

# BMJ Best Practice

## Diabetes do tipo 2 em adultos

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
<b>Prevenção</b>	<b>6</b>
Prevenção primária	6
Rastreamento	6
Prevenção secundária	6
<b>Diagnóstico</b>	<b>7</b>
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	8
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	11
Diagnóstico diferencial	13
Critérios de diagnóstico	17
<b>Tratamento</b>	<b>18</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	18
Visão geral do tratamento	27
Opções de tratamento	30
Novidades	56
<b>Acompanhamento</b>	<b>57</b>
Recomendações	57
Complicações	59
Prognóstico	63
<b>Diretrizes</b>	<b>64</b>
Diretrizes de diagnóstico	64
Diretrizes de tratamento	65
<b>Nível de evidência</b>	<b>68</b>
<b>Referências</b>	<b>69</b>
<b>Imagens</b>	<b>82</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>86</b>

## Resumo

- ◇ A base da terapia para todos os pacientes com diabetes é um programa de autocontrole personalizado, geralmente desenvolvido com o paciente por um enfermeiro ou nutricionista.
- ◇ Mudanças de estilo de vida associadas à metformina são a terapia anti-hiperglicêmica inicial para a maioria dos pacientes. As metas glicêmicas e as escolhas de tratamento são individualizadas.
- ◇ O controle da pressão arterial, o controle de lipídios, o abandono do hábito de fumar e o controle glicêmico reduzem o risco de complicações macrovasculares, como ataque cardíaco e acidente vascular cerebral (AVC). O controle glicêmico e o manejo da pressão arterial reduzem o risco de complicações microvasculares (neuropatia, nefropatia, retinopatia).
- ◇ Determinados medicamentos para redução da glicose diminuem o risco cardiovascular e a mortalidade.

## Definição

O diabetes mellitus do tipo 2 é um distúrbio progressivo definido por deficits na secreção e ação da insulina que causam metabolismo anormal da glicose e transtornos metabólicos relacionados.[1] Embora as etiologias do diabetes do tipo 1 e do tipo 2 sejam bem diferentes, ambos causam estados hiperglicêmicos e ambos compartilham complicações macrovasculares comuns (doença coronariana, cerebrovascular e vascular periférica) e microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia). O diabetes do tipo 2 geralmente é diagnosticado com base em rastreamento. Ele é precedido por um estado de pré-diabetes, que é definido por uma única glicemia de jejum de 5.6-6.9 mmol/L (100-125 mg/dL) ou uma hemoglobina glicada (HbA1c) de 39-46 mmol/mol (5.7% a 6.4%) na ausência de diabetes. O diagnóstico de diabetes baseia-se em 2 valores confirmados de: glicemia de jejum >6.9 mmol/L (125 mg/dL); HbA1c de 48 mmol/mol (6.5%) ou mais; ou (menos comumente) resultado anormal do teste de tolerância à glicose ou uma glicemia aleatória de  $\geq 11.1$  mmol/L ( $\geq 200$  mg/dL) associada a sintomas de hiperglicemia.[2]

## Epidemiologia

Em 2000, a prevalência global de diabetes foi estimada em 2.8%.[3] No Reino Unido e nos EUA, a prevalência de diabetes do tipo 2 tem aumentado, juntamente com a obesidade e o sobrepeso.[4] [5] Atualmente, nos EUA, o risco ao longo da vida de desenvolver diabetes é de 40% para homens e mulheres na população geral e de 50% para afro-americanos.[5] Cerca de 9.4% da população dos EUA tem diabetes.[6] O diabetes do tipo 2 é responsável por mais de 90% de todos os casos de diabetes, e o início clínico geralmente é precedido por muitos anos de resistência insulínica e hiperinsulinemia antes da detecção de níveis elevados de glicose.[4] Pacientes com diabetes do tipo 2 têm um risco muito alto de ter sobrepeso ou obesidade (80% a 90%), distúrbios lipídicos (>90%) e hipertensão concomitantes (70%). Quando o diabetes é diagnosticado aos 40 anos, homens perdem em média 5.8 anos de vida, e mulheres uma média de 6.8 anos de vida, o que destaca a importância de prevenção primária de diabetes.[5] No entanto, o início do diabetes em idade avançada tem muito menos influência sobre a expectativa de vida se puderem ser atingidos e mantidos níveis moderados de glicose e controle da pressão arterial (PA).

## Etiologia

O diabetes do tipo 2 geralmente apresenta antecedentes de predisposição genética e é caracterizado por resistência insulínica e deficiência relativa de insulina. A resistência insulínica é agravada pelo envelhecimento, sedentarismo e sobrepeso (índice de massa corporal [IMC] de 25-29.9 kg/m<sup>2</sup>) ou obesidade (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>). Entre pacientes obesos, a perda de peso muitas vezes reduz o grau da resistência insulínica e pode adiar o início do diabetes ou amenizar sua intensidade e, desse modo, reduzir o risco de complicações em longo prazo. A resistência insulínica afeta principalmente o fígado, os músculos e adipócitos, sendo caracterizada por transtornos complexos nos receptores celulares, na função da glicocinase intracelular e em outros processos metabólicos intracelulares.[4] A complexidade e a variedade de transtornos intracelulares sugerem que o que agora é classificado como diabetes do tipo 2 pode de fato ser um grupo maior de afecções que aguardam definição futura.

## Fisiopatologia

O mecanismo preciso pelo qual o estado metabólico diabético causa complicações micro e macrovasculares é apenas parcialmente compreendido, mas provavelmente envolve pressão arterial (PA) e glicose não

controladas, aumentando o risco de complicações microvasculares, como retinopatia e nefropatia. Os mecanismos podem envolver defeitos na aldose redutase e em outras vias metabólicas, dano a tecidos decorrente do acúmulo de produtos finais glicados e outros mecanismos. Com respeito a complicações macrovasculares, PA e glicose elevadas aumentam o risco, assim como anormalidades lipídicas e o uso de tabaco. Uma teoria unificadora postula a existência de uma síndrome metabólica que inclui diabetes mellitus, hipertensão, dislipidemias e obesidade, e predispõe à doença coronariana, acidente vascular cerebral (AVC) e doença arterial periférica.[4] Entretanto, essa teoria não é universalmente aceita como clinicamente mais útil que a avaliação dos fatores de risco cardiovasculares em cada indivíduo.[7]

## Prevenção primária

Fatores de estilo de vida (obesidade, sedentarismo e possivelmente estresse) parecem ser os principais desencadeadores da atual epidemia de diabetes. Com prevenção agressiva da obesidade em todas as faixas etárias, pelo menos 80% do diabetes do tipo 2 são potencialmente preveníveis.[9] [10] [11] [18] Diversos ensaios clínicos mostram que a perda de peso está associada ao início protelado ou reduzido do diabetes em adultos de alto risco.[9] [10] [11] [19] A progressão de estados pré-diabéticos para diabetes pode ser reduzida em 50% ao longo de 3 a 4 anos com perda de peso modesta (7% do peso corporal) usando dieta e atividade física regular.[4] [9] Além disso, demonstrou-se que diversos agentes farmacológicos, incluindo metformina, inibidores de alfa-glicosidase, orlistate, agonistas do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e tiazolidinedionas, reduzem a progressão de pré-diabetes para diabetes.[2] [12] [20] Em pessoas com intolerância à glicose e doença cardiovascular ou fatores de risco, a nateglinida por 5 anos não reduziu a incidência do diabetes nem de desfechos cardiovasculares combinados.[21] Valsartana associada à modificação no estilo de vida produziu uma redução relativa de 14% na incidência de diabetes, mas não reduziu a taxa de eventos cardiovasculares.[22] Mudança de estilo de vida e/ou metformina são a opção de primeira escolha para a maioria dos pacientes.[23] [24] [25] O rastreamento de pré-diabetes e a redução do risco cardiovascular adequados às necessidades do indivíduo são muito importantes.

## Rastreamento

Agora o US Preventive Services Task Force (USPSTF) recomenda o rastreamento dos níveis de glicose em adultos com idade entre 40 e 70 anos que tenham índice de massa corporal (IMC)  $\geq 25$ . Pacientes com resultados normais de exames devem ser reavaliados a cada 3 anos. Pacientes com pré-diabetes devem ser avaliados subsequente e anualmente quanto a diabetes.[46]

A American Diabetes Association (ADA) recomendou o rastreamento de rotina de adultas não gestantes assintomáticas de qualquer idade com IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> ( $\geq 23$  kg/m<sup>2</sup> para pessoas do sul da Ásia) associado a um ou mais fatores de risco de diabetes. Aquelas sem fatores de risco devem ser rastreadas a partir dos 45 anos de idade. Os fatores de risco do diabetes incluem história familiar de diabetes, sobrepeso ou obesidade, estilo de vida sedentário, ascendência de alto risco, diabetes gestacional, hipertensão, dislipidemia (baixo colesterol HDL [lipoproteína de alta densidade] e/ou triglicerídeos elevados), doença vascular, intolerância à glicose ou síndrome do ovário policístico.[2]

Os exames de rastreamento recomendados incluem glicemia de jejum (pré-diabetes se 5.6 a 6.9 mmol/L [100-125 mg/dL] ocorrer uma vez; diabetes se  $>6.9$  mmol/L [ $>125$  mg/dL] ocorrer duas vezes) e/ou hemoglobina glicada (HbA1c) (pré-diabetes se 39-46 mmol/mol [5.7% a 6.4%] ocorrer uma vez na ausência de diabetes; diabetes se  $\geq 48$  mmol/mol [ $\geq 6.5\%$ ] ocorrer duas vezes). O teste oral de tolerância à glicose com 75 g de glicose é usado com menos frequência em adultas não gestantes.[2]

## Prevenção secundária

Embora o risco de complicações macrovasculares possa ser reduzido em mais de 50% usando intervenções multifatoriais eficazes,[147] menos de 20% dos adultos com diabetes atualmente obtêm o benefício do controle simultâneo de glicose, lipídios, pressão arterial (PA) e não uso de tabaco.[148]

Outras medidas de prevenção incluem:[2]

- Imunizações anuais contra gripe (influenza)
- Vacinação contra doença pneumocócica
- Vacina contra hepatite B para adultos diabéticos não vacinados com idade de 19 a 59 anos; considerada para adultos diabéticos não vacinados com idade entre 60 anos ou mais
- Cuidados dentais regulares
- Educação para diabetes personalizada.

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Uma mulher de 55 anos com sobrepeso apresenta-se para exames preventivos. Ela observa que sua mãe morreu de diabetes, mas não relata poliúria, polidipsia ou perda de peso. A pressão arterial (PA) é 144/92 mmHg, a glicemia de jejum 8.2 mmol/L (148 mg/dL) (em 2 ocasiões), a hemoglobina glicada (HbA1c) 65 mmol/mol (8.1%), o colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) 5.18 mmol/L (200 mg/dL), o colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade) 0.8 mmol/L (30 mg/dL) e os triglicerídeos 6.53 mmol/L (252 mg/dL).

### Outras apresentações

Pacientes com diabetes do tipo 2 também pode apresentar sintomas como visão turva; fadiga; disfunção erétil; infecções por cândida ou do trato urinário; pele seca pruriginosa; parestesias; aumento da micção, da sede e do apetite; ou perda de peso inexplicada.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

Geralmente, o diabetes do tipo 2 é mais frequentemente diagnosticado em rastreamento de rotina. Fatores de risco fortes, que também indicam a necessidade de rastreamento, incluem: idade avançada; sobrepeso/obesidade; ancestralidade negra, hispânica ou nativos norte-americanos; história familiar de diabetes do tipo 2; história de diabetes gestacional; presença de pré-diabetes; sedentarismo; síndrome do ovário policístico; hipertensão; dislipidemia; ou doença cardiovascular conhecida.[2] Os pacientes sintomáticos podem apresentar: fadiga; poliúria, polidipsia, polifagia ou perda de peso (geralmente quando a hiperglicemia é mais intensa [por exemplo, >16.6 mmol/L, >300 mg/dL]); visão turva; parestesia; perda de peso não intencional; noctúria; infecções cutâneas (por bactéria ou cândida); infecções urinárias; ou acantose nigricans.

[Fig-1]

### Diagnóstico

Um dos 4 exames pode ser usado para estabelecer um diagnóstico definitivo de diabetes:[2]

- Glicemia de jejum (GJ) >6.9 mmol/L (>125 mg/dL)
- Glicemia aleatória  $\geq 11.1$  mmol/L ( $\geq 200$  mg/dL) com sintomas de diabetes, como poliúria, polidipsia, fadiga ou perda de peso
- Glicemia 2 horas pós-carga de glicose  $\geq 11.1$  mmol/L ( $\geq 200$  mg/dL) em um teste oral de tolerância à glicose com 75 g de glicose
- Hemoglobina glicada (HbA1c)  $\geq 48$  mmol/mol ( $\geq 6.5\%$ ).

O diagnóstico deve ser verificado pela repetição do exame, de preferência com o mesmo teste diagnóstico, mas níveis diagnósticos de 2 critérios diferentes também são aceitáveis (por exemplo, uma combinação de HbA1c e GJ elevadas). Alguma variabilidade nos resultados da HbA1c é possível como resultado de tais fatores, como renovação de eritrócitos (por exemplo, anemia falciforme), fatores relacionados à ancestralidade[26] [27] [28] ou variação laboratorial.



Não é possível classificar claramente alguns indivíduos como portadores de diabetes tipo 1 ou tipo 2 no momento do diagnóstico.[2] No entanto, no diagnóstico inicial de diabetes, é importante determinar se o tratamento imediato com insulina é necessário. O diabetes do tipo 1 pode ocorrer em qualquer idade, mas geralmente é diagnosticado em pacientes mais jovens (idade <35 anos) e mais magros, e geralmente tem um início mais rápido e muitas vezes sintomas mais graves. Cerca de um terço dos pacientes com diabetes tipo 1 recém-diagnosticado apresentam cetoacidose diabética (CAD).[29] Mas, a CAD também pode ocorrer no diabetes tipo 2, particularmente se houver uma infecção subjacente.[30] [31] Cetonúria deve ser verificada se os pacientes forem sintomáticos para hiperglicemia (poliúria, polidipsia, fraqueza) e depleção de volume (secura da membrana mucosa, turgor cutâneo, taquicardia, hipotensão e, em casos graves, choque) no diagnóstico ou durante o curso da doença.

O peptídeo C é produzido em quantidades iguais à insulina e é a melhor medida de secreção de insulina endógena em pacientes com diabetes. Não há uma função para testes de rotina para o peptídeo C no diagnóstico de diabetes, mas a medição do peptídeo C pode ser útil na diferenciação do diabetes tipo 1 e tipo 2.[32] [33] O melhor teste de demonstração do peptídeo C é o teste de estimulação com glucagon (GST), mas o peptídeo C sanguíneo "aleatório" sem jejum se correlacionou com amostras de peptídeo C em jejum e pós-GST em indivíduos com diabetes tipo 1 ou tipo 2 bem definido.[34] O desenvolvimento de deficiência absoluta de insulina é uma característica importante do diabetes tipo 1, que resulta em níveis de peptídeo C plasmático baixos (<0.2 nanomol/L) ou indetectáveis.[2] [33] Um nível de peptídeo C sanguíneo "aleatório" sem jejum ou com GST >1 nanomol/L sugere diabetes tipo 2.[33] Os resultados do peptídeo C devem ser interpretados no contexto clínico da duração da doença, comorbidades e história familiar.[34]

## Avaliação da doença e risco de complicações macrovasculares/microvasculares

Pressão arterial (PA), tabagismo e níveis lipídicos em jejum devem ser avaliados. A excreção de albumina na urina basal e a creatinina sérica com taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) também são indicadas, já que sinais de doença renal crônica podem estar presentes no momento do diagnóstico.[2] A avaliação clínica da circulação cardíaca, carotídea e periférica, com ECG e investigação vascular (por exemplo, um índice tornozelo-braquial) pode ser considerada no momento do diagnóstico.[2] Exame dos pés, incluindo avaliação dos reflexos do tornozelo, pulsos, sensibilidade vibratória, sensibilidade ao toque nos monofilamentos e uma fundoscopia com dilatação pupilar, devem fazer parte da avaliação.[2] HbA1c, níveis lipídicos, pressão arterial, excreção urinária de albumina, função renal e exame clínico também são monitorados em intervalos periódicos.

## Fatores de risco

### Fortes

#### idade avançada

- Os pacientes idosos apresentam aumento do risco. Entretanto, a incidência de diabetes do tipo 2 em crianças e adolescentes está aumentando.

#### sobrepeso/obesidade

- Parece ser o fator desencadeante que causa a expressão clínica do diabetes. O índice de massa corporal (IMC) médio no momento do diagnóstico de diabetes em vários estudos é de cerca de 31 kg/



m<sup>2</sup>, e há um aumento gradual no risco de diabetes com aumento do IMC.[8] Diversos ensaios clínicos mostram que a perda de peso está associada ao início protelado ou reduzido do diabetes em adultos de alto risco.[9] [10] [11] [12] [13]

### **diabetes gestacional**

- Cerca de 60% das mulheres que têm diabetes mellitus gestacional continuarão a desenvolver diabetes mellitus não diagnosticado previamente à gestação (overt diabetes) em até 16 anos depois do parto.[14]

### **pré-diabetes**

- Fator de risco importante para o surgimento de diabetes do tipo 2. A progressão de pré-diabetes para diabetes do tipo 2 manifesto ocorre em uma taxa de cerca de 2% a 4% por ano.[1] [2]

### **história familiar de diabetes do tipo 2**

- Embora o perfil genético específico que confere risco ainda tenha de ser completamente elucidado, observações epidemiológicas deixam poucas dúvidas de um componente genético substancial.[4]

### **ascendência africana, hispânica ou de nativos norte-americanos**

- Em relação a pessoas de cor branca, a National Health and Nutrition Examination Survey (pesquisa nacional de avaliação da saúde e nutrição - NHANES) dos EUA e outros dados demonstraram risco maior de diabetes.[15] [16]

### **sedentarismo**

- Embora o impacto no aumento do risco de diabetes seja mediado em parte por obesidade/sobrepeso, diversos estudos de intervenção indicam que níveis elevados de atividade física adiam ou diminuem o início de diabetes em adultos de alto risco.[9] [10] [11] [12]

### **síndrome do ovário policístico**

- Risco elevado; deve periodicamente realizar testes de rastreamento de diabetes.[2]

### **hipertensão**

- Muitas vezes associada com diabetes do tipo 2. Recomenda-se o rastreamento periódico em pessoas com hipertensão essencial devido à alta prevalência de diabetes.[2]

### **dislipidemia**

- Especialmente com lipoproteína de alta densidade (HDL) baixa e/ou triglicerídeos elevados: recomenda-se o rastreamento periódico para diabetes em razão da alta prevalência de diabetes em pacientes com dislipidemia.[2]

### **doença cardiovascular**

- Recomenda-se o rastreamento periódico para diabetes devido à alta prevalência de diabetes em pacientes com doença arterial coronariana e vascular periférica.[2]
- As evidências da American College of Cardiology/American Heart Association identificam vários fatores de risco adicionais para doença cardiovascular aterosclerótica, que incluem: proteína C-reativa  $\geq 2$  mg/L; escore de cálcio nas artérias coronárias  $\geq 300$  unidades Agatston ou  $\geq 75\%$  para idade, sexo e etnia; e índice tornozelo-braquial  $< 0.9$ . [17]

# Anamnese e exame físico

## Principais fatores de diagnóstico

### presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem idade avançada; sobrepeso/obesidade; ancestralidade negra, hispânica ou nativos norte-americanos; história familiar de diabetes do tipo 2; história de diabetes gestacional; presença de pré-diabetes; sedentarismo; síndrome do ovário policístico; hipertensão; dislipidemia; ou doença cardiovascular conhecida.
- Uma teoria unificadora postula a existência de uma síndrome metabólica que inclui diabetes mellitus, hipertensão, dislipidemias e obesidade, e predispõe à doença coronariana, acidente vascular cerebral (AVC) e doença arterial periférica.[4] Entretanto, essa teoria não é universalmente aceita como clinicamente mais útil que a avaliação dos fatores de risco cardiovasculares em cada indivíduo.[35]

### assintomático (comum)

- É muito comum o diabetes tipo 2 ser assintomático e detectado na triagem. Os sintomas, quando presentes, podem indicar hiperglicemia mais claramente.

### infecções por cândida (comum)

- Mais comumente vaginais, penianas ou nas dobras cutâneas.

### infecções cutâneas (comum)

- Celulite ou abscessos.

### infecções do trato urinário (comum)

- Cistite ou pielonefrite.

