoglicemia menores e nenhum ganho de peso quando comparados com as sulfonilureias em combinação com metformina (Upadhyay *et al.*, 2018). Entretanto, alguns eventos adversos observados são angioedema e urticária, probabilidade de pancreatite aguda e aumento das hospitalizações por IC no caso da saxagliptina. Já em relação às contraindicações, foi observada apenas a hipersensibilidade aos componentes do respectivo medicamento (Lyra *et al.*, 2024).

#### **4.1.7 Insulina e análogos de insulina**

A insulina comumente é considerada a última escolha no tratamento do DM2, quando a função das células beta já está comprometida (Liakos *et al.*, 2023). No

entanto, a insulina pode ser considerada como terapia de primeira linha em pacientes que apresentam HbA1c >9% com sintomas graves do DM2, além de evidência de cetoacidose, quando medicamentos antidiabéticos orais são contraindicados (como, por exemplo, insuficiência renal ou hepática) ou quando o controle glicêmico não é alcançado após a combinação de medicamentos antidiabéticos. Além disso, a insulina é o antidiabético preferido durante a gravidez, com exceção da glargina, glulisina e degludeca, que não são recomendadas durante a gravidez (Lyra *et al.*, 2024; Upadhyay *et al.*, 2018).

Quando secretada fisiologicamente ou administrada na forma de terapia injetável, a insulina se liga ao seu receptor em tecidos-alvo, como o fígado, músculo esquelético e tecido adiposo, desencadeando vias de sinalização intracelular que mediam o aumento do transporte de glicose para o músculo esquelético e adipócitos, e a regulação de enzimas metabólicas importantes que inibem tanto a quebra de reservas energéticas (lipólise, proteólise e glicogenólise), quanto a gliconeogênese, reduzindo a glicemia (Taylor *et al.*, 2021).

As preparações de insulina disponíveis no mercado podem ser classificadas em basais, prandiais ou combinadas, além de serem diferenciadas em insulina humana ou análogos de insulina, nos quais são feitas modificações na estrutura da insulina humana para atingir melhor aspecto farmacocinético. Dentre as insulinas basais, existem a insulina humana NPH e os análogos de insulina detemir, glargina e degludeca. Quanto às insulinas prandiais, temos a insulina regular como representante da insulina humana, e os análogos de insulina lispro, asparte e glulisina. Por fim, dentre as insulinas combinadas, temos as insulinas humanas 70% NPH + 30% regular, além das combinações com análogos de insulina, como 75% protamina lispro + 25% lispro, e 50% protamina lispro + 50% lispro (Upadhyay *et al.*, 2018).

As principais desvantagens da insulina estão relacionadas ao risco de hipoglicemia grave, ganho de peso e à complexidade terapêutica. No entanto, devido à sua alta eficácia no controle glicêmico, a insulina pode ser a única opção que pode fornecer o controle glicêmico adequado para os pacientes no estágio tardio do DM2, quando os pacientes apresentam HbA1c >9% com sintomas graves do DM2 ou quando o controle glicêmico não é alcançado após a combinação de

medicamentos antidiabéticos (Taylor *et al.*, 2021; Lyra *et al.*, 2024; Upadhyay *et al.*, 2018).

O quadro 1 sumariza as informações sobre as classes terapêuticas citadas nos artigos selecionados durante a revisão narrativa sobre as principais opções para a farmacoterapia do DM2.

**QUADRO 1. Visão geral das classes terapêuticas abordadas**

<b>Biguanidas</b>	
<b>Exemplos</b>	Metformina, Metformina XR
<b>Mecanismo de Ação</b>	Redução da produção hepática de glicose, aumento da sensibilidade à insulina no músculo esquelético (Upadhyay <i>et al.</i> , 2018; Taylor <i>et al.</i> , 2021)
<b>Benefícios</b>	Redução da HbA1c em 1,5-2,0% e da glicemia de jejum em 60-70 mg/dL (Upadhyay <i>et al.</i> , 2018; Lyra <i>et al.</i> , 2024). Redução do risco de desfechos relacionados ao diabetes (Upadhyay <i>et al.</i> , 2018; Taylor <i>et al.</i> , 2021; Maruthur <i>et al.</i> , 2018; Inzucchi <i>et al.</i> , 2015).
<b>Informações de segurança</b>	<u>Eventos adversos:</u> Distúrbios gastrointestinais, deficiência de vitamina B12 (Upadhyay <i>et al.</i> , 2018; Lyra <i>et al.</i> , 2024; Maruthur <i>et al.</i> , 2018). <u>Contraindicações:</u> Acidose láctica, insuficiência renal grave, insuficiência hepática e insuficiência cardíaca congestiva (Upadhyay <i>et al.</i> , 2018; Lyra <i>et al.</i> , 2024).
<b>Sulfonilureiais (SUs)</b>	
<b>Exemplos</b>	Glibenclamida, Glimepirida, Gliclazida (Lyra <i>et al.</i> , 2024; Upadhyay <i>et al.</i> , 2018).
<b>Mecanismo de Ação</b>	Secretagogos de insulina (ligam-se ao SUR-1 nas células beta, fechando canais K <sup>+</sup> e promovendo a secreção de insulina) (Upadhyay <i>et al.</i> , 2018; Taylor <i>et al.</i> , 2021).
<b>Benefícios</b>	Redução da HbA1c em 1,5-2,0% e da glicemia de jejum em 60-70

