



MED-REVIEW



ANTIDIABÉTICOS ORAIS

**TRATAMENTO DO DIABETES
MELLITUS TIPO 2**

Antes de você mergulhar nesse conteúdo, é importante entender quem somos e por que milhares de médicos e residentes confiam na gente.

A **MED-Review** é uma das maiores plataformas de ensino médico do Brasil.

Criada por médicos, para médicos, ela tem uma missão clara: **transformar a forma como você aprende e se prepara, não só para as provas mais exigentes da carreira, mas para a vida profissional.**



Nossa metodologia une:



Didática Absurda



Estudo Ativo & Repetição Espaçada



Neurociência

Tudo isso para fazer você aprender mais em menos tempo, com conteúdo direto ao ponto, leve e, acima de tudo: eficiente.



Aulas com linguagem acessível e visual envolvente.



Simulados mensais.



Qbank com milhares de questões comentadas e filtros inteligentes.



Suporte próximo para dúvidas.



Flashcards com memória visual e repetição espaçada.

Dezenas de milhares de médicos já fazem parte dessa jornada.

E agora, você também pode dar o próximo passo.



MED-REVIEW

ESTÁ SEM TEMPO?

O QUE MAIS CAI EM PROVA NESSE TEMA

Se você está na véspera da prova, memorize esta tabela. As bancas focam em: **benefício cardiovascular/renal** (quem reduz mortalidade), **efeitos colaterais graves**, **contraindicações** e **mecanismos de ação**.

CLASSE MEDICAMENTOSA	EXEMPLOS	O QUE A BANCA AMA COBRAR (PULO DO GATO)	EFEITOS COLATERAIS / CONTRAINDICAÇÕES
Biguanidas	Metformina	Neutra no peso. Reduz produção hepática de glicose.	Risco de Acidose Lática (raro) e Deficiência de B12. Suspender se TFG < 30.
iSGLT2 (Gliflozinas)	Dapagliflozina, Empagliflozina	Obrigatório na IC (reduz internação/mortalidade) e Doença Renal. Perda de peso leve.	Infecção urinária/genital (candidíase). Cetoacidose Euglicêmica (glicemia normal + acidose).
Agonistas de GLP-1	Liraglutida, Semaglutida, Dulaglutida	Melhor para perda de peso. Reduz eventos cardiovasculares (MACE). Injetável/Oral.	Náuseas/Vômitos (TGI). Contraindicado se histórico de Carcinoma Medular de Tireoide ou MEN-2.
Sulfonilureias	Glibenclamida, Gliclazida	Secretagogos (espremem o pâncreas). Causam HIPOGLICEMIA e GANHO DE PESO.	Hipoglicemia (principalmente Glibenclamida em idosos/renais crônicos).
Pioglitazona	Pioglitazona	Boa para fígado (MASLD). Sensibilizadora de insulina potente.	Retenção hídrica (Piora IC) e Fraturas ósseas. Ganho de peso.
iDPP-4 (Gliptinas)	Sitagliptina, Vildagliptina	Neutras no peso. Seguras. Não reduzem risco CV (apenas seguros).	Angioedema/Urticária (raro). Dor articular.

INTRODUÇÃO

Contexto clínico e Fisiopatologia

Para tratar o DM2, você precisa entender o que está acontecendo no corpo do seu paciente. Lembrem-se: existem dois mecanismos principais na etiopatogênese do DM2:

1. **Resistência à Insulina:** Músculo, tecido adiposo e fígado não respondem adequadamente ao estímulo da insulina. O fígado produz muita glicose (gliconeogênese descontrolada) e os tecidos periféricos reduzem a captação de glicose.
2. **Disfunção de células beta:** Com o tempo, as células beta pancreáticas param de produzir insulina suficiente para vencer a resistência.

RESISTÊNCIA À INSULINA



DISFUNÇÃO DE CÉLULAS β



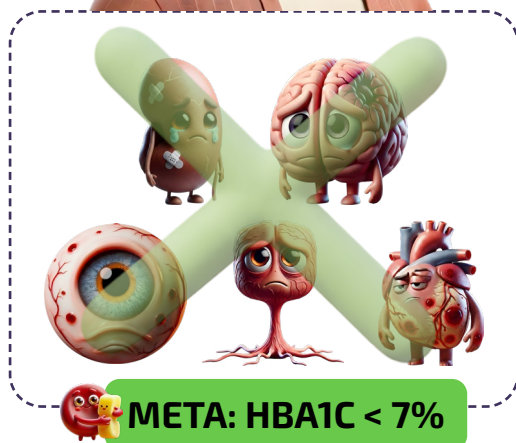
METAS TERAPÊUTICAS

Qual o alvo de HbA1c e por que ela é o padrão?

Antes de escolher o medicamento ideal, precisamos ter em mente o alvo glicêmico do paciente. O exame de escolha para esse acompanhamento é a Hemoglobina Glicada (HbA1c).

As metas são individualizadas:

- **Regra Geral:** HbA1c < 7,0% para a maioria dos adultos não gestantes. Isso previne complicações microvasculares.
- **Idoso Saudável:** HbA1c < 7,5%.
- **Idoso Frágil/Comorbidades Múltiplas:** HbA1c < 8,0% a 8,5%. Aqui, evitar a hipoglicemia é a prioridade absoluta, pois o risco de quedas e arritmias supera o benefício do controle estrito.

**META: HBA1C < 7%****IDOSO
SAUDÁVEL****META: HBA1C < 7,5%****IDOSO
COMPROMETIDO****META: HBA1C < 8% - 8,5%**

PULO DO GATO

A glicose se liga de forma irreversível à hemoglobina dentro das hemácias (glicação). Como a vida média de uma hemácia é de aproximadamente 120 dias, a HbA1c reflete a média da glicemia nos últimos **3 a 4 meses**. Diferente da glicemia de jejum, que é apenas uma “foto” do momento, a HbA1c conta “o filme” do controle glicêmico. Por isso, é o exame ideal para acompanhamento do diabetes!



DICA PRÁTICA

Se o paciente é jovem, seja agressivo (< 7% ou até < 6,5%). Se é um idoso que mora sozinho e confunde remédios, seja permissivo (< 8%).

MUDANÇA DE ESTILO DE VIDA (MEV) – A BASE DE TUDO

Por que MEV não é apenas “conselho”, é Prescrição?

A mudança de estilo de vida (MEV) é ponto crucial de qualquer tratamento, recomendada para **TODOS** os pacientes, em todas as fases da doença. A intervenção estruturada no estilo de vida pode reduzir a HbA1c de forma significativa (cerca de 0,6% a 1,0% ou mais, dependendo da perda de peso). Além disso, melhoram a pressão arterial, o controle lipídico e qualidade de vida.

O foco central no PESO e a Remissão do DM2

O controle do peso deixou de ser coadjuvante. Para pacientes com sobrepeso ou obesidade, a perda de peso é um alvo primário de tratamento.

