



**MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS**

PORTARIA SCTIE/MS Nº 54, DE 11 DE NOVEMBRO DE 2020

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
do Diabetes Melito Tipo 2.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS
EM SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, resolve:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Melito Tipo 2.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HÉLIO ANGOTTI NETO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DIABETE MELITO TIPO 2

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) pode ser definido como um conjunto de alterações metabólicas caracterizada por níveis sustentadamente elevados de glicemia, decorrentes de deficiência na produção de insulina ou de sua ação, levando a complicações de longo prazo¹. Pessoas com diabetes apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV), oculares, renais e neurológicas, resultando em altos custos médicos associados, redução na qualidade de vida e mortalidade².

O DM tipo 2 (DM2) representa de 90 a 95% dos casos e caracteriza-se como uma doença de etiologia multifatorial, associada à predisposição genética, idade avançada, excesso de peso, sedentarismo e hábitos alimentares não saudáveis. Pelo fato de o DM2 estar associado a maiores taxas de hospitalizações e de utilização dos serviços de saúde, elevada incidência de doenças cardiovasculares e doenças cerebrovasculares, além de outras complicações específicas da doença, pode-se prever a carga que isso representará nos próximos anos para os sistemas de saúde de todos os países, independentemente do seu desenvolvimento econômico; contudo, o impacto será maior nos países em desenvolvimento¹.

De acordo com a *International Diabete Federation* (IDF) a prevalência mundial de DM é de 8,8%, o que significa que há 415 milhões de pessoas vivendo com DM, e dessas, a metade, não sabe que tem a doença. A mesma organização coloca o Brasil no quinto lugar no *ranking* mundial de DM com mais de 16,8 milhões de pessoas vivendo com a doença, uma a cada 9 pessoas com DM e quase metade desconhecendo o diagnóstico³. Segundo a pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), a prevalência de DM passou de 5,5% para 8,9% em 10 anos^{4,5}. Na VIGITEL, o diagnóstico médico prévio de DM é reportado pelo paciente e, assim, acredita-se que a prevalência esteja subestimada. No Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), que usou diferentes métodos para diagnóstico de DM, a prevalência observada em adultos com idade acima de 35 anos foi de 19,7%, sendo que desses 50,4% não possuíam diagnóstico prévio da doença⁵. No Brasil, o DM, juntamente com câncer, DCV e doenças respiratórias, é responsável por 80% da mortalidade por doenças crônicas⁶. A alta prevalência da doença, o envelhecimento populacional, a urbanização rápida e o elevado número de indivíduos obesos no país fazem com que a doença se torne muito onerosa ao sistema público de saúde.

O tratamento do paciente com DM2 inclui educação e conscientização a respeito da doença, estímulo para uma alimentação saudável, prática de atividade física regular, orientação para metas de um controle adequado de pressão arterial, peso, lipídeos e glicêmico, por meio de modificações de estilo de vida associada à monoterapia ou combinação de agentes antidiabéticos orais ou injetáveis, respeitando o perfil individual de cada pessoa.

Atualmente, há várias opções terapêuticas disponíveis para promover a melhora do controle glicêmico, podendo ser combinadas em dezenas de diferentes associações. Sendo assim, a necessidade de se compreender quais são as melhores alternativas terapêuticas levou ao desenvolvimento dessa diretriz para o manejo da glicemia em pacientes com DM2 no sistema de saúde do Brasil.

2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde⁷, que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto)^{8,9}.

A evidência disponível na literatura sobre o uso de agentes antidiabéticos em pacientes com DM2 foi sumarizada pela realização de metanálises em rede (PROSPERO: CRD42018085874), que possibilita a comparação simultânea de diversas intervenções. Foram realizadas metanálises em redes distintas para avaliar o uso de hipoglicemiantes como monoterapia e também como terapia de intensificação. Além disso, foi realizada revisão sistemática com metanálise para avaliar a segurança da reutilização de agulhas para a aplicação de insulina.

Os estudos selecionados foram sumarizados em tabelas de evidências na plataforma GRADEpro¹⁰. A partir disso, o grupo desenvolvedor do PCDT, composto por metodologistas e especialistas no tema, elaborou recomendações a favor ou contra cada intervenção. Uma descrição detalhada do método de seleção de evidências e dos resultados obtidos encontram-se no APÊNDICE 4 deste documento (seção “Metodologia de Busca e Avaliação da Literatura”).

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

E11 - Diabetes melito não insulino-dependente

E11.2 - Diabetes melito não insulino-dependente com complicações renais

E11.3 - Diabetes melito não insulino-dependente-com complicações oftálmicas

E11.4 - Diabetes melito não insulino-dependente com complicações neurológicas

E11.5 - Diabetes melito não insulino-dependente com complicações circulatórias periféricas

E11.6 - Diabetes melito não insulino-dependente com outras complicações especificadas

E11.7 - Diabetes melito não insulino-dependente com complicações múltiplas

E11.8 - Diabetes melito não insulino-dependente com complicações não especificadas

E11.9 - Diabetes melito não insulino-dependente sem complicações

4. DIAGNÓSTICO E RASTREAMENTO DE DIABETE MELITO TIPO 2

O termo “tipo 2” é usado para designar um tipo de diabetes que tem como denominador comum uma relativa e progressiva deficiência de secreção de insulina associada a uma resistência à ação de insulina. Após o diagnóstico, o DM2 pode evoluir por muitos anos antes de requerer o uso de insulina para seu controle. Manifesta-se, em geral, em adultos com longa história de excesso de peso e com história familiar de DM2. No entanto, com a epidemia de obesidade atingindo crianças e adolescentes, observa-se um aumento na incidência de DM2 em jovens¹¹.

Os sintomas clássicos são poliúria, polidipsia, polifagia e perda ponderal (os quatro “Ps”) podem estar presentes em ambos os tipos de diabetes, porém são mais agudos e mais intensos no diabetes melito tipo 1 (DM1). O DM2 costuma ter evolução insidiosa, podendo permanecer assintomático por vários anos. Ao diagnóstico o paciente pode apresentar complicações como: retinopatia, neuropatia, doença renal, e doenças macrovasculares (doença ateromatosa cardiovascular (DACV), doença ateromatosa cardiovascular coronariana, cerebral e periférica (DAP)]. Outras manifestações graves podem ocorrer como úlceras nos pés, amputações, insuficiência renal, Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e Acidente Vascular Cerebral (AVC). A **TABELA 1** resume os sinais e sintomas clínicos que levantam a suspeita do diabetes melito.

Tabela 1. Sinais e sintomas clínicos que levantam a suspeita de DM

Sinais e sintomas clássicos (mais comum em DM1 ou DM descompensada):

- poliúria;
- polidipsia;
- perda ponderal;
- polifagia.

Sintomas menos específicos:

- fadiga, fraqueza e letargia;
- visão turva (ou melhora temporária da visão para perto);
- prurido vulvar ou cutâneo, balanopostite.

Complicações crônicas/doenças intercorrentes:

- doença renal crônica (albuminúria, perda de função renal e evolução para insuficiência renal terminal);
- neuropatia (parestesias e/ou dor nos membros inferiores, formigamento, câimbras);
- retinopatia;
- catarata;
- doença aterosclerótica (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, doença vascular periférica);
- infecções de repetição.

Fonte: Adaptado de Duncan, B.B. et al., 2013¹².

Os indivíduos com maior risco de desenvolvimento de DM2 são os que apresentam obesidade (sobretudo abdominal), histórico familiar em parentes de primeiro grau, dislipidemia, mulheres com diabetes gestacional prévio, hipertensão arterial, idade acima de 45 anos e outras condições clínicas associadas à resistência à insulina (por exemplo: acantose nigricans, síndrome de ovários policísticos, hepatite C, periodontite, uso de diuréticos tiazídicos, corticoides e antipsicóticos)¹³. Ainda nesse grupo estão os indivíduos com pré-diabete, definidos como: Glicemia de Jejum Alterada (GJA), Tolerância Diminuída à Glicose (TDG) e/ou níveis de hemoglobina glicada entre 5,7 e 6,4% e especialmente aqueles com as diferentes condições combinadas. A GJA é diagnosticada pela glicemia após 8 horas de jejum. A TDG somente pode ser identificada por meio da realização do Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG).

O diagnóstico de pré-diabete e de DM baseia-se na detecção da hiperglicemia. Existem quatro critérios que podem ser utilizados no diagnóstico do DM: glicemia de jejum, glicemia casual, teste oral de tolerância à glicose com sobrecarga de 75g em duas horas (TOTG) e hemoglobina glicada (HbA1c) (**TABELA 2**). Diante de glicemia de jejum maior ou igual (\geq) a 126 mg/dL em duas ocasiões, com curto intervalo de tempo (por exemplo, uma a duas semanas), estabelece-se o diagnóstico de DM. Se houver sintomas característicos de DM (4 "P") e uma glicose casual \geq 200 mg/dL já se caracteriza DM. Em pessoas com valores entre 100 e 125 mg/dL, caracteriza-se "glicemia de jejum alterada" (GJA ou IFG, *impaired fasting glucose*), requerendo avaliação por

TOTG, principalmente se houver dois ou mais fatores de risco presentes. A glicemia de duas horas pós-sobrecarga ≥ 200 mg/dL é indicativa de DM, e entre 140 e 200 mg/dL, de “tolerância à glicose diminuída” (TGD ou IGT, *impaired glucose tolerance*).

Tabela 2. Critérios para diagnósticos de normoglicemia, pré-diabete e DM

Exame	Normal	Pré-diabete	Diabete melito*
Glicemia plasmática em jejum*	<100	≥ 100 e < 126	≥ 126 mg/dL
Glicemia em qualquer horário	<200	-	≥ 200 mg/dL com sintomas de hiperglicemia*
Glicemia após 2 h de sobrecarga oral de 75 g de glicose	< 140	≥ 140 e < 200	≥ 200 mg/dL
Hemoglobina glicada	< 5,7%	$\geq 5,7$ e < 6,5	$\geq 6,5\%$

*Positividade de qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico de DM. Na ausência de hiperglicemia inequívoca, é necessário confirmar o diagnóstico pela repetição de testes. Fonte: adaptado de American Diabete Association, 2019-2020^{13,14}

Fonte: Elaboração própria.

O rastreamento em indivíduos assintomáticos está indicado em todos os adultos a partir dos 45 anos ou naqueles com sobrepeso ($IMC \geq 25$ kg/m²) e mais um fator de risco para DM2, conforme apresentado na **TABELA 3**. Se os exames estiverem normais, deve-se repetir o rastreamento a cada 3 anos. A **Figura 1** sugere um fluxograma de rastreamento e diagnóstico para o DM2.

Tabela 3. Critérios para o rastreamento de DM2 em indivíduos assintomáticos

1. O rastreamento deve ser realizado em todos os indivíduos com sobrepeso ($IMC \geq 25$ kg/m ² *) e com fatores de risco adicionais:
• Sedentarismo;
• Familiar em primeiro grau com DM;
• Mulheres com gestação prévia com feto com ≥ 4 kg ou com diagnóstico de DM gestacional;
• Hipertensão arterial sistêmica ($\geq 140/90$ mmHg ou uso de anti-hipertensivo);
• Colesterol HDL ≤ 35 mg/dL e/ou triglicérides ≥ 250 mg/dL
• Mulheres com síndrome dos ovários policísticos;
• Outras condições clínicas associadas a resistência insulínica (ex.: obesidade III, acantose nigricante);
• História de doença cardiovascular.
2. Na ausência dos critérios acima, o rastreamento do DM2 deve ser iniciado a partir dos 45 anos.

3. Se os resultados forem normais, o rastreamento deve ser repetido a cada 3 anos, considerando maior frequência dependendo dos fatores de risco iniciais.

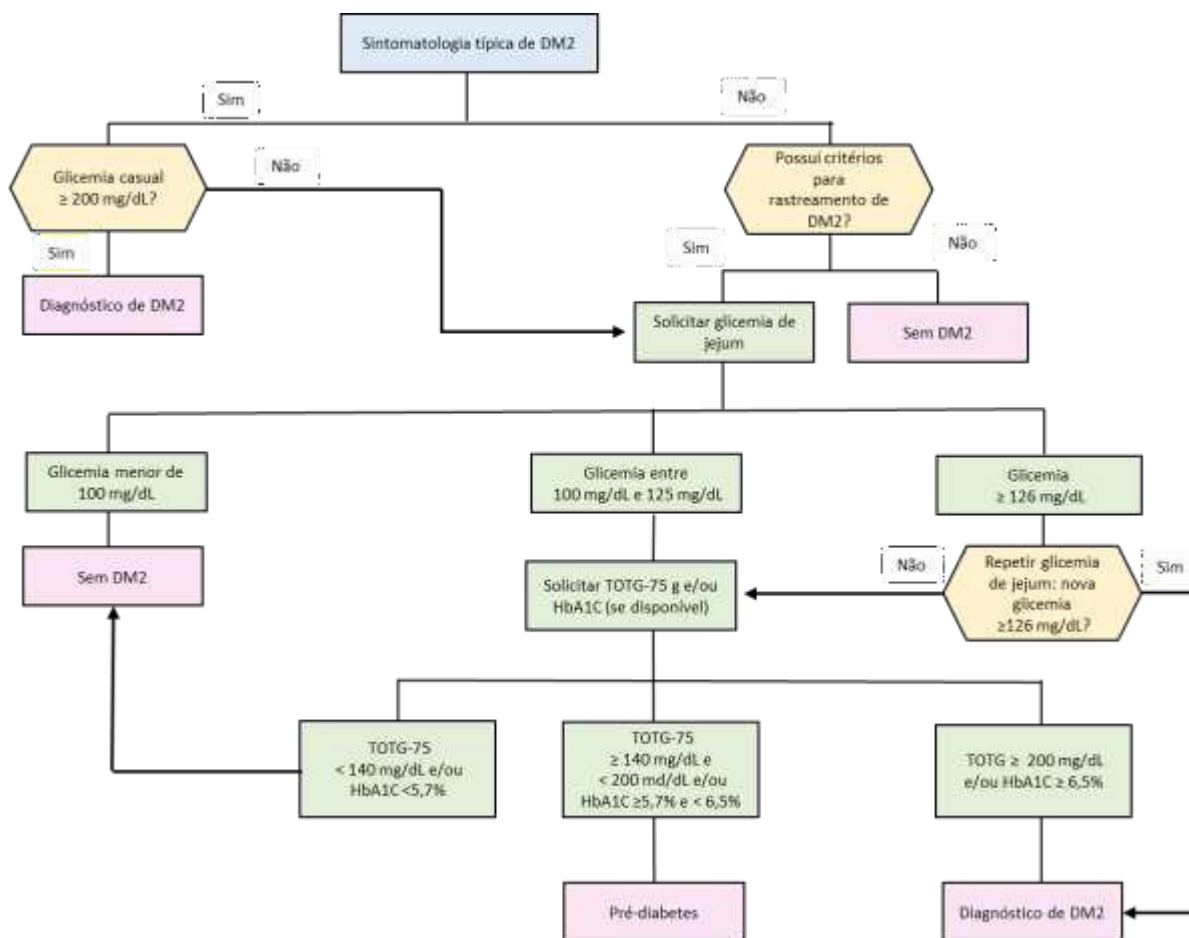
4. Em pacientes com pré-diabete (HbA1c entre 5,7% e 6,5%, TDG ou GJA em exame prévio) os exames devem ser repetidos anualmente.

DM: diabetes melito; GJA: glicemia de jejum alterada; HbA1c: hemoglobina glicada; HDL: lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corporal; TDG: tolerância diminuída à glicose.

* O IMC de risco pode ser menor em alguns grupos étnicos. Fonte: adaptado de Souza et al., 2012¹⁵.

Fonte: Elaboração própria.

Figura 1. Fluxograma de rastreamento e diagnóstico para o DM2



Fonte: adaptado do Caderno de Atenção Básica, 2013¹⁶.

5. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

5.1. Critérios de inclusão

Serão incluídos, neste PCDT, pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico de DM2, com ou sem complicações microvasculares ou macrovasculares.

5.2. Critérios de exclusão

Serão excluídos desse protocolo:

- pacientes com DM2 em cetoacidose diabética ou coma hiperosmolar;
- diagnóstico de DM1;
- pré-diabete ;
- DM gestacional; e
- contraindicações absolutas a algum dos tratamentos farmacológicos propostos (conforme “Item 8. Fármacos e esquema de administração”, seção contraindicações para cada medicamento usado para tratamento da DM2).

6. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

6.1. Tratamento não farmacológico

Pessoas com alterações no metabolismo da glicose (glicemia de jejum entre 100 mg/dL e 125 mg/dL, e duas horas pós-sobrecarga de 140 mg/dL a 199 mg/dL e HbA1c entre 5,7% e 6,4%) e definidas como apresentando pré-diabete , deverão ser orientadas para prevenção do DM, o que inclui orientações sobre alimentação saudável e hábitos ativos de vida, bem como reavaliação anual com glicemia de jejum. Todos os pacientes com DM2 deverão receber orientações para melhorar hábitos de vida como reorganização dos hábitos alimentares, cessação do tabagismo, redução da ingestão de bebidas alcoólicas, redução de peso, incentivo à atividade física e redução de estresse.

O paciente deve ser instruído em relação à alimentação saudável e deve receber orientações dietéticas específicas para o DM de um nutricionista, quando possível. Entre as orientações nutricionais específicas, destacamos incentivar o consumo de alimentos ricos em fibras a partir de vegetais, frutas, grãos e cereais integrais, legumes e adequar a quantidade do consumo de alimentos fonte de carboidratos como pães, bolos, biscoitos, arroz, macarrão, angu, mandioca, cará, batata e farináceos. Alimentos ricos em gorduras saturadas (por exemplo: carnes gordurosas, manteiga, óleo de dendê, leites e derivados integrais, bacon, torresmo e embutidos) e gorduras trans (por exemplo: gordura vegetal hidrogenada, frituras, doces industrializados, fast-foods, biscoitos salgados e recheados) devem ser evitados ¹⁶.

Outras orientações importantes relacionadas à alimentação são contempladas na **TABELA 4**:

Tabela 4. Orientações gerais sobre alimentação para paciente com DM2

Fracionamento e preparo	Fracionamento: seis refeições, sendo três principais (ou maiores) e três lanches. O fracionamento deve ser prescrito de forma individualizada. Preparo: preferir alimentos grelhados, assados ou cozidos. Legumes podem ser feitos no vapor ou crus.
Açúcar e adoçante	<u>Alimentos diet, light ou zero</u> : não precisam ser utilizados de forma exclusiva, deve-se sempre respeitar as preferências e a condição econômica da família. <u>Adoçantes</u> : acessulfame K, aspartame, sacarina sódica, sucralose, xilitol e esteviosídeo são considerados adoçantes seguros para a população em geral, se utilizados de acordo com as quantidades de ingestão diária aceitável (IDA).
Fibras alimentares	As fibras melhoram a função intestinal, reduzem o risco de doenças cardiovasculares e auxiliam na manutenção de níveis adequados de glicemia. As principais fontes alimentares de fibras são frutas, verduras, legumes, feijão, lentilha, farinhas integrais, farelo de aveia, e cereais integrais como arroz integral e aveia.
Vitaminas e minerais	A alimentação deve ser variada. Diversificar as cores de frutas e vegetais, pois cada cor corresponde a um perfil nutricional específico. Consumir 2 a 4 porções de frutas (ao menos 1 cítrica) e 3 a 5 porções de hortaliças cruas e cozidas por dia. Não há evidência que suporte o uso de suplementação de vitaminas e minerais caso não exista uma deficiência estabelecida.

Fonte: adaptado de Linha de Cuidado à Pessoa com diabetes melito SES/SC, 2018¹⁷.

Dietas radicais, quando adotadas, devem ser aplicadas com cautela. Elas devem ser prescritas em casos específicos e por profissionais experientes, pois perdas súbitas e intensas de peso podem causar grande perda de massa magra e desequilíbrio nutricional. Elas não fornecem os

nutrientes de forma balanceada, requerendo suplementação específica e são mais facilmente abandonadas.

Adultos com diagnóstico de DM devem ser aconselhados a realizarem pelo menos 150 minutos de exercício aeróbico distribuídos em 3 a 5 dias por semana, preferencialmente orientado por um profissional capacitado¹⁸. Exercícios resistidos também são aconselhados e devem envolver a maior parte de grupos musculares possíveis, visando à melhora da circulação geral e periférica, e ações da insulina, assim como alongamento e exercícios de equilíbrio para aqueles mais idosos¹⁶. A prática de yoga, assim como algumas Práticas Integrativas Complementares (PICs), também tem demonstrado melhora nos resultados em fatores como perda de peso. Dessa forma, sempre que disponíveis nos serviços de saúde, as PICs devem compor o rol de ações e intervenções voltadas ao cuidado de indivíduos, complementando o tratamento da equipe multiprofissional. Independentemente da modalidade, o exercício deve ser gradual, logo, o tempo e a intensidade do esforço devem ser aumentados progressivamente¹⁹. Quando disponível, é indicada a participação em programas oferecidos pelo Ministério da Saúde que incentivam a prática de atividades físicas, como o Programa Academia da Saúde e o Núcleo Ampliado de Saúde da Família (NASF).

Alguns cuidados devem ser tomados durante a prática de exercícios físicos em pacientes com DM. Pacientes com retinopatia devem utilizar cargas mais baixas, evitar movimentos rápidos de cabeça, assim como aqueles que aumentam a pressão intra-abdominal, pelo risco de hemorragia vítrea ou descolamento de retina²⁰. Além disso, o exame sistemático dos pés deve ser realizado e o autoexame deve ser incentivado; calçados adequados devem ser utilizados para evitar lesões e úlceras em membros inferiores^{13,20}. Cuidados extras devem ser tomados com pacientes com DM2 que realizam exercício físico de rotina, pois podem ocorrer episódios de hipoglicemia devido à melhora dos níveis glicêmicos, sendo necessário o ajuste da dosagem da medicação e das refeições. Assim, os indivíduos devem ser orientados em relação aos sinais e sintomas de hipoglicemia durante e após o exercício (tontura, fraqueza, sudorese, tremor) e a carregar consigo uma fonte de glicose rápida para ser utilizada caso necessário (por exemplo: suco adoçado ou balas)²¹. Pacientes com comorbidades associadas como insuficiência cardíaca e cardiopatia isquêmica podem se beneficiar de avaliação com cardiologista e teste de esforço.

O tratamento não farmacológico do paciente com DM é por essência multiprofissional e pode ser provido por vários profissionais da área da saúde de forma complementar, incluindo enfermeiro, farmacêutico, nutricionista, médico, psicólogo, cirurgião dentista, assistente social, fisioterapeuta, profissional de educação física, entre outros^{1,21}.

6.2. Tratamento farmacológico

A modificação de hábitos de vida é fundamental nessa população, mas para um controle glicêmico adequado, geralmente faz-se necessário o uso de farmacoterapia. O tratamento farmacológico do DM2 iniciado precocemente está associado a melhores resultados no controle glicêmico e à diminuição das complicações em longo prazo²². Para a maioria dos pacientes, é indicado o início terapêutico com metformina e mudanças de hábitos de vida após diagnóstico de DM2. Entretanto, para alguns pacientes selecionados – com diagnóstico recente (inferior a 3 meses), pré-diabete e baixo risco de eventos cardiovasculares –, pode-se iniciar o tratamento somente com mudanças de hábitos de vida e reavaliação da resposta em 3 meses. Nesses casos, se não houver resposta adequada, deve-se iniciar metformina em monoterapia. O objetivo é evitar o atraso na introdução e na intensificação da terapia farmacológica (inércia terapêutica), pois é um fator determinante da evolução para complicações crônicas.

A escolha do medicamento geralmente segue a sequência apresentada no fluxograma (**Figura 1**), como o uso inicial de metformina em monoterapia, podendo associar outros hipoglicemiantes no caso de falha ao atingir os objetivos terapêuticos. O principal componente do acompanhamento do tratamento da hiperglicemia no DM2 é a dosagem de HbA1c, com o objetivo geral de atingir valores $\leq 7\%$. As metas terapêuticas podem ser menos rígidas (HbA1c 7,5% a 8,0%) de acordo com a idade/expectativa de vida e a presença de complicações e/ou comorbidades¹³. A adoção de metas mais agressivas é desencorajada na maioria dos pacientes, uma vez que se observou maior risco de mortalidade com alvos de HbA1C $< 6,5\%$ ²³.

Ao combinar mais de um fármaco, deve-se levar em conta que a efetividade comparativa da adição de um novo hipoglicemiante oral mostra uma redução de 0,5% a 1,5% de HbA1c para cada novo fármaco acrescentado. O tratamento farmacológico pode ser realizado utilizando as opções a seguir.

Metformina

Usualmente indicada como primeira opção terapêutica no tratamento de pacientes com DM2. Pertence à classe das biguanidas e, embora o seu exato mecanismo de ação para controle da hiperglicemia permaneça desconhecido, é capaz de reduzir a liberação hepática de glicose e aumentar sua captação nos tecidos periféricos, diminuindo, assim, a glicemia. Sugere-se iniciar o tratamento com doses baixas (500 mg ou 850 mg), em dose única, durante ou após as refeições

(café da manhã e/ou jantar), para prevenir sintomas gastrointestinais. Após 5 a 7 dias, caso não surjam efeitos adversos, a dose poderá ser aumentada para 500 mg ou 850 mg duas vezes ao dia, durante ou após as refeições (café da manhã e/ou jantar). Na presença de efeitos gastrointestinais, a dose poderá ser diminuída e, em outro momento, uma nova tentativa de aumentá-la poderá ser feita. A dose máxima terapêutica é de 850 mg no café, almoço e janta, totalizando 2,55 gramas por dia (dose máxima efetiva). O medicamento é bastante seguro e bem tolerado, contudo, é contraindicado em pacientes com insuficiência renal (filtração glomerular $< 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$)¹² ou qualquer situação de maior risco de hiperlactatemia (como insuficiência hepática descompensada, sepse, hipotensão). Na maioria das vezes, deve ser suspenso em caso de internação hospitalar.

Sulfonilureia

Geralmente indicadas como associação a outros agentes antidiabéticos, em especial a metformina, quando for necessária a intensificação terapêutica para controle glicêmico. Esta classe de medicamentos promovem a liberação de insulina a partir das células beta do pâncreas, vencendo a resistência e permitindo a captação de glicose pelas células. A glibenclamida, a gliclazida (liberação imediata e liberação prolongada) são as sulfonilureias disponíveis no SUS. Esses medicamentos possuem eficácia similares, contudo, a gliclazida de liberação prolongada está associada a uma menor taxa de hipoglicemia, sendo preferível em pacientes com episódios de hipoglicemia recorrente ou risco para tal²⁴. O tratamento com a glibenclamida deve ser iniciado com a dose de 5 mg, não ultrapassando a dose máxima diária de 20 mg. O tratamento com a gliclazida de liberação prolongada deve iniciar com a dose de 30 mg, sendo a dose máxima diária sugerida de 120 mg. Os comprimidos devem ser administrados em jejum ou antes da refeição. Seus maiores efeitos adversos são hipoglicemia²⁵ e ganho de peso²⁶. Sendo assim, ao iniciar tratamento com essa classe, a pessoa deve ser instruída sobre os sintomas e o manejo da hipoglicemia. Embora associadas a esses efeitos adversos, são medicações bem toleradas, possuem baixo custo e larga experiência de uso. São contraindicadas em pacientes com disfunção renal ou hepática graves, porém, a gliclazida de liberação prolongada pode ser utilizada em pacientes com insuficiência renal leve à moderada, sob monitoramento cauteloso. Assim como a metformina, na maioria das vezes, não devem ser usadas em pacientes internados.

Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2)

Essa classe de medicamentos está indicada em associação à metformina e/ou a outros antidiabéticos. Os SGLT2s agem principalmente diminuindo a reabsorção renal de glicose, consequentemente aumentando a excreção urinária, favorecendo a redução da glicemia independentemente da secreção endógena ou da ação da insulina. O medicamento da classe dos inibidores de SGLT2 disponibilizado pelo SUS para a intensificação do tratamento é a dapagliflozina.

O uso da dapagliflozina é recomendado para pacientes com DM2, com idade igual ou superior a 65 anos e doença cardiovascular estabelecida que não conseguiram controle adequado em tratamento otimizado com metformina e sulfonilureia. Como doença cardiovascular estabelecida, entende-se: infarto agudo do miocárdio prévio, cirurgia de revascularização do miocárdio prévia, angioplastia prévia das coronárias, angina estável ou instável, acidente vascular cerebral isquêmico prévio, ataque isquêmico transitório prévio e insuficiência cardíaca com fração de ejeção abaixo de 40%.

Recomenda-se iniciar o tratamento com a dapagliflozina na dose de 10 mg uma vez ao dia não sendo indicada para pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) < 45 mL/min/1,73m².²⁷.

Insulina NPH e regular

A insulina é indicada para o tratamento da hiperglicemia quando houver falha no controle glicêmico com o tratamento farmacológico por meio de agentes antidiabéticos orais, caso haja hiperglicemia marcada (HbA1c > 10% ou glicemia jejum ≥ 300), sintomas de hiperglicemia aguda (poliúria, polidipsia, perda ponderal) ou na presença de intercorrências médicas e internações hospitalares¹⁴. Neste momento terapêutico, é necessário reforço na educação em diabetes, com foco na automonitorização glicêmica, alimentação adequada, prática de exercícios, e identificação e tratamento de hipoglicemias, que são mais frequentes quando inicia-se e intensifica-se a insulinoterapia²⁸. Em pacientes ambulatoriais, sugere-se iniciar o uso de insulina NPH à noite, com uma dose inicial de 10U de insulina NPH, ou 0,2U/kg, ajustando-se em 2U a 4U até atingir a meta estabelecida para a glicemia de jejum²⁹. Orienta-se realizar glicemia capilar antes do café da manhã para ajuste da dose. Se a glicemia em jejum estiver acima de 130mg/dL,

aumenta-se 2U até atingir a meta glicêmica; se a glicemia estiver menor que 70mg/dL, diminui-se 4U ou 10% (o que implicar em maior redução da dose).

No tratamento do DM2, a dose total de insulina geralmente varia em torno de 0,5 a 1,5 unidades/kg/dia, dependendo do grau de resistência à insulina e, particularmente, do grau de obesidade³⁰. A associação de insulina regular à insulina basal é indicada para pacientes sem controle glicêmico adequado com uma ou duas aplicações de insulina NPH (idealmente após controle da glicemia de jejum). Seu uso é especialmente recomendado para pacientes que necessitam de uma ou mais doses de insulina prandial (junto às refeições) por dia.

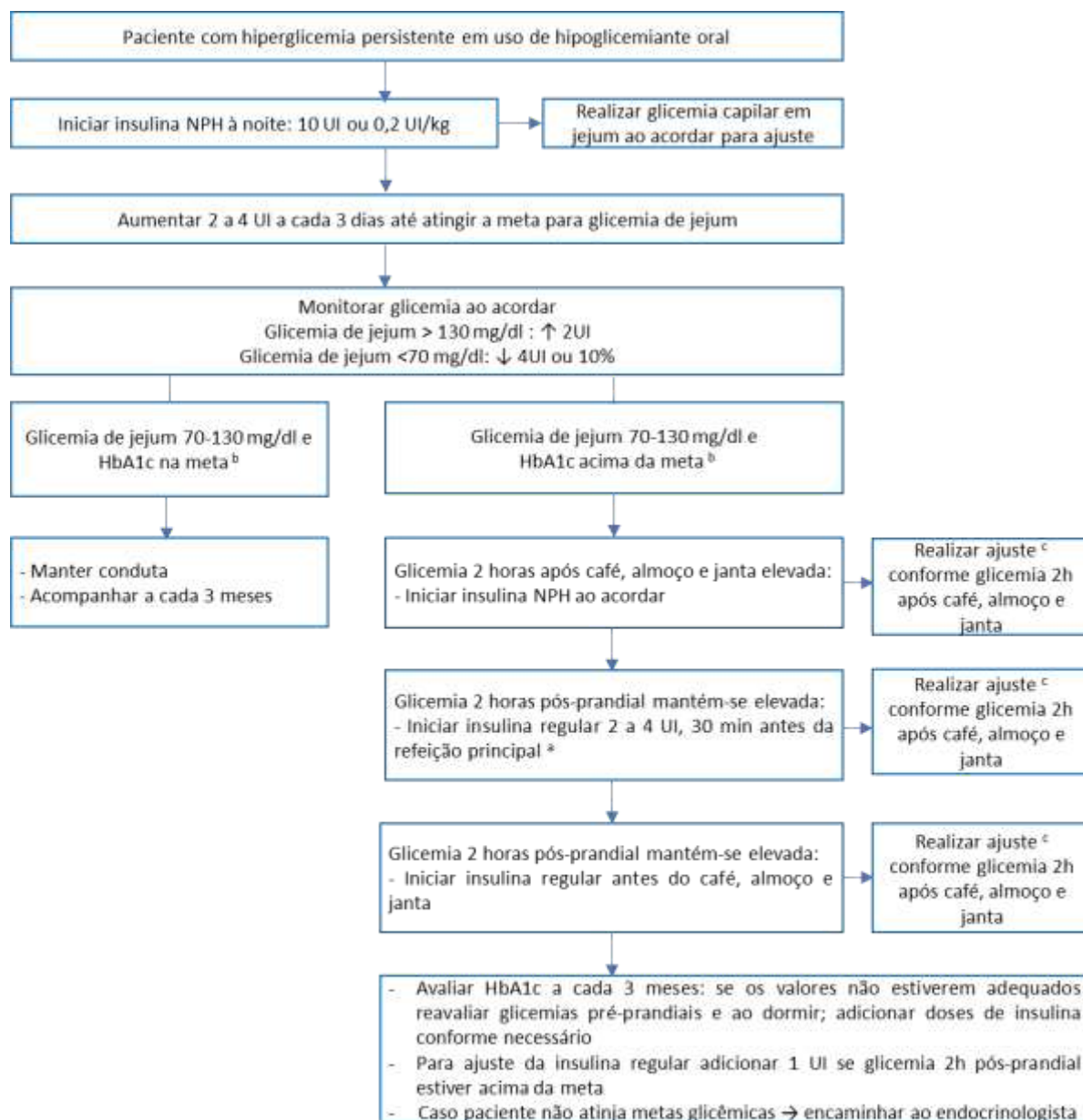
Quanto às doses de insulina prandial, pode-se iniciar com duas a quatro unidades de insulina regular antes da principal refeição (geralmente almoço), ajustando posteriormente conforme valores de glicemias pós-prandiais. As doses prandiais devem ser feitas cerca de 30 minutos antes do início da refeição, para que o início da ação coincida com o início da absorção intestinal e aumento da glicemia.

