



CENTRO UNIVERSITÁRIO LUTERANO DE PALMAS

COMUNIDADE EVANGÉLICA LUTERANA "SÃO PAULO"
Recredenciado pela Portaria Ministerial nº 3.607 - D.O.U. nº 202 de 20/10/2005

Francisco de Assis Siqueira

TRATAMENTOS MEDICAMENTOSOS PARA PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2: EFICÁCIA E SEGURANÇA

Palmas – TO
2014

Francisco de Assis Siqueira

**TRATAMENTOS MEDICAMENTOSOS PARA PACIENTES COM
DIABETES MELLITUS TIPO 2: EFICÁCIA E SEGURANÇA**

Monografia apresentada como requisito parcial da disciplina Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) em Ciências Farmacêuticas do Curso de Farmácia, coordenado pela Profª MSc. Grace Priscila Pelissari Setti no Centro Universitário Luterano de Palmas.

Orientadora: Professora MSc. Áurea Welter.

Palmas – TO
2014

Francisco de Assis Siqueira

TRATAMENTOS MEDICAMENTOSOS PARA PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2: EFICÁCIA E SEGURANÇA

Monografia apresentada como requisito parcial da disciplina Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) em Ciências Farmacêuticas do Curso de Farmácia, coordenado pela Prof^a MSc. Grace Priscila Pelissari Setti no Centro Universitário Luterano de Palmas.

Aprovada em ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora - Prof^a. MSc. Áurea Welter
Centro Universitário Luterano de Palmas

Prof^a. Esp. Elisângela Luiza Vieira L. B. dos Santos
Centro Universitário Luterano de Palmas

Prof^a. MSc. Marcia Germana Alves de A. Lobo
Centro Universitário Luterano de Palmas

Palmas – TO
2014

DEDICATÓRIA

Este trabalho dedico primeiramente a Deus, só Ele é o nosso guia em todas os momentos de dificuldade.

Dedico aos meus pais, a minha querida esposa e meus filhos, a meu amigo Lucas Xavier que me substituiu no trabalho para eu poder estudar, ao Nélio gerente da Drogeria Genérica, que foi compreensivo comigo, obrigado por tudo à empresa Drogeria Genérica.

Dedico em especial a minha professora orientadora MSc. Áurea Welter, que não mediu esforços para me orientar e a minha coordenadora do curso professora MSc. Grace Priscila Pelissari Setti que sempre quando eu procurei me ajudou na medida do possível, muito obrigado!

AGRADECIMENTOS

Aos professores do Ceulp/Ulbra, em especial: MSc. Márcia Lobo, Esp. Elisângela Santos, MSc. Zé Geraldo, MSc. Marta Pavlak, MSc. Isis Prado, MSc. Juliana Panontin, Esp. Yolanda Castro, Esp. Divino Otaviano, MSc Daniel Setti, MSc. Marcos Cintra, Esp. Lazaro da Silva Dutra Junior, Esp. Larissa Almeida Brasil, Prof. Fernando, Esp. Marcos Evaristo, Esp. Emília Trindade, Dra. Daniela. Aos alunos, em especial: Jorge, André, Danilo Moura, Thiago Borges, Ulisses, Diego, Lichardisson, H'menon, Heloniel, Willian, Evilásio, Carlito, Danilo Meireles, Tony, Luan, Wander, Vinicios, Plynio, Denisson, Odonel, Abedes, Camila, Thais Borges, Oneide, Olga, Vanessa, Daliane, Priscila, Brenda, Grazielle, Andreiza, Antônia Juceli, Kedma Carneiro, Letícia, Valéria, Rafaela, Erica, Sorayia, Alessandra, Elisandra, Ana Célia, Bruna, Suzana, Geiza, Mercia, Dra. Fernanda, Carol, Larissa, Paola, Lucenir, Elenice, e todos os demais alunos que me ajudaram neste período longo, mas satisfatório. A minha instituição de ensino: CEULP-ULBRA. Aos meus amigos do trabalho, obrigado por tudo que fizeram por mim, em nome de Jesus, Deus abençoe a todos. Amém.

“Deus jamais encontrará em nós algo digno de seu amor, senão que Ele nos ama porque é bondoso e misericordioso”. João Calvino (1509-1564)

RESUMO

SIQUEIRA, F. de A. **Tratamentos medicamentosos para pacientes com diabetes mellitus tipo 2: eficácia e segurança.** 2014. 46 f. Monografia (Graduação em Farmácia) no Centro Universitário Luterano de Palmas. 2014.

Dentre os tipos de diabetes, o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tem se destacado pela quantidade de indivíduos afetados, pelas complicações que causa e impactos negativos gerados à saúde pública. Os antidiabéticos orais são os medicamentos utilizados pelos pacientes DM2, estes medicamentos são preconizados pelas diretrizes nacionais e internacionais, sendo que na escolha destes, se leva em consideração a manutenção do controle glicêmico, melhor aceitabilidade pelo paciente, diminuição da hemoglobina glicada e o mínimo possível de reações adversas. Deste modo, este trabalho tem por objetivo demonstrar quais são os medicamentos convencionais e os novos medicamentos utilizados para o tratamento do DM2. Para realização desse trabalho, foi realizada uma pesquisa bibliográfica em bases de dados acerca do tema em questão, com o intuito de relatar a eficácia e a segurança das classes farmacológicas utilizadas no tratamento do DM2. Nesse trabalho os medicamentos convencionais foram divididos em cinco classes, sendo estes as sulfoniluréias, biguanidas, glinidas, tiazolidinedionas, e os anti-hiperglicemiantes. Compondo a classe dos novos tratamentos medicamentosos para o DM2, podemos citar os incretinomiméticos, os inibidores da dipeptidil peptidase (DPP-4), e o inibidores da SGLT2. Os novos medicamentos se destacam como uma opção eficaz por atuarem em mecanismos de ação distintos dos convencionais, o que possibilita vantagens como baixo risco de hipoglicemia, boa tolerabilidade e pode ocorrer também melhora da funcionalidade das células beta pancreáticas. Esses novos tratamentos são o que tem de melhor atualmente. Entretanto como fator negativo relacionado aos novos tratamentos pode-se destacar problemas em relação a aceitabilidade das injeções, o auto custo financeiro, e o fato desses medicamentos não se encontrarem disponíveis na rede pública. No entanto, é importante ressaltar que sem atividade física e alimentação balanceada, o controle da glicemia continuará inadequado mesmo utilizando estes novos medicamentos.