## Outros fatores de diagnóstico

### fadiga (comum)

- O aumento da fadigabilidade pode ser um sinal precoce de alerta de doença cardiovascular progressiva; os médicos devem usar um baixo limiar para a avaliação cardíaca.

### visão turva (comum)

- Decorrente de glicose elevada.

### polidipsia (incomum)

- Geralmente em pacientes com glicemia de jejum  $>16.6$  mmol/L ( $>300$  mg/dL), HbA1c  $>95$  mmol/mol ( $>11\%$ ).

### polifagia (incomum)

- Geralmente em pacientes com glicemia de jejum  $>16.6$  mmol/L ( $>300$  mg/dL), HbA1c  $>95$  mmol/mol ( $>11\%$ ).

### poliúria (incomum)

- Geralmente em pacientes com glicemia de jejum  $>16.6$  mmol/L ( $>300$  mg/dL), HbA1c  $>95$  mmol/mol ( $>11\%$ ).

**parestesias (incomum)**

- Podem ocorrer nos membros como resultado de neuropatia nos casos de diabetes não diagnosticado prolongado.

**noctúria (incomum)**

- Devido à diurese induzida por glicose.

**perda de peso não intencional (incomum)**

- Se houver hiperglicemia acentuada presente.

**acantose nigricans (incomum)**

- Uma marca aveludada, de cor marrom claro a preto, geralmente no pescoço, sob os braços ou na virilha. Pode ocorrer em qualquer idade. Muitas vezes associada à obesidade.

[Fig-1]

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>HbA1c</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Confirme com uma repetição da HbA1c (de preferência) ou outro teste diagnóstico.[2] Também é usada para monitorar o controle glicêmico, geralmente a cada 3 meses.</li> </ul>	<b>48 mmol/mol (6.5%) ou maior</b>
<b>glicemia de jejum</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solicite após um jejum mínimo de 8 horas. O diagnóstico deve ser verificado pela repetição do exame, de preferência com o mesmo teste diagnóstico, mas níveis diagnósticos de 2 critérios diferentes também são aceitáveis (por exemplo, uma combinação de HbA1c e glicemia de jejum elevadas).</li> <li>• Para fins de diagnóstico, o exame deve ser confirmado dentro de 7 dias. Também pode ser usado em combinação com outros exames de glicose para monitorar o controle glicêmico subsequente.[2]</li> </ul>	<b>&gt;6.9 mmol/L (&gt;125 mg/dL)</b>
<b>glicemia plasmática aleatória</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exame sem jejum. Conveniente, mas menos preciso que a glicemia de jejum ou o teste oral de tolerância à glicose com 75 g de glicose.[2] Usado se há sintomas presentes como poliúria, polidipsia ou perda de peso.</li> </ul>	<b>≥11.1 mmol/L (≥200 mg/dL)</b>
<b>glicemia 2 horas após sobrecarga com ingesta de 75 g de glicose</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mais dispendioso e inconveniente que a glicemia em jejum ou HbA1c. O diabetes deve ser confirmado em uma ocasião separada com outro teste diagnóstico.[2]</li> </ul>	<b>≥11.1 mmol/L (≥200 mg/dL)</b>

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>perfil lipídico em jejum</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A dislipidemia é comum no diabetes do tipo 2.</li> </ul>	<p>pode mostrar lipoproteína de baixa densidade (LDL) elevada, lipoproteína de alta densidade (HDL) baixa e/ou triglicerídeos elevados</p>
<b>cetonúria</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cetonúrias deve ser verificada se os pacientes forem sintomáticos de hiperglicemia (poliúria, polidipsia, fraqueza) e depleção de volume (secura da membrana mucosa, turgor cutâneo, taquicardia, hipotensão e, em casos graves, choque) no diagnóstico ou durante o curso da doença. A cetoacidose é uma apresentação comum do diabetes tipo 1, mas também pode ocorrer no diabetes tipo 2.[29] [30] [31]</li> </ul>	<p>positiva em casos de cetoacidose</p>
<b>peptídeo C aleatório</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Não é realizado rotineiramente para o diagnóstico de diabetes, mas pode ser útil na diferenciação entre o diabetes tipo 1 e tipo 2.[32] [33] A deficiência absoluta de insulina é uma característica fundamental do diabetes tipo 1, que resulta em níveis de peptídeo C plasmático baixos (&lt;0.2 nanomol / L) ou indetectáveis.[2] [33] Os resultados do peptídeo C devem ser interpretados no contexto clínico da duração da doença, comorbidades e história familiar.[34]</li> </ul>	<p>&gt;1 nanomol/L</p>
<b>excreção urinária de albumina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Indica nefropatia e sugere outros possíveis danos microvasculares. Monitorada anualmente.</li> <li>Pode ser avaliada por meio da relação albumina/creatinina em uma amostra aleatória de urina.[2]</li> </ul>	<p>pode estar elevada</p>
<b>creatinina sérica e taxa de filtração glomerular (TFG) estimada</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A TFG é calculada de acordo com as fórmulas do Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) ou Modificação da Dieta na Doença Renal (MDRD, do inglês Modification of Diet in Renal Disease). A fórmula do CKD-EPI agora é recomendada pelo Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI), pois ela remove o viés em níveis maiores de TFG, permitindo que se reporte a TFG dentro de uma faixa de amplitude total.</li> </ul> <p><b>[VIDEO: Taxa de filtração glomerular estimada pela equação CKD-EPI ]</b></p>	<p>podem mostrar insuficiência renal</p>
<b>eletrocardiograma (ECG)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Avaliação basal. Um ECG normal não descarta doença arterial coronariana. Pacientes com um ECG de repouso anormal podem necessitar de mais investigação cardíaca.[2]</li> </ul>	<p>pode indicar isquemia prévia</p>
<b>índice tornozelo-braquial (ITB)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Uma ferramenta não invasiva para detectar doença arterial periférica (DAP), que tem alta prevalência em pacientes com diabetes. A American Diabetes Association recomenda que o ITB seja realizado em pacientes com sintomas de DAP.[2] Pode ser utilizado para o rastreamento de DAP.</li> </ul>	<p>≤0.9 é anormal</p>

Exame	Resultado
<b>fundoscopia com dilatação pupilar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os pacientes devem ser encaminhados a um oftalmologista no momento do diagnóstico da diabetes tipo 2.[2]</li> </ul>	<b>pode mostrar retinopatia</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Pré-diabetes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os pacientes com pré-diabetes geralmente não apresentam sinais ou sintomas diferenciadores.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O nível da glicemia de jejum é de 5.6 a 6.9 mmol/L (100-125 mg/dL) no pré-diabetes.</li> <li>A glicemia 2 horas pós-carga de glicose, após ingestão oral de 75 g de glicose, é de 7.8 a 11.0 mmol/L (140-199 mg/dL) no pré-diabetes.</li> <li>Hemoglobina glicada (HbA1c) de 38-47 mmol/mol (5.7% a 6.4%) indica pré-diabetes ou alto risco de diabetes no futuro.[2]</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Diabetes mellitus, tipo 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geralmente, o início ocorre em idade &lt;35 anos, mas pode ocorrer em indivíduos mais velhos.</li> <li>• Muitos pacientes não são obesos.</li> <li>• Mais comumente se apresenta com sintomas (poliúria, polidipsia, perda de peso, fraqueza generalizada, visão turva) e cetose, ao invés de ser detectado por triagem.[29]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A cetonúria geralmente está presente no diabetes do tipo 1, mas pode ser positiva no diabetes do tipo 2, se há depleção de volume grave.</li> <li>• nível de peptídeo C baixo (&lt;0.2 nanomol/L) ou ausente.</li> <li>• Um ou mais autoanticorpos (anticorpos contra decarboxilase de ácido antiglutâmico [DAG], anticorpos anti-ilhotas [ICA], autoanticorpos contra insulina, autoanticorpos contra tirosina fosfato IA-2 e IA-2beta) estão presentes em 85% dos pacientes com tipo 1 no momento do diagnóstico, mas podem desaparecer dentro de alguns anos.[32] O diabetes tipo 1 é definido pela presença de um ou mais desses marcadores autoimunes, mas o teste geralmente não é necessário para o diagnóstico.</li> <li>• Os critérios de rastreamento de glicose não podem ser usados para diferenciar o diabetes do tipo 1 e do tipo 2, pois eles são idênticos.</li> </ul>
<b>Diabetes autoimune latente do adulto (LADA)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A idade típica de início do diabetes é superior a 30 anos. Os pacientes geralmente não são obesos e respondem inicialmente a mudanças no estilo de vida e a agentes orais. A produção de insulina diminui gradualmente (entre os 6 meses e os 5 anos), pelo que o tratamento com insulina é necessário.[36]</li> <li>• O LADA é considerado um subgrupo do diabetes tipo 1; no entanto, os pacientes com LADA são frequentemente classificados erroneamente como tendo diabetes tipo 2.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Positivo para pelo menos 1 dos 4 anticorpos comumente encontrados em pacientes com diabetes tipo 1 (ICAs e autoanticorpos para GAD65, IA-2 e insulina).[37]</li> </ul>



Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Diabetes monogênico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O diabetes juvenil de início na maturidade (MODY) é a forma mais comum de diabetes monogênico e afeta de 1% a 2% das pessoas com diabetes.[38]</li> <li>• O MODY é causado pela mutação de um único gene (ou seja, é monogênico). Até 2011, pelo menos 11 formas de MODY eram conhecidas.[39]</li> <li>• Tem herança autossômica dominante e deve ser uma suspeita em casos de diabetes em pacientes jovens, não obesos (adolescência ou adultos jovens) com história familiar de diabetes em duas ou mais gerações sucessivas.[39]</li> <li>• Com frequência, os pacientes são classificados erroneamente como portadores de diabetes tipo 1 ou 2. Com frequência, o tratamento com insulina não é necessário.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O teste genético em pacientes com alto índice de suspeita (genes codificando glicoquinase e fatores de transcrição são identificados).[40]</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Diabetes propenso à cetose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apresenta-se como um cetose não provocada ou cetoacidose.</li> <li>• Considerado um "diabetes idiopático", visto que os pacientes não apresentam evidência de autoimunidade.<sup>[41]</sup> Muitas vezes erroneamente classificado como diabetes tipo 1, já que os indivíduos apresentam cetoacidose episódica e exibem graus variados de deficiência de insulina entre os episódios.<sup>[41]</sup> No entanto, um fenótipo de diabetes tipo 2 é comum (obesidade, resistência à insulina, síndrome metabólica).<sup>[42]</sup></li> <li>• Os pacientes são geralmente de um grupo étnico minoritário e têm uma história familiar positiva de diabetes.<sup>[42]</sup> <sup>[43]</sup></li> <li>• Após a descontinuação da terapia com insulina, o período de remissão quase normoglicêmica pode durar de alguns meses a vários anos.<sup>[44]</sup> No entanto, mais da metade será dependente de insulina 10 anos após o diagnóstico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoanticorpos anti-ilhotas ausentes.</li> <li>• O peptídeo C é frequentemente baixo ou indetectável durante a cetoacidose diabética; a recuperação pode ser usada como preditor confiável da interrupção da insulina.<sup>[42]</sup></li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Diabetes gestacional</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ocorre somente durante a gestação.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O diabetes gestacional é geralmente detectado pelo rastreamento durante a gestação. Com base em evidências atuais, a US Preventive Services Task Force recomenda o rastreamento de diabetes gestacional em gestantes assintomáticas após 24 semanas de gestação.[45] Podem ser usadas estratégias de rastreamento com uma ou 2 etapas.[2]</li> <li>Quando ocorrer hiperglicemia evidente durante a gravidez, pode ser difícil distinguir o diabetes do tipo 2 preexistente não detectado do diabetes gestacional.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### American Diabetes Association[2]

Um dos 4 exames pode ser usado para estabelecer um diagnóstico definitivo de diabetes:

- Glicemia de jejum (GJ)  $>6.9$  mmol/L ( $>125$  mg/dL) (mais comumente usado)
- Glicemia aleatória  $\geq 11.1$  mmol/L ( $\geq 200$  mg/dL) com sintomas de diabetes, como poliúria, polidipsia, fadiga ou perda de peso
- Glicemia 2 horas pós-carga de glicose  $\geq 11.1$  mmol/L ( $\geq 200$  mg/dL) em um teste oral de tolerância à glicose com 75 g de glicose
- Hemoglobina glicada (HbA1c)  $\geq 48$  mmol/mol ( $\geq 6.5\%$ ).

Todos esses exames requerem confirmação com uma repetição do exame, de preferência com o mesmo teste diagnóstico, mas níveis diagnósticos de 2 critérios diferentes também são aceitáveis (por exemplo, uma combinação de HbA1c e GJ elevadas).

## Abordagem passo a passo do tratamento

A base da terapia para todos os pacientes com diabetes é um programa de autocontrole personalizado, geralmente desenvolvido com o paciente por um enfermeiro ou nutricionista.[47] [48] [49] A educação e o apoio ao automanejo do diabetes facilitam o autocuidado com o diabetes e auxiliam na implementação e manutenção das mudanças no estilo de vida de maneira contínua.[2] Isso requer conhecimento geral sobre nutrição e estilo de vida saudável, nutrição individualizada e planos de exercícios com base em uma avaliação inicial e metas de tratamento. Intervenções que melhoram o automanejo podem reduzir o desconforto do diabetes significativamente.[50]

As metas de HbA1c devem ser individualizadas.[51] Para muitos pacientes, a meta de HbA1c <7% é apropriado. No entanto, HbA1c de 7.0% a 7.9% pode ser mais apropriado em alguns pacientes, como aqueles com idade avançada, expectativa de vida limitada, doença cardiovascular conhecida, alto risco de hipoglicemia grave ou dificuldade em atingir metas mais baixas de HbA1c, apesar do uso de diversos medicamentos anti-hiperglicêmicos e insulina.[2] As metas individualizadas de HbA1c melhoram a qualidade de vida em comparação com o controle uniforme e rigoroso.

Se a HbA1c estiver acima da meta, a farmacoterapia é recomendada para reduzir o risco de complicações microvasculares (nefropatia, retinopatia, neuropatia) e macrovasculares (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica).[52] [53] Dá-se preferência aos agentes anti-hiperglicêmicos que reduzem a mortalidade por todas as causas ou cardiovasculares. A farmacoterapia inicial para redução da glicose geralmente se dá com metformina. A maioria das combinações de medicamentos duplos é similarmente eficaz para redução da glicose, mas pode ter considerações de segurança variáveis, principalmente com relação à hipoglicemia e ao ganho de peso.[54] Vários medicamentos para controle glicêmico têm benefícios cardiovasculares reconhecidos para pacientes com alto risco cardiovascular, incluindo metformina, empagliflozina e liraglutida. A metformina demonstrou reduzir eventos cardiovasculares importantes, ao longo de 5 anos de acompanhamento, mais que a sulfonilureia em pacientes de alto risco.[55] Ao usar apenas o estilo de vida associado a terapia com metformina, a HbA1c menor é melhor. No entanto, quando vários agentes farmacêuticos são necessários para atingir a HbA1c quase normal, os benefícios diminuem e os riscos aumentam. O controle glicêmico muito rígido (meta para HbA1c 42 a 48 mmol/mol [6.0% a 6.5%] ao longo de 3 a 5 anos) não é benéfico ou aumentou a mortalidade em pacientes com diabetes do tipo 2 e doença cardiovascular (DCV) ou com alto risco de DCV.[56] [57] [58] [59]

Pacientes com diabetes tipo 2 que tomam múltiplas injeções diárias de insulina ou que usam bomba de insulina devem automonitorar a glicose sanguínea 3 ou mais vezes ao dia. Pacientes que usam injeções de insulina com menos frequência, terapias sem insulina ou terapia médica nutricional isoladamente, o automonitoramento pode ser útil para guiar a terapia.[2]

O diabetes mellitus do tipo 2 é uma doença progressiva, e o início imediato e a intensificação da farmacoterapia para alcançar e manter os objetivos clínicos são cruciais para o tratamento do diabetes.

### Manejo do risco cardiovascular

Adultos com diabetes do tipo 2 têm até o dobro de probabilidade de morrer em decorrência de acidente vascular cerebral (AVC) ou infarto do miocárdio (IAM) em comparação com aqueles sem diabetes, e têm probabilidade 40 vezes maior de morrer por causa de complicações macrovasculares que microvasculares do diabetes.[60] [61] [62] O objetivo primário dos cuidados é o tratamento dos fatores de risco cardiovascular para atingir metas individualizadas: principalmente, abandono do hábito de fumar,

controle da pressão arterial, uso de estatinas,[2] uso de aspirina para pacientes com doença coronariana conhecida e inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) para pacientes com doença renal crônica ou proteinúria.[63]

### Pressão arterial

As diretrizes de pressão arterial diferem quanto aos alvos recomendados para aqueles com diabetes.

- A diretriz da American College of Cardiology/American Heart Association de 2017 para o tratamento da hipertensão em adultos recomenda pressão arterial (PA) <130/80 mmHg para pessoas com diabetes e classifica a PA nas seguintes categorias:[64]
  - normal (<120/80 mmHg)
  - elevada (120-129/<80 mmHg)
  - estágio 1 (130-139/80-89 mmHg)
  - estágio 2, hipertensão (≥140/90 mmHg).
- Os Padrão de Cuidados Clínicos para Diabetes de 2018 da American Diabetes Association recomenda PA <140/90 mmHg para pessoas com diabetes.[2] [65]
- Independentemente da meta específica de pressão arterial, é preferível o tratamento inicial com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA), um antagonista do receptor da angiotensina II, um bloqueador dos canais de cálcio ou um diurético tiazídico (ou semelhante ao tiazídico). As pessoas negras podem se beneficiar mais com um diurético tiazídico ou um bloqueador dos canais de cálcio.[65] IECAs podem reduzir a mortalidade e eventos cardiovasculares mais que os antagonistas do receptor de angiotensina II.[63] A terapia medicamentosa de combinação (com IECA/antagonista do receptor da angiotensina II, bloqueador dos canais de cálcio e/ou diurético tiazídico) frequentemente é necessária para atingir as metas de PA. O uso combinado de um IECA e um antagonista do receptor de angiotensina II não é recomendado devido ao aumento do risco de eventos adversos.[66] No entanto, a maioria das pessoas com doença renal crônica (DRC) deve receber um IECA ou um antagonista do receptor de angiotensina II como parte do esquema terapêutico anti-hipertensivo.[65] 1[A]Evidence A DRC é definida como (a) idade <70 anos com taxa de filtração glomerular (TFG) <60 mL/minuto/1.73 m<sup>2</sup>, ou (b) pessoas de qualquer idade com albuminúria >30 mg de albumina/g de creatinina em qualquer nível da TFG.
- Os betabloqueadores não são contraindicados em pessoas com diabetes, mas são agentes anti-hipertensivos com menor preferência[65] e podem mascarar sintomas de hipoglicemia. Os IECAs podem aumentar o risco de hipoglicemia em associação com insulina ou secretagogos de insulina (por exemplo, sulfonilureia ou meglitinida).[68]
- Se a pressão arterial permanecer descontrolada nas terapias de primeira linha, descontinuar ou minimizar as substâncias interferentes, como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), avaliar as causas secundárias da hipertensão (incluindo a apneia obstrutiva do sono) e considerar a adição de um agonista do receptor mineralocorticoide,[69] e/ou consultar um especialista em hipertensão.
- As diretrizes e metas de pressão arterial estão evoluindo à medida que mais estudos são realizados. O estudo Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) foi finalizado precocemente ao revelar que um alvo sistólico inferior a 120 mmHg reduziu complicações cardiovasculares e óbitos em pessoas com idade acima dos 50 anos e hipertensão arterial e, ao menos, um fator de risco adicional para cardiopatia. No entanto, pessoas com diabetes foram excluídas deste estudo.

