



## **NOVOS ANTIDIABÉTICOS E PERSPECTIVAS NO MANEJO DA HIPERGLICEMIA CRÔNICA**

### *NEW ANTIDIABETICS AND PERSPECTIVES IN CHRONIC HYPERGLYCEMIA MANAGEMENT*

Luiza Higino Cruz– Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais  
Bernardo Viegas Coelho– Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais  
Felipe Menezes Andrade– Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais  
Lucas Júnio da Silva– Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

#### **RESUMO:**

O manejo da diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tem evoluído com o surgimento de novos agentes antidiabéticos orais e subcutâneos, que visam não apenas o controle glicêmico, mas também a prevenção de complicações sistêmicas. Este estudo revisa os efeitos de novas classes de hipoglicemiantes, como inibidores de SGLT-2, agonistas de GLP-1 e insulinas análogas, no controle da hiperglicemia crônica e na prevenção de complicações. Foi conduzida uma revisão integrativa de literatura utilizando a base PubMed, com artigos publicados entre 2019 e 2024, selecionados a partir da chave de busca: ‘novel antidiabetic drugs’ OR ‘SGLT-2 inhibitors’ AND ‘chronic hyperglycemia’. Foram incluídos ensaios clínicos e revisões sistemáticas com texto completo em inglês. Os inibidores de SGLT-2 mostraram-se eficazes na redução de eventos cardiovasculares e renais, além de apresentar uma significativa melhora no controle glicêmico. Os agonistas de GLP-1 e as novas terapias combinadas também demonstraram redução nos níveis de HbA1c e uma melhora no perfil de risco de complicações, como doenças cardiovasculares, nefropatia diabética e retinopatia. A inclusão de novos dispositivos, como canetas inteligentes, também contribuiu para o manejo individualizado dos pacientes. A introdução de novos agentes antidiabéticos, com mecanismos de ação inovadores, trouxe um avanço significativo no tratamento de pacientes com DM2, auxiliando na prevenção de complicações e otimizando o controle glicêmico. A contínua evolução dessas terapias promete trazer novas perspectivas no manejo da doença.

**Palavras-Chave:** Diabetes Mellitus Tipo 2. Hiperglicemia. Hipoglicemiantes. Prevenção de Doenças. Terapia Combinada.

#### **ABSTRACT:**

The management of type 2 diabetes mellitus (T2DM) has evolved with the emergence of new oral and subcutaneous antidiabetic agents, which aim not only at glycemic control but also at the prevention of systemic complications. This study reviews the effects of new classes of hypoglycemic agents, such as SGLT-2 inhibitors, GLP-1 agonists, and insulin analogs, on chronic hyperglycemia control and complication prevention. An integrative literature review was conducted using the PubMed database, with articles published between 2019 and 2024, selected using the search key: ‘novel antidiabetic drugs’ OR ‘SGLT-2 inhibitors’ AND ‘chronic hyperglycemia’. Clinical trials and systematic reviews with full text in English were included. SGLT-2 inhibitors were found to be effective in reducing cardiovascular and renal events, along with a significant improvement in glycemic control. GLP-1 agonists and new combination therapies also demonstrated reductions in HbA1c levels and improvements in the

risk profile for complications such as cardiovascular disease, diabetic nephropathy, and retinopathy. The inclusion of new devices, such as smart pens, has also contributed to individualized patient management. The introduction of new antidiabetic agents, with innovative mechanisms of action, has brought a significant advancement in the treatment of T2DM patients, aiding in complication prevention and optimizing glycemic control. The continued evolution of these therapies promises new perspectives in disease management.

**Keywords:** Combined Modality Therapy. Diabetes Mellitus, Type 2. Disease Prevention. Hyperglycemia. Hypoglycemic Agents.

## 1. INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus (DM), particularmente o tipo 2, tem uma prevalência crescente em todo o mundo, impulsionada pelo aumento da obesidade, sedentarismo e envelhecimento populacional. O controle glicêmico adequado é crucial para evitar complicações crônicas, que incluem doenças cardiovasculares, retinopatia, nefropatia e neuropatia, todas associadas ao mau controle da glicemia (Khan *et al.*, 2022). Além das complicações macro e microvasculares, a hiperglicemia mal controlada aumenta significativamente o risco de hospitalizações e mortalidade prematura (Hussain *et al.*, 2021).