Palavras-chave: Diabetes mellitus. Diabetes tipo 2. Novos tratamentos medicamentosos.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Desenvolvimento da cetoacidose diabética.....	18
Figura 2 – Classificação do diabetes mellitus.....	19

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Algoritmo preconizado pela Sociedade Brasileira de Diabetes (2014) para conduta clínica do paciente DM2	21
Tabela 2 – Tipos de insulina disponíveis no Brasil e suas principais características farmacocinéticas.....	23
Tabela 3 – Informações básicas para a prescrição de antidiabéticos orais.....	26
Tabela 4 – Antidiabéticos orais disponíveis no Brasil	32
Tabela 5 – Incretinomiméticos e Inibidores da enzima DPP-4 pela ANVISA e comercializados no Brasil para tratamento de DM2.....	34
Tabela 6 – Tabela de preços para os medicamentos da família das incretinas, estabelecido pela ANVISA (2014).....	35
Tabela 7 – Classe terapêutica e redução da HbA1C (%).....	36

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADA – Associação Americana de Diabetes

ADJ – Associação de Diabetes Juvenil

AMPK – Proteína quinase ativada por AMP

ANAD – Associação Nacional de Assistência ao Diabético

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

DM – Diabetes mellitus

DM1 – Diabetes mellitus tipo 1

DM2 – Diabetes mellitus tipo 2

DPP-4 – Dipeptidil Peptidase-4

ECDCDM – Committee on the Diagnosis and Classification on Diabetes

GLP-1 – Peptídeo 1 semelhante ao glucagon

GLUT-4 – Transportador de glicose tipo 4

HbA1c– Hemoglobina glicada

ICMS - Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços

MET – Metformina

OMS – Organização Mundial da Saúde

SBEM – Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo

SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes

UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study

WHO – World Health Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo Geral	14
2.2 Objetivos Específicos	14
3 METODOLOGIA.....	15
4 REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
4.1 Conceito de diabetes mellitus.....	16
4.1.1 Classificação.....	16
4.1.1.1 Diabetes tipo 1	17
4.1.1.2 Diabetes tipo 2.....	20
4.2 Tratamento diabetes mellitus tipo 2	22
4.2.1 Insulinoterapia	22
4.2.1.1 Divisão das insulinas.....	23
4.2.2 Antidiabéticos orais.....	24
4.2.2.1 Hipoglicemiantes orais	25
a) Classe das Sulfoniuréias – secretagogos de insulina.....	25
b) Classe das Glinidas – secretagogos de insulina	27
c) Classe das Biguanidas – sensibilizadores de insulina	28
d) Classe das Tiazolidinedionas	29
e) Inibidores da Alfa-glicosidase.....	30
4.2.2.2 Classe de novos fármacos para diabetes tipo 2.....	33
a) Incretinomiméticos.....	33
b) Classe dos inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4).....	37
c) Inibidores da SGLT2.....	38
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	40
REFERÊNCIAS.....	41

1 INTRODUÇÃO

Dentre as mais diversas doenças existentes e tão antigas quanto à humanidade está o diabetes. O termo é atribuída a um médico romano, Areteus, que significa “passar através de”, em relação ao fato da excessiva frequência urinária, um dos sintomas clássicos da doença, relacionando isso com a semelhança da excessiva passagem de água através de um sifão (cano) (SILVA, 2012).

Para Claude Bernad (1803-1878), médico e fisiologista francês, responsável pela descoberta da função glicogênica o diabetes séria o excesso de produção de açúcar pelo fígado, demonstrando este médico ainda a importância do sistema nervoso na regulação da glicose. Em 1869, Paul Langherans, fisiologista, patologista e biólogo alemão, descobriu as ilhotas no tecido pancreático, estas ilhotas hoje recebem o seu nome em homenagem. Outro dado histórico significativo da história do diabetes se deve a Bating e Best, em 1924, que após exaustivos experimentos, realizados no laboratório de Macleod, descobriram e isolaram a isletina, conhecida por atualmente como insulina. Eles comprovaram que a injeção desta “isletina” diminuía o nível de glicose em cães em que se havia retirado o pâncreas, o que contribuía drasticamente para a melhora da sintomatologia da doença. Posteriormente em 11 de janeiro de 1922, foi aplicada a primeira insulina com a finalidade terapêutica. A descoberta da insulina constitui o marco na história do diabetes e foi a maior conquista em relação ao tratamento da doença, e esta descoberta rendeu o Prêmio Nobel de Medicina a Banting (SILVA, 2012).

O diabetes mellitus (DM) tem sido uma doença de proporções epidêmicas, por apresentar um número crescente de casos diagnosticados a cada ano, demonstrado em dados preocupantes e alarmantes disponíveis pelos órgãos de saúde, desse modo, se constitui como um dos principais problemas de saúde. Ainda assim, metade das pessoas com a doença não receberam o diagnóstico, por causa da evolução silenciosa e a falta de manifestação de sintomas de maior intensidade, ocasionando um diagnóstico tardio, somente quando surge uma de suas complicações crônicas. Convém destacar ainda que quase um quarto da população diabética não faz nenhum tratamento (PEREIRA et al., 2005).

Nóbrega, Batista e Moraes (2012) destacam que o aumento do número de indivíduos portadores de DM2 se deve em razão do aumento da expectativa de vida no

Brasil e no mundo, uma vez que pessoas mais velhas têm maior tendência a apresentar essa doença.

O DM2 não é uma única doença mas um grupo de desordens metabólicas que apresentam em comum a hiperglicemia. Esta é resultante dos defeitos na secreção ou ação da insulina, ou ainda das duas situações, o que é mais frequente. A hiperglicemia crônica e a desregulação metabólica podem estar associadas a danos secundários em vários órgãos, especialmente rins, olhos, nervos e vasos sanguíneos (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

O DM2 corresponde a 80-90% dos casos diagnosticados de diabetes, ou seja, representa uma parcela muito grande de pacientes diabéticos, e em virtude de suas complicações que provocam incapacidade e mortalidade, sobrecarregando o sistema de saúde e elevando os gastos governamentais de tratamento dos pacientes. No Brasil, já se constitui a quarta causa de morte e os indivíduos afetados representam 7,6% da população adulta brasileira (NÓBREGA; BATISTA; MORAES, 2012; PEREIRA et al., 2005).

Dentre os fatores de risco para o DM2, estão a idade superior, a 45 anos, história familiar, excesso de peso (Índice de Massa Corpórea - IMC $> 25\text{kg/m}^2$), sedentarismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), DM gestacional, dentre outros (PEREIRA et al., 2005 apud WHO, 1999).

Apesar de tantas complicações do DM2, existem alguns fatores que podem minimizar ou ainda retardar suas manifestações crônicas, dentre as quais o controle apropriado dos níveis glicêmicos e uma farmacoterapia apropriada que alcance os objetivos pretendidos, são imprescindíveis para aumento da sobrevida do indivíduo diabético e, principalmente, para seu bem estar e qualidade de vida (NÓBREGA; BATISTA; MORAES, 2012).

Portanto, este trabalho tem o objetivo de destacar quais são os tratamentos medicamentosos convencionais e os novos disponíveis para os pacientes com DM2, no que diz respeito a eficácia e a segurança, uma vez que a qualidade de vida do paciente e a redução das complicações estão diretamente relacionados a efetividade terapêutica que os mesmos proporcionam ao tratamento do problema.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar e analisar a eficácia e a segurança dos tratamentos medicamentosos utilizados para o DM2.

2.2 Objetivos Específicos

- Apresentar os tratamentos tradicionalmente utilizados para o DM2;
- Comparar eficácia, segurança e comodidade das diversas classes farmacológicas convencionais e novas utilizadas no DM2;
- Destacar e explicar os benefícios de novos medicamentos orais para o tratamento do DM2.