- Há uma ênfase crescente em incorporar o uso do monitoramento residencial da pressão arterial no diagnóstico e tratamento da hipertensão em adultos, incluindo aqueles com diabetes.[70]

### Lipídios

- As diretrizes da American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) recomendam a terapia com dose alta de estatina em adultos com idade acima de 21 anos se o paciente tem doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica clínica ou colesterol com lipoproteína de baixa densidade (LDL)  $\geq 4.9$  mmol/L ( $\geq 190$  mg/dL), a não ser que o paciente tenha mais de 75 anos ou não seja candidato a estatinas em altas doses. Na ausência de DCV aterosclerótica ou colesterol LDL  $\geq 4.9$  mmol/L ( $\geq 190$  mg/dL), as estatinas de alta intensidade são recomendadas para pessoas com diabetes entre 40 a 75 anos se o risco estimado em 10 anos de DCV aterosclerótica é  $\geq 7.5\%$ ; caso contrário, as estatinas de intensidade moderada são recomendadas.[17] As diretrizes promovem uma abordagem de tomada de decisão compartilhada que facilita a individualização do uso de estatina com base nos riscos e benefícios. Uma estatina de dose moderada foi definida pela ACC/AHA como aquela que geralmente reduz o nível de colesterol LDL em 30% a 50%, ao passo que a estatina de alta dose foi definida como aquela que reduz níveis de colesterol LDL em  $\geq 50\%$ .[17]
- A American Diabetes Association (ADA) recomenda que o manejo de anormalidades lipídicas seja direcionado pelo status de risco mais que pelo nível de colesterol LDL.[2] Fatores de risco de doença cardiovascular incluem colesterol LDL  $> 2.6$  mmol/L ( $> 100$  mg/dL), hipertensão arterial, tabagismo, sobrepeso e obesidade. Terapia de modificação do estilo de vida do paciente é recomendada para todos. Para pessoas com diabetes e doença cardiovascular manifesta, estatinas de alta intensidade são adicionadas à terapia de modificação do estilo de vida, independentemente dos valores lipídicos basais. Terapia com estatina de alta intensidade também é considerada para aqueles com mais de 40 anos de idade sem doença cardiovascular manifesta, mas com 1 ou mais fatores de risco de DCV. Para pessoas com diabetes acima de 40 anos de idade sem fatores de risco de DCV adicionais, estatina de intensidade moderada ainda é considerada.
- A terapia combinada de estatinas e outros agentes hipolipemiantes também pode ser considerada, mas os riscos de complicações como comprometimento da função hepática e renal, miosite ou rabdomiólise podem aumentar.[2] Fenofibrato adicionado a terapia com estatina pode reduzir o risco cardiovascular em pessoas com diabetes do tipo 2 associado a hipertrigliceridemia e HDL baixo.[71] A terapia com estatina pode ter efeitos benéficos (por exemplo, anti-inflamatórios) independentemente dos efeitos hipolipemiantes. Para alguns pacientes com diabetes e doença coronariana estabelecida que apresentam LDL persistentemente elevada, apesar da adesão à terapia com estatina de alta intensidade, a adição de ezetomida ou de um inibidor da PCSK9 (alirocumabe, evolocumabe) pode conferir benefício clínico.[72] [73] [74]
- O uso de estatina é contraindicado na gestação.

### Abandono do hábito de fumar

- Pacientes que fumam devem ser atendidos com recursos para abandono do hábito de fumar, e a assistência desse abandono deve ser fornecida, como medicamentos e aconselhamento, conforme apropriado. Vareniclina combinada com terapia de reposição de nicotina pode ser mais eficaz que a vareniclina isolada.[75] A ADA não oferece suporte a cigarros eletrônicos como uma alternativa ao tabagismo ou para facilitar o abandono do hábito de fumar.[2]

### Terapia antiagregante plaquetária



- A ADA recomenda que a terapia com aspirina seja considerada prevenção primária em adultos com diabetes do tipo 2 com risco cardiovascular aumentado.[2] Isso inclui homens e mulheres com mais de 50 anos que têm, pelo menos, um fator de risco adicional importante (história familiar de doença cardiovascular, hipertensão, tabagismo, dislipidemia ou albuminúria).
- As recomendações da US Preventive Services Task Force (USPSTF) para a prevenção primária de ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral (AVC) são mais individualizadas na medida em que consideram a idade do paciente e o risco de hemorragia digestiva em comparação com o benefício potencial na redução do risco de infarto do miocárdio (IAM) em homens e AVC em mulheres.[76]
- Adultos com doença cardiovascular devem receber aspirina para prevenção secundária. O clopidogrel é uma alternativa para pacientes com alergia ou intolerância à aspirina. A terapia antiagregante plaquetária dupla é razoável por até 12 meses após uma síndrome coronariana aguda. O principal efeito adverso é o aumento do risco de hemorragia digestiva.[2]

## Dieta

A terapia nutricional envolve ingestão limitada de calorias para atingir o peso recomendado, embora ofereça um cardápio diversificado e atraente de opções alimentares. A orientação sobre nutrição deve ser ajustada às necessidades de cada paciente, de preferência por um nutricionista. A mistura ideal de carboidrato, gorduras e proteína depende do estado renal, dos níveis lipídicos atingidos, do índice de massa corporal (IMC) e do nível de controle glicêmico, além de outros fatores. A gordura saturada deve ser limitada a <7% das calorias, e a proteína, limitada a 0.8 g/kg naqueles com clearance da creatinina estimado <60 mL/minuto/1.73 m<sup>2</sup>. A redução do consumo de bebidas adoçadas (incluindo leite, bebidas gaseificadas e sucos de frutas) é uma área especial de atenção para muitos pacientes.[2] [77]

## Atividade física e sono

- Para melhorar o controle glicêmico, auxiliar na manutenção do peso e reduzir o risco cardiovascular, recomenda-se atividade física moderada, conforme seja tolerada. A ACC/AHA recomendou que, em geral, os adultos devem participar de 3 a 4 sessões de atividade física aeróbica por semana, com cada sessão durando em média 40 minutos e envolvendo atividade física de intensidade moderada a vigorosa.[78] Geralmente, recomenda-se caminhada com calçado adequado.[2]
- Além disso, treinamento de força suave voltado para todos os principais grupos musculares pode ser benéfico se feito por 20 minutos 2 a 3 vezes por semana em dias não consecutivos. Pacientes com cardiopatia grave ou sintomática podem requerer avaliação antes de aumentar os níveis de atividade física.[2]
- As pessoas devem ser incentivadas a limitar a quantidade de tempo sedentário interrompendo longos períodos (>30 minutos) na posição sentada.[2]
- Idosos podem obter benefícios com o treinamento de flexibilidade e o treino de equilíbrio 2-3 vezes/semana (por exemplo, com ioga ou tai-chi-chuan).[2]
- Uma avaliação da duração e da qualidade do sono deve ser incluída na avaliação completa, pois sono inadequado pode afetar o controle glicêmico.[2]

## Farmacoterapia anti-hiperglicêmica: considerações iniciais

A escolha dos agentes deve ser individualizada, levando em consideração os valores e preferências do paciente, a probabilidade de um agente reduzir a mortalidade por todas as causas ou cardiovascular,

perfis de efeitos adversos, custos e outros fatores. A metformina é a terapia de primeira escolha recomendada no diagnóstico na ausência de contraindicações em virtude do seu perfil de segurança e possível benefício cardiovascular.[52] [79] Uma declaração de autoria dos membros da ADA e da European Association for the Study of Diabetes (EASD) informou que a metformina parece segura, a menos que a taxa de filtração glomerular (TFG) estimada caia para  $<30 \text{ mL/minuto}/1.73 \text{ m}^2$ . [80] Os membros da ADA/EASD recomendam que a metformina não seja iniciada se a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) for  $<45 \text{ mL/minuto}/1.73 \text{ m}^2$ , bem como recomendam o monitoramento rigoroso da função renal e doses reduzidas de metformina se a TFGe estiver na faixa de  $30\text{-}59 \text{ mL/minuto}/1.73 \text{ m}^2$ . A FDA também atualizou suas orientações para recomendar cautela quando a TFGe for  $30\text{-}45 \text{ mL/minuto}/1.73 \text{ m}^2$ , e o uso é contraindicado quando for  $<30 \text{ mL/minuto}/1.73 \text{ m}^2$ . [81] As pessoas que não podem receber metformina por causa das contraindicações ou de intolerância podem usar um agente não insulínico alternativo ou iniciar uma insulino-terapia. A insulina em esquema basal-bolus é usada como tratamento inicial (sem metformina) para pacientes com diabetes tipo 2 e níveis altos de glicose ( $>16.6 \text{ mmol/L}$  [ $>300 \text{ mg/dL}$ ]). Se a metformina é utilizada como tratamento inicial e não consegue atingir as metas após 3 meses, um segundo agente pode ser adicionado com base na avaliação individualizada de benefício clínico necessário, considerações de segurança, custos e preferência do paciente.[80]

- Inibidor da proteína cotransportadora de sódio e glicose 2 (SGLT2): canagliflozina, dapagliflozina ou empagliflozina
- Agonista de peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1): liraglutida, exenatida, lixisenatide, semaglutida ou dulaglutida
- Inibidor da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4): sitagliptina, saxagliptina, linagliptina ou alogliptina
- Sulfonilureia: glimepirida, gliclazida ou glipizida; meglitinidas (por exemplo, repaglinida, nateglinida) são uma alternativa
- Inibidor de alfa-glicosidase: acarbose ou miglitol
- Tiazolidinediona: pioglitazona
- Insulina.

Muitas vezes, os agentes são selecionados com base em uma discussão sobre os seus prós e contras com o paciente. Pode-se dar preferência aos agentes que reduzem a mortalidade por todas as causas ou cardiovasculares.

- A metformina pode promover perda de peso e pode reduzir eventos cardiovasculares e mortalidade.
- Demonstrou-se que inibidores da SGLT2 (canagliflozina, empagliflozina) reduzem o risco cardiovascular em pessoas com DCV e diabetes do tipo 2 e podem apresentar benefícios renais.[82] [83] Demonstrou-se que a empagliflozina (mas não a canagliflozina) reduz significativamente a mortalidade cardiovascular e por todas as causas em pessoas com diabetes e doença cardiovascular estabelecida.[84] [85] Os efeitos adversos para diferentes agentes incluíram uma taxa mais alta de infecções genitais, cetoacidose diabética, lesão renal aguda, fratura e/ou amputação.[84] [86] A FDA confirmou o aumento do risco de amputações da perna e do pé com canagliflozina.[87] Autoridades europeias alertam sobre o possível aumento do risco de amputação do pododáctilo em todos os inibidores SGLT2 aprovados.[88] No caso da canagliflozina, as informações de prescrição também listarão uma amputação dos membros inferiores como um efeito colateral incomum.[89]
- Agonistas de GLP-1 (liraglutida, exenatida, lixisenatida, semaglutida, dulaglutida) são adequados para pacientes obesos sem gastroparesia que desejam perda de peso, estão dispostos a tomar

injeções e podem tolerar o efeito adverso comum de náusea inicial.[90] Em um estudo, o uso de GLP-1 ocasionou perda de 1.4 kg em comparação ao placebo, e perda de 4.8 kg em comparação à insulina.[91] A liraglutida reduziu significativamente a mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas em pessoas com diabetes e doenças cardiovasculares ou alto risco de DCV em um estudo randomizado.[92]

- Os inibidores de DPP-4 (sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina) são bem tolerados, neutros em relação ao peso, mas não conferem benefício em relação à mortalidade.
- As sulfonilureias (glipizida, glimepirida, gliburida) são objeto de longa experiência clínica e podem reduzir complicações microvasculares, mas não conferem benefícios a mortalidade e podem causar ganho de peso e hipoglicemia.[93]
- Inibidores de alfa-glicosidase (acarbose, miglitol) podem ser adicionados à metformina em pessoas com grandes desvios da glicose pós-prandial, com a possibilidade de flatulência e efeitos colaterais gastrointestinais. Há uma forte evidência de um benefício na mortalidade por todas as causas ou cardiovascular.
- As tiazolidinedionas (pioglitazona, rosiglitazona) diminuem a glicemia de maneira eficaz, mas mais que duplicam o risco de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), muitas vezes causam ganho de peso e edema.[93] Elas podem causar anemia e aumentar as taxas de fraturas em mulheres e homens. Além disso, a rosiglitazona aumenta o colesterol LDL e pode aumentar o risco de eventos cardiovasculares.[94] A rosiglitazona foi retirada do mercado europeu por razões de segurança persistentes.[95] Em 2013, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA revogou as restrições anteriormente aplicadas à rosiglitazona nos EUA, com base em dados mais novos.[96] Como resultado de uma revisão atualizada, a FDA concluiu que o uso de pioglitazona pode estar vinculado a um aumento do risco de câncer de bexiga.[97]
- Bromocriptina e colesevelam são agentes orais aprovados para redução da glicose em alguns países. Eles têm impacto limitado na glicose sanguínea em muitos pacientes. A bromocriptina pode causar efeitos colaterais gastrointestinais. O colesevelam, originalmente aprovado como sequestrante de ácido biliar, requer doses múltiplas por dia e pode se ligar a outros medicamentos. Nenhum desses agentes é amplamente usado para controle glicêmico no momento.

A metformina serve como base para a maior parte das combinações de 3 medicamentos, na ausência de contraindicações. Um terceiro agente não insulínico pode ser selecionado a partir das mesmas opções para um segundo agente. Há várias combinações com 3 agentes de terapia de redução da glicose que não envolvem insulina. Elas são muito numerosas para serem listadas individualmente aqui.[80] Para reduzir o risco de hipoglicemia, a sulfonilureia é, em geral, reduzida gradualmente se for iniciada insulina.

Quando os esquemas de 2 ou 3 medicamentos não-insulina falham, a insulina basal pode ser adicionada. A insulina em bolus pode ser posteriormente adicionada, se necessário, para alcançar ou manter um controle adequado da glicose.

## Efeitos cardiovasculares dos medicamentos anti-hiperglicêmicos

Dos agentes aprovados pela FDA, demonstrou-se que a metformina, a empagliflozina e a liraglutida reduzem a mortalidade por todas as causas.

	<b>Metformina</b>	<b>Empagliflozina</b>	<b>Liraglutida</b>
ECRC	Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. N Engl J Med. 2008;359:1577-4589.  n=753, 18 anos	Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. N Engl J Med. 2015;373:2117-2128.  n=7020, 3.1 anos	Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Trial Investigators. N Engl J Med. 2016;375:311-322  n=9340, 3.8 anos
Alteração na A1c	-0.8% (por 8 anos)	-0.4%	-0.4%
Mortalidade por todas as causas	-27%	-32%	-15%
Internação por ICC	N/A	-35%	NS(-12%)
Impacto renal	NS(-16%)	Favorável	-22%
Efeitos colaterais	Gastrointestinais	Infecções genitais	Gastrointestinais
Custo	Baixo	Alto	Alto
Comentários	Primeira escolha	PA diminuída	Injeção

*Medicamentos aprovados para redução da glicose que reduzem a mortalidade por todas as causas (NS = não significativo)*

*Criado pelos Drs. Patrick O'Connor e JoAnn Sperl-Hillen*

A American Diabetes Association continuou a recomendar a metformina como o agente anti-hiperglicêmico para a maioria das pessoas com diabetes do tipo 2 e passou a considerar empagliflozina ou liraglutida em pacientes com controle glicêmico de longa duração abaixo do ideal associado a doença cardiovascular estabelecida.[2]

- Inibidores da SGLT2
  - Um estudo de pacientes com diabetes do tipo 2 e doença cardiovascular estabilizada tratados com empagliflozina por uma mediana de 2.6 anos resultou em taxas significativamente menores de mortalidade cardiovascular, mortalidade por todas as causas e hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva em comparação com o placebo.[84]
- Análogos de GLP-1
  - Um ensaio clínico randomizado e controlado (ECRC) revelou que a liraglutida foi superior ao placebo na redução da mortalidade cardiovascular e por todas as causas em pacientes com diabetes do tipo 2 e DCV ou DCV de alto risco.[92]
- Inibidores da DPP-4

- Estudos de inibidores de DPP-4 mostraram que a saxagliptina não alterou a taxa de eventos isquêmicos ao longo de 2 anos, enquanto as internações hospitalares por insuficiência cardíaca aumentaram em um estudo randomizado.[98]
- Em pessoas com síndrome coronariana aguda recente, a alogliptina não foi associada a um aumento do risco de grandes eventos adversos cardiovasculares ao longo de 40 meses.[99]
- Em um amplo estudo de coorte, não se observou maior risco de insuficiência cardíaca em usuários de saxagliptina ou sitagliptina em comparação com outros agentes anti-hiperglicêmicos selecionados.[100]
- Todos os miméticos de incretina
- Em outro amplo estudo observacional de pessoas com diabetes, medicamentos à base de incretina (inibidores da DPP-4 e análogos de GLP-1) não estavam associados com aumento do risco de hospitalização por insuficiência cardíaca, quando comparados a combinações comumente usadas de medicamentos orais anti-hiperglicêmicos.[101]

Drug class	Specific agents	Agents that may lower cardiovascular risk	Adverse effects warnings
<b>DPP-4 inhibitors</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sitagliptin</li> <li>• saxagliptin</li> <li>• linagliptin</li> <li>• alogliptin</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• joint pain</li> <li>• heart failure (saxagliptin, alogliptin)</li> </ul>
<b>SGLT2 inhibitors</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• canagliflozin</li> <li>• empagliflozin</li> <li>• dapagliflozin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• empagliflozin*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DKA</li> <li>• serious UTIs</li> <li>• acute kidney injury (canagliflozin, dapagliflozin)</li> <li>• leg/foot amputation, fracture risk</li> </ul>
<b>GLP-1 agonists</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• exenatide</li> <li>• liraglutide</li> <li>• lixisenatide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• liraglutide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• thyroid C-cell tumours</li> </ul>

\*With FDA indication to reduce CV risk in people with CVD and type 2 DM

*Três classes de agentes anti-hiperglicêmicos mais novos: efeitos cardiovasculares e avisos sobre eventos adversos (FDA, EMA) (DPP-4 = dipeptidil peptidase 4; SGLT2 = proteína cotransportadora de sódio e glicose 2; GLP-1 = peptídeo semelhante ao glucagon 1)*

*Criado pelo BMJ Knowledge Centre*

## Insulinoterapia

A insulinoterapia é necessária para a hiperglicemia grave e é uma opção quando a monoterapia com metformina ou esquemas com vários medicamentos são inadequados. Geralmente, ela é iniciada com insulina basal de ação prolongada ao deitar. A glicemia de alguns pacientes pode ser bem controlada com uma combinação de terapia não insulínica e uma injeção de insulina basal. Entretanto, alguns pacientes precisarão usar uma injeção de insulina basal de ação prolongada uma vez ao dia e insulina de ação rápida (por exemplo, lispro, asparte ou glulisina) injetada antes de cada refeição. Insulinas intermediárias (NPH) e de ação curta (regulares) são outras opções para esquemas basal-bolus. A

insulina pré-misturada está disponível. Os esquemas devem ser individualizados. Dispositivos de liberação de insulina que podem ser programados para administrar doses definidas de insulina já estão disponíveis e podem ser utilizados por pacientes para ajudá-los a alcançar o controle glicêmico. Conforme as doses de insulina aumentam, a sulfonilureia deve ser reduzida, mas a metformina pode ser continuada.

O tratamento com insulina deve ser considerado no momento do diagnóstico se o nível de glicose for  $\geq 16.6$  mmol/L ( $\geq 300$  mg/dL) ou se a HbA1c for  $\geq 86$  mmol/mol ( $\geq 10\%$ ). Para esses pacientes com hiperglicemia acentuada, a metformina pode ser usada como adjuvante, na ausência de náuseas, vômitos ou depleção de volume.<sup>2</sup>[A]Evidence

A insulina exógena é uma forma muito eficaz de diminuir a glicose sérica e a HbA1c, mas seu uso deve ser orientado na maioria dos pacientes por exame de glicose sanguínea regular e automonitorado. A hipoglicemia (glicose  $\leq 3.9$  mmol/L [ $\leq 70$  mg/dL]) é a possível complicação mais grave da insulino-terapia. Outro efeito colateral significativo é o ganho de peso. Efeitos colaterais menos comuns podem incluir fome, náuseas, diaforese, irritação no local da injeção ou anafilaxia.

## Doses complementares de insulina

Quando a insulina em esquema basal-bolus é usada por pacientes motivados e bem informados, a dose de insulina de ação rápida administrada antes de cada refeição pode ser baseada no teor de carboidrato previsto para a próxima refeição e, às vezes, ajustada para atividade física prevista. Doses de correção de insulina de ação rápida também podem ser aplicadas com base nas leituras de glicemia antes da refeição (algoritmos de correção). Um método aceitável para determinar um algoritmo de correção é dividir 1800 pela dose diária total de insulina para revelar a redução esperada de glicemia por unidade de insulina. Por exemplo, para um paciente que recebe 60 unidades de insulina por dia, a redução esperada de glicemia de 1 unidade adicional de insulina seria  $1800/60=30$  mg/dL (1.7 mmol/L).