Em gestantes, uma vez que os antidiabéticos orais são contraindicados, o tratamento hipoglicemiante farmacológico deve ser realizado somente com insulinas. Aconselha-se o automonitoramento de glicose no sangue em jejum e após as refeições³¹, assim como acompanhamento pré-natal adequado devido ao maior risco de parto prematuro desenvolvimento de complicações como pré-eclâmpsia, macrosomia e distopia de ombro. Gestantes com DM2 devem ser acompanhadas em serviço especializado (**Figura 2**).

O principal efeito adverso ao uso da insulina é a hipoglicemia, por vezes noturna e grave. Portanto, a orientação do paciente sobre os sintomas e manejo da hipoglicemia é imprescindível e uma obrigação de todos os profissionais da saúde. A avaliação da excursão glicêmica noturna (antes de dormir, madrugada e ao acordar) permitirá a identificação de hipoglicemia noturna ou de grande decaimento da glicemia neste período (> 60 mg/dL).

Há diferentes formas de proceder com tratamento adequado com insulina, sendo apresentada na Figura 2 a estratégia recomendada pelo presente PCDT. Outras alternativas, que consideram o cálculo de insulina bolus, são igualmente válidas. No APÊNDICE 2 apresentamos esquema de uso de insulina.

Figura 2. Fluxograma para uso de insulina em pacientes com diabetes melito tipo 2



a) Refeição principal geralmente se refere ao almoço no nosso contexto, devendo ser conferido com o paciente o padrão alimentar.

b) Meta glicêmica para HbA1c: ≤ 7%.

c) O ajuste de dose deve ser feito pelo médico. O médico deverá instruir o paciente a registrar a glicemia capilar no domicílio, de forma adequada.

Fonte: Elaboração própria.

6.3. Orientações e considerações adicionais

Apesar de algumas populações como pacientes com pré-diabete e adolescentes não fazerem parte do escopo desse PCDT, cabem aqui algumas considerações.

Pacientes com pré-diabete:

Esses pacientes possuem valores de glicemia e HbA1c acima dos valores de referência, mas ainda abaixo dos valores diagnósticos de diabetes, condição que não caracteriza uma patologia *per se*, mas uma condição de alto risco para o desenvolvimento de DM2 e de risco significativo para o desenvolvimento de doença micro e macrovascular. A mudança de estilo de vida inclui dieta saudável e, para aqueles com excesso de peso, dieta hipocalórica, com o objetivo de perdas de ao menos 5 a 10% do peso.

Além disso, é preconizada a atividade física com ao menos 150 minutos de caminhada ou atividade aeróbica com uma intensidade em que se consegue conversar, mas não cantar. Deve ser realizada por 50 minutos por dia, três vezes por semana (intervalos não maiores do que 48 horas entre atividades) ou por 30 minutos, cinco vezes por semana. Exercícios com peso, de equilíbrio (para prevenção de quedas) e de alongamento devem também ser incentivados e particularizados em combinação com as atividades aeróbicas.

Dados do *Diabetes Prevention Program* e do *Diabetes Prevention Program Outcomes Study* (DPP)³² demonstraram que a mudança do estilo de vida, orientada dessa maneira, é capaz de causar redução de 5% do peso que resultou na redução da incidência de DM2 em 58% em 3 anos, 25% após 22 anos e redução de 39% na incidência de desfechos cardiovasculares para aqueles que não desenvolveram DM2 nesse longo período de tempo. O estudo ainda demonstrou que se beneficiam com metformina e com a mudança de estilo de vida os pacientes com obesidade grau 2 ou mais (IMC > 35 kg/m²), com história de diabetes gestacional, podendo ser uma alternativa nesses pacientes, não havendo uniformidade na recomendação do seu uso. Diferentemente da mudança de estilo de vida ou naqueles já com o diagnóstico de DM2, a metformina não é eficaz naqueles com pré-diabete e idade ≥ 60 anos para prevenção de DM.

Adolescentes:

Primeiramente, é importante que o profissional de saúde atente ao diagnóstico correto de pacientes jovens com DM. O diagnóstico de DM2 deve ser suspeito, sobretudo em crianças e adolescentes obesos, muitas vezes sem queixas clínicas, com história familiar positiva para a doença e apresentando hiperglicemia em exame de rotina. Pode ajudar também na diferenciação daqueles com DM1 o fato de que esses últimos se apresentam mais comumente com sintomas clássicos, como poliúria, polidipsia, polifagia, desidratação e perda de peso, especialmente aqueles pacientes sem excesso de peso. O diabetes tipo MODY (*Maturity-Onset*

Diabete of the Young) possui como manifestação mais comum a hiperglicemia leve e assintomática, e já está se manifestando em crianças ou adolescentes não obesos com história familiar de diabetes em 50% da linhagem em cada geração (padrão de herança autossômica dominante), especialmente quando se identificam duas ou três gerações com o problema. Mais detalhes sobre diagnóstico de pacientes com DM1 e outras formas de DM podem ser encontrados no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes melito tipo 1³³. Adolescentes com dúvida diagnóstica devem ser encaminhados ao especialista.

Em pacientes com DM2, o tratamento deve priorizar a mudança do estilo de vida, com o objetivo de promover redução e controle de peso. Em relação ao tratamento medicamentoso, a metformina é segura e efetiva como primeira opção de tratamento desses pacientes. Caso não seja suficiente como monoterapia em longo prazo, sugere-se a adição de sulfonilureias e/ou insulino terapia ao tratamento.

Orientações em relação à aplicação de insulina

A via de administração usual das insulinas é a subcutânea (SC). Atualmente, a administração de insulina no SUS pode ser feita através do uso de seringas e canetas. A equipe de saúde responsável pelo cuidado da pessoa com diabetes deve fornecer informações quanto ao armazenamento, transporte e preparo da insulina e também deve conhecer as técnicas de aplicação e ensiná-las aos pacientes e cuidadores, fazendo, periodicamente, a revisão desses assuntos para garantir uma boa técnica na administração e, por conseguinte, a efetividade do tratamento.

A aplicação SC pode ser realizada nos braços, no abdômen, nas coxas e nádegas (**APÊNDICE 1**). A velocidade de absorção varia conforme o local de aplicação, sendo mais rápida no abdômen, intermediária nos braços e mais lenta nas coxas e nádegas. Há variações da cinética da insulina se injetada em segmentos envolvidos na prática de atividades e/ou de exercícios, como nos membros superiores e inferiores^{30,34}.

É necessário lavar as mãos com água e sabão antes da preparação da insulina, mas não é necessário limpar o local de aplicação com álcool. Para garantir a dosagem correta de insulina, devem-se homogeneizar as suspensões de insulina (NPH ou associações) antes do uso, rolando gentilmente o frasco de insulina entre as mãos antes de aspirar seu conteúdo. Em caso de combinação de dois tipos de insulina, deve-se aspirar antes a insulina de ação curta (regular)

para que o frasco não receba protamina (presente na insulina NPH) e altere sua velocidade de absorção (**APÊNDICE 2**).

Antes da aplicação, o local da injeção deve ser inspecionado para garantir que se encontre livre de lipodistrofia, edema, inflamação e infecções. É importante realizar rotação do local de aplicação sistematicamente, de modo a manter uma distância mínima de 1,5 cm entre cada injeção, para evitar desenvolvimento de lipodistrofia e o descontrole glicêmico. O esquema de administração deve ser planejado de modo que previna reaplicação no mesmo local em menos de 15 a 20 dias, para prevenção da ocorrência de lipodistrofia¹⁶. Para a aplicação da insulina, é necessário pinçar levemente o local de aplicação entre dois dedos e introduzir a agulha completamente, em ângulo de 90 graus. Entretanto, em crianças ou indivíduos muito magros, essa técnica pode resultar em aplicação intramuscular, com absorção mais rápida da insulina; nesses casos podem-se utilizar agulhas mais curtas ou ângulo de 45 graus. Após a aplicação, deve-se esperar cinco segundos antes de retirar a agulha do subcutâneo para garantir injeção de toda a dose de insulina e não é necessário puxar o êmbolo para verificar a presença de sangue (**APÊNDICE 3**).

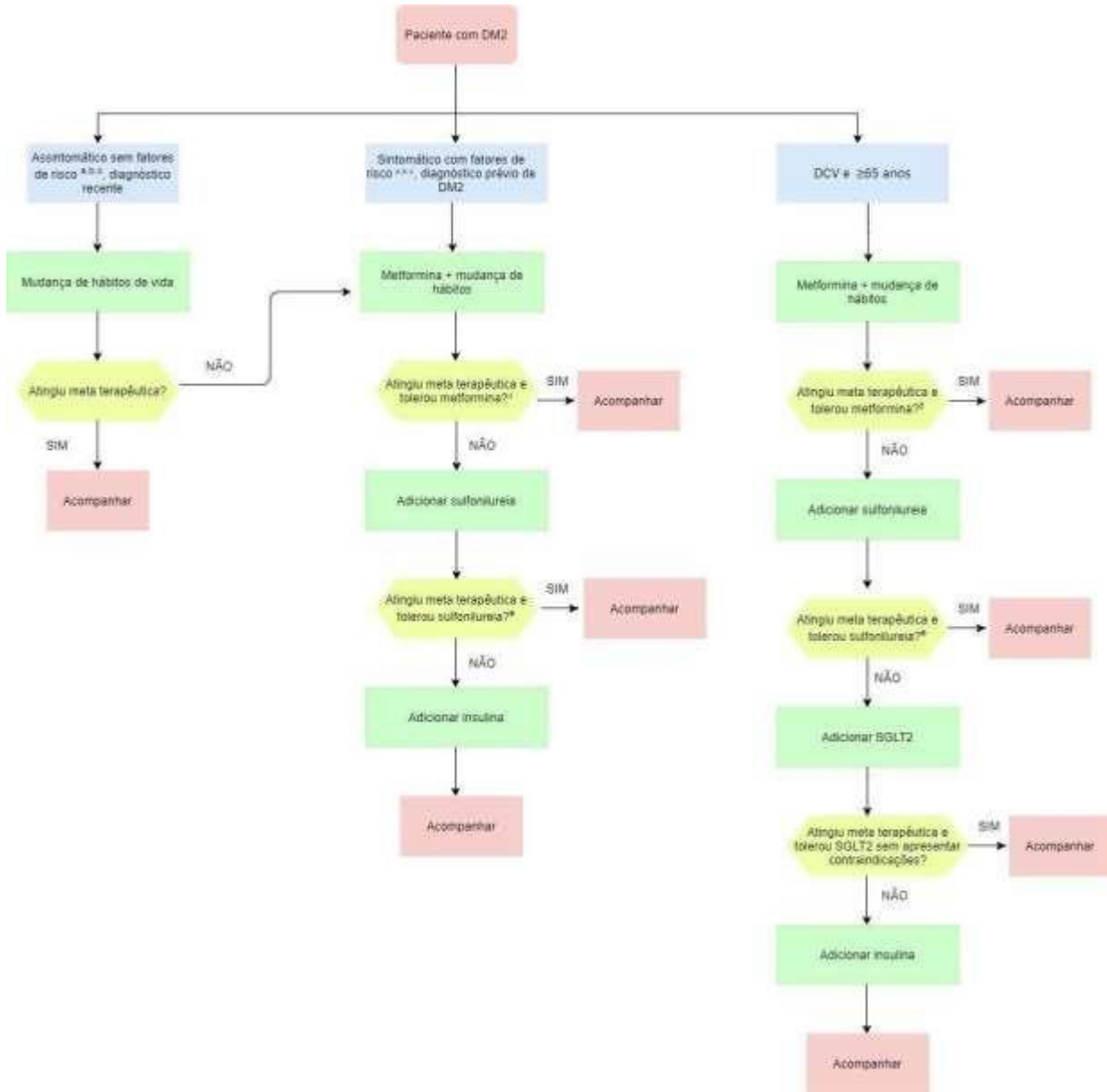
O reuso de seringas e agulhas de insulina por um número limitado de vezes pode ser considerado, devendo ser substituída quando o paciente notar aumento na sensação de dor, o que se estima que aconteça em até oito utilizações, podendo existir variabilidade entre os pacientes devido à espessura da pele e à obesidade. A substituição também deve ser realizada quando for observado perda da escala de graduação da seringa.

Outra alternativa para administração de insulina é a caneta para injeção. Essa tecnologia, quando disponível, fornece melhor comodidade na aplicação, facilidade de transporte e manuseio quando comparada às seringas, tendendo a reduzir o uso de frascos e seringas e, consequentemente, alterando os valores do custo do tratamento³⁴. Assim, seu uso pode ter benefício maior em idosos, analfabetos e semianalfabetos, com dificuldade visual e com tremores essenciais. Considerando a diversidade de canetas disponíveis no mercado, que podem se diferenciar pela marca, graduação e dose máxima por aplicação, o paciente deve utilizar a técnica de aplicação disponibilizada pelo fabricante. Mais orientações sobre a aplicação, o armazenamento e o transporte de insulina podem ser obtidas no Caderno de Atenção Básica nº 36 do Ministério da Saúde¹⁶.

Há outras classes de antidiabéticos como inibidores de alfa-glicosidase (acarbose), inibidores de DPP4, agonistas do GLP-1, meglitinidas, tiazolidinedionas e análogos de insulinas de longa e curta duração. Esses medicamentos não estão incorporados no SUS por não serem custo-

efetivos frente aos medicamentos disponíveis. Os objetivos terapêuticos podem ser atingidos com os fármacos disponíveis atualmente, associados a medidas terapêuticas não farmacológicas efetivas.

Figura 3 - Fluxograma de tratamento para pacientes com DM2



^a Fatores de risco: sobrepeso (IMC ≥ 25 kg/m²*), sedentarismo, familiar em primeiro grau com DM, mulheres com gestação prévia com feto com ≥ 4 kg ou com diagnóstico de DM gestacional, hipertensão arterial sistêmica ($\geq 140/90$ mmHg ou uso de anti-hipertensivo), colesterol HDL ≤ 35 mg/dL e/ou triglicérides ≥ 250 mg/dL, mulheres com síndrome dos ovários policísticos, outras condições clínicas associadas a resistência insulínica, história de doença cardiovascular. ^b DCV: Como doença cardiovascular estabelecida, entende-se: infarto agudo do miocárdio prévio, cirurgia de revascularização do miocárdio prévia, angioplastia prévia das coronárias, angina estável ou instável, acidente vascular cerebral isquêmico prévio, ataque isquêmico transitório prévio e insuficiência cardíaca com fração de ejeção abaixo de 40%. ^c Caso paciente possua glicemia > 300 mg/dL, iniciar insulina. ^d Caso paciente não seja tolerante, substituir metformina por sulfonilureia. ^e Caso paciente não seja tolerante, substituir sulfonilureia por insulina. Metas terapêuticas: HbA1c $< 7,5\%$; pacientes com HbA1c $> 10\%$ ou glicemia jejum ≥ 300 , sintomas de hiperglicemia aguda (poliúria, polidipsia, perda ponderal) ou na presença de intercorrências médicas e internações hospitalares devem iniciar insulinoterapia.

6.4. Fármacos e esquema de administração

- Cloridrato de metformina 500 mg e 850 mg comprimido;
- glibenclamida 5mg comprimido;
- glicazida 30 mg e 60 mg comprimido;
- insulina NPH 100 U/mL suspensão injetável;
- insulina regular 100 U/mL solução injetável;
- dapagliflozina 10 mg comprimido;

Na **Tabela 5** e na **Tabela 6** estão os medicamentos disponíveis no SUS e os esquemas de administração utilizados no tratamento do DM2.

Tabela 5. Descrição dos medicamentos disponíveis no SUS

Classe	Droga	Via de administração	de	Posologia
Biguanidas	Cloridrato de Metformina	Oral		500 a 850 mg, 1 a 3x/dia
Sulfonilureias	Glibenclamida	Oral		2,5 mg a 20 mg/dia
	Gliclazida		30 a 120 mg/dia	
Insulinas	NPH	Subcutânea		Conforme sugerido na insulinação na Figura 2
	Regular			
SGLT2i	Dapagliflozina	Oral		10 mg, 1x/dia

Fonte: Elaboração própria

Contraindicações de uso dos medicamentos no tratamento do DM2

Metformina: gravidez; insuficiência renal com TFG <30 ml/min/1,73 m², hepática descompensada, cardíaca ou pulmonar, e acidose grave; pré e pós-operatório e em pacientes submetidos a exame de imagem com contraste.

Sulfonilureias (glibenclamida, glicazida): gravidez, insuficiência renal ou hepática.

Insulina NPH e regular: não há contraindicações absolutas. Atentar para hipoglicemias. Reações alérgicas são raras, usualmente cutâneas e passíveis de manejo com dessensibilização ou troca de apresentação.

SGLT2i (dapagliflozina): gravidez e período de lactação; não deve ser usado em pacientes com disfunção renal moderada a grave (com TFG estimada persistentemente inferior a 45 mL/min/1,73 m²).

7. MONITORAMENTO

Idealmente, o tratamento do paciente com DM2 deve ser multidisciplinar, incluindo promoção da saúde, controle de comorbidades e imunizações. Na maioria dos casos, a apresentação clínica não é grave, sendo o acompanhamento preferencialmente ambulatorial, no âmbito da Atenção Primária à Saúde (APS). O médico da atenção básica precisará identificar os fatores de risco para a doença e para suas complicações, avaliar as condições de saúde associadas e orientar quanto à prevenção e ao manejo de complicações crônicas. A consulta médica inicial deverá incluir quatro aspectos fundamentais: história do paciente, exame físico, avaliação laboratorial e estratificação do risco cardiovascular¹⁶.

Pacientes com DM2 com dificuldade para o autocuidado precisam de maior suporte até que consigam ampliar seus conhecimentos e habilidades sobre a doença. O apoio e educação do paciente poderá ser da equipe de saúde ou de outros personagens como familiares, amigos e outras pessoas com DM. A participação do paciente e seu envolvimento constante e harmonioso com a equipe de saúde é fundamental para que as recomendações sejam seguidas e o tratamento, seja efetivo. A fim de promover ações integradas de educação em saúde, minimizar os efeitos adversos do tratamento e garantir a adesão do paciente às medidas terapêuticas, o automonitoramento da glicemia capilar (AMGC) nos pacientes que utilizam insulina é uma ferramenta importante. Não existem evidências científicas suficientes de que o automonitoramento rotineiro da glicemia capilar nos pacientes com DM2 em terapia com hipoglicemiantes orais seja custo-efetivo para o melhor controle da glicemia. Nesses casos, a glicemia capilar pode ser realizada na própria unidade de saúde por ocasião das visitas regulares de avaliação definidas pela equipe, conforme protocolo instituído. Esse tipo de monitoramento deve ser oferecido de forma continuada para os pacientes selecionados, de acordo com as circunstâncias pessoais e o quadro clínico. Para pacientes com DM2, a frequência do AMGC deve ser determinada individualmente, dependendo da situação clínica, do plano terapêutico, do esquema de utilização da insulina, do grau de informação e compromisso do paciente para o autocuidado e da sua capacidade de modificar sua medicação a partir das informações obtidas³⁵.

Quanto aos exames complementares, deve-se monitorar glicemia em jejum, HbA1c, perfil lipídico, creatinina sérica, proteinúria e fundoscopia (**Tabela 6**). A avaliação da proteinúria pode ser realizada com albuminúria isolada, albuminúria dividida por creatininúria ou proteinúria dividida por creatininúria; todos os exames podem ser realizados em amostra de urina isolada,

desde que se confirmem valores alterados. Também devem ser solicitados exames para avaliação de cardiopatia isquêmica, conforme suspeita clínica na avaliação do paciente¹⁶.

Tabela 6. Periodicidade de exames complementares realizados no acompanhamento de pessoas com DM2.

Avaliações e exames	Avaliações e exames
Glicemia em jejum, HbA1c	Ao menos 2 vezes ao ano
Colesterol total, triglicerídeos, HDL colesterol, LDL colesterol, creatinina sérica, albuminúria e creatininúria	No diagnóstico e anual ou a critério clínico
Fundoscopia	Anualmente a partir do diagnóstico
Avaliação dos pés com monofilamento	No diagnóstico e anual. Se exame alterado, conforme critérios clínicos.
Dosagem de vitamina B12	Quando possível, deve ser realizada anualmente a partir do diagnóstico

HbA1c: hemoglobina glicada; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade.

Fonte: Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro³⁶.

Por fim, o suporte de médico endocrinologista, seja por meio de interconsulta, seja por teleconsultoria, é benéfico, especialmente em casos mais graves, dificuldade em atingir metas terapêuticas, necessidade de insulina ou de ajuste de medicação (**Tabela 7**)³⁷.

Tabela 7. Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento para endocrinologia e conteúdo descritivo mínimo para encaminhamento

Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento
<ul style="list-style-type: none"> • Paciente em uso de insulina em dose otimizada (mais de uma unidade por quilograma de peso); ou • insuficiência renal crônica (<i>taxa de filtração glomerular <60 ml/min/1.73 m²</i>); ou • adolescentes e adultos jovens com dúvida diagnóstica de DM2.
Conteúdo descritivo mínimo que o encaminhamento deve ter:
<ul style="list-style-type: none"> • resultado de exame de hemoglobina glicada, com data; • resultado de exame de creatinina sérica, com data; • insulina em uso (sim ou não), com dose e posologia; • outras medicações em uso, com dose e posologia; • peso do paciente em quilogramas (kg); e • número da teleconsultoria, caso discutido com Telessaúde.

Fonte: Adaptado de Protocolos de Encaminhamento da Atenção Básica para a Atenção Especializada, Ministério da Saúde, 2015³⁷. Observação: o médico da APS pode encaminhar, em casos de presença de complicações, como alteração em exame de fundoscopia, amostra urinária com albuminúria ou diminuição da sensibilidade nos pés.

8. GESTÃO E CONTROLE

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes deste PCDT, a duração e o monitoramento do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

O sistema de assistência à saúde por meio dos gestores deve garantir a implementação de estrutura que permita identificação de pacientes com DM2 em tempo ideal, e a capacitação de profissionais da equipe multidisciplinar para complementar estratégias de manejo do DM2 (medicamentosas e não-medicamentosas). A implementação da assistência deverá ocorrer de acordo com as necessidades e o grau de risco da pessoa e da sua capacidade de adesão e motivação para o autocuidado, a cada consulta. No **Quadro 2**, são sumarizadas as principais recomendações para o gestor.

Quadro 2. Recomendações para o gestor em saúde para cobertura do DM2

I – Tratamento agentes antidiabéticos		
Recomendações para cobertura	Considerações	Tecnologias disponíveis no SUS
<p>Recomendação 1: Disponibilizar para o tratamento de pacientes com DM2: metformina, sulfonilureia, insulinas (regular e NPH) e SGLT2i (dapagliflozina).</p>	<ul style="list-style-type: none"> O tratamento inicial com metformina é o mais indicado para pacientes com DM2. Adicionalmente, a oferta de metformina de liberação lenta (disponível no Programa Farmácia Popular do Brasil) pode ser considerada para pacientes com intolerância gastrointestinal à metformina de liberação imediata, evitando a necessidade do uso de medicamentos de segunda linha terapêutica nesses pacientes. Aos pacientes com necessidade de intensificação da terapia, devem ser oferecidos sulfonilureias e insulinas. O SGLT2 possui potencial de redução em desfechos macrovasculares (cardíacos e renais), sendo indicada para pacientes com idade superior ou igual a 65 anos e doença cardiovascular concomitante, devendo ser oferecido como terapia de segunda intensificação para esses pacientes. 	<p>Metformina 500 mg – 850 mg*</p> <p>Sulfonilureias: - Gliclazida 30mg e 60mg - Glibenclamida 5 mg</p> <p>Insulina: NPH 100UI/mL e - regular 100UI/mL</p> <p>SGLT2i: Dapagliflozina Portaria Nº 16, de 29 de abril de 2020³⁸.</p>
II – Reutilização de agulhas e seringas para aplicação de insulinas		
Recomendações para cobertura	Considerações	
<p>Recomendação 2: Os gestores de saúde devem disponibilizar agulhas e seringas para aplicação de insulina conforme pactuação regional. A quantidade a ser disponibilizada poderá levar em conta a reutilização de insumos na ordem de até 8 vezes. As canetas para aplicação de insulina NPH e Regular são disponibilizadas conforme pactuação em grupos prioritários definidos pelo Ministério da Saúde.</p>	<ul style="list-style-type: none"> É preferível a aquisição de agulhas com menor diâmetro (0,2 a 0,3mm) e mais curtas (< 8 mm). A reutilização pode ser contabilizada nos cálculos do número de agulhas necessárias por pacientes. O número de vezes a ser reutilizada pode variar de paciente para paciente de acordo com características clínicas, devendo ser levado em consideração pela equipe assistente. A recomendação também é aplicável a agulhas utilizadas em canetas para injeção de insulina. O uso de canetas para injeção de insulina tem sido relacionado à melhor comodidade na aplicação, facilidade de transporte, armazenamento e manuseio e maior assertividade no ajuste da dosagem das unidades internacionais (UI), quando comparado ao uso de seringas. 	<p>Recomendação de incorporação no SUS conforme Portaria SCTIE-MS nº 11 publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 50, de 14 de março de 2017³⁹:</p> <p>- Caneta para injeção de insulina</p>
III – Promoção de mudanças de estilo de vida		
Recomendações para cobertura	Considerações	
<p>Recomendação 3: Devem-se considerar estratégias para promover o cuidado coordenado e multidisciplinar.</p>	<ul style="list-style-type: none"> No âmbito populacional, podem ser ofertados programas para promoção de autocuidado, redução de peso, exercício físico, como os Núcleos de Apoio à Saúde da Família, Academia da Saúde e grupos de pacientes, além de consultas multidisciplinares com profissionais como nutricionistas e enfermeiros. Apesar de desejável, sua implementação é opcional, devendo ser levado em consideração para o processo decisório fatores como custos e prioridades em saúde pública. 	

* Apesar da Metformina XR está disponível no Programa Farmácia Popular. O medicamento, quando disponível, pode ser uma alternativa em uma parcela de pacientes, porém não é um item obrigatório da Rename.

O encaminhamento ao serviço especializado deve ser realizada diante de: (a) difícil controle glicêmico utilizando mais de 1 U/kg/dia de insulina; (b) casos que requerem esquemas mais complexos, como aqueles com doses fracionadas e com misturas de insulina (duas a quatro injeções ao dia); (c) paciente com insuficiência renal crônica, apresentando TFG ≤ 30 ml/min/1,73m². Nesses casos, deve-se suspender metformina e manter insulino terapia exclusiva até a consulta com endocrinologista⁴⁰. É importante lembrar que a principal causa de descompensação da DM é a má adesão ao tratamento, situação na qual a atenção primária em saúde tem mais instrumentos para ajudar o paciente. Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

9. REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Diabetes. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018*. São Paulo, 2017.
2. Baena-Diez JM, Penafiel J, Subirana I, et al. Risk of Cause-Specific Death in Individuals With Diabetes: A Competing Risks Analysis. *Diabetes Care*. 2016;39(11):1987-1995.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 2019. 9th. Disponível em <https://www.diabetesatlas.org>.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2017: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2017. In: Saúde SdVeSDdVdDeAnTePd, ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
5. Schmidt MI, Hoffmann JF, de Fatima Sander Diniz M, et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia - The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetol Metab Syndr*. 2014; 6:123.
6. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011;377(9781):1949-1961.
7. Brasil. Ministério da Saúde. *Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas*. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
8. GRADE. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation [acesso em maio 2017]. Disponível em: <http://gradeworkinggroup.org/#>.
9. Schunemann HJ, Wiercioch W, Etzendorf I, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. *CMAJ*. 2014; 186(3):E123-142.
10. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. 2015. Disponível em: gradepro.org.
11. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1: S62-69.
12. Duncan BBea. *Medicina Ambulatorial, Condutas de Atenção Primária Baseadas em Evidências*. 4 ed. Porto Alegre: Artmed; 2013.
13. Sociedade Brasileira de Diabetes. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020*. 2019. Disponível em: www.diabetes.org.br.
14. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020; 43(Supplement 1):S1.

15. Souza CF, Gross JL, Gerchman F, Leitao CB. Prediabetes: diagnosis, evaluation of chronic complications, and treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012;56(5):275-284.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Cadernos de Atenção Básica: Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus In: Básica. SdAàSDdA, ed. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica; 2013:160.
17. Governo do Estado de Santa Catarina. Gerência de Atenção Básica/Atenção Primária à Saúde. Núcleo Condições Crônicas. Linha de Cuidado à Pessoa com Diabetes Mellitus. 2018:1-52.
18. Association AD. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care.* 2014; 37 Suppl 1:S14-80.
19. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011; 305(17):1790-1799.
20. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2013;36 Suppl 1:S67-74.
21. American Diabetes A. 5. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Suppl 1):S46-S60.
22. Colagiuri S, Cull CA, Holman RR, Group U. Are lower fasting plasma glucose levels at diagnosis of type 2 diabetes associated with improved outcomes?: U.K. prospective diabetes study 61. *Diabetes Care.* 2002; 25(8):1410-1417.
23. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2010;375(9713):481-489.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010. In: Secretaria de Ciência TeIEdDAFeE, ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010:1135.
25. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005; 353(25):2643-2653.
26. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA.* 2010;303(14):1410-1418.
27. AstraZeneca. Bula Forxiga - Dapagliflozina. Disponível em: https://www.astrazeneca.com.br/content/dam/az-br/Medicine/medicine-pdf/Forxiga_Bula_Paciente_FRX015.pdf.
28. Lamounier RN, Geloneze B, Leite SO. Hypoglycemia incidence and awareness among insulin-treated patients with diabetes: the HAT study in Brazil. *Diabetol Metab Syndr.* 2018;10:83

29. Gusso G.; Lopes JMCO. *Tratado de medicina de família e comunidade: princípios, formação e prática*. Vol 1. Porto Alegre: Artmed; 2012.
30. Centro de telessaúde. Hospital das Clínicas. Universidade Federal de Minas Gerais. Júnia Xavier Maia. Uso de Insulina no Diabetes Tipo 2. Disponível em: www.telessaude.hc.ufmg.br.
31. American Diabetes A. 13. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S137-S143.
32. Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, et al. The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: the Diabetes Prevention Program outcomes study 10-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1646-1653.
33. Saúde BMD. Portaria conjunta Nº 17, de 12 de novembro de 2019 aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 1. Brasília: 2019.
34. American Diabetes A. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S64-S74.
35. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 11, de 13 de março de 2017. Torna pública a decisão de incorporar caneta para injeção de insulina humana NPH e insulina humana regular no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Diário Oficial União (DOU)2017.
36. (SMS-RJ) SMdS. Guia de Referência Rápida: Diabetes Mellitus (versão profissional) adaptado de NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, NHS- Reino Unido). In: (S/SUBPAV/SAP) SdAP, ed. Rio de Janeiro: SMSDC; 2013. Disponível em: <http://www.rio.rj.gov.br/dlstatic/10112/4446958/4111923/GuiaDM.pdf>.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Endocrinologia e nefrologia / Ministério da Saúde – (Protocolos de encaminhamento da atenção básica para a atenção especializada). In: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, ed. Vol v.1. Brasília/DF: Ministério da Saúde; 2015.
38. Brasil MdS. Portaria Nº 16, de 29 de abril de 2020. Torna pública a decisão de incorporar a dapagliflozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 e de não incorporar a empagliflozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.; 2020.
39. Brasil MdS. Portaria Nº 11, de 13 de março de 2017. Torna pública a decisão de incorporar caneta para injeção de insulina humana NPHe insulina humana regular no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.: Brasília; 2017.
40. TelessaúdeRS. Protocolo Diabetes mellitus. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/telessauders/regulasus/>.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Cloridrato de metformina, glibenclamida, glicazida, insulina NPH, insulina regular,
Dapagliflozina

Eu, _____ (nome do[a] paciente), declaro ter sido informado (a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **cloridrato de metformina, glibenclamida, glicazida, insulina NPH, insulina regular e dapagliflozina**, indicados para o tratamento da diabetes melito tipo 2.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo (a) médico (a) _____ (nome do médico que prescreve). Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos pelos eventuais efeitos indesejáveis.

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o (s) medicamento (s) que passo a receber pode (m) trazer os seguintes benefícios:

- prevenção das complicações da doença;
- controle da atividade da doença;
- melhora da capacidade de realizar atividades funcionais; e
- melhora da qualidade de vida.

Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- Efeitos adversos do cloridrato de metformina: gravidez; insuficiência renal com TFG <30ml/min/1,73m², hepática descompensada, cardíaca ou pulmonar, e acidose grave; pré e pós-operatório e em pacientes submetidos a exame de imagem com contraste.
- Efeitos adversos da glibenclamida e glicazida: gravidez; insuficiência renal ou hepática.
- Efeitos adversos da insulina NPH e regular: não há contraindicações absolutas. Atentar para hipoglicemias. Reações alérgicas são raras, usualmente cutâneas e passíveis de manejo com dessensibilização ou troca de apresentação.
- Efeitos adversos da dapagliflozina: gravidez e período de lactação; não deve ser usado em pacientes com disfunção renal moderada a grave (com TFG estimada persistentemente inferior a 45 mL/min/1,73 m²).

Ressalta-se que o risco de ocorrência de efeitos adversos aos medicamentos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este (s) medicamento (s) somente pode (m) ser utilizado (s) por mim, comprometendo-me a devolvê-lo (s) caso não queira ou não possa utilizá-lo (s) ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido (a), inclusive em caso de desistir da usar o(s) medicamento(s).

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

Meu tratamento constará de um ou mais dos seguintes medicamentos:

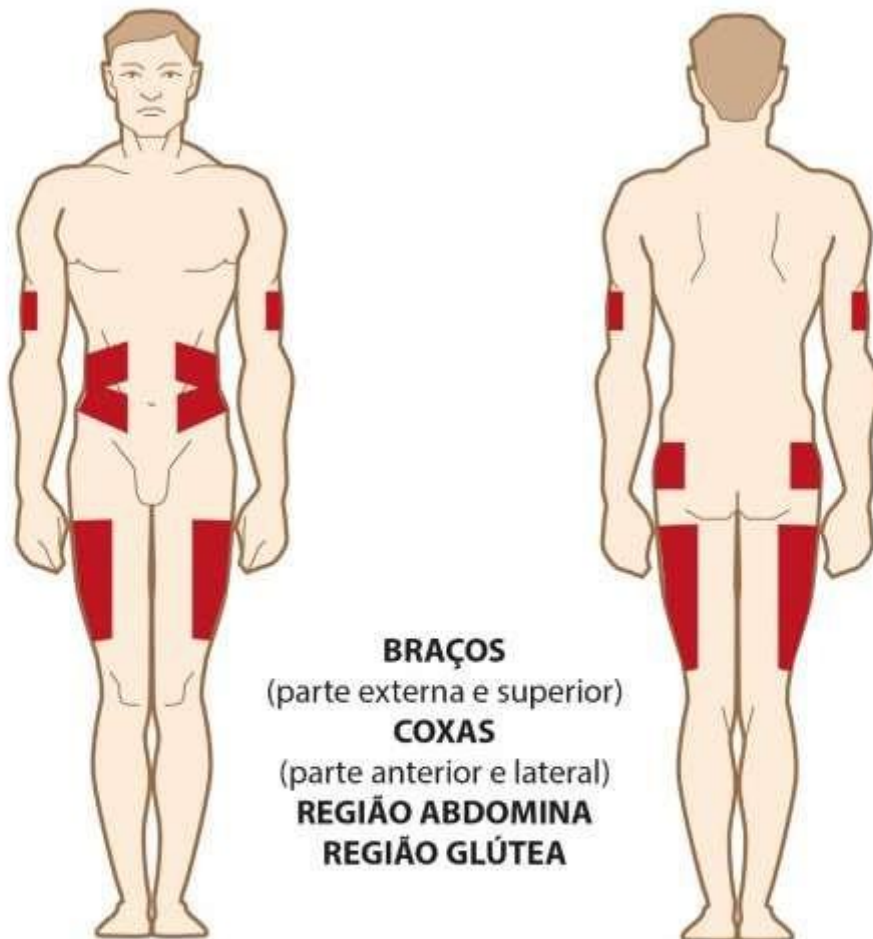
- () cloridrato de metformina
- () glibenclamida
- () gliclazida
- () insulina NPH
- () insulina regular
- () dapagliflozina

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

APÊNDICE 1 - LOCAIS PARA A APLICAÇÃO DA INSULINA

LOCAIS PARA APLICAÇÃO DE INSULINA

(Embaixo da pele, ou seja, no tecido subcutâneo)



Você deve fazer o rodízio na aplicação diária de insulina para evitar complicações tais como hipertrofia ou atrofia no local.

Evite aplicar a insulina perto das juntas, na área da virilha, no umbigo e na linha média do abdômem

Fonte: Adaptado de Caderno de Atenção Básica nº 36 do Ministério da Saúde.


APÊNDICE 2 - COMO PREPARAR A INSULINA

COMO PREPARAR A INSULINA

1


SERINGA DE 1cc
CADA SUBDIVISÃO = 2 UNIDADES

Protetor de agulha Êmbolo




SERINGA DE 0,5 cc
CADA SUBDIVISÃO = 1 UNIDADES

Protetor de agulha Cânula Bisel Corpo da seringa Protetor de êmbolo



2


Lavar as bem as mãos com água e sabão



3

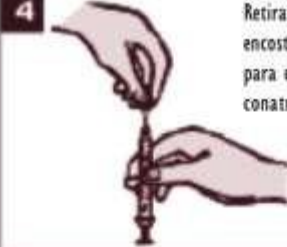
Limpar a tampa do frasco usando algodão com álcool.

Rolar o frasco entre as mãos para misturar a insulina. Não agitar o frasco.




4

Retirar o protetor e evitar encostar os dedos na agulha para que não ocorra contaminação.




5

Puxar o êmbolo da seringa até a marca da quantidade de insulina que você usa.



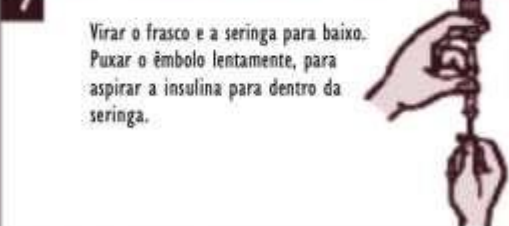
6

Injetar o ar de dentro da insulina, isto permite que a insulina seja facilmente retirada do frasco.




7

Virar o frasco e a seringa para baixo. Puxar o êmbolo lentamente, para aspirar a insulina para dentro da seringa.



8

Verificar se existem bolhas de ar. Para tirá-las, bater com o dedo na parte da seringa onde elas estão ou injetar a insulina de volta para o frasco. Em seguida, retirar a dose de insulina que você vai usar.



Fonte: Caderno de Atenção Básica nº 36 do Ministério da Saúde.

Técnica de preparo e aplicação de insulina com caneta

Cada caneta tem peculiaridades quanto ao manuseio, à troca do refil, ao registro da dose e à conservação. Recomenda-se a leitura do manual de instruções do fabricante para o uso correto da caneta.

A aplicação com caneta somente deverá ser feita por profissional de saúde quando a agulha para caneta possuir dispositivo de segurança. A seguir, alguns passos que são comuns ao uso de todas as canetas.

1. Lavar e secar as mãos.
2. Reunir o material necessário: caneta e insulina, agulha, algodão e álcool 70%.
3. Homogeneizar a insulina, se suspensão.
4. Realizar desinfecção com álcool 70%, no local em que será acoplada a agulha e esperar secar.
5. Comprovar fluxo de insulina conforme orientação do fabricante.
6. Selecionar a dose de insulina necessária.
7. Realizar antisepsia com álcool 70% no local escolhido para a aplicação e esperar secar.

Observação: A recomendação para a limpeza do local de aplicação deve ser seguida para locais que não estejam limpos ou se a aplicação for realizada em um local com chances de contaminação (ex: hospitais).

8. Realizar prega subcutânea, se indicado.
9. Introduzir a agulha no subcutâneo.
10. Pressionar o botão injetor da caneta para injetar a insulina.
11. Aguardar, no mínimo, 10 segundos para retirar a agulha.
12. Retirar a agulha.
13. Soltar a prega subcutânea.

Outras instruções gerais

- As canetas recarregáveis, assim como as descartáveis, possuem cores e ou identificações diferenciadas, para prevenir o risco de troca no tipo de insulina no momento da aplicação, assim o paciente deve ser orientado sobre estes aspectos no momento da dispersão.
- Os fabricantes não recomendam guardar a caneta recarregável em geladeira, pois podem ocorrer danos no mecanismo interno e interferir no registro da dose correta.
- Quando conservada sob refrigeração, a insulina ou a caneta descartável em uso deverá ser retirada da geladeira entre 15 a 30 minutos antes da aplicação, para prevenir dor e risco de irritação no local de aplicação.
- Recomenda-se ângulo de 90º, quando o comprimento da agulha for 4 mm ou 5 mm. Caso a agulha seja de 6 mm ou 8 mm de comprimento, o ângulo poderá variar entre 90º e 45º. Para agulhas com comprimento acima de 8 mm o ângulo de aplicação deverá ser de 45º, sempre em direção podálica.

Fonte: Adaptado de SBD. <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-tipo-1/002-Diretrizes-SBD-Applicacao-Insulina-pg219.pdf>. Acesso em setembro de 2020.

APÊNDICE 3 - COMO APLICAR A INSULINA

COMO APLICAR A INSULINA

1

Escolher o local para aplicar a insulina. Limpar a pele usando algodão com álcool e deixar secar. Manter uma distância de mais ou menos 2 cm do local onde você tomou a injeção anterior, se a área do corpo for a mesma.



3

Ao iniciar a aplicação da insulina, se for encontrada a presença de sangue na seringa, seguir as seguintes orientações:

- 1) Sangue em pequena quantidade: continuar a aplicação
- 2) Sangue em grande quantidade: parar a aplicação. Jogue fora a seringa com a insulina e prepare outra dose.



2

Fazer uma prega na pele onde você vai aplicar a insulina. Pegar na seringa como se fosse um lápis. Introduzir a agulha na pele, num ângulo de 90°, soltar a prega cutânea.

Obs.: em pessoas muito magras ou crianças menores, a injeção poderá ser feita num ângulo de 45° para evitar que seja aplicada no músculo.



4

Injetar insulina, empurrando o êmbolo até o final. Retirar a seringa e fazer uma leve pressão no local, usando o algodão com álcool.



Cálculo da dose de insulina bolus a ser administrada antes do almoço

- 1) Estabelecer o fator de correção.
- 2) Determinar o objetivo glicêmico.
- 3) Determinar o limite superior da glicemia que corresponde à glicemia acima da qual deve-se utilizar bolus de correção.

Exemplo de algoritmo para paciente:

Glicemia atual (GA) = 190 mg/dL

Limite superior do objetivo glicêmico (LSOG) = 130 mg/dL

Fator de correção (FC) = 50

Bolus de correção = GA – LSOG/FC

$$\text{Bolus de correção} = 190 - 130/50 = 60/50 = 1,2 \text{ U}$$

$$\text{Dose de bolus (prandial + correção)} = 7 + 1,2 = 8,2 = 8,0 \text{ U.}$$

Para aqueles pacientes que não conseguem realizar cálculos, pode-se oferecer algoritmo de correção, como o mostrado abaixo. Deve-se reforçar com o paciente que este algoritmo define o bolus de correção, que deverá ser somado ou subtraído do bolus prandial.

< 50 = - 2U

< 70 = - 1 U

70 a 130 = 0

131 – 180 = + 1U

181 – 230 = + 2 U

231 – 280 = + 3

U 281 – 330 = + 4 U

> 330 = +5 U

Fonte: Diretriz SBEM/SBD, disponível em <https://www.diabete.org.br>

APÊNDICE 4 – METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. ESCOPO E FINALIDADE DA DIRETRIZ

O presente anexo consiste do documento de trabalho do grupo desenvolvedor do protocolo clínico e Diretriz de Tratamento (PCDT) de diabetes melito tipo 2 (DM2) contendo a descrição da metodologia, as recomendações e seus julgamentos (racional para tomada de decisão).

O presente documento de trabalho tem como objetivo embasar o texto normativo contido no PCDT, aumentar a transparência do documento, e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores, e demais potenciais interessados.

O Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) tem como público-alvo profissionais de saúde envolvidos no atendimento de pacientes com DM2, em especial médicos de família e comunidade, internistas, endocrinologistas e enfermeiros que atuam na atenção primária e especializada ambulatorial do Sistema Único de Saúde (SUS). Os indivíduos > 18 anos com diagnóstico de DM2, com ou sem complicações microvasculares ou macrovasculares são a população-alvo destas recomendações.

A elaboração desse documento foi iniciada em 2017 com a realização de uma reunião de escopo, a qual definiu as perguntas de pesquisa desse documento, painel de especialistas em 2019 e avaliação de tecnologias em saúde pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) entre 2019 e 2020.

2. EQUIPE DE ELABORAÇÃO E PARTES INTERESSADAS

O grupo desenvolvedor deste PCDT foi composto por um painel de especialistas e metodologistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DGITIS/SCTIE/MS). O projeto foi financiado pelo Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS).

O painel de especialistas incluiu médicos especialistas e generalistas, epidemiologistas, enfermeira dedicada ao manejo do diabetes, farmacêuticos, nutricionistas, e representantes do Ministério da Saúde e dos pacientes. Este grupo foi responsável pelo julgamento das evidências propostas em resposta às questões da diretriz e das suas respectivas recomendações, além de revisão e aprovação do documento final. O grupo coordenador da diretriz foi composto por metodologistas do Hospital Moinhos de Vento. Abaixo, o **QUADRO A** com os nomes e instituições do grupo desenvolvedor e coordenador da diretriz.

QUADRO A. NOMES E INSTITUIÇÕES DO GRUPO COORDENADOR E DESENVOLVEDOR DA DIRETRIZ

Grupo coordenador da diretriz (membros não-votantes)

NOME	INSTITUIÇÃO
Maicon Falavigna	Hospital Moinhos de Vento
Verônica Colpani	Hospital Moinhos de Vento
Cinara Stein	Hospital Moinhos de Vento
Celina Borges Migliavaca	Hospital Moinhos de Vento
Camila Kümmler Duarte	Hospital Moinhos de Vento
Felipe Vogt Cureau	Hospital Moinhos de Vento
Jociane Schariong	Hospital Moinhos de Vento

Grupo desenvolvedor da diretriz (membros votantes)

NOME	INSTITUIÇÃO
Adriana Costa e Forti	Centro Integrado de Diabetes e Hipertensão
Bruce Duncan	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Clariça Rodrigues Soares	Representação Comitê Gestor - Departamento de Assistência Farmacêutica - DAF/SCTIE/MS
Dimitris Rucks Varvaki Rados	Médico teleconsultor do Telessaúde-RS
Evandro Medeiros Costa	Representação Comitê Gestor - Departamento de Assistência Farmacêutica - DAF/SCTIE/MS – Comitê Gestor
Fernando Gerchman	Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Hospital Moinhos de Vento, Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Gilberto Soares Casanova	Representante de paciente da Associação de Diabetes Juvenil (ADJ)
Guilherme Rollim	Hospital Moinhos de Vento
Hermelinda Cordeiro Pedrosa	Sociedade Brasileira de Diabetes
Joíza Lins Camargo	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla	CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS
Luis Henrique Santos Canani	Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital Moinhos de Vento
Melquia da Cunha Lima	Representação Comitê Gestor - Secretaria de Atenção à Saúde (SAS)/MS – Comitê Gestor

Olívia Lucena de Medeiros	Representação Comitê Gestor - Secretaria de Atenção à Saúde (SAS)/MS – Comitê Gestor
Ricardo Martins da Rocha Meireles	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro
Rodrigo Moreira	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Faculdade de Medicina da Universidade Presidente Antônio Carlos de Juiz de Fora e da Faculdade de Medicina de Valença
Sarah Nascimento Silva	CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS
Silvana Emília Speggorin	Grupo Hospitalar Conceição

Declaração e Manejo de Conflitos de Interesse

A declaração de conflitos de interesse foi baseada nos princípios do G-I-N¹¹ e *The Institute of Medicine (IOM)*¹². Todos os membros do grupo declararam seus conflitos de interesse, utilizando a Declaração de Conflito de Interesse para diretrizes clínico-assistenciais (**QUADRO B**). Participantes que possuíssem conflito de interesse relevante associado a uma ou mais questões do documento seriam impossibilitados de participar da discussão das questões específicas, sem impedimento de participar da discussão das demais questões, incluindo votação caso não seja obtido consenso. Os principais conflitos de interesse citados pelos participantes do painel foram: recebimento de honorários por atividade prestada a instituições com interesse no escopo da diretriz (item 2), recebimento de benefícios não-monetários por instituições com interesse no escopo da diretriz (item 3) e participação em entidades cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes dessa diretriz (item 8). O resumo dos conflitos de interesse e manejo para tal estão na **QUADRO C**.

QUADRO B. QUESTIONÁRIO DE CONFLITOS DE INTERESSE DIRETRIZES CLÍNICO-ASSISTENCIAIS

QUESTÃO	RESPOSTA	
1. Nos últimos 3 anos, você ou pessoas próximas a você * possuíram vínculo empregatício, ou participação no conselho de administração, de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tivesse interesse no escopo desta diretriz?	() SIM	() NÃO
2. Nos últimos 3 anos, você ou pessoas próximas a você * tiveram alguma relação com alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tivesse interesse no escopo desta diretriz (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	() SIM	() NÃO

3. Nos últimos 3 anos, você ou pessoas próximas a você * receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo desta diretriz benefícios financeiros não monetários (como pagamento de inscrições em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.), equivalente a um valor de R\$1.000,00 ou mais?	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você * ou a instituição ao qual você está ligado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que pode ser afetado pelos resultados desta diretriz, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
5. Nos últimos 3 anos, você, pessoas próximas a você * ou a instituição ao qual você está ligado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo desta diretriz (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo - tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.), com valor superior a R\$5.000,00?	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo da diretriz poderia comprometer a sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre um determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes dessa diretriz?	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes dessa diretriz?	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
9. Você considera que as recomendações decorrentes desta diretriz podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você * ou a instituição a qual você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento nesta diretriz?	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
10.2. Caso sim para questão 10.1, você concorda em declarar ao grupo organizador da diretriz?	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
10.3. Caso sim para questão 10.2, você concorda que esta informação seja tornada pública?	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir sua capacidade imparcial de julgamento nesta diretriz?	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO

QUADRO C. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE DOS PARTICIPANTES DA DIRETRIZ

Grupo de elaboração da diretriz (membros votantes)

Participante	Conflitos de interesse declarados			Data da declaração	Decisão tomada
	Questão	Descrição	Período		
Adriana Costa e Forti	2	Palestras/consultoria		12/02/2019	Declarar e Participar
	3	Participação em congressos			
	5	Projetos de pesquisa			
	8	Sociedade Diabetes, Sociedade de Endocrinologia			
Bruce Duncan	5	Eli Lilly – verba de pesquisa	2013 -atual	07/11/2017 e 12/02/2019	Declarar e Participar
Clariça Rodrigues Soares		Nenhum			Declarar e Participar
Dimitris Rucks Varvaki Rados	1	Médico teleconsultor do Telessaúde-RS	04/2014 - Atual	07/11/2017	Declarar e participar
	8	Médico teleconsultor do Telessaúde-RS	04/2014 - Atual		
Evandro Medeiros Costa		Nenhum		12/02/2019	Declarar e Participar
Fernando Gerchman	2	Novo Nordisk – speaker	2016 – Atual	07/11/2017 e 12/02/2019	Declarar e participar
		Aegerion - Participação em reunião de experts (<i>Board Advisor</i>)	2017		
	3	Sanofi Aventis – Programa de educação nos Estados Unidos – visita ao Texas / San Antonio Diabetes Center	2017		
		Abott Farmacêutica / Equipamentos – Treinamento sobre o uso de produto Libre	2017		
	5	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – verba para realização de pesquisa	2010 – Atual		
		CNPQ – Edital Universal	2013 – Atual		
		FAPERGS – Edital Pesquisador Gaúcho	2014 – Atual		
	7	UFRGS – funcionário público (professor)	2013 – Atual		
8	SBD – Secretário regional (RS)	2015 - 2017			
Gilberto Soares Casanova	1	Presidente ADJ Diabetes Brasil (ONG)		12/02/2019	Declarar e Participar
	5	Projetos patrocinados pela indústria farmacêutica			

Guilherme Rollim	2	Honorários de palestras (Novo Nordisk, Astra Zeneca, Elli Lilly); pesquisa clínica patrocinada (Novo Nordisk, GSK, Novartis, Sonofi)	2016 - 2018	12/02/2019	Declarar e Participar
	3	Inscrições em congressos e eventos científicos (Novo Nordisk, Astra Zeneca, Sonofi)			
Hermelinda Cordeiro Pedrosa	2	Palestras/Consultorias	2015 - atual	12/02/2019	Declarar e Participar
	3	Inscrições em congressos			
	5	Discussão de projetos educativos/pesquisa			
	8	Sociedade Brasileira de Diabetes, Sociedade Brasileira de Endocrinologia			
Joíza Lins Camargo		Nenhum		07/11/2017	N/A
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla	Nenhum			07/11/2017 e 12/02/2019	N/A
Luis Henrique Santos Canani	2	Aula, palestras	2017 - 2018	07/11/2017 e 12/02/2019	Declarar e participar
	3	Pagamento de inscrição e despesas para congresso sobre DM nos Estados Unidos	2017 - 2018		
Melquia da Cunha Lima	Nenhum			12/02/2019	Declarar e Participar
Olívia Lucena de Medeiros	Nenhum			12/02/2019	Declarar e Participar
Ricardo Martins da Rocha Meireles	Nenhum			07/11/2017	N/A
Rodrigo Moreira	2	Pagamento por aulas, conferências e matérias de educação continuada; Consultor científico: Ache, Servien, Novo Nordisk, Novartis, Merck Serono, Astra Zeneca, Sonovi.	2015 -atual	12/02/2019	Declarar e Participar
	3	Patrocínio de congressos e eventos			
	5	Patrocínio de pesquisa: Boehringer Ingelheim, Sonovi			
Sarah Nascimento Silva	Nenhum			07/11/2017 e 12/02/2019	N/A
Silvana Emília Speggorin	Nenhum			07/11/2017	N/A

Grupo coordenador da diretriz (membros não votantes)

Participante	Conflitos de interesse declarados			Data da declaração	Decisão tomada
	Questão	Descrição	Período		
Maicon Falavigna	7	Sócio da HTAnalyze Economia e Gestão em Saúde, empresa presta serviços em relação a Avaliações de Tecnologias em Saúde, tanto para o setor público quanto privado. Dr. Maicon Falavigna declara que não teve envolvimento em projetos com entes privados sobre DM2 nos últimos 3 anos.	2015 -atual	07/11/2017 e 12/02/2019	Declarar e participar
	8	Membro do GRADE working group e interesse pessoal em desenvolvimento de diretrizes clínico-assistenciais.			
	9	Futuras publicações			
Verônica Colpani	3	Pessoas próximas receberam benefícios financeiros monetários	2017	07/11/2017 e 12/02/2019	Declarar e participar
	5	Pessoas próximas receberam benefícios financeiros não monetários	2014 - Atual	07/11/2017 e 12/02/2019	Declarar e participar
	9	Futuras publicações	2016-atual	07/11/2017 e 12/02/2019	Declarar e participar
Camila Kümmel Duarte	9	Futuras publicações	2017	07/11/2017	Declarar e participar
Cinara Stein	9	Futuras publicações	2016-atual	07/11/2017 e 12/02/2019	Declarar e participar
Celina Borges Migliavaca	9	Futuras publicações	2016-atual	07/11/2017 e 12/02/2019	Declarar e participar
Felipe Vogt Cureau	9	Futuras publicações	2018-2019	12/02/2019	Declarar e participar

Colaboração Externa

As instituições Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia e Associação de Diabetes Juvenil (ADJ) foram convidadas a participar do processo de elaboração e revisão do documento nas diversas fases de desenvolvimento.

Avaliação da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A versão preliminar do texto foi pautada na 78ª Reunião da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Participaram desta reunião representantes da Secretaria de Atenção Especializada em Saúde, do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), e do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE), ambos da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Foram realizadas contribuições ao texto do PCDT para melhoria da apresentação das informações e houve manifestação dessa subcomissão de pautar a apreciação do documento na Conitec, após a realização dos ajustes/correções apontadas.

3. BUSCA DA EVIDÊNCIA

Esta diretriz foi desenvolvida conforme processos preconizados pelo Manual de Desenvolvimento de Diretrizes da Organização Mundial da Saúde¹ e pela Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde². A diretriz foi fundamentada no método *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) e *GIN-McMaster Guideline Development Checklist*³.

TRATAMENTO COM USO DE HIPOGLICEMIANTES

A evidência disponível na literatura sobre o uso de hipoglicemiantes em pacientes com DM2 foi sumarizada pela realização de metanálises em rede (PROSPERO: CRD42018085874), que possibilita a comparação simultânea de diversas intervenções. Foram realizadas metanálises em redes distintas para avaliar o uso de hipoglicemiantes como monoterapia e também como terapia de intensificação.

A pergunta de pesquisa, estruturada no formato de questão PICO (*population, intervention, comparison, outcomes*) estão apresentadas na **TABELA A**.

TABELA A. PERGUNTA ESTRUTURADA DE QUESTÃO PICO

População	Pacientes adultos com DM2, com necessidade de início ou intensificação de terapia hipoglicemiante
Intervenções e comparações	Placebo, DPP4, GLP-1, inibidores de alfa-glicosidase, insulinas basais, meglitinidas, metformina, SGLT2, sulfonilureias, TZD
Desfechos	Hemoglobina glicada, mortalidade global, acidente vascular cerebral (AVC), infarto agudo do miocárdio (IAM), principais eventos adversos cardíacos (MACE), progressão de doença renal, hipoglicemia grave.
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado

Foi realizada busca sistemática nas bases de dados Medline (OVID), Cochrane CENTRAL e PubMed. A mesma estratégia de busca utilizada pela diretriz do NICE em 2012 foi repetida nessas bases de dados, limitada ao período de 2012 a abril de 2018. A estratégia de busca completa para a base Medline (OVID) é apresentada abaixo:

Estratégia de busca formulada pelo NICE sobre hipoglicemiantes orais

- 1 exp Diabetes Mellitus, Type 2/
- 2 (Type* adj3 ("2" or "II" or two*) adj3 (diabete* or diabetic*)).tw.
- 3 ((Maturit* or adult* or slow*) adj3 onset* adj3 (diabete* or diabetic*)).tw.
- 4 ((Ketosis-resistant* or stable*) adj3 (diabete* or diabetic*)).tw.
- 5 ((Non-insulin* or Non insulin* or Noninsulin*) adj3 depend* adj3 (diabete* or diabetic*)).tw.
- 6 NIDDM.tw.
- 7 or/1-6
- 8 Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors/
- 9 (Dipeptidyl* adj2 Peptidase* adj2 ("4" or "iv") adj Inhibitor*).tw.
- 10 (DPP* adj2 ("4" or "iv")).tw.
- 11 (Sitagliptin* or Januvia*).tw.
- 12 (Vildagliptin* or Galvus*).tw.
- 13 (Linagliptin* or Trajenta*).tw.
- 14 (Saxagliptin* or Onglyza*).tw.
- 15 Alogliptin*.tw.
- 16 or/8-15
- 17 Glucagon-Like Peptide 1/
- 18 (Glucagon* adj Like adj Peptide adj "1").tw.
- 19 (GLP* adj "1").tw.
- 20 (Exenatide* or Byetta* or Bydureon*).tw.)
- 21 (Liraglutide* or Victoza*).tw.
- 22 (Lixisenatide* or Lyxumia*).tw.
- 23 or/17-22
- 24 Thiazolidinediones/
- 25 (Thiazolidinedione* or Glitazone*).tw.
- 26 (Pioglitazone* or Actos*).tw.
- 27 or/24-26
- 28 exp Sulfonilurea Compounds/tu [Therapeutic Use]
- 29 (Sulfonilurea* or Sulphonylurea*).tw.

30 Tolbutamide*.tw.
 31 Glibenclamide*.tw.
 32 (Glipizide* or Minodiab*).tw.
 33 (Glimepiride* or Amaryl*).tw.
 34 (Gliclazide* or Diamicron*).tw.
 35 or/28-34
 36 Metformin/
 37 (Metformin* or Glucophage*).tw.
 38 (Competact* or Janumet* or Eucreas*).tw.
 39 Biguanides/ and 2012:2017.(sa_year).
 40 Biguanide*.tw. and 2012:2017.(sa_year).
 41 or/36-40
 42 Acarbose/
 43 (Acarbose* or Glucobay*).tw.
 44 or/42-43
 45 exp Insulins/tu [Therapeutic Use]
 46 exp Insulin/ad [Administration & Dosage]
 47 Insulin Infusion Systems/ and 2012:2017.(sa_year).
 48 (Insulin* adj3 (treat* or therap* or administrat* or dos* or human* or analogue* or biphasic* or basal* or protamine* or isophane* or inject* or pen* or deliver* or device* or system* or pump* or syringe* or needle*).tw.
 49 (Insulin* adj3 (Intermediate* or shortact* or short-act* or short act* or longact* or long-act* or long act* or ultralong* or ultra-long* or ultra long*).tw.
 50 (Actrapid* or Humulin* or Insuman* or Hypurin*).tw.
 51 (Aspart* or Novorapid*).tw.)
 52 (Glulisine* or Apidra*).tw.
 53 (Lispro* or Humalog*).tw.
 54 (Insulin* adj3 zinc* adj3 (suspension* or protamine*).tw.
 55 (Detemir* or Levemir*).tw.
 56 (Glargine* or Lantus*).tw.
 57 Degludec*.tw.
 58 (Isophane* or Insulatard* or Humulin* or Insuman* or Novomix*).tw.
 59 or/45-58
 60 Sodium-Glucose Transporter 2/
 61 (Sodium* adj3 Glucose* adj3 Transporter* adj3 "2").tw.
 62 (Sodium* adj3 Glucose* adj3 (co-transporter* or cotransporter* or co transporter*) adj3 "2").tw.
 63 SGLT*.tw.
 64 (Canagliflozin* or Dapagliflozin* or Empagliflozin*).tw.
 65 (Meglitinide* or Nateglinide* or Repaglinide*).tw.
 66 or/60-65
 67 16 or 23 or 27 or 35 or 41 or 44 or 59 or 66
 68 7 and 67
 69 Meta-Analysis.pt.
 70 Meta-Analysis as Topic/
 71 Review.pt.
 72 exp Review Literature as Topic/
 73 (metaanaly\$ or metanaly\$ or (meta adj3 analy\$)).tw.
 74 (review\$ or overview\$).ti.
 75 (systematic\$ adj5 (review\$ or overview\$)).tw.
 76 ((quantitative\$ or qualitative\$) adj5 (review\$ or overview\$)).tw.
 77 ((studies or trial\$) adj2 (review\$ or overview\$)).tw.
 78 (integrat\$ adj3 (research or review\$ or literature)).tw.
 79 (pool\$ adj2 (analy\$ or data)).tw.
 80 (handsearch\$ or (hand adj3 search\$)).tw.
 81 (manual\$ adj3 search\$).tw.

82 or/69-81
 83 animals/ not humans/
 84 82 not 83
 85 Randomized Controlled Trial.pt.
 86 Controlled Clinical Trial.pt.
 87 Clinical Trial.pt.
 88 exp Clinical Trials as Topic/
 89 Placebos/
 90 Random Allocation/
 91 Double-Blind Method/
 92 Single-Blind Method/
 93 Cross-Over Studies/
 94 ((random\$ or control\$ or clinical\$) adj3 (trial\$ or stud\$)).tw.
 95 (random\$ adj3 allocat\$).tw.
 96 placebo\$.tw.
 97 ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).tw.
 98 (crossover\$ or (cross adj over\$)).tw.
 99 or/85-98
 100 animals/ not humans/
 101 99 not 100
 102 84 or 101
 103 68 and 102

Três pares de revisores independentes conduziram a seleção de estudos e extração de dados, e dúvidas foram discutidas com um terceiro revisor. A seleção dos estudos foi conduzida em duas etapas: primeiramente, os resultados da busca foram avaliados por meio de títulos e resumos; os artigos potencialmente elegíveis foram então lidos na íntegra. Os artigos que se enquadraram nos critérios de elegibilidade foram incluídos. A **TABELA B** apresenta os critérios de elegibilidade utilizados e o **QUADRO D** apresenta os fármacos utilizados como intervenções na revisão sistemática.

TABELA B. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DO TRATAMENTO COM USO DE HIPOGLICEMIANTES

Participantes / população:
<ul style="list-style-type: none"> ● Adultos (>18 anos) ● Pacientes com DM2 (≥ 90% da população em estudo composta por pacientes com DM2)
Intervenções e comparadores:*
<ul style="list-style-type: none"> ● Análogo de GLP-1 ● Inibidores de DPP4 ● Inibidores da alfa-glicosidase ● Insulina basal ● Meglitinidas ● Metformina ● Placebo ● Inibidores do SGLT2 ● Sulfonilureias ● Tiazolidinedionas

Desfecho(s):

- Hemoglobina glicada
- Mortalidade geral
- Acidente vascular cerebral
- Infarto agudo do miocárdio
- MACE (*major adverse cardiovascular events*)
- Hipoglicemia grave
- Progressão de doença renal

Delineamento:

- Ensaios clínicos randomizados em paralelo, com tratamento e seguimento maior ou igual a 24 semanas.
- Ensaios clínicos randomizados *crossover*, com primeira fase de tratamento com tempo maior ou igual a 24 semanas.