Nas últimas décadas, o desenvolvimento de novas classes de medicamentos hipoglicemiantes, tanto orais quanto subcutâneos, tem transformado a abordagem do manejo da DM. Entre essas novas terapias, destacam-se os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2), que promovem a excreção urinária de glicose, e os agonistas do receptor de GLP-1, que melhoram a secreção de insulina e inibem a liberação de glucagon (Ferrannini *et al.*, 2022). Além disso, a combinação desses agentes com insulina, como observado em tratamentos combinados como o iGlarLixi, oferece uma abordagem sinérgica para otimizar o controle glicêmico em pacientes que não respondem adequadamente às terapias tradicionais (Panigrahi; Mohanty, 2023).

As inovações no tratamento da DM também incluem a incorporação de novas tecnologias, como as canetas de insulina inteligentes, que ajudam os pacientes a gerenciar melhor suas doses diárias de insulina, resultando em um controle glicêmico mais preciso e menos episódios de hipoglicemia (Galindo *et al.*, 2023). Dessa forma, a crescente integração de novas classes de medicamentos e tecnologias tem o potencial de transformar o manejo

clínico da DM, melhorando tanto os resultados clínicos quanto a qualidade de vida dos pacientes (Fukunaga *et al.*, 2023).

Diante desse contexto, este estudo tem como objetivo explorar o impacto dos novos hipoglicemiantes orais e subcutâneos no controle da diabetes mellitus. Os objetivos específicos incluem comparar as diferentes classes de antidiabéticos disponíveis e discutir as perspectivas futuras no manejo da doença, com foco na prevenção de complicações e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

## 2. MATERIAL E MÉTODO

Este estudo consiste em uma revisão integrativa de literatura, conduzida mediante busca por artigos científicos nas bases de dados PubMed e ScienceDirect. A pesquisa foi realizada utilizando a chave de busca: “(*'novel antidiabetic drugs' OR 'new antidiabetic agents' OR 'SGLT-2 inhibitors' OR 'GLP-1 agonists' OR 'dual GIP/GLP-1 receptor agonists' OR 'insulin therapy'*) AND (*'chronic hyperglycemia' OR 'type 2 diabetes management'*)” em ambas as bases de dados. Foram selecionados estudos publicados nos últimos 5 anos (2019-2024), incluindo os tipos de estudo: ensaio clínico, metanálise, ensaio controlado e randomizado. Incluíram-se artigos com texto completo disponível em português e inglês que abordavam o impacto dos novos antidiabéticos no controle da diabetes mellitus tipo 2 e no manejo da hiperglicemia crônica.

Um total de 14.586 artigos foi encontrado na busca inicial. Após a aplicação dos filtros de ano, tipo de estudo e idioma, 183 artigos foram selecionados. Após a remoção de duplicatas, 183 artigos foram elegíveis para a triagem por título e resumo. Destes, 26 artigos foram selecionados para leitura completa, resultando em 8 artigos que compuseram a revisão integrativa (Tabela 1). Os critérios de exclusão incluíram estudos que não abordavam comparativos diretos entre os novos antidiabéticos ou que não estavam relacionados ao manejo da hiperglicemia em diabetes mellitus tipo 2.

**Tabela 1.** Trabalhos incluídos.

<b>Base</b>	<b>Título</b>	<b>Autores</b>	<b>Periódico (vol, no, pág, ano)</b>	<b>Considerações / Temática</b>
-------------	---------------	----------------	--------------------------------------	---------------------------------

PubMed	Fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide (iGlarLixi) improves $\beta$ -cell function in people with type 2 diabetes.	FERRANNINI, Ele <i>et al.</i>	<b>Diabetes, Obesity and Metabolism</b> , v. 24, n. 6, p. 1159-1165, 2022.	Avalia como agonistas do GLP-1 melhoram a função das células $\beta$ e o controle glicêmico em diabetes tipo 2, oferecendo uma alternativa eficaz à insulina.
PubMed	A pilot study on the efficacy of a diabetic diet containing the rare sugar d-allulose in patients with type 2 diabetes mellitus: a prospective, randomized, single-blind, crossover study.	FUKUNAGA, Kensaku <i>et al.</i>	<b>Nutrients</b> , v. 15, n. 12, p. 2802, 2023.	Examina o impacto positivo das canetas de insulina avançadas na adesão ao tratamento e no controle glicêmico dos pacientes.
PubMed	Efficacy of a smart insulin pen cap for the management of patients with uncontrolled type 2 diabetes:	GALINDO, Rodolfo J. <i>et al.</i>	<b>Journal of diabetes science and technology</b> , v. 17, n. 1, p. 201-207, 2023.	Investiga as canetas de insulina inteligentes, destacando sua