Uma perda modesta de 5% a 7% do peso corporal já melhora a glicemia e outros fatores de risco. Já as perdas de peso superiores a 10-15% têm potencial modificador da doença. Existe até evidência de remissão do diabetes em parcela dos pacientes com perda ponderal mais agressiva (> 15 kg ou >10-15%).

A Prescrição Nutricional e de Atividade Física

Para perda de peso, o foco nutricional é o **déficit calórico**. Recomenda-se um déficit de **500 a 750 kcal/dia**. Não existe uma “dieta mágica” (low carb, mediterrânea, vegetariana); a melhor dieta é a que o paciente consegue manter a longo prazo e que gera déficit calórico.

Com relação à atividade física, a meta é de pelo menos **150 minutos/semana** de atividade aeróbica de moderada a vigorosa, espalhados por pelo menos 3 dias na semana. É importante também incluir exercícios de **resistência (musculação)** 2 a 3 vezes por semana, que melhoram a sensibilidade muscular à insulina.

Os esquecidos: Sono e Tabagismo

É importante lembrar de dois pontos que muitas vezes passam despercebidos: o sono e o tabagismo. Dormir pouco (< 6h) ou dormir muito (> 9h) aumenta o risco cardiovascular e piora a resistência insulínica. Por isso, a higiene do sono faz parte da prescrição.

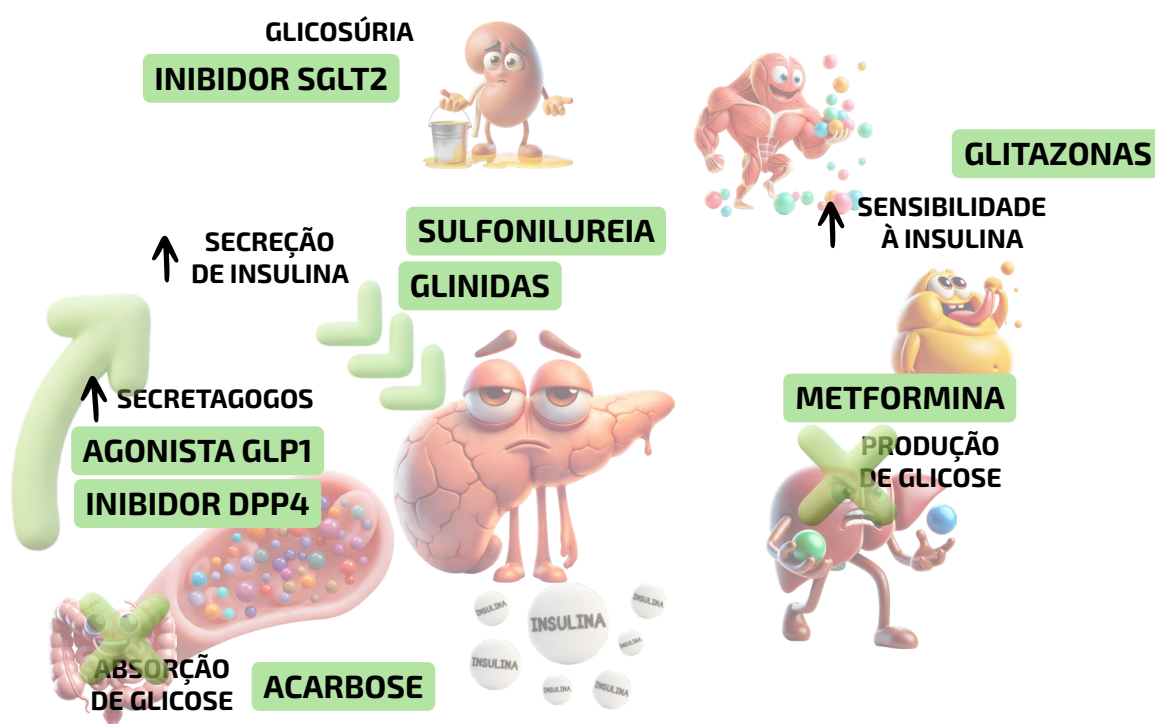
Além disso, a cessação do tabagismo é, isoladamente, uma das medidas mais importantes na redução da mortalidade cardiovascular, superando muitos medicamentos.

ARSENAL FARMACOLÓGICO

Qual o alvo de HbA1c e por que ela é o padrão?

O tratamento do DM2 tem como alvos principais: diminuir a produção hepática de glicose; aumentar a sensibilidade periférica; estimular a secreção de insulina de forma direta ou indireta; aumentar a excreção de glicose pela urina e impedir sua absorção gastrointestinal.

Como são muitas classes e mecanismos, isso pode ficar um pouco confuso. Por isso, sempre volte no nosso mapa dos antidiabéticos orais:

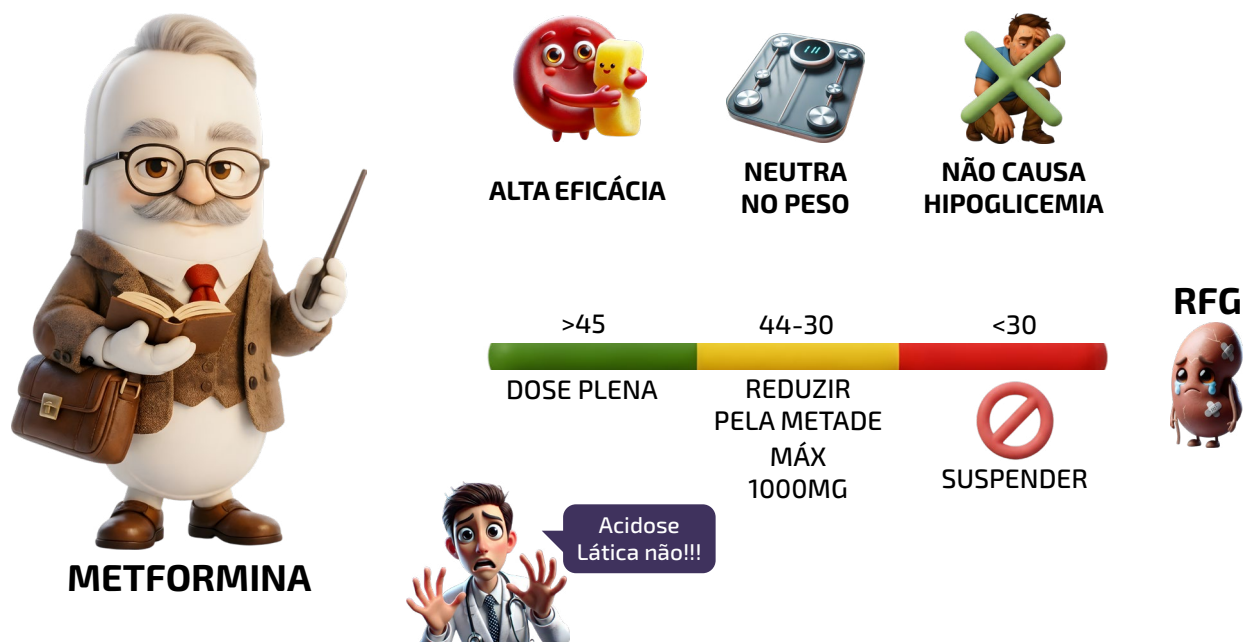


PULO DO GATO

O tratamento do DM2 mudou drasticamente. Não tratamos mais apenas a hiperglicemia por si; tratamos também o **risco cardiovascular** e a **obesidade**. As bancas adoram cobrar as novas drogas (iSGLT2 e aGLP-1) porque elas mudaram a mortalidade. Vamos começar conhecendo as classes farmacológicas, para depois adentrar na parte mais prática: como tratar o seu paciente.