*Medicamentos não disponíveis no SUS, ou mesmo no Brasil, foram incluídos na análise por contribuírem com evidência indireta para as intervenções de interesse na metanálise em rede. Estudos avaliando rosiglitazona não foram incluídos.

QUADRO D. CLASSE E FÁRMACOS UTILIZADOS COMO INTERVENÇÕES NA REVISÃO SISTEMÁTICA

Classe	Droga	Via de administração
Inibidores de Alfa-glicosidase	Acarbose	Oral
	Miglitol	
	Voglibose	
Inibidores de DPP4	Vildagliptina	Oral
	Linagliptina	
	Saxagliptina	
	Alogliptina	
	Gemigliptina	
	Trelagliptina	
	Tenegliptina	
	Anagliptina	
Agonista do Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)	Sitagliptina	Subcutânea
	Dulaglutida	
	Exenatida	
	Liraglutida	
	Albiglutida	
	Taspoglutida	
Meglitinidas	Lixisenatida	Oral
	Nateglinida	
Tiazolidinedionas	Repaglinida	Oral
	Lobeglitazona	
	Rivoglitazona	
	Pioglitazona	

Inibidores do cotransportador 2 de sódio e glicose (SGLT2)	Canagliflozina	Oral
	Dapagliflozina	
	Luseogliflozina	
	Tofogliflozina	
	Ipragliflozina	
	Empagliflozina	
Sulfonilureias	Clorpropamida	Oral
	Glibenclamida	
	Gliclazida	
	Glimeripida	
	Glipizide	
Biguanidas	Metformina	Oral
	Metformina de liberação prolongada	
insulina longa-duração	Detemir	Subcutânea
	Glargina 100	
	Glargina 300	
	Degludeca	
Insulina intermediária	NPH	

A extração de dados foi conduzida utilizando uma planilha previamente definida e validada pelo grupo. Antes de definir os dados como “não informado”, fontes adicionais de dados foram buscadas além da publicação principal do estudo: material suplementar, publicações adicionais do mesmo estudo e plataforma de registro de protocolos estudos (clinicaltrials.gov). Além disso, os dados extraídos e apresentados no material anexo da diretriz do NICE foram tabelados e utilizados para análise dos dados. No caso de o estudo apresentar mais de um tempo de seguimento, foi extraído o maior tempo de seguimento disponível. Para a coleta de dados, priorizou-se análises por intenção de tratar. Caso este dado não fosse fornecido nos dados contínuos foram coletados dados da análise *per protocol*. Para os dados categóricos, as taxas de eventos foram calculadas a partir dos números de indivíduos randomizados. Estudos com mais de um braço com o mesmo medicamento em diferentes doses tiveram esses braços combinados. Os desfechos MACE, progressão de doença renal e hipoglicemia grave foram considerados conforme definição dos estudos. A maior parte dos trabalhos considerou MACE como IAM, AVC e morte cardiovascular; hipoglicemia grave como evento de hipoglicemia no qual o indivíduo necessitava ajuda de terceiros; e progressão da doença renal como a redução da taxa de filtração glomerular.

Os dados foram sumarizados utilizando metanálise tradicional para a comparação direta de dois braços de tratamento e metanálise em rede para a comparação simultânea de todos os braços

de tratamento. Para o desfecho hemoglobina glicada, a medida de efeito considerada foi a diferença bruta entre as médias (Dif M); para os desfechos categóricos foi considerado o risco relativo (RR).

Em relação à metanálise tradicional, todos os pares de tratamentos que apresentaram resultados para pelo menos um dos desfechos considerados nesta revisão foram sumarizados através do modelo de efeitos aleatórios com o método de Der Simonian e Laird como estimador da variância. A medida metanalítica foi estimada utilizando o método do inverso da variância para o desfecho quantitativo e o método de Mantel Haenzel para os desfechos binários. Heterogeneidade entre os estudos foi avaliada através da estatística I^2 . Viés de publicação foi avaliado através da inspeção visual dos gráficos de funil.

Todos os desfechos que apresentaram resultados para pares de tratamento que formavam uma rede de evidências foram sumarizados através de um modelo de rede. Os modelos considerados foram baseados nos modelos propostos por Dias et al⁴. Para o desfecho contínuo foi utilizado o modelo normal com função de ligação identidade cuja medida de efeito estimada é a Diferença Bruta entre Médias. Para os desfechos binários foi utilizado o modelo binomial com função de ligação log cuja medida de efeito estimada é o risco relativo. Ao total, foram realizadas 10 metanálises em rede: 3 para monoterapia e 7 para terapia de intensificação.

Os modelos de efeito fixo e de efeitos aleatórios com homogeneidade de variâncias foram, ambos, ajustados para todas as redes. Todos os modelos ajustados seguem a abordagem Bayesiana de inferência. Prioris conjugadas não informativas foram utilizadas. Para minimizar a autocorrelação intrínseca originada pela geração das cadeias de Markov foi escolhido, para cada rede, um valor de intervalo para considerar as simulações. Este valor foi determinado com base na inspeção visual dos gráficos de autocorrelação. A convergência das cadeias foi avaliada através da inspeção visual dos gráficos de trajetórias das cadeias. O número de simulações após a convergência utilizado para inferência foi determinado de modo a garantir que o erro de Monte Carlo fosse menor que 5% do desvio padrão amostral para todos os parâmetros de cada modelo. A escolha entre o modelo de efeito fixo e o de efeitos aleatórios foi realizada com base no valor do *deviance information criterion* (DIC) de cada modelo. A avaliação de inconsistência entre evidência direta e indireta foi realizada através do método “*split node*” proposto por Dias et al⁵.

Alguns estudos utilizados nas redes de intensificação apresentaram múltiplos braços com tratamentos compostos em alguns braços. Estas composições, por vezes, formavam diferentes

pares do interesse desta revisão. Assim, alguns estudos foram separados em estudos de pares independentes. Por exemplo: em um estudo de três braços (braço 1= saxagliptina + dapagliflozina + metformina, braço 2 = saxagliptina + placebo + metformina e braço 3= dapagliflozina + placebo + metformina), podemos fazer 3 comparações. No primeiro caso, a comparação braço 1 vs braço 2 é a comparação dapagliflozina vs placebo (com saxagliptina e metformina como co-intervenções); braço 1 vs braço 3 é a comparação saxagliptina vs placebo (com dapagliflozina e metformina como co-intervenções); e braço 2 vs braço 3 é a comparação saxagliptina vs dapagliflozina (com placebo e metformina como co-intervenções). Assim, o braço 1 é considerado como dapagliflozina na comparação com braço 2 e como saxagliptina na comparação com braço 3. Nesta situação, para a metanálise de rede, o estudo foi dividido em 3 estudos independentes: dapagliflozina vs placebo, saxagliptina vs placebo e dapagliflozina vs saxagliptina. Os resultados de cada braço foram divididos por 2 visto que entraram em duas comparações. Para o desfecho contínuo, a divisão foi feita no tamanho amostral e mantida a mesma média. Para os desfechos binários foram divididos o número de pacientes e o número de eventos. Quando o tamanho amostral era ímpar, este foi considerado como número de pacientes menos 1.

Estudos com zero eventos podem causar instabilidade no ajuste das redes, principalmente quando o estudo com zero eventos é o único estudo do par. Assim, nessas situações, foram realizados ajustes conservadores. Estudos com zero eventos nos dois braços foram excluídos das análises. As análises estatísticas foram conduzidas utilizando o software R (versão 3.5.2), pacotes meta, metafor, gemtc, coda e rjags.

Os fármacos foram ranqueados conforme a probabilidade de ser a melhor opção de tratamento conforme a sumarização feita através do cálculo SUCRA (área sob a curva de classificação cumulativa - *surface under the cumulative curve*) proposto por Salanti et al⁶.

REUTILIZAÇÃO DE AGULHAS

A busca pela literatura foi realizada nas bases de dados MEDLINE (PubMed), CINAHL, Scopus e Web of Science. Dois revisores avaliaram independentemente os títulos e resumos dos artigos, e dúvidas foram discutidas com um terceiro revisor. Foram incluídos estudos avaliando a reutilização de agulhas para aplicação de insulina em pacientes com DM tipo 1 ou 2. A estratégia de busca e os critérios de inclusão estão descritos nos **QUADROS E e F**. Os desfechos avaliados foram lipohipertrofia, dor, infecção no local da injeção e variabilidade do controle glicêmico. A extração de dados foi realizada em planilha previamente definida e validada pelo grupo. Os

dados extraídos foram sumarizados e quando possíveis combinados por metanálise. As metanálises foram realizadas no software R (versão 3.4.1), com o pacote *meta*, utilizando o modelo de efeitos aleatórios e sumarizando os dados em risco relativo (RR). A heterogeneidade entre os estudos foi analisada utilizando a estatística Q e o teste I-quadrado.

QUADRO E. ESTRATÉGIA DE BUSCA SOBRE A REUTILIZAÇÃO DE AGULHAS

<ol style="list-style-type: none"> 1. "Insulin"[MeSH Terms] 2. Insulin[Title/Abstract] 3. #1 OR #2 4. "Needles"[MeSH Terms] 5. needle*[Title/Abstract] 6. "Syringes"[MeSH Terms] 7. syringe*[Title/Abstract] 8. #4 OR #5 OR #6 OR #7 9. "Equipment Reuse"[MeSH Terms] 10. reuse*[Title/Abstract] 11. reusing[Title/Abstract] 12. re?use[Title/Abstract] 13. recycling[Title/Abstract] 14. reusability[Title/Abstract] 15. "repeated use"[Title/Abstract] 16. "multiple use"[Title/Abstract] 17. "recurrent use"[Title/Abstract] 18. #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 19. #3 AND #8 AND #18

QUADRO F. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE PARA REUTILIZAÇÃO DE AGULHAS

Participantes/população <ul style="list-style-type: none"> • Adultos e crianças com diabetes melito tipo 1 ou 2
Intervenção(s), exposição (s) <ul style="list-style-type: none"> • Reutilização da agulha para aplicação de insulina
Comparador(es), controle (s) <ul style="list-style-type: none"> • Utilização única da agulha para aplicação de insulina
Desfecho (s) <ul style="list-style-type: none"> • Lipohipertrofia • Dor e desconforto • Infecção no local da injeção • Variabilidade no controle glicêmico

Valores e Preferências dos Pacientes

Para avaliar valores e preferências de pacientes com DM2, não foi realizada busca sistemática da literatura. A partir dos desfechos avaliados pela diretriz do NICE, foram selecionados aqueles

considerados de maior importância para o Brasil, conforme discussão entre grupo coordenador e Ministério da Saúde.

Avaliação da Qualidade da Evidência

Para a avaliação da qualidade da evidência foi utilizado o sistema GRADE⁷. Foram desenvolvidas tabelas de evidências para cada questão PICO, onde a comparação de cada par foi avaliada considerando os critérios: risco de viés, inconsistência entre os estudos, presença de evidência indireta, imprecisão dos resultados, viés de publicação. Para as comparações nas metanálises em rede também foram avaliados a incoerência entre a evidência direta e a indireta e intransitividade. No **QUADRO G**, há definição dos domínios utilizados na avaliação da qualidade da evidência segundo metodologia GRADE⁸.

QUADRO G. DEFINIÇÕES DOS DOMÍNIOS GRADE

Risco de viés	Limitações metodológicas referentes ao delineamento ou execução do estudo. As limitações metodológicas indicam uma maior propensão a vieses, diminuindo assim a confiança na estimativa de efeito.
Inconsistência	Diferenças nas estimativas de efeito dos estudos que avaliaram a mesma comparação. O julgamento da inconsistência é baseado na similaridade das estimativas de efeito, na sobreposição dos intervalos de confiança e em critérios estatísticos, como o I ² .
Evidência indireta	Evidência originária de participantes, intervenções ou desfechos diferentes daqueles considerados na questão de pesquisa (PICO) da revisão sistemática ou da diretriz clínica.
Imprecisão	Estimativa do efeito apresenta intervalos de confiança de 95% amplos. Considera-se impreciso um intervalo com limites que poderiam gerar recomendações divergentes se o efeito real não for a estimativa sumária.
Viés de publicação	Maior probabilidade de publicação ocorre para estudos grandes e/ou positivos. Geralmente, estudos pequenos e/ou com resultados negativos, quando publicados, estão na língua nativa dos pesquisadores, em revistas com menor visibilidade e após maior intervalo de tempo.
Estimativa direta	Estimativa de efeito originária de uma comparação de estudos cabeça-à-cabeça de interesse.
Estimativa indireta	Estimativa de efeito originária de duas ou mais comparações de estudos cabeça-à-cabeça (A vs B; A vs C) que compartilham um comparador comum (A).
Intransitividade	Diferenças nas características dos estudos (características dos pacientes, co-intervenções, intervenções, comparadores, mensuração do desfecho) que poderiam modificar o efeito do tratamento nas comparações diretas que formam a base para a estimativa indireta.
Incoerência	Diferença entre o efeito da estimativa direta e indireta.

Fonte: Adaptado de Puhan, 2014⁹ e Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde (Ministério da Saúde, 2014)¹⁰.

Desenvolvimento de Recomendações

Para cada recomendação, foram discutidas a direção do curso da ação (realizar ou não realizar a ação proposta) e a força da recomendação, definida como forte ou fraca, de acordo com o sistema GRADE (**QUADRO H**).

QUADRO H. IMPLICAÇÃO DA FORÇA DA RECOMENDAÇÃO PARA PROFISSIONAIS, PACIENTES E GESTORES EM SAÚDE

Público alvo	Forte	Fraca (condicional)
Gestores	A recomendação deve ser adotada como política de saúde na maioria das situações	É necessário debate substancial e envolvimento das partes interessadas.
Pacientes	A maioria dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada e apenas um pequeno número não aceitaria essa recomendação	Grande parte dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada; contudo considerável número não aceitaria essa recomendação.
Profissionais da saúde	A maioria dos pacientes deve receber a intervenção recomendada.	O profissional deve reconhecer que diferentes escolhas serão apropriadas para cada paciente para definir uma decisão consistente com os seus valores e preferências.

Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde (Ministério da Saúde, 2014)¹⁰.

Para elaboração das recomendações, foram considerados os riscos e os benefícios das condutas propostas, o nível de evidências para os mesmos, além de custos, uso de recursos, aceitabilidade pelos profissionais e demais barreiras para implementação. A recomendação pode ser a favor ou contra a intervenção proposta, e ainda pode ser uma recomendação forte (o grupo está bastante confiante que os benefícios superam os riscos) ou fraca (a recomendação ainda gera dúvidas quanto ao balanço entre benefício e risco). Considerações adicionais sobre as recomendações, como potenciais exceções às condutas propostas ou esclarecimentos sobre as mesmas estão documentadas ao longo do texto.

A direção e a força da recomendação, assim como sua redação, foram definidas durante a reunião presencial de elaboração das recomendações. O grupo desenvolvedor da diretriz recebeu as tabelas GRADE de cada questão PICO e após iniciaram-se as discussões e apresentação das evidências, riscos e benefícios da intervenção proposta, custos e valores e preferências dos pacientes. O coordenador da diretriz apresentou oralmente cada um dos itens

acima citados em reuniões que ocorreram em novembro de 2017 e fevereiro de 2019. Na reunião de fevereiro de 2017, foram realizadas as recomendações sobre antidiabéticos (monoterapia) e reutilização de agulhas para insulina.

Em relação à intensificação de tratamento, frente às informações apresentadas, o grupo concluiu que quatro classes de medicamentos poderiam ser recomendadas: GLP1, SGLT2, sulfonilureias e insulina NPH, contudo, solicitou subsídio por meio de estudo farmacoeconômico para definição das estratégias de intensificação do tratamento hipoglicemiante.

Foi realizado estudo de custo-utilidade, com base na adaptação de modelo de microssimulação desenvolvido pela Universidade de York, utilizando dados do UKPDS, sendo utilizados parâmetros para o modelo obtidos a partir da metanálise em rede desenvolvida e de parâmetros referentes à população brasileira. Foram comparadas as seguintes classes terapêuticas: sulfonilureias, insulina NPH, SGLT2 e agonistas de GLP1. Detalhes adicionais da metodologia podem ser consultados no relatório de recomendação nº 524 empagliflozina e dapagliflozina para o tratamento do diabetes melito tipo 2.

Em reunião no dia 12/02/2019, foram apresentados os resultados da avaliação econômica ao grupo de elaboração das recomendações do PCDT para o tratamento de DM2. Diante dos dados apresentados, o grupo decidiu por realizar o pedido de incorporação de empagliflozina e dapagliflozina, medicamentos da classe SGLT2 para tratamento de pacientes com DM2 com indicação para intensificação de terapia. A análise das evidências e dados econômicos propiciou a discussão dos grupos de pacientes que mais se beneficiariam do tratamento com esta classe farmacológica e grupos ainda não contemplados pelo tratamento farmacológico disponível até o momento. Dessa forma, foram indicados seis cenários a serem sugeridos no processo de incorporação de tecnologias atrelado ao tratamento do DM2. Os cenários estão descritos abaixo:

Cenário 1. Pacientes diabéticos acima dos 35 anos, em uso da tecnologia em avaliação como 1ª intensificação.

Cenário 2. Pacientes diabéticos com doença cardiovascular em uso da tecnologia em avaliação como 1ª intensificação.

Cenário 3. Pacientes diabéticos acima dos 65 anos e com doença cardiovascular, em uso da tecnologia em avaliação como 1ª intensificação.

Cenário 4. Pacientes diabéticos acima dos 35 anos, em uso da tecnologia em avaliação como 2ª intensificação.

Cenário 5. Pacientes diabéticos com doença cardiovascular em uso da tecnologia em avaliação como 2ª intensificação.

Cenário 6. Pacientes diabéticos acima dos 65 anos e com doença cardiovascular, em uso da tecnologia em avaliação como 2ª intensificação.

O processo de incorporação foi avaliado no dia 04 de dezembro de 2019 em reunião da CONITEC, onde o plenário decidiu pela incorporação de um medicamento da classe SGLT2 (empaglifozina e dapaglifozina) no SUS para pacientes com diabetes melito tipo 2, com idade igual ou superior a 65 anos e doença cardiovascular estabelecida (infarto agudo do miocárdio prévio, cirurgia de revascularização do miocárdio prévia, angioplastia prévia das coronárias, angina estável ou instável, acidente vascular cerebral isquêmico prévio, ataque isquêmico transitório prévio, insuficiência cardíaca com fração de ejeção abaixo de 40%).

Aspectos Econômicos

Aspectos econômicos foram considerados na elaboração desta Diretriz, sendo utilizada a obtenção do custo direto das intervenções com o tratamento farmacológico de acordo com os valores praticados pelo Ministério da Saúde (**TABELA C**) e pelas Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, análise econômica da potencial incorporação no SUS da classe de medicamentos SGLT2 para o tratamento de pessoas com DM2 e análise do impacto orçamentário, sendo realizada seis avaliações, cada qual para uma das seis diferentes propostas de incorporação.

TABELA C. PARÂMETROS DE CUSTOS DOS HIPOGLICEMIANTES AVALIADOS

Classe	Medicamento	Dose usual	Preço (R\$)	Preço anual (R\$)
Biguanidas	Metformina	850mg, 2x/dia		36,50
	Dulaglutida	1.5mg / 1x semana	73,59 (1,5mg, 0,5 mL) ^a	3.826,87
GLP-1	Exenatida	10mg / 2x dia	319,15 (250 mcg/mL, 2,4 mL) ^a	3.829,82
	Liraglutida	1,2mg / 1x dia	106,44 (6 mg/mL, 3 mL) ^a	3.831,84
	Lixisenatida	20mg / 1x dia	238,36 (0,10mh/mL, 3 mL) ^a	5.720,4

SGLT-2	Canaglifozina	100mg, 3x/dia	23,43 (100mg, 10 cps) ^a	2.527,20
	Dapaglifozina	10mg, 1x/dia	77,72 (10mg, 30 cps) ^a	932,40
	Empaglifozina	25mg, 1x/dia	96,96 (25mg, 30 cps) ^a	1.162,80
Sulfoniluréias	Clorpropamida	500mg, 1x/dia	7,97 (250mg, 30 cps) ^a	194,40
	Glibenclamida	10mg, 2x/dia	4,89 (5mg, 30 cps) ^{c,d}	28,80
	Gliclazida	60mg, 1x/dia	21,64 (30mg, 60 cps) ^c	133,20
	Glimeperida	2mg, 1x/dia	14,62 (2mg, 30 cps) ^c	176,40
	Glipizida	5mg, 1x/dia	19,02 (5mg, 15 cps) ^c	457,20
Insulina	NPH	40UI, 1x/dia	17,05 (100U/mL, 10mL) _d	245,52
	Agulhas	1 agulha / 8 aplicações	0,2735 (1 un) ^d	12,58
	Monitor	1 unidade a cada cinco anos	44,70 (1 un) ^d	8,94
		150 unidades/ano (primeiro ano)	0,4373 (1 un) ^d	65,60
		120 unidades/ano (anos posteriores)	0,4373 (1 un) ^d	52,48

Em negrito o fármaco utilizado no modelo.

a. CMED PMVG 0%, sem impostos

b. Preço proposto em avaliação da empaglifozina para incorporação no SUS

c. Preço do medicamento genérico

d. Banco de Preços em Saúde

Avaliação econômica

Para a realização da avaliação da custo-efetividade e da avaliação do impacto orçamentário foram considerados as seguintes informações:

- Intervenção:
 - Primeira intensificação: metformina + dapaglifozina
 - Segunda intensificação: metformina + glibenclamida + dapaglifozina
- Comparador:
 - Primeira intensificação: metformina + sulfonilureia
 - Segunda intensificação: metformina + sulfonilureia + insulina NPH

Avaliação econômica

A avaliação foi realizada contra os medicamentos disponíveis atualmente no SUS, além de os análogos de GLP1, medicamento não incorporado no SUS mas que também mostrou benefício em desfechos clínicos. Na **TABELA D**, foram são apresentadas as razões de custo-utilidade incremental para a dapagliflozina 10mg, frente à alternativa atual no SUS.

TABELA D. PRINCIPAIS RESULTADOS NA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE PARA OS SEIS CENÁRIOS

Cenários de incorporação		QALY incremental	Custo Incremental	RCEI (R\$/QALY)
Primeira intensificação	<i>Cenário 1. Pacientes diabéticos acima dos 35 anos</i>	0,563	R\$ 12.130,00	21.525,00
	<i>Cenário 2. Pacientes diabéticos com doença cardiovascular</i>	0,420	R\$ 11.118,00	26.511,00
	<i>Cenário 3. Pacientes diabéticos acima dos 65 anos e com doença cardiovascular</i>	0,335	R\$ 8.156,00	24.350,00
Segunda intensificação	<i>Cenário 4. Pacientes diabéticos acima dos 35 anos</i>	0,536	R\$ 8.544,93	21.538,00
	<i>Cenário 5. Pacientes diabéticos com doença cardiovascular</i>	0,637	R\$ 8.233,00	26.537,94
	<i>Cenário 6. Pacientes diabéticos acima dos 65 anos e com doença cardiovascular</i>	0,306	R\$ 5.866,00	24.385,00

Impacto orçamentário

Foi realizada estimativa do impacto orçamentário para 5 anos (entre 2019 e 2023) considerando taxa de incorporação de 40% a 90% ao longo do período, em seis diferentes cenários, considerando o custo da dapagliflozina 10 mg: de R\$ 932,40 (Forxiga® 10 mg, PMVG 0% CMED). Os resultados estão apresentados na **TABELA E**.

TABELA E. EVOLUÇÃO ESPERADA PARA O IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA UTILIZAÇÃO DE DAPAGLILOZINA PARA O TRATAMENTO DE DIABETE MELITO TIPO 2 DO SUS DURANTE O HORIZONTE TEMPORAL DO ESTUDO NOS SEIS CENÁRIOS.

Assumida taxa de incorporação no primeiro ano de 40% da população-alvo e 90% no quinto ano.

Cenários de incorporação		1º ano de adoção	Total de 5 anos
Primeira intensificação	Cenário 1. Pacientes diabéticos acima dos 35 anos	R\$ 993.159.959	R\$ 8.850.080.120
	Cenário 2. Pacientes diabéticos com doença cardiovascular	R\$ 172.723.471	R\$ 1.539.144.368



	Cenário 3. Pacientes diabéticos acima dos 65 anos e com doença cardiovascular	R\$ 82.829.540	R\$ 738.096.682
Segunda	Cenário 4. Pacientes diabéticos acima dos 35 anos	R\$ 117.215.308	R\$ 1.110.650.183
intensificação	Cenário 5. Pacientes diabéticos com doença cardiovascular	R\$ 20.385.271	R\$ 193.156.553
	Cenário 6. Pacientes diabéticos acima dos 65 anos e com doença cardiovascular	R\$ 9.775.756	R\$ 92.628.225

4. RECOMENDAÇÕES

A diretriz é composta por duas partes:

I – Tratamento do diabetes melito tipo 2 com uso de fármacos hipoglicemiantes.

II – Reutilização de agulhas para aplicação de insulina.

PARTE I – Tratamento do diabetes melito tipo 2 com uso de fármacos hipoglicemiantes

A estratégia inicial no tratamento do paciente com DM tipo 2 é a mudança do estilo de vida associada ao tratamento medicamentoso. O tratamento farmacológico hipoglicemiante inicia como monoterapia a fim de controlar o perfil glicêmico e reduzir danos micro e macrovasculares. Para pacientes que não conseguem atingir as metas glicêmicas por meio da associação de dieta, exercício e metformina, é necessário adicionar mais um hipoglicemiante, intensificando a terapia medicamentosa. A intensificação pode ser feita em uma ou mais etapas com uso de fármacos de uso oral ou injetáveis (**QUADRO I**).

Não foram realizadas recomendações sobre o uso de insulinas análogas, uma vez que as tecnologias foram recentemente avaliadas, possuindo recomendação de não incorporar no SUS¹³.

QUADRO I. FÁRMACOS DISPONÍVEIS PARA USO NO SUS

Classe	Fármacos	Dose usual	Via de Administração
SGLT2	Dapagliflozina	10mg, 1x/dia	Oral
Sulfonilureias	Glibenclamida	10mg, 2x/dia	Oral
	Gliclazida	60mg, 1x/dia	
Biguanidas	Metformina	850mg, 2x/dia	Oral
Insulinas	Regular	Conforme sugerido insulinização	Subcutânea
	NPH	Conforme sugerido insulinização	

QUESTÃO 1. QUAL TERAPIA FARMACOLÓGICA HIPOGLICEMIANTE DEVE SER USADA INICIALMENTE COMO MONOTERAPIA PARA CONTROLAR OS NÍVEIS DE GLICEMIA EM PESSOAS COM DM TIPO 2?

Recomendação 1.1: Recomendamos o uso de metformina para o tratamento inicial como monoterapia de pacientes com DM tipo 2 (nível de evidência alto, recomendação forte).

Resumo das evidências:

Foram realizadas três metanálises em rede para avaliar os efeitos das intervenções como monoterapia sobre a hemoglobina glicada, mortalidade e episódios de hipoglicemia severa em pacientes com DM tipo 2. Os artigos incluídos nas análises estão descritos no **Apêndice A** e o fluxo de seleção dos ensaios clínicos randomizados incluídos nas metanálises encontra-se no **Apêndice B**. Quando avaliada o desfecho hemoglobina glicada, comparado ao placebo, as metiglinidas apresentaram a maior redução nos valores de hemoglobina glicada (diferença média: -1,79; IC 95% -2,5 a -1,08), seguido por GLP-1 (diferença média: -0,98; IC 95% -1,2 a -0,79) e metformina (diferença média: -0,84; IC 95% -0,95 a -0,73) em comparação ao placebo. Demais comparações podem ser observadas no **Apêndice I**. Estudos foram sumarizados para avaliar o efeito da monoterapia com metformina, inibidores de DPP4, GLP-1, SGLT2, sulfonilureias TZD sobre as taxas de mortalidade. Estudos mostraram menor risco de mortalidade com o uso de metformina em relação a placebo (25 eventos a menos por 1000; RR 0,21; IC95% 0,05 a 0,72), seguido de TZD, DPP4, SGLT2 e sulfonilureias (**Apêndice J**). Para o desfecho hipoglicemia severa, estudos avaliaram o efeito da monoterapia com sulfonilureias, metformina, DPP4 ou SGLT2. Comparado às sulfonilureias, os DPP4 apresentaram o menor risco relativo para hipoglicemias severas (12 eventos a menos por 1000; RR 0,12; IC 95% 0,04 a 0,33), seguido da metformina (11 eventos a menos por 1000; RR 0,25; IC 95% 0,08 a 0,67) (**Apêndice K**).

Não foi realizada metanálise em rede para os desfechos AVC, IAM, MACE e progressão da doença renal do diabetes devida à inconsistência na rede. Entretanto, dois estudos observaram a ocorrência de AVC (5/713) nos grupos que receberam monoterapia com SGLT2^{14,15} e nenhum evento nos grupos que receberam placebo. Hong et al.¹⁶ avaliaram o uso de sulfonilureias *versus* metformina e verificou que, após 3 anos de intervenção, o número de AVC não fatais foi maior no grupo tratado com sulfonilureias (15/148 *versus* 10/156). Comparado ao placebo, as TZD parecem proteger para AVC¹⁷ e quando comparadas ao GLP-1¹⁸ ou às sulfonilureias¹⁹ não há diferença no risco. Comparações entre as intervenções com iDPP4, metformina e placebo entre si também não evidenciou diferenças nas taxas de AVC¹⁵. Para o desfecho MACE, 5 ensaios clínicos randomizados foram encontrados. Ao todo, 260 pacientes dos 1.942 indivíduos estudados apresentaram o desfecho MACE. No estudo de Hong et al.¹⁶, 43 eventos ocorreram no grupo tratado com metformina (n= 156) e 60 no grupo que recebeu sulfonilureias (n=148). Em estudo que comparou tratamento com GLP-1 ao placebo, 40 indivíduos apresentaram MACE ao longo da intervenção (n=204) comparado a 23 eventos no grupo tratado com placebo (n=105)²⁰.

Em relação ao desfecho IAM, observou-se uma pequena taxa de eventos nos 11 ECR encontrados impossibilitando a realização de metanálise em rede. As intervenções farmacológicas foram administradas em 5.927 indivíduos. Dos 904 tratados com sulfonilureias, 9 apresentaram IAM. Treze indivíduos apresentaram IAM dentre os 1.647 tratados com TZD, e de 699 tratados com metformina, 8 apresentaram IAM. No grupo tratado com placebo (n= 619) ocorreram 7 eventos. Intervenção com SGLT2, GLP-1 e DPP4 apresentaram 1 ou 0 eventos.

A partir da mesma revisão sistemática, cinco ECR avaliando a progressão da doença renal do diabetes foram encontrados. As taxas de eventos com o uso de iDPP4 foi menor quando

comparado a metformina ou placebo²¹. Em estudos que compararam o uso de metformina com SGLT2²² ou placebo^{14,23,24}, menores taxas de eventos foram observadas com a primeira intervenção.

Os resultados das comparações entre placebo e as diferentes classes de medicamentos são apresentados nas **TABELAS F a H**, e nos **Apêndices C a E**.

Considerações:

Metformina deve ser a escolha inicial de terapia farmacológica hipoglicemiante como monoterapia para controlar os níveis de glicemia no DM tipo 2. A escolha pela metformina se deu pelos benefícios em relação ao controle glicêmico, mortalidade e hipoglicemia severa. Apesar de ter apresentado o terceiro melhor desempenho em relação à redução da glicemia e segundo em relação à mortalidade, há grande experiência de uso deste medicamento no Brasil – que já está incorporado ao SUS e possui baixo custo de tratamento –, não favorecendo nenhum grupo específico de pacientes. Fatores adicionais como a melhora no controle do peso e apresentação como formulação oral, preferível pelos pacientes, aumentam a aceitabilidade.

Para auxiliar a tomada de decisão, foram elencados os possíveis riscos relacionados ao uso dos fármacos. Dentre os possíveis efeitos adversos do uso da metformina, destaca-se a deficiência de vitamina B12, porém, esta é facilmente corrigida. Mais de 10% da população com DM tipo 2 em uso de metformina apresentam intolerância gastrointestinal a este medicamento²⁵. Portanto, sulfonilureias, podem ser considerados como monoterapia no tratamento de pacientes com DM2 intolerantes à metformina. Outro aspecto a ser considerado é a contraindicação de uso de metformina por pacientes com Taxa de Filtração Glomerular (TFG) menor que 30 mL/minuto/1,73m², pacientes com insuficiência cardíaca classe IV ou insuficiência hepática avançada.

RECOMENDAÇÕES PARA PESQUISA

- Existem poucos estudos que comparam o uso de metformina de liberação lenta *versus* liberação imediata. Em busca estruturada realizada pelo grupo coordenador, observou-se que os estudos encontrados possuem baixa qualidade metodológica e alto risco de viés, principalmente de seleção da população estudada. É necessário realizar revisão sistemática da literatura para procurar evidências de melhor qualidade e esclarecer se os benefícios da metformina de liberação lenta são equiparáveis com a metformina de liberação imediata.