## Cirurgia bariátrica para o tratamento de pacientes com obesidade

Ensaios clínicos randomizados mostraram um benefício da cirurgia bariátrica (também conhecida como cirurgia metabólica) com relação a remissão do diabetes, controle glicêmico, necessidade de medicamentos para diminuição da glicose, qualidade de vida e redução nos marcadores do fator de risco cardiovascular em curto prazo (por exemplo, 1-3 anos) em pessoas com diabetes do tipo 2, quando comparado a terapia medicamentosa isolada,<sup>[102] [103] [104] [105] [106]</sup> bem como para possível prevenção do diabetes do tipo 2.<sup>[107]</sup> As complicações microvasculares e macrovasculares parecem ser reduzidas após a cirurgia bariátrica em pacientes com diabetes tipo 2. Os benefícios e riscos da cirurgia bariátrica variam substancialmente entre os subgrupos de pacientes com diabetes. Em estudos observacionais, os benefícios pareceram ser maiores naqueles mais jovens (com idade entre 40-50) e naqueles que apresentaram diabetes do tipo 2 de início mais recente, em oposição àqueles mais velhos com diabetes há mais tempo.

Considerações para cirurgia bariátrica incluem adultos com IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> ( $\geq 37.5$  kg/m<sup>2</sup> para ázio-americanos) com qualquer nível de controle glicêmico/qualquer complexidade do regime de redução de glicose.<sup>[2]</sup> A cirurgia também pode ser uma opção para adultos com IMC 35.0 a 39.9 kg/m<sup>2</sup> (32.5 a 37.4 kg/m<sup>2</sup> para ázio-americanos) com hiperglicemia controlada indevidamente a despeito do estilo de vida e tratamento clínico ideal ou pode ser considerada para aqueles com IMC 30.0 a 34.9 kg/m<sup>2</sup> (27.5 a 32.4 kg/m<sup>2</sup> para ázio-americanos) com hiperglicemia controlada indevidamente a despeito do uso ideal de medicamentos orais ou injetáveis (incluindo insulina).<sup>[2]</sup> A cirurgia deve ser realizada em um centro especializado com alto volume.<sup>[2]</sup>



## Tratamento de diabetes na gestação

Controle glicêmico meticuloso antes da concepção e durante a gestação otimiza os desfechos da saúde materna e fetal.[2] 3[B]Evidence As diretrizes da ADA recomendam os seguintes valores-alvo glicêmicos em gestantes com diabetes do tipo 2 preexistente (iguais àqueles para o diabetes gestacional): <5.3 mmol/L (<95 mg/dL) de jejum e ≤7.8 mmol/L (≤140 mg/dL) pós-prandial de 1 hora ou ≤6.7 mmol/L (≤120 mg/dL) pós-prandial de 2 horas, com meta de HbA1c individualizada entre <42-48 mmol/mol (<6% a <6.5%) ou até <53 mmol/mol (<7%) conforme necessário para prevenir hipoglicemia.[2] Os valores alvo de glicose sanguínea em gestantes de acordo com as diretrizes do National Institute for Health and Care Excellence do Reino Unido são, se puderem ser atingidos de forma segura, glicose pré-prandial de 5.3 mmol/L (95 mg/dL), na glicose pós-prandial de 1 hora abaixo de 7.8 mmol/L (140 mg/dL) e na glicose pós-prandial de 2 horas abaixo de 6.4 mmol/L (115 mg/dL).[109]

Na prática clínica, a insulina é usada quando a terapia nutricional não consegue alcançar essas metas. A insulina NPH (insulina de ação intermediária) é combinada à insulina de ação rápida ou curta. Insulinas de ação prolongada (glargina ou detemir) não são aprovadas para uso na gestação. IECAs, antagonistas do receptor de angiotensina II e estatinas são contraindicados e interrompidos antes da gestação. A fundoscopia deve ser realizada antes, durante e após a gestação. Mulheres com diabetes que esperam a gravidez ou estão grávidas se beneficiam da supervisão em um centro especializado, sempre que possível.

## Modelos de atendimento

Sistemas otimizados de atendimento podem estimular a melhora do tratamento do diabetes e desfechos melhores para os pacientes.[110] A literatura que dá suporte às estratégias de atendimento específicas para melhorar o tratamento está evoluindo rapidamente. O principal modelo usado para compor essas estratégias é o Modelo de Cuidados Crônicos (MCC).[111] O MCC inclui 6 elementos principais: projeto do sistema de distribuição, suporte para automanejo, suporte à decisão, sistemas de informações clínicas, recursos e políticas da comunidade e sistemas de saúde.

A evidência apoia especificamente as seguintes estratégias de atendimento.

- Uma abordagem de equipe multidisciplinar para a atenção ao paciente, incluindo o envolvimento de orientadores altamente qualificados para o automanejo do diabetes, farmacêuticos e gerentes de caso.[112] [113]
- Suporte à decisão clínica por registro clínico eletrônico integrado e avançado, além dos sistemas e alertas de lembrete simples.[114]

Outros melhoramentos do sistema de atendimento, como métodos de reembolso alternativos, mudanças na política pública para dar suporte a estilos de vida mais saudáveis e atenção primária avançada centrada no paciente (patient-centred medical home) podem fornecer oportunidades adicionais para melhorar o tratamento e já estão em avaliação. Decisões de tratamento devem ser realizadas oportunamente, fundamentadas em diretrizes baseadas em evidências e tomadas de forma colaborativa com o paciente.

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

## Inicial ( resumo )

**não gestantes: no diagnóstico inicial**

1a	mudanças de estilo de vida
mais	manejo da glicemia
mais	manejo da pressão arterial
mais	controle de lipídios
adjunto	terapia antiagregante plaquetária

## Agudo ( resumo )

**não gestante com hiperglicemia acentuada: glicose sérica  $\geq 16.6$  mmol/L ( $\geq 300$  mg/dL) ou hemoglobina glicada (HbA1c)  $\geq 86$  mmol/mol ( $\geq 10\%$ ) ou sintomática**

1a	insulina em esquema basal-bolus + redução do risco cardiovascular/modificação do estilo de vida
adjunto	metformina

**não gestante assintomática sem hiperglicemia acentuada: glicose sérica  $< 16.6$  mmol/L ( $< 300$  mg/dL) ou hemoglobina glicada (HbA1c)  $< 86$  mmol/mol ( $< 10\%$ )**

■ hemoglobina glicada (HbA1c) acima da meta no momento do diagnóstico	1a	metformina + redução do risco cardiovascular/modificação do estilo de vida
■ hemoglobina glicada (HbA1c) acima da meta com o uso de metformina	1a	inibidor da proteína cotransportadora de sódio e glicose 2 (SGLT2) adicionado à metformina em regime contínuo + redução do risco cardiovascular/modificação do estilo de vida em regime contínuo
	1a	agonista do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) adicionado à metformina em regime contínuo + redução do risco cardiovascular/modificação do estilo de vida em regime contínuo
	1a	inibidor da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) adicionado à metformina em regime contínuo + redução do risco cardiovascular/modificação do estilo de vida em regime contínuo
	1a	secretagogos de insulina adicionados à metformina em regime contínuo + redução

Agudo		( resumo )
■ hemoglobina glicada (HbA1c) acima da meta com o uso de metformina + insulina basal ou um segundo agente não insulínico		do risco cardiovascular/modificação do estilo de vida em regime contínuo
	1a	insulina basal adicionada à metformina em regime contínuo + redução do risco cardiovascular/modificação do estilo de vida em regime contínuo
	2a	inibidor da alfa-glicosidase adicionado à metformina em regime contínuo + redução do risco cardiovascular/modificação do estilo de vida em regime contínuo
	2a	tiazolidinediona adicionada à metformina em regime contínuo + redução do risco cardiovascular/modificação do estilo de vida em regime contínuo
	1a	regime aumentado individualizado + redução contínua do risco cardiovascular/modificação do estilo de vida
	1a	mudar para insulina em esquema basal-bolus + redução do risco cardiovascular/modificação do estilo de vida em regime contínuo
	adjunto	metformina em regime contínuo
gestante		
	2a	cirurgia bariátrica
	1a	dieta + insulina em esquema basal-bolus

# Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

## Inicial

### não gestantes: no diagnóstico inicial

#### 1a

#### mudanças de estilo de vida

- » Embora a farmacoterapia geralmente seja indicada em pacientes com HbA1c >53 mmol/mol (>7%), a mudança de estilo de vida é importante para o manejo do diabetes.
- » A base da terapia para todos os pacientes com diabetes é um programa de autocontrole personalizado, geralmente desenvolvido por um enfermeiro ou nutricionista.[47] [48] A educação e o apoio ao automanejo do diabetes facilitam o autocuidado com o diabetes e auxiliam na implementação e manutenção das mudanças no estilo de vida de maneira contínua.[2] Isso requer informações gerais sobre nutrição e estilo de vida saudável, nutrição individualizada e planos de exercícios com base em uma avaliação inicial e metas de tratamento. Intervenções que melhoram o automanejo podem reduzir o desconforto do diabetes significativamente.[50]
- » A terapia nutricional envolve ingestão limitada de calorias para atingir o peso recomendado, embora ofereça um cardápio diversificado e atraente de opções alimentares. A orientação sobre nutrição deve ser ajustada às necessidades de cada paciente.[2] [13] [77] A mistura ideal de carboidrato, gorduras e proteína depende do estado renal, dos níveis lipídicos atingidos, do índice de massa corporal (IMC) e do nível de controle glicêmico, além de outros fatores. A redução do consumo de bebidas açucaradas (incluindo leite, bebidas gaseificadas e sucos de frutas) é uma área especial de atenção para muitos pacientes.
- » Atividade física moderada, conforme seja tolerada, é recomendada para melhorar o controle glicêmico, auxiliar na manutenção do peso e reduzir o risco cardiovascular. Recomenda-se que, em geral, os adultos devem participar de 3 a 4 sessões de atividade física aeróbica por semana, com cada sessão durando em média 40 minutos e envolvendo atividade física de intensidade moderada a vigorosa.[78]

## Inicial

» O consumo de bebidas alcoólicas (mais de 2 doses ao dia para homens ou 1 para mulheres) aumenta o risco de hipoglicemia, bem como de outros eventos indesejáveis.

» Além disso, é imperativo o abandono do hábito de fumar. Pacientes que fumam devem ser atendidos com recursos e assistência para o abandono do hábito de fumar.

» Alcançar as metas recomendadas para manejo do peso, nutrição e atividade física beneficia muitos aspectos do diabetes, incluindo glicose, pressão arterial, lipídios e comorbidades como cardiopatia.

### mais **manejo da glicemia**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Todos os pacientes devem receber manejo glicêmico estratificado após o diagnóstico.

» As metas de HbA1c devem ser individualizadas,[51] e se a HbA1c estiver acima da meta, recomenda-se farmacoterapia.

» A escolha dos agentes deve ser individualizada, levando em consideração os valores e preferências do paciente, a probabilidade de um agente reduzir a mortalidade por todas as causas ou cardiovascular, perfis de efeitos adversos, custos e outros fatores. Para a maioria dos pacientes, a metformina será a terapia inicial, mas a insulina pode ser necessária para hiperglicemia acentuada.

### mais **manejo da pressão arterial**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **hidroclorotiazida**: 12.5 a 25 mg/dia por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 50 mg/dia em dose única ou em 2 doses fracionadas

**-ou-**

» **clortalidona**: 12.5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 50 mg/dia

**-ou-**

» **indapamida**: 1.25 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente

## Inicial

de acordo com a resposta, máximo de 5 mg/dia

--E/OU--

» **lisinopril**: 10 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 40 mg/dia

-ou-

» **enalapril**: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 40 mg/dia em dose única ou em 2 doses fracionadas

-ou-

» **captopril**: 25 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 200 mg/dia

-ou-

» **candesartana**: 4 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 32 mg/dia

-ou-

» **irbesartana**: 75 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 300 mg/dia

-ou-

» **losartana**: 50 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 100 mg/dia em dose única ou em 2 doses fracionadas

-ou-

» **valsartana**: 40-80 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 320 mg/dia

--E/OU--

» **anlodipino**: 2.5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 10 mg/dia

-ou-

» **felodipino**: 2.5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 10 mg/dia

-ou-

» **nifedipino**: 30-60 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 90 mg/dia

-ou-

» **diltiazem**: 120-180 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 480 mg/dia



**Inicial**

» Adultos com diabetes do tipo 2 têm o dobro de probabilidade de morrer em decorrência de acidente vascular cerebral (AVC) ou infarto do miocárdio (IAM) em comparação com aqueles sem diabetes, e têm probabilidade mais de 40 vezes maior de morrer por causa de complicações macrovasculares que microvasculares do diabetes.[60] [61] [62] O objetivo primário dos cuidados é o tratamento dos fatores de risco cardiovascular para atingir metas individualizadas.

» As diretrizes para pressão arterial diferem um pouco em relação às metas de pressão arterial recomendadas para aqueles com diabetes; no entanto, as diretrizes da American Diabetes Association (ADA) recomendam uma meta de tratamento <140/90 mmHg.[2] [65] [64]

» A terapia combinada muitas vezes é necessária para alcançar as metas de pressão arterial (PA). A terapia com anti-hipertensivos pode ser iniciada com um diurético tiazídico (ou semelhante a um tiazídico), um bloqueador dos canais de cálcio, um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou um antagonista do receptor da angiotensina II. Os medicamentos anti-hipertensivos para pessoas negras podem ser iniciados com um diurético tiazídico ou um bloqueador dos canais de cálcio.[65] IECA podem reduzir a mortalidade e eventos cardiovasculares mais que os antagonistas do receptor de angiotensina II.[63] A combinação de IECA e antagonista do receptor de angiotensina II não é recomendada devido ao aumento do risco de eventos adversos.[66] No entanto, todas as pessoas com doença renal crônica (DRC) devem receber um IECA ou um antagonista do receptor de angiotensina II como parte do esquema terapêutico.[65] 1[A]Evidence A DRC é definida como (a) idade <70 anos com taxa de filtração glomerular (TFG) <60 mL/minuto/1.73 m<sup>2</sup>, ou (b) pessoas de qualquer idade com albuminúria >30 mg de albumina/g de creatinina em qualquer nível da TFG.

» Se a pressão arterial permanecer descontrolada nas terapias de primeira linha, descontinuar ou minimizar as substâncias interferentes, como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), avaliar as causas secundárias da hipertensão (incluindo a apneia obstrutiva do sono) e considerar a adição de um agonista do receptor mineralocorticoide,[69] e/ou consultar um especialista em hipertensão.

## Inicial

» Os betabloqueadores não são contraindicados em pessoas com diabetes, mas são agentes anti-hipertensivos com menor preferência<sup>[65]</sup> e podem mascarar sintomas de hipoglicemia.

» Os inibidores da ECA podem aumentar o risco de hipoglicemia em associação com insulina ou secretagogos de insulina (sulfonilureia ou meglitinida).<sup>[68]</sup>

**mais**

### controle de lipídios

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **atorvastatina**: intensidade moderada: 10-20 mg por via oral uma vez ao dia; alta intensidade: 40-80 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **rosuvastatina**: intensidade moderada: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia; alta intensidade: 20-40 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **sinvastatina**: intensidade moderada: 20-40 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **pravastatina**: intensidade moderada: 40-80 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **lovastatina**: intensidade moderada: 40 mg/dia por via oral (liberação imediata) administrados em 1-2 doses fracionadas

**OU**

» **fluvastatina**: intensidade moderada: 40 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia, ou 80 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

**OU**

» **pitavastatina**: intensidade moderada: 2-4 mg por via oral uma vez ao dia

## Inicial

» Adultos com diabetes do tipo 2 têm o dobro de probabilidade de morrer em decorrência de acidente vascular cerebral (AVC) ou infarto do miocárdio (IAM) em comparação com aqueles sem diabetes, e têm probabilidade mais de 40 vezes maior de morrer por causa de complicações macrovasculares que microvasculares do diabetes.[60] [61] [62] O objetivo primário dos cuidados é o tratamento dos fatores de risco cardiovascular para atingir metas individualizadas.

» Estatinas em alta intensidade são recomendadas em pacientes diabéticos com doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica ou colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade)  $\geq 4.9$  mmol/L ( $\geq 190$  mg/dL), a não ser em pacientes  $>75$  anos ou quando o paciente não é candidato a recebê-las. Na ausência de DCV aterosclerótica ou colesterol LDL  $\geq 4.9$  mmol/L ( $\geq 190$  mg/dL), as estatinas de alta intensidade são recomendadas para pessoas de 40 a 75 anos de idade com diabetes se o risco estimado de DCV aterosclerótica em 10 anos é  $\geq 7.5\%$ ; caso contrário, as estatinas de intensidade moderada devem ser usadas, se toleradas.[17] As diretrizes recomendam uma abordagem individualizada para pessoas com idade  $>75$  anos. Uma estatina de intensidade moderada foi definida pela American College of Cardiology/ American Heart Association como aquela que geralmente reduz o nível de colesterol LDL em 30% a 50%, ao passo que a estatina de alta intensidade foi definida como aquela que reduz níveis de colesterol LDL em  $\geq 50\%$ .[17]

» A terapia combinada usando estatinas e outros agentes hipolipemiantes pode ser considerada, especialmente em pacientes com risco de DCV muito alto.[115] [116] Os riscos de complicações, como comprometimento da função hepática e renal, miosite ou rabdomiólise, podem aumentar quando são utilizadas estatinas em combinação com fibratos ou outros agentes.[2] Fenofibrato adicionado a terapia com estatina pode reduzir o risco cardiovascular em pessoas com diabetes do tipo 2 associado a hipertrigliceridemia e HDL baixo.[71] A terapia com estatina pode ter alguns efeitos benéficos (por exemplo, anti-inflamatórios) independentemente dos efeitos hipolipemiantes.

» Exetimibe ou inibidores de PCSK9 (alirocumabe, evolocumabe) adicionados à estatina de alta intensidade podem conferir

## Inicial

benefícios cardiovasculares a alguns pacientes com diabetes e doença coronariana.[72] [74]

» Muitas interações medicamentosas têm sido relatadas com estatinas. Tenha cuidado ao combinar a estatina com medicamentos que possam afetar seu metabolismo, ou para condições do paciente que necessitam de esquema medicamentoso complexo, como em pacientes que passaram por transplante de órgão ou que receberam tratamento para vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou câncer.

**adjunto terapia antiagregante plaquetária**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **aspirina**: 75-162 mg por via oral uma vez ao dia

**Opções secundárias**

» **clopidogrel**: 75 mg por via oral uma vez ao dia

» Adultos com doença cardiovascular devem receber aspirina para prevenção secundária.

» A terapia com aspirina pode ser considerada para prevenção primária em adultos com diabetes do tipo 2 com risco cardiovascular aumentado.[2] Isso geralmente inclui homens e mulheres com idade >50 anos que têm, pelo menos, um fator de risco adicional importante (história familiar de doença cardiovascular, hipertensão, tabagismo, dislipidemia ou albuminúria). As recomendações da US Preventive Services Task Force (USPSTF) para a prevenção primária de ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral (AVC) são mais individualizadas na medida em que consideram a idade do paciente e o risco de hemorragia digestiva em comparação com o benefício potencial na redução do risco de infarto do miocárdio (IAM) em homens e AVC em mulheres.[76]

» O clopidogrel é uma alternativa para pacientes com alergia ou intolerância à aspirina. A terapia antiagregante plaquetária dupla é frequentemente recomendada por até 1 ano após uma síndrome coronariana aguda. O principal efeito adverso é o aumento do risco de hemorragia digestiva.[2]

## Inicial

» A Food and Drug Administration dos EUA publicou uma declaração em 2014 citando evidência inadequada para dar suporte ao uso de aspirina para prevenção primária de eventos cardiovasculares.<sup>[117]</sup>

## Agudo

**não gestante com hiperglicemia acentuada: glicose sérica  $\geq 16.6$  mmol/L ( $\geq 300$  mg/dL) ou hemoglobina glicada (HbA1c)  $\geq 86$  mmol/mol ( $\geq 10\%$ ) ou sintomática**

**1a insulina em esquema basal-bolus + redução do risco cardiovascular/ modificação do estilo de vida**

**Opções primárias**

» **insulina glargina**: injetar por via subcutânea uma vez ao dia

**-ou-**

» **insulina detemir**: injetar por via subcutânea duas vezes ao dia

**-ou-**

» **insulina degludec**: injetar por via subcutânea uma vez ao dia

**--E--**

» **insulina lispro**: injetada por via subcutânea antes das refeições

**-ou-**

» **insulina asparte**: injetada por via subcutânea antes das refeições

**-ou-**

» **insulina glulisina**: injetada por via subcutânea antes das refeições

**OU**

» **insulina NPH**: injetar por via subcutânea duas vezes ao dia

**-e-**

» **insulina regular**: injetar por via subcutânea duas a três vezes ao dia

**OU**

» **insulina NPH/insulina regular**: (50/50, 70/30) injetar por via subcutânea duas vezes ao dia

**OU**

## Agudo

» insulina asparte protamina/insulina asparte: (70/30) injetar por via subcutânea duas vezes ao dia

OU

» insulina lispro protamina/insulina lispro: (50/50, 75/25) injetar por via subcutânea duas vezes ao dia

OU

» insulina degludec/insulina asparte: (70/30) injetada por via subcutânea uma ou duas vezes ao dia com qualquer refeição principal; administrar uma insulina de curta ou rápida duração em outras refeições se necessário

» A insulinoterapia imediata deve ser considerada para hiperglicemia acentuada.

