



Manejo inicial da hiperglicemia em adultos com diabetes tipo 2

Fernando Souza Sampaio¹, Camila Castro Cordeiro Polhuber², Carla Ladeira Gomes da Silveira³, Rafaela Lemos Martins Maia⁴.

 <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n10p764-783>
Artigo recebido em 18 de Agosto e publicado em 08 de Outubro

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

Introdução: O tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 inclui educação, avaliação de complicações micro e macrovasculares, tentativas de atingir quase normoglicemia, minimização de fatores de risco cardiovasculares e outros fatores de risco de longo prazo e prevenção de medicamentos que podem exacerbar anormalidades do metabolismo da insulina ou lipídico. Todos esses tratamentos e metas precisam ser moderados com base em fatores individuais, como idade, expectativa de vida e comorbidades. Embora estudos de cirurgia bariátrica, terapia agressiva com insulina e intervenções comportamentais para alcançar a perda de peso tenham observado remissões de diabetes mellitus tipo 2 que podem durar vários anos, a maioria dos pacientes com diabetes tipo 2 requer tratamento contínuo para manter a glicemia alvo. **Objetivos:** discutir o manejo inicial da hiperglicemia em adultos com diabetes tipo 2. **Metodologia:** Revisão de literatura integrativa a partir de bases científicas de dados da Scielo, da PubMed e da BVS, no período de janeiro a abril de 2024, com os descritores "Hyperglycemia", "Adults", "Type 2 Diabetes Mellitus" AND "Treatment". Incluíram-se artigos de 2019-2024 (total 82), com exclusão de outros critérios e escolha de 05 artigos na íntegra. **Resultados e Discussão:** Os níveis alvo de hemoglobina glicada (A1C) em pacientes com diabetes tipo 2 devem ser adaptados ao indivíduo, equilibrando a redução antecipada nas complicações microvasculares ao longo do tempo com os riscos imediatos de hipoglicemia e outros efeitos adversos da terapia. Um objetivo razoável da terapia é um valor de A1C de $\leq 7\%$ para a maioria dos pacientes. As metas glicêmicas são geralmente definidas um pouco mais altas para pacientes adultos mais velhos e aqueles com comorbidades ou uma expectativa de vida limitada que podem ter pouca probabilidade de se beneficiar da terapia intensiva. A maioria dos pacientes com diabetes tipo 2 recém-diagnosticado é assintomática, sem sintomas de catabolismo (por exemplo, sem poliúria, polidipsia ou perda de peso não intencional). Na ausência de contraindicações específicas, sugerimos metformina como terapia inicial para a maioria. Sugerimos iniciar a metformina no momento do diagnóstico, juntamente com a consulta para intervenção no estilo de vida. Para pacientes com comorbidades cardiorenais que não podem tomar metformina, sugerimos agonista do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) (semaglutida subcutâneo, dulaglutida ou liraglutida) ou um inibidor do cotransportador de glicose de sódio 2 (SGLT2) (empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina) que demonstrou benefício

cardiorrenal. Para selecionar um medicamento, usamos a tomada de decisão compartilhada com foco nos efeitos benéficos e adversos dentro do contexto do grau de hiperglicemia, bem como das comorbidades e preferências de um paciente. Para pacientes sem doença cardiorrenal e com níveis de A1C relativamente distantes da meta (por exemplo, >9 por cento), sugerimos insulina ou uma terapia baseada em GLP-1 para tratamento inicial. Para pacientes semelhantes com níveis de A1C $\leq 9\%$, as opções (além de terapias baseadas em insulina ou GLP-1) incluem sulfonilureias, inibidores de SGLT2, inibidores de dipeptidil peptidase (DPP-4), repaglinida ou pioglitazona. Cada uma dessas escolhas tem vantagens e riscos individuais. **Conclusão:** Para monitoramento, obtemos um A1C pelo menos duas vezes por ano em pacientes que atendem às metas de glicêmica e com mais frequência (trimestralmente) em pacientes cuja terapia mudou ou que não estão cumprindo as metas. Ajustes adicionais da terapia, que geralmente devem ser feitos com não menos frequência do que a cada três meses, são baseados no resultado da A1C. Se a glicemia não for gerenciada de forma ideal (A1C permanece >7,0% ou um nível alvo alternativo específico do paciente), outro medicamento deve ser adicionado dentro de dois a três meses após o início da intervenção de estilo de vida e metformina.

Palavras-chave: Hiperglicemia, Diabetes Mellitus Tipo 2, Tratamento, Adultos.

Initial management of hyperglycemia in adults with type 2 diabetes

ABSTRACT

Introduction: Treatment of patients with type 2 diabetes mellitus includes education, assessment of micro- and macrovascular complications, attempts to achieve near-normoglycemia, minimization of cardiovascular and other long-term risk factors, and avoidance of medications that may exacerbate abnormalities of the insulin or lipid metabolism. All of these treatments and goals need to be moderated based on individual factors such as age, life expectancy, and comorbidities. Although studies of bariatric surgery, aggressive insulin therapy, and behavioral interventions to achieve weight loss have observed remissions of type 2 diabetes mellitus that can last several years, most patients with type 2 diabetes require ongoing treatment to maintain target glycemia.

Objectives: to discuss the initial management of hyperglycemia in adults with type 2 diabetes.