TABELA F. RESULTADOS PARA O DESFECHO HEMOGLOBINA GLICADA E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE

Intervenção	Número de estudos	n total	Diferença	Ranking	Qualidade
Glinidas	4	500	-,79 (-2,5 a -1,08)	1	Baixa
GLP1	12	2618	-0,98 (-1,2 a -0,79)	2	Moderada
Metformina	56	9635	-0,84 (-0,95 a -0,73)	3	Moderada
TZD	31	4960	-0,83 (-0,97 a -0,7)	4	Moderada
Sulfo	43	4197	-0,79 (-0,93 a -0,67)	5	Moderada
SGLT2	17	4315	-0,79 (-0,93 a -0,64)	6	Alta
Insulina	2	59	-0,67 (-1,1 a -0,26)	7	Muito Baixa
Acarbose	24	2168	-0,69 (-0,83 a -0,55)	8	Moderada
DPP4	38	7139	-0,64 (-0,75 a -0,53)	9	Alta
Placebo (comparador)	65	5510	---	10	---

TABELA G. RESULTADOS PARA O DESFECHO MORTE E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE

Intervenção	Número de estudos	n total	n eventos	RR (IC 95%)	Ranking	Qualidade
Metformina	11	3445	18	0,21 (0,05 a 0,72)	1	Baixa
TZD	3	848	4	0,24 (0,05 a 1,1)	2	Baixa
DPP4	8	1708	12	0,3 (0,08 a 0,93)	3	Baixa
SGLT2	8	2118	8	0,33 (0,09 a 1,1)	4	Baixa
Sulfo	7	2220	38	0,55 (0,14 a 1,9)	5	Muito Baixa
GLP1	1	204	3	3,61 (0,19 a 69,26)	6	Muito Baixa
Placebo (comparador)	7	1193	5	---	7	---

TABELA H. RESULTADOS PARA O DESFECHO HIPOGLICEMIA SEVERA E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE

Intervenção	Número de estudos	n total	n eventos	RR (IC 95%)	Ranking	Qualidade
DPP4 (B)	6	4	1239	0,14 (0,04 a 0,33)	1	Baixa
Metformina (D)	5	6	2204	0,25 (0,08 a 0,67)	2	Baixa
SGLT2 (C)	2	1	748	0,41 (0,05 a 3,9)	3	Baixa
Sulfo (comparador)	7	36	2523	---	4	---

QUESTÃO 2: QUANDO A INTENSIFICAÇÃO DO TRATAMENTO É RECOMENDADA, QUAL HIPOGLICEMIANTE DEVE SER ADICIONADO À MONOTERAPIA PARA CONTROLAR A GLICEMIA EM PESSOAS COM DM TIPO 2?

Recomendação 2.1. Sugerimos o uso das seguintes medicações na necessidade de intensificação do tratamento hipoglicemiante de pacientes com DM tipo 2: sulfonilureias, insulina NPH, SGLT2 e GLP-1, em vez de acarbose, metiglinidas, DDP4, TZD (nível de evidência moderado a muito baixo, recomendação fraca).

Recomendação 2.2. Recomendamos o uso de SGLT2 em vez de GLP-1 para intensificação de pacientes com DM tipo 2 (nível de evidência moderada, recomendação forte).

Recomendação 2.3. Sugerimos SGLT2 em vez de sulfonilureias ou insulina para intensificação de pacientes com DM tipo 2 (nível de evidência moderada, recomendação fraca).

Resumo de evidências:

Foram realizadas sete metanálises em rede para avaliar os efeitos das intervenções como terapias de intensificação combinadas à metformina. Como desfechos, foram avaliados redução dos níveis de hemoglobina glicada, mortalidade, IAM, AVC, eventos adversos cardiovasculares graves, progressão de doença renal e episódios de hipoglicemia severa em pacientes com DM tipo 2. Os artigos incluídos nas análises estão descritos no **Apêndice A** e o fluxo de seleção dos ensaios clínicos randomizados incluídos nas metanálises encontra-se no **Apêndice B**.

Ensaio clínicos randomizados foram sumarizados para a avaliação do desfecho de redução de hemoglobina glicada. Comparadas ao tratamento com placebo, as intervenções DDP4, GLP-1, inibidores de alfa-glicosidase, insulina, meglitinidas, SGLT2, sulfonilureias e TZD apresentaram efeito efetivo semelhante sobre a redução de hemoglobina glicada. As comparações podem ser observadas **TABELA I** e no **Apêndice F**.

Estudos foram sumarizados para avaliar o efeito das terapias medicamentosas sobre as taxas de mortalidade. Estudos mostraram menor risco de mortalidade com o uso de SGLT2 em relação a placebo (RR 0,82; IC 95% 0,73 a 0,91, nível de evidência moderada), seguido de GLP-1 (RR 0,87; IC 95% 0,81 a 0,94, nível de evidência moderada). As demais comparações podem ser observadas na **TABELA J** e no **Apêndice G**.

O efeito dos fármacos hipoglicemiantes sobre o risco de AVC foi sumarizado através de uma metanálise. Em comparação com o grupo placebo, o grupo tratado com insulina reduziu o risco de AVC em 66% (RR: 0,34; IC 95% 0,1 a 0,87, nível de evidência muito baixa), porém, as evidências desse resultado tiveram imprecisão muito grave. As demais comparações não apresentaram diferenças significativas sobre o risco de AVC (**TABELA K** e **Apêndice H**).

Para o desfecho IAM, em comparação com grupo placebo, o grupo tratado com SGLT2 apresentou menor taxa de IAM (RR: 0,79; IC 95% 0,64 a 0,92, nível de evidência moderada). As demais comparações não apresentaram diferenças significativas na taxa de IAM (**TABELA L** e **Apêndice I**).

Estudos avaliaram o efeito de terapias farmacológicas diferentes sobre o desfecho efeitos adversos cardiovasculares graves (MACE). Em comparação com o grupo placebo, o grupo tratado com SGLT2 diminui o risco de MACE em 14 % (RR: 0,86; IC 95% 0,79 a 0,94, nível de evidência alta), seguido por GLP-1 (RR: 0,93; IC 95% 0,88 a 0,99, nível de evidência alta). Já o

grupo tratado com sulfonilureias teve o risco de MACE aumentado em 77 % (RR: 1,77; IC 95% 1,06 a 2,99, nível de evidência baixa). As demais comparações não apresentaram diferenças significativas sobre o risco de MACE (**TABELA M e Apêndice J**). Outra metanálise em rede foi construída para avaliação do risco de progressão de doença renal com terapias farmacológicas diferentes. Estudos mostraram menor risco de progressão de doença renal com o uso de GLP-1 em relação a placebo (RR: 0,80; IC 95% 0,69 a 0,92, nível de evidência alta). As demais comparações não apresentaram diferenças significativas sobre o risco de progressão de doença renal (**TABELA N e Apêndice K**).

Outra metanálise em rede foi construída para avaliação do risco de hipoglicemia grave com terapias farmacológicas diferentes. Em comparação com o grupo placebo, o grupo tratado com sulfonilureias aumentou o risco de hipoglicemia grave em 227% (RR: 3,27; IC 95% 2,09 a 5,22, nível de evidência moderada), seguido por DDP4 (RR: 1,21; IC 95% 1,04 a 1,42, nível de evidência alta). As demais comparações não apresentaram diferenças significativas sobre o risco de hipoglicemia grave (**TABELA O e Apêndice L**).

A análise em rede apresentou algumas limitações, como o pequeno número de eventos e de estudos avaliando determinadas comparações de drogas. Isto gera incerteza quanto aos dados apresentados em determinados desfechos como, por exemplo, IAM com o uso de insulina.

Considerações:

As intervenções DDP4, inibidores de alfa-glicosidade, meglitinidas e TZD não apresentam claras vantagens frente às demais alternativas. Além disso, essas intervenções são onerosas e não estão disponíveis no SUS. Assim, o julgamento é que o uso e oferta dessas drogas não deveriam ser priorizados no sistema.

Diante dos dados disponíveis, GLP-1 e SGLT2 são as alternativas com maior eficácia na prevenção de desfechos cardiovasculares, porém, implicam maiores custos do que os medicamentos hoje disponíveis no sistema. Foi realizada uma avaliação de custo-efetividade comparando essas duas medicações, que mostrou menores custos e maior benefício para SGLT2. Assim, o painel decidiu não recomendar o uso de GLP-1 na intensificação do tratamento hipoglicemiante de pacientes com DM tipo 2 e recomendou o uso SGLT2, condicionado à sua incorporação no SUS. Entende-se que o custo no SUS pode ser um impeditivo, assim, o painel indicou como grupo com maior benefício potencial aqueles com idade igual ou superior a 65 anos e presença de doença cardiovascular, uma vez que esse é o grupo de maior risco e com maior benefício de acordo com os estudos clínicos disponíveis.

Apesar de não ter sido o objetivo desta diretriz, o painel ressaltou limitações e benefícios de alguns fármacos específicos. O GLP-1 liraglutida apresenta mais evidências de benefício em relação ao controle glicêmico, redução de desfechos cardiovasculares e episódios de hipoglicemia, quando comparado aos demais medicamentos da mesma classe. Entretanto, a liraglutida é contraindicada para pacientes com TFG <30 mL/min e dulaglutida se a TFG < 15 mL/min. Em relação à prescrição de SGLT2, há contraindicação de uso de canagliflozina e empagliflozina se TGF < 45 mL/min. e de dapagliflozina se TFG <60 mL/min²⁶. Empagliflozina e dapagliflozina apresentam os maiores benefícios em relação a desfechos cardiovasculares e canagliflozina está associada a quadros de amputação. As sulfonilureias também apresentam riscos diferentes entre si para alguns desfechos. Gliclazida parece ter melhores benefícios em comparação com a glibenclamida, como menor risco de hipoglicemias e de desfechos cardiovasculares^{27,28}.

As insulinas, de maneira geral, foram consideradas como uma das opções para intensificação do tratamento, porém, nesse momento não foram avaliados os análogos de insulina individualmente. Estes parecem ter efetividade semelhante, contudo, apresentam benefícios como a maior facilidade de uso e menos episódios de hipoglicemia quando comparados à insulina NPH. Recentemente, a Conitec incorporou ao SUS análogos de insulina para o tratamento do DM tipo 1 (Portaria SCTIE/MS nº 12/2018 - Publicada em 29/10/2018), mas os análogos não estão incorporados no tratamento do DM tipo 2. A associação de insulina ao tratamento medicamentoso do paciente com DM tipo 2 é uma prática habitual no Brasil. As insulinas são alternativas terapêuticas válidas no caso de falha na monoterapia ou para pacientes com longo tempo de doença que evoluem com falência da célula beta e não respondem a outras terapêuticas. Entretanto, considera-se que o uso de insulina reduz a qualidade de vida, principalmente em relação a aspectos sociais, por ser um medicamento injetável.

As sulfonilureias também foram sugeridas por parte do painel como uma das opções de intensificação do tratamento hipoglicemiante. A decisão foi tomada levando-se em conta que este medicamento melhora o controle glicêmico, reduz complicações microvasculares, possui baixo custo e já está incorporado ao SUS. Entretanto, estes benefícios podem vir associados a maior incidência de desfechos macrovasculares que podem não ser tão amplos, conforme evidência da metanálise em rede, devido à baixa qualidade da evidência subjacente. Ressalta-se que o estudo UKPDS demonstrou redução de complicações microvasculares com o uso de glibenclamida e evidências recentes com maior rigor metodológico, como o estudo ADVANCE²⁹, mostraram segurança para desfechos cardiovasculares e risco de hipoglicemias.

TABELA I. RESULTADOS PARA O DESFECHO HEMOGLOBINA GLICADA E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE

Intervenção	Número de estudos	n total	Dif Médias (IC 95%)	Ranking	Qualidade
DPP4	101	30.418	-0,42 (-0,49 a -0,36)	8	Moderada ^a
GLP-1	55	19.379	-0,68 (-0,77 a -0,60)	1	Moderada ^b
Inibidores alfa-glicosidase	8	579	-0,30 (-0,52 a -0,07)	9	Alta
Insulina	27	5.657	-0,48 (-0,61 a -0,35)	6	Moderada ^b
Meglitinidas	5	448	-0,65 (-0,94 a -0,36)	3	Alta
Metformina	26	3.981	-0,64 (-0,76 a -0,52)	2	Alta
SGLT2	51	15.325	-0,58 (-0,66 a -0,50)	4	Alta
Sulfonilureias	46	10.898	-0,45 (-0,54 a -0,35)	7	Muito baixa ^c
TZD	24	5.340	-0,49 (-0,61 a -0,35)	5	Muito baixa ^d
Placebo (comparador)	176	37.381	---	10	---

Dif Médias: Diferença de médias; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

a. Risco de viés grave

b. Inconsistência grave

c. Risco de viés grave, inconsistência grave, incoerência grave e imprecisão grave

d. Risco de viés grave, inconsistência grave e imprecisão grave

TABELA J. RESULTADOS PARA O DESFECHO MORTALIDADE GERAL E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE

Intervenção	Número de estudos	n total	n eventos	RR (IC 95%)	Ranking	Qualidade
DPP4	41	28.138	706	1,05 (0,95 a 1,17)	9	Moderada ^a
GLP-1	33	27.677	1.140	0,87 (0,81 a 0,94)	3	Moderada ^a
Inibidores alfa-glicosidase	1	553	0	1,56 (0,18 a 11,84)	7	Muito baixa ^b
Insulina	11	2.956	16	0,93 (0,53 a 1,61)	5	Baixa ^c
Meglitinidas	2	765	2	1,65 (0,31 a 8,92)	8	Muito baixa ^b
Metformina	5	999	3	1,58 (0,69 a 3,61)	10	Baixa ^c
SGLT2	31	23.245	1.675	0,82 (0,73 a 0,91)	1	Moderada ^a
Sulfonilureias	19	12.121	92	0,79 (0,55 a 1,14)	2	Muito baixa ^d
TZD	5	3.698	61	0,88 (0,56 a 1,38)	4	Baixa ^c
Placebo (comparador)	73	48.768	2.429	---	6	---

RR: risco relativo; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

a. Risco de viés grave

b. Risco de viés grave, intransitividade grave, imprecisão muito grave

c. Risco de viés grave, imprecisão grave

d. Risco de viés grave, intransitividade grave, imprecisão grave

TABELA K. RESULTADOS PARA O DESFECHO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE

Intervenção	Número de estudos	n total	n eventos	RR (IC 95%)	Ranking	Qualidade
DPP4	37	25.298	247	1,06 (0,88 a 1,29)	8	Moderada ^a
GLP-1	23	23.227	444	0,89 (0,78 a 1,01)	4	Moderada ^b
Inibidores alfa-glicosidase	1	553	2	10,37 (1,19 a 241,68)	10	Baixa ^c
Insulina	5	1.299	1	0,34 (0,1 a 0,87)	1	Muito baixa ^d
Meglitinidas	1	546	0	2,02 (0,03 a 76,31)	7	Muito baixa ^e
Metformina	6	1.349	2	1,26 (0,61 a 2,59)	9	Moderada ^b
SGLT2	19	18.660	706	0,89 (0,69 a 1,08)	3	Moderada ^b
Sulfonilureias	14	8.040	43	0,99 (0,59 a 1,62)	5	Baixa ^f
TZD	3	2.991	17	0,26 (0,04 a 1,83)	2	Baixa ^f
Placebo (comparador)	62	45.381	923	---	6	---

RR: risco relativo; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%

a. Risco de viés grave

b. Imprecisão grave

c. Imprecisão muito grave

d. Risco de viés muito grave, imprecisão muito grave

e. Risco de viés grave, intransitividade grave, imprecisão muito grave

f. Risco de viés grave, imprecisão grave

TABELA L. RESULTADOS PARA O DESFECHO INFARTO DO MIOCÁRDIO E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE

Intervenção	Número de estudos	n total	n eventos	RR (IC 95%)	Ranking	Qualidade
DPP4	35	24.440	544	0,99 (0,88 a 1,11)	10	Baixa ^a
GLP-1	27	23.783	1.072	0,96 (0,88 a 1,04)	5	Baixa ^a
Inibidores alfa-glicosidase	2	829	0	0,94 (0,15 a 4,97)	4	Muito baixa ^b
Insulina	8	2.664	10	1,03 (0,51 a 2,13)	8	Baixa ^a
Meglitinidas	1	546	0	0,36 (0,01 a 2,99)	1	Muito baixa ^c
Metformina	2	288	0	1,04 (0,26 a 3,52)	6	Baixa ^d
SGLT2	28	22.432	481	0,79 (0,64 a 0,92)	2	Moderada ^e
Sulfonilureias	18	9.719	58	1,01 (0,70 a 1,47)	9	Baixa ^a
TZD	4	3.415	23	0,81 (0,47 a 1,38)	3	Baixa ^a
Placebo (comparador)	74	47.834	1.974	---	7	---

RR: risco relativo; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

a. Risco de viés grave, imprecisão grave

b. Risco de viés grave, intransitividade grave, imprecisão grave

c. Risco de viés grave, intransitividade grave, imprecisão muito grave

d. Imprecisão muito grave

e. Risco de viés grave

TABELA M. RESULTADOS PARA O DESFECHO *MAJOR ADVERSE CARDIAC EFFECTS* (EFEITOS ADVERSOS CARDIOVASCULARES GRAVES) E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE

Intervenção	Número de estudos	n total	n eventos	RR (IC 95%)	Ranking	Qualidade
DPP4	8	16.427	1.084	0,99 (0,91 a 1,07)	4	Alta
GLP-1	7	16.782	1.860	0,93 (0,88 a 0,99)	3	Alta
Insulina	2	1.246	5	1,34 (0,34 a 6,56)	6	Baixa ^a
Metformina	2	520	0	0,25 (0,05 a 1,26)	1	Moderada ^b
SGLT2	2	10.482	1.030	0,86 (0,79 a 0,94)	2	Alta
Sulfonilureias	3	3.142	145	1,77 (1,06 a 2,99)	8	Baixa ^c
TZD	1	1.535	105	1,65 (0,91 a 2,99)	7	Muito baixa ^d
Placebo (comparador)	17	37.276	3.819	---	5	---

RR: risco relativo; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

a. Risco de viés grave, imprecisão grave

b. Imprecisão grave

c. Risco de viés grave, intransitividade grave

d. Risco de viés grave, intransitividade grave, imprecisão grave

TABELA N. RESULTADOS PARA O DESFECHO PROGRESSÃO DE DOENÇA RENAL E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE

Intervenção	Número de estudos	n total	n eventos	RR (IC 95%)	Ranking	Qualidade
DPP4	8	11.354	218	1,22 (0,76 a 2,08)	6	Moderada ^a
GLP-1	4	12.502	323	0,80 (0,69 a 0,92)	1	Alta
Metformina	3	762	18	1,41 (0,61 a 3,25)	7	Moderada ^a
SGLT2	17	15.515	556	0,85 (0,60 a 1,29)	2	Moderada ^a
Sulfonilureias	6	4.147	304	0,83 (0,43 a 1,78)	3	Baixa ^b
TZD	1	1.535	282	0,83 (0,33 a 2,56)	4	Muito baixa ^c
Placebo (comparador)	25	27.284	1.044	---	5	---

RR: risco relativo; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

a. Imprecisão grave

b. Intransitividade grave, imprecisão grave

c. Risco de viés grave, intransitividade grave, imprecisão grave

TABELA O. RESULTADOS PARA O DESFECHO HIPOGLICEMIA GRAVE E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE

Intervenção	Número de estudos	n total	n eventos	RR (IC 95%)	Ranking	Qualidade
DPP4	35	23.426	375	1,21 (1,04 a 1,42)	7	Alta
GLP-1	23	23.008	406	1,01 (0,78 a 1,43)	5	Baixa ^a
Insulina	9	2.224	25	1,14 (0,65 a 1,99)	6	Baixa ^b
Meglitinidas	2	268	8	2,18 (0,62 a 7,86)	8	Muito Baixa ^c
Metformina	3	553	11	0,92 (0,36 a 2,42)	3	Baixa ^b
SGLT2	23	14.440	130	0,96 (0,69 a 1,33)	2	Moderada ^d
Sulfonilureias	16	7.373	107	3,27 (2,09 a 5,22)	9	Moderada ^e
TZD	2	1.823	4	0,48 (0,16 a 1,28)	1	Muito Baixa ^f
Placebo (comparador)	60	40.402	958	---	4	---

RR: risco relativo; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

a. Viés de publicação altamente suspeito, imprecisão grave

b. Risco de viés grave, imprecisão grave

c. Risco de viés grave, intransitividade e imprecisão grave

d. Imprecisão grave

e. Risco de viés grave

f. Risco de viés grave, incoerência e imprecisão grave

RECOMENDAÇÕES PARA PESQUISA

- São necessários mais estudos avaliando o efeito do uso da insulina como tratamento de intensificação dos pacientes com DM2, em relação ao seu efeito em desfechos cardiovasculares e mortalidade.

PARTE II – Reutilização de agulhas para aplicação de insulina

QUESTÃO 3: DEVEMOS ORIENTAR PACIENTES COM DM2 A REUTILIZAR AGULHAS E SERINGAS PARA APLICAÇÃO DE INSULINA?

Recomendação 3: Sugerimos orientar a reutilização de agulhas e seringas para aplicação de insulina em pacientes com diabetes melito tipo 2.

Resumo das evidências:

Foi realizada revisão sistemática com metanálise, na qual foram incluídos 27 estudos observacionais e 1 ensaio clínico randomizado. Doze estudos foram incluídos em metanálises, que mostraram que a reutilização de agulhas aumentou o risco de lipohipertrofia; em relação a infecções no local da injeção, não foi encontrado resultado significativo (**FIGURA A e B**). Onze estudos foram incluídos em metanálise para os desfechos lipo-hipertrofia e infecção no local da injeção. A reutilização de agulhas aumentou o risco de lipo-hipertrofia (RR 1,46; IC95% 1,22 a 1,73) mas o risco de infecções no local da injeção foi semelhante (RR 1,25; IC95% 0,32 a 4,38). No estudo de Frid et al.³⁰, foi observado que há relação entre o número de vezes que a agulha é reutilizada e a presença de lipo-hipertrofia. Há diferença estatisticamente significativa ao comparar lipo-hipertrofia em pacientes que reutilizam a agulha até 10 vezes com pacientes que reutilizam mais de 10 vezes. Seis estudos observacionais (n=4787) avaliaram a associação entre reutilização de agulha e dor na aplicação de insulina. No estudo de Misnikova³¹, os 15 pacientes que reutilizaram a mesma agulha por sete dias reportaram uma sensação de dor maior do que os pacientes que não reutilizaram. No estudo de Thomas (n=56)³², 2 pacientes reportaram dor com a reutilização de agulha. No estudo de Bosquet (n=120)³³, 2 pacientes reportaram dor a partir da terceira injeção com a mesma agulha. Nos outros três estudos (n= 4566)³⁴⁻³⁶, não foi observada associação entre a reutilização de agulhas e dor. Não houve associação entre a reutilização de agulhas e o controle glicêmico inadequado. No estudo de AlHayek et al.³⁷, observou-se que uma maior proporção de pacientes com lipohipertrofia utilizavam agulhas \geq 8mm.

Considerações:

Sugere-se orientar os pacientes a reutilizar agulhas para aplicação de insulina subcutânea. A agulha deve ser substituída quando o paciente notar aumento na sensação de dor, o que se estima que aconteça após 4 a 8 utilizações, podendo existir variabilidade entre os pacientes devido à espessura da pele, obesidade e variabilidade glicêmica. A decisão foi tomada com base na ausência de eventos adversos relevantes relacionados ao reuso de agulhas e à potencial economia com o reuso. O uso de seringa ou caneta deve ser considerado na contagem de reuso, pois a agulha da seringa também é utilizada para perfurar o frasco de insulina.

A qualidade da evidência para os desfechos de lipo-hipertrofia, infecção no local da injeção, dor e controle glicêmico foi considerada muito baixa. A reutilização de agulhas é uma prática já realizada mundialmente por pacientes com diabetes melito tipo 2. Assim, a inexistência de

relatos de casos de complicações graves causadas pela reutilização de agulhas corrobora para a ausência de riscos graves causados por essa prática.

Para pacientes em situação de vulnerabilidade social, como aqueles que vivem em situações precárias de moradia e saneamento, não se recomenda a reutilização de agulhas, visto que nesses casos essa prática pode apresentar riscos maiores para os pacientes.

A Conitec recomendou a incorporação de caneta para injeção de insulina no âmbito do SUS (Portaria SCTIE-MS nº 11 publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 50, de 14 de março de 2017). Esta tecnologia proporcionará maior comodidade na aplicação, facilidade de transporte e manuseio quando comparadas às seringas.

O paciente com DM possui grande envolvimento com cuidados diários como medicamento para diabetes bem como para comorbidades, controle de glicemia, alimentação etc. Sendo assim, considera-se de grande importância a educação do paciente quanto a essa rotina, contemplando nesta situação o uso de seringas e canetas, bem como o descarte de agulhas e seringas. Medidas educativas devem ser enfatizadas pelos profissionais de saúde, podendo basear-se em documentos como o Caderno de Atenção Básica número 36 do Ministério da Saúde³⁸.

O tamanho da agulha é um fator importante para a aceitabilidade do paciente. A utilização de agulhas com tamanho inferior a 8mm pode facilitar a adesão e aplicação do medicamento. Um estudo transversal que avaliou a medida da espessura da pele e do tecido subcutâneo por ultrassonografia nos locais de aplicação (abdômen, braços, coxas e glúteos) de 388 adultos com DM concluiu que agulhas maiores ou iguais a 8mm, se inseridas perpendicularmente e sem a realização da prega subcutânea, podem penetrar na camada intramuscular e ocasionar absorção de forma indesejada.

RECOMENDAÇÕES PARA PESQUISA

- Os estudos existentes sobre reutilização de agulha de insulina apresentam alto risco de viés e baixa qualidade metodológica. São necessários novos estudos avaliando a reutilização de agulhas para aplicação de insulina em pacientes com DM em relação a: (a) número de reutilizações que podem ser realizadas; (b) monitoramento de desfechos como dor e infecção no local da injeção.

FIGURA A. Reutilização de agulhas e risco de lipohipertrofia.

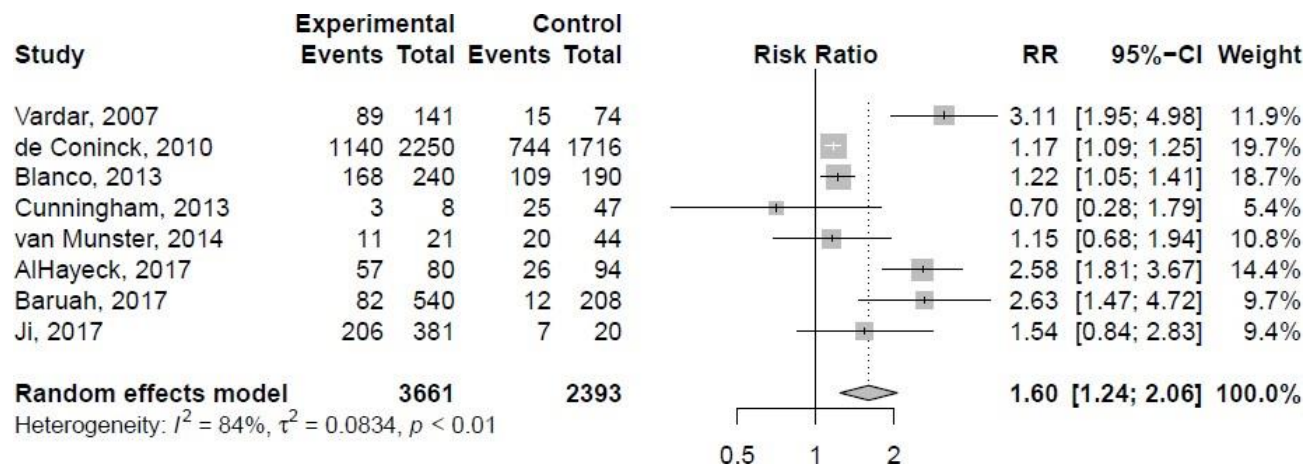
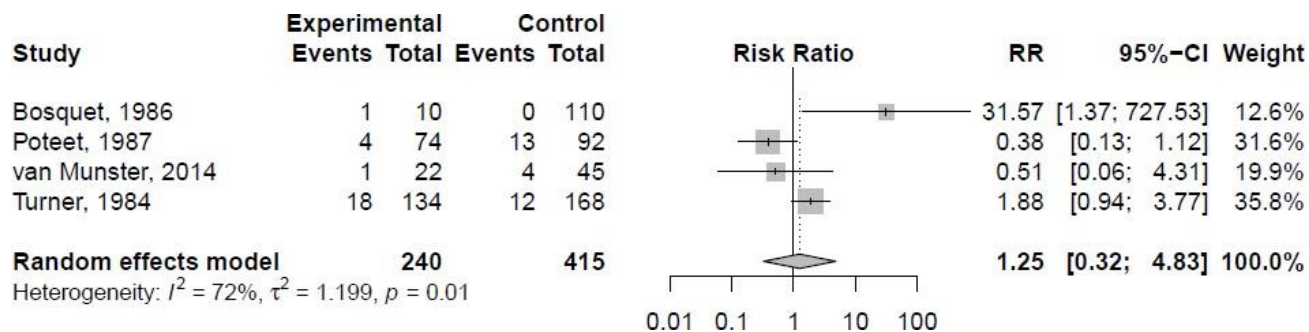


FIGURA B. Reutilização de agulhas e risco de infecção.



5. REFERÊNCIAS

1. WHO. Handbook for Guideline Development. 2014; 2nd Edition.
2. Brasil. Ministério da Saúde. *Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas*. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
3. Schunemann HJ, Wiercioch W, Etzeandía I, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. *CMAJ*. 2014;186(3):E123-142.
4. Dias S WN, Sutton AJ,. *NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014.
5. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Statistics in medicine*. 2010;29(7-8):932-944.
6. Salanti G, Ades AE, Ioannidis JP. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(2):163-171.
7. GRADE. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation <http://gradeworkinggroup.org/#>. Accessed May, 2017.
8. Brignardello-Petersen R, Bonner A, Alexander PE, et al. Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2018;93:36-44.
9. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA*. 2010;303(14):1410-1418.
10. Saúde. BMD. *Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde*. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014:72.
11. Schunemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F, et al. Guidelines International Network: Principles for Disclosure of Interests and Management of Conflicts in Guidelines. *Ann Intern Med*. 2015;163(7):548-553.
12. In: Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E, eds. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington (DC)2011.
13. Brasil MdS. Insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo II. In: Secretaria de Ciência TeE, Saúde DdGeldTe, Tecnologias CdAeMd, eds. Brasília - DF2018.
14. Ji L, Ma J, Li H, et al. Dapagliflozin as monotherapy in drug-naive Asian patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, blinded, prospective phase III study. *Clin Ther*. 2014;36(1):84-100 e109.
15. Roden M, Merker L, Christiansen AV, et al. Safety, tolerability and effects on cardiometabolic risk factors of empagliflozin monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes: a double-blind extension of a Phase III randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:154.
16. Hong ES, Khang AR, Yoon JW, et al. Comparison between sitagliptin as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled Korean type 2 diabetes: CSI study. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(9):795-802.
17. Yoshii H, Onuma T, Yamazaki T, et al. Effects of pioglitazone on macrovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus at high risk of stroke: the PROFIT-J study. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(6):563-573.

18. Xu W, Bi Y, Sun Z, et al. Comparison of the effects on glycaemic control and beta-cell function in newly diagnosed type 2 diabetes patients of treatment with exenatide, insulin or pioglitazone: a multicentre randomized parallel-group trial (the CONFIDENCE study). *J Intern Med*. 2015;277(1):137-150.
19. Koyama H, Tanaka S, Monden M, et al. Comparison of effects of pioglitazone and glimepiride on plasma soluble RAGE and RAGE expression in peripheral mononuclear cells in type 2 diabetes: randomized controlled trial (PioRAGE). *Atherosclerosis*. 2014;234(2):329-334.
20. Nauck MA, Stewart MW, Perkins C, et al. Efficacy and safety of once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 2): 52 week primary endpoint results from a randomised, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetologia*. 2016;59(2):266-274.
21. Pratley RE, Fleck P, Wilson C. Efficacy and safety of initial combination therapy with alogliptin plus metformin versus either as monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, 6-month study. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(7):613-621.
22. Rosenstock J, Chuck L, Gonzalez-Ortiz M, et al. Initial Combination Therapy With Canagliflozin Plus Metformin Versus Each Component as Monotherapy for Drug-Naive Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(3):353-362.
23. Kaku K, Watada H, Iwamoto Y, et al. Efficacy and safety of monotherapy with the novel sodium/glucose cotransporter-2 inhibitor tofogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a combined Phase 2 and 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group comparative study. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:65.
24. Seino Y, Sasaki T, Fukatsu A, Ubukata M, Sakai S, Samukawa Y. Efficacy and safety of luseogliflozin as monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(7):1245-1255.
25. Wexler DJ. Metformin in the treatment of adults with type 2 diabetes mellitus. <https://www.uptodate.com/contents/metformin-in-the-treatment-of-adults-with-type-2-diabetes-mellitus>. Accessed 06/01/2020.
26. Desantis A, Nathan, D.M., Mulder, J.E. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. https://www.uptodate.com/contents/sodium-glucose-co-transporter-2-inhibitors-for-the-treatment-of-type-2-diabetes-mellitus?search=sglt2&source=search_result&selectedTitle=1~28&usage_type=default&display_rank=1. Accessed 22/12/2017.
27. Abdelmoneim AS, Eurich DT, Gamble JM, et al. Risk of acute coronary events associated with glyburide compared with gliclazide use in patients with type 2 diabetes: a nested case-control study. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(1):22-29.
28. Clemens KK, McArthur E, Dixon SN, Fleet JL, Hramiak I, Garg AX. The Hypoglycemic Risk of Glyburide (Glibenclamide) Compared with Modified-Release Gliclazide. *Can J Diabetes*. 2015;39(4):308-316.
29. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010;363(15):1410-1418.
30. Frid AH, Hirsch LJ, Menchior AR, Morel DR, Strauss KW. Worldwide Injection Technique Questionnaire Study: Injecting Complications and the Role of the Professional. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(9):1224-1230.
31. Miniskova I. The Risks of Repeated Use of Insulin Pen Needles in Patients with Diabetes Mellitus. *Journal of diabetology*. 2011;1:1-5.