	mg/dL (Lyra <i>et al.</i> , 2024).
<b>Informações de segurança</b>	<u>Eventos adversos</u> : Hipoglicemia, ganho de peso (Upadhyay <i>et al.</i> , 2018; Maruthur <i>et al.</i> , 2018; Gangji <i>et al.</i> , 2007). <u>Contraindicações</u> : insuficiência renal, insuficiência hepática, deficiência grave de insulina e gestantes (Lyra <i>et al.</i> , 2024).
<b>Tiazolidinedionas (TZDs)</b>	
<b>Exemplos</b>	Pioglitazona (Upadhyay <i>et al.</i> , 2018).
<b>Mecanismo de Ação</b>	Ativa (PPAR) $\gamma$ , aumentando captação de glicose e a função das células beta e reduzindo resistência à insulina no músculo esquelético e tecido adiposo (Upadhyay <i>et al.</i> , 2018).
<b>Benefícios</b>	Redução da HbA1c em 1,0-1,5% (Upadhyay <i>et al.</i> , 2018). Efeitos benéficos na dislipidemia, hipertensão e redução de microalbuminúria (Upadhyay <i>et al.</i> , 2018).
<b>Informações de segurança</b>	<u>Eventos adversos</u> : Ganho de peso, risco de insuficiência cardíaca e fraturas em idosos (Upadhyay <i>et al.</i> , 2018; Lipska <i>et al.</i> , 2023). <u>Contraindicações</u> : Insuficiência cardíaca, insuficiência hepática e gestantes (Lyra <i>et al.</i> , 2024; Upadhyay <i>et al.</i> , 2018).
<b>Inibidores de iSGLT-2 (iSGLT-2)</b>	
<b>Exemplos</b>	Empagliflozina, Dapagliflozina, Canagliflozina (Nevola <i>et al.</i> , 2022; Lyra <i>et al.</i> , 2024).
<b>Mecanismo de Ação</b>	Inibem a reabsorção renal de glicose pelo SGLT-2, promovendo glicosúria e redução da glicemia (Upadhyay <i>et al.</i> , 2018; Su, <i>et al.</i> , 2023).
<b>Benefícios</b>	Redução da HbA1c em 0,5-0,8% (Upadhyay <i>et al.</i> , 2018; Taylor <i>et al.</i> , 2021). Redução da mortalidade CV, mortalidade por todas as causas, hospitalização por IC e proteção renal (Warner <i>et al.</i> , 2016; Perkovic <i>et al.</i> , 2018).

<b>Informações de segurança</b>	<u>Eventos adversos:</u> Infecções geniturinárias, cetoacidose diabética, hipovolemia, risco aumentado de amputação e fraturas com canagliflozina (Taylor <i>et al.</i> , 2021). <u>Contraindicações:</u> TFGe<20-45 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> (Lyra <i>et al.</i> , 2024)
<b>Inibidores de DPP-4 (iDPP-4)</b>	
<b>Exemplos</b>	Sitagliptina, Vildagliptina, Linagliptina, Alogliptina, Saxagliptina, Evogliptina (Lyra <i>et al.</i> , 2024).
<b>Mecanismo de Ação</b>	Inibem a degradação das incretinas GLP-1 e GIP, aumentando a secreção de insulina (Upadhyay <i>et al.</i> , 2018; Su, <i>et al.</i> , 2023).
<b>Benefícios</b>	Redução da HbA1c em 0,4-0,8% em monoterapia (Upadhyay <i>et al.</i> , 2018). Segurança cardiovascular, mas sem benefício CV adicional. Linagliptina: segurança renal e cardiovascular (Kadowaki <i>et al.</i> , 2020; Inagaki <i>et al.</i> , 2019).
<b>Informações de segurança</b>	<u>Eventos adversos:</u> angioedema, urticária, pancreatite aguda; saxagliptina pode aumentar hospitalização por IC (Upadhyay <i>et al.</i> , 2018). <u>Contraindicações:</u> Hipersensibilidade aos componentes do medicamento (Lyra <i>et al.</i> , 2024).
<b>Agonistas do receptor de GLP-1 (AR GLP-1)</b>	
<b>Exemplos</b>	Liraglutida, Dulaglutida, Semaglutida (injetável e oral) (Lyra <i>et al.</i> , 2024).
<b>Mecanismo de Ação</b>	Agem no receptor de GLP-1, aumentando secreção de insulina, retardando esvaziamento gástrico, reduzindo glucagon e promovendo saciedade (Su <i>et al.</i> , 2023).
<b>Benefícios</b>	Redução da HbA1c em 1,47-2,12% (Taylor <i>et al.</i> , 2021; Lyra <i>et al.</i> , 2024). Redução do risco de MACE-3, proteção renal e perda de peso significativa (Xie; Choi; Al-Altz, 2025; Honigberg <i>et al.</i> , 2020).
<b>Informações</b>	<u>Eventos adversos:</u> Eventos gastrointestinais, pancreatite,

<b>de segurança</b>	hipotensão (Xie; Choi; Al-Altz, 2025). <u>Contraindicações:</u> História de carcinoma medular de tireóide, síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (Lyra <i>et al.</i> , 2024).
<b>Insulinas e análogos de insulina</b>	
<b>Exemplos</b>	Insulina humana NPH, insulina humana regular e análogos de insulina (Upadhyay <i>et al.</i> , 2018).
<b>Mecanismo de Ação</b>	Ao se ligar em seu receptor no fígado, músculo esquelético e tecido adiposo, desencadeia vias de sinalização intracelular que mediam o aumento do transporte de glicose para o músculo esquelético e adipócitos, a regulação de enzimas metabólicas importantes que inibem tanto a quebra de reservas energéticas (lipólise, proteólise e glicogenólise), quanto a gliconeogênese, reduzindo a glicemia (Taylor <i>et al.</i> , 2021).
<b>Benefícios</b>	Redução da glicemia (Lyra <i>et al.</i> , 2024; Upadhyay <i>et al.</i> , 2018).
<b>Informações de segurança</b>	<u>Eventos adversos:</u> Risco de hipoglicemia grave, ganho de peso. <u>Contraindicações:</u> insuficiência renal grave, insuficiência hepática (Upadhyay <i>et al.</i> , 2018; Lyra <i>et al.</i> , 2024).