Methodology: Integrative literature review based on scientific databases from Scielo, PubMed and VHL, from January to April 2024, with the descriptors "Hyperglycemia", "Adults", "Type 2 Diabetes Mellitus" AND "Treatment". Articles from 2019-2024 (total 82) were included, excluding other criteria and choosing 5 full articles. **Results and Discussion:** Target glycosylated hemoglobin (A1C) levels in patients with type 2 diabetes must be tailored to the individual, balancing the anticipated reduction in microvascular complications over time with the immediate risks of hypoglycemia and other adverse effects of therapy. A reasonable goal of therapy is an A1C value of $\leq 7\%$ for most patients. Glycemic goals are generally set somewhat higher for older adult patients and those with comorbidities or a limited life expectancy who may be unlikely to benefit from intensive therapy. Most patients with newly diagnosed type 2 diabetes are asymptomatic, with no symptoms of catabolism (e.g., no polyuria, polydipsia, or unintentional weight loss). In the absence of specific contraindications, we suggest metformin as initial therapy for most. We suggest starting metformin



at the time of diagnosis, along with the lifestyle intervention consultation. For patients with cardiorenal comorbidities who cannot take metformin, we suggest a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist (subcutaneous semaglutide, dulaglutide, or liraglutide) or a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin) which demonstrated cardiorenal benefit. To select a medication, we use shared decision making focusing on beneficial and adverse effects within the context of the degree of hyperglycemia, as well as a patient's comorbidities and preferences. For patients without cardiorenal disease and with A1C levels relatively far from goal (e.g., >9 percent), we suggest insulin or a GLP-1-based therapy for initial treatment. For similar patients with A1C levels $\leq 9\%$, options (in addition to insulin or GLP-1-based therapies) include sulfonylureas, SGLT2 inhibitors, dipeptidyl peptidase (DPP-4) inhibitors, repaglinide, or pioglitazone. Each of these choices has individual advantages and risks. **Conclusion:** For monitoring, we obtain an A1C at least twice a year in patients who are meeting glycemic goals and more frequently (quarterly) in patients whose therapy has changed or who are not meeting goals. Additional therapy adjustments, which should generally be made no less frequently than every three months, are based on the A1C result. If blood glucose is not optimally managed (A1C remains >7.0% or an alternative patient-specific target level), another medication should be added within two to three months of initiating the lifestyle intervention and metformin.

Keywords: Hyperglycemia, Type 2 Diabetes Mellitus, Treatment, Adults.

Instituição afiliada -1 -Médico, UNOESTE - Presidente Prudente; 2 -Médica, Universidade Federal do Pará - UFPA; 3- Médica, Universidade Federal do Sul da Bahia - UFSB;4- Médica, Universidade do Vale do Sapucaí.

Autor correspondente: *Fernando Souza Sampaio* – cmaganhinmed@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUÇÃO

O tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 inclui educação, avaliação de complicações micro e macrovasculares, tentativas de atingir quase normoglicemia, minimização de fatores de risco cardiovascular e outros de longo prazo e evitar medicamentos que podem exacerbar anormalidades do metabolismo da insulina ou lipídios. Todos esses tratamentos e objetivos precisam ser moderados com base em fatores individuais, como idade, expectativa de vida e comorbidades. Embora estudos de cirurgia bariátrica, terapia agressiva com insulina e intervenções comportamentais para atingir a perda de peso tenham observado remissões de diabetes mellitus tipo 2 que podem durar vários anos, a maioria dos pacientes com diabetes tipo 2 requer tratamento contínuo para manter a glicemia alvo. Os tratamentos para melhorar o gerenciamento glicêmico funcionam aumentando a disponibilidade de insulina (por meio da administração direta de insulina ou por meio de agentes que promovem a secreção de insulina), melhorando a sensibilidade à insulina, retardando a entrega e a absorção de carboidratos do trato gastrointestinal, aumentando a excreção urinária de glicose ou uma combinação dessas abordagens. Para pacientes com sobrepeso, obesidade ou um padrão metabolicamente adverso de distribuição de tecido adiposo, o controle do peso corporal deve ser considerado como uma meta terapêutica, além da glicemia [1].

Os níveis alvo de hemoglobina glicada (A1C) em pacientes com diabetes tipo 2 devem ser adaptados ao indivíduo, equilibrando a redução antecipada em complicações microvasculares ao longo do tempo com os riscos imediatos de hipoglicemia e outros efeitos adversos da terapia. Uma meta razoável de terapia é um valor de A1C de ≤ 7 por cento (53,0 mmol/mol) para a maioria dos pacientes. As metas glicêmicas são geralmente definidas um pouco mais altas para pacientes adultos mais velhos e aqueles com comorbidades ou uma expectativa de vida limitada que podem ter pouca probabilidade de se beneficiar da terapia intensiva [1].

O melhor gerenciamento glicêmico reduz o risco de complicações microvasculares em pacientes com diabetes tipo 2 [1]. Cada queda de 1% na hemoglobina glicada (A1C) está associada a melhores resultados a longo prazo, sem efeito de limiar. No entanto, à

medida que os níveis de A1C diminuam abaixo de 7%, o risco absoluto de complicações microvasculares torna-se baixo e o benefício incremental de reduzir ainda mais a A1C tem retornos decrescentes. O risco de efeitos adversos e polifarmácia também pode aumentar dependendo do regime usado para atingir metas glicêmicas mais baixas. Vários ensaios clínicos randomizados demonstraram um efeito benéfico da terapia intensiva de redução da glicemia nos resultados macrovasculares no diabetes tipo 2 [2,3], com outros ensaios não apoiando um efeito benéfico significativo [4] e um ensaio sugerindo danos [5].