32. Thomas DR, Fischer RG, Nicholas WC, Beghe C, Hatten KW, Thomas JN. Disposable insulin syringe reuse and aseptic practices in diabetic patients. *J Gen Intern Med*. 1989;4(2):97-100.
33. Bosquet F, Grimaldi, A., Pennaforte, S., Blumberg-Tick, J. & Thervet, F. Innocuité utilisation limitée du matériel d'injection chez les diabétiques insulin-traités. . *Annales d'endocrinologie (Paris)*. 1986;47:124-127.
34. Castro AdRV, Grossi SAA. Reutilização de seringas descartáveis no domicílio de crianças e adolescentes com diabetes mellitus. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2007;41:187-195.
35. De Coninck C, Frid A, Gaspar R, et al. Results and analysis of the 2008-2009 Insulin Injection Technique Questionnaire survey. *J Diabetes*. 2010;2(3):168-179.
36. Puder JJ, Atar M, Muller B, Pavan M, Keller U. Using insulin pen needles up to five times does not affect needle tip shape nor increase pain intensity. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;67(2):119-123.
37. Al Hayek AA, Robert AA, Braham RB, Al Dawish MA. Frequency of Lipohypertrophy and Associated Risk Factors in Young Patients with Type 1 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Diabetes Ther*. 2016;7(2):259-267.
38. Brasil. Ministério da Saúde. Cadernos de Atenção Básica: Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus In: Básica. SdAàSDdA, ed. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica; 2013:160.

APÊNDICE A: REFERÊNCIAS DE ARTIGOS INCLUÍDOS NAS ANÁLISES

1.A. Referências Monoterapia

1. ABBATECOLA, A. M. et al. Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics. *Neurology*, [s.l.], v. 67, n. 2, p.235-240, 24 jul. 2006. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000224760.22802.e8>.
2. AHREN, B. et al. Efficacy and safety of lixisenatide once-daily morning or evening injections in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care*, v. 36, p. 2543–2550, 2013.
3. ARAKI, E. et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide in combination with sulphonylurea and/or biguanide compared with once-daily insulin glargine in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, open-label, phase III, non-inferiority study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 10, p. 994–1002, 2015.
4. ARJONA FERREIRA, J. C. et al. Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and ESRD receiving dialysis: A 54-week randomized trial. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 61, n. 4, p. 579–587, 2013.
5. ARONOFF, S. et al. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. The Pioglitazone 001 Study Group. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 23, n. 11, p.1605-1611, 1 nov. 2000. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.23.11.1605>.
6. ASCHNER, P. et al. Effect of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin as Monotherapy on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 29, n. 12, p.2632-2637, 27 nov. 2006. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc06-0703>.
7. ASCHNER, P. et al. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, [s.l.], v. 12, n. 3, p.252-261, mar. 2010. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01187.x>.
8. BAILEY CJ, IQBAL N, T'JOEN C, L. J. Dapagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with diabetes: a randomized-controlled trial of low-dose range. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 14, n. 10, p. 951–959, 2012.
9. BAILEY, C. J. et al. Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in people with Type 2 diabetes: A randomized double-blind placebo-controlled 102-week trial. *Diabetic Medicine*, v. 32, n. 4, p. 531–541, 2015.
10. BARZILAI, Nir et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current Medical Research And Opinion*, [s.l.], v. 27, n. 5, p.1049-1058, 23 mar. 2011. Informa Healthcare. <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2011.568059>.
11. BIRKELAND, K. I. et al. Long-Term Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Therapeutic Comparison of Glipizide and Glyburide: Glycemic control and insulin secretion during 15 months. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 17, n. 1, p.45-49, 1 jan. 1994. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.17.1.45>.
12. BOSI, E. et al. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, [s.l.], v. 11, n. 5, p.506-515, maio 2009. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01040.x>.

13. CAMPBELL, I. W. et al. One-year comparative trial of metformin and glipizide in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* v. 20, n. 4, p. 394-400, 1994.
14. CHAN, J. C. et al. An Asian Multicenter Clinical Trial to Assess the Efficacy and Tolerability of Acarbose Compared With Placebo in Type 2 Diabetic Patients Previously Treated With Diet. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 21, n. 7, p.1058-1061, 1 jul. 1998. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.21.7.1058>.
15. CHENG, Q. et al. Efficacy of metformin-based oral antidiabetic drugs is not inferior to insulin glargine in newly diagnosed type 2 diabetic patients with severe hyperglycemia after short-term intensive insulin therapy. *Journal of Diabetes*, v. 7, n. 2, p. 182–191, 2015.
16. CHIASSON, J.-I.; NADITCH, L.. The Synergistic Effect of Miglitol Plus Metformin Combination Therapy in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 24, n. 6, p.989-994, 1 jun. 2001. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.24.6.989>.
17. CHIASSON, Jean-louis. The Efficacy of Acarbose in the Treatment of Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: A Multicenter, Controlled Clinical Trial. *Annals Of Internal Medicine*, [s.l.], v. 121, n. 12, p.928-935, 15 dez. 1994. American College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00004>.
18. CHOU, H. S. et al. A 26-week, placebo- and pioglitazone-controlled monotherapy study of rivoglitazone in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 14, n. 11, p. 1000–1009, 1 nov. 2012.
19. COLLIER, A. et al. Effect of glycaemic control, metformin and gliclazide on platelet density and aggregability in recently diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetes et Metabolisme*, v. 15, p. 420-5, 1989.
20. CONIFF, Robert F. et al. Multicenter, placebo-controlled trial comparing acarbose (BAY g 5421) with placebo, tolbutamide, and tolbutamide-plus-acarbose in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The American Journal Of Medicine*, [s.l.], v. 98, n. 5, p.443-451, maio 1995. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)80343-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343(99)80343-x).
21. DEFRONZO, Ralph A.; GOODMAN, Anita M.. Efficacy of Metformin in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal Of Medicine*, [s.l.], v. 333, n. 9, p.541-549, 31 ago. 1995. *New England Journal of Medicine (NEJM/MMS)*. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199508313330902>.
22. DEJAGER, S. et al. Vildagliptin in Drug-naïve Patients with Type 2 Diabetes: A 24-Week, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multiple-dose Study. *Hormone And Metabolic Research*, [s.l.], v. 39, n. 3, p.218-223, mar. 2007. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-970422>.
23. DEL PRATO, S.; ERKELENS, D.W.; LEUTENEGGER, M. Six-month efficacy of benfluorex vs. placebo or metformin in diet-failed type 2 diabetic patients. *Acta Diabetologica*, [s.l.], v. 40, n. 1, p.20-27, 1 mar. 2003. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s005920300004>.
24. Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA et al. (2009a) Direct comparison among oral hypoglycemic agents and their association with insulin resistance evaluated by euglycemic hyperinsulinemic clamp: the 60's study. *Metabolism: Clinical & Experimental* 58: 1059-66
25. DEROSA, Giuseppe et al. Acarbose actions on insulin resistance and inflammatory parameters during an oral fat load. *European Journal Of Pharmacology*, [s.l.], v. 651, n. 1-3, p.240-250, jan. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.11.015>.
26. DEROSA, Giuseppe et al. Comparison between repaglinide and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus: A one-year, randomized, double-blind assessment of metabolic parameters and cardiovascular risk factors. *Clinical Therapeutics*, [s.l.], v. 25,

- n. 2, p.472-484, fev. 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0149-2918\(03\)80090-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0149-2918(03)80090-5).
27. EBELING, Pertti et al. Concentration of the complement activation product, acylation-stimulating protein, is related to C-reactive protein in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*, [s.l.], v. 50, n. 3, p.283-287, mar. 2001. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/meta.2001.21032>.
 28. EREM, C. et al. Comparison of Effects of Gliclazide, Metformin and Pioglitazone Monotherapies on Glycemic Control and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Newly Diagnosed Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus. *Experimental And Clinical Endocrinology & Diabetes*, [s.l.], v. 122, n. 05, p.295-302, 7 abr. 2014. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1370989>.
 29. ESPOSITO, K. et al. Effects of pioglitazone versus metformin on circulating endothelial microparticles and progenitor cells in patients with newly diagnosed type 2 diabetes-a randomized controlled trial. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, [s.l.], v. 13, n. 5, p.439-445, 24 mar. 2011. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01367.x>.
 30. FISCHER, S. et al. European study on dose-response relationship of acarbose as a first-line drug in non-insulin-dependent diabetes mellitus: Efficacy and safety of low and high doses. *Acta Diabetologica*, v. 35, n. 1, p. 34–40, 1998.
 31. FOLEY, J. E.; SREENAN, S. Efficacy and Safety Comparison Between the DPP-4 Inhibitor Vildagliptin and the Sulfonylurea Gliclazide After Two Years of Monotherapy in Drug-naïve Patients with Type 2 Diabetes. *Hormone And Metabolic Research*, [s.l.], v. 41, n. 12, p.905-909, 24 ago. 2009. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1234042>.
 32. GOKE, Burkhard. Improved Glycemic Control and Lipid Profile in a Randomized Study of Pioglitazone Compared with Acarbose in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Treatments In Endocrinology*, [s.l.], v. 1, n. 5, p.329-336, 2002. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.2165/00024677-200201050-00005>.
 33. GOLDSTEIN, B. J. et al. Effect of Initial Combination Therapy With Sitagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, and Metformin on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 30, n. 8, p.1979-1987, 7 maio 2007. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc07-0627>.
 34. HAAK, T. et al. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, [s.l.], v. 14, n. 6, p.565-574, 21 mar. 2012. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01590.x>.
 35. HALLSTEN, K. et al. Rosiglitazone but Not Metformin Enhances Insulin- and Exercise-Stimulated Skeletal Muscle Glucose Uptake in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes*, [s.l.], v. 51, n. 12, p.3479-3485, 1 dez. 2002. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.51.12.3479>.
 36. HANEDA, M. et al. Influence of Renal Function on the 52-Week Efficacy and Safety of the Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Luseogliflozin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical therapeutics*, v. 38, n. 1, p. 66–88, 2016.
 37. HARTLEY, P. et al. Efficacy and Tolerability of Sitagliptin Compared with Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control: A Randomized, Double-Blind, Non-Inferiority Trial. *Drugs and Aging*, v. 32, n. 6, p. 469–476, 2015.
 38. HENRY, R. R. et al. Dapagliflozin, metformin XR, or both: Initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *International Journal of Clinical Practice*, v. 66, n. 5, p. 446–456, 2012.

39. HERMANN, L. S. et al. Therapeutic Comparison of Metformin and Sulfonylurea, Alone and in Various Combinations: A double-blind controlled study. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 17, n. 10, p.1100-1109, 1 out. 1994. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.17.10.1100>.
40. HOFFMANN, J.; SPENGLER, M. Efficacy of 24-Week Monotherapy With Acarbose, Glibenclamide, or Placebo in NIDDM Patients: The Essen Study. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 17, n. 6, p.561-566, 1 jun. 1994. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.17.6.561>.
41. HOFFMANN, Jürgen; SPENGLER, Manfred. Efficacy of 24-Week Monotherapy With Acarbose, Metformin, or Placebo in Dietary-Treated NIDDM Patients. *The American Journal Of Medicine*, [s.l.], v. 103, n. 6, p.483-490, dez. 1997. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343\(97\)00252-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343(97)00252-0).
42. HOLMAN, R. R.; CULL, C. A.; TURNER, R. C. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care*, [s.l.], v. 22, n. 6, p.960-964, 1 jun. 1999. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.22.6.960>.
43. HONG, J. et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*, v. 36, n. 5, p. 1304–1311, 2012.
44. HONG, S. et al. Efficacy and safety of teneligliptin, a novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in Korean patients with type 2 diabetes mellitus: a 24-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 18, n. 5, p. 528–532, 2016.
45. HOTTA, N. et al. Long-term Effect of Acarbose on Glycaemic Control in Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus: A Placebo-controlled Double-blind Study. *Diabetic Medicine*, [s.l.], v. 10, n. 2, p.134-138, mar. 1993. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.1993.tb00030.x>.
46. INAGAKI, N. et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 15, n. 11, p. 1501–1515, 2014.
47. INAGAKI, N. et al. Once-weekly trelagliptin versus daily alogliptin in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, v. 3, n. 3, p. 191–197, 2015.
48. JAIN, Rajeev et al. Long-term Safety of Pioglitazone versus Glyburide in Patients with Recently Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmacotherapy*, [s.l.], v. 26, n. 10, p.1388-1395, out. 2006. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1592/phco.26.10.1388>.
49. JI, L. et al. Dapagliflozin as monotherapy in drug-naive asian patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized, blinded, prospective phase III study. *Clinical Therapeutics*, v. 36, n. 1, p. 84–100.e9, 2014.
50. JI, M. et al. Sitagliptin/Metformin Versus Insulin Glargine Combined With Metformin in Obese Subjects With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Medicine*, v. 95, n. 11, p. e2961, 2016.
51. JOHNSTON, Peter S. et al. Advantages of alpha-Glucosidase Inhibition as Monotherapy in Elderly Type 2 Diabetic Patients. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [s.l.], v. 83, n. 5, p.1515-1522, maio 1998. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.83.5.4824>.
52. JOSSE, R.g et al. Acarbose in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research And Clinical Practice*, [s.l.], v. 59, n. 1, p.37-42, jan. 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0168-8227\(02\)00176-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0168-8227(02)00176-6).

53. JOVANOVIC, L. et al. Repaglinide in type 2 diabetes: a 24-week, fixed-dose efficacy and safety study. *Journal of Clinical Pharmacology*, v. 40, p. 49-57, 2000.
54. KAKU, K. et al. Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes*, v. Conference, n. var.pagings, p. A303, 2013.
55. KAKU, K. et al. Efficacy and safety of monotherapy with the novel sodium/glucose cotransporter-2 inhibitor tofogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a combined Phase 2 and 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group comparative. *Cardiovascular Diabetology*, v. 13, n. 1, p. 65, 2014.
56. KIKUCHI, M. et al. Efficacy and tolerability of rosiglitazone and pioglitazone in drug-naïve Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, 28 weeks' treatment, comparative study. *Current Medical Research and Opinion*, v. 28, n. 6, p. 1007–1016, 2012.
57. KIKUCHI, Masatoshi et al. Efficacy and tolerability of rosiglitazone and pioglitazone in drug-naïve Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, 28 weeks' treatment, comparative study. *Current Medical Research And Opinion*, [s.l.], v. 28, n. 6, p.1007-1016, jun. 2012. Informa Healthcare. <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2012.694361>.
58. KIM, S. G. et al. Efficacy and safety of lobeglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus over 24-weeks: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo controlled trial. *PloS one*, v. 9, n. 4, p. e92843, 2014.
59. KIRKMAN, M. S. et al. Treating Postprandial Hyperglycemia Does Not Appear to Delay Progression of Early Type 2 Diabetes: The Early Diabetes Intervention Program. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 29, n. 9, p.2095-2101, 25 ago. 2006. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc06-0061>.
60. KOVACEVIC, I. et al. Multicentric clinical trial to assess efficacy and tolerability of acarbose (BAY G 5421) in comparison to glibenclamide and placebo. *Diabetol Croat*, v. 26, p. 83-89, 1997.
61. KOYAMA, H. et al. Comparison of effects of pioglitazone and glimepiride on plasma soluble RAGE and RAGE expression in peripheral mononuclear cells in type 2 diabetes: Randomized controlled trial (PioRAGE). *Atherosclerosis*, v. 234, n. 2, p. 329–334, 2014.
62. LAWRENCE, J. M. et al. Favorable Effects of Pioglitazone and Metformin Compared With Gliclazide on Lipoprotein Subfractions in Overweight Patients With Early Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 27, n. 1, p.41-46, 23 dez. 2003. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.1.41>.
63. LEE, Amy; MORLEY, John E. Metformin Decreases Food Consumption and Induces Weight Loss in Subjects with Obesity with Type II Non-Insulin-Dependent Diabetes. *Obesity Research*, [s.l.], v. 6, n. 1, p.47-53, jan. 1998. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/j.1550-8528.1998.tb00314.x>.
64. LEWIN, A. et al. Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, v. 38, n. 3, p. 394–402, 2015.
65. LI, R. et al. Effect of exenatide, insulin and pioglitazone on bone metabolism in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Acta Diabetologica*, v. 52, n. 6, p. 1083–1091, 2015.
66. MU, Y. et al. Efficacy and safety of linagliptin/metformin single-pill combination as initial therapy in drug-naïve Asian patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 124, p. 48–56, 2017.
67. NAKAMURA, Tsukasa et al. Effect of pioglitazone on carotid intima-media thickness and arterial stiffness in type 2 diabetic nephropathy patients. *Metabolism*, [s.l.], v. 53, n. 10, p.1382-1386, out. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2004.05.013>.

68. NAUCK, M. A. et al. Efficacy and safety of once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 2): 52 week primary endpoint results from a randomised, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetologia*, v. 59, n. 2, p. 266–274, 2016.
69. PAN, C. et al. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with Type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetic Medicine*, [s.l.], v. 25, n. 4, p.435-441, abr. 2008. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02391.x>.
70. PAVO, Imre et al. Effect of Pioglitazone Compared with Metformin on Glycemic Control and Indicators of Insulin Sensitivity in Recently Diagnosed Patients with Type 2 Diabetes. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [s.l.], v. 88, n. 4, p.1637- 1645, abr. 2003. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2002-021786>.
71. PISTROSCH, F. et al. Effects of insulin glargine versus metformin on glycemic variability, microvascular and beta-cell function in early type 2 diabetes. *Acta Diabetologica*, v. 50, n. 4, p. 587–595, 2013.
72. PI-SUNYER, F. Xavier et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research And Clinical Practice*, [s.l.], v. 76, n. 1, p.132-138, abr. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2006.12.009>.
73. PRATLEY, R. E. et al. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): A randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, v. 2, n. 4, p. 289–297, 2014.
74. PRATLEY, R. E.; FLECK, P.; WILSON, C. Efficacy and safety of initial combination therapy with alogliptin plus metformin versus either as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, 6-month study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 16, n. 7, p. 613–621, jul. 2014.
75. RETNAKARAN, R. et al. Liraglutide and the preservation of pancreatic β -cell function in early type 2 diabetes: The LIBRA Trial. *Diabetes Care*, v. 37, n. 12, p. 3270–3278, 2014.
76. RODEN, M. et al. Safety, tolerability and effects on cardiometabolic risk factors of empagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a double-blind extension of a Phase III randomized controlled trial. *Cardiovascular Diabetology*, v. 14, n. 1, p. 154, 2015.
77. ROSENSTOCK, J. et al. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, [s.l.], v. 9, n. 2, p.175-185, mar. 2007. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2006.00698.x>.
78. ROSENSTOCK, J. et al. Initial combination therapy with canagliflozin plus metformin versus each component as monotherapy for drug-Naïve type 2 diabetes. *Diabetes Care*, v. 39, n. 3, p. 353–362, 2016.
79. ROSENSTOCK, J.; WILSON, C.; FLECK, P. Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycaemia: A prospective, double-blind, randomized, 1-year study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 10, p. 906–914, 2013.
80. ROSENTHAL, Julian H.; MAUERSBERGER, Herbert. Effects on Blood Pressure of the α -Glucosidase Inhibitor Acarbose Compared with the Insulin Enhancer Glibenclamide in Patients with Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical Drug Investigation*, [s.l.], v. 22, n. 10, p.695-701, 2002. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.2165/00044011-200222100-00006>.

81. RUSSELL-JONES, D.; CUDDIHY, R. Efficacy and Safety of Exenatide Once Weekly Versus Metformin, Pioglitazone, and Sitagliptin Used as Monotherapy in Drug-Naive Patients With Type 2 Diabetes (DURATION-4). *Diabetes ...*, v. 35, p. 1–7, 2012.
82. SALLEM, K.; YASIN, M.A. Comparison of repaglinide with glibenclamide in the reduction of HbA1C of type 2 diabetic patients. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*, v. 5, n. 1, p. 23-26, 2011.
83. SALMAN, Serpil et al. Comparison of Acarbose and Gliclazide as First-line Agents in Patients with Type 2 Diabetes. *Current Medical Research And Opinion*, [s.l.], v. 16, n. 4, p. 296-306, jan. 2000. Informa Healthcare. <http://dx.doi.org/10.1185/0300799019117009>.
84. SCHERBAUM, W. A. et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 10, n. 8, p. 675–682, 2008.
85. SCHERBAUM, W. A.; GÖKE, B. Metabolic Efficacy and Safety of Once-Daily Pioglitazone Monotherapy in Patients with Type 2 Diabetes: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Hormone And Metabolic Research*, [s.l.], v. 34, n. 10, p. 589-595, out. 2002. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2002-35421>.
86. SCHERNTHANER, G. et al. Efficacy and Safety of Pioglitazone Versus Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Double-Blind, Randomized Trial. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [s.l.], v. 89, n. 12, p. 6068-6076, dez. 2004. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-030861>.
87. SCHWEIZER, A. et al. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA1c over 1 year in drug-naïve patients with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*, [s.l.], v. 24, n. 9, p. 955-961, 17 maio 2007. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02191.x>.
88. SCHWEIZER, A.; DEJAGER, S.; BOSI, E. Comparison of vildagliptin and metformin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, [s.l.], v. 11, n. 8, p. 804-812, ago. 2009. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01051.x>.
89. SEINO, Y. et al. Efficacy and safety of luseogliflozin as monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Current Medical Research and Opinion*, v. 30, n. 7, p. 1245–1255, 2014.
90. SHIHARA, Nobuyuki et al. Randomized controlled trial of single-agent glimepiride and pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes: A comparative study. *Journal Of Diabetes Investigation*, [s.l.], v. 2, n. 5, p. 391-398, 3 abr. 2011. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.2040-1124.2011.00115.x>.
91. STENLÖF, K. et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 4, p. 372–382, 2013.
92. STRAIN, W. D. et al. Individualised treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or lone therapy (INTERVAL): A 24 week, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet*, v. 382, n. 9890, p. 409–416, 2013.
93. TAMEZ-PÉREZA, H. E. Eficacia y seguridad de glimepirida frente a sitagliptina en el tratamiento inicial de la diabetes mellitus tipo 2. (Spanish). Efficacy and safety of initial treatment with glimepiride versus sitagliptin in type 2 diabetes. (English), v. 53, n. 2, p. 142–148, 2015.
94. TANAKA, K. et al. Efficacy and safety of liraglutide monotherapy compared with metformin in Japanese overweight/obese patients with type 2 diabetes. *Endocrine Journal*, v. 62, n. 5, p. 399–409, 2015.
95. TERAMOTO, T. et al. Effects of pioglitazone hydrochloride on Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb*, v. 14, n. 2, p. 86–93, 2007.

96. TESSIER, D. et al. Effects of gliclazide versus metformin on the clinical profile and lipid peroxidation markers in type 2 diabetes. *Metabolism: Clinical and Experimental*, v. 48, n. 7, p. 897–903, 1999.
97. TOSI, F. et al. Combination treatment with metformin and glibenclamide versus single-drug therapies in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, comparative study. *Metabolism: Clinical and Experimental*, v. 52, n. 7, p. 862–867, 2003.
98. UMPIERREZ, G. et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care*, v. 37, n. 8, p. 2168–2176, 2014.
99. VIBERTI, G. et al. A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care*, v. 25, n. 10, p. 1737–1743, 2002.
100. WANG, H. et al. The Effects of Gliclazide, Metformin, and Acarbose on Body Composition in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental*, v. 75, p. 88–92, 2013.
101. WATANABE, I. et al. Effect of pioglitazone on arteriosclerosis in comparison with that of glibenclamide. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 68, n. 2, p. 104–110, 2005.
102. WU, W. et al. Effect of Linagliptin on Glycemic Control in Chinese Patients with Newly-Diagnosed, Drug-Naïve Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Medical Science Monitor*, v. 21, p. 2678–2684, 2015.
103. XU, W. et al. Comparison of the effects on glycaemic control and β -cell function in newly diagnosed type 2 diabetes patients of treatment with exenatide, insulin or pioglitazone: A multicentre randomized parallel-group trial (the CONFIDENCE study). *Journal of Internal Medicine*, v. 277, n. 1, p. 137–150, 2015.
104. YAMANOUCHI, T. et al. Comparison of metabolic effects of pioglitazone, metformin, and glimepiride over 1 year in Japanese patients with newly diagnosed Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*, v. 22, n. 8, p. 980–985, 2005.
105. YANG, H. K. et al. To Evaluate the Efficacy and Safety of Anagliptin in Drug-Naïve Patients with Type 2 Diabetes. v. 62, n. 5, p. 449–462, 2015.
106. YANG, W. et al. A multicentre, multinational, randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of gemigliptin (LC15-0444) in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 5, p. 410–416, 2012.
107. YANG, W. et al. Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomized trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 2, n. 1, p. 46–55, 2014.
108. YANG, W. et al. Treat-to-target comparison between once daily biphasic insulin aspart 30 and insulin glargine in Chinese and Japanese insulin-naïve subjects with type 2 diabetes. *Current Medical Research And Opinion, [s.l.]*, v. 29, n. 12, p.1599-1608, 23 set. 2013.
109. YOON, K. H. et al. Comparison of the efficacy of glimepiride, metformin, and rosiglitazone monotherapy in korean drug-naïve type 2 diabetic patients: The practical evidence of antidiabetic monotherapy study. *Diabetes and Metabolism Journal*, v. 35, n. 1, p. 26–33, 2011.
110. YOSHII, H. et al. Effects of pioglitazone on macrovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus at high risk of stroke: the PROFIT-J study. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, v. 21, n. 6, p. 563–573, 2014.
111. YOSHII, H. et al. Effects of pioglitazone on macrovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus at high risk of stroke: the PROFIT-J study. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, v. 21, n. 6, p. 563–573, 2014.

112. YUAN, G. H. et al. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy in obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A randomized, 26 weeks metformin-controlled, parallel-group study. *Chinese Medical Journal*, v. 125, n. 15, p. 2677–2681, 2012.

1B. Referências intensificação

1. ABE, M. et al. Efficacy and safety of saxagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in hemodialysis patients with diabetic nephropathy: A randomized open-label prospective trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 116, p. 244–252, 2016.
2. AHMANN, A. et al. Efficacy and safety of liraglutide vs placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 11, p. 1056–1064, 2015.
3. AHN, Chang Ho et al. Efficacy and safety of gemigliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with combination treatment of metformin and sulphonylurea: a 24-week, multicentre, randomized, double-blind, placebo-. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 19, n. 5, p.635-643, 2017.
4. AHRÉN, B. et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes Care*, v. 37, n. 8, p. 2141–2148, 2014.
5. AHRÉN, Bo et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 5, n. 5, p.341-354, 2017.
6. ARAKI, E. et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide in combination with sulphonylurea and/or biguanide compared with once-daily insulin glargine in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, open-label, phase III, non-inferiority study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 10, p. 994–1002, 2015.
7. ARAKI, E. et al. Long-term treatment with empagliflozin as add-on to oral antidiabetes therapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 7, p. 665–674, 2015.
8. ARECHAVALETA, R. et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, [s.l.], v. 13, n. 2, p.160-168, 27 dez. 2010. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01334.x>.
9. ARODA, Vanita R et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 5, n. 5, p.355-366, 2017.
10. ASCHNER, P. et al. Insulin glargine vs sitagliptin in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): A multicentre, randomised open-label trial. *The Lancet*, v. 379, n. 9833, p. 2262–2269, 2012.
11. ASO, Yoshimasa et al. Effect of insulin degludec versus insulin glargine on glycemic control and daily fasting blood glucose variability in insulin-naïve Japanese patients with type 2 diabetes: I'D GOT trial. *Diabetes Research And Clinical Practice*, v. 130, p.237-243, 2017.

12. BA, Jianming et al. Randomized trial assessing the safety and efficacy of sitagliptin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on sulfonylurea alone or combined with metformin. *Journal Of Diabetes*, v. 9, n. 7, p.667-676, 2016.
13. BAILEY, C. J. et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Medicine*, v. 11, n. 1, p. 43, 2013. Bajaj 2014
14. BARNETT, A. H. et al. Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. *Current Medical Research and Opinion*, v. 28, n. 4, p. 513–523, 2012.
15. BARNETT, A. H. et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 2, n. 5, p. 369–384, 2014.
16. BARNETT, A. H. et al. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, v. 382, n. 9902, p. 1413–1423, 2013.
17. BERGENSTAL, Richard et al. Efficacy and safety of biphasic insulin aspart 70/30 vs exenatide in subjects with type 2 diabetes failing to achieve glycemic control with metformin and a sulfonylurea. *Current Medical Research And Opinion*, [s.l.], v. 25, n. 1, p.65-75, dez. 2008. Informa Healthcare. <http://dx.doi.org/10.1185/03007990802597951>.
18. BERGENSTAL, Richard M et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly vs sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *The Lancet*, [s.l.], v. 376, n. 9739, p.431-439, ago. 2010. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60590-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60590-9).
19. BERNDT-ZIPFEL, C. et al. Vildagliptin in addition to metformin improves retinal blood flow and erythrocyte deformability in patients with type 2 diabetes mellitus – results from an exploratory study. p. 1–7, 2013.
20. BHANSALI, Anil et al. Comparison of thrice daily biphasic human insulin (30/70) vs basal detemir & bolus aspart in patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus - A pilot study. *The Indian Journal Of Medical Research*, [s.l.], v. 135, n. 1, p.78-83, 2012. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/0971-5916.93428>.
21. BLONDE, L. et al. Once-weekly dulaglutide vs bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): A randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet*, v. 385, n. 9982, p. 2057–2066, 2015.
22. BODE, B. et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55-80 years with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 3, p. 294–303, 2015.
23. BOLINDER, J. et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 16, n. 2, p. 159–169, 2014.
24. BOLLI, G. B. et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily vs. placebo in people with Type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin (GetGoal-F1). *Diabetic Medicine*, v. 31, n. 2, p. 176–184, 2014.
25. BOLLI, G. et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, [s.l.], p.82-90, 22 nov. 2007. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2007.00820.x>.
26. BOUCHI, Ryotaro et al. Reduction of visceral fat by liraglutide is associated with ameliorations of hepatic steatosis, albuminuria, and micro-inflammation in type 2 diabetic patients with insulin treatment: a randomized control trial. *Endocrine Journal*, v. 64, n. 3, p.269-281, 2017.

27. BRYSON, A. et al. The efficacy and safety of teneligliptin added to ongoing metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a randomized study with open label extension. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 17, n. 10, p. 1309–1316, 2016.
28. BUSE, J. B. et al. Addition of exenatide BID to insulin glargine: a post-hoc analysis of the effect on glycemia and weight across a range of insulin titration. *Current Medical Research and Opinion*, v. 30, n. 7, p. 1209–1218, 2014.
29. CAS, Alessandra Dei et al. Vildagliptin, but not glibenclamide, increases circulating endothelial progenitor cell number: a 12-month randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, v. 16, n. 1, 2017.
30. CEFALU, W. T. et al. Dapagliflozin's effects on glycemia and cardiovascular risk factors in high-risk patients with type 2 diabetes: A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. *Diabetes Care*, v. 38, n. 7, p. 1218–1227, 2015.
31. CHEN, Weena J. Y. et al. Effects of exenatide on cardiac function, perfusion, and energetics in type 2 diabetic patients with cardiomyopathy: a randomized controlled trial against insulin glargine. *Cardiovascular Diabetology*, v. 16, n. 1, 2017.
32. CHEN, Y.-H.; TARNG, D.-C.; CHEN, H.-S. Renal Outcomes of Pioglitazone Compared with Acarbose in Diabetic Patients: A Randomized Controlled Study. *Plos One*, v. 11, n. 11, p. e0165750, 2016.
33. CIVERA, Miguel et al. Safety and efficacy of repaglinide in combination with metformin and bedtime NPH insulin as an insulin treatment regimen in type 2 diabetes. *Diabetes Research And Clinical Practice*, [s.l.], v. 79, n. 1, p.42-47, jan. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2007.07.001>.
34. D'ALESSIO, D. et al. Comparison of insulin glargine and liraglutide added to oral agents in patients with poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 2, p. 170–178, 2015.
35. DAGOGO-JACK, Samuel 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, Obesity And Metabolism*, v. 20, n. 3, p.530-540, 2017.
36. DAVIES, M. et al. Once-weekly exenatide vs once- or twice-daily insulin detemir. *Diabetes Care*, v. 36, n. 5, p. 1368–1376, 2013.
37. DAVIES, Melanie et al. Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *Jama*, v. 318, n. 15, p.1460-1470, 2017.
38. DE WIT, H. M. et al. Liraglutide reverses pronounced insulin-associated weight gain, improves glycaemic control and decreases insulin dose in patients with type 2 diabetes: A 26 week, randomised clinical trial (ELEGANT). *Diabetologia*, v. 57, n. 9, p. 1812–1819, 2014.
39. DEFRONZO, R. A. et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care*, v. 38, n. 3, p. 384–393, 2015.
40. DEFRONZO, R. A. et al. Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 97, n. 5, p. 1615–1622, 2012. Del prato 2015
41. DEROSA, G. et al. A comparison between sitagliptin or glibenclamide in addition to metformin + pioglitazone on glycaemic control and beta-cell function: The triple oral therapy. *Diabetic Medicine*, v. 30, n. 7, p. 846–854, 2013.
42. DEROSA, G. et al. Comparison of vildagliptin and glimepiride: Effects on glycaemic control, fat tolerance and inflammatory markers in people with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*, v. 31, n. 12, p. 1515–1523, 2014.