Metformina (A “Rainha” das Biguanidas)

A metformina continua sendo a base do tratamento do DM2 para muitos pacientes. Ela atua principalmente no **fígado**, reduzindo a produção hepática de glicose (inibe a gliconeogênese), além de melhorar a sensibilidade muscular à insulina.



Os principais efeitos colaterais relacionados ao uso de metformina são:

- **Diarreia, náuseas e vômitos:** os efeitos adversos gastrointestinais são os mais frequentes. Eles ocorrem em cerca de 10% dos pacientes que usam a formulação de liberação imediata! Para reduzir esses efeitos, inicie com doses baixas, faça titulação gradual e oriente a ingestão da medicação com alimentos. E atenção: as formulações de liberação estendida (XR) têm melhor tolerância, então são preferenciais!
- **Deficiência de Vitamina B12:** Ocorre em até 10-30% dos casos, já que a metformina interfere na absorção do complexo B12-Fator Intrínseco no íleo terminal. Por isso, a SBD recomenda dosar os níveis de vitamina B12 anualmente após 4 anos de uso contínuo da medicação.
- **Acidose Lática:** É rara, mas muito temida. Ocorre porque a metformina bloqueia a produção de glicose a partir de lactato (gliconeogênese), podendo gerar acúmulo desse lactato. Como a excreção da metformina é renal, o principal fator de risco para a acidose lática é a queda da TFG! Por isso, lembre-se do ajuste para a função renal!



ATENÇÃO NA PROVA

Ajuste da metformina conforme TFG:

Não custa falar novamente, porque é muito importante para a prova:

- **TFG > 45 mL/min:** Dose plena (monitorar função renal anualmente).
- **TFG 30 a 45 mL/min:** REDUZIR A DOSE EM 50%. A dose máxima recomendada é 1.000 mg/dia (1g/dia).
- **TFG < 30 mL/min:** SUSPENDER IMEDIATAMENTE (risco proibitivo de acidose lática).

Inibidores de SGLT2 (As “Gliflozinas”)

As medicações clássicas aqui são Dapagliflozina, Empagliflozina e Canagliflozina. Elas bloqueiam o cotransportador SGLT2 no túbulo contorcido proximal do rim. Isso impede a reabsorção de glicose e sódio, causando **glicosúria** (perda de glicose na urina) e natriurese.

Atenção: essa classe brilha nos pacientes com **Insuficiência Cardíaca (IC)**, **Doença Renal (DRC)** e **Alto Risco Cardiovascular**. Eles reduzem a mortalidade e internação por IC, a progressão de disfunção renal na DRC e o risco de eventos cardiovasculares maiores.



Os efeitos colaterais mais comuns dos inibidores de SGLT-2 são as **infecções genitourinárias**, principalmente **candidíase e ITU**. A candidíase é a mais comum, ocorrendo em cerca de 10-15% dos casos. Por isso, oriente seu paciente de que a higiene genital adequada reduz drasticamente o risco de infecções fúngicas. Se houver candidíase recorrente, a droga deve ser suspensa.

Outro efeito colateral importante é a **Cetoacidose Diabética Euglicêmica**. Os iSGLT2 podem causar Cetoacidose Diabética, mas com uma “pegadinha”: a glicemia pode estar normal ou pouco elevada (< 200 mg/dL). Por isso, se um paciente em uso de Gliflozina chegar ao PS com náuseas, vômitos, dor abdominal e mal-estar, solicite gasometria e cetonemia/cetonúria, mesmo que o HGT esteja normal!



PULO DO GATO

Qual a relação entre inibidor de SGLT2 e Cetoacidose Diabética Euglicêmica?

Ao forçar a saída de glicose na urina, a glicemia sérica reduz. O corpo entende que falta glicose e reduz a produção de insulina endógena, enquanto aumenta o glucagon. Esse desbalanço (Glucagon alto / Insulina baixa) estimula a lipólise e a produção de corpos cetônicos no fígado, gerando cetoacidose mesmo sem hiperglicemia franca.



DICA PRÁTICA

Sick Day Rules

Oriente seu paciente: se tiver febre, vômitos, diarreia ou for passar por **cirurgia** (jejum prolongado), deve **SUSPENDER o iSGLT2** temporariamente (3 a 4 dias antes de cirurgias). O risco de desidratação e cetoacidose aumenta muito nessas situações de estresse.

Agonistas de GLP-1 (As “Glutidas”) e Co-agonistas GLP-1 e GIP

Os agonistas de GLP-1 vêm se tornando cada vez mais importantes, e não é por menos: eles promovem proteção cardiovascular, reduzindo risco de eventos cardiovasculares maiores; promovem perda de peso expressiva e têm alta potência no controle glicêmico.

Os principais exemplos de análogos de GLP-1 são: Liraglutida, Semaglutida, Dulaglutida. São análogos do hormônio intestinal GLP-1, uma incretina, mas resistem à degradação pela enzima DPP-4. Eles atuam em três frentes principais:

1. **Pâncreas:** Estimulam a secreção de insulina **dependente de glicose** (só agem se a glicose estiver alta) e suprimem a secreção excessiva de glucagon.
2. **Estômago:** Retardam o esvaziamento gástrico, o que diminui o pico glicêmico pós-prandial e prolonga a sensação de plenitude.
3. **Sistema Nervoso Central:** Atuam no hipotálamo aumentando a saciedade e reduzindo a fome.

A **Tirzepatida (O “Twincretin”)** é um co-agonista duplo. Ele ativa os receptores de **GLP-1** e de **GIP**. Essa ação sinérgica potencializa a secreção de insulina e o efeito na saciedade, resultando em perda de peso e controle glicêmico superiores aos agonistas de GLP-1 isolados.



PULO DO GATO

Segurança na Hipoglicemia

Por que os análogos de GLP-1 são mais seguros que as Sulfonilureias? Porque o GLP-1 só estimula a insulina se a glicose estiver alta (efeito **dependente de glicose**). Se a glicose baixar, o efeito cessa. Portanto, tem baixíssimo risco de hipoglicemia. Já a Sulfonilureia “espreme” o pâncreas o tempo todo, podendo causar hipoglicemia em jejum.



**NÃO CAUSA
HIPOGLICEMIA**



**ALTA
EFICÁCIA**



**PERDA POTENTE
DE PESO**



ALTO RCV

Me sinto tão
protegido....