Além da gestão glicêmica, a redução vigorosa do risco cardíaco (cessação do tabagismo; controle da pressão arterial; redução dos lipídios séricos com uma estatina; dieta, exercícios e perda ou manutenção de peso; e aspirina para aqueles com doença cardiovascular aterosclerótica [ASCVD] estabelecida ou após tomada de decisão compartilhada) deve ser uma prioridade máxima para todos os pacientes com diabetes tipo 2. No entanto, apesar das evidências de que a redução agressiva do risco multifatorial diminui o risco de complicações micro e macrovasculares em pacientes com diabetes [6,7], uma minoria de adultos com diabetes atinge totalmente as metas recomendadas para A1C, controle da pressão arterial e gestão da dislipidemia [8].

Ressalta-se o objetivo em discutir o manejo inicial da hiperglicemia em adultos com diabetes tipo 2.

METODOLOGIA

O presente artigo trata-se de uma revisão de literatura integrativa sobre o manejo inicial da hiperglicemia, com os seguintes descritores: "Hyperglycemia", "Adults", "Type 2 Diabetes Mellitus" AND "Treatment", com foco no levantamento bibliográfico de produções científicas atuais e conceituadas na comunidade acadêmica, com base nas melhores evidências. Há de se construir uma nova perspectiva e linha de pensamento sobre a endocrinologia, com referências teóricas em caminhos conceituais e desmistificação de terminologias.

Foi realizada uma profunda pesquisa de artigos de revisão a partir de bases científicas da Scielo, da PubMed e da BVS, no período de janeiro a abril de 2024, com descritores em inglês "Hyperglycemia", "Adults", "Type 2 Diabetes Mellitus" AND "Treatment" e correspondentes em português. Incluíram-se artigos de 2019 a 2024, com

total de 82 estudos. Após exclusão de artigos que abordavam outros critérios, foram eleitos 05 artigos para leitura na íntegra.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Todos os pacientes com diabetes recém-diagnosticado devem participar de um programa abrangente de educação sobre autogerenciamento do diabetes, que inclui instruções sobre nutrição e padrão alimentar, atividade física, otimização do controle metabólico e prevenção de complicações. A redução de peso por meio de dieta, exercícios e modificação comportamental pode ser usada para melhorar o gerenciamento glicêmico, embora a maioria dos pacientes com diabetes tipo 2 precise de medicação.

Pacientes com diabetes recém-diagnosticado devem participar de um programa abrangente de educação para autogerenciamento do diabetes, que inclui instruções individualizadas sobre nutrição, atividade física, otimização do controle metabólico e prevenção de complicações. Em ensaios clínicos comparando a educação sobre diabetes com os cuidados habituais, houve uma redução pequena, mas estatisticamente significativa, na A1C em pacientes que receberam a intervenção de educação sobre diabetes [9]. Em duas meta-análises, o uso de intervenções de telefone celular para educação sobre diabetes foi bem-sucedido em reduzir significativamente a A1C (-0,5 pontos percentuais) [10,11].

A terapia nutricional médica (MNT) é o processo pelo qual um plano alimentar é personalizado para pessoas com diabetes, com base em fatores médicos, de estilo de vida e pessoais. É um componente integral do gerenciamento do diabetes e da educação para o autogerenciamento do diabetes. Para todos os pacientes, os objetivos da MNT incluem evitar o ganho de peso, consistência na ingestão diária de carboidratos nas refeições e lanches e conteúdo nutricional equilibrado. A MNT pode ser personalizada para atingir a redução do peso corporal e é revisada em detalhes em outro lugar.

- Controle de peso - Para pacientes com diabetes tipo 2, o controle do peso corporal deve ser considerado como uma meta terapêutica além da glicemia. Os pacientes devem receber aconselhamento sobre mudanças na dieta e atividade física para atingir a perda de peso ou para prevenir o ganho de peso. A perda de peso melhora a glicemia por meio da mitigação da resistência à insulina e da função prejudicada das células beta, duas grandes perturbações metabólicas evidentes no diabetes tipo 2 [12,13]. Para pacientes

que têm dificuldade em atingir a perda de peso, a manutenção do peso (em vez do ganho) é uma meta alternativa.

Estratégias para controle de peso incluem mudança de estilo de vida, terapia farmacológica e cirurgia metabólica. Mudança de estilo de vida inclui dieta e atividade física, bem como comportamentos que facilitam essas mudanças, e é um componente essencial de qualquer plano de controle de peso. Enfatizamos a mudança de estilo de vida como nossa abordagem inicial para redução de peso corporal e reservamos farmacoterapia e cirurgia metabólica para pacientes que não atingem perda de peso direcionada apenas com mudança de estilo de vida. Adaptamos nossas recomendações específicas às metas e preferências dos pacientes e encorajamos modificação "intensiva" de estilo de vida, quando disponível, para pacientes altamente motivados.

- **Dieta** - O diagnóstico de diabetes tipo 2 é frequentemente um motivador poderoso para mudança de estilo de vida. A modificação dietética é uma estratégia altamente eficaz para perda de peso e para o controle da glicemia e hipertensão em pacientes que estão dispostos a se comprometer com ela, com benefício metabólico provavelmente superando o efeito da perda de peso em si. A melhora na glicemia está relacionada tanto ao grau de restrição calórica quanto à redução de peso [12,14,15]. A perda de peso corporal de 5 a 10 por cento também pode melhorar a esteato-hepatite associada à disfunção metabólica, apneia do sono e outras comorbidades do diabetes tipo 2 [17-20]. O consumo de bebidas adoçadas com açúcar, incluindo suco de fruta natural, deve ser especificamente questionado e fortemente desencorajado para controlar a glicemia, o peso e reduzir o risco de DCV e fígado gorduroso [21-23].