Fonte: autoria própria

## 4.2 Diretrizes para o tratamento do DM2

### 4.2.1 Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)

Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2 têm o objetivo de estabelecer os critérios terapêuticos e de acompanhamento para indivíduos com idade igual ou maior a 18 anos com DM2 no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) (Brasil, 2024).

Os PCDT recomendam que para pacientes com diagnóstico há menos de três meses e sem fator de risco, o tratamento seja iniciado exclusivamente com mudanças de estilo de vida. Caso o paciente não apresente resposta adequada

após três meses, é recomendado iniciar o tratamento com cloridrato de metformina em monoterapia (Lyra *et al.*, 2023).

Já no caso de pacientes diagnosticados há três meses ou mais ou com fatores de risco, são recomendadas as mudanças de estilo de vida associadas ao tratamento medicamentoso com cloridrato de metformina para evitar a inércia terapêutica. Este medicamento pode ser associado a outros hipoglicemiantes, caso ocorra falha ao atingir as metas terapêuticas após avaliação do estado glicêmico depois de três a seis meses de tratamento (Davies *et al.*, 2022; *American Diabetes Association*, 2021).

Em pacientes com valores de HbA1c maior do que 7,5%, é recomendado iniciar o tratamento com terapia de combinação, sendo sugerido como tratamento de segunda linha as sulfonilureias, seguidas de iSGLT-2 ou insulina (Lyra *et al.*, 2023).

Outras opções de hipoglicemiantes são os inibidores de alfa-glicosidase (acarbose), iDPP4, agonistas do GLP-1, meglitinidas, tiazolidinedionas, e análogos de insulinas de longa e curta duração (*American Diabetes Association*, 2021; Brasil, 2024).

#### **4.2.2 Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)**

A Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) tem como objetivo estabelecer as recomendações para o tratamento de adultos diagnosticados com DM2, considerando o risco de complicações cardiorenais, riscos cardiovasculares, sobrepeso e obesidade desses pacientes. Assim, é recomendado que todos os adultos com DM2 sejam avaliados quanto ao risco cardiovascular antes de definir a estratégia terapêutica (Lyra *et al.*, 2024).

Além de avaliar o risco cardiovascular dos pacientes, a diretriz também recomenda a abordagem não farmacológica como base do tratamento do DM2 com o objetivo de melhorar o controle glicêmico. Assim, é indicado iniciar e reforçar medidas de estilo de vida, como controle do peso, intervenção nutricional, prática de exercícios físicos, melhoria do sono, cessação do tabagismo, manejo do estresse e monitoramento contínuo da glicemia, durante todo o tratamento do DM2 (Lyra *et al.*, 2024).

Para o tratamento farmacológico do DM2 de adultos recém diagnosticados, assintomáticos e sem tratamento prévio, com risco cardiovascular (CV) baixo ou intermediário, as recomendações da diretriz são:

- Em pacientes nos quais a HbA1c está entre 6,5-7,5%, é recomendado o uso da metformina como tratamento inicial, buscando a melhora do controle glicêmico, redução da progressão do diabetes e prevenção de complicações relacionadas ao diabetes (Lyra *et al.*, 2024).
- Em pacientes nos quais a HbA1c está acima de 7,5%, é recomendada a terapia dupla inicial com metformina associada a um segundo antidiabético de 1ª linha (AD1, exemplo: iSGLT-2 e AR GLP-1) ou outro antidiabético (AD) (Lyra *et al.*, 2024).
- Em pacientes nos quais a HbA1c está entre 7,5-9%, pode ser considerada a terapia tripla, com metformina e dois AD1 (iSGLT-2 e AR GLP-1) ou outro AD (Lyra *et al.*, 2024).
- Em pacientes nos quais a HbA1c estiver acima de 9%, deve ser considerada a terapia tripla incluindo metformina e dois outros AD1 (iSGLT-2 e AR GLP-1) ou outro AD (Lyra *et al.*, 2024).
- Em pacientes nos quais a HbA1c está acima de 9%, pode ser considerada a associação de metformina com insulina (Lyra *et al.*, 2024).
- Em adultos com DM2 e HbA1c acima de 9% e sinais e sintomas de hiperglicemia (poliúria, polidipsia, perda de peso), é recomendada a terapia com insulina (Lyra *et al.*, 2024).

Caso a HbA1c ainda permaneça acima do alvo mesmo com uma terapia dupla, recomenda-se uma terapia tripla. Caso a HbA1c permaneça acima do alvo mesmo com uma terapia tripla, recomenda-se uma terapia quádrupla. Caso a HbA1c permaneça acima do alvo mesmo com uma terapia quádrupla, recomenda-se a adição de terapia à base de insulina (Lyra *et al.*, 2024).

- Para pacientes que utilizam insulina, deve-se considerar uma coformulação de proporção fixa de insulina/AR GLP-1 para melhorar o controle glicêmico e minimizar o ganho de peso (Lyra *et al.*, 2024).