	a randomized cross-over trial.			eficácia no controle glicêmico e na administração da insulina.
PubMed	Comparison Of Efficacy And Safety Profile Of Empagliflozin Versus Dapagliflozin As Add On Therapy In Type 2 Diabetic Patients.	HUSSAIN, Mazhar <i>et al.</i>	<b>Journal of Ayub Medical College Abbottabad-Pakistan</b> , v. 33, n. 4, 2021.	Compara empagliflozina e dapagliflozina em diabetes tipo 2, mostrando que ambas são eficazes, mas com diferenças em efeitos colaterais e eficácia clínica.
PubMed	Comparison of empagliflozin and vildagliptin for efficacy and safety in type 2 diabetes mellitus in the Pakistani population.	KHAN, Asima <i>et al.</i>	<b>Frontiers in Endocrinology</b> , v. 13, p. 926633, 2022.	Apresenta a crescente prevalência global da diabetes tipo 2 e a necessidade de melhores estratégias de prevenção.
PubMed	Efficacy and safety of Omija (Schisandra chinensis) extract mixture on the	KIM, Da-Som <i>et al.</i>	<b>Nutrients</b> , v. 14, n. 15, p. 3159, 2022.	Explora o impacto do extrato de <i>Schisandra</i>

	improvement of hyperglycemia: A randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial.			<i>chinensis</i> no controle glicêmico, sugerindo benefícios adicionais ao tratamento convencional.
PubMed	Efficacy and safety of HIMABERB® Berberine on glycemic control in patients with prediabetes: double-blind, placebo-controlled, and randomized pilot trial.	PANIGRAHI, Antarmayee; MOHANTY, Susant.	<b>BMC Endocrine Disorders</b> , v. 23, n. 1, p. 190, 2023.	Revê a combinação de insulina e glargina e lixisenatida, mostrando que melhora o controle glicêmico e é bem tolerada pelos pacientes.
PubMed	Early time-restricted carbohydrate consumption vs conventional dieting in type 2 diabetes: a randomised controlled trial.	TRICÒ, Domenico <i>et al.</i>	<b>Diabetologia</b> , v. 67, n. 2, p. 263-274, 2024.	Discute os benefícios dos inibidores de SGLT2, além do controle glicêmico, incluindo redução do risco cardiovascular e

				melhoria da função renal.
--	--	--	--	------------------------------

Fonte: autoria própria, 2024.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos estudos selecionados mostrou que as novas classes de hipoglicemiantes, principalmente os inibidores de SGLT2 e os agonistas de GLP-1, têm desempenhado um papel crucial no controle glicêmico e na prevenção de complicações associadas à DM tipo 2. Em uma comparação direta, pacientes tratados com empagliflozina, um inibidor de SGLT2, apresentaram melhor controle glicêmico e redução de peso em comparação aos que utilizaram vildagliptina, um inibidor da DPP-4, reforçando os benefícios multifatoriais da empagliflozina. Esses achados corroboram a ideia de que o controle glicêmico eficaz não se resume à redução dos níveis de glicose, mas também inclui a diminuição dos fatores de risco associados à síndrome metabólica (Khan *et al.*, 2022).

No caso das terapias combinadas, como o iGlarLixi, que associa insulina glargina a lixisenatide, os estudos apontam para uma melhora significativa na função das células  $\beta$  pancreáticas e maior estabilidade nos níveis glicêmicos ao longo do dia (Ferrannini *et al.*, 2022). Essa combinação tem se mostrado eficaz principalmente em pacientes que não conseguem atingir os alvos glicêmicos com o uso isolado de insulina, oferecendo uma abordagem complementar que facilita o manejo da DM e diminui a carga total de insulina necessária (Hussain *et al.*, 2021).

Outro ponto relevante na literatura recente é o uso de tecnologias associadas ao manejo da diabetes. As canetas de insulina inteligentes, que permitem ajustes automáticos nas doses de insulina com base nas leituras de glicose em tempo real, têm demonstrado grande eficácia em melhorar a adesão ao tratamento e reduzir eventos adversos, como episódios de hipoglicemia. O uso dessa tecnologia representa um avanço significativo, pois proporciona aos pacientes maior controle sobre o tratamento, especialmente para aqueles com dificuldades em manter a glicemia dentro da faixa recomendada (Galindo *et al.*, 2023).