- **Terapia farmacológica** - A farmacoterapia direcionada exclusivamente para o controle do peso é eficaz em pacientes com diabetes tipo 2. Embora a metformina seja geralmente iniciada para o controle da hiperglicemia, ela também é frequentemente um medicamento eficaz para promover perda modesta de peso. Quando a redução adicional do peso corporal é um objetivo principal da terapia, escolhemos medicamentos que promovem a perda de peso e reduzem a glicose. As terapias com receptor de peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e agonista duplo de GLP-1 e polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) promovem a perda de peso e ajudam a prevenir o ganho de peso devido a outras farmacoterapias de redução da glicose. Adicionamos esses medicamentos sequencialmente à metformina se a redução adicional da glicose ou a perda de peso for um objetivo do tratamento.

- **Terapia cirúrgica** - A cirurgia para perda de peso em pacientes com obesidade e diabetes tipo 2 resulta no maior grau de perda de peso sustentada e, paralelamente, em melhorias no controle da glicemia e nas remissões sustentadas mais frequentes do diabetes. A cirurgia para perda de peso é uma opção para tratar diabetes tipo 2 mal controlado quando outras modalidades falharam.

- **Exercício** - Exercícios regulares são benéficos no diabetes tipo 2, independentemente da perda de peso. Eles levam a um melhor controle glicêmico ao melhorar a sensibilidade à insulina; também podem atrasar a progressão da tolerância à glicose prejudicada para diabetes evidente [23,24]. Esses efeitos benéficos são diretamente devidos aos exercícios, mas a redução de peso concomitante desempenha um papel contributivo. Em um estudo, no entanto, apenas 50 por cento dos pacientes com diabetes tipo 2 foram capazes de manter um regime regular de exercícios [25].

- **Exercício aeróbico** - Adultos com diabetes são encorajados a diminuir o tempo sedentário e a realizar 30 a 60 minutos de atividade aeróbica de intensidade moderada (40 a 60 por cento VO₂ máx.) na maioria dos dias da semana (pelo menos 150 minutos de exercício aeróbico de intensidade moderada por semana, distribuídos por pelo menos três dias por semana, com não mais do que dois dias consecutivos sem exercício). Exercícios intensivos de duração mais curta podem ser apropriados para indivíduos fisicamente aptos [26].

- **Treinamento de resistência** – Na ausência de contraindicações (por exemplo, retinopatia proliferativa moderada a grave, doença arterial coronária grave), pessoas com diabetes tipo 2 também devem ser encorajadas a realizar treinamento de resistência (exercícios com pesos livres ou aparelhos de musculação) pelo menos duas vezes por semana.

O treinamento de resistência pode ser particularmente importante para indivíduos com diabetes tipo 2 que não apresentam sobrepeso ou obesidade, nos quais a sarcopenia relativa pode contribuir para a fisiopatologia do diabetes [27].

- **Modificação intensiva do estilo de vida** - Em pacientes com diabetes tipo 2 estabelecida, intervenções intensivas de modificação comportamental com foco na redução de peso e no aumento dos níveis de atividade são bem-sucedidas na redução do peso e na melhoria do controle glicêmico, ao mesmo tempo em que reduzem a necessidade de medicamentos para redução da glicose e outros medicamentos [15,18,28-31].

- Intervenções psicológicas - Pacientes com diabetes tipo 2 frequentemente passam por estresse significativo, uma condição frequentemente chamada de sofrimento do diabetes, relacionada às muitas responsabilidades de autocuidado necessárias para o gerenciamento glicêmico (modificações no estilo de vida, medicamentos e monitoramento da glicemia [BGM]) [32-44]. A depressão concomitante também pode interferir no autocuidado.

A psicoterapia reduz o sofrimento psicológico e melhora o controle glicêmico em alguns [45,46], mas não em todos [47], estudos. Em uma meta-análise de 12 ensaios de pacientes com diabetes tipo 2 aleatoriamente designados para intervenção psicológica ou tratamento usual, a A1C média foi menor no grupo de intervenção (diferença média combinada -0,32, IC 95% -0,57 a -0,07; a diminuição absoluta na A1C foi de 0,76 por cento [-1,32 a -0,18]) [45]. As medidas de sofrimento psicológico também foram significativamente menores no grupo de intervenção, mas não houve diferenças no controle de peso.

- Planejamento da gravidez - Todas as mulheres em idade fértil com diabetes devem ser aconselhadas sobre os efeitos potenciais do diabetes e dos medicamentos comumente usados nos resultados maternos e fetais e o impacto potencial da gravidez no gerenciamento do diabetes e quaisquer complicações existentes.

- Terapia farmacológica inicial

A instituição precoce do tratamento para diabetes, em um momento em que a A1C não está substancialmente elevada, está associada à melhora do controle glicêmico ao longo do tempo e à diminuição de complicações a longo prazo [48]. A terapia farmacológica deve ser iniciada junto com a consulta para modificação do estilo de vida com foco na dieta e outros fatores de estilo de vida que contribuem para a hiperglicemia. A perda de peso e a manutenção da perda de peso sustentam toda terapia eficaz para diabetes tipo 2, e a mudança no estilo de vida reduz o risco de ganho de peso associado às sulfonilureias e à insulina.