Para adultos com DM2 e sobrepeso ou obesidade, as recomendações da diretriz são:

- Para IMC entre 27-29,9 kg/m<sup>2</sup>, devem ser considerados os AR GLP-1 e os agonistas duplos dos receptores de GLP-1 e GIP para redução de peso corporal, independentemente do risco CV.
- Para casos de obesidade, são recomendados os AR GLP-1 e os agonistas duplos dos receptores de GLP-1 e GIP para redução de peso corporal, independentemente do risco CV (Lyra *et al.*, 2024).
- Para casos de obesidade e HbA1c acima de 9%, sem sinais ou sintomas graves de hiperglicemia, pode ser considerada uma combinação de insulina basal e AR GLP-1 para melhorar o controle glicêmico (Lyra *et al.*, 2024).

Para adultos com DM2 e alto risco cardiovascular, as recomendações da diretriz são:

- Para condições de risco CV alto ou muito alto, é recomendado o uso de um iSGLT-2 ou de um AR GLP-1, com comprovado benefício CV (AD1), para redução de eventos CV independentemente da HbA1c (Lyra *et al.*, 2024).
- Para condições de DCVA, são recomendados os iSGLT-2 e os AR GLP-1 (AD1) para reduzir eventos CV e mortalidade CV (Lyra *et al.*, 2024).
- Para condições de DCVA já em uso de um iSGLT-2 ou de um AR GLP-1, a combinação de ambos os AD1 pode ser considerada, por estar associada a um menor número de eventos CV e à diminuição da mortalidade por todas as causas (Lyra *et al.*, 2024).
- Para condições de DCVA, que usam iSGLT-2 ou AR GLP-1 e cuja HbA1c permanece acima do alvo, é recomendada a terapia dupla com AD1 e metformina para melhorar o controle glicêmico (Lyra *et al.*, 2024).
- Para condições de DCVA e HbA1c acima do alvo, apesar da terapia dupla, é recomendada a terapia tripla com metformina e dois AD1 (iSGLT-2 e AR GLP-1) para melhorar o controle glicêmico (Lyra *et al.*, 2024).
- Para condições de DCVA e HbA1c acima do alvo apesar da terapia dupla, a terapia tripla incluindo um AD (pioglitazona, SU de segunda geração ou iDPP-4) ou a terapia baseada em insulina com pelo menos um AD1 para

melhorar o controle glicêmico (Lyra *et al.*, 2024).

#### **4.2.3 Diretriz da *American Diabetes Association* (ADA)**

Em relação à terapia medicamentosa, o *American Diabetes Association* (ADA) 2025 orienta sobre a necessidade de considerar os efeitos da terapia nas comorbidades cardiovasculares e renais, a eficácia, o risco de hipoglicemia (avaliando a necessidade e/ou dose de medicamentos com maior risco de hipoglicemia, como sulfonilureias, meglitinidas e insulina), o impacto no peso, o custo e acesso, os riscos de reações adversas e tolerabilidade e preferências individuais do paciente na escolha da farmacoterapia. Além disso, a farmacoterapia deve ser reavaliada a cada três a seis meses e ajustada conforme necessidade, de modo que as modificações no tratamento de pacientes que não atingem as metas individualizadas de tratamento não sejam adiadas (*American Diabetes Association*, 2025).

Assim, as principais recomendações da diretriz são:

- A terapia combinada pode ser considerada no início do tratamento de adultos com DM2 para reduzir o tempo para atingir os objetivos individuais de tratamento (*American Diabetes Association*, 2025).
- Em pacientes com risco estabelecido ou risco alto de DCVA, a farmacoterapia deve incluir medicamentos com benefícios em reduzir eventos cardiovasculares (como AR GLP-1 e/ou iSGLT-2) para controle glicêmico e redução abrangente do risco cardiovascular (*American Diabetes Association*, 2025).
- Em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), tanto com fração de ejeção preservada como com fração de ejeção reduzida, os iSGLT-2 são recomendados para o controle glicêmico e para a prevenção de hospitalizações por IC. Caso o paciente tenha insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e obesidade, recomenda-se um AR GLP-1 com benefícios demonstrados tanto para o controle glicêmico quanto para a redução dos sintomas relacionados à IC (*American Diabetes Association*, 2025).

- Em pacientes com doença renal crônica (DRC), um iSGLT-2 ou AR GLP-1 pode ser utilizado tanto para o controle glicêmico quanto para retardar a progressão da DRC e reduzir eventos cardiovasculares (*American Diabetes Association, 2025*).
- Em pacientes com doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) e sobrepeso ou obesidade, é recomendado o uso de AR GLP-1 ou AR duplo GIP e GLP-1 com benefícios potenciais em esteatose hepática associada à disfunção metabólica (MASH) para controle glicêmico e como adjuvante de intervenções saudáveis para perda de peso (*American Diabetes Association, 2025*).
- Em pacientes com MASH comprovado por biópsia ou aqueles com alto risco de fibrose hepática, é recomendado o uso da pioglitazona, um AR GLP-1 ou um AR duplo GIP e GLP-1 (*American Diabetes Association, 2025*).
- Em adultos com DM2, a terapia com a insulina deve ser considerada quando os níveis de HbA1c estiverem acima de 10% ou quando a glicemia estiver acima de  $\geq 300$  mg/dL. Se for usada insulina, a terapia combinada com um AR GLP-1, incluindo um AR duplo GIP e GLP-1, é recomendada para maior eficácia glicêmica e efeitos benéficos sobre o peso e risco de hipoglicemia. A dosagem de insulina deve ser reavaliada após a adição ou aumento da dose de um AR GLP-1 ou AR duplo GIP e GLP-1. Quando a terapia com insulina for iniciada, é recomendado continuar com os demais antidiabéticos orais (com exceção de casos de contraindicação ou intolerância) para obter benefícios glicêmicos e metabólicos contínuos (*American Diabetes Association, 2025*).