Ele é meu
melhor amigo!



AGONISTA GLP - 1

Os efeitos adversos mais comuns são náuseas, vômitos, diarreia ou constipação. Os sintomas costumam ser mais intensos no início do tratamento e melhoram com o tempo, por isso o aumento gradual da dose até a posologia alvo é crucial para melhor tolerância.

Outros efeitos adversos incluem risco de eventos biliares (colelitíase e colecistite), especialmente associado à rápida perda de peso.



DICA PRÁTICA

Quanto de perda ponderal esperar na prática

A perda de peso na classe é potente, mas varia entre os agentes. Veja esta hierarquia de potência observada nos ensaios clínicos em pacientes com DM2:

1. **Tirzepatida (Co-agonista GLP-1/GIP):** A mais potente. Nos estudos, promoveu perda ponderal média de **13% a 15%**, podendo chegar a até **20%**.
2. **Semaglutida SC (2,4mg - dose de obesidade):** Perda de peso média de cerca de **10%** em pacientes com DM2.
3. **Semaglutida SC (1mg - dose de diabetes):** Perda de peso média de **~7%**.
4. **Liraglutida (3mg) e Dulaglutida:** Perda de peso moderada, em torno de **4% a 6%**.



PULO DO GATO

Agonistas de GLP-1 e a Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica

Os agonistas de GLP-1 (especialmente a **Semaglutida**) têm benefícios comprovados no tratamento da **Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica (MASLD)**. Eles reduzem a esteatose e a esteato-hepatite; e semaglutida parece melhorar até a fibrose hepática! Além disso, ajudam no controle do peso, parte importante do tratamento da doença!

Ou seja, se seu paciente tem DM2 + MASLD, o GLP-1 é uma das drogas de escolha.



ATENÇÃO NA PROVA

Agonistas de GLP-1 e Tumores da Tireoide

Existe uma correlação observada em roedores com o desenvolvimento de tumores de células C da tireoide. Embora a relevância em humanos seja incerta, é **contraindicado** em pacientes com história pessoal ou familiar de **Carcinoma Medular de Tireoide (CMT)** ou **Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2 (NEM-2)**.

Questão Estratégica – Análogos de GLP-1



QUESTÃO FACULDADE - ANO

Sobre o uso dos análogos de GLP1 no tratamento do diabetes mellitus, assinale a alternativa CORRETA.

- A) São uma excelente opção no tratamento do diabetes mellitus tipo 1 de difícil controle.
- B) O uso combinado com os inibidores da DPP4 é uma das opções que oferece melhores taxas de controle glicêmico.
- C) É uma excelente opção para o tratamento do diabetes secundário à pancreatite crônica.
- D) É um dos esquemas preferidos para os pacientes diabéticos que apresentam doença coronariana aterosclerótica.
- E) Devem ser usados com cautela em pacientes com gastroparesia devido ao risco elevado de induzir hipoglicemia..

Comentário:

- A: Não está indicado agonista de GLP-1 no DM1, e sim insulinoterapia.
- B: Erro Clássico! Nunca associe agonistas de GLP-1 com inibidores de DPP-4. Eles tem mecanismos redundantes.
- C: Pancreatite prévia é uma precaução/contraindicação relativa para uso de agonistas de GLP-1.
- D: Correta. Paciente com Doença Aterosclerótica (ASCVD) é um dos cenários em que os agonistas de GLP-1 brilham, reduzindo infarto e AVC.
- E: Eles realmente devem ser usados com cautela na gastroparesia, mas não por risco de hipoglicemia. Os agonistas de GLP-1 podem piorar os sintomas gástricos (náusea/vômito) ao lentificar ainda mais o esvaziamento.



CONEXÃO COM O CONTEÚDO

Reforça o GLP-1 como AD1 de escolha na doença aterosclerótica.

Gabarito: Letra D

Inibidores da DPP-4 (As “Gliptinas”)

Os principais exemplos aqui são as Sitagliptina, Vildagliptina, Saxagliptina, Linagliptina e Alogliptina. Elas inibem a enzima DPP-4, que é responsável por degradar o GLP-1 e GIP endógenos. Ao inibir essa degradação, as gliptinas aumentam a vida útil das incretinas endógenas. Isso estimula a secreção de insulina e reduz o glucagon de forma dependente da glicose.

Ao contrário dos agonistas de GLP-1, as gliptinas são menos potentes na redução da HbA1c (queda média de 0,5% a 0,8%), não causam perda de peso e não trazem benefício extra do ponto de vista cardiovascular.

São ótimos para idosos e pacientes frágeis, especialmente quando a prioridade é evitar hipoglicemia em pessoas que não toleram ou que não tenham acesso os agonistas de GLP-1. Os inibidores de DPP4 geralmente tem poucos efeitos colaterais. Podem causar, raramente, dor articular incapacitante e angioedema.



INIBIDOR DE DPP4



**NEUTRO
NO PESO**



**EFICÁCIA
INTERMEDIÁRIA**



**NÃO CAUSA
HIPOGLICEMIA**



ATENÇÃO NA PROVA

NUNCA associe iDPP-4 com Agonista de GLP-1. Eles agem na mesma via, portanto é redundante e não traz benefício adicional.



DICA PRÁTICA

Saxagliptina foi associada a um aumento discreto de hospitalização por Insuficiência Cardíaca. Evite se o paciente já tem IC.

Sulfonilureias (Os “Espremedores” de Pâncreas)

Os principais exemplos aqui são: Glibenclamida, Glimepirida e Gliclazida. São medicamentos eficazes e amplamente disponíveis pelo SUS. Elas se ligam ao receptor SUR-1 na célula beta pancreática, fechando os canais de Potássio (K⁺) dependentes de ATP. Isso despolariza a célula, abre canais de cálcio e força a liberação de insulina pelo pâncreas **independente da glicose**. Ou seja, estimulam a liberação de insulina mesmo se o paciente estiver em jejum, gerando risco de hipoglicemia.



PULO DO GATO

Glibenclamida vs. Gliclazida

A **Gliclazida** (especialmente MR) é a escolha mais segura, quando comparada com a Glibenclamida. Ela se liga de forma mais reversível ao receptor e não gera metabólitos ativos que se acumulam se houver disfunção renal, diferente da glibenclamida. Resultado: tem **menor risco de hipoglicemia grave** e menor risco cardiovascular comparada à Glibenclamida. Por isso, é preferência entre as sulfonilureias!

Glinidas

Os principais representantes são a Repaglinida e Nateglinida. Seu mecanismo de ação é similar ao das sulfonilureias (fecham canais de K⁺ ATP-dependentes), estimulando a secreção de insulina. A diferença é a **farmacocinética**: elas têm início de ação muito rápido e curta duração.

Por isso, seu objetivo é controlar especificamente o pico de **glicemia pós-prandial**, sendo indicada ingestão imediatamente **antes das refeições**. Como efeitos adversos, estão associadas a hipoglicemia e ganho ponderal.