Para a maioria dos pacientes que apresentam A1C no nível alvo ou acima dele (ou seja, >7,5 a 8 por cento), a terapia farmacológica deve ser iniciada no momento do diagnóstico de diabetes tipo 2 (com modificação do estilo de vida). No entanto, para aqueles pacientes que têm contribuintes claros e modificáveis para a hiperglicemia e que estão motivados a mudá-los (por exemplo, comprometimento em reduzir o consumo de

bebidas adoçadas com açúcar), um teste de três meses de modificação do estilo de vida antes do início da terapia farmacológica é garantido.

Para pacientes altamente motivados com A1C próximo da meta (ou seja, <7,5%), um teste de três a seis meses de modificação do estilo de vida antes de iniciar a terapia farmacológica é razoável.

- Escolha da terapia inicial

Nossas sugestões são baseadas em evidências de ensaios clínicos e experiência clínica em atingir metas glicêmicas e minimizar efeitos adversos, com o reconhecimento de que há uma escassez de ensaios de comparação de medicamentos de alta qualidade e de longa duração ou ensaios com desfechos clínicos importantes, como efeitos sobre complicações. Os benefícios e riscos de longo prazo do uso de uma abordagem em vez de outra são desconhecidos.

Ao selecionar a terapia inicial, consideramos a apresentação do paciente (por exemplo, presença ou ausência de sintomas de hiperglicemia, comorbidades, nível basal de A1C), objetivos e preferências de tratamento individualizados, a eficácia de redução da glicose de medicamentos individuais e seu perfil de efeitos adversos, tolerabilidade e custo [49]. Preferimos iniciar um único agente (normalmente metformina) e então adicionar sequencialmente agentes redutores de glicose adicionais conforme necessário, em vez de começar com terapia combinada [50].

- Assintomático, não catabólico: A maioria dos pacientes com diabetes tipo 2 recém-diagnosticado são assintomáticos, sem sintomas de catabolismo (por exemplo, sem poliúria, polidipsia ou perda de peso não intencional). A hiperglicemia pode ser notada em exames laboratoriais de rotina ou detectada por triagem.

- Metformina - Na ausência de contraindicações específicas, sugerimos metformina como terapia inicial para pacientes com diabetes tipo 2 recém-diagnosticado que são assintomáticos. Começamos com 500 mg uma vez ao dia com a refeição da noite e, se tolerado, adicionamos uma segunda dose de 500 mg com o café da manhã. A dose pode ser aumentada lentamente (um comprimido a cada uma ou duas semanas) conforme tolerado para atingir uma dose total de 2000 mg por dia.

A metformina é a terapia inicial preferida devido à eficácia glicêmica (ver 'Eficácia glicêmica' abaixo), promoção de perda de peso modesta, incidência muito baixa de

hipoglicemia, tolerabilidade geral e custo muito baixo [49]. A metformina não tem efeitos cardiovasculares adversos e parece diminuir eventos cardiovasculares [51-53].

A metformina é muito menos dispendiosa e tem mais experiência clínica do que os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2). Embora algumas diretrizes e especialistas endossem o uso inicial desses agentes alternativos como monoterapia ou em combinação com metformina [50,54], preferimos iniciar um único agente (tipicamente metformina) e então adicionar sequencialmente agentes redutores de glicose adicionais conforme necessário, em vez de começar com terapia combinada. Nos ensaios clínicos que demonstraram os efeitos protetores dos agonistas do receptor de GLP-1 e inibidores de SGLT2, esses agentes foram adicionados à terapia de base com metformina na maioria dos participantes. Além disso, os benefícios cardiorenais dos agonistas do receptor de GLP-1 e inibidores de SGLT2 não foram demonstrados em pacientes sem tratamento medicamentoso sem DCV estabelecida (ou com baixo risco cardiovascular) ou sem albuminúria gravemente aumentada. Embora cada medicamento para diabetes esteja associado a eventos adversos, a metformina está associada a menos ganho de peso e menos episódios de hipoglicemia em comparação com sulfonilureias, e com menos edema, insuficiência cardíaca (IC) e ganho de peso em comparação com tiazolidinedionas.

- **Contraindicações ou intolerância à metformina** - Na presença de contraindicações à metformina, escolhemos um medicamento alternativo para redução da glicose, guiados pelas comorbidades, preferências e custo do paciente.

- **Comorbidades cardiovasculares e/ou renais existentes** – Para pacientes com comorbidades cardiorenais que não podem tomar metformina, sugerimos um agonista do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) (semaglutida subcutânea , dulaglutida ou liraglutida) ou um inibidor do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) (empagliflozina , canagliflozina , dapagliflozina) que demonstrou benefício cardiorenal. Para selecionar um medicamento, usamos a tomada de decisão compartilhada com foco nos efeitos benéficos e adversos dentro do contexto do grau de hiperglicemia, bem como nas comorbidades e preferências do paciente.

A maioria dos pacientes nos ensaios de desfechos cardiovasculares e renais tinha doença cardiovascular (DCV) estabelecida ou doença renal diabética (DRD) com albuminúria severamente aumentada; esses pacientes têm a base de evidências mais forte,

benefício absoluto e indicação para um desses medicamentos. Pacientes com alto risco de DCV, mas sem um evento anterior, podem se beneficiar, mas a base de evidências é menos robusta. Da mesma forma, pacientes sem albuminúria severamente aumentada têm algum benefício, mas os benefícios absolutos são maiores entre aqueles com albuminúria severamente aumentada [51-53].