43. DEROSA, G. et al. Pioglitazone Compared to Glibenclamide on Lipid Profile and Inflammation Markers in Type 2 Diabetic Patients During an Oral Fat Load. *Hormone And Metabolic Research*, [s.l.], v. 43, n. 07, p.505-512, 17 maio 2011. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1275704>.
44. DEROSA, G. et al. Variations in Inflammatory Biomarkers Following the Addition of Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes not Controlled with Metformin. *Internal Medicine*, v. 52, n. 19, p. 2179–2187, 2013.
45. DEROSA, G. et al. Vildagliptin Added to Metformin on β -Cell Function After a Euglycemic Hyperinsulinemic and Hyperglycemic Clamp in Type 2 Diabetes Patients. *Diabetes Technology & Therapeutics*, v. 14, n. 6, p. 475–484, 2012.
46. DEROSA, Giuseppe et al. Direct comparison among oral hypoglycemic agents and their association with insulin resistance evaluated by euglycemic hyperinsulinemic clamp: the 60's study. *Metabolism*, [s.l.], v. 58, n. 8, p.1059-1066, ago. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2009.03.007>.
47. DEROSA, Giuseppe et al. Effects of Nateglinide and Glibenclamide on Prothrombotic Factors in Naïve Type 2 Diabetic Patients Treated with Metformin: A 1-Year, Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Internal Medicine*, [s.l.], v. 46, n. 22, p.1837-1846, 2007. Japanese Society of Internal Medicine. <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.46.0320>.
48. DEROSA, Giuseppe et al. Effects of sitagliptin or metformin added to pioglitazone monotherapy in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients. *Metabolism*, [s.l.], v. 59, n. 6, p.887-895, jun. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2009.10.007>.
49. DEROSA, Giuseppe et al. Effects of sitagliptin or metformin added to pioglitazone monotherapy in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients. *Metabolism*, [s.l.], v. 59, n. 6, p.887-895, jun. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2009.10.007>.
50. DEROSA, Giuseppe et al. Exenatide or glimepiride added to metformin on metabolic control and on insulin resistance in type 2 diabetic patients. *European Journal Of Pharmacology*, [s.l.], v. 666, n. 1-3, p.251-256, set. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.05.051>.
51. DEVRIES, J. H. et al. Sequential Intensification of Metformin Treatment in Type 2 Diabetes With Liraglutide Followed by Randomized. *Diabetes Care*, v. 35, p. 1446–1454, 2012.
52. DIAMANT, M. et al. Exenatide once weekly vs insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION-3): 3-year results of an open-label randomised trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, v. 2, n. 6, p. 464–473, 2014.
53. DIAMANT, Michaela et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. *The Lancet*, [s.l.], v. 375, n. 9733, p.2234-2243, jun. 2010. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60406-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60406-0).
54. DOBS, A. S. et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin and rosiglitazone combination therapy in a randomized placebo-controlled 54-week trial in patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes*, v. 5, n. 1, p. 68–79, 2013.
55. DOU, Jingtao et al. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin as initial therapy in Chinese patients with type 2 diabetes: Results from the START study, a multicentre, randomized, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 20, n. 3, p.590-598, 2017.
56. DU, Jin et al. Efficacy and safety of saxagliptin compared with acarbose in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin monotherapy: Results of a Phase IV open-label randomized controlled study (the SMART study). *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 19, n. 11, p.1513-1520, 2017.

57. DUNGAN, K. M. et al. A 24-week study to evaluate the efficacy and safety of once-weekly dulaglutide added on to glimepiride in type 2 diabetes (AWARD-8). *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 18, n. 5, p. 475–482, maio 2016.
58. EKHOLM, E. et al. Combined Treatment With Saxagliptin Plus Dapagliflozin Reduces Insulin Levels By Increased Insulin Clearance and Improves B-Cell Function. *Endocrine Practice*, v. 23, n. 3, p. 258–265, 2017.
59. FERRANNINI, E. et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, [s.l.], v. 11, n. 2, p.157-166, fev. 2009. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00994.x>.
60. FILOZOF, C.; GAUTIER, J.-f.. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. *Diabetic Medicine*, [s.l.], v. 27, n. 3, p.318-326, mar. 2010. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.02938.x>.
61. FONSECA, V. et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin and pioglitazone combination therapy in a randomized, placebo-controlled, 26-week trial in patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*, v. 27, n. 2, p. 177–183, 2013.
62. FORST, T. et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 16, n. 5, p. 467–477, maio 2014.
63. FORST, T.; KOCH, C.; DWORAK, M. Vildagliptin vs insulin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with sulfonylurea: Results from a randomized, 24 week study. *Current Medical Research and Opinion*, v. 31, n. 6, p. 1079–1084, 2015.
64. GALLWITZ, B. et al. Linagliptin is more effective than glimepiride at achieving a composite outcome of target HbA1c. *International Journal Of Clinical Practice*, [s.l.], v. 67, n. 4, p.317-321, 24 mar. 2013. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.12101>.
65. GALLWITZ, Baptist et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet*, [s.l.], v. 380, n. 9840, p.475-483, ago. 2012. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60691-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60691-6).
66. GANTZ, Ira et al. A randomized, placebo-controlled study of the cardiovascular safety of the once-weekly DPP-4 inhibitor omarigliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, v. 16, n. 1, 2017.
67. GENOVESE, S. et al. Pioglitazone randomised Italian study on metabolic syndrome (PRISMA): Effect of pioglitazone with metformin on HDL-C levels in type 2 diabetic patients. *Journal of Endocrinological Investigation*, v. 36, n. 8, p. 606–616, 2013.
68. GERICH, J. et al. PRESERVE-beta: Two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 28, n. 9, p.2093-2099, 25 ago. 2005. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.28.9.2093>.
69. GIORGINO, F. et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide vs insulin glargine in patients with type 2 Diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care*, v. 38, n. 12, p. 2241–2249, 2015.
70. GÖKE, B. et al. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *International Journal Of Clinical Practice*, [s.l.], v. 64, n. 12, p.1619-1631, 16 set. 2010. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02510.x>.
71. GÖKE, B. et al. Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: Long-term (52-week) extension of a

- 52-week randomised controlled trial. *International Journal of Clinical Practice*, v. 67, n. 4, p. 307–316, 2013.
72. GOLDENBERG, Ronald et al. Randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of treatment with the once-weekly dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor omarigliptin or the once-daily DPP-4 inhibitor sitagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on m. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 19, n. 3, p.394-400,2017.
 73. GOUGH, S. C. L. et al. One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 10, p. 965–973, out. 2015.
 74. GRAM, J. et al. Pharmacological Treatment of the Pathogenetic Defects in Type 2 Diabetes: The randomized multicenter South Danish Diabetes Study. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 34, n. 1, p.27-33, 7 out. 2010. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc10-0531>.
 75. GRUNBERGER, George et al. Ertugliflozin in Patients with Stage 3 Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: The VERTIS RENAL Randomized Study. *Diabetes Therapy*, v. 9, n. 1, p.49-66, 2017.
 76. GURKAN, E. et al. Evaluation of exenatide vs insulin glargine for the impact on endothelial functions and cardiovascular risk markers. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 106, n. 3, p. 567–575, 2014.
 77. HAAK, T. et al. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 14, n. 6, p. 565–574, jun. 2012.
 78. HAAK, T. et al. Initial combination of linagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: Efficacy and safety in a randomised, double-blind 1-year extension study. *International Journal of Clinical Practice*, v. 67, n. 12, p. 1283–1293, 2013.
 79. HAERING, H. U. et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 110, n. 1, p. 82–90, 2015.
 80. HANDELSMAN, Yehuda et al. A randomized, double-blind, non-inferiority trial evaluating the efficacy and safety of omarigliptin, a once-weekly DPP-4 inhibitor, or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Current Medical Research And Opinion*, v. 33, n. 10, p.1861-1868, 2017.
 81. HANEFELD, M. et al. One-Year Glycemic Control With a Sulfonylurea Plus Pioglitazone Vs a Sulfonylurea Plus Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 27, n. 1, p.141-147, 23 dez. 2003. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.1.141>.
 82. HÄRING, H. U. et al. Empaglif lozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*, v. 37, n. 6, p. 1650–1659, 2014.
 83. HARING, H. U. et al. Empagliflozin As Add-on to Metformin Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, v. 36, p. 1–9, 2013.
 84. HARTEMANN-HEURTIER, Agnès et al. Effects of bed-time insulin vs pioglitazone on abdominal fat accumulation, inflammation and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research And Clinical Practice*, [s.l.], v. 86, n. 1, p.37-43, out. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2009.06.028>.
 85. HEERSPINK, H. J. L. et al. Canagliflozin Slows Progression of Renal Function Decline Independently of Glycemic Effects. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 28, n. 1, p. 368–375, 2017.
 86. HEINE, Robert J. et al. Exenatide vs Insulin Glargine in Patients with Suboptimally Controlled Type 2 Diabetes. *Annals Of Internal Medicine*, [s.l.], v. 143, n. 8, p.559-569, 18

- out. 2005. American College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-143-8-200510180-00006>.
87. HENRY, R. R. et al. Dapagliflozin, metformin XR, or both: Initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *International Journal of Clinical Practice*, v. 66, n. 5, p. 446–456, 2012.
 88. HENRY, R. R. et al. Efficacy and safety of taspoglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin plus pioglitazone over 24 weeks: T-emerge 3 trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 97, n. 7, p. 2370–2379, 2012.
 89. HERMANN, N. et al. The effect of an education programme (MEDIAS 2 ICT) involving intensive insulin treatment for people with type 2 diabetes. *Patient Education and Counseling*, v. 86, n. 2, p. 226–232, 2012.
 90. HERMANSEN, K. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, [s.l.], v. 9, n. 5, p.733-745, set. 2007. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2007.00744.x>.
 91. HOLLANDER, P. et al. Effects of taspoglutide on glycemic control and body weight in obese patients with type 2 diabetes (T-emerge 7 study). *Obesity*, v. 21, n. 2, p. 238–247, 2013.
 92. HOLLANDER, Priscilla et al. Ertugliflozin Compared with Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin: The VERTIS SU Randomized Study. *Diabetes Therapy*, v. 9, n. 1, p.193-207, 2017.
 93. HOLMAN, R. R. et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, p. NEJMoa1612917, 2017.
 94. HOME, P. D. et al. Efficacy and tolerability of albiglutide vs placebo or pioglitazone over 1 year in people with type 2 diabetes currently taking metformin and glimepiride: HARMONY 5. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 2, p. 179–187, fev. 2015.
 95. HONG, A. R. et al. Comparison of vildagliptin as an add-on therapy and sulfonylurea dose-increasing therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes using metformin and sulfonylurea (VISUAL study): A randomized trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 109, n. 1, p. 141–148, 2015.
 96. HONG, J. et al. Effects of metformin vs glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*, v. 36, n. 5, p. 1304–1311, 2012.
 97. HONG, S. J. et al. Pioglitazone Increased Circulating MicroRNA-24 with Decreases in Coronary Neointimal Hyperplasia in Type 2 Diabetic Patients: Optical Coherence Tomography Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 65, n. 10_S, p. 880–888, 2015.
 98. INAGAKI, N. et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 15, n. 11, p. 1501–1515, 2014.
 99. INAGAKI, N. et al. Efficacy and Safety Profile of Exenatide Once Weekly Compared With Insulin Once Daily in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Treated With Oral Antidiabetes Drug(s): Results From a 26-Week, Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multicenter, Noninferior. *Clinical Therapeutics*, v. 34, n. 9, p. 1892–1908.e1, 2012.
 100. INAGAKI, N. et al. Linagliptin provides effective, well-tolerated add-on therapy to pre-existing oral antidiabetic therapy over 1 year in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 9, p. 833–843, set. 2013.
 101. JAISWAL, M. et al. Effects of exenatide on measures of diabetic neuropathy in subjects with type 2 diabetes: Results from an 18-month proof-of-concept open-label randomized study. *Journal of Diabetes and its Complications*, v. 29, n. 8, p. 1287–1294, 2015.

102. JANKA, H. U. et al. Comparison of Basal Insulin Added to Oral Agents Vs Twice-Daily Premixed Insulin as Initial Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 28, n. 2, p.254-259, 27 jan. 2005. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.28.2.254>.
103. JEON, Hyun Jeong; OH, Tae Keun. Comparison of Vildagliptin-Metformin and Glimepiride-Metformin Treatments in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes & Metabolism Journal*, [s.l.], v. 35, n. 5, p.529-535, 2011. Korean Diabetes Association (KAMJE). <http://dx.doi.org/10.4093/dmj.2011.35.5.529>.
104. Ji, L. et al. Randomized clinical trial of the safety and efficacy of sitagliptin and metformin co-administered to Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*, v. 7, n. 5, p. 727–736, 2016.
105. Ji, Linong et al. Efficacy and safety of fixed-dose combination therapy, alogliptin plus metformin, in Asian patients with type 2 diabetes: A phase 3 trial. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 19, n. 5, p.754-758, 2017.
106. Ji, M. et al. Sitagliptin/Metformin Vs Insulin Glargine Combined With Metformin in Obese Subjects With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Medicine*, v. 95, n. 11, p. e2961, 2016.
107. JUNG, Chan-hee et al. A 52-week extension study of switching from gemigliptin vs sitagliptin to gemigliptin only as add-on therapy for patients with type 2 diabetes who are inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 20, n. 6, p.1535-1541, 2018.
108. KADOWAKI, Takashi et al. Efficacy and safety of canagliflozin as add-on therapy to teneligliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: Results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 19, n. 6, p.874-882, 2017.
109. KAKU, Kohei et al. Randomized, double-blind, phase III study to evaluate the efficacy and safety of once-daily treatment with alogliptin and metformin hydrochloride in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 19, n. 3, p.463-467, 2017.
110. KANAZAWA, I. et al. Long-term efficacy and safety of vildagliptin add-on therapy in type 2 diabetes mellitus with insulin treatment. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 123, p. 9–17, 2017.
111. KASHIWAGI, A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on long-term efficacy and safety of ipragliflozin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: results of the Long-Term ASP1941 Safety Evaluation in Patients with Type 2 Dia. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 2, p. 152–160, 2015. Kato 2015
112. KASHIWAGI, A. et al. Ipragliflozin in combination with metformin for the treatment of Japanese patients with type 2 diabetes: ILLUMINATE, a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 3, p. 304–308, 2015.
113. KOBAYASHI, K. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin compared with α -glucosidase inhibitor in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled on sulfonylurea alone (SUCCESS-2): a multicenter, randomized, open-label, non-i. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 16, n. 8, p. 761–765, ago. 2014.
114. KOHAN, D. E. et al. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney International*, v. 85, n. 4, p. 962–971, 2014.
115. KOTHNY, W. et al. Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 3, p. 252–257, 2013.

116. KOTHNY, W. et al. One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 14, n. 11, p. 1032–1039, nov. 2012.
117. KOVACS, C. S. et al. Empagliflozin as Add-on Therapy to Pioglitazone with or Without Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical Therapeutics*, v. 37, n. 8, p. 1773–1788, 2015.
118. LANE, W. et al. The effect of addition of liraglutide to high-dose intensive insulin therapy: a randomized prospective trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 16, n. 9, p. 827–832, set. 2014.
119. LAVALLE-GONZÁLEZ, F. J. et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: A randomised trial. *Diabetologia*, v. 56, n. 12, p. 2582–2592, 2013.
120. LEE, Seung-hwan et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating the safety and efficacy of the once-weekly DPP-4 inhibitor omarigliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by glimepiride and metformin. *Bmc Endocrine Disorders*, v. 17, n. 1, 2017.
121. LEITER, L. A. et al. Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks vs glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: A randomized, double-blind, phase 3 study. *Diabetes Care*, v. 38, n. 3, p. 355–364, 2015.
122. LEITER, L. A. et al. Efficacy and safety of the once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide vs sitagliptin in patients with type 2 diabetes and renal impairment: A randomized phase III study. *Diabetes Care*, v. 37, n. 10, p. 2723–2730, 2014.
123. LEITER, L. A. et al. Long-term maintenance of efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 18, n. 8, p. 766–774, 2016.
124. LI, C. J. et al. Efficacy and safety comparison of add-on therapy with liraglutide, saxagliptin and vildagliptin, all in combination with current conventional oral hypoglycemic agents therapy in poorly controlled Chinese type 2 diabetes. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, v. 122, n. 8, p. 469–476, 2014.
125. LI, Xiaoxuan et al. Efficacy and Safety of Tenueligliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers In Pharmacology*, v. 9, 2018.
126. LIM, Soo et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with gemigliptin and metformin compared with monotherapy with either drug in patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized controlled trial (INICOM study). *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 19, n. 1, p.87-97, 2016.
127. LIND, M. et al. Liraglutide in people treated for type 2 diabetes with multiple daily insulin injections: randomised clinical trial (MDI Liraglutide trial). *Bmj*, p. h5364, 2015.
128. LINGVAY, I. et al. Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes. *Jama*, v. 315, n. 9, p. 898, 2016.
129. LINJAWI, S. et al. The study of once- and twice-daily biphasic insulin aspart 30 (BIAsp 30) with sitagliptin, and twice-daily BIAsp 30 without sitagliptin, in patients with type 2 diabetes uncontrolled on sitagliptin and metformin - The Sit2Mix trial. *Primary Care Diabetes*, v. 9, n. 5, p. 370–376, 2015.
130. LIU, Sung-chen et al. Efficacy and Safety of Adding Pioglitazone or Sitagliptin to Patients with Type 2 Diabetes Insufficiently Controlled with Metformin and a Sulfonylurea. *Endocrine Practice*, [s.l.], v. 19, n. 6, p.980-988, nov. 2013. AACE Corp

- (American Association of Clinical Endocrinologists).
<http://dx.doi.org/10.4158/ep13148.or>.
131. LIU, Ying; JIANG, Xia; CHEN, Xin. Liraglutide and Metformin alone or combined therapy for type 2 diabetes patients complicated with coronary artery disease. *Lipids In Health And Disease*, v. 16, n. 1, 2017.
 132. LJUNGGREN, Ö. et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 14, n. 11, p. 990–999, nov. 2012.
 133. LU, C.-H. et al. Efficacy, safety, and tolerability of ipragliflozin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control with metformin: Results of a phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Journal of Diabetes Investigation*, v. 7, n. 3, p. 366–373, 2016.
 134. LUKASHEVICH, V. et al. Efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with dual combination of metformin and sulphonylurea. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 16, n. 5, p. 403–409, maio 2014.
 135. LUND, S. S et al. Combining insulin with metformin or an insulin secretagogue in non-obese patients with type 2 diabetes: 12 month, randomised, double blind trial. *Bmj*, [s.l.], v. 339, n. 091, p.1-11, 9 nov. 2009. *BMJ*. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b4324>.
 136. LUNDBY-CHRISTENSEN, L. et al. Metformin vs placebo in combination with insulin analogues in patients with type 2 diabetes mellitus-the randomised, blinded Copenhagen Insulin and Metformin Therapy (CIMT) trial. *BMJ open*, v. 6, n. 2, p. e008376, 2016.
 137. MAFFIOLI, Pamela et al. Ultrasonography modifications of visceral and subcutaneous adipose tissue after pioglitazone or glibenclamide therapy combined with rosuvastatin in type 2 diabetic patients not well controlled by metformin. *European Journal Of Gastroenterology & Hepatology*, [s.l.], v. 25, n. 9, p.1113-1122, set. 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/meg.0b013e3283608317>.
 138. MALEK, R. et al. Similar glucose control with basal-bolus regimen of insulin detemir plus insulin aspart and thrice-daily biphasic insulin aspart30 in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: Results of a 50-week randomized clinical trial of stepwise insulin intensif. *Diabetes and Metabolism*, v. 41, n. 3, p. 223–230, 2015.
 139. MARSO, S. P. et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 375, n. 4, p. 311–322, 2016.
 140. MATHIEU, C. et al. Randomized, Double-Blind, phase 3 trial of triple therapy with dapagliflozin Add-on to saxagliptin plus metformin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, v. 38, n. 11, p. 2009–2017, 2015.
 141. MATTHAEI, S. et al. Durability and tolerability of dapagliflozin over 52 weeks as add-on to metformin and sulphonylurea in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 11, p. 1075–1084, nov. 2015.
 142. MATTHAEI, S. et al. Randomized, Double-Blind trial of triple therapy with saxagliptin add-on to dapagliflozin plus metformin inpatientswith type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, v. 38, n. 11, p. 2018–2024, 2015.
 143. MATTHEWS, D. R. et al. Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. *Diabetes/metabolism Research And Reviews*, [s.l.], v. 21, n. 2, p.167-174, 2005. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.478>.
 144. MCGILL, J. B. et al. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: A 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*, v. 36, n. 2, p. 237–244, 2013.

145. MCMURRAY, John J.v. et al. Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure. *Jacc: Heart Failure*, v. 6, n. 1, p.8-17, 2018.
146. MEER, R. W. VAN DER et al. Pioglitazone improves cardiac function and alters myocardial substrate metabolism without affecting cardiac triglyceride accumulation and high-energy phosphate metabolism in patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, v. 119, n. 15, p. 2069–2077, 2009.
147. MENEILLY, Graydon S. et al. Lixisenatide Therapy in Older Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Their Current Antidiabetic Treatment: The GetGoal-O Randomized Trial. *Diabetes Care*, v. 40, n. 4, p.485-493, 2017.
148. MERKER, L. et al. Empagliflozin as add-on to metformin in people with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*, v. 32, n. 12, p. 1555–1567, 2015.
149. MIKADA, A. et al. Effects of miglitol, sitagliptin, and initial combination therapy with both on plasma incretin responses to a mixed meal and visceral fat in over-weight Japanese patients with type 2 diabetes. “The MASTER randomized, controlled trial”. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 106, n. 3, p. 538–547, 2014.
150. MITA, T. et al. Alogliptin, a Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor, Prevents the Progression of Carotid Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes: The Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A). *Diabetes Care*, v. 39, n. 1, p. 139–148, 2016.
151. MITA, T. et al. Sitagliptin attenuates the progression of carotid intima-media thickening in insulin-treated patients with type 2 diabetes: The sitagliptin preventive study of intima-media thickness evaluation (SPIKE): A randomized controlled trial. *Diabetes Care*, v. 39, n. 3, p. 455–464, 2016.
152. MOON, J. S. et al. The effect of glargine vs glimepiride on pancreatic β -cell function in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin monotherapy: Open-label, randomized, controlled study. *Acta Diabetologica*, v. 51, n. 2, p. 277–285, 2014.
153. MOSES, R. G. et al. A randomized clinical trial evaluating the safety and efficacy of sitagliptin added to the combination of sulfonylurea and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control. *Journal of Diabetes*, v. 8, n. 5, p. 701–711, 2016.
154. MU, Y. et al. Efficacy and safety of linagliptin/metformin single-pill combination as initial therapy in drug-naïve Asian patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 124, p. 48–56, 2017.
155. NAUCK, M. A. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, [s.l.], v. 9, n. 2, p.194-205, mar. 2007. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2006.00704.x>.
156. NAUCK, M. et al. Efficacy and Safety Comparison of Liraglutide, Glimepiride, and Placebo, All in Combination With Metformin, in Type 2 Diabetes: The LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes)-2 study. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 32, n. 1, p.84-90, 17 out. 2008. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc08-1355>.
157. NAUCK, M. et al. Efficacy and safety of dulaglutide vs sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care*, v. 37, n. 8, p. 2149–2158, 2014.
158. NAUCK, M. et al. Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 3, p. 204–212, 2013.
159. NAUCK, M. et al. Taspoglutide, a once-weekly glucagon-like peptide1 analogue, vs. insulin glargine titrated to target in patients with Type2 diabetes: An open-label randomized trial. *Diabetic Medicine*, v. 30, n. 1, p. 109–113, 2013.

160. NEAL, B. et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 377, n. 7, p. 644–657, 2017.
161. NING, G. et al. Vildagliptin as add-on therapy to insulin improves glycemic control without increasing risk of hypoglycemia in Asian, predominantly Chinese, patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes*, v. 8, n. 3, p. 345–353, 2016.
162. NISHIMURA, A. et al. Efficacy and safety of repaglinide added to sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized 24-week open-label clinical trial. *Endocrine Journal*, v. 63, n. 12, p. 1087–1098, 2016.
163. NOMOTO, H. et al. A randomized controlled trial comparing the effects of sitagliptin and glimepiride on endothelial function and metabolic parameters: Sapporo athero-incretin study 1 (SAIS1). *PLoS ONE*, v. 11, n. 10, p. 1–15, 2016.
164. OE, H. et al. Comparison of effects of sitagliptin and voglibose on left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes: results of the 3D trial. *Cardiovascular Diabetology*, v. 14, n. 1, p. 83, 2015.
165. OHIRA, M. et al. Metformin reduces circulating malondialdehyde-modified lowdensity lipoprotein in type 2 diabetes mellitus. *Clinical and Investigative Medicine*, v. 37, n. 4, p. 243–251, 2014.
166. OLSSON, P.O. Combination-therapy with bedtime NPH insulin and sulphonylureas gives similar glycaemic control but lower weight gain than insulin twice daily in patients with type 2 diabetes. *Diabetes and Metabolism*, v. 28, n.4, p 272-277), 2002.
167. OYAMA, J. et al. The Effect of Sitagliptin on Carotid Artery Atherosclerosis in Type 2 Diabetes: The PROLOGUE Randomized Controlled Trial. *PLOS Medicine*, v. 13, n. 6, p. e1002051, 2016.
168. PAN, C. et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin as add-on therapy to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 14, n. 8, p. 737–744, ago. 2012.
169. PAPATHANASSIOU, Katerina et al. Pioglitazone vs glimepiride: Differential effects on vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*, [s.l.], v. 205, n. 1, p.221-226, jul. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.11.027>.
170. PARK, Cheol-young et al. Comparison between the Therapeutic Effect of Metformin, Glimepiride and Their Combination as an Add-On Treatment to Insulin Glargine in Uncontrolled Patients with Type 2 Diabetes. *Plos One*, [s.l.], v. 9, n. 3, p.87799-87799, 10 mar. 2014. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0087799>.
171. PFEFFER, M. A. et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 23, p. 2247–2257, 2015. HOLMAN, R. R. et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, p. NEJMoa1612917, 2017.
172. PFEFFER, M. A. et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 23, p. 2247–2257, 2015.
173. PFÜTZNER, Andreas et al. PIOfix-Study: Effects of Pioglitazone/Metformin Fixed Combination in Comparison with a Combination of Metformin with Glimepiride on Diabetic Dyslipidemia. *Diabetes Technology & Therapeutics*, [s.l.], v. 13, n. 6, p.637-643, jun. 2011. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/dia.2010.0233>.
174. PHILIS-TSIMIKAS, A. et al. Effect of insulin degludec vs sitagliptin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic agents. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 8, p. 760–766, 2013.
175. PINGET, M. et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily vs placebo in type 2 diabetes insufficiently controlled on pioglitazone (GetGoal-P). *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 11, p. 1000–1007, 2013.

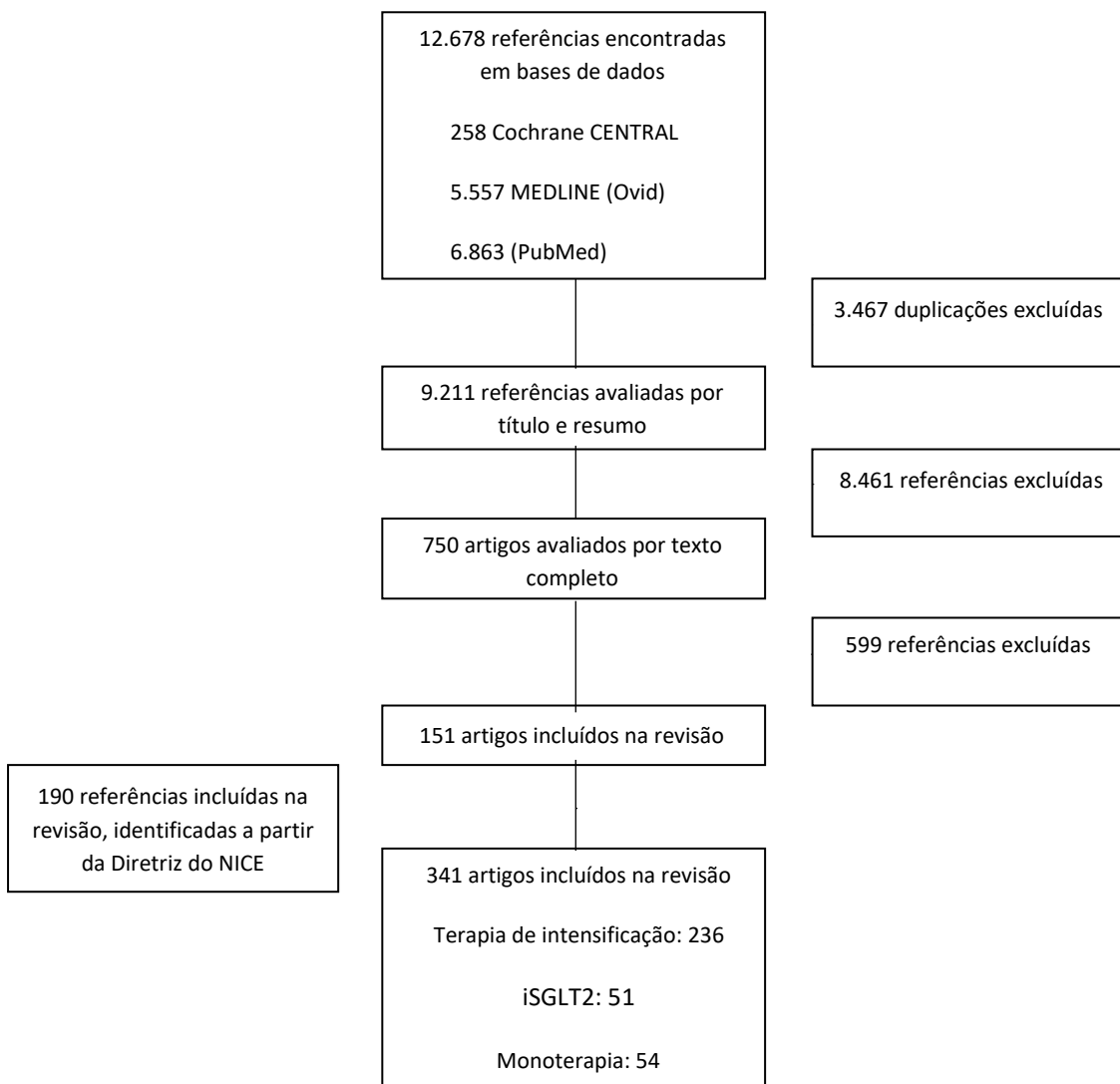
176. PRATLEY, R. E. et al. Efficacy and tolerability of taspoglutide vs pioglitazone in subjects with type 2 diabetes uncontrolled with sulphonylurea or sulphonylurea-metformin therapy: A randomized, double-blind study (T-emerge 6). *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 3, p. 234–240, 2013.
177. PRATLEY, R. E. et al. Once-weekly albiglutide vs once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): A randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, v. 2, n. 4, p. 289–297, 2014. Reucsh 2014
178. PRATLEY, Richard E. et al. Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: The VERTIS FACTORIAL randomized trial. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 20, n. 5, p.1111-1120, 2018.
179. PRATO, S. DEL et al. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 16, n. 12, p. 1239–1246, dez. 2014.
180. RIDDERSTRÅLE, M. et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: A 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, v. 2, n. 9, p. 691–700, 2014.
181. RIDDLE, M. C. et al. Baseline HbA1c predicts attainment of 7.0% HbA1c target with structured titration of insulin glargine in type 2 diabetes: A patient-level analysis of 12 studies. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 9, p. 819–825, 2013.
182. RIDDLE, M. C. et al. Baseline HbA1c predicts attainment of 7.0% HbA1c target with structured titration of insulin glargine in type 2 diabetes: A patient-level analysis of 12 studies. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 9, p. 819–825, 2013.
183. RIDDLE, M. C.; SCHNEIDER, J.. Beginning Insulin Treatment of Obese Patients With Evening 70/30 Insulin Plus Glimepiride Vs Insulin Alone. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 21, n. 7, p.1052-1057, 1 jul. 1998. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.21.7.1052>.
184. RISTIC, S. et al. Comparison of nateglinide and gliclazide in combination with metformin, for treatment of patients with Type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on maximum doses of metformin alone. *Diabetic Medicine*, [s.l.], v. 23, n. 7, p.757-762, jul. 2006. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01914.x>.
185. ROSENSTOCK, J. et al. Beneficial effects of once-daily lixisenatide on overall and postprandial glycemic levels without significant excess of hypoglycemia in Type 2 diabetes inadequately controlled on a sulfonylurea with or without metformin (GetGoal-S). *Journal of Diabetes and its Complications*, v. 28, n. 3, p. 386–392, 2014.
186. ROSENSTOCK, J. et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care*, v. 37, n. 7, p. 1815–1823, 2014
187. ROSENSTOCK, J. et al. Inhaled technosphere insulin vs inhaled technosphere placebo in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetes agents. *Diabetes Care*, v. 38, n. 12, p. 2274–2281, 2015.
188. ROSENSTOCK, J. et al. Initial combination therapy with canagliflozin plus metformin vs each component as monotherapy for drug-Naïve type 2 diabetes. *Diabetes Care*, v. 39, n. 3, p. 353–362, 2016. Ross 2015
189. ROSENSTOCK, J. et al. Reduced risk of hypoglycemia with once-daily glargine vs twice-daily NPH and number needed to harm with NPH to demonstrate the risk of one additional hypoglycemic event in type 2 diabetes: Evidence from a long-term controlled trial. *Journal of Diabetes and its Complications*, v. 28, n. 5, p. 742–749, 2014.