Essas drogas estão praticamente **em desuso**, então não se preocupe muito com elas! Por que? Elas têm posologia ruim (tomar toda vez que come), custo elevado comparado às sulfonilureias e eficácia glicêmica menor que outras opções modernas.

Pioglitazona

A pioglitazona é um agonista do receptor nuclear **PPAR-gama**. Ela modula a transcrição de genes, aumentando a sensibilidade à insulina no tecido adiposo, músculo e fígado.

Ele é especialmente interessante nos pacientes com **Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica**, pois são capazes de reduzir esteatose, inflamação e até fibrose hepática nesse contexto. O grande problema é que a pioglitazona gera aumento de peso, por isso pode ser combinada com um agonista de GLP-1.



Os principais efeitos colaterais da pioglitazona incluem retenção hídrica, o que leva ao aumento da pré-carga e pode precipitar descompensação de insuficiência cardíaca em pacientes com cardiopatia prévia. Além disso, há um risco aumentado de fraturas ósseas, especialmente em mulheres na pós-menopausa.



PULO DO GATO

Por que a pioglitazona aumenta risco de IC descompensada e de fraturas ósseas?

Insuficiência Cardíaca: A ativação do PPAR-gama nos rins aumenta a reabsorção de sódio e água, gerando hipervolemia. Em um coração saudável, causa edema; em um coração insuficiente, causa descompensação aguda. **Contraindicada em IC classe III/IV.**

Osteoporose/Fraturas: O PPAR-gama estimula a diferenciação de células-tronco da medula óssea em adipócitos (gordura) em detrimento de osteoblastos (osso). Isso enfraquece o osso, aumentando risco de fraturas atípicas, especialmente em mulheres pós-menopausa.

Inibidores da Alfa-Glicosidase (Acarbose)

A acarbose inibe a enzima alfa-glicosidase na borda em escova do intestino delgado. Isso retarda a absorção de carboidratos complexos, reduzindo o pico de **glicemia pós-prandial**. Por isso, ela é mais eficaz nos pacientes que tenham picos pós-prandiais elevados. Ela tem efeito modesto na redução da HbA1c (0,5 a 0,8%) e são neutras no peso.

Porém, essa classe é pouco utilizada na prática clínica, sendo cobrada apenas em algumas questões esparsas. Por que? O problema é a **baixíssima tolerância gastrointestinal**. Como o carboidrato não é absorvido no delgado, ele chega ao cólon e é fermentado pelas bactérias. Resultado: **Flatulência intensa**, cólicas abdominais, borboríngos e diarreia. Isso limita muito a adesão ao tratamento e a qualidade de vida do paciente.

Questão Estratégica – Efeitos Colaterais



QUESTÃO UNIFESP - 2024

Mulher, 62 anos, DM2, em tratamento com metformina e um inibidor de SGLT2. Os efeitos colaterais que podem ocorrer com uso destas medicações são, respectivamente:

- A) Redução dos níveis de vitamina B12 e cetoacidose euglicêmica.
- B) Hipoglicemia e esteatose hepática.
- C) Cetoacidose euglicêmica e insuficiência cardíaca.
- D) Ganho de peso e hipertensão arterial.

Comentário:

- **Metformina:** Pode reduzir a absorção de vitamina B12 no íleo terminal. Não causa hipoglicemia sozinha.
- **iSGLT2:** Pode causar cetoacidose euglicêmica (pelo aumento de glucagon/lipólise). Eles tratam IC e reduzem peso/pressão.



CONEXÃO COM O CONTEÚDO

Lembre-se da tabela inicial: Metformina = B12/acidose láctica; SGLT2 = Cetoacidose/ Infecção genital.

Gabarito: Letra A

A MUDANÇA DE PARADIGMA NO TRATAMENTO NO DM2

A diretriz da SBD 2025 consolidou uma mudança de paradigma. Antes, o foco primordial era baixar a glicose (glicocêntrico). Agora, a decisão terapêutica se baseia em **três pilares fundamentais**, que devem ser avaliados antes da prescrição:

1. **Risco Cardiovascular:** O paciente tem doença estabelecida ou alto risco?
2. **Peso (IMC):** O paciente tem sobrepeso ou obesidade?
3. **Glicada (HbA1c):** Quão descompensado ele está ao diagnóstico?

Para estruturar o tratamento, a SBD dividiu os antidiabéticos pela capacidade de proteger órgãos:

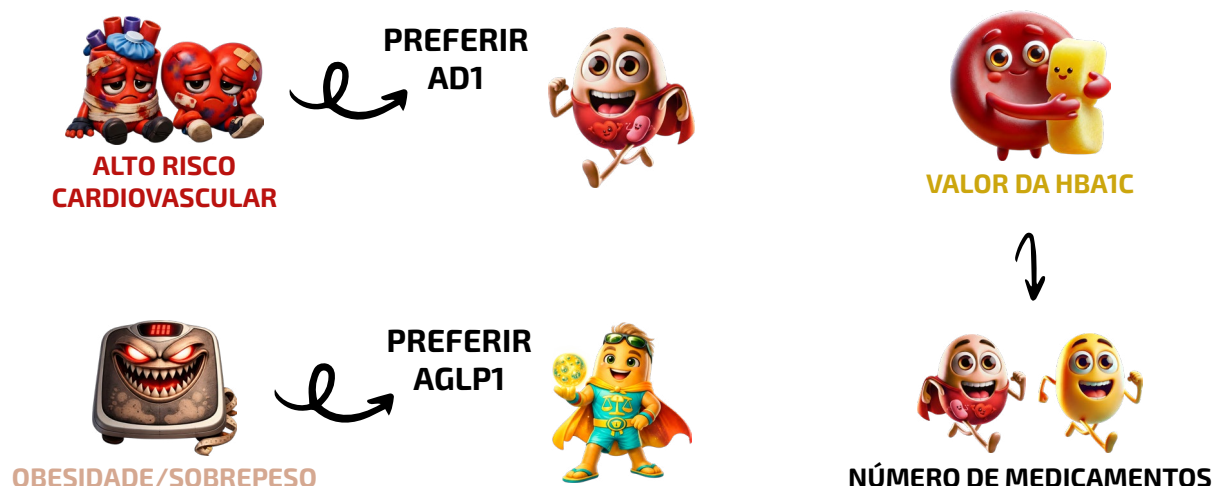
1. **AD1 (Antidiabéticos com benefício cardiorrenal comprovado):**

- São a “elite” do tratamento e devem ser priorizados em pacientes de alto risco.
- **Quem são: Agonistas de GLP-1** (Liraglutida, Semaglutida, Dulaglutida), **Tirzepatida** (co-agonista GLP-1 e GIP) e **ISGLT2** (Dapagliflozina, Empagliflozina, Canagliflozina).

2. **AD (Agentes redutores de glicose com segurança CV):**

- São eficazes para baixar a glicose e seguros, mas não mudam desfechos de mortalidade cardiovascular ou renais da mesma forma que os AD1.
- **Quem são: Inibidores da DPP-4, Pioglitazona, Sulfonilureias** (apenas as seguras: Gliclazida e Glimepirida).