- **Ausência de ASCVD, insuficiência cardíaca (IC) ou DKD** – Para pacientes sem doença cardiorrenal e com níveis de A1C relativamente distantes da meta (por exemplo, >9 por cento [74,9 mmol/mol], sem suspeita de diabetes tipo 1), sugerimos insulina ou uma terapia baseada em GLP-1 para tratamento inicial.

Para pacientes semelhantes com níveis de A1C ≤ 9 por cento, as opções (além de terapias baseadas em insulina ou GLP-1) incluem sulfonilureias, inibidores de SGLT2, inibidores de dipeptidil peptidase (DPP-4), repaglinida ou pioglitazona. Cada uma dessas escolhas tem vantagens e riscos individuais. A escolha do medicamento é guiada pela eficácia, comorbidades do paciente, preferências e custo. As sulfonilureias continuam sendo um tratamento altamente eficaz para hiperglicemia, particularmente quando o custo é uma barreira. Os efeitos colaterais da hipoglicemia e do ganho de peso podem ser mitigados com dosagem cuidadosa e educação sobre autogerenciamento do diabetes

- **Hiperglicemia sintomática ou grave** – Para pacientes que apresentam hiperglicemia sintomática (por exemplo, perda de peso) ou grave com cetonúria, a insulina é indicada para tratamento inicial. Para pacientes que apresentam hiperglicemia grave (glicemia de jejum >250 mg/dL [13,9 mmol/L], glicemia aleatória consistentemente >300 mg/dL [16,7 mmol/L], A1C >9 por cento [74,9 mmol/mol]) mas sem cetonúria ou perda de peso espontânea, nos quais o diabetes tipo 1 não é provável, sugerimos insulina ou um agonista do receptor GLP-1 (Grau 2B). Para pacientes que são avessos à injeção, a terapia inicial com sulfonilureia em altas doses é uma alternativa, particularmente para pacientes que têm consumido grandes quantidades de bebidas adoçadas com açúcar, nos quais a eliminação de carboidratos pode ser antecipada para causar uma redução na glicose dentro de vários dias [52].

- **Monitoramento** – Obtemos um A1C pelo menos duas vezes por ano em pacientes que atingem as metas glicêmicas e com mais frequência (trimestralmente) em pacientes cuja terapia mudou ou que não estão atingindo as metas. Ajustes adicionais da terapia, que geralmente devem ser feitos com frequência não menor que a cada três meses, são

baseados no resultado do A1C (e em alguns cenários, nos resultados do monitoramento da glicemia [BGM]).

Se a glicemia não for controlada de forma ideal (a A1C permanecer >7,0 por cento [53,0 mmol/mol] ou um nível alvo alternativo específico do paciente), outro medicamento deve ser adicionado dentro de dois a três meses do início da intervenção no estilo de vida e metformina .

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O manejo inicial da hiperglicemia em adultos com diabetes tipo 2 depende de vários fatores, como a presença de emergência, se o paciente tem uma doença intercorrente ou se o diabetes está descompensado. Em caso de emergência, deve-se: contactar o serviço de emergência, administrar insulina simples (regular) em bolus endovenoso de 0,15 unidades/kg de peso e iniciar infusão contínua de insulina simples de 0,1 unidade/kg/hora.

O tratamento do diabetes tipo 2 também pode ser feito com: medicamentos orais ou injetáveis, mudança no estilo de vida, como prática regular de exercícios físicos e alimentação equilibrada.

A metformina é um medicamento recomendado para adultos assintomáticos, sem doença cardiorrenal e com risco CV baixo ou intermediário. A insulina pode ser iniciada quando a HbA1c estiver fora da meta por mais de 3 meses, mesmo com uso correto da alimentação e dos antidiabéticos orais.

Para monitoramento, obtemos um A1C pelo menos duas vezes por ano em pacientes que atendem às metas de glicêmica e com mais frequência (trimestralmente) em pacientes cuja terapia mudou ou que não estão cumprindo as metas. Ajustes adicionais da terapia, que geralmente devem ser feitos com não menos frequência do que a cada três meses, são baseados no resultado da A1C. Se a glicemia não for gerenciada de forma ideal (A1C permanece >7,0% ou um nível alvo alternativo específico do paciente), outro medicamento deve ser adicionado dentro de dois a três meses após o início da intervenção de estilo de vida e metformina.

REFERÊNCIAS

1. Controle intensivo de glicemia com sulfonilureias ou insulina comparado ao tratamento convencional e risco de complicações em pacientes com diabetes tipo