3 METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado através de revisão de literatura, pela busca de artigos disponíveis em língua portuguesa, espanhola e inglesa em bases de dados como: Scielo, Google Acadêmico, PubMed, LILACS, bem como pesquisa em dissertações, teses e livros referentes ao tema. A data dos artigos e dissertações compreende o período entre 2000 e 2014. As palavras chaves utilizadas para a busca dos artigos foram: diabetes mellitus, novos tratamentos para diabetes, novas medicamentos para diabetes tipo 2, *diabetes treatment, new treatments for diabetes*.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 Conceito do diabetes mellitus

Para a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) (2000), o diabetes mellitus (DM) particularmente apresenta uma etiologia multifatorial e sua sintomatologia é procedente da falta de insulina e/ou da incapacidade desta em atingir no seu alvo terapêutico, em decorrência disso o indivíduo apresenta um quadro crônico de hiperglicemia e variadas complicações metabólicas. Suas consequências geram desde danos, disfunções e falência de vários órgãos essenciais, o que incluem especialmente: rins, olhos, nervos, coração e vasos sanguíneos. É importante ressaltar, que mesmo antes do diagnóstico confirmatório, esse quadro hiperglicêmico aumentado, é suficientemente para gerar alterações funcionais ou patológicas, mesmo que os sintomas do DM estejam ausentes. É provável que aconteça, um estágio em que o paciente pode apresentar distúrbio do metabolismo da glicose mas, seus valores glicêmicos podem estar entre normais e a faixa diabética.

4.1.1 Classificação

A classificação adotada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), leva em consideração os estágios clínicos do DM, que vão desde a normalidade, tolerância diminuída a glicose e/ou glicemia de jejum alterada, até a doença em si, não sendo mais aceita a classificação em diabetes mellitus insulino dependente (IDDM) e não-insulino-dependente (NIDDM) (SBD, 2000 apud WHO, 1999).

As classificações utilizadas foram redefinidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2006. Seguindo as diretrizes nacionais e internacionais a classificação do DM é da seguinte maneira: DM tipo 1 (DM 1), DM tipo 2 (DM 2), Diabetes Gestacional, além de outros tipos específicos que não se enquadram nestes (MARASCHIN et al., 2010; OMS, 2006).

4.1.1.1 Diabetes mellitus tipo 1

Conforme Hirata e Hirata (2006), o DM1 representa de 5 a 10% dos casos de diabetes e seu diagnóstico é frequente em indivíduos mais novos (crianças e

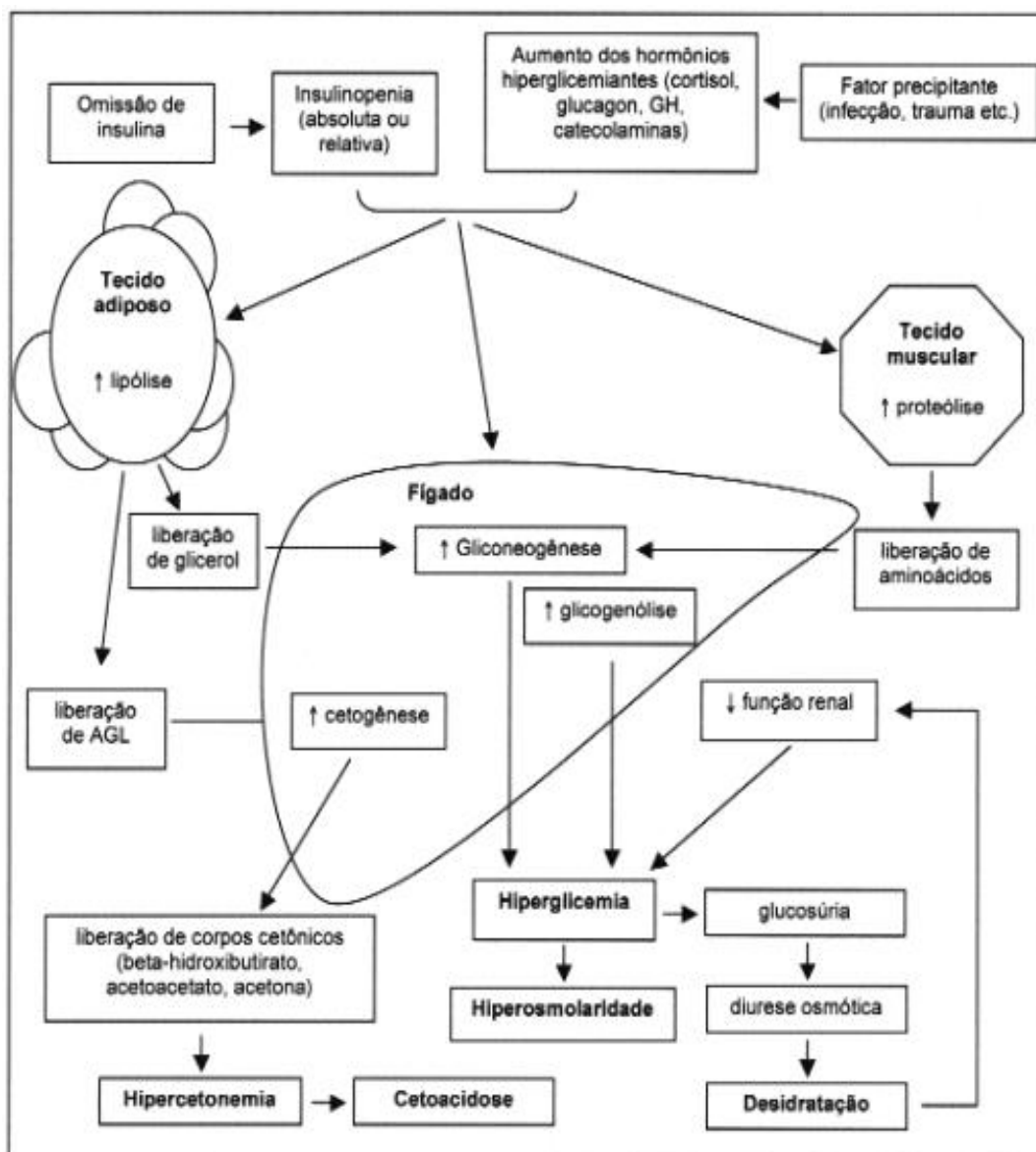
adolescentes), o que representa 75% dos casos. Maraschinet e colaboradores (2010), afirmam que DM1 é subdividido em tipo 1A, 1B e *Latente Autoimunes Diabetes of the Adult* (LADA). O DM tipo LADA ocorre de forma mais lenta e manifesta-se em pessoas acima de 30 anos de idade.

A etiologia do DM1 envolve múltiplos fatores, tendo relação importante com a genética do indivíduo, em especial aos genes do complexo leucocitário humano (HLA), além a exposição ambiental a diversos agentes e substâncias (HIRATA; HIRATA, 2006).

Balda e Pacheco-Silva (1999) ressaltam que o DM1 provoca diversas patologias, como microangiopatia (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e macroangiopatia (doença coronariana, insuficiência arterial periférica, etc.).

De acordo com Barone e colaboradores (2007), dentre as complicações do DM1, está a cetoacidose diabética que tem como característica hiperglicemia, acidose metabólica, desidratação e cetose, na vigência de deficiência profunda de insulina. A cetoacidose diabética normalmente é precipitada em condições infecciosas, no uso inadequado de insulina ou ainda quando existe o quadro de desconhecimento do diagnóstico do diabetes. Ainda, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo (2005), destaca que sua manifestação clínica é precedida por um ou mais dias dos seguintes sintomas: poliúria, polidipsia, fadiga, náuseas e vômitos; em alguns casos estupor mental, com provável evolução para o coma. A Figura 1 abaixo mostra o desenvolvimento do quadro de cetoacidose.