» Insulinoterapia multidoses pode ser iniciada com insulina de ação prolongada de 0.1 a 0.2 unidade/kg/dia pela manhã ou ao deitar. Ajustes podem ser feitos por 2-4 unidades a cada 3 dias até que os níveis da glicemia de jejum estejam dentro do alvo. Se os açúcares anteriores a refeição permanecerem abaixo do alvo, insulina de ação rápida pode ser adicionada nas refeições (aproximadamente 4 unidades) e ajustadas em 2 unidades a cada 3 dias dentro da quantidade desejada. É comum iniciar insulina de ação rápida com a refeição com a maior excursão glicêmica e adicionar injeções em outras refeições, como necessário. A necessidade de insulina prandial se torna mais provável quando as doses totais de insulina ultrapassam 0.5 unidade/kg.[80] [118]

» As doses de insulina variam e alguns pacientes com controle muito insatisfatório necessitam de manejo mais agressivo; consulte um especialista conforme necessário para obter orientação quanto à dose.

» A escolha do esquema de insulina deve ser individualizada. A insulina pré-misturada pode ser iniciada com uma dose total de insulina de cerca de 0.3 unidade/kg/dia, com dois terços da dose pela manhã e um terço no fim do dia, e ajustada até que as metas sejam atingidas ou que a hipoglicemia impeça o ajuste adicional. Dispositivos de liberação de insulina que podem ser programados para administrar doses definidas de insulina já estão disponíveis e podem ser utilizados por pacientes para ajudá-los a alcançar o controle glicêmico.

## Agudo

### adjunto

» A redução do risco cardiovascular (controle da pressão arterial e de lipídios, abandono do hábito de fumar e consideração de terapia antiagregante plaquetária) deve ser instituída.

### metformina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

### Opções primárias

» **metformina**: 500 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 500 mg/dia a cada semana, máximo de 1000 mg duas vezes ao dia

» A metformina pode ser administrada como adjuvante na ausência de náuseas/vômitos ou depleção de volume.<sup>2</sup>[A]Evidence

» A metformina reduz a hiperglicemia diminuindo a gliconeogênese hepática e a glicogenólise. Nas doses máximas efetivas, a metformina pode reduzir a HbA1c em 10-20 mmol/mol (1% a 2%). Raramente está associada a ganho de peso, é barata e tem efeito benéfico no colesterol LDL.

» Os efeitos colaterais mais comuns são diarreia, gases e náuseas, que podem ser atenuados iniciando lentamente 500 mg por via oral uma vez ao dia com uma refeição, aumentando conforme necessário em 500 mg/dia a cada 1 a 2 semanas até que a dose completa de 1000 mg duas vezes ao dia seja atingida.

» Recomenda-se que a metformina seja utilizada com precaução quando a TFGe for 30-45 mL/minuto/1.73 m<sup>2</sup>, e seu uso é contraindicado quando for <30 mL/minuto/1.73 m<sup>2</sup>.<sup>[80]</sup> <sup>[81]</sup>

» A metformina deve ser interrompida antes de cirurgia ou de exames com injeção de contraste radiográfico até que a função renal adequada seja documentada após o evento.

» Podem ser necessários testes periódicos para deficiência de vitamina B12 e suplementação com vitamina B12.<sup>[2]</sup>

**não gestante assintomática sem hiperglicemia acentuada: glicose sérica <16.6 mmol/L (<300 mg/dL) ou hemoglobina glicada (HbA1c) <86 mmol/mol (<10%)**

...



## Agudo

■ hemoglobina glicada (HbA1c) acima da meta no momento do diagnóstico

1a

**metformina + redução do risco cardiovascular/modificação do estilo de vida**

## Opções primárias

» **metformina**: 500 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 500 mg/dia a cada semana, máximo de 1000 mg duas vezes ao dia

» Se a HbA1c estiver acima da meta individualizada, a farmacoterapia é recomendada para reduzir o risco de complicações microvasculares (nefropatia, retinopatia, neuropatia) e macrovasculares (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica).[\[52\]](#) [\[53\]](#)

» A American Diabetes Association (ADA) recomenda que a metformina seja iniciada simultaneamente com a terapia não farmacológica quando diabetes é diagnosticado, devido à dificuldade de alcançar e manter a mudança de estilo de vida.[\[2\]](#) As pessoas que não podem tomar metformina devem iniciar a terapia individualizada com um agente alternativo.

» Demonstrou-se que a metformina possivelmente reduz a mortalidade cardiovascular no diabetes do tipo 2.[\[52\]](#)

» A metformina reduz a hiperglicemia diminuindo a gliconeogênese hepática e a glicogenólise. Nas doses máximas efetivas, a metformina pode reduzir a HbA1c em 10-20 mmol/mol (1% a 2%). Ela raramente causa hipoglicemia quando usada como monoterapia, raramente está associada a ganho de peso, é barata e tem um efeito benéfico no colesterol LDL.

» Os efeitos colaterais mais comuns são diarreia, gases e náuseas, que podem ser atenuados iniciando lentamente 500 mg por via oral uma vez ao dia com uma refeição, aumentando conforme necessário em 500 mg/dia a cada 1 a 2 semanas até que a dose completa de 1000 mg por via oral duas vezes ao dia seja atingida.

» Podem ser necessários testes periódicos para deficiência de vitamina B12 e suplementação com vitamina B12.[\[2\]](#)

» Recomenda-se que a metformina seja utilizada com precaução quando a TFGe

## Agudo

..... ■ **hemoglobina glicada (HbA1c) acima da meta com o uso de metformina**

1a

for 30-45 mL/minuto/1.73 m<sup>2</sup>, e o uso é contraindicado quando for <30 mL/minuto/1.73 m<sup>2</sup>.<sup>[80]</sup> <sup>[81]</sup>

» A metformina deve ser interrompida antes de cirurgia ou de exames com injeção de contraste radiográfico até que a função renal adequada seja documentada após o evento.

» As pessoas que não podem tomar metformina por causa das contraindicações ou de intolerância podem usar um agente não insulínico alternativo ou iniciar uma insulino terapia.

» A redução do risco cardiovascular (controle da pressão arterial e de lipídios, abandono do hábito de fumar e consideração de terapia antiagregante plaquetária) deve ser instituída.

**inibidor da proteína cotransportadora de sódio e glicose 2 (SGLT2) adicionado à metformina em regime contínuo + redução do risco cardiovascular/modificação do estilo de vida em regime contínuo**

#### Opções primárias

» **metformina**: 500 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 500 mg/dia a cada semana, máximo de 1000 mg duas vezes ao dia

--E--

» **empagliflozina**: 10 mg por via oral uma vez ao dia, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 25 mg/dia

-ou-

» **canagliflozina**: 100 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 300 mg/dia

-ou-

» **dapagliflozina**: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 10 mg/dia

» A escolha de agentes deve ser individualizada. A segurança de alguns agentes é muito mais fortemente estabelecida que a segurança de outros agentes, e tais dados devem ser fortemente considerados ao selecionar os tratamentos.

» Foi demonstrado que os inibidores da proteína cotransportadora de sódio e glicose 2 (SGLT2) (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina) reduzem o risco cardiovascular em pessoas com DCV e diabetes do tipo 2 e podem apresentar

## Agudo

benefícios renais.[82] [83] [85] Um estudo de pacientes com diabetes do tipo 2 e doença cardiovascular estabilizada tratados com empagliflozina por uma mediana de 2.6 anos resultou em taxas menores de mortalidade cardiovascular, mortalidade por todas as causas e hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva em comparação com o placebo.[84]

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA publicou uma advertência de que a classe de medicamentos inibidores SGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina) pode causar cetoacidose. Os pacientes devem procurar por atendimento médico imediato em caso de sinais de cetoacidose (dificuldade respiratória, náuseas, vômitos, dor abdominal, confusão e fadiga ou sonolência incomuns).[119] Em maio de 2017, a FDA confirmou o aumento do risco de amputações da perna e do pé com canagliflozina.[87] Autoridades europeias alertam sobre o possível aumento do risco de amputação do pododáctilo em todos os inibidores SGLT2 aprovados.[88] No caso da canagliflozina, as informações de prescrição também listarão uma amputação dos membros inferiores como um efeito colateral incomum.[89]

» A redução do risco cardiovascular (controle da pressão arterial e de lipídios, abandono do hábito de fumar e consideração de terapia antiagregante plaquetária) deve continuar.

#### 1a **agonista do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) adicionado à metformina em regime contínuo + redução do risco cardiovascular/modificação do estilo de vida em regime contínuo**

##### Opções primárias

» **metformina**: 500 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 500 mg/dia a cada semana, máximo de 1000 mg duas vezes ao dia

--E--

» **exenatida**: 5 microgramas por via subcutânea duas vezes ao dia inicialmente, aumentar para 10 microgramas duas vezes ao dia em um mês; 2 mg por via subcutânea (liberação prolongada) uma vez por semana

-ou-

» **liraglutida**: 0.6 mg por via subcutânea uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 0.6 mg/dia em intervalos

## Agudo

semanais de acordo com a resposta, máximo de 1.8 mg/dia

**-ou-**

» **semaglutida**: 0.25 mg por via subcutânea uma vez por semana inicialmente, aumentar para 0.5 mg uma vez por semana após 4 semanas; pode então aumentar para 1 mg uma vez por semana se a resposta for inadequada

**-ou-**

» **dulaglutida**: 0.75 mg por via subcutânea uma vez por semana inicialmente, pode-se aumentar para 1.5 mg uma vez por semana se a resposta for inadequada

**-ou-**

» **lixisenatide**: 10 microgramas por via subcutânea uma vez ao dia por 14 dias, depois aumentar para 20 microgramas uma vez ao dia daí em diante

» A escolha de agentes deve ser individualizada. A segurança de alguns agentes é muito mais fortemente estabelecida que a segurança de outros agentes, e tais dados devem ser fortemente considerados ao selecionar os tratamentos.

» A liraglutida demonstrou reduzir a mortalidade cardiovascular e a mortalidade por todas as causas em pacientes diabéticos com doença coronariana.[92] A semaglutida demonstrou reduzir os principais eventos cardiovasculares, mas não a mortalidade por todas as causas ou cardiovascular.[120]

» Os agonistas do GLP-1 estimulam a liberação de insulina dependente de glicose, suprimem os níveis do glucagon e podem diminuir o esvaziamento gástrico e aumentar a saciedade. Os agonistas do GLP-1 podem estar associados com modesta perda de peso inicial na ordem de 5 a 7 kg em alguns pacientes. Os agentes do GLP-1 podem diminuir a HbA1c em até 9 mmol/mol (0.9%) e podem diminuir a glicose pós-prandial.

» A resposta ao medicamento é muito variável e alguns pacientes perderão o controle glicêmico por causa da redução das doses de outros medicamentos hipoglicemiantes quando usados como parte de esquemas terapêuticos com vários medicamentos. Os pacientes devem ser alertados sobre isso, bem como sobre o potencial risco de hipoglicemia, e orientados a verificar a glicemia frequentemente ao iniciar a terapia. Eles devem relatar quaisquer novos problemas com leituras altas ou baixas.

## Agudo

1a

» A redução do risco cardiovascular (controle da pressão arterial e de lipídios, abandono do hábito de fumar e consideração de terapia antiagregante plaquetária) deve continuar.

**inibidor da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) adicionado à metformina em regime contínuo + redução do risco cardiovascular/modificação do estilo de vida em regime contínuo**

**Opções primárias**

» **metformina**: 500 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 500 mg/dia a cada semana, máximo de 1000 mg duas vezes ao dia

--E--

» **sitagliptina**: 100 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **saxagliptina**: 2.5 a 5 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **linagliptina**: 5 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **alogliptina**: 25 mg por via oral uma vez ao dia

» A escolha de agentes deve ser individualizada. A segurança de alguns agentes é muito mais fortemente estabelecida que a segurança de outros agentes, e tais dados devem ser fortemente considerados ao selecionar os tratamentos.

» Os inibidores de DPP-4 são caros, não conferem benefício cardiovascular e não diminuem a glicemia tanto quanto a metformina, as sulfonilureias ou as tiazolidinedionas.

» As vantagens incluem poucos efeitos colaterais identificados, menos hipoglicemia em relação ao uso das sulfonilureias, menos risco de ganho de peso ou insuficiência cardíaca congestiva (ICC) em relação às tiazolidinedionas e fácil administração. Não parece conferir risco maior de hipoglicemia quando estudada como monoterapia.

» Estudos de inibidores de DPP-4 mostraram que a saxagliptina não alterou a taxa de eventos isquêmicos durante 2 anos, embora as internações hospitalares por insuficiência cardíaca tenham aumentado.[98] Em pessoas com síndrome coronariana aguda recente, a

## Agudo

1a

alogliptina não foi associada a um aumento do risco de grandes eventos adversos cardiovasculares ao longo de 40 meses.[99]

» A redução do risco cardiovascular (controle da pressão arterial e de lipídios, abandono do hábito de fumar e consideração de terapia antiagregante plaquetária) deve continuar.

**secretagogos de insulina adicionados à metformina em regime contínuo + redução do risco cardiovascular/modificação do estilo de vida em regime contínuo**

### Opções primárias

» **metformina**: 500 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 500 mg/dia a cada semana, máximo de 1000 mg duas vezes ao dia

--E--

» **glimepirida**: 1-2 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 1-2 mg/dia a cada 1-2 semanas, máximo de 4 mg duas vezes ao dia

-ou-

» **glipizida**: 2.5 a 5 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 2.5 a 5 mg/dia a cada 1-2 semanas, máximo de 10 mg duas vezes ao dia; 5 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia inicialmente, aumentar para 10 mg uma vez ao dia em 1-2 semanas se necessário

-ou-

» **gliclazida**: 40-80 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 320 mg/dia

### Opções secundárias

» **metformina**: 500 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 500 mg/dia a cada semana, máximo de 1000 mg duas vezes ao dia

--E--

» **repaglinida**: 0.5 a 1 mg por via oral até quatro vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 0.5 a 1 mg/dia a cada semana, máximo de 4 mg quatro vezes ao dia

-ou-

» **nateglinida**: 60-120 mg por via oral três vezes ao dia inicialmente

## Agudo

» A escolha de agentes deve ser individualizada. A segurança de alguns agentes é muito mais fortemente estabelecida que a segurança de outros agentes, e tais dados devem ser fortemente considerados ao selecionar os tratamentos.

» As sulfonilureias (por exemplo, glimepirida, glipizida, glicazida) aumentam a liberação de insulina pelas ilhotas pancreáticas alterando o influxo de potássio e sódio. Podem reduzir a HbA1c em 10-20 mmol/mol (1% a 2%). A hipoglicemia é a principal preocupação, especialmente em pacientes com hábitos alimentares e prática de exercícios irregulares ou imprevisíveis. O risco de hipoglicemia é exacerbado por bebidas alcoólicas, salicilatos, sulfonamidas, genfibrozila ou varfarina. Em geral, as sulfonilureias de ação prolongada, como a glibenclamida, são evitadas por causa da preocupação com hipoglicemia.

» Em pacientes mais idosos, o tratamento deve iniciar com doses muito baixas. A glimepirida pode ser a sulfonilureia de preferência em indivíduos idosos por causa do seu clearance renal/hepático duplo e ao menor risco potencial de hipoglicemia.

» As sulfonilureias também podem ser administradas como agentes orais de primeira linha quando a metformina não é tolerada ou é contraindicada.

» As meglitinidas (por exemplo, repaglinida, nateglinida) são uma alternativa às sulfonilureias e também podem ser usadas como secretagogos de primeira escolha nas pessoas com alergia conhecida a medicamentos com enxofre. As meglitinidas têm um efeito modesto na HbA1c, com uma redução média de apenas 5 mmol/mol (0.5%), mas pode ajudar na hiperglicemia pós-prandial. Pode causar hipoglicemia; se uma refeição não for feita, a dose de meglitinida deve ser suspensa para evitar hipoglicemia.

» A redução do risco cardiovascular (controle da pressão arterial e de lipídios, abandono do hábito de fumar e consideração de terapia antiagregante plaquetária) deve continuar.

### 1a **insulina basal adicionada à metformina em regime contínuo + redução do risco cardiovascular/modificação do estilo de vida em regime contínuo**

#### **Opções primárias**



## Agudo

» **metformina**: 500 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 500 mg/dia a cada semana, máximo de 1000 mg duas vezes ao dia

--E--

» **insulina glargina**: injetada por via subcutânea, geralmente ao deitar

-ou-

» **insulina detemir**: injetada por via subcutânea, geralmente ao deitar

-ou-

» **insulina degludec**: injetar por via subcutânea uma vez ao dia

### Opções secundárias

» **metformina**: 500 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 500 mg/dia a cada semana, máximo de 1000 mg duas vezes ao dia

-e-

» **insulina NPH**: injetada por via subcutânea, geralmente ao deitar

» A escolha de agentes deve ser individualizada. De modo geral, a insulina basal é adicionada à metformina, geralmente ao deitar.

» A insulina é necessária em pelo menos 20% a 30% dos pacientes com diabetes do tipo 2 para alcançar as metas recomendadas do tratamento, relacionadas à diminuição da secreção de insulina das ilhotas após longa duração do diabetes do tipo 2.

» Os pacientes devem realizar monitoramento periódico da glicose em domicílio e ser orientados a prestar atenção em sinais de hipoglicemia (tremores, sudorese, fome intensa, irritabilidade, fraqueza, confusão) e tratar imediatamente com 15-20 g de glicose por via oral. A hipoglicemia grave recorrente requer monitoramento rigoroso contínuo e ajuste da alimentação e dos medicamentos para prevenir recorrência.

» O tratamento com insulina basal pode ser iniciado com 0.1 unidade/kg/dose por via subcutânea ao deitar e aumentar em 2 a 3 unidades depois de vários dias até que a glicemia de jejum pela manhã atinja a média de 5.0 a 7.2 mmol/L (90-130 mg/dL) (para aqueles com uma meta de HbA1c de <53 mmol/mol [<7%]). O encaminhamento a um especialista deve ser considerado para obter mais

## Agudo

orientações se o paciente está tendo dificuldade de atingir níveis glicêmicos ou apresentando sintomas de hiper ou hipoglicemia.

» Em pacientes obesos, que geralmente têm resistência à insulina, incrementos de 5% a 10% na dose de insulina a cada 3 a 5 dias muitas vezes são necessários até que o controle glicêmico seja alcançado, tomando cuidado para evitar hipoglicemia. Conforme a dose de insulina aumenta, as sulfonilureias devem ser reduzidas, mas a metformina pode ser continuada. As aferições da glicose capilar em domicílio devem ser usadas para orientar as decisões da terapia.

» A redução do risco cardiovascular (controle da pressão arterial e de lipídios, abandono do hábito de fumar e consideração de terapia antiagregante plaquetária) deve continuar.

### 2a **inibidor da alfa-glicosidase adicionado à metformina em regime contínuo + redução do risco cardiovascular/modificação do estilo de vida em regime contínuo**

#### Opções primárias

» **metformina**: 500 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 500 mg/dia a cada semana, máximo de 1000 mg duas vezes ao dia

--E--

» **acarbose**: 25 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar para 25 mg duas vezes ao dia em 1-2 semanas, depois aumentar para 25 mg três vezes ao dia em 1-2 semanas, continuar aumentando de acordo com a resposta, máximo de 50 mg três vezes ao dia

-ou-

» **miglitol**: 25 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar para 25 mg duas vezes ao dia em 1-2 semanas, depois aumentar para 25 mg três vezes ao dia em 1-2 semanas, continuar aumentando de acordo com a resposta, máximo de 50 mg três vezes ao dia

» A escolha de agentes deve ser individualizada. A segurança de alguns agentes é muito mais fortemente estabelecida que a segurança de outros agentes, e tais dados devem ser fortemente considerados ao selecionar os tratamentos. Os inibidores da alfa-glicosidase impedem que a enzima divida os dissacarídeos em monossacarídeos antes da absorção do intestino.

## Agudo

» Pode ser combinado com a maioria das outras classes de medicamentos para redução da glicose. Pode ser útil em pacientes idosos com desvios acentuados da glicemia pós-prandial.

» Impacto bastante modesto na HbA1c, deve ser tomado várias vezes ao dia e é caro. Os efeitos adversos podem ser minimizados por doses iniciais baixas e por ajuste muito lento das doses.