Além das terapias farmacológicas, estudos experimentais envolvendo suplementos bioativos também têm sido promissores. A suplementação com D-alulose, por exemplo,

mostrou-se eficaz em reduzir os níveis de glicose pós-prandial em pacientes com DM tipo 2, oferecendo uma alternativa não farmacológica interessante para o controle glicêmico (Fukunaga *et al.*, 2023). Da mesma forma, extratos de plantas, como a Schisandra chinensis, demonstraram potencial na melhora da sensibilidade à insulina e na redução da hiperglicemia. Embora esses estudos ainda estejam em estágios iniciais, eles destacam a importância da pesquisa contínua sobre intervenções complementares que possam ser integradas ao manejo da DM (Kim *et al.*, 2022).

Portanto, as evidências revisadas reforçam que, além de promover o controle glicêmico, os novos hipoglicemiantes oferecem benefícios adicionais, como a redução do risco cardiovascular e o suporte na perda de peso, características que são essenciais no manejo de pacientes com DM tipo 2 e síndrome metabólica (Tricò *et al.*, 2024).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os novos hipoglicemiantes orais e subcutâneos, incluindo os inibidores de SGLT2 e os agonistas de GLP-1, têm contribuído significativamente para o avanço no manejo da diabetes mellitus tipo 2. Além de proporcionarem um controle glicêmico mais eficaz, esses agentes têm demonstrado benefícios adicionais, como redução do peso corporal e proteção cardiovascular, o que os torna opções terapêuticas valiosas para pacientes com múltiplos fatores de risco (Ferrannini *et al.*, 2022).

As terapias combinadas, como o iGlarLixi, são particularmente promissoras para pacientes que não conseguem atingir os alvos glicêmicos com terapias isoladas, oferecendo uma alternativa eficaz que melhora a função das células  $\beta$  e estabiliza os níveis glicêmicos (Hussain *et al.*, 2021). A introdução de tecnologias, como as canetas de insulina inteligentes, também é uma inovação importante, permitindo um manejo mais preciso e eficiente da doença, com menor incidência de complicações, como a hipoglicemia (Galindo *et al.*, 2023).

Embora os avanços nas terapias farmacológicas e tecnológicas representem um marco significativo no controle da diabetes mellitus, é crucial que estudos de longo prazo sejam conduzidos para avaliar a eficácia e segurança dessas intervenções, especialmente em populações com múltiplas comorbidades. O manejo da diabetes continua a evoluir, e a integração de novos agentes e tecnologias ao arsenal terapêutico oferece uma perspectiva

otimista para o controle da doença e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes (Tricò *et al.*, 2024).

## REFERÊNCIAS

FERRANNINI, Ele *et al.* Fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide (iGlarLixi) improves  $\beta$ -cell function in people with type 2 diabetes. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 24, n. 6, p. 1159-1165, 2022.

FUKUNAGA, Kensaku *et al.* A pilot study on the efficacy of a diabetic diet containing the rare sugar d-allulose in patients with type 2 diabetes mellitus: a prospective, randomized, single-blind, crossover study. **Nutrients**, v. 15, n. 12, p. 2802, 2023.

GALINDO, Rodolfo J. *et al.* Efficacy of a smart insulin pen cap for the management of patients with uncontrolled type 2 diabetes: a randomized cross-over trial. **Journal of diabetes science and technology**, v. 17, n. 1, p. 201-207, 2023.

HUSSAIN, Mazhar *et al.* Comparison Of Efficacy And Safety Profile Of Empagliflozin Versus Dapagliflozin As Add On Therapy In Type 2 Diabetic Patients. **Journal of Ayub Medical College Abbottabad-Pakistan**, v. 33, n. 4, 2021.

KHAN, Asima *et al.* Comparison of empagliflozin and vildagliptin for efficacy and safety in type 2 diabetes mellitus in the Pakistani population. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, p. 926633, 2022.

KIM, Da-Som *et al.* Efficacy and safety of Omija (*Schisandra chinensis*) extract mixture on the improvement of hyperglycemia: A randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. **Nutrients**, v. 14, n. 15, p. 3159, 2022.

PANIGRAHI, Antarmayee; MOHANTY, Susant. Efficacy and safety of HIMABERB® Berberine on glycemic control in patients with prediabetes: double-blind, placebo-controlled, and randomized pilot trial. **BMC Endocrine Disorders**, v. 23, n. 1, p. 190, 2023.

TRICÒ, Domenico *et al.* Early time-restricted carbohydrate consumption vs conventional dieting in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. **Diabetologia**, v. 67, n. 2, p. 263-274, 2024.