Figura 1 – Desenvolvimento da cetoacidose diabética



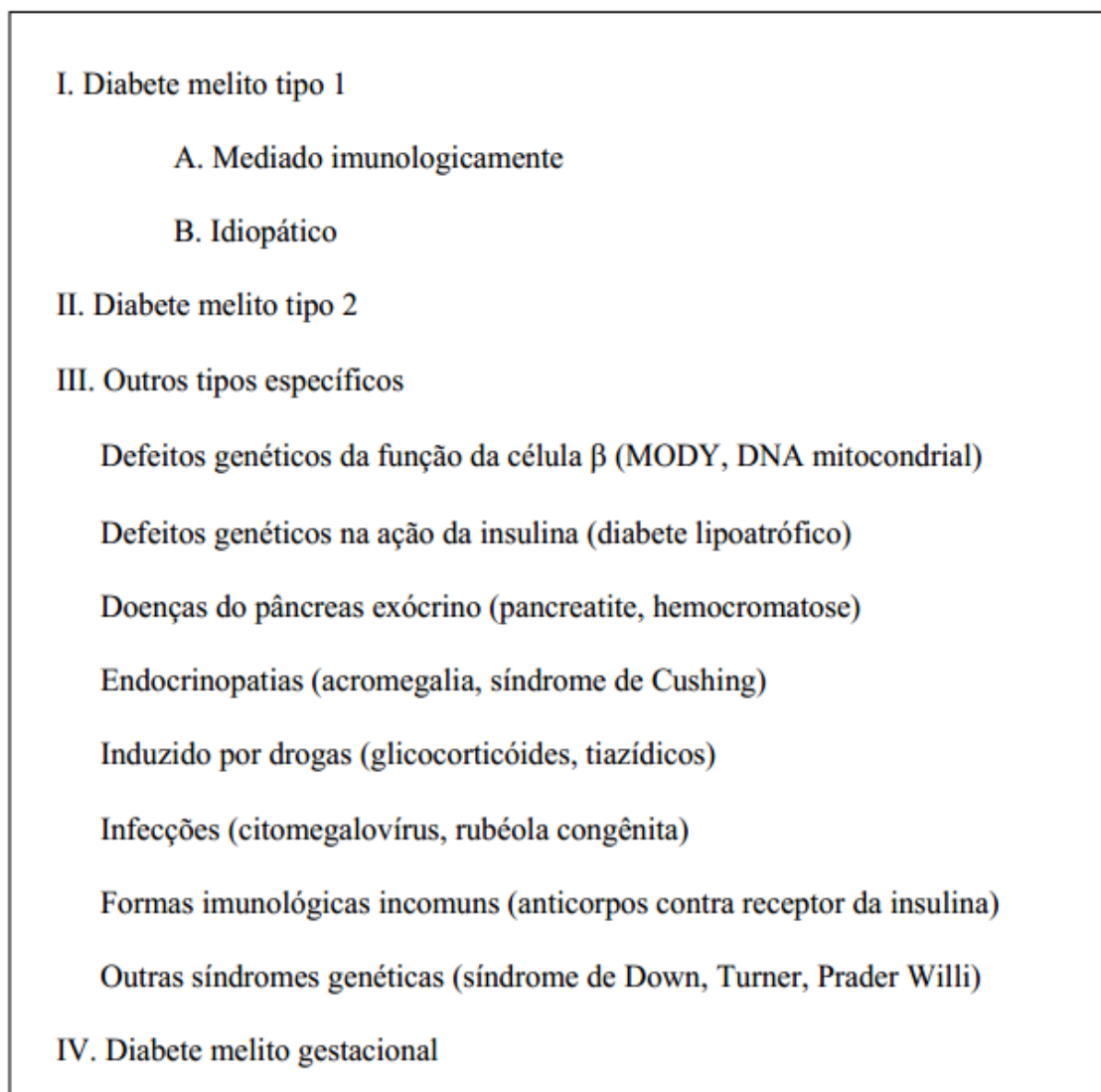
Fonte: BARONE e colaboradores (2007).

O DM1 é tratado com insulina exógena, com o objetivo de normalizar a glicemia, obter um melhor nível de hemoglobina glicada (HbA1C), além de prevenir cetoacidose e hiperglicemia, controlando assim o desenvolvimento de complicações (HIRATA; HIRATA, 2006).

Já o DM gestacional é de magnitude variável, causada pela tolerância diminuída à glicose podendo ser diagnosticada na gestação, com chance de persistência após o parto em alguns casos. Outros tipos resultam de defeitos genéticos associados a outras patologias ou a administração de fármacos de caráter diabetogênico. De maneira geral, em todos os tipos de DM os estágios de evolução da doença são semelhantes, com

exceção do tipo 1 em que este período de evolução da doença é mais pequeno (MARASCHIN et al., 2010; SBD, 2000 apud ALBERTI; ZIMMET, 1998; ECDCDM; WHO, 1999). A classificação do DM está representada na Figura 2 abaixo.

Figura 2 – Classificação do diabetes mellitus



Fonte: MARASCHIN, 2007.

Os diferentes tipos de diabetes são resultantes de mecanismos distintos. No DM1, ocorre a destruição das células beta pancreáticas, favorecendo a cetoacidose, sendo que pode acontecer em qualquer faixa etária, mas em geral ocorre antes dos 30 anos. Este tipo é resultante de um processo auto-imune (MARASCHIN et al., 2010; SBD, 2000 apud ALBERTI; ZIMMET, 1998; ECDCDM; WHO, 1999).

4.1.1.2 Diabetes mellitus tipo 2

O DM 2 tem sido a forma mais prevalente de diabetes, constituindo um grave e importante problema de saúde pública, responsável por mais de 90% dos casos de diabetes, sendo que a mesma não é de caráter autoimune, e em geral acomete indivíduos com excesso de peso ou deposição central de gordura, sedentários, com mais de 45 anos e com histórico familiar da doença. Uma de suas características é a elevada proporção de casos não diagnosticados em virtude da longa fase de latência da doença e por isso ocasionam complicações nos indivíduos até que o diagnóstico seja realizado. No caso da DM2, são raros os caso de cetoacidose, entretanto quando presentes, são acompanhados de infecção ou estresse (ADA, 2013; ARAÚJO E SILVA, 2012; GROSS et al., 2002; MARASCHIN, 2007; MARASCHIN et al., 2010; MARINHO et al., 2013; MONTEIRO, 2013).

No DM2, resulta de anormalidades nas secreções de insulina pelo pâncreas, estas anormalidades podem ser quantitativas e neste caso, os níveis de insulina liberados não são suficientes para normalizar as taxas de glicemia; qualitativas quando a insulina é liberada em quantidade normal, mas o paciente apresenta resistência à insulina o que se observa na maioria dos pacientes com DM2 (PRATLEY; GILBERT, 2009).

Abaixo na Tabela 1, o algoritmo da SBD (2014) utilizado para tratamento do DM2.