Um diferencial da diretriz internacional da ADA é a sua recomendação quanto ao uso de terapia combinada. Enquanto a diretriz nacional da SBD e o PCDT recomendam o uso de metformina como terapia inicial em pacientes com HbA1c entre 6,5-7,5% e sem fatores de risco, considerando a terapia combinada inicial nos casos de HbA1c acima de 7,5% e/ou presença de fatores de risco, a diretriz internacional da ADA diferencia-se com a recomendação do uso de terapia combinada desde o início do tratamento para reduzir o tempo para atingir os

objetivos individuais de tratamento (*American Diabetes Association, 2025; Lyra et al., 2024; Brasil, 2024*).

### 4.3 Acesso à farmacoterapia do DM2

Um dos fatores importantes a serem considerados na determinação do tratamento do DM2 é o custo e o acesso aos medicamentos. A partir disso, no atual cenário brasileiro, as fontes de obtenção de medicamentos podem ser públicas, privadas ou mistas (Mujica; Bastos; Boing, 2024).

O Quadro 2 apresenta os medicamentos para o tratamento do DM2 que fazem parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), estando disponíveis gratuitamente no SUS através das Unidades Básicas de Saúde, farmácias municipais ou também via Programa Farmácia Popular do Brasil.

**QUADRO 2. Terapia medicamentosa do DM2 disponíveis no SUS**

<b>Classe terapêutica</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Posologia</b>
Biguanidas	Cloridrato de metformina	Oral	500 a 850 mg, 1 a 3x/dia. Dose máxima diária: 2500 mg
Sulfonilureias	Glibenclamida	Oral	2,5 mg a 20 mg, 1 a 2x/dia
Insulina humana	NPH	Subcutânea	Determinada a partir das necessidades do paciente
	Regular		
iSGLT-2	Dapagliflozina <sup>1</sup>	Oral	10 mg, 1x/dia

**Fonte:** Adaptado de Brasil, 2024.

Das sete classes de antidiabéticos orais citadas nesta revisão, apenas quatro estão disponíveis no SUS, totalizando cinco opções de medicamentos. Dessa forma, o acesso aos demais medicamentos citados seria pela rede privada. O quadro 3 apresenta o Preço Médio ao Consumidor (PMC), considerando o ICMS de 18%, dos antidiabéticos citados nesta revisão.

<sup>1</sup> Gratuidade para pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 associado a doenças cardiovasculares em farmácias credenciadas no Programa Farmácia Popular (Brasil, 2025).

**Quadro 3. Comparação de preços da farmacoterapia do DM2 no Brasil<sup>2</sup>**

<b>Classe</b>	<b>Medicamento</b>	<b>Preço (R\$)</b>
Biguanidas	Metformina	9,69 a 56,50
	Metformina XR	7,82 a 56,04
Sulfonilureias	Glibenclamida	8,36 a 32,04
	Glimepirida	26,21 a 198,74
	Gliclazida	30,50 a 101,93
Tiazolidinedionas	Pioglitazona	67,56 a 484,52
Inibidores de iSLGT-2	Empagliflozina	319,55
	Dapagliflozina	115,49 a 230,96
	Canagliflozina	231,72 a 297,49
Inibidores de DPP-4	Sitagliptina	58,53 a 360,00
	Vildagliptina	83,89 a 129,08
	Linagliptina	209,12 a 321,74
	Alogliptina	153,93 a 312,79
	Saxagliptina	172,63
	Evogliptina	210,24
Agonistas do receptor de GLP-1	Liraglutida	350,84
	Dulaglutida	399,64
	Semaglutida injetável	1292,78 a 2490,68
	Semaglutida oral	1385,12
Insulinas e análogos de insulina	Insulina humana	32,65 a 92,26
	Análogos de insulina	47,36 a 440,14

Fonte: Adaptado de Brasil, 2025

<sup>2</sup> Preços consultados na lista da CMED (Brasil, 2025), considerando o PCM no ICMS 18% em 2025 para apresentações com 28 ou 30 comprimidos, no caso dos antidiabéticos orais, ou a menor apresentação disponível, no caso dos injetáveis, contemplando o menor e maior PMC de cada medicamento, podendo ser genérico, similar ou referência.

A partir do custo dos medicamentos, pode-se observar que medicamentos das classes iSGLT-2, iDPP-4 e, especialmente, AR GLP-1, possuem custos mais elevados que podem corresponder de 20% a mais de 100% do salário mínimo de R\$ 1.518,00 no Brasil (Brasil, 2024). Com base nisso, o acesso via fontes públicas e políticas públicas de saúde são fundamentais para auxiliar na democratização do tratamento do DM2, considerando principalmente os benefícios diferenciais que essas classes apresentam para o tratamento do DM2 (Upadhyay *et al.*, 2018; Kadowaki *et al.*, 2020; Xie; Choi; Al-Altz, 2025; Taylor *et al.*, 2021; Lyra *et al.*, 2024).

#### **4.4 A importância do farmacêutico no DM2**

No tratamento do DM2, a equipe multiprofissional é indispensável para o cuidado centrado no paciente, pois ela é capaz de avaliar as potencialidades e fragilidades do tratamento, auxiliando na determinação da estratégia individualizada para o cuidado. Além disso, a equipe multiprofissional também apoia nas mudanças do estilo de vida e na orientação sobre a importância do autocuidado para que o paciente compreenda a sua condição física e também participe do seu cuidado (Brasil, 2024).