- 2 (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352:837.
2. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. Acompanhamento de 10 anos de controle intensivo de glicose em diabetes tipo 2. *N Engl J Med* 2008; 359:1577.
3. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. Acompanhamento do controle glicêmico e resultados cardiovasculares no diabetes tipo 2. *N Engl J Med* 2015; 372:2197.
4. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Controle intensivo de glicemia e resultados vasculares em pacientes com diabetes tipo 2. *N Engl J Med* 2008; 358:2560.
5. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Efeitos da redução intensiva da glicose no diabetes tipo 2. *N Engl J Med* 2008; 358:2545.
6. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Fatores de risco, mortalidade e resultados cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2. *N Engl J Med* 2018; 379:633.
7. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Intervenção multifatorial e doença cardiovascular em pacientes com diabetes tipo 2. *N Engl J Med* 2003; 348:383.
8. Kazemian P, Shebl FM, McCann N, et al. Avaliação da Cascata de Cuidados com Diabetes nos Estados Unidos, 2005-2016. *JAMA Intern Med* 2019; 179:1376.
9. Pal K, Eastwood SV, Michie S, et al. Intervenções de autogerenciamento de diabetes baseadas em computador para adultos com diabetes mellitus tipo 2. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD008776.
10. Saffari M, Ghanizadeh G, Koenig HG. Educação em saúde via mensagens de texto móveis para controle glicêmico em adultos com diabetes tipo 2: uma revisão sistemática e meta-análise. *Prim Care Diabetes* 2014; 8:275.
11. Liang X, Wang Q, Yang X, et al. Efeito da intervenção de telefone celular para diabetes no controle glicêmico: uma meta-análise. *Diabet Med* 2011; 28:455.
12. Henry RR, Scheaffer L, Olefsky JM. Efeitos glicêmicos da restrição calórica intensiva e realimentação isocalórica em diabetes mellitus não dependente de insulina. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:917.
13. Utzschneider KM, Carr DB, Barsness SM, et al. Perda de peso induzida por dieta está associada a uma melhora na função das células beta em homens mais velhos. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2704.

14. Wing RR, Blair EH, Bononi P, et al. A restrição calórica por si só é um fator significativo nas melhorias no controle glicêmico e na sensibilidade à insulina durante a perda de peso em pacientes obesos com NIDDM. *Diabetes Care* 1994; 17:30.
15. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Gerenciamento de peso liderado por cuidados primários para remissão de diabetes tipo 2 (DiRECT): um ensaio clínico aberto, randomizado por cluster. *Lancet* 2018; 391:541.
16. Delahanty LM. O estudo look AHEAD: implicações para a prática clínica vão além das manchetes. *J Acad Nutr Diet* 2014; 114:537.
17. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Terapia nutricional para adultos com diabetes ou pré-diabetes: um relatório de consenso. *Diabetes Care* 2019; 42:731.
18. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, et al. Durabilidade de uma intervenção de gerenciamento de peso liderada por cuidados primários para remissão de diabetes tipo 2: resultados de 2 anos do ensaio clínico aberto e randomizado por cluster DiRECT. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7:344.
19. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Acompanhamento de 5 anos do Ensaio Clínico de Remissão de Diabetes randomizado (DiRECT) de suporte contínuo para manutenção da perda de peso no Reino Unido: um estudo de extensão. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024; 12:233.
20. Niskanen LK, Uusitupa MI, Sarlund H, et al. Estudo de acompanhamento de cinco anos sobre níveis de insulina plasmática em pacientes com NIDDM recém-diagnosticados e indivíduos não diabéticos. *Diabetes Care* 1990; 13:41.
21. Norris SL, Zhang X, Avenell A, et al. Eficácia a longo prazo de intervenções de perda de peso comportamental e de estilo de vida em adultos com diabetes tipo 2: uma meta-análise. *Am J Med* 2004; 117:762.
22. Estudo Prospectivo de Diabetes do Reino Unido (UKPDS). 13: Eficácia relativa de dieta alocada aleatoriamente, sulfonilureia, insulina ou metformina em pacientes com diabetes não dependente de insulina recém-diagnosticado acompanhados por três anos. *BMJ* 1995; 310:83.
23. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, et al. Aconselhamento sobre atividade física apenas ou treinamento de exercícios estruturados e associação com níveis de HbA1c no diabetes tipo 2: uma revisão sistemática e meta-análise. *JAMA* 2011; 305:1790.



24. Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, van Dam RM. Atividade física de intensidade moderada e risco de diabetes tipo 2: uma revisão sistemática. *Diabetes Care* 2007; 30:744.
25. Egan AM, Mahmood WA, Fenton R, et al. Barreiras ao exercício em pacientes obesos com diabetes tipo 2. *QJM* 2013; 106:635.
26. Comitê de Prática Profissional da Associação Americana de Diabetes. 5. Facilitando comportamentos positivos de saúde e bem-estar para melhorar os resultados de saúde: Padrões de Cuidados em Diabetes-2024. *Diabetes Care* 2024; 47:S77.
27. Kobayashi Y, Long J, Dan S, et al. O treinamento de força é mais eficaz do que o exercício aeróbico para melhorar o controle glicêmico e a composição corporal em pessoas com diabetes tipo 2 de peso normal: um ensaio clínico randomizado. *Diabetologia* 2023; 66:1897.
28. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, et al. Efeitos cardiovasculares da intervenção intensiva no estilo de vida no diabetes tipo 2. *N Engl J Med* 2013; 369:145.
29. Pillay J, Armstrong MJ, Butalia S, et al. Programas comportamentais para diabetes mellitus tipo 2: uma revisão sistemática e meta-análise de rede. *Ann Intern Med* 2015; 163:848.
30. Johansen MY, MacDonald CS, Hansen KB, et al. Efeito de uma intervenção intensiva no estilo de vida no controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2: um ensaio clínico randomizado. *JAMA* 2017; 318:637.
31. Lingvay I, Sumithran P, Cohen RV, le Roux CW. Gestão da obesidade como meta primária de tratamento para diabetes tipo 2: hora de reformular a conversa. *Lancet* 2022; 399:394.
32. Look AHEAD Research Group, Pi-Sunyer X, Blackburn G, et al. Redução de peso e fatores de risco de doenças cardiovasculares em indivíduos com diabetes tipo 2: resultados de um ano do estudo look AHEAD. *Diabetes Care* 2007; 30:1374.
33. Arterburn DE, O'Connor PJ. Um olhar para o futuro da prevenção e tratamento do diabetes. *JAMA* 2012; 308:2517.
34. Look AHEAD Research Group, Gregg EW, Jakicic JM, et al. Associação da magnitude da perda de peso e mudanças na aptidão física com resultados de doenças cardiovasculares de longo prazo em pessoas com sobrepeso ou obesas