Tabela 1 – Algoritmo preconizado pela Sociedade Brasileira de Diabetes (2014) para conduta clínica do paciente DM2

ETAPA 1: CONDUTA INICIAL CONFORME A CONDIÇÃO CLÍNICA ATUAL			
Manifestações leves + A1C < 7,5%	Manifestações moderadas + A1C > 7,5% e < 9,0%	Manifestações severas + A1C > 9,0% →	Hospitalização se glicemia > 300 mg/dL
↓	↓	↓	↓
<ul style="list-style-type: none"> • glicemia < 200 mg/dL + • sintomas leves ou ausentes + • ausência de outras doenças agudas concomitantes 	<ul style="list-style-type: none"> • glicemia entre 200 e 299 mg/dL + • ausência de critérios para manifestação grave 	<ul style="list-style-type: none"> • glicemia > 300 mg/dL = Ou = • perda significativa de peso = Ou = • sintomas graves e significantes 	Nas seguintes condições: <ul style="list-style-type: none"> • cetoacidose diabética e estado hiperosmolar = Ou = • doença grave intercorrente ou comorbidade
MODIFICAÇÕES DO ESTILO DE VIDA ASSOCIADAS A:			↓
metformina em monoterapia	metformina em terapia combinada com um segundo agente antidiabético	insulinoterapia parcial ou intensiva, conforme o caso	após a alta: iniciar a terapia ambulatorial conforme estas recomendações
<p style="text-align: center;">PRIMEIRO RETORNO APÓS 1 MÊS: INDIVIDUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO</p> <p style="text-align: center;">Ajustar tratamento se metas terapêuticas não forem alcançadas: glicemia de jejum e pré-prandial < 100 mg/dL + glicemia pós-prandial de 2 horas < 160 mg/dL + redução parcial e proporcional do nível de A1C.</p> <p style="text-align: center;">Pacientes com A1C inicial < 7,5% e com manifestações leves podem retornar após 3 meses.</p>			
ETAPA 2: ADICIONAR OU MODIFICAR SEGUNDO AGENTE CONFORME NÍVEL DE A1C (*)			
<p style="text-align: center;">Com base nesses parâmetros, adicionar ou modificar o segundo agente antidiabético mais indicado para cada paciente individualmente. As seguintes opções terapêuticas podem ser consideradas: SULFONILUREIAS = ou = GLINIDAS = ou = PIOGLITAZONA = ou = INIBIDORES DA DPP-IV = ou = AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP1 = ou = INIBIDORES SGLT2.</p>			
<p style="text-align: center;">SEGUNDO RETORNO APÓS 1 MÊS: INDIVIDUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO</p> <p style="text-align: center;">Ajustar tratamento se metas terapêuticas não forem atingidas: glicemia de jejum e pré-prandial < 100 mg/dL + glicemia pós-prandial de 2 horas < 160 mg/dL + redução parcial e proporcional do nível de A1C.</p>			

Legenda: HbA1c – Hemoglobina glicada.

ETAPA 3: ADICIONAR UM TERCEIRO AGENTE ANTIDIABÉTICO ORAL OU INJETÁVEL – ou – INICIAR INSULINOTERAPIA INTENSIVA	
<p>Adicionar um terceiro agente antidiabético oral ou injetável. Se em um mês não atingir as metas de A1C<7%, glicemia de jejum e pré-prandial <100 mg/dL ou glicemia pós-prandial (2 horas) <160 mg/dL, iniciar insulinização com insulina basal ou pré-mistura.</p>	<p>Intensificar a insulinização até atingir as metas de A1C<7%, glicemia de jejum e pré-prandial <100 mg/dL ou glicemia pós-prandial (2 horas) <160 mg/dL, associada ou não a inibidores de DPP-IV ou análogos de GLP-1 ou inibidores de SGLT2.</p>
<p>RECOMENDAÇÃO IMPORTANTE</p> <p>Sempre que possível, utilizar métodos informatizados de avaliação de dados de glicemia para a geração do perfil glicêmico + cálculo de glicemia média + cálculo de variabilidade glicêmica (desvio padrão). Recomenda-se a realização de 6 glicemias (3 glicemias pré-prandiais e 3 glicemias pós-prandiais) por dia, durante os 3 dias anteriores à consulta de retorno.</p>	

Fonte: SBD (2014).

4.2 Tratamento de Diabetes mellitus tipo 1

4.2.1 Insulinoterapia

O hormônio insulina é composto por cadeias de aminoácidos, e por causa disso não pode ser administrado por via oral, uma vez que seria inativado por várias enzimas digestivas e intestinais. A partir do desenvolvimento tecnológico da engenharia genética a insulina, antes extraída do pâncreas bovino e suíno, por ser semelhante a humana, passou a ser produzida por técnicas de recombinação de DNA, por meio da utilização de bactérias ou mesmo de células de outros tecidos, que não estejam contaminados. Desta maneira, hoje temos insulinas de origem animal (suína, bovina ou mista) e humana disponíveis no mercado (SOUSA; ZANETTI, 2000 apud COSTA; ALMEIDA NETO, 1998; KRALL, 1983; VAISMAN; TENDRICH, 1994;).

4.2.1.1 Divisão das insulinas

De forma bastante esquemática podemos dividir as insulinas de acordo com as suas características farmacocinéticas, sendo classificadas como: rápida (Regular), intermediária (NPH), prolongada (Glargina e Detemir) e ultrarápida (Lispro, Aspart e

Glusilina), as pré-misturas contêm diferentes combinações, destes tipos de insulina (SOUSA; ZANETTI, 2000 apud VAISMAN; TENDRICH, 1994). Os tipos de insulina disponíveis no Brasil estão listadas abaixo na Tabela 2.

Tabela 2 – Tipos de insulina disponíveis no Brasil e suas principais características farmacocinéticas

Insulina	Início de ação	Pico de ação	Duração do efeito terapêutico
Longa duração			
glargina (Lantus®)	2-4 hs	Não apresenta	20-24 hs
detemir (Levemir®)	1-3 hs	6-8 hs	18-22 hs
Ação intermediária			
NPH	2-4 hs	4-10 hs	10-18hs
Ação rápida			
Regular	0,5-1 h	2-3 hs	5-8 hs
Ação ultrarrápida			
asparte (Novorapid®)	5-15 min	0,5-2 hs	3-5 hs
lispro (Humalog®)	5-15 min	0,5-2 hs	3-5 hs
glulisina (Apidra®)	5-15 min	0,5-2 hs	3-5 hs
Pré-misturas			
70% NPH/30% regular	0,5-1 h	3-12 hs (duplo)	10-16 hs
50% NPH/50% regular	0,5-1 h	2-12 hs (duplo)	10-16 hs
75% NPL/25% lispro	5-15 min	1-4 hs (duplo)	10-16 hs
50% NPL/50% lispro	5-15 min	1-4 hs (duplo)	10-16 hs
70% NPA/30% asparte	5-15 min	1-4 hs (duplo)	10-16 hs

NPH = protamina neutra hagedorn; NPL = protamina neutra lispro; NPA = protamina neutra asparte

Fonte: Adaptado de SBD (2014) apud HAHR e MOLITCH (2010).

4.2.2 Antidiabéticos orais

Devido à natureza progressiva do DM2, caracterizada pela piora gradual da glicemia de jejum, tais níveis glicêmicos não são melhorados com dieta e atividade física, necessitando do uso de um ou mais antidiabéticos orais (ADOs), objetivando controlar a glicemia e reduzir a concentração sérica de HbA1C (MATOS; BRANCHTEIN, 2006; TALHATE, 2011 apud LINCK et al., 2008; ZANDONÁ; OLIVEIRA, 2012 apud ADA, 2011; SBD, 2007).

A seleção dos fármacos orais no tratamento da DM2 é feita de acordo com as avaliações clínicas do paciente. Os vários transtornos metabólicos como a disglucemia, dislipidemia, inflamações vasculares e as influências micro e macrovasculares que

acompanham a evolução natural da DM2 também devem ser analisados, pois foi constatado por vários estudos epidemiológicos a hipótese de uma relação direta e independente dos parâmetros dos índices sanguíneos de glicose e a doença cardiovascular. Quando não detectada e tratada, leva há variadas e sérias complicações como amputações de membros ou até à óbitos (TALHATE, 2011 apud LINCK et al., 2008; ZANDONÁ; OLIVEIRA, 2012 apud SBD, 2007; ADA, 2011). O tratamento tem como meta, segundo a SBD, a obtenção de glicemia de jejum e pré-prandial < 100mg/dl e pós-prandial de duas horas < 160mg/dl, de modo que estas complicações podem ser reduzidas, caso o paciente siga as instruções corretas do tratamento, dieta e atividade física (SBD, 2014).