Nesse momento, a importância do farmacêutico se destaca com a avaliação da efetividade e segurança do tratamento, no incentivo da adesão ao tratamento e no auxílio no plano de cuidados do paciente, com orientações sobre educação em saúde, sobre os medicamentos em uso, como reconhecer e o que fazer em situações de descompensação e alertas quanto aos níveis glicêmicos e como monitorá-los (Brasil, 2024).

## **5 CONCLUSÃO**

De acordo com os principais resultados da busca nas bases de dados e diretrizes do PCDT, SBD e ADA, o objetivo principal do tratamento do DM2 é a melhora da qualidade de vida e a prevenção das complicações micro e macrovasculares do DM2, podendo ser utilizadas abordagens terapêuticas medicamentosas e/ou não medicamentosas para alcançar esse objetivo.

A terapia não medicamentosa, que compreende as mudanças no estilo de vida, educação em saúde e autocuidado, é essencial em todo o tratamento do DM2. Para essa base de tratamento, a equipe multidisciplinar é indispensável, pois é quem irá orientar o paciente quanto às mudanças de estilo de vida, sobre a importância do autocuidado, que abrange também o monitoramento da doença, além de acompanhar a farmacoterapia, buscando a adesão, efetividade e segurança do tratamento, atividade na qual o farmacêutico se destaca.

As classes de medicamentos atualmente utilizadas para o tratamento do DM2 são as biguanidas, sulfonilureias, tiazolidinedionas, inibidores da dipeptidil peptidase 4 (iDPP-4), inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT-2), agonistas do receptor do GLP-1 (AR GLP-1) e insulinas. Dentre essas classes, no SUS estão disponíveis medicamentos das classes biguanidas, sulfonilureias, inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 e insulinas.

As três diretrizes consultadas na revisão trazem a premissa de avaliar se os pacientes com DM2 apresentam riscos cardiovasculares e renais para determinar a estratégia do tratamento, em consonância com o fato do DM2 aumentar o risco do desenvolvimento de doenças cardiovasculares e renais em pacientes com o controle glicêmico inadequado. Assim, na presença de risco cardiovascular aumentado, é recomendada a combinação da metformina com AR GLP-1 e/ou iSGLT-2. As diretrizes também ressaltam a avaliação da presença de sobrepeso ou obesidade, recomendando, mais especificamente a ADA e a SBD, o uso de um AR GLP-1.

A diretriz nacional da SBD e os PCDT recomendam o uso de metformina como terapia inicial em pacientes com HbA1c entre 6,5-7,5% e sem fatores de risco, considerando a terapia combinada (metformina combinada com um ou mais antidiabéticos, dentre eles sulfonilureias, tiazolidinedionas, iDPP-4, iSGLT-2 e/ou AR GLP-1) em casos de HbA1c acima de 7,5% e/ou presença de fatores de risco. Entretanto, a diretriz internacional da ADA diferencia-se com a recomendação de terapia combinada desde o início do tratamento para reduzir o tempo para atingir os objetivos individuais de tratamento.

É evidente que, de modo geral, as diretrizes acompanham o surgimento de novas classes terapêuticas nas últimas décadas, como os iSGLT-2 e AR GLP-1, que se destacam através de seus benefícios na redução da HbA1c em combinação com

os benefícios cardiovasculares e renais (observados em um curto período de tratamento, no caso dos iSGLT-2) e na redução de peso (no caso dos AR GLP-1), além de segurança no ponto de vista do baixo risco de hipoglicemia. Além disso, em tempo, estão surgindo novas opções de medicamentos, como o recente aprovado agonista duplo dos receptores GLP-1/GIP.

Entretanto, mesmo com esses avanços na farmacoterapia do DM2, não é garantido que no atual cenário brasileiro todos os pacientes com DM2 terão acesso a esses medicamentos, visto que há uma limitação das classes disponíveis no SUS. Por exemplo, atualmente, não há nenhum AR GLP-1 disponível no SUS e há apenas uma opção de iSGLT-2 para pacientes com DM2 e doença cardiovascular associada. Em contrapartida, está disponível a glibenclamida, uma sulfonilureia que tem como eventos adversos a hipoglicemia e o ganho de peso, além de causar preocupações quanto ao aumento do risco cardiovascular.

Adicionalmente, o acesso regular via fonte privada pode ser inviável para boa parte da população brasileira, uma vez que o custo desses medicamentos pode equivaler até mais de 100% do salário mínimo. Assim, é importante a reavaliação dessas recomendações, considerando a premissa da escolha terapêutica, e levando em conta os benefícios cardiovasculares e renais da farmacoterapia, a eficácia, o risco de hipoglicemia, o impacto no peso, o custo e acesso, os riscos de reações adversas e a tolerabilidade.

## 6 REFERÊNCIAS

AFKARIAN, M. et al. Kidney Disease and Increased Mortality Risk in Type 2 Diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 24, n. 2, p. 302–308, 2013.

AHMAD, Ehtasham; LIM, Soo; LAMPTEY, Roberta; et al. Type 2 diabetes. *The Lancet*, v. 400, n 10365, p.1803-1820, 2022.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, v. 37, n. Supplement\_1, p. S81–S90, 2014.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*, v. 47, n. Supplement\_1, p. S20–S42, 2024.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA) 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* 1 January 2024; 47 (Supplement\_1): S111–S125.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2022 -Committee, American Diabetes Association Professional Practice. *Diabetes Care*. 16 de dezembro de 2021;45(Supplement\_1):S125–43.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA), 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2025, *Diabetes Care*, v. 48, n. Supplement\_1, p. S181–S206, 2024.