» Quaisquer episódios de hipoglicemia devem ser tratados com comprimidos de glicose, pois essa classe de medicamento bloqueia a absorção de carboidratos, como sacarose ou frutose, pelo intestino.

» A redução do risco cardiovascular (controle da pressão arterial e de lipídios, abandono do hábito de fumar e consideração de terapia antiagregante plaquetária) deve continuar.

### 2a **tiazolidinediona adicionada à metformina em regime contínuo + redução do risco cardiovascular/modificação do estilo de vida em regime contínuo**

#### Opções primárias

» **metformina**: 500 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 500 mg/dia a cada semana, máximo de 1000 mg duas vezes ao dia

-e-

» **pioglitazona**: 15 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar a cada 6-8 semanas, máximo de 45 mg uma vez ao dia

» A escolha de agentes deve ser individualizada. A segurança de alguns agentes é muito mais fortemente estabelecida que a segurança de outros agentes, e tais dados devem ser fortemente considerados ao selecionar os tratamentos.

» A pioglitazona ou a rosiglitazona não conferem um benefício de mortalidade. As tiazolidinedionas podem causar retenção de fluidos e agravar a insuficiência cardíaca. A pioglitazona pode estar vinculada a um aumento do risco de câncer de bexiga.[97]

» Potencializa a ação da insulina endógena ou exógena agindo nos receptores de PPAR gama. O mecanismo completo de ação não é totalmente compreendido. Em média, pode reduzir a HbA1c em 10-15 mmol/mol (1% a

## Agudo

- hemoglobina glicada (HbA1c) acima da meta com o uso de metformina + insulina basal ou um segundo agente não insulínico

1a

1.5%): menos que a insulina, a metformina ou as sulfonilureias.

» Uma vantagem é que a hipoglicemia é rara, a menos que combinada com sulfonilureia ou insulina.

» A rosiglitazona foi retirada do mercado europeu por razões de segurança persistentes.[95] Em 2013, a Food and Drug Administration dos EUA revogou as restrições anteriormente aplicadas à rosiglitazona nos EUA.

» A redução do risco cardiovascular (controle da pressão arterial e de lipídios, abandono do hábito de fumar e consideração de terapia antiagregante plaquetária) deve continuar.

**regime aumentado individualizado + redução contínua do risco cardiovascular/ modificação do estilo de vida**

» A escolha dos agentes deve ser ajustada para justificar os valores e as preferências do paciente, as vantagens e os efeitos adversos. A segurança de alguns agentes é muito mais fortemente estabelecida que a segurança de outros agentes, e tais dados devem ser fortemente considerados ao selecionar os tratamentos.

» A metformina serve como base para a maior parte das combinações de 3 medicamentos, na ausência de contraindicações. Os agentes adicionais para esquemas terapêuticos com 3 medicamentos são selecionados a partir das mesmas escolhas dos esquemas com 2 medicamentos: sulfonilureias/meglitinidas, inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), agonistas do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), inibidores da alfa-glicosidase, tiazolidinedionas, insulina basal ou inibidores da proteína cotransportadora de sódio e glicose 2 (SGLT2).[80] No entanto, evidências e diretrizes não dão suporte à combinação de um inibidor de DPP-4 e um agonista de GLP-1 no mesmo esquema terapêutico, e eles não são aprovados para essa finalidade.

» A American Diabetes Association atualizou seu algoritmo de medicamentos injetáveis combinados: insulina basal associada a agonista de GLP-1, insulina basal associada a insulina de ação rápida ou esquemas de insulina em doses fixas são alternativas.[2]

» Para reduzir o risco de hipoglicemia, a sulfonilureia deve ser reduzida gradualmente

## Agudo

se for iniciada insulina. Uma redução na dose de sulfonilureia e/ou insulina pode ser necessária quando usadas com um agonista de GLP-1, a fim de reduzir o risco de hipoglicemia. Um inibidor de DPP-4 (menos comumente, uma tiazolidinediona, considerando riscos versus benefícios) pode ser considerado um complemento a uma combinação de metformina/sulfonilureia em pessoas com alto risco de hipoglicemia.

» Liraglutida[92] ou empagliflozina[84] podem ser consideradas para pacientes com doença cardiovascular estabelecida, pois demonstrou-se que esses agentes reduzem a mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas. Semaglutida[120] e canagliflozina[85] demonstraram reduzir os principais eventos cardiovasculares, mas não a mortalidade por todas as causas ou cardiovascular.[2] [121]

» A redução do risco cardiovascular (controle da pressão arterial e de lipídios, abandono do hábito de fumar e consideração de terapia antiagregante plaquetária) deve continuar.

### 1a **mudar para insulina em esquema basal-bolus + redução do risco cardiovascular/modificação do estilo de vida em regime contínuo**

#### Opções primárias

» **insulina glargina**: injetar por via subcutânea uma vez ao dia

**-ou-**

» **insulina detemir**: injetar por via subcutânea duas vezes ao dia

**-ou-**

» **insulina degludec**: injetar por via subcutânea uma vez ao dia

**--E--**

» **insulina lispro**: injetada por via subcutânea antes das refeições

**-ou-**

» **insulina asparte**: injetada por via subcutânea antes das refeições

**-ou-**

» **insulina glulisina**: injetada por via subcutânea antes das refeições

#### OU

» **insulina NPH**: injetar por via subcutânea duas vezes ao dia

**-e-**

## Agudo

» **insulina regular**: injetar por via subcutânea duas a três vezes ao dia

**OU**

» **insulina NPH/insulina regular**: (50/50, 70/30) injetar por via subcutânea duas vezes ao dia

**OU**

» **insulina lispro protamina/insulina lispro**: (50/50, 75/25) injetar por via subcutânea duas vezes ao dia

**OU**

» **insulina asparte protamina/insulina asparte**: (70/30) injetar por via subcutânea duas vezes ao dia

**OU**

» **insulina degludec/insulina asparte**: (70/30) injetada por via subcutânea uma ou duas vezes ao dia com qualquer refeição principal; administrar uma insulina de curta ou rápida duração em outras refeições se necessário

» A insulina em esquema basal-bolus é muitas vezes usada quando a insulina basal ou esquemas terapêuticos com vários medicamentos não insulínicos não conseguem controlar a glicemia. Para pacientes que já tomam insulina basal, considere iniciar com 3 a 5 unidades de insulina em bolus (ação curta ou rápida) em 1 ou mais refeições. Ajuste as doses até 2 a 3 unidades em cada refeição em intervalos de alguns dias até os níveis desejados de glicose antes da refeição (5.0 a 7.2 mmol/L [90-130 mg/dL]) e ao deitar (5.6 a 7.8 mmol/L [100-140 mg/dL]) serem alcançados, a menos que ocorra hipoglicemia.

» A insulina antes da refeição é ajustada de acordo com as refeições previstas, bem como com o teste de glicose antes da refeição.

» A dose de insulina varia; consulte um especialista para obter orientação quanto à posologia.

» Dispositivos de liberação de insulina que podem ser programados para administrar doses definidas de insulina já estão disponíveis e

## Agudo

podem ser utilizados por pacientes para ajudá-los a alcançar o controle glicêmico.

» A escolha do esquema de insulina deve ser individualizada. A insulina pré-misturada pode ser iniciada com uma dose total de insulina de cerca de 0.3 unidade/kg/dia, com dois terços da dose pela manhã e um terço no fim do dia, e ajustada até que as metas sejam atingidas ou que a hipoglicemia impeça o ajuste adicional.

» A redução do risco cardiovascular (controle da pressão arterial e de lipídios, abandono do hábito de fumar e consideração de terapia antiagregante plaquetária) deve continuar.

### adjunto **metformina em regime contínuo**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **metformina**: 500 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 500 mg/dia a cada semana, máximo de 1000 mg duas vezes ao dia

» A metformina pode ser administrada em regime contínuo com insulina em esquema basal-bolus.

» A metformina reduz a hiperglicemia diminuindo a gliconeogênese hepática e a glicogenólise. Nas doses máximas efetivas, a metformina pode reduzir a HbA1c em 10-20 mmol/mol (1% a 2%). Raramente está associada a ganho de peso, é barata e tem efeito benéfico no colesterol LDL. Os efeitos colaterais mais comuns são diarreia, gases e náuseas, que podem ser atenuados iniciando lentamente 500 mg por via oral uma vez ao dia com uma refeição, aumentando conforme necessário em 500 mg/dia a cada 1 a 2 semanas até que a dose completa de 1000 mg duas vezes ao dia seja atingida.

» Recomenda-se que a metformina seja utilizada com precaução quando a TFGe for 30-45 mL/minuto/1.73 m<sup>2</sup>, e o uso é contraindicado quando for <30 mL/minuto/1.73 m<sup>2</sup>.<sup>[80] [81]</sup>

» A metformina deve ser interrompida antes de cirurgia ou de exames com injeção de contraste radiográfico até que a função renal adequada seja documentada após o evento.

### 2a **cirurgia bariátrica**



## Agudo

» A cirurgia bariátrica (também conhecida como metabólica) é uma opção para o tratamento do diabetes tipo 2 em alguns pacientes com obesidade. Os pacientes devem ser candidatos cirúrgicos.

» A cirurgia bariátrica é considerada em adultos com IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> ( $\geq 37.5$  kg/m<sup>2</sup> para ágio-americanos) com qualquer nível de controle glicêmico e qualquer complexidade do regime de redução de glicose.[2]

» A cirurgia também pode ser uma opção para adultos com IMC 35.0 a 39.9 kg/m<sup>2</sup> (32.5 a 37.4 kg/m<sup>2</sup> para ágio-americanos) com hiperglicemia controlada indevidamente a despeito do estilo de vida e tratamento clínico ideal ou pode ser considerada para aqueles com IMC 30.0 a 34.9 kg/m<sup>2</sup> (27.5 a 32.4 kg/m<sup>2</sup> para ágio-americanos) com hiperglicemia controlada indevidamente a despeito do uso ideal de medicamentos orais ou injetáveis (incluindo insulina).[2]

» A cirurgia deve ser realizada em um centro especializado com alto volume.[2]

## gestante

### 1a dieta + insulina em esquema basal-bolus

#### Opções primárias

» dieta

--E--

» insulina NPH: injetar por via subcutânea duas vezes ao dia

--E--

» insulina regular: injetada por via subcutânea duas ou três vezes ao dia

-ou-

» insulina lispro: injetada por via subcutânea antes das refeições

-ou-

» insulina asparte: injetada por via subcutânea antes das refeições

» Controle glicêmico meticuloso antes da concepção e durante a gestação otimiza os desfechos da saúde materna e fetal.[2] 3[B]Evidence As diretrizes da ADA recomendam os seguintes valores-alvo glicêmicos em gestantes com diabetes do tipo 2 preexistente (iguais àqueles para o diabetes gestacional):  $<5.3$  mmol/L ( $<95$  mg/dL) de jejum e  $\leq 7.8$  mmol/L ( $\leq 140$  mg/dL) pós-prandial de 1 hora ou  $\leq 6.7$  mmol/L ( $\leq 120$  mg/dL) pós-prandial de 2 horas;[2] alvo de HbA1c de 42-48 mmol/mol (6% a 6.5%) é recomendado; um nível de  $<42$  mmol/

## Agudo

L (<6%) pode ser ideal conforme a evolução da gestação se possível sem hipoglicemia. Os valores alvo de glicose sanguínea em gestantes de acordo com as diretrizes do National Institute for Health and Care Excellence do Reino Unido são, se puderem ser atingidos de forma segura, glicose pré-prandial de 5.3 mmol/L (95 mg/dL), na glicose pós-prandial de 1 hora abaixo de 7.8 mmol/L (140 mg/dL) e na glicose pós-prandial de 2 horas abaixo de 6.4 mmol/L (115 mg/dL).<sup>[109]</sup>

» Na prática clínica, a insulina é usada quando a terapia nutricional não consegue alcançar essas metas. A insulina NPH de ação intermediária é combinada à insulina de ação rápida ou curta. Insulinas de ação prolongada (glargina ou detemir) não são aprovadas para uso na gestação. Inibidores da ECA, antagonistas do receptor de angiotensina II e estatinas são interrompidos antes da gestação. A fundoscopia deve ser realizada antes e durante a gestação. Pacientes gestantes com diabetes requerem supervisão em um centro especializado, sempre que possível.

» Os pacientes devem monitorar a glicemia de 4 a 7 vezes por dia e o padrão deve ser examinado com intervalo de poucas semanas no início da gestação para que o conteúdo nutricional, o tempo, os padrões de exercícios e as doses de insulina possam ser modificados para atingir o controle ideal. A insulina antes da refeição é ajustada de acordo com as refeições previstas, bem como com o teste de glicose antes da refeição.

» As necessidades de insulina aumentam geralmente no início da gestação, diminuindo entre aproximadamente as semanas 8 a 16, antes de aumentar durante o tempo de gestação restante.

» Pacientes gestantes também requerem aconselhamento alimentar individualizado e tratamento por equipe multidisciplinar.

» A dose de insulina varia; consulte um especialista para obter orientação quanto à posologia.

## Novidades

### Ertugliflozina

A ertugliflozina é um inibidor da proteína cotransportadora de sódio e glicose 2 (SGLT2) novo e altamente seletivo para o tratamento de diabetes tipo 2. Pode ser utilizada como monoterapia em pacientes para os quais o uso de metformina é considerado inadequado devido a intolerância ou contraindicações e em combinação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes.<sup>[122] [123] [124]</sup> A ertugliflozina foi aprovada nos EUA e na Europa como adjuvante da dieta e exercícios para melhorar o controle glicêmico em adultos com diabetes tipo 2. Na Europa, foi aprovado para ser usado em combinação com outros medicamentos para diabetes ou isolado em pacientes que não podem tomar metformina.

### Insulina humana em pó para inalação

A insulina inalável de rápida ação entregue aos pulmões foi aprovada novamente pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para uso em diabetes. Produtos de insulina inalável anteriores foram retirados do mercado com exigência da FDA de rastreamento dos usuários desses produtos de insulina inaláveis para câncer pulmão. A insulina inalável não é preferível sobre as insulinas injetáveis, que têm uma experiência de segurança mais estabelecida.

# Recomendações

## Monitoramento

O cuidado ideal do diabetes requer um relacionamento de longo prazo com o paciente, consulta adequada de especialistas quando necessário, e monitoramento e controle regulares da pressão arterial, hemoglobina glicada (HbA1c), do uso de tabaco e de estatina/aspirina. A maioria dos pacientes requer avaliações do diabetes a cada 3 a 4 meses, e alguns pacientes podem se beneficiar de visitas mais frequentes (mensalmente), especialmente quando motivados a melhorar seu tratamento. O uso de orientadores sobre diabetes é recomendado, embora a orientação tradicional do paciente com diabetes baseada em informações e considerada obrigatória por algumas organizações profissionais seja apenas moderadamente eficaz em estudos randomizados.[140] [141] Uma abordagem com equipe multidisciplinar composta de enfermeiros, nutricionistas, farmacologistas clínicos, psicólogos e outros especialistas, conforme necessário, é recomendada. A disposição do paciente para mudar é um forte preditor de melhores cuidados, e a disposição para mudar pode variar nos domínios clínicos de pressão arterial, uso de estatina, uso de aspirina, glicose, tabagismo, atividade física e nutrição. É aconselhável a rápida avaliação da disposição para mudar e o direcionamento do tratamento para o domínio com o máximo potencial de mudança.[142]

O autocuidado pelo monitoramento regular da glicemia não é rotineiramente recomendado em pacientes com diabetes tipo 2, porque não melhora significativamente o controle glicêmico, a qualidade de vida relacionada à saúde ou as taxas de hipoglicemia.[2] [143] [144] No entanto, o automonitoramento da glicemia é recomendado para aqueles que (a) estão recebendo insulina; (b) tiveram episódios anteriores de hipoglicemia; (c) conduzem ou operam máquinas e usam medicamentos orais que aumentem seu risco de hipoglicemia; ou (d) estão grávidas ou planejam engravidar.[144]

Em associação com os cuidados necessários para atingir os níveis recomendados de controle de pressão arterial, uso de estatina, uso de aspirina, tabagismo e glicose, aconselha-se o seguinte monitoramento periódico de complicações:

- Exame de fundo de olho a cada 1 a 2 anos
- Avaliação anual da função renal, incluindo um teste de excreção urinária de albumina e um teste de creatinina sérica com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) baseada na equação de creatinina CKD-EPI ou equivalente

### [VIDEO: Taxa de filtração glomerular estimada pela equação CKD-EPI]

- Exames dos pés anualmente ou com mais frequência, incluindo avaliação dos reflexos do tornozelo, pulso posterior pedioso, sensibilidade vibratória e sensibilidade ao toque nos monofilamentos de 10 gramas. Todos os pacientes com pés insensíveis, deformidades nos pés ou uma história de úlceras nos pés têm seus pés examinados a cada visita e são candidatos para calçados especializados.[2]

Devido à progressão da doença, comorbidades e não-adesão ao estilo de vida ou medicação, uma fração substancial de pacientes que alcançam as metas recomendadas para HbA1c, pressão arterial e manejo de lipídios apresentam recaída para estados não controlados de um ou mais destes dentro de 1 ano.[145] A recaída é geralmente assintomática; o monitoramento frequente dos parâmetros clínicos é desejável para antecipar ou detectar precocemente a recaída e ajustar a terapia.

Fatores que podem levar à perda do controle glicêmico adequado incluem não adesão à medicação, depressão, lesão musculoesquelética ou piora da artrite, doenças concorrentes percebidas pelo paciente como mais graves que diabetes, estresse social em casa ou no trabalho, abuso de substâncias, infecções ocultas, uso de medicamentos (como corticosteroides, certos medicamentos para depressão [paroxetina], estabilizadores do humor ou antipsicóticos atípicos) que elevam o peso ou a glicose, ou outras endocrinopatias, como a doença de Cushing.