A SBD (2010), destaca que os critérios para a escolha dos ADOs, devem ser: valores das glicemias de jejum e pós-prandial, além da HbA1C; o peso e idade do paciente, como também a presença de complicações como a cetoacidose, outros transtornos metabólicos e doenças associadas, além de possíveis interações com outros medicamentos, reações adversas e contraindicações.

Os antidiabéticos orais liberados para uso comercial no Brasil pertencem a cinco grupo e podem ser divididos em:

- Hipoglicemiantes orais propriamente ditos ou secretagogos (sulfoniluréias e glinidas), que objetivam estimular as células β e aumentar a insulinemia. Fazem parte desta classe, as sulfoniluréias e as glinidas;
- Sensibilizadores da ação da insulina (tiazolidinodionas), possuem ação periférica melhorando a ação insulínica e a captação de glicose pelas células;
- Redutores da gliconeogênese (biguanidas), reduzem a glicemia principalmente pela redução da formação de glicose hepática;
- Redutores da velocidade de absorção de glicídios (inibidores da α -glicosidase), os quais retardam a absorção de carboidratos, diminuindo a glicemia pós-prandial (MATOS; BRANCHTEIN, 2006; SBD, 2010).

Conforme Pereira e colaboradores (2005), os antidiabéticos orais mais importantes utilizados no tratamento da DM2, são as sulfoniluréias e as biguanidas, em virtude de uma melhor redução da mortalidade cardiovascular.

Garber (2012) constata que dentre as complicações advindas dos tratamentos medicamentosos disponíveis atualmente no mercado, destacam-se, a hipoglicemia e o ganho de peso, sendo necessária a busca de terapias que não só ajustem o controle de

glicose, como também os defeitos fisiopatológicos do DM2, como a resistência periférica à insulina, hiperinsulinemia, falha progressiva das células β pancreáticas e, primordialmente secreção de insulina reduzida.

4.2.2.1 Hipoglicemiantes orais

a) *Classe das Sulfoniluréias – secretagogos de insulina*

As sulfoniluréias (SU) compreendem a classe de fármacos utilizados para tratamento do DM2, que foram desenvolvidas na década de 50 e até hoje são amplamente prescritas e se encontram disponíveis em variadas gerações. Compreende essa classe os fármacos que atuam como secretagogos de insulina por promovem a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas ao causar o fechamento de canais de K^+ dependentes de ATP e assim desencadeiam a despolarização destas células, o que promove o influxo de Ca^{2+} e resulta na secreção da insulina. Tal mecanismo é importante uma vez que no DM2, uma das possíveis causas da perda da sensibilidade das células beta ao estímulo da hiperglicemia, está na regulação dos canais de K_{ATP} . As SU atuam também na redução da produção hepática da glicose, que contribui para a hipoglicemia de jejum. Como efeito secundário, podem aumentar a sensibilidade a insulina nos tecidos periféricos, resultando na utilização periférica de glicose (ARAÚJO; BRITO; CRUZ, 2000; KLEEMANN, 2012 apud CYRINO et al., 2003; MEIRA, 2013; PALLARDO SÁNCHEZ, 2008; SILVA et al., 2009).

As sulfoniluréias são classificadas de acordo com os seguintes requisitos: características estruturais, potencial de ação, tempo para o início e duração da ação. Pertencem a classe das SU: clorpropamida (primeira geração); glipizida, gliburida, gliclazida (segunda geração); glimepirida (terceira geração) (ARAÚJO; BRITO; CRUZ, 2000; KEELMANN, 2012). A Tabela 3 mostra a dose diária, por comprimido e número de doses por dia dos SU acima mencionados.

Tabela 3 – Informações básicas para a prescrição de antidiabéticos orais

Nome Genérico/Classes	Dose diária (mg)	Dose por comprimido (mg)	Nº de doses por dia
Classe: Biguanidas			
Metformina	500 a 2550	500, 850 e 1000	1 a 3
Classe: Sulfoniluréias			
Ação intermediária			
Glibenglamida (Glibutina)	2,5 a 20	5	1 a 2
Glipizida	2,5 a 20	5	1 a 2
Gliclazida MR	30 a 120	30	1
Glimepirida	1 a 8	1,2 e 4	1
Ação longa			
Clorpropamida	125 a 500	250	1
Classe: Inibidores da α -glicosidase			
Acarbose	75 a 600	50 e 100	3
Classe: Tiazolidinedionas			
Rosiglitazona	4 a 8	4 e 8	1
Pioglitazona	15 a 45	15,30 e 45	1
Classe: Glinidas			
Repaglinidas	0,5 a 16	0,5, 1 e 2	1 a 4
Nateglinida	60 a 720	120	1 a 4

Fonte: DAVIS, 2006; MATOS; BRANCHTEIN, 2006 apud ADA EDUCATION SERIES 2000; SBD, 2002.

As SU são indicadas para pacientes com DM2 que apresentam peso normal ou magro (conforme o Índice de Massa Corpórea (IMC) 17-24,99), já que pelo fato de aumentar os níveis insulinêmicos, estes tendem a ocasionar ganho de peso ao paciente. Além disso, o paciente com DM2 deve apresentar células beta-funcionais e mesmo com

dieta e exercícios não alcançou um controle glicêmico satisfatório (PALLARDO SÁNCHEZ, 2008).

Em relação às vantagens das sulfoniluréias destaca-se o desenvolvimento de uma ação por um período mais prolongado e redução de 1,5-2% na hemoglobina glicada (HbA1c) (MEIRA, 2013).

As sulfoniluréias têm como os principais efeitos adversos o favorecimento do ganho de peso e a ocorrência de hipoglicemia, sendo que está mais relacionada com as SU de primeira geração devido ao início de ação mais lento e o efeito de longa duração (PALLARDO SÁNCHEZ, 2008). Além disso, como a eliminação das SU ocorre principalmente pela via renal, os pacientes com função renal prejudicada têm maior risco de desenvolver hipoglicemia, e neste caso recomenda-se a substituição do tratamento por insulina e também em casos de insuficiência hepática grave (MARTÍN; VELASCO, 2010).

b) *Classe das Glinidas – secretagogos de insulina*

As glinidas que são representadas pela repaglinida e nateglinida, constituem uma classe de agentes hipoglicemiantes de ação rápida e duração mais curta em relação aos outros secretagogos de insulina, ou seja, as SU. Apresentam efeito terapêutico trinta minutos após sua administração e tempo de meia vida de uma hora, e devido a estas características são necessárias três doses diárias, a fim de evitar as flutuações glicêmicas que ocorrem após as principais refeições do dia (KEELMANN, 2012; MARTÍN; VELASCO, 2010;).

As glinidas restauram a secreção rápida ou precoce de insulina, portanto, diminuem a hiperglicemia pós-prandial, à qual tem sido atribuído papel importante nas complicações do DM2. Além disso, reduzem o hiperinsulinismo tardio e com isso melhora a tolerância a glicose. Quando comparadas às SU, apresentam a vantagem de ocasionarem menor hipoglicemia interprandial devendo ser administradas imediatamente, antes ou com a refeição, além de serem excretadas pela via biliar e por isso podem ser utilizadas de forma segura em pacientes com insuficiência renal moderada (ARAÚJO; BRITO; CRUZ, 2000; MARTÍN; VELASCO, 2010).