ASHCROFT, Frances. Mechanisms of the Glycaemic Effects of Sulfonylureas. *Hormone and Metabolic Research*, v. 28, n. 09, p. 456–463, 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de ciência, tecnologia, inovação e insumos estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 1 - Portaria Conjunta Nº 17, de 12 de novembro de 2019. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de ciência, tecnologia, inovação e insumos estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2 - Portaria SECTICS/MS No 7, de 28 de fevereiro de 2024. Brasília: Ministério da Saúde, 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete da Ministra. Portaria GM/MS nº 6.613, de 13 de fevereiro de 2025. Brasília: Ministério da Saúde, 2025.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Listas de preços de medicamentos. Brasília, DF: Anvisa, 2025. Disponível em:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>. Acesso em: 13 abr. 2025.

BRASIL. Decreto nº 12.342, de 30 de dezembro de 2024. Dispõe sobre o valor do salário mínimo a vigorar a partir de 1º de janeiro de 2025. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, nº 251, p. 869, 31 dez. 2024.

CADE, W Todd, Diabetes-Related Microvascular and Macrovascular Diseases in the Physical Therapy Setting, *Physical Therapy*, v. 88, n. 11, p. 1322–1335, 2008.

CHALMERS, John ; COOPER, Mark E. UKPDS and the Legacy Effect. *New England Journal of Medicine*, v. 359, n. 15, p. 1618–1620, 2008.

CORNELL, Susan. A review of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A focus on the mechanism of action of once-weekly agents. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, v. 45, n. S1, p. 17–27, 2020.

DAVIES M.J., ARODA V.R., COLLINS B.S.; GABBAY R.A.; GREEN J.; MARUTHUR N.M.; *et al.* Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753–86.

DEACON, Carolyn F. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 16, n. 11, p. 642–653, 2020.

DEFRONZO, Ralph A. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes*, v. 58, n. 4, p. 773–795, 2009.

EIZIRIK, Décio L.; PASQUALI, Lorenzo ; CNOP, Miriam. Pancreatic  $\beta$ -cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 16, n. 7, p. 349–362, 2020.

FORETZ, Marc; GUIGAS, Bruno; VIOLLET, Benoit. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential, *Nature Reviews Endocrinology*, v. 19, n. 19, p. 1–17, 2023.

FOWLER, Michael J. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*, v. 29, n. 3, p. 116–122, 2011.

GALICIA-GARCIA, Unai; BENITO-VICENTE, Asier; JEBARI, Shifa; *et al.* Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 17, p. 6275, 2020.

GANGJI, A. S. *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*, v. 30, n. 2, p. 389–394, 2007.

HOLMAN, R. R., *et al.* 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2

diabetes, *The New England journal of medicine*, v. 359, n. 15, p. 1577–89, 2008.

HONIGBERG, M. C. et al. Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiology*, v. 5, n. 10, p. 1182, 2020.

INAGAKI, N. et al. Linagliptin and cardiorenal outcomes in Asians with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular and/or kidney disease: subgroup analysis of the randomized CARMELINA® trial. *Diabetology International*, v. 11, n. 2, p. 129–141, 2019.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *IDF Diabetes Atlas, 11ª Ed*, Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2025.

INZUCCHI, Silvio E.; BERGENSTAL, Richard M.; BUSE, John B.; et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, v. 38, n. 1, p. 140–149, 2015.

KADOWAKI, T. et al. Effect of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, compared with the sulfonylurea glimepiride on cardiovascular outcomes in Asians with type 2 diabetes: subgroup analysis of the randomized CAROLINA® trial. *Diabetology International*, v. 12, n. 1, p. 87–100, 2020.

KAHN, S. E. et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *The New England journal of medicine*, v. 355, n. 23, p. 2427–43, 2006.

KOYE, D. N. et al. The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*, v. 25, n. 2, p. 121–132, mar. 2018.

LAITEERAPONG, Neda; HAM, Sandra A.; GAO, Yue; et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*, v. 42, n. 3, p. 416–426, 2018.

LIAKOS, A. et al. Management of type 2 diabetes in the new era. *Hormones*, v. 22, n. 4, p. 677–684, 2023.

LIPSKA, K. J. et al. Trends in Drug Utilization, Glycemic Control, and Rates of Severe Hypoglycemia, 2006–2013. *Diabetes Care*, v. 40, n. 4, p. 468–475, 2016.

LYRA R.; ALBUQUERQUE L.; CAVALCANTI S.; TAMBASCIA M.; VALENTE F.; BERTOLUCI M. Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes*. 2023.

LYRA R.; ALBUQUERQUE L.; CAVALCANTI S.; TAMBASCIA M.; VALENTE F.; BERTOLUCI M. Manejo da terapia antidiabética no DM2. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes*. 2024.

MAHAFFEY, K. W. et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of

Cardiovascular Events. *Circulation*, v. 137, n. 4, p. 323–334, 2018.

MARUTHUR, N. M. et al. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes. *Annals of Internal Medicine*, v. 164, n. 11, p. 740, 2016.

MUJICA, Elba Marina Miotto; BASTOS, João Luiz; BOING, Alexandra Crispim. Acesso a medicamentos, o Sistema Único de Saúde e as injustiças interseccionais. *Revista de Saúde Pública, São Paulo*, v. 58, art. 34, 2024.

NATHAN, D. M.; BUSE, J. B.; DAVIDSON, M. B.; et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, v. 32, n. 1, p. 193–203, 2008.