3. **TBI (Terapia Baseada em Insulina):** Insulinas basais, rápidas ou coformulações.



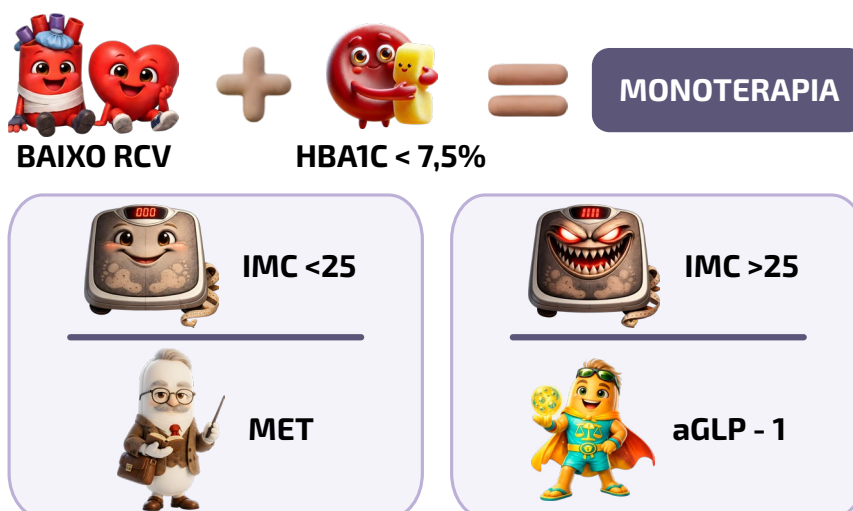
O ALGORITMO DE DECISÃO: PASSO A PASSO

Vamos começar pelos pacientes assintomáticos, dividindo-os em cenários como na prática clínica:

Cenário 1 — Risco Cardiovascular BAIXO/INTERMEDIÁRIO + HbA1c < 7,5%

Aqui o paciente é “menos grave” do ponto de vista cardiovascular e a glicemia não está tão alta. A indicação inicial é **MONOTERAPIA**.

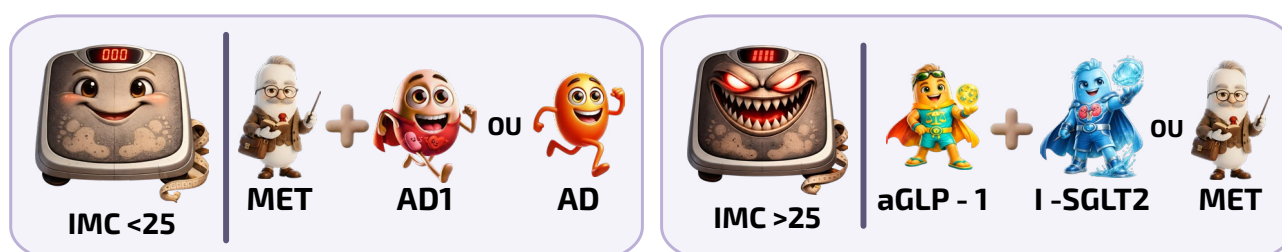
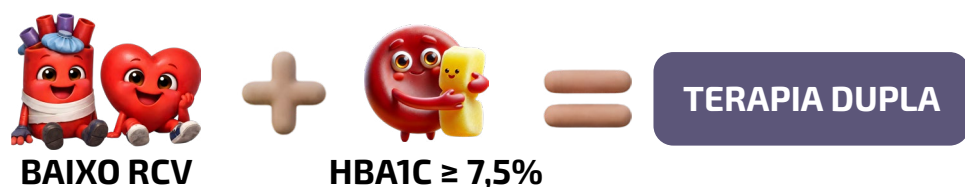
- **Paciente sem Sobrepeso/Obesidade:**
 - **1ª Escolha: METFORMINA.** É eficaz, segura e barata.
 - **Alternativas (Se intolerância à Metformina):** É possível usar monoterapia com **AD1** (preferência para iSGLT2) ou um **AD** com baixo risco de hipoglicemia (Gliptinas, Pioglitazona ou Gliclazida MR).
- **Paciente com Sobrepeso/Obesidade:**
 - **1ª Escolha: AGONISTA DE GLP-1 ou TIRZEPATIDA** (Foco na perda de peso e glicemia).
 - **Alternativas (Se custo proibitivo ou intolerância):** Iniciar com **iSGLT2** ou voltar para a boa e velha **Metformina**.



Cenário 2 — Risco Cardiovascular BAIXO/INTERMEDIÁRIO + HbA1c ≥ 7,5%

Se a glicada já começa alta ($\geq 7,5\%$), um remédio só não vai dar conta. A indicação é **TERAPIA DUPLA** desde o início.

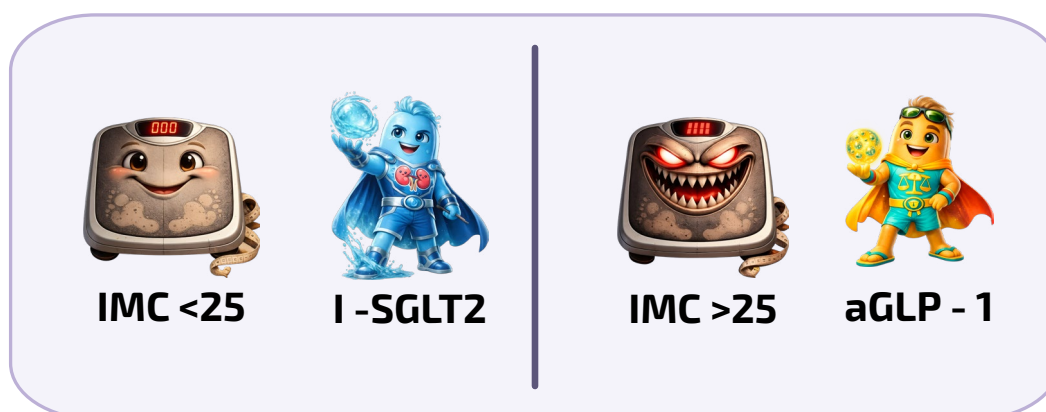
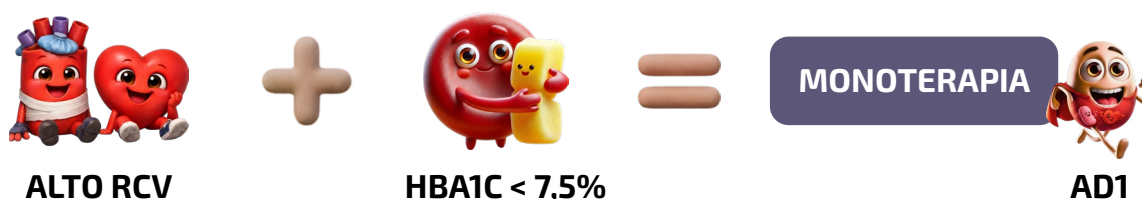
- **Paciente sem Sobrepeso/Obesidade:**
 - **1ª Escolha: Metformina + AD1** (preferência para iSGLT2).
 - **Alternativas: Metformina + AD.** Ex: Metformina + Gliclazida (SUS) ou Metformina + Gliptina.
- **Paciente com Sobrepeso/Obesidade:**
 - **1ª Escolha (Padrão Ouro): Agonista de GLP-1 (ou Tirzepatida)** associado a **iSGLT2** ou **Metformina**. Essa combinação é eficaz no tratamento da obesidade/sobrepeso e na redução da glicemia.
 - **Alternativas:** Se os injetáveis não forem acessíveis, usar **iSGLT2 + Metformina** ou **iSGLT2 + AD** (Sulfonilureia/Pioglitazona/Gliptina) ou **Metformina + AD** (Sulfonilureia/Pioglitazona/Gliptina).