A nateglinida se destaca por apresentar um pico de insulina um pouco mais rápido do que a repaglinida. Além disso, a mesma não tem interação com outras medicações que competem do citocromo P₄₅₀, podendo também ser utilizada em

indivíduos com mais de 75 anos e que tenham doenças concomitantes, inclusive nefropatia. Entretanto é recomendado evitar seu uso em situações de cetoacidose, gravidez ou amamentação pois podem levar ao aumento de peso e retenção hídrica (ARAÚJO; BRITO; CRUZ, 2000; SILVA, 2012).

c) *Classe das Biguanidas – sensibilizadores de insulina*

A metformina é o único representante da classe das biguanidas, sendo este um sensibilizador de insulina. O mecanismo da ação deste fármaco consiste em provocar inibição da produção hepática da glicose (gliconeogênese e glicogenólise) em 10 a 30%. Nos tecidos periféricos insulino dependentes, em especial na musculatura esquelética, aumenta a captação de glicose entre 15 e 40%, por estimular o aumento e a translocação do GLUT-4 melhorando sua afinidade nos receptores dos adipócitos e músculos o que contribui para a redução da glicemia (ARAÚJO; BRITO; CRUZ, 2000 apud SANTOS et al., 1995).

Os efeitos da metformina são causados pela ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), uma vez que a AMPK responde as alterações sistêmicas da disponibilidade de glicose sendo fundamental no equilíbrio energético do corpo. Nos músculos a ativação da AMPK gera o aumento da captação de glicose (independente da insulina), no tecido adiposo provoca a diminuição da síntese e aumento da oxidação dos ácidos graxos e no hipotálamo, promove a redução da fome e a sensação de saciedade (SANTOS, 2013 apud MINOKOSHI et al., 2004; CARLING, 2005).

A metformina favorece também a melhora do perfil lipídico, com diminuição de 20 a 25% nos níveis de triglicérides e de até 10% do LDL-colesterol; aumento de até 17% dos níveis de HDL-colesterol, com diminuição de 20 a 30% do fator inibidor de ativação do plasminogênio (PAI-1). Por causa de seu efeito anoréxico auxilia os pacientes na perda de peso (ARAÚJO; BRITO, CRUZ, 2000 apud SANTOS et al., 1995; SILVA et al., 2009).

A metformina, mesmo em doses terapêuticas, não altera os níveis plasmáticos de insulina e não é hipoglicemiante, o que a diferencia dos secretagogos. No mercado brasileiro, a metformina encontra-se disponível em formulação única (comprimido de 500 mg, 850 mg, 1g) ou ainda em associação com sitagliptina (MARCONDES, 2003). Para a monoterapia oral inicial de DM2 utiliza-se a metformina, e no caso das SU, para melhor controle da glicemia estes devem ser associados a metformina ou glitazonas

(ARAÚJO; BRITO, CRUZ, 2000). Conforme Bodmer e colaboradores (2008), os principais efeitos colaterais são, habitualmente, transitórios e dependentes da dose e incluem dor abdominal, diarreia e vômito. Guedes e colaboradores (2011), afirmam que raramente pode ocorrer acidose, a qual está associada a diversas complicações que o paciente possa apresentar como, por exemplo, disfunção renal, patologia pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca e fase aguda de doença miocárdica isquêmica. Halimi (2008) complementa que a intolerância intestinal de metformina e o seu uso em diabéticos mais idosos e frágeis geralmente limitam a sua utilização.

O United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) demonstrou que o tratamento intensificado com metformina reduz em 29% as complicações microvasculares e em 32% dos desfechos combinados do DM, enquanto a insulina e as sulfoniluréias apenas 25% e 12%, respectivamente. Além disso, o uso intensivo apenas de metformina e cuidados adequados com a hipertensão, reduzem complicações cardiovasculares e a mortalidade de forma efetiva, e com o seu uso não ocorre hipoglicemia e nem ganho de peso de forma que, a metformina é o medicamento de escolha para a maioria dos pacientes com DM2 (CARVALHO et al., 2013 apud KATZUNG, 2010).

d) *Classe das Tiazolidinedionas*

As tiazolidinedionas como a pioglitazona têm demonstrado melhorar a sensibilidade periférica a insulina, resultando no crescimento de sua utilização no tratamento do DM2 (SILVA et al., 2009). Nos tecidos alvo de ação desta, como tecido adiposo, músculo esquelético e fígado, se encontram os receptores nucleares intracelulares (PPAR- γ , peroxissomo proliferador activated receptor) que regulam a expressão de genes atuantes no metabolismo glicídico e lipídico, responsáveis pela captação de glicose comandada pela insulina nos órgãos periféricos e pela diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos. Aumentam a expressão dos transportadores de glicose (GLUT4), da lipoproteína lipase e diminuem a expressão da leptina e do TNF- α . A estimulação do PPAR γ induz uma ótima sinalização insulínica pós-receptor (GLUT1 e GLUT4), além da inibição da lipólise e o que gera a diminuição dos ácidos graxos circulantes, a redução da produção de glicose pelo fígado e por esses mecanismos ocorrerá a redução da resistência à insulina e conseqüentemente redução da glicemia (ARAÚJO; BRITO; CRUZ, 2000; MEIRA, 2013).

As tiazolidinedionas atuam induzindo uma redução de 15% a 20% nos níveis de triglicérides e acréscimo de 5 a 10% do HDL-colesterol, e podem não ser alterados ou aumentados em 10% a 20 dos índices do colesterol total e do LDL-colesterol. Tais fatores comprovam sua indicação no tratamento medicamentoso da síndrome metabólica do DM2 (ARAÚJO; BRITO; CRUZ, 2000).

Os efeitos adversos causados pelo seu uso das tiazolidinedionas incluem o ganho de peso, anemia, toxicidade hepática, edema por causar diminuição da excreção renal de sódio sendo agravada quando o paciente fizer uso de insulina, ou tem insuficiência cardíacas congestiva. Recentemente foi demonstrado que pacientes que fazem uso das tiazolidinedionas, apresentaram uma frequência elevada de fraturas ósseas, aumentando o risco destas com a idade e duração do tratamento, de modo que é necessário o monitoramento da densidade mineral óssea e recomenda-se a ingestão de cálcio e vitamina D (SILVA et al., 2009; SANZ et al., 2012 apud MEIER et al., 2008; RICHE; KING, 2010; LECKA-CZERNIK, 2010).

e) *Inibidores da Alfa-glicosidase*

São fármacos que atuam como inibidores de enzimas no intestino delgado, as chamadas α -glicosidades, sendo descobertos em 1970 por melhorar hiperglicemia pós-prandial e aprovados para uso em pacientes DM2 em 1990. As α -glicosidases são conhecidas também pelos nomes deisomaltase, maltase, maltase ácida, glicoinvertase, glicodeosacarase, glicosidase lisossomal e maltase-glicosidase (HAKAMATA et al., 2009; SOUSA, 2011).