NATHAN, D.M.; GENUTH, S.; LACHIN, J.; CLEARY, P.; CROFFORD, O.; DAVIS, M.; et al. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus, *New England Journal of Medicine*, v. 329, n. 14, p. 977–986, 1993.

NATHAN, D. M., CLEARY, P., BACKLUND, J.Y.; GENUTH, S.; LACHIN, J.; ORCHARD, T.J.; et al. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes, *New England Journal of Medicine*, v. 353, n. 25, p. 2643–2653, 2005.

NEVOLA, R. et al. Cardiorenal Impact of SGLT-2 Inhibitors: A Conceptual Revolution in The Management of Type 2 Diabetes, Heart Failure and Chronic Kidney Disease. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, v. 23, n. 3, p. 0106, 2022.

PERKOVIC, V. et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 6, n. 9, p. 691–704, set. 2018.

PITITTO B.; DIAS M., MOURA F.; LAMOUNIER R.; CALLIARI S. BERTOLUCI M. Metas no tratamento do diabetes. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes*. 2022.

PIYA, Milan K.; TAHRANI, Abd A.; BARNETT, Anthony H. Emerging treatment options for type 2 diabetes. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 70, n. 5, p. 631–644, 2010.

PRATLEY, R. et al. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. *International Journal of Clinical Practice*, v. 65, n. 4, p. 397–407, 2011.

QUATTROCCHI E., GOLDBERG T., MARZELLA N. Management of type 2 diabetes: consensus of diabetes organizations. *Drugs Context*. 2020;9.

RAALTE, V.A.N. *et al.* The effect of alogliptin and pioglitazone combination therapy on various aspects of  $\beta$ -cell function in patients with recent-onset type 2 diabetes. *European journal of endocrinology*, v. 170, n. 4, p. 565–574, 2014.

RAMOS, Sílvia; CAMPOS, Letícia Fuganti; STRUFALDI, Deise Regina Baptista Maristela; GOMES, Daniela Lopes; GUIMARÃES, Débora Bohnen; SOUTO, Débora Lopes; MARQUES, Marlice; SOUSA, Sabrina Soares de Santana; LAURIA, Márcio; BERTOLUCI, Marcello; CAMPOS, Tarcila Ferraz de. *Terapia Nutricional no Pré-Diabetes e no Diabetes Mellitus Tipo 2. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes*, 2022.

RAWSHANI, A. *et al.* Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 376, n. 15, p. 1407–1418, 2017.

RODRIGUEZ, Paloma; SAN, Vicente T; PANTALONE, Kevin M, Therapeutic Inertia in the Management of Type 2 Diabetes: A Narrative Review, *Diabetes Therapy*, v. 15, n. 3, 2024.

SCHWARTZ, Stanley S.; EPSTEIN, Solomon; CORKEY, Barbara E.; *et al.* The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the  $\beta$ -Cell-Centric Classification Schema. *Diabetes Care*, v. 39, n. 2, p. 179–186, 2016.

STRATTON, I. M *et al.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study, *BMJ*, v. 321, n. 7258, p. 405–412, 2000.

SU, J. *et al.* Advances in Research on Type 2 Diabetes Mellitus Targets and Therapeutic Agents. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 17, p. 13381–13381, 2023.

TAYLOR, S. I.; YAZDI, Z. S.; BEITELSHEES, A. L. Pharmacological Treatment of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes. *Journal of Clinical Investigation*, v. 131, n. 2, 2021.

TAYLOR, S. I. GLP-1 receptor agonists: differentiation within the class. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 6, n. 2, p. 83–85, 2017.

THE ACTION TO CONTROL CARDIOVASCULAR RISK IN DIABETES STUDY GROUP. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 358, n. 24, p. 2545–2559, 2008.

THE EMERGING RISK FACTORS COLLABORATION. Diabetes mellitus, Fasting Blood Glucose concentration, and Risk of Vascular disease: a Collaborative meta-analysis of 102 Prospective Studies. *The Lancet*, v. 375, n. 9733, p.

2215–2222, 2010.

UPADHYAY, J. et al. Pharmacotherapy of type 2 diabetes: An update. *Metabolism*, v. 78, n. 1, p. 13–42, 2018.

WANNER, C. et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 375, n. 4, p. 323–334, 2016.

WIVIOTT, S. D. et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, v. 380, n. 4, p. 347–357,

WYSHAM, Carol; SHUBROOK, Jay. Beta-cell failure in type 2 diabetes: mechanisms, markers, and clinical implications. *Postgraduate Medicine*, v. 132, n. 8, p. 676–686, 2020.


XIE, Y. et al. Comparative effectiveness of SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors, and sulfonylureas on risk of major adverse cardiovascular events: emulation of a randomised target trial using electronic health records. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 11, n. 9, p. 644–656, 2023.


XIE, Y.; CHOI, T.; AL-ALY, Z. Mapping the effectiveness and risks of GLP-1 receptor agonists. *Nature Medicine*, 2025.

XU, Bo; LI, Shaoqian; KANG, Bo; et al. The current role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus management. *Cardiovascular Diabetology*, v. 21, n. 1, 2022.

ZELNIKER, T. A. 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. *The Lancet*, v. 393, n. 10166, p. 31–39, 2019.

ZINMAN, B. et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 22, p. 2117–2128, 2015.

Documento assinado digitalmente  
 NATALIA VENDRAME  
Data: 07/05/2025 18:46:54-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Documento assinado digitalmente  
 ELOISA APARECIDA VILAS BOAS  
Data: 15/05/2025 12:15:40-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Data e assinatura da aluna

Data e assinatura da orientadora