Cenário 3 — Risco Cardiovascular ALTO/MUITO ALTO + HbA1c < 7,5%

Aqui o foco **não é apenas a glicose**, é salvar o coração e o rim. O paciente **PRECISA** de um **AD1** (droga com proteção cardiorrenal), mesmo que a glicemia esteja “boa”. É monoterapia com “droga de elite”.

- **Sem Sobrepeso/Obesidade:**
 - Preferência por **iSGLT2** (Dapagliflozina/Empagliflozina), mas também pode ser utilizado **agonista de GLP-1**
 - **Alternativas:** Se AD1 for contraindicado, não tolerado ou indisponível, usar **Metformina**.
- **Com Sobrepeso/Obesidade:**
 - Preferência por **agonista de GLP-1** (Liraglutida, Semaglutida, Dulaglutida) ou **Tirzepatida**, por promoverem maior perda ponderal. Se o paciente não tiver acesso ao GLP-1, o **iSGLT2** se torna a melhor escolha.
 - **Alternativas:** Se ambos os AD1 forem inviáveis, usar **Metformina**.

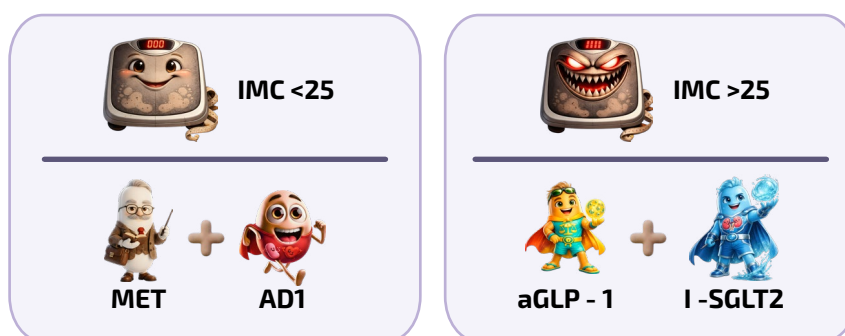
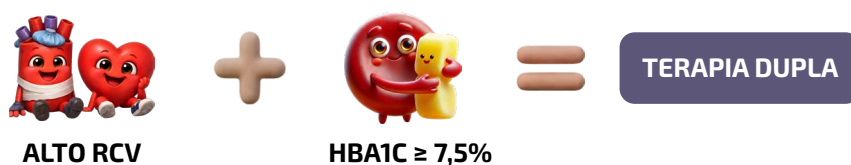


Cenário 4 — Risco Cardiovascular ALTO/MUITO ALTO + HbA1c ≥ 7,5%

Este é o paciente complexo. Precisamos de **TERAPIA DUPLA** com foco obrigatório em proteção de órgão.

- **Sem Sobrepeso/Obesidade:**
 - **1ª Escolha:** **AD1** (preferência para iSGLT2) + **Metformina**

- **Alternativas:** Se intolerância à Metformina, usar **AD1 + AD**. Se AD1 indisponível (cenário de restrição severa), usar **Metformina + AD** (ex: Metformina + Gliclazida).
- **Com Sobrepeso/Obesidade:**
 - **1ª Escolha (Agressiva):** A diretriz da SBD de 2025 recomenda considerar associar os **DOIS AD1 (iSGLT2 + Agonista de GLP-1)**. Essa combinação tem efeito aditivo na proteção cardiovascular e na perda de peso.
 - **Alternativas:** Se não der para usar os dois “poderosos”:
 1. **AD1 (preferência por aGLP-1) + Metformina.**
 2. **AD1 + AD.**
 3. Cenário de escassez total: **Metformina + AD.**



PULO DO GATO

O que fazer se o paciente não melhora?

A SBD recomenda reavaliar a cada **3 meses**. Se HbA1c continuar acima da meta ($\geq$ 7%):

1. Verifique a adesão.
2. **Intensifique:** Passe de monoterapia para terapia dupla ou de terapia dupla para terapia tripla.
3. **Terapia Quádrupla:** Ainda falhou? Adicione o quarto oral ou considere iniciar insulina.
4. **Atenção:** Se o paciente estiver muito sintomático ou glicada muito alta, não espere os 3 meses: inicie **Insulina**.

Cenário 5 — Paciente Sintomático (Catabolismo)

Se o paciente com DM2 chega com os 4 "Ps" (Poliúria, Polidipsia, Polifagia, Perda de peso), especialmente se glicada muito elevada ($> 10\%$) ou glicemia > 300 mg/dL, inicie a terapia baseada em insulina (TBI) de imediato.



DICA DE PRÁTICA

Se houver obesidade, pode-se associar GLP-1/Tirzepatida à insulina para poupar dose e ajudar no peso. Depois que a glicose baixar e o paciente estabilizar você pode tentar retirar a insulina e introduzir os orais/injetáveis não-insulínicos (AD1 e AD).

ESPECIFICIDADES NA DOENÇA RENAL CRÔNICA (DRC)

A Prioridade é a Proteção Renal

Quando o paciente tem **Doença Renal do Diabetes** (definida por Albuminúria > 30 mg/g e/ou TFG < 60 ml/min), um grande objetivo passa a ser **desacelerar a perda da função renal** e evitar a diálise.

- **A Regra de Ouro:** O uso de **iSGLT2** é mandatório (Classe I, Nível A) independentemente do controle glicêmico, pois reduzem a progressão da albuminúria e a queda da taxa de filtração glomerular.
- **Segunda Linha de Proteção:** Se o iSGLT2 for contraindicado ou não tolerado, o **agonista de GLP-1** é a alternativa recomendada, pois também demonstrou benefícios renais (redução de albuminúria e preservação de função).