- com diabetes tipo 2: uma análise post-hoc do ensaio clínico randomizado Look AHEAD. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4:913.
35. Look AHEAD Research Group. Perdas de peso de oito anos com uma intervenção intensiva no estilo de vida: o estudo look AHEAD. *Obesidade (Silver Spring)* 2014; 22:5.
 36. Look AHEAD Research Group, Wing RR. Efeitos de longo prazo de uma intervenção de estilo de vida sobre peso e fatores de risco cardiovascular em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2: resultados de quatro anos do estudo Look AHEAD. *Arch Intern Med* 2010; 170:1566.
 37. Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, et al. Associação de uma intervenção intensiva de estilo de vida com remissão de diabetes tipo 2. *JAMA* 2012; 308:2489.
 38. Jakicic JM, Egan CM, Fabricatore AN, et al. Mudança de quatro anos na aptidão cardiorrespiratória e influência no controle glicêmico em adultos com diabetes tipo 2 em um ensaio randomizado: o Look AHEAD Trial. *Diabetes Care* 2013; 36:1297.
 39. Kuna ST, Reboussin DM, Borradaile KE, et al. Efeito de longo prazo da perda de peso na gravidade da apneia obstrutiva do sono em pacientes obesos com diabetes tipo 2. *Sleep* 2013; 36:641.
 40. Wing RR, Bond DS, Gendrano IN 3rd, et al. Efeito da intervenção intensiva no estilo de vida sobre a disfunção sexual em mulheres com diabetes tipo 2: resultados de um estudo auxiliar Look AHEAD. *Diabetes Care* 2013; 36:2937.
 41. <http://www.diabetes.org/for-media/2013/sci-sessions-look-ahead.html> (Acessado em 18 de julho de 2013).
 42. Look AHEAD Research Group. Efeito de uma intervenção comportamental de perda de peso de longo prazo na nefropatia em adultos com sobrepeso ou obesidade com diabetes tipo 2: uma análise secundária do ensaio clínico randomizado Look AHEAD. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:801.
 43. Huckfeldt PJ, Frenier C, Pajewski NM, et al. Associações de intervenção intensiva no estilo de vida em diabetes tipo 2 com uso de assistência médica, gastos e deficiência: um estudo auxiliar do estudo Look AHEAD. *JAMA Netw Open* 2020; 3:e2025488.
 44. Surwit RS, van Tilburg MA, Zucker N, et al. O gerenciamento do estresse melhora o controle glicêmico de longo prazo no diabetes tipo 2. *Diabetes Care* 2002; 25:30.

45. Ismail K, Winkley K, Rabe-Hesketh S. Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados de intervenções psicológicas para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2. *Lancet* 2004; 363:1589.
46. Safren SA, Gonzalez JS, Wexler DJ, et al. Um ensaio clínico randomizado controlado de terapia cognitivo-comportamental para adesão e depressão (CBT-AD) em pacientes com diabetes tipo 2 não controlado. *Diabetes Care* 2014; 37:625.
47. Williams JW Jr, Katon W, Lin EH, et al. A eficácia do gerenciamento do tratamento da depressão em resultados relacionados ao diabetes em pacientes mais velhos. *Ann Intern Med* 2004; 140:1015.
48. Colagiuri S, Cull CA, Holman RR, UKPDS Group. Níveis mais baixos de glicemia de jejum no diagnóstico de diabetes tipo 2 estão associados a melhores resultados?: Estudo prospectivo de diabetes do Reino Unido 61. *Diabetes Care* 2002; 25:1410.
49. Choi JG, Winn AN, Skandari MR, et al. Terapia de primeira linha para diabetes tipo 2 com inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 e agonistas do receptor de peptídeo-1 semelhante ao glucagon: um estudo de custo-efetividade. *Ann Intern Med* 2022; 175:1392.
50. Abdul-Ghani MA, Puckett C, Triplitt C, et al. A terapia combinada inicial com metformina, pioglitazona e exenatida é mais eficaz do que a terapia complementar sequencial em indivíduos com diabetes de início recente. Resultados da Eficácia e Durabilidade da Terapia Combinada Inicial para Diabetes Tipo 2 (EDICT): um ensaio randomizado. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17:268.
51. Hong J, Zhang Y, Lai S, et al. Efeitos da metformina versus glipizida em desfechos cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2 e doença arterial coronária. *Diabetes Care* 2013; 36:1304.
52. Kooy A, de Jager J, Lehert P, et al. Efeitos de longo prazo da metformina no metabolismo e na doença microvascular e macrovascular em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. *Arch Intern Med* 2009; 169:616.
53. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Medicamentos para diabetes como monoterapia ou terapia combinada baseada em metformina para diabetes tipo 2: uma revisão sistemática e meta-análise. *Ann Intern Med* 2016; 164:740.



54. Comitê de Prática Profissional da Associação Americana de Diabetes. 9. Abordagens farmacológicas para tratamento glicêmico: Padrões de cuidado em diabetes-2024. *Diabetes Care* 2024; 47:S158.