Este fármacos não são hipoglicemiantes, mas atuam na limitação da absorção intestinal glicose, através da inibição competitiva da enzima α -glicosidases a qual atua na degradação dos carboidratos no trato gastrointestinal, assim obtém-se a redução na formação de monossacarídeos e no fornecimento de glicose a ser absorvida no intestino, bem como também atrasa sua absorção e desta maneira provoca a diminuição da hiperglicemia pós-prandial. São exemplos de inibidores competitivos da α -glicosidases: a acarbose, o miglitol e a voglibose (HERRERA, 2008; SANZ et al., 2012; SILVA et al., 2009; ARAÚJO; BRITO; CRUZ, 2000).

Podem ser utilizados em monoterapia ou em combinação com SU, glitazona, glinidas ou metformina. São contra indicados em pacientes que apresentam síndrome do cólon irritável, cirrose hepática, insuficiência renal crônica, gravidez, lactação e

distúrbios digestivos crônicos pós-prandial. Pode causar desconforto intestinal, cetoacidose e disfunção renal e não foi testada na gestação (HERRERA, 2008; SANZ et al., 2012).

Os efeitos colaterais mais frequentes são flatulência (20-55%), diarreia (3-14%), dores abdominais (8-21%) e aumento das transaminases, os quais estão relacionados a dose utilizada, mas são atenuados com a continuidade. Caso ocorrer com o seu uso hipoglicemia, e necessário a administração de glicose oral, uma vez que a sacarose não é absorvida (ARAÚJO; BRITO; CRUZ, 2000).

Hanefeld e colaboradores (2004), em seu estudo sobre a acarbose complementa que o ajuste da dose do medicamento deve ser cuidadoso, a fim de evitar o abandono da terapia, por causa de seus efeitos colaterais no aparelho gastrointestinal, especialmente a flatulência e diarreia. Em outro estudo feito por Catalan, Couture e LeLorier (2001), ficou demonstrado que após um ano, apenas 16% a 20% dos pacientes mantiveram-se usando acarbose (SBEM, 2004 apud CATALAN; COUTURE; LELORIER, 2001).

Ainda de acordo com Hanefeld e colaboradores (2004), em estudo com acarbose em pacientes com DM2 ficou demonstrado que a mesma contribui, significativamente, para uma melhoria no controle glicêmico, nos níveis de triglicérides, no peso corporal e na pressão arterial sistólica, além de poder prevenir o infarto do miocárdio e outras doenças cardiovasculares, mesmo quando o paciente já fazia uso de medicação para doenças cardiovasculares. As classes de antidiabéticos orais disponíveis no Brasil estão listados abaixo na Tabela 4.

Tabela 4 – Antidiabéticos orais disponíveis no Brasil

Classe	Mecanismo de ação	Contra-indicações	Efeitos indesejáveis	Outros efeitos benéficos
Sulfoniluréia	Aumento da secreção de insulina	Gravidez, lactação, insuficiência renal e hepática grave	Hipoglicemia e ganho de peso	
Metiglinida	Aumento da secreção de insulina	Gravidez, lactação, insuficiência renal e hepática grave	Hipoglicemia leve e ganho de peso discreto	
Biguadina	Reduz a produção de glicose com menor ação sensibilizadora da ação da insulina	Gravidez, lactação, insuficiência renal, cardíaca, hepática, pulmonar e risco aumentado de acidose láctica	Desconforto abdominal, diarreia e náuseas	Diminuição de eventos cardiovasculares, melhora do perfil lipídico e diminuição do peso
Inibidores da α -glicosidase	Retardo da absorção de	Gravidez, lactação,	Desconforto abdominal,	Diminuição de eventos
	carboidratos	doença intestinal inflamatória e grave insuficiência hepática e renal	diarreia e flatulência	cardiovasculares e melhora do perfil lipídico
Glitazonas	Aumento da sensibilidade a insulina em músculos, hepatócitos e adipócitos	Gravidez, lactação, insuficiência hepática e insuficiência cardíaca das classes III e IV	Edema, anemia e ganho de peso	Melhora do perfil lipídico, redução da gordura hepática

Fonte: Adaptado de LOPES e colaboradores (2012) apud SBD (2007).

4.2.2.2 Classe de novos fármacos usados para diabetes tipo 2

a) *Incretinomiméticos*

Dicker (2011), destaca que o tratamento de pacientes portadores de DM2 com medicamentos da família incretina é uma das ferramentas básicas e centrais disponíveis para uso médico hoje, sendo um tratamento tão eficiente como os outros ADOs conhecidos. Ainda Barnett (2009), complementa que o tratamento à base de incretinas faz parte de uma nova classe de drogas antidiabéticas com um mecanismo de ação diferente de qualquer outra classe existente no tratamento do DM2.

Em resposta a uma alimentação, hormônios denominados incretinas são liberados pelo trato gastrointestinal (TGI) tendo a função de aumentar a liberação de insulina favorecida por glicose. Dentre estes hormônios, se destacam: o GIP (Gastric Inhibitory Polypeptide) e o GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) (BAGGIO; DRUCKER, 2007; CHACRA, 2006). Especialmente, o GLP-1 é transformado em pró-glucagon intestinal e secretado pelas células intestinais, após uma refeição, e em seguida é degradado por uma enzima chamada dipeptidil-peptidase 4 (DPP-4) (CHACRA, 2006).

Os agentes à base de incretinas são divididos em duas classes: os análogos de GLP-1 e inibidores da DPP-4 e por ter ação glicose dependente, apresentam potência diferenciada de efeitos glicêmicos (BAILEY, 2011).

Pertencem a classe dos incretinomiméticos, a exenatida, liraglutida e lixisenatida, sendo a primeira um mimético do GLP-1 e as demais análogos do GLP-1 (MEIRA, 2013). A Tabela 5 abaixo, mostra os medicamentos incretinomiméticos e inibidores da enzima DPP-4 incluindo as associações disponíveis no Brasil para tratamento do DM2.

Tabela 5 – Incretinomiméticos e Inibidores da enzima DPP-4 aprovados pela ANVISA e comercializados no Brasil para tratamento de DM2

Medicamento	Princípio Ativo	Mecanismo de ação
Victoza®	Liraglutida	Análogo do GLP-1
Lyxumia®	Lixisenatida	Análogo do GLP-1
Byetta®	Exenatida	Agonista do GLP-1
Trayenta®	Linagliptina	Inibidor da DPP-4
Trayenta Duo®	Linagliptina + metformina	Inibidor da DPP-4
Onglyza®	Saxagliptina	Inibidor da DPP-4
Kombiglyze XR®	Saxagliptina + metformina	Inibidor da DPP-4
Januvia®	Sitagliptina	Inibidor da DPP-4
Janumet®	Sitagliptina + metformina	Inibidor da DPP-4
Galvus®	Vildagliptina	Inibidor da DPP-4
GalvusMet®	Vildagliptina + metformina	Inibidor da DPP-4

Fonte: Centro de Vigilância Sanitária – CVS do Estado de São Paulo (2014).

A Tabela 6 abaixo mostra o Preço Máximo ao Consumido (PMC) conforme estabelecido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA para os medicamentos da família das incretinas considerando o IMCS - Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços no valor de 17%, do Estado do Tocantins em 2014.

Tabela 6 – Tabela de preços para os medicamentos da família das incretinas, estabelecido pela ANVISA (2014)

Medicamento	Princípio ativo	Apresentação	Preço (R\$)
Byetta®	Exenatida	250 MCG/ML SOL INJ CT CARP VD INC X 2,4 ML X SIST APLIC PLAS	434,87
Galvus®	Vildagliptina	50 MG COM CT BL AL/AL X 