Ajustes de Dose pela Taxa de Filtração Glomerular (TFGe)

O rim é a principal via de excreção de muitos antidiabéticos e ignorar a TFG é pedir por efeitos colaterais graves (como hipoglicemia ou acidose). Então vamos fazer um resumo sobre os ajustes das doses pela TFG:

1. Metformina (O Limite de Segurança):

- **TFGe > 45 :** Dose plena permitida.
- **TFGe 30 a 45:** Reduzir a dose pela metade (máximo 1g/dia). Monitorar função renal a cada 3 meses.
- **TFGe < 30 :** SUSPENDER IMEDIATAMENTE (Risco de Acidose Lática).

2. iSGLT2 (Gliflozinas):

- **Início:** Podem ser iniciados se TFG ≥ 20 ml/min (Dapagliflozina/Empagliflozina).
- **Manutenção:** Se o paciente já usa e a função cai abaixo de 20, pode-se manter até o início da diálise para proteção renal/cardíaca.
- **Atenção:** Com TFG < 45 , a redução da glicemia com os iSGLT2 reduz consideravelmente, já que o efeito depende da filtração de glicose. Porém, o benefício de proteção de órgão se mantém!

3. Agonistas de GLP-1 (Injetáveis):

- Liraglutida, Semaglutida e Dulaglutida podem ser usadas com segurança até TFG 15 ml/min, sem necessidade de ajuste de dose.
- São excelentes opções quando a metformina precisa ser suspensa.

4. Inibidores da DPP-4 (Gliptinas):

- Todos os inibidores da DPP4 podem ser utilizados em pacientes com DRC até a diálise, desde que a dose seja ajustada conforme a TFG.



PULO DO GATO

Linagliptina

A **Linagliptina** é a única que **NÃO precisa de ajuste de dose**, mesmo em diálise, pois sua excreção é biliar/fecal. É a droga de escolha nas provas para pacientes dialíticos ou renais graves que precisam de um inibidor de DPP-4.

5. Sulfonilureias (Cuidado Redobrado):

- **Glibenclamida:** **CONTRAINDICADA se TFG < 60 ml/min.** Seus metabólitos ativos acumulam e causam hipoglicemia grave e prolongada.
- **Gliclazida MR e Glimepirida:** São mais seguras. A Gliclazida MR pode ser usada com cautela até **TFG 15 ml/min** (metabolização hepática e metabólitos inativos).

Ou seja, quando a TFG cai abaixo de 30:

- Suspendemos Metformina.
- Suspendemos Sulfonilureias (exceto Gliclazida MR com cautela).
- **O que sobra?** Linagliptina (iDPP4), Agonistas de GLP-1, iSGLT2 (se já vinha usando ou se TFG > 20 para iniciar), Pioglitazona e Insulina.



DICA PRÁTICA

Em pacientes com TFGe < 45, a prioridade não é usar o iSGLT2 para baixar a glicose (ele não vai funcionar bem pra isso), mas sim para proteger o rim. Se a glicemia estiver alta, você precisará associar outro fármaco (como um GLP-1 ou Insulina) para controle metabólico.

Questão Estratégica – Conduta na IC



QUESTÃO SES-PE - 2025

Uma mulher de 58 anos com diagnóstico de diabetes tipo 2 há 8 anos procura atendimento para ajuste do tratamento. Ela tem histórico de hipertensão e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (IC-FER). Atualmente, usa metformina 1000 mg duas vezes ao dia, mas seu controle glicêmico permanece inadequado, com HbA1c de 8,0%. Exames laboratoriais mostram função renal preservada (eTFG de 75 mL/min/1,73 m²).

Diante do histórico de insuficiência cardíaca e do perfil glicêmico atual, qual seria a melhor opção terapêutica para adicionar ao esquema, de acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)?

- A) Aumentar a dose de metformina.
- B) Adicionar sulfonilureia para reduzir rapidamente a HbA1c.
- C) Introduzir insulina basal para melhorar o controle glicêmico.
- D) Adicionar um inibidor de DPP-4 para controle pós-prandial.
- E) Iniciar um inibidor de SGLT-2 para benefícios glicêmicos e cardiovasculares.

Comentário:

Para pacientes com DM2 e ICFER, está indicado iSGLT2 independente da glicemia, pois reduzem mortalidade e hospitalização por IC. É droga modificadora de doença! Por isso, é a droga de escolha a ser adicionada no caso.



CONEXÃO COM O CONTEÚDO

Lembre-se que inibidor de SGLT2 está indicado para os pacientes com ICFER.

Gabarito: Letra E

Resumo em 1 minuto

- **Metformina:** Importante para muitos pacientes, especialmente se baixo risco cardiovascular. Risco: Acidose Lática (Suspender se TFG < 30) e deficiência de B12.
- **iSGLT2:** Obrigatório na IC/DRC. Reduz mortalidade e hospitalização por IC e progressão da DRC. Risco: Candidíase e Cetoacidose Euglicêmica.
- **aGLP-1:** Perda ponderal expressiva e reduz eventos cardiovasculares ateroscleróticos. Benéfico para Fígado (MASLD).
- **Sulfonilureia:** Libera insulina independente da glicose. Risco de Hipoglicemia (Gliclazida é mais seguro que Glibenclamida)
- **Pioglitazona:** Benefício em MASLD. Risco: aumento de peso, descompensação de IC e fraturas.
- **A mudança de paradigma no tratamento do DM2:** O foco não é apenas reduzir a glicose, mas também reduzir eventos cardiovasculares, prevenir progressão de DRC e manejar a obesidade.
- **Iniciando o tratamento do DM2:**
 1. **Tem IC ou DRC?** → **iSGLT2 é obrigatório (independente da HbA1c).**
 2. **Tem Infarto/AVC Prévio ou Alto Risco CV?**
 - **Sem Obesidade:** Preferir iSGLT2.
 - **Com Obesidade:** Preferir agonista de GLP-1 ou Tirzepatida.
 3. **Baixo Risco CV?**
 - **Sem Obesidade:** Metformina.
 - **Com Obesidade:** Preferir agonista de GLP-1/Tirzepatida (ideal)
 4. **Número de Medicamentos:**
 - **HbA1c < 7,5%:** Monoterapia
 - **HbA1c ≥ 7,5%:** Terapia dupla

Agora que você viveu a metodologia **MED-Review...**

O Extensive **MED-REVIEW** está com inscrições abertas e, se você chegou até aqui, já sabe:

O momento certo para entrar é agora.

Imagine ter esse nível de clareza, didática e estratégia em **TODA** a Medicina?

No Extensive você encontra:

- ✓ **Aulas curtas, ilustradas e narrativas** que fazem até os temas mais complexos parecerem simples.
- ✓ **Qbank** com milhares de questões comentadas alternativa por alternativa.
- ✓ **Flashcards** com repetição espaçada e memória visual, do jeito que o cérebro realmente aprende.
- ✓ **Simulados mensais** para você treinar como prova.
- ✓ **Didática ABSURDA** que acelera sua aprendizagem de verdade.

Acesse agora e descubra por que quem estuda com a **MED-REVIEW** aprende mais, lembra mais e aprova mais.



Siga-nos



@GrupoMEDReview



@GrupoMED-Review



@GrupoMEDReview



MED-REVIEW