Perda de controle da pressão arterial e lipídios também é um fenômeno comum.[145] O monitoramento rigoroso de pacientes com diabetes, por meio de consultas e investigação laboratorial frequentes,

ajuda a manter os pacientes dentro das metas do tratamento e identificar proativamente as tendências ascendentes da pressão arterial ou HbA1c e reforçar a importância da adesão à estatina e o abandono do hábito de fumar

## Instruções ao paciente

- Os pacientes devem ser informados de que ajustes frequentes da medicação representam bom tratamento, e não são um sinal de falha nem motivo para sentimento de culpa.
- O uso de automonitoramento dos dados de glicemia para identificar imediatamente a perda do controle glicêmico e ajustar proativamente a terapia é uma habilidade de automanejo essencial ao usar esquemas de insulina de doses múltiplas, e requer a orientação do paciente e o fácil acesso aos membros da equipe de saúde entre as visitas ao consultório. Aqueles em esquemas de insulina de doses múltiplas, muitas vezes são aconselhados a monitorar a glicemia antes das refeições e ao deitar. A frequência ideal não é clara para outros pacientes, mas o automonitoramento pode ser útil para avaliar o impacto de mudanças na dieta, esquemas de medicamentos e exercício em pacientes tratados com agentes orais, bem como para orientar a ingestão de alimentos e líquidos e o manejo da medicação durante episódios de doença.[143][146]
- Todas mulheres em idade fértil com diabetes devem ser aconselhadas sobre a importância do controle glicêmico rigoroso antes da concepção.[2]
- Os pacientes devem receber aconselhamento sobre como prevenir e identificar imediatamente complicações nos olhos, pés, rins e no coração.
- Os pacientes devem ser informados de que a glicemia baixa (glicose  $\leq 3.9$  mmol/L [ $\leq 70$  mg/dL]) muitas vezes é acompanhada por sintomas como taquicardia, sudorese, tremores, fome intensa ou confusão e deve ser tratada imediatamente com a ingestão de 15-20 g de carboidrato (equivalente a 3 a 4 comprimidos de glicose de 5 gramas por comprimido). Após o autotratamento, a glicemia deverá ser verificada, se possível. Oriente os pacientes a relatar imediatamente hipoglicemia noturna ou episódios recorrentes de hipoglicemia para que a terapia possa ser ajustada. Os pacientes deverão consumir um lanche com carboidrato antes de atividade física se a glicemia automonitorada estiver  $< 5.6$  mmol/L ( $< 100$  mg/dL) e o paciente estiver tomando insulina ou um secretagogo de insulina (sulfonilureia ou meglitinida). Pacientes que usam inibidores da alfa-glicosidase e que apresentam hipoglicemia devem usar comprimidos de glicose para hipoglicemia, pois a absorção de carboidratos convencionais é diminuída pelo tratamento.[2] Aqueles com risco de hipoglicemia clinicamente significativa (glicose  $< 3.0$  mmol/L [ $< 54$  mg/dL]) deve ter glucagon injetável disponível, e um companheiro próximo deve ser instruído sobre como injetar glucagon.[2]

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>doença renal diabética</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>A doença renal crônica ocorre em cerca de 40% dos pacientes ao longo do tempo. A prevalência de doença renal em estágio terminal é de cerca de 1% em pessoas com diabetes do tipo 2 (dados transversais).<sup>[126]</sup> A doença renal crônica é desencadeada por PA e glicose não controladas e aumenta o risco de doença cardiovascular por pelo menos quatro vezes. Uma TFGe &lt;60 mL/1.73 m<sup>2</sup>/minuto estabelece um diagnóstico de doença renal crônica, e microalbuminúria ou albuminúria estabelece um diagnóstico de nefropatia. Qualquer um desses achados deve levar a um aumento imediato dos esforços para manejar agressivamente a PA sistólica.</p> <p>Também são importantes o uso de um IECA ou um antagonista do receptor de angiotensina II e a otimização do controle glicêmico. Quando o clearance da creatinina estiver inferior a 30 mL/minuto/1.73 m<sup>2</sup>, será necessário encaminhamento para um nefrologista para conduta expectante da doença renal em estágio terminal.</p> <p>A insuficiência renal predispõe os pacientes à anemia e hipoglicemia; na insuficiência renal, as doses de insulina precisam ser reduzidas.</p>		
<b>cegueira</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>O risco de desenvolver cegueira em pelo menos 1 olho é &lt;5%. O risco é aumentado por controle insuficiente da PA e da glicose, além de falha no rastreamento regular de retinopatia, degeneração macular, glaucoma e catarata. O risco de todas essas afecções oftalmológicas é aumentado no diabetes.</p>		
<b>amputação</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>O risco ao longo da vida é de cerca de 7% na literatura histórica, mas tão baixo quanto 4 em 1000 por ano em coortes recentes, com quase metade delas sendo amputações de dedos sem subsequente amputação ipsilateral mais alta dentro de 3 anos.<sup>[134]</sup></p> <p>Risco agravado por neuropatia e doença vascular periférica, porém pode ser reduzido por abandono do hábito de fumar; manejo agressivo da glicose, PA e lipídios; uso de calçados personalizados em pacientes com neuropatia conhecida ou deformidade nos pés; e manejo imediato e agressivo de infecções nos membros inferiores.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>doença cardiovascular</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
<p>Adultos com diabetes do tipo 2 têm o dobro de probabilidade de morrer em decorrência de acidente vascular cerebral (AVC) ou infarto do miocárdio (IM) em comparação com aqueles sem diabetes, e têm probabilidade mais de 40 vezes maior de morrer por causa de complicações macrovasculares que microvasculares do diabetes.[60] [61] Para reduzir o risco cardiovascular, a PA, os lipídios e o uso de tabaco devem ser controlados adequadamente. O uso de estatinas, IECA, metformina, aspirina, empagliflozina, liraglutida e inibidores da PCSK9 pode reduzir a mortalidade cardiovascular ou a mortalidade por todas as causas em pacientes selecionados com diabetes tipo 2. Nos estudos randomizados ACCORD e ADVANCE, o controle glicêmico quase normal não diminuiu a mortalidade cardiovascular ou a mortalidade por todas as causas no diabetes tipo 2 e, em um desses estudos, aumentou a mortalidade por todas as causas. No entanto, os estudos ACCORD e ADVANCE não utilizaram empagliflozina, liraglutida ou inibidores de PCSK9. Muitos estudos sugerem que a HbA1c <math>\geq 64</math> mmol/mol (<math>\geq 8\%</math>) aumenta o risco de eventos cardiovasculares maiores.[56] [57] 4[A]Evidence</p> <p>O aumento da fadigabilidade pode ser um sinal de alerta precoce de doença cardiovascular progressiva; os médicos devem ter um baixo limiar para avaliação cardíaca de quaisquer sintomas potencialmente relacionados ao coração em pacientes com diabetes tipo 2.</p>		
<b>insuficiência cardíaca congestiva (ICC)</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
<p>O diabetes é um fator de risco de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), mas o controle da glicemia não melhora o prognóstico. A ICC ocorre em até 10% a 15% dos pacientes com diabetes.[127] A ICC na diabetes tipo 2 está frequentemente relacionada à hipertensão descontrolada, ou doença coronariana isquêmica, mas também pode ocorrer como uma complicação microvascular do diabetes.</p> <p>Requer manejo com IECA/antagonista do receptor de angiotensina II, diuréticos e outros medicamentos.</p> <p>Deve excluir causas subjacentes como IM, fibrilação atrial, distúrbios da tireoide, anemia ou doenças cardíacas estruturais.</p>		
<b>acidente vascular cerebral (AVC)</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
<p>Relacionado à PA, glicose e lipídios não controlados. O risco ao longo da vida é mais alto em mulheres que em homens com diabetes.[128]</p> <p>Internação e avaliação neurológica imediatas, com possível uso de emergência de ativador de plasminogênio tecidual (tPA) ou outras estratégias terapêuticas, podem minimizar o dano e maximizar o potencial de recuperação da função.</p>		



Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>infecção</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>A hiperglicemia compromete a defesa contra infecções bacterianas por diversos mecanismos, incluindo fagocitose deficiente.</p> <p>A normalização da glicemia reduz o risco de infecções, especialmente cistite, celulite e pneumonia. A imunização reduz o risco de infecções graves por pneumococos, Haemophilus influenzae e infecções por influenza.</p> <p>Terapia agressiva específica para infecção e terapia de suporte, incluindo controle glicêmico adequado, são essenciais para o sucesso do tratamento.</p>		
<b>doença periodontal</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>O diabetes do tipo 2 está associado à doença periodontal, mas a causalidade não está estabelecida.<sup>[129]</sup> Em uma grande pesquisa epidemiológica, a doença periodontal foi um preditor independente de incidência de diabetes.<sup>[129]</sup> O risco bidirecional foi postulado.<sup>[130]</sup></p> <p>O controle da doença periodontal e da hiperglicemia é mutuamente benéfico. Cuidados odontológicos preventivos de rotina são importantes para pessoas com diabetes do tipo 2.<sup>[129]</sup></p>		
<b>hipoglicemia relacionada ao tratamento</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Relacionada ao tratamento com insulina e/ou secretagogos de insulina (sulfonilureias ou meglitinidas), isoladamente ou em combinação com outros medicamentos. Um valor de alerta de glicose é definido como <math>\leq 3.9</math> mmol/L (<math>\leq 70</math> mg/dL), requerendo tratamento com carboidrato de ação rápida e ajuste na dose de terapia de redução da glicose. A hipoglicemia clinicamente significativa é definida como <math>&lt; 3.0</math> mmol/L (<math>&lt; 54</math> mg/dL), indicando hipoglicemia grave e clinicamente importante.<sup>[2]</sup> Glicemia baixa é comum em pacientes que estão tentando atingir um nível de HbA1c <math>&lt; 53</math> mmol/mol (<math>&lt; 7\%</math>). A hipoglicemia geralmente está associada a sinais de alerta, tais como taquicardia, transpiração, tremores, ansiedade, confusão e fome. A hipoglicemia não diagnosticada (ausência de sintomas durante hipoglicemia) e a hipoglicemia grave, definida como glicemia tão baixa que é necessário assistência de outra pessoa ou equipe médica para tratá-la, ocorrem em 1% a 3% dos pacientes com diabetes tipo 2 por ano. Idosos e pacientes com cardiopatia comórbida, ICC, doença renal crônica (DRC) ou depressão apresentam aumento de risco substancial para hipoglicemia grave.<sup>[131]</sup></p> <p>Os pacientes devem ser orientados sobre o reconhecimento, a prevenção e o tratamento da hipoglicemia e devem ter sempre comprimidos de glicose ou produto comparável com 20 g de carboidrato de ação rápida. Pacientes que usam inibidores da alfa-glicosidase devem usar comprimidos de glicose para hipoglicemia, pois a absorção de carboidratos convencionais é diminuída pela medicação.</p>		
<b>depressão</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Quando as metas de glicemia ou a adesão ao plano de tratamento são difíceis de alcançar, a presença de depressão deve ser considerada. O rastreamento com uma ferramenta validada como o Questionário sobre a saúde do(a) paciente (PHQ)-9 pode ajudar na identificação e diagnóstico. A prevalência transversal da depressão é de 10% a 25% em pessoas com diabetes.<sup>[136]</sup></p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>apneia obstrutiva do sono</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>A apneia obstrutiva do sono é comum entre adultos com sobrepeso e obesos, e foi associada à resistência insulínica e alteração do metabolismo da glicose. Estudos adicionais são necessários para avaliar o efeito da pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) no controle glicêmico, já que os resultados variaram.[137] [138] [139]</p> <p>A American Diabetes Association recomenda avaliação do padrão e da duração do sono como parte de uma abordagem abrangente para o estilo de vida e o controle glicêmico.[2]</p>		
<b>cetoacidose diabética</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Comumente considerado no diabetes tipo 1; no entanto, pode ocorrer em diabetes tipo 2 e em um tipo incomum de diabetes conhecido como diabetes propenso à cetose. Infecção e má adesão à medicação diabética são as razões mais comuns para o desenvolvimento de cetoacidose diabética, mas nenhum fator precipitante pode ser aparente.[132]</p> <p>Os critérios de cetoacidose diabética são os mesmos, independentemente do tipo de diabetes e é potencialmente fatal se não for tratada adequadamente.</p> <p>Hidratação, insulinoaterapia parenteral, monitoramento intensivo e manejo cuidadoso dos desequilíbrios eletrolíticos e da acidose são importantes para o sucesso da terapia.</p>		
<b>estado hiperosmolar não cetótico</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Ocorre mais comumente em pessoas idosas com diabetes tipo 2 e geralmente evolui insidiosamente durante dias ou semanas.[133] Caracterizada por hiperglicemia grave, hiperosmolalidade e depleção de volume, na ausência de cetoacidose grave.</p> <p>Hidratação, insulinoaterapia e monitoramento clínico e laboratorial cuidadoso são a base da terapia bem-sucedida.</p>		
<b>neuropatia periférica ou autonômica</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>A neuropatia periférica diabética é a complicação crônica mais comum do diabetes, caracterizada por disfunção dos nervos periféricos, diagnosticada após a exclusão de outras causas. Dor é a queixa principal na maioria dos pacientes, mas muitos deles são completamente assintomáticos.</p> <p>As manifestações da neuropatia autonômica podem incluir: disfunção erétil, diarreia, gastroparesia ou hipotensão ortostática.</p> <p>Para o diabetes tipo 2, os efeitos do controle glicêmico na neuropatia periférica ou autonômica são menos claros do que no diabetes tipo 1, com dados iniciais sugerindo que o controle glicêmico é benéfico se iniciado mais cedo no curso da doença, mas estudos posteriores não confirmam esses achados.[135]</p>		

## Prognóstico

O diabetes aumenta a probabilidade de eventos cardiovasculares importantes e óbito, mas o aumento do risco é variável nos pacientes dependendo da idade no início do diabetes, da duração do diabetes, do controle da glicose, do controle da pressão arterial (PA), do controle lipídico, do controle do tabagismo, da função renal, situação de complicação microvascular e de outros fatores. Quando o diabetes tipo 2 é diagnosticado aos 40 anos, homens perdem em média 5.8 anos de vida, e mulheres uma média de 6.8 anos de vida.<sup>[5]</sup> O excesso de mortalidade geral em pacientes com diabetes do tipo 2 é aproximadamente 15% mais alto, mas varia de  $\geq 60\%$  mais alto em adultos mais jovens com controle glicêmico inadequado e função renal comprometida, até melhor que naqueles sem diabetes para aqueles que têm 65 anos ou mais com bom controle glicêmico e nenhum comprometimento renal.<sup>[60] [61]</sup>

A prevalência cumulativa de retinopatia diabética com risco para a visão nos EUA é de cerca de 4.4% entre adultos com diabetes tipo 2, e parece ser maior para negros não hispânicos em comparação com brancos não hispânicos (9.3% versus 3.2%, respectivamente).<sup>[125]</sup> A prevalência de doença renal em estágio terminal é de cerca de 1% naqueles com diabetes tipo 2 (dados transversais), mas a prevalência cumulativa de nefropatia e/ou doença renal crônica é muito maior.<sup>[126]</sup> O tratamento eficaz requer um paciente motivado e informado que, ativamente, tenha responsabilidade sobre seu diabetes, e uma equipe clínica disposta a ajustar os medicamentos frequentemente para dar suporte um manejo abrangente da doença durante um longo período.

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Type 2 diabetes in adults: management

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2017

#### Type 2 diabetes: prevention in people at high risk

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2017

#### Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes (SIGN 154)

**Publicado por:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Última publicação em:**  
2017

#### Management of diabetes (SIGN 116)

**Publicado por:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Última publicação em:**  
2017

#### Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2015

#### Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases

**Publicado por:** European Society of Cardiology

**Última publicação em:**  
2013

### Internacional

#### Managing older people with type 2 diabetes: global guidelines

**Publicado por:** International Diabetes Foundation

**Última publicação em:**  
2013

### América do Norte

#### Standards of medical care in diabetes - 2018

**Publicado por:** American Diabetes Association

**Última publicação em:**  
2018

#### 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults

**Publicado por:** American College of Cardiology; American Heart Association

**Última publicação em:**  
2017

## América do Norte

### Diabetes Canada clinical practice guidelines

**Publicado por:** Canadian Diabetes Association

**Última publicação em:**  
2018

### Abnormal blood glucose and type 2 diabetes mellitus: screening

**Publicado por:** US Preventive Services Task Force

**Última publicação em:**  
2015

### ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults

**Publicado por:** American College of Cardiology; American Heart Association

**Última publicação em:**  
2013

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Community pharmacies: promoting health and wellbeing

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2018

#### Type 2 diabetes in adults: management

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2017

#### Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes (SIGN 154)

**Publicado por:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Última publicação em:**  
2017

#### Management of diabetes (SIGN 116)

**Publicado por:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Última publicação em:**  
2017

#### Diabetic foot problems: prevention and management

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2016

#### Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2015

## Europa

### Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases

**Publicado por:** European Society of Cardiology

**Última publicação em:**  
2013

### Diabetes commissioning toolkit

**Publicado por:** Department of Health (UK)

**Última publicação em:**  
2006

## Internacional

### Guidelines on second- and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2018

### The Diabetes Surgery Summit II guidelines: a disease-based clinical recommendation

**Publicado por:** The Second Diabetes Surgery Summit

**Última publicação em:**  
2016

### Managing older people with type 2 diabetes: global guidelines

**Publicado por:** International Diabetes Foundation

**Última publicação em:**  
2013

## América do Norte

### Standards of medical care in diabetes - 2018

**Publicado por:** American Diabetes Association

**Última publicação em:**  
2018

### Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline update

**Publicado por:** American College of Physicians

**Última publicação em:**  
2017

### Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada

**Publicado por:** Canadian Diabetes Association

**Última publicação em:**  
2016

### ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults

**Publicado por:** American College of Cardiology; American Heart Association

**Última publicação em:**  
2013

## América do Norte

### AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update

**Publicado por:** American Heart Association; American College of Cardiology Foundation

**Última publicação em:** 2011

## Oceania

### General practice management of type 2 diabetes 2016-2018

**Publicado por:** Royal Australian College of General Practitioners

**Última publicação em:** 2016



## Nível de evidência

1. Redução no risco cardiovascular: há evidências de alta qualidade de que a redução intensiva da pressão arterial (PA) (para atingir uma pressão sistólica desejada <120 mmHg em 4.7 anos, em comparação com o valor desejado <140 mmHg) não diminui o risco (desfecho composto: infarto do miocárdio [IAM] não fatal, acidente vascular cerebral [AVC] não fatal ou morte por causa cardiovascular) em pessoas com diabetes do tipo 2. A redução intensiva da PA aumentou o risco de eventos adversos.[\[67\]](#)

**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

2. Controle glicêmico: há evidências de alta qualidade de que a insulina associada à metformina reduz os níveis da hemoglobina glicada (HbA1c) em 4 a 6 meses com mais eficácia que a insulina isoladamente, mas com mais efeitos colaterais gastrointestinais.

**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

3. Desfechos maternos e neonatais: evidências de qualidade moderada sugerem que o controle glicêmico aprimorado antes da concepção e no primeiro trimestre melhora os desfechos.[\[2\]](#) [\[108\]](#)

**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

4. Mortalidade: há evidências de alta qualidade de que a terapia para controle glicêmico muito rígido (meta para hemoglobina glicada [HbA1c] de 42 mmol/mol a 48 mmol/mol [6% a 6.5%] ao longo de 3 a 5 anos) não é benéfica nem prejudicial à mortalidade em pacientes com diabetes do tipo 2 e doença ou risco cardiovascular.[\[56\]](#) [\[57\]](#) [\[58\]](#) [\[59\]](#) O controle muito rígido também aumentou o risco de hipoglicemia.

**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

## Artigos principais

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2018. Diabetes Care. 2018 Jan; 41(suppl 1): S1-159. [Texto completo](#)
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):854-65. [Resumo](#)
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 Oct 9;359(15):1577-89. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2016 Jun 7;164(11):740-51. [Resumo](#)
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010 Apr 29;362(17):1575-85. [Resumo](#)
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia. 2015 Mar;58(3):429-42. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2003 Jan 30;348(5):383-93. [Texto completo](#) [Resumo](#)

## Referências

- Meigs JB, Muller DC, Nathan DM, et al. The natural history of progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Diabetes. 2003 Jun;52(6):1475-84. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2018. Diabetes Care. 2018 Jan; 41(suppl 1): S1-159. [Texto completo](#)
- Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004 May;27(5):1047-53. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Med Clin North Am. 2004 Jul;88(4):787-835, ix. [Resumo](#)

5. Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med*. 2014 Apr 17;370(16):1514-23. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2017. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Dept of Health and Human Services; 2017. [Texto completo](#)
7. Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al; Emerging Risk Factors Collaboration. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*. 2011 Mar 26;377(9771):1085-95. [Resumo](#)
8. National Diabetes Data Group. Diabetes in America. 2nd edition. NIH Publication No. 95-1468. January 1995 [internet publication]. [Texto completo](#)
9. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002 Feb 7;346(6):393-403. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997 Apr;20(4):537-44. [Resumo](#)
11. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001 May 3;344(18):1343-50. [Texto completo](#) [Resumo](#)
12. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al; DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Sep 23;368(9541):1096-105. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DIRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2018 Feb 10;391(10120):541-51. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Coustan DR, Carpenter MW, O'Sullivan PS, et al. Gestational diabetes: predictors of subsequent disordered glucose metabolism. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Apr;168(4):1139-44; discussion 1144-5. [Resumo](#)
15. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Diabetes in America. 3rd edition. Bethesda, MD: National Institutes of Health, NIH Pub No. 17-1468; 2017. [Texto completo](#)
16. Menke A, Casagrande S, Geiss L, Cowie CC. Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988-2012. *JAMA*. 2015 Sep 8;314(10):1021-9. [Resumo](#)
17. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934. [Texto completo](#) [Resumo](#)

18. Balk EM, Earley A, Raman G, et al. Combined diet and physical activity promotion programs to prevent type 2 diabetes among persons at increased risk: a systematic review for the Community Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015 Sep 15;163(6):437-51. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2009 Nov 14;374(9702):1677-86. [Resumo](#)
20. Hemmingsen B, Sonne DP, Metzendorf MI, et al. Dipeptidyl-peptidase (DPP)-4 inhibitors and glucagon-like peptide (GLP)-1 analogues for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(5):CD012204. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, et al; NAVIGATOR Study Group. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2010 Apr 22;362(16):1463-76. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, et al; NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2010 Apr 22;362(16):1477-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Roberts S, Barry E, Craig D, et al. Preventing type 2 diabetes: systematic review of studies of cost-effectiveness of lifestyle programmes and metformin, with and without screening, for pre-diabetes. *BMJ Open.* 2017 Nov 15;7(11):e017184. [Texto completo](#) [Resumo](#)
24. Haw JS, Galaviz KI, Straus AN, et al. Long-term sustainability of diabetes prevention approaches: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med.* 2017 Dec 1;177(12):1808-17. [Resumo](#)
25. Herman WH, Pan Q, Edelstein SL, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Impact of lifestyle and metformin interventions on the risk of progression to diabetes and regression to normal glucose regulation in overweight or obese people with impaired glucose regulation. *Diabetes Care.* 2017 Dec;40(12):1668-77. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Cohen RM. A1C: does one size fit all? *Diabetes Care.* 2007 Oct;30(10):2756-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. Jørgensen ME, Bjerregaard P, Borch-Johnsen K, et al. New diagnostic criteria for diabetes: is the change from glucose to HbA1c possible in all populations? *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Nov;95(11):E333-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Mostafa SA, Khunti K, Webb DR, et al. A comparison of performance from using two HbA1c cut-points (a 'rule-in, rule-out' spectrum) and one HbA1c cut-point to detect type 2 diabetes in a multi-ethnic cohort. *Diabetologia.* 2010;53(suppl 1):S86. [Texto completo](#)
29. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics.* 2014 Apr;133(4):e938-45. [Texto completo](#) [Resumo](#)