190. ROSENSTOCK, Julio et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 20, n. 3, p.520-529, 2017.
191. ROSENSTOCK, JULIO, VICO, MARISA, WEI, LI, SALSALI, AFSHIN, LIST, J. F. Effects of Dapagliflozin, an SGLT2 Inhibitor, on HbA1c, Body Weight, and Hypoglycemia Risk in Patients With Type2Diabetes Inadequately Controlled on Pioglitazone Monotherapy. *Diabetes Care*, v. 35, p. 1473–1478, 2012.
192. RUSSELL-JONES, D. et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*, [s.l.], v. 52, n. 10, p.2046-2055, 14 ago. 2009. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-009-1472-y>.
193. SATO, S. et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to insulin in Japanese patients with type 2 Diabetes: The EDIT randomized trial. *PLoS ONE*, v. 10, n. 3, p. 1–16, 2015.
194. SCHERNTHANER, G. et al. Efficacy and tolerability of saxagliptin compared with glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled study (GENERATION). *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 7, p. 630–638, 2015.
195. SCHERNTHANER, G.; GARY, M. Canagliflozin Compared With Sitagliptin for Patients With Type 2 Diabetes Who With Metformin Plus Sulfonylurea. *Diabetes care*, v. 36, p. 2508–2515, 2013.
196. SCIRICA, B. M. et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*, v. 369, n. 14, p. 1317–1326, 2013.
197. SEINO, Y. et al. Combination therapy with liraglutide and insulin in Japanese patients with type 2 diabetes: A 36-week, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Journal of Diabetes Investigation*, v. 7, n. 4, p. 565–573, 2016.
198. SEINO, Y. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 14, n. 10, p. 910–917, 2012.
199. SHAH Z.H., SALEEM K. A comparative study of repaglinide and glibenclamide in type 2 diabetic patients. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*.5 (3) (pp 476-479), 2011.Date of Publication: July-September, p. 476-9bb, 2011
200. SHANKAR, R Ravi et al. Sitagliptin added to stable insulin therapy with or without metformin in Chinese patients with type 2 diabetes. *Journal Of Diabetes Investigation*, v. 8, n. 3, p.321-329, 2016.
201. SHANKAR, R. Ravi et al. A randomized clinical trial evaluating the efficacy and safety of the once-weekly dipeptidyl peptidase-4 inhibitor omarigliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Current Medical Research And Opinion*, v. 33, n. 10, p.1853-1860, 2017.
202. SØFTELAND, Eirik et al. Empagliflozin as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Linagliptin and Metformin: A 24-Week Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Trial. *Diabetes Care*, v. 40, n. 2, p.201-209, 2016.
203. SRIDHAR, S. et al. Effect of pioglitazone on testosterone in eugonadal men with type 2 diabetes mellitus: A randomized double-blind placebo-controlled study. *Clinical Endocrinology*, v. 78, n. 3, p. 454–459, 2013.
204. STEHOUWER, M. H. A. et al. Combined bedtime insulin-daytime sulphonylurea regimen compared with two different daily insulin regimens in type 2 diabetes: effects on HbA1cand hypoglycaemia rate-a randomised trial. *Diabetes/metabolism Research And Reviews*, [s.l.], v. 19, n. 2, p.148-152, 7 jan. 2003. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.356>.

205. TAI, H. et al. The effect of alogliptin on pulmonary function in obese patients with type 2 diabetes inadequately controlled by metformin monotherapy. *Medicine*, v. 95, n. 33, p. e4541, 2016.
206. TAKIHATA, M. et al. Comparative study of sitagliptin with pioglitazone in Japanese type 2 diabetic patients: the COMPASS randomized controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism*, v. 15, n. 5, p. 455–62, 2013.
207. TANAKA, Kenichi et al. Comparative analysis of the effects of alogliptin and vildagliptin on glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Journal*, v. 64, n. 2, p.179-189, 2017.
208. TAO, Tao et al. Comparison of glycemic control and β -cell function in new onset T2DM patients with PCOS of metformin and saxagliptin monotherapy or combination treatment. *Bmc Endocrine Disorders*, v. 18, n. 1, 2018.
209. THRASHER, J. et al. Efficacy and safety of linagliptin in black/African American patients with type 2 diabetes: A 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Endocrine Practice*, v. 20, n. 5, p. 412–420, 2014.
210. TINAHONES, Francisco J. et al. Linagliptin as add-on to empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes: Two 24-week randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group trials. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 19, n. 2, p.266-274, 2016.
211. TRIPATHY, D. et al. Pioglitazone improves glucose metabolism and modulates skeletal muscle TIMP-3-TACE dyad in type 2 diabetes mellitus: A randomised, double-blind, placebo-controlled, mechanistic study. *Diabetologia*, v. 56, n. 10, p. 2153–2163, 2013.
212. UMPIERREZ, Guillermo E. et al. A Randomized Controlled Study Comparing a DPP4 Inhibitor (Linagliptin) and Basal Insulin (Glargine) in Patients With Type 2 Diabetes in Long-term Care and Skilled Nursing Facilities: Linagliptin-LTC Trial. *Journal Of The American Medical Directors Association*, v. 19, n. 5, p.399-404, 2018.
213. UMPIERREZ, Guillermo; ISSA, Maher; VLAJNIC, Aleksandra. Glimepiride vs pioglitazone combination therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: results of a randomized clinical trial. *Current Medical Research And Opinion*, [s.l.], v. 22, n. 4, p.751-759, 21 mar. 2006. Informa Healthcare. <http://dx.doi.org/10.1185/030079906x104786>.
214. VACCARO, O. et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone vs sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 8587, n. 17, 2017.
215. VANDERHEIDEN, A. et al. Effect of Adding Liraglutide vs Placebo to a High-Dose Insulin Regimen in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*, v. 176, n. 7, p. 939–47, 2016.
216. VIBERTI, G. et al. A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care*, v. 25, n. 10, p. 1737–1743, 2002.
217. WANG, M. M. et al. Saxagliptin is similar in glycaemic variability more effective in metabolic control than acarbose in aged type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 108, n. 3, p. e67–e70, 2015.
218. WANG, W. et al. Efficacy and safety of linagliptin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin: A multinational 24-week, randomized clinical trial. *Journal of Diabetes*, v. 8, n. 2, p. 229–237, 2016.
219. WANG, Weiqing et al. A randomized clinical trial of the safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by acarbose alone. *Current Medical Research And Opinion*, v. 33, n. 4, p.693-699, 2017.
220. WEISSMAN, P. N. et al. HARMONY 4: Randomised clinical trial comparing once-weekly abiglutide and insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled

- with metformin with or without sulfonylurea. *Diabetologia*, v. 57, n. 12, p. 2475–2484, 2014.
221. WHITE, W. B. et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 369, n. 14, p. 1327–1335, 2013. PRATLEY, R. E. et al. Once-weekly albiglutide vs once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): A randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, v. 2, n. 4, p. 289–297, 2014.
 222. WHITE, W. B. et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 369, n. 14, p. 1327–1335, 2013.
 223. WILDING, J. P. H. et al. Dose-ranging study with the glucokinase activator AZD1656 in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 8, p. 750–759, 2013.
 224. WILDING, J. P. H. et al. Dose-ranging study with the glucokinase activator AZD1656 in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 8, p. 750–759, 2013.
 225. WYSHAM, C. et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin vs exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care*, v. 37, n. 8, p. 2159–2167, 2014.
 226. XIAO, C. C. et al. Effects of pioglitazone and glipizide on platelet function in patients with type 2 diabetes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, v. 19, n. 6, p. 963–970, 2015.
 227. XU, Wen et al. Efficacy and safety of metformin and sitagliptin based triple antihyperglycemic therapy (STRATEGY): a multicenter, randomized, controlled, non-inferiority clinical trial. *Science China Life Sciences*, v. 60, n. 3, p. 225–238, 2017.
 228. YALE, J.-F. et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 16, n. 10, p. 1016–1027, 2014.
 229. YANG, W. et al. Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 2, n. 1, p. 46–55, 2014.
 230. YANG, Wenying et al. Dapagliflozin as add-on therapy in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled on insulin with or without oral antihyperglycemic drugs: A randomized controlled trial. *Journal Of Diabetes*, v. 10, n. 7, p. 589–599, 2018.
 231. Yki-jarvinen, H. et. al. Effects of Adding Linagliptin to Basal Controlled Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, v. 36, p. 1–7, 2013.
 232. YKI-JARVINEN, Hannele. Comparison of Bedtime Insulin Regimens in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Annals Of Internal Medicine*, [s.l.], v. 130, n. 5, p. 389–396, 2 mar. 1999. American College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-130-5-199903020-00002>.
 233. YOON, K. H. et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a 54-week study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 14, n. 8, p. 745–752, ago. 2012.
 234. YU PAN, C. et al. Lixisenatide treatment improves glycaemic control in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin with or without sulfonylurea: A randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week trial (GetGoal-M-Asia). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, v. 30, n. 8, p. 726–735, 2014.
 235. ZINMAN, B. et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 22, p. 2117–2128, 2015.
 236. ZOGRAFOU, I. et al. Effect of vildagliptin on hsCRP and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hormones (Athens, Greece)*, v. 14, n. 1, p. 118–125, 2015.

APÊNDICE B. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DE ESTUDOS PARA A METANÁLISE EM REDE



APÊNDICE C:

A. Quadro de comparação entre medicamentos como monoterapia para o desfecho hemoglobina glicada (dados apresentados como diferença das médias).

Qualidade da evidência

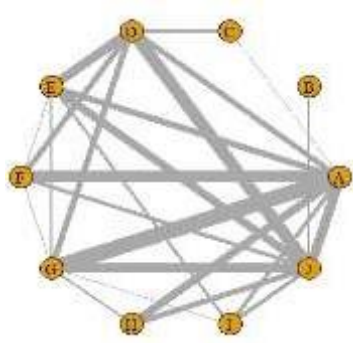
Alta	Moderada	Baixa	Muito Baixa
------	----------	-------	-------------

	Placebo	Insulina	Metiglinida	Sulfonilureias	TZD
Placebo	Placebo	0,67 (0,26 a 1,1)	1,79 (1,08 a 2,5)	0,79 (0,67 a 0,93)	0,83 (0,7 a 0,97)
Insulina	-0,67 (-1,1 a -0,26)	Insulina	0,4 (-0,12 a 0,94)	0,12 (-0,3 a 0,54)	0,16 (-0,27 a 0,58)
Metiglinidas	-1,79 (-2,5 a -1,08)	-0,4 (-0,94 a 0,12)	Metiglinida	-0,28 (-0,62 a 0,07)	-0,24 (-0,61 a 0,13)
Sulfonilureias	-0,79 (-0,93 a -0,67)	-0,12 (-0,54 a 0,3)	0,28 (-0,07 a 0,62)	Sulfonilureias	0,04 (-0,1 a 0,18)
TZD	-0,83 (-0,97 a -0,7)	-0,16 (-0,58 a 0,27)	0,24 (-0,13 a 0,61)	-0,04 (-0,18 a 0,1)	TZD
Acarbose	-0,69 (-0,83 a -0,55)	-0,02 (-0,45 a 0,42)	0,39 (0,002 a 0,75)	0,1 (-0,06 a 0,27)	0,14 (-0,03 a 0,32)
iDPP4	-0,64 (-0,75 a -0,53)	0,03 (-0,39 a 0,46)	0,43 (0,06 a 0,8)	0,15 (0,02 a 0,29)	0,19 (0,05 a 0,33)
SGLT2	-0,79 (-0,93 a -0,64)	-0,11 (-0,54 a 0,33)	0,29 (-0,1 a 0,67)	0,007 (-0,17 a 0,19)	0,05 (-0,13 a 0,24)
GLP-1	-0,98 (-1,2 a -0,79)	-0,3 (-0,74 a 0,13)	0,1 (-0,3 a 0,49)	-0,18 (-0,39 a 0,02)	-0,14 (-0,35 a 0,06)
Metformina	-0,84 (-0,95 a -0,73)	-0,16 (-0,57 a 0,24)	0,24 (-0,13 a 0,6)	-0,04 (-0,17 a 0,08)	-0,003 (-0,13 a 0,13)

	Acarbose	iDPP4	SGLT2	GLP-1	Metformina
Placebo	0,69 (0,55 a 0,83)	0,64 (0,53 a 0,75)	0,79 (0,64 a 0,93)	0,98 (0,79 a 1,2)	0,84 (0,73 a 0,95)
Insulina	0,02 (-0,42 a 0,45)	-0,03 (-0,46 a 0,39)	0,11 (-0,33 a 0,54)	0,3 (-0,13 a 0,74)	0,16 (-0,24 a 0,57)
Metiglinidas	-0,39 (-0,75 a -0,002)	-0,43 (-0,8 a -0,06)	-0,29 (-0,67 a 0,1)	-0,1 (-0,49 a 0,3)	-0,24 (-0,6 a 0,13)
Sulfonilureias	-0,1 (-0,27 a 0,06)	-0,15 (-0,29 a -0,02)	-0,01 (-0,19 a 0,17)	0,18 (-0,02 a 0,39)	0,04 (-0,08 a 0,17)
TZD	-0,14 (-0,32 a 0,03)	-0,19 (-0,33 a -0,05)	-0,05 (-0,24 a 0,13)	0,14 (-0,06 a 0,35)	0,003 (-0,13 a 0,13)
Acarbose	Acarbose	-0,05 (-0,21 a 0,11)	0,1 (-0,1 a 0,29)	0,28 (0,06 a 0,51)	-0,07 (-0,15 a 0,009)
iDPP4	0,05 (-0,11 a 0,21)	iDPP4	0,14 (-0,01 a 0,31)	0,34 (0,14 a 0,53)	0,19 (0,08 a 0,31)
SGLT2	-0,1 (-0,29 a 0,1)	-0,14 (-0,31 a 0,01)	SGLT2	0,19 (-0,03 a 0,42)	0,05 (-0,1 a 0,2)
GLP-1	-0,28 (-0,51 a -0,06)	-0,34 (-0,53 a -0,14)	-0,19 (-0,42 a 0,03)	GLP-1	-0,14 (-0,33 a 0,04)
Metformina	0,07 (-0,009 a 0,15)	-0,19 (-0,31 a -0,08)	-0,05 (-0,2 a 0,1)	0,14 (-0,04 a 0,33)	Metformina

As estimativas de efeito abaixo e a esquerda das células sombreadas representam a diferença das médias da intersecção da intervenção da linha comparado à coluna e devem ser lidas da esquerda para a direita e de baixo para cima. As estimativas de efeito acima e a direita das células sombreadas representam a diferença das médias da intersecção da intervenção da coluna comparado à linha e devem ser lidas de cima para baixo e da direita para a esquerda.

B. Figura da rede formada pelos tratamentos.



A: placebo; B: insulinas; C: Mmetiglinidas; D: sulfonilureias; E: tiazolinedionas; F: acarbose; G: inibidores de DPP4; H: SGLt2; I: GLP-1; J: metformina.

APÊNDICE D:

A. Quadro de comparação entre medicamentos como monoterapia para desfecho mortalidade (dados apresentados como RR).

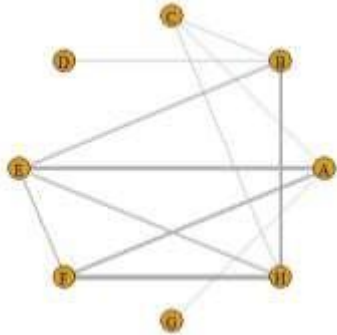
		Qualidade da evidência			
		Alta	Moderada	Baixa	Muito Baixa
		Placebo	Sulfonilureias	TZD	iDPP4
Placebo	Placebo		1,82 (0,53 a 7,14)	4,17 (0,91 a 20,00)	3,33 (1,08 a 12,50)
Sulfonilureias	0,55 (0,14 a 1,90)	Sulfonilureias		5,00 (0,24 a 100)	1,85 (0,91 a 4,00)
TZD	0,24 (0,05 a 1,10)	0,20 (0,01 a 4,14)	TZD		0,83 (0,19 a 3,33)
iDPP4	0,30 (0,08 a 0,93)	0,54 (0,25 a 1,10)	1,20 (0,30 a 5,20)	iDPP4	
SGLT2	0,33 (0,09 a 1,10)	0,60 (0,19 a 2,00)	1,40 (0,30 a 6,90)	0,81 (0,04 a 16,32)	
GLP-1	3,61 (0,19 a 69,26)	3,80 (0,28 a 1300)	8,70 (0,57 a 3300)	7,00 (0,55 a 250)	
Metformina	0,21 (0,05 a 0,72)	0,38 (0,19 a 0,69)	0,86 (0,24 a 3,20)	0,70 (0,30 a 1,60)	

	SGLT2	GLP-1	Metformina
Placebo	3,03 (0,91 a 11,11)	0,28 (0,01 a 5,26)	4,76 (1,39 a 20,00)
Sulfonilureias	1,67 (0,50 a 5,26)	0,26 (0,00 a 3,57)	2,63 (1,45 a 5,26)
TZD	0,71 (0,14 a 3,33)	0,11 (0,00 a 1,75)	1,16 (0,31 a 4,17)
iDPP4	1,23 (0,06 a 25,00)	0,14 (0,00 a 1,82)	1,43 (0,63 a 3,33)
SGLT2	SGLT2	0,16 (0,00 a 2,00)	1,59 (0,56 a 5,00)
GLP-1	6,20 (0,50 a 210)	GLP-1	10,00 (0,77 a 333)
Metformina	0,63 (0,20 a 1,80)	0,10 (0,00 a 1,30)	Metformina

As estimativas de efeito abaixo e à esquerda das células sombreadas representam o RR da intersecção da intervenção da linha comparado à coluna e devem ser lidas da esquerda para a direita e de baixo para cima. As estimativas de efeito acima e à direita das células sombreadas representam o RR da intersecção da intervenção da coluna comparado à linha e devem ser lidas de cima para baixo e da direita para a esquerda.

Dados de efetividade da acarbose não apresentados devido à alta imprecisão.

B. Figura da rede formada pelos tratamentos.



A: placebo; B: sulfonilureias; C: tiazolinedionas; D: acarbose; E: inibidores de DPP4; F: SGLT2; G: GLP-1; H: metformina.

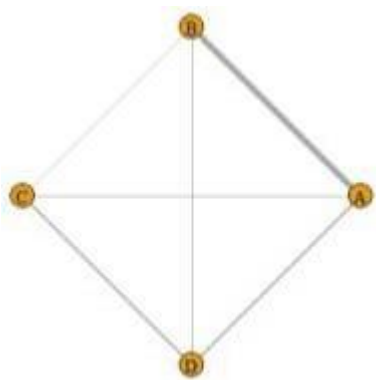
APÊNDICE E:

A. Quadro de comparação entre medicamentos como monoterapia para o desfecho hipoglicemia severa (dados apresentados como RR).

Qualidade da evidência				
	Alta	Moderada	Baixa	Muito Baixa
	Sulfonilureias	iDPP4	SGLT2	Metformina
Sulfonilureias	Sulfonilureias	7,1 (3,03 a 25)	2,44 (0,26 a 20)	4 (1,49 a 12,5)
iDPP4	0,14 (0,04 a 0,33)	iDPP4	0,32 (0,03 a 2,86)	0,53 (0,13 a 2,04)
SGLT2	0,41 (0,05 a 3,9)	3,1 (0,35 a 35)	SGLT2	1,59 (0,24 a 16,67)
Metformina	0,25 (0,08 a 0,67)	1,9 (0,49 a 7,5)	0,63 (0,06 a 4,1)	Metformina

As estimativas de efeito abaixo e à esquerda das células sombreadas representam o RR da intersecção da intervenção da linha comparado à coluna e devem ser lidas da esquerda para a direita e de baixo para cima. As estimativas de efeito acima e à direita das células sombreadas representam o RR da intersecção da intervenção da coluna comparado à linha e devem ser lidas de cima para baixo e da direita para a esquerda.

B. Figura da rede formada pelos tratamentos.



A: sulfonilureias; B: Inibidores de DPP4; C: SGLT2; D: Metformina.

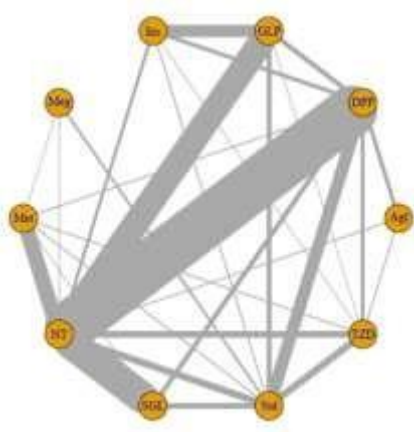
APÊNDICE F:

A. Quadro de comparação entre medicamentos de terapia de intensificação para o desfecho hemoglobina glicada (dados apresentados como diferença das médias).

Qualidade da evidência					
	Alta	Moderada	Baixa	Muito Baixa	
	Placebo	Sulfo	SGLT2	GLP1	Insulina
Placebo	Placebo	-0.12 (-0.39, 0.16)	-0.58 (-0.66, -0.50)	-0.68 (-0.77, -0.60)	-0.48 (-0.61, -0.35)
Sulfo	0.12 (-0.16, 0.39)	Sulfo	-0.13 (-0.25, -0.02)	-0.24 (-0.36, -0.12)	-0.04 (-0.19, 0.11)
SGLT2	0.58 (0.50, 0.66)	0.13 (0.02, 0.25)	SGLT2	-0.11 (-0.23, 0.01)	0.09 (-0.06, 0.24)
GLP1	0.68 (0.60, 0.77)	0.24 (0.12, 0.36)	0.11 (-0.01, 0.23)	GLP1	0.20 (0.08, 0.32)
Insulina	0.48 (0.35, 0.61)	0.04 (-0.11, 0.19)	-0.09 (-0.24, 0.06)	-0.20 (-0.32, -0.08)	Insulina

As estimativas de efeito abaixo e à esquerda das células sombreadas representam a diferença das médias da intersecção da intervenção da linha comparado à coluna e devem ser lidas da esquerda para a direita e de baixo para cima. As estimativas de efeito acima e à direita das células sombreadas representam a diferença das médias da intersecção da intervenção da coluna comparado à linha e devem ser lidas de cima para baixo e da direita para a esquerda.

B. Figura da rede formada pelos tratamentos.



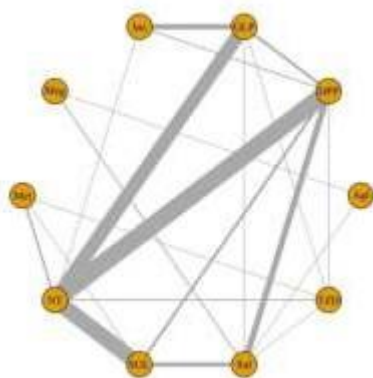
APÊNDICE G:

A. Quadro de comparação entre medicamentos de terapia de intensificação para o desfecho mortalidade (dados apresentados como RR).

Qualidade da evidência					
	Alta	Moderada	Baixa	Muito Baixa	
	Placebo	Sulfo	SGLT2	GLP1	Insulina
Placebo	Placebo	0.79 (0.55, 1.14)	0.79 (0.68, 0.91)	0.89 (0.81, 1.01)	0.93 (0.53, 1.61)
Sulfo	1.26 (0.88, 1.82)	Sulfo	1.00 (0.69, 1.45)	1.12 (0.77, 1.63)	1.17 (0.61, 2.26)
SGLT2	1.26 (1.10, 1.47)	1.00 (0.69, 1.45)	SGLT2	1.12 (0.93, 1.38)	1.18 (0.66, 2.09)
GLP1	1.13 (0.99, 1.27)	0.89 (0.61, 1.30)	0.89 (0.72, 1.07)	GLP1	1.05 (0.60, 1.81)
Insulina	1.07 (0.62, 1.87)	0.85 (0.44, 1.65)	0.85 (0.48, 1.52)	0.95 (0.55, 1.66)	Insulina

As estimativas de efeito abaixo e à esquerda das células sombreadas representam o RR da intersecção da intervenção da linha comparado à coluna e devem ser lidas da esquerda para a direita e de baixo para cima. As estimativas de efeito acima e à direita das células sombreadas representam o RR da intersecção da intervenção da coluna comparado à linha e devem ser lidas de cima para baixo e da direita para a esquerda. Dados de efetividade da metformina não foram apresentados.

B. Figura da rede formada pelos tratamentos.



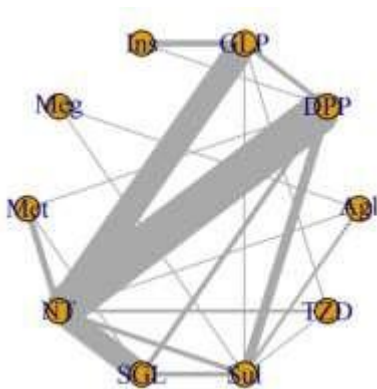
APÊNDICE H:

A. Quadro de comparação entre medicamentos de terapia de intensificação para o desfecho AVC (dados apresentados como RR).

Qualidade da evidência					
	Alta	Moderada	Baixa	Muito Baixa	
	Placebo	Sulfo	SGLT2	GLP1	Insulina
Placebo	Placebo	0.99 (0.59, 1.62)	0.89 (0.69, 1.08)	0.91 (0.77, 1.10)	0.34 (0.10, 0.87)
Sulfo	1.01 (0.62, 1.68)	Sulfo	0.89 (0.54, 1.51)	0.92 (0.55, 1.58)	0.33 (0.10, 0.99)
SGLT2	1.12 (0.93, 1.44)	1.12 (0.66, 1.84)	SGLT2	1.03 (0.79, 1.43)	0.38 (0.11, 1.0)
GLP1	1.09 (0.91, 1.30)	1.09 (0.63, 1.82)	0.97 (0.70, 1.25)	GLP1	0.37 (0.11, 0.92)
Insulina	2.97 (1.15, 10.02)	2.99 (1.01, 10.3)	2.66 (1.00, 9.19)	2.73 (1.08, 9.35)	Insulina

As estimativas de efeito abaixo e à esquerda das células sombreadas representam o RR da intersecção da intervenção da linha comparado à coluna e devem ser lidas da esquerda para a direita e de baixo para cima. As estimativas de efeito acima e à direita das células sombreadas representam o RR da intersecção da intervenção da coluna comparado à linha e devem ser lidas de cima para baixo e da direita para a esquerda. Dados de efetividade da metformina não foram apresentados.

B. Figura da rede formada pelos tratamentos.



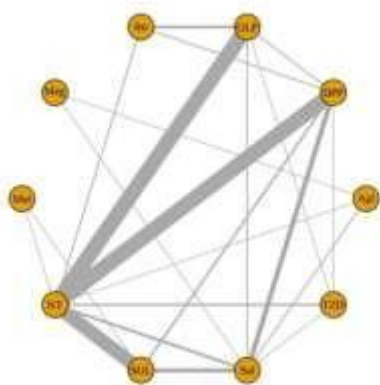
APÊNDICE I:

A. Quadro de comparação entre medicamentos de terapia de intensificação para o desfecho infarto agudo do miocárdio (dados apresentados como RR).

		Qualidade da evidência			
		Alta	Moderada	Baixa	Muito Baixa
	Placebo				
Placebo	Placebo		1.01 (0.70, 1.47)	0.79 (0.64, 0.92)	0.96 (0.88, 1.04)
Sulfo	0.99 (0.68, 1.43)	Sulfo		0.77 (0.52, 1.15)	0.98 (0.67, 1.46)
SGLT2	1.27 (1.08, 1.57)	1.29 (0.87, 1.93)	SGLT2		1.26 (1.03, 1.67)
GLP1	0.99 (0.96, 1.14)	1.02 (0.68, 1.50)	0.80 (0.60, 0.97)	GLP1	
Insulina	0.97 (0.47, 1.96)	0.98 (0.44, 2.17)	0.76 (0.36, 1.56)	0.96 (0.47, 1.96)	Insulina

As estimativas de efeito abaixo e à esquerda das células sombreadas representam o RR da intersecção da intervenção da linha comparado à coluna e devem ser lidas da esquerda para a direita e de baixo para cima. As estimativas de efeito acima e à direita das células sombreadas representam o RR da intersecção da intervenção da coluna comparado à linha e devem ser lidas de cima para baixo e da direita para a esquerda.

B. Figura da rede formada pelos tratamentos.

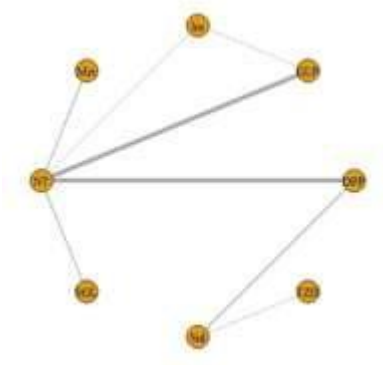


APÊNDICE J:

A. Quadro de comparação entre medicamentos de terapia de intensificação para o desfecho MACE (dados apresentados como RR).

		Qualidade da evidência				
		Alta	Moderada	Baixa	Muito Baixa	
	Placebo					
Placebo	Placebo		1.77 (1.06, 2.99)	0.86 (0.76, 0.97)	0.93 (0.88, 0.99)	1.34 (0.34, 6.56)
Sulfo	0.56 (0.33, 0.95)	Sulfo		0.49 (0.28, 0.83)	0.53 (0.31, 0.89)	0.76 (0.17, 3.98)
SGLT2	1.16 (1.03, 1.32)	2.06 (1.21, 3.55)	SGLT2		1.09 (0.94, 1.28)	1.56 (0.39, 7.60)
GLP1	1.07 (1.01, 1.13)	1.89 (1.12, 3.21)	0.92 (0.78, 1.06)	GLP1		1.43 (0.36, 6.95)
Insulina	0.75 (0.15, 2.98)	1.31 (0.25, 5.74)	0.64 (0.13, 2.55)	0.70 (0.14, 2.78)	Insulina	

B. Figura da rede formada pelos tratamentos.

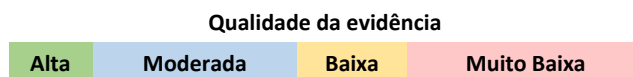


APÊNDICE K:

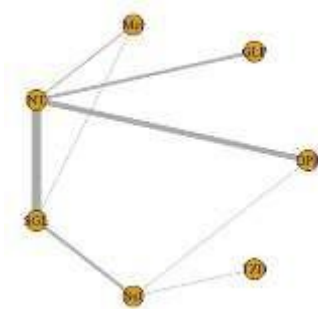
A. Tabela de comparação entre medicamentos de terapia de intensificação para o desfecho progressão de doença renal (dados apresentados como RR).

B. Figura da rede formada pelos tratamentos

K.A.



K.B.

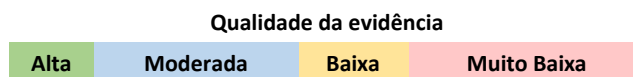


APÊNDICE L:

A. Tabela de comparação entre medicamentos de terapia de intensificação para o desfecho hipoglicemia severa (dados apresentados como RR).

B. Figura da rede formada pelos tratamentos

L.A.



	Placebo	Sulfo	SGLT2	GLP1	Insulina
Placebo	Placebo	3.27 (2.09, 5.22)	0.96 (0.69, 1.33)	1.01 (0.78, 1.43)	1.14 (0.65, 1.99)
Sulfo	0.31 (0.19, 0.48)	Sulfo	0.23 (0.14, 0.37)	0.31 (0.19, 0.54)	0.35 (0.17, 0.70)
SGLT2	1.04 (0.75, 1.45)	4.31 (2.71, 7.09)	SGLT2	1.34 (0.89, 2.23)	1.53 (0.82, 2.98)
GLP1	0.99 (0.70, 1.28)	3.22 (1.84, 5.37)	0.75 (0.45, 1.13)	SGLT2	1.12 (0.63, 1.93)
Insulina	0.88 (0.5, 1.54)	2.87 (1.43, 5.83)	0.67 (0.34, 1.27)	0.89 (0.52, 1.59)	Insulina

As estimativas de efeito abaixo e a esquerda das células sombreadas representam o RR da intersecção da intervenção da linha comparado à coluna e devem ser lidas da esquerda para a direita e de baixo para cima. As estimativas de efeito acima e a direita das células sombreadas representam o RR da intersecção da intervenção da coluna comparado à linha e devem ser lidas de cima para baixo e da direita para a esquerda. Dados de efetividade da acarbose não foram apresentados. Devido à alta imprecisão.

L.B.