30. Newton CA, Raskin P. Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus: clinical and biochemical differences. Arch Intern Med. 2004 Sep 27;164(17):1925-31. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Umpierrez GE, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis: risk factors and management strategies. Treat Endocrinol. 2003;2(2):95-108. [Resumo](#)
32. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al; National Academy of Clinical Biochemistry. Position statement executive summary: guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2011 Jun;34(6):1419-23. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. Diabet Med. 2013 Jul;30(7):803-17. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A practical review of C-peptide testing in diabetes. Diabetes Ther. 2017 Jun;8(3):475-87. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2005 Sep;28(9):2289-304. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. O'Neal KS, Johnson JL, Panak RL. Recognizing and appropriately treating latent autoimmune diabetes in adults. Diabetes Spectr. 2016 Nov;29(4):249-52. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Dec;94(12):4635-44. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, et al; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Oct;98(10):4055-62. [Texto completo](#) [Resumo](#)
39. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. Diabetes Care. 2011 Aug;34(8):1878-84. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. N Engl J Med. 2001 Sep 27;345(13):971-80. [Resumo](#)
41. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2014 Jan;37(suppl 1):S81-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Steenkamp DW, Alexanian SM, Sternthal E. Approach to the patient with atypical diabetes. CMAJ. 2014 Jun 10;186(9):678-84. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Balasubramanyam A, Nalini R, Hampe CS, Maldonado M. Syndromes of ketosis-prone diabetes mellitus. Endocr Rev. 2008 May;29(3):292-302. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Umpierrez GE, Smiley D, Kitabchi AE. Narrative review: ketosis-prone type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med. 2006 Mar 7;144(5):350-7. [Resumo](#)

45. US Preventive Services Task Force. Screening for gestational diabetes mellitus. December 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
46. US Preventive Services Task Force. Abnormal blood glucose and type 2 diabetes mellitus: screening. October 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
47. Sherifali D, Bai JW, Kenny M, et al. Diabetes self-management programmes in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2015 Nov;32(11):1404-14. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Pillay J, Armstrong MJ, Butalia S, et al. Behavioral programs for type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015 Dec 1;163(11):848-60. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Chatterjee S, Davies MJ, Heller S, et al. Diabetes structured self-management education programmes: a narrative review and current innovations. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Feb;6(2):130-42. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. Fisher L, Hessler D, Glasgow RE, et al. REDEEM: a pragmatic trial to reduce diabetes distress. *Diabetes Care*. 2013 Sep;36(9):2551-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Laiteerapong N, Cooper JM, Skandari MR, et al. Individualized glycemic control for US adults with type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 2018 Feb 6;168(3):170-8. [Resumo](#)
52. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):854-65. [Resumo](#)
53. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9;359(15):1577-89. [Texto completo](#) [Resumo](#)
54. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016 Jun 7;164(11):740-51. [Resumo](#)
55. Hong J, Zhang Y, Lai S, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2013 May;36(5):1304-11. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al; ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):818-28. [Resumo](#)
57. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al; The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2560-72. [Texto completo](#) [Resumo](#)
58. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009 Jan 8;360(2):129-39. [Texto completo](#) [Resumo](#)



59. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2545-59. [Texto completo](#) [Resumo](#)
60. Hansen MB, Jensen ML, Carstensen B. Causes of death among diabetic patients in Denmark. *Diabetologia*. 2012 Feb;55(2):294-302. [Resumo](#)
61. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Oct 29;373(18):1720-32. [Texto completo](#) [Resumo](#)
62. Desai JR, Vazquez-Benitez G, Xu Z, et al. Who must we target now to minimize future cardiovascular events and total mortality? Lessons from the surveillance, prevention and management of diabetes mellitus (SUPREME-DM) cohort study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015 Sep;8(5):508-16. [Texto completo](#) [Resumo](#)
63. Cheng J, Zhang W, Zhang X, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2014 May;174(5):773-85. [Resumo](#)
64. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 15;71(19):e127-248. [Texto completo](#) [Resumo](#)
65. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014 Feb 5;311(5):507-20. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;369:1892-1903. [Texto completo](#) [Resumo](#)
67. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010 Apr 29;362(17):1575-85. [Resumo](#)
68. Scheen AJ. Drug interactions of clinical importance with antihyperglycaemic agents: an update. *Drug Saf*. 2005;28(7):601-31. [Resumo](#)
69. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al; British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015 Nov 21;386(10008):2059-68. [Texto completo](#) [Resumo](#)
70. Margolis KL, Asche SE, Bergdall AR, et al. Effect of home blood pressure telemonitoring and pharmacist management on blood pressure control: a cluster randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Jul 3;310(1):46-56. [Texto completo](#) [Resumo](#)



71. Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC, et al; ACCORDION Study Investigators. Association of fenofibrate therapy with long-term cardiovascular risk in statin-treated patients with type 2 diabetes. *JAMA Cardiol.* 2017 Apr 1;2(4):370-80. [Texto completo](#) [Resumo](#)
72. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients With versus without diabetes mellitus: results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation.* 2018 Apr 10;137(15):1571-82. [Resumo](#)
73. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017 May 4;376(18):1713-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)
74. Squizzato A, Suter MB, Nerone M, et al. PCSK9 inhibitors for treating dyslipidemia in patients at different cardiovascular risk: a systematic review and a meta-analysis. *Intern Emerg Med.* 2017 Oct;12(7):1043-53. [Texto completo](#) [Resumo](#)
75. Koegelenberg CF, Noor F, Bateman ED, et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 Jul;312(2):155-61. [Resumo](#)
76. Bibbins-Domingo K; US Preventive Services Task Force. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2016 Jun 21;164(12):836-45. [Texto completo](#) [Resumo](#)
77. Cradock KA, ÓLaighin G, Finucane FM, et al. Diet behavior change techniques in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2017 Dec;40(12):1800-10. [Texto completo](#) [Resumo](#)
78. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2960-84. [Texto completo](#) [Resumo](#)
79. Bolen S, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications for adults with type 2 diabetes: an update. Comparative Effectiveness Reviews, no. 173. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016. [Texto completo](#) [Resumo](#)
80. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia.* 2015 Mar;58(3):429-42. [Texto completo](#) [Resumo](#)
81. US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. April 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)

82. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):644-57. [Texto completo](#) [Resumo](#)
83. Cherney DZ, Zinman B, Inzucchi SE, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Aug;5(8):610-21. [Resumo](#)
84. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28. [Texto completo](#) [Resumo](#)
85. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results From the CANVAS program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*. 2018 Jan 23;137(4):323-34. [Texto completo](#) [Resumo](#)
86. US Food and Drug Administration (FDA). FDA drug safety communication: FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR). June 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
87. US Food and Drug Administration (FDA). FDA drug safety communication: FDA confirms increased risk of leg and foot amputations with the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR). May 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
88. European Medicines Agency (EMA). SGLT2 inhibitors: information on potential risk of toe amputation to be included in prescribing information. February 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
89. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. MHRA drug safety update: SGLT2 inhibitors: updated advice on increased risk of lower-limb amputation (mainly toes). March 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
90. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Apr;19(4):524-36. [Resumo](#)
91. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007 Jul 11;298(2):194-206. [Resumo](#)
92. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):311-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)
93. Gross JL, Kramer CK, Leitão CB, et al; for the Diabetes and Endocrinology Meta-analysis Group (DEMA). Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011 May 17;154(10):672-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)

94. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007 Jun 14;356(24):2457-71. [Texto completo](#) [Resumo](#)
95. European Medicines Agency (EMA). Questions and answers on the suspension of rosiglitazone-containing medicines (Avandia, Avandamet and Avaglim). September 2010 [internet publication]. [Texto completo](#)
96. Bach RG, Brooks MM, Lombardero M, et al. Rosiglitazone and outcomes for patients with diabetes mellitus and coronary artery disease in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Circulation*. 2013 Aug 20;128(8):785-94. [Texto completo](#) [Resumo](#)
97. US Food and Drug Administration. PFDA Drug Safety Communication: updated FDA review concludes that use of type 2 diabetes medicine pioglitazone may be linked to an increased risk of bladder cancer. December 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
98. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al; the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1317-26. [Texto completo](#) [Resumo](#)
99. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al; the EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1327-35. [Resumo](#)
100. Toh S, Hampp C, Reichman ME, et al. Risk for hospitalized heart failure among new users of saxagliptin, sitagliptin, and other antihyperglycemic drugs: a retrospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2016 Jun 7;164(11):705-14. [Resumo](#)
101. Filion KB, Azoulay L, Platt RW, et al. A multicenter observational study of incretin-based drugs and heart failure. *N Engl J Med*. 2016 Mar 24;374(12):1145-54. [Resumo](#)
102. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012 Apr 26;366(17):1567-76. [Texto completo](#) [Resumo](#)
103. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al; STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes - 5-year outcomes. *N Engl J Med*. 2017;376:641-51. [Texto completo](#) [Resumo](#)
104. Kashyap SR, Bhatt DL, Wolski K, et al. Metabolic effects of bariatric surgery in patients with moderate obesity and type 2 diabetes: analysis of a randomized control trial comparing surgery with intensive medical treatment. *Diabetes Care*. 2013 Aug;36(8):2175-82. [Texto completo](#) [Resumo](#)
105. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Jun 5;309(21):2240-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
106. Halperin F, Ding SA, Simonson DC, et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery or lifestyle with intensive medical management in patients with type 2 diabetes: feasibility and 1-year results of a randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2014 Jul;149(7):716-26. [Texto completo](#) [Resumo](#)

107. Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S, et al. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2012 Aug 23;367(8):695-704. [Texto completo](#) [Resumo](#)
108. Nielsen GL, Møller M, Sørensen HT. HbA1c in early diabetic pregnancy and pregnancy outcomes: a Danish population-based cohort study of 573 pregnancies in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Dec;29(12):2612-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
109. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. August 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
110. Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, et al. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010. *N Engl J Med*. 2013 Apr 25;368(17):1613-24. [Texto completo](#) [Resumo](#)
111. Bodenheimer T, Wagner E, Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness: the chronic care model. *JAMA*. 2002 Oct 9;288(14):1775-9. [Resumo](#)
112. Shojania KG, Ranji, SR, McDonald KM, et al. Effects of quality improvement strategies for type 2 diabetes on glycemic control: a meta regression analysis. *JAMA*. 2006 Jul 26;296(4):427-40. [Resumo](#)
113. McLean DL, McAlister FA, Johnson JA, et al. A randomized controlled trial of the effect of community pharmacist and nurse care on improving blood pressure management in patients with diabetes mellitus: study of cardiovascular risk intervention by pharmacists - hypertension (SCRIP-HTN). *Arch Intern Med*. 2008 Nov 24;168(21):2355-61. [Texto completo](#) [Resumo](#)
114. O'Connor PJ, Sperl-Hillen JM, Rush WA, et al. Impact of electronic health record clinical decision support on diabetes care: a randomized trial. *Ann Fam Med*. 2011 Jan-Feb;9(1):12-21. [Texto completo](#) [Resumo](#)
115. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015 Apr 16;372(16):1500-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
116. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, et al. Reduction in total cardiovascular events with ezetimibe/simvastatin post-acute coronary syndrome: the IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Feb 2;67(4):353-61. [Resumo](#)
117. US Food and Drug Administration (FDA). Information for consumers (drugs): use of aspirin for primary prevention of heart attack and stroke. June 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)
118. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, 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*. 2009 Jan;32(1):193-203. [Resumo](#)
119. US Food and Drug Administration (FDA). FDA drug safety communication: FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections. December 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)

120. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1834-44. [Texto completo](#) [Resumo](#)
121. Kaul S. Mitigating Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes with antidiabetes drugs: a review of principal cardiovascular outcome results of EMPA-REG OUTCOME, LEADER, and SUSTAIN-6 trials. *Diabetes Care*. 2017 Jul;40(7):821-31. [Texto completo](#) [Resumo](#)
122. Cinti F, Moffa S, Impronta F, et al. Spotlight on ertugliflozin and its potential in the treatment of type 2 diabetes: evidence to date. *Drug Des Devel Ther*. 2017 Oct 3;11:2905-19. [Texto completo](#) [Resumo](#)
123. Terra SG, Focht K, Davies M, et al. Phase III, efficacy and safety study of ertugliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise alone. *Diabetes Obes Metab*. 2017 May;19(5):721-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
124. Dagogo-Jack S, Liu J, Eldor R, et al. Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Mar;20(3):530-40. [Texto completo](#) [Resumo](#)
125. Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA*. 2010 Aug 11;304(6):649-56. [Texto completo](#) [Resumo](#)
126. Centers for Disease Control (CDC). State-specific trends in chronic kidney failure - United States, 1990-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004 Oct 8;53(39):918-20. [Resumo](#)
127. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, et al. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care*. 2004 Aug;27(8):1879-84. [Resumo](#)
128. Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, et al. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA*. 1991 Feb 6;265(5):627-31. [Resumo](#)
129. Simpson TC, Weldon JC, Worthington HV, et al. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 6;(11):CD004714. [Texto completo](#) [Resumo](#)
130. Bascones-Martinez A, Matesanz-Perez P, Escribano-Bermejo M, et al. Periodontal disease and diabetes: review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 Sep 1;16(6):e722-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
131. Pathak RD, Schroeder EB, Seaquist ER, et al. Severe hypoglycemia requiring medical intervention in a large cohort of adults with diabetes receiving care in U.S. integrated health care delivery systems: 2005-2011. *Diabetes Care*. 2016 Mar;39(3):363-70. [Resumo](#)
132. Davis SN, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis in type 2 diabetes mellitus - pathophysiology and clinical presentation. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007 Nov;3(11):730-1. [Resumo](#)

133. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1335-43. [Texto completo](#) [Resumo](#)
134. Beaulieu N, Cutler D, Ho K, et al. The business case for diabetes disease management for managed care organizations. *Forum Health Econ Policy*. 2006;9:Article 1. [Texto completo](#)
135. Ang L, Jaiswal M, Martin C, et al. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep*. 2014;14(9):528. [Texto completo](#) [Resumo](#)
136. Rustad JK, Musselman DL, Nemeroff CB. The relationship of depression and diabetes: pathophysiological and treatment implications. *Psychoneuroendocrinology*. 2011 Oct;36(9):1276-86. [Resumo](#)
137. Pamidi S, Tasali E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: is there a link? *Front Neurol*. 2012 Aug 13;3:126. [Texto completo](#) [Resumo](#)
138. Shaw JE, Punjabi NM, Naughton MT, et al. The effect of treatment of obstructive sleep apnea on glycemic control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Aug 15;194(4):486-92. [Resumo](#)
139. Martínez-Cerón E, Barquiel B, Bezos AM, et al. Effect of continuous positive airway pressure on glycemic control in patients with obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Aug 15;194(4):476-85. [Resumo](#)
140. Norris SL, Nichols PJ, Caspersen CJ, et al. Increasing diabetes self-management education in community settings: a systematic review. *Am J Prev Med*. 2002 May;22(suppl 4):39-66. [Resumo](#)
141. Powers MA, Bardsley J, Cypress M, et al. Diabetes self-management education and support in type 2 diabetes: a joint position statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. *Diabetes Care*. 2015 Jul;38(7):1372-82. [Texto completo](#) [Resumo](#)
142. Prochaska JO, Velicer WF, Rossi JS, et al. Stages of change and decisional balance for 12 problem behaviors. *Health Psychol*. 1994 Jan;13(1):39-46. [Resumo](#)
143. Young LA, Buse JB, Weaver MA, et al; Monitor Trial Group. Glucose self-monitoring in non-insulin-treated patients with type 2 diabetes in primary care settings: a randomized trial. *JAMA Intern Med*. 2017 Jul 1;177(7):920-9. [Resumo](#)
144. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. May 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
145. Diamond GA, Bax L, Kaul S. Uncertain effects of rosiglitazone for myocardial infarction and cardiovascular death. *Ann Intern Med*. 2007 Oct 16;147(8):578-81. [Texto completo](#) [Resumo](#)
146. Malanda UL, Welschen LM, Riphagen II, et al. Self monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;(1):CD005060. [Texto completo](#) [Resumo](#)



147. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2003 Jan 30;348(5):383-93. [Texto completo](#) [Resumo](#)
148. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. JAMA. 2004 Jan 21;291(3):335-42. [Texto completo](#) [Resumo](#)





## Imagens



*Figura 1: Acanthose nigricans envolvendo a axila*

*Do acervo de Melvin Chiu, MD; usado com permissão*

	Metformina	Empagliflozina	Liraglutida
ECRC	Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. N Engl J Med. 2008;359:1577-4589.  n=753, 18 anos	Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. N Engl J Med. 2015;373:2117-2128.  n=7020, 3.1 anos	Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Trial Investigators. N Engl J Med. 2016;375:311-322  n=9340, 3.8 anos
Alteração na A1c	-0.8% (por 8 anos)	-0.4%	-0.4%
Mortalidade por todas as causas	-27%	-32%	-15%
Internação por ICC	N/A	-35%	NS(-12%)
Impacto renal	NS(-16%)	Favorável	-22%
Efeitos colaterais	Gastrointestinais	Infecções genitais	Gastrointestinais
Custo	Baixo	Alto	Alto
Comentários	Primeira escolha	PA diminuída	Injeção

Figura 2: Medicamentos aprovados para redução da glicose que reduzem a mortalidade por todas as causas (NS = não significativo)

Criado pelos Drs. Patrick O'Connor e JoAnn Sperl-Hillen

Drug class	Specific agents	Agents that may lower cardiovascular risk	Adverse effects warnings
<b>DPP-4 inhibitors</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sitagliptin</li> <li>• saxagliptin</li> <li>• linagliptin</li> <li>• alogliptin</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• joint pain</li> <li>• heart failure (saxagliptin, alogliptin)</li> </ul>
<b>SGLT2 inhibitors</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• canagliflozin</li> <li>• empagliflozin</li> <li>• dapagliflozin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• empagliflozin*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DKA</li> <li>• serious UTIs</li> <li>• acute kidney injury (canagliflozin, dapagliflozin)</li> <li>• leg/foot amputation, fracture risk</li> </ul>
<b>GLP-1 agonists</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• exenatide</li> <li>• liraglutide</li> <li>• lixisenatide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• liraglutide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• thyroid C-cell tumours</li> </ul>

\*With FDA indication to reduce CV risk in people with CVD and type 2 DM

*Figura 3: Três classes de agentes anti-hiperglicêmicos mais novos: efeitos cardiovasculares e avisos sobre eventos adversos (FDA, EMA) (DPP-4 = dipeptidil peptidase 4; SGLT2 = proteína cotransportadora de sódio e glicose 2; GLP-1 = peptídeo semelhante ao glucagon 1)*

*Criado pelo BMJ Knowledge Centre*

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

---

**Patrick J. O'Connor, MD, MPH**

Senior Clinical Investigator

HealthPartners Research Foundation, Minneapolis, MN

DIVULGAÇÕES: PJO receives research funding from the National Institutes of Health on multiple projects, and in the past several years has received funds for travel for consulting or grand rounds at Mayo Clinic, Peking University, and University of Vienna. PJO is an author of a number of references cited in this monograph.

---

**JoAnn M. Sperl-Hillen, MD**

Senior Clinical Investigator

HealthPartners Research Foundation, Minneapolis, MN

DIVULGAÇÕES: JMS-H is an author of a number of references cited in this monograph. She is an inventor on a US patent for Disease Treatment Simulation, a simulation-based technology developed without commercial support to educate health providers on chronic disease management in a virtual environment. She serves as a non-paid member of the board of directors for SimCare Health, a company that has an exclusive license agreement for educational software developed using the simulation technology.

### // Colegas revisores:

---

**David K. McCulloch, MD**

Medical Director

Clinical Improvement Group Health Cooperative, Seattle, WA

DIVULGAÇÕES: DKM declares that he has no competing interests.

---

**Ashim K. Sinha, MBBS, MD, FRACP, FACE**

Associate Professor

Director of Diabetes and Endocrinology, Cairns Base Hospital and Diabetes Centre, Queensland, Australia

DIVULGAÇÕES: AKS declares that he has no competing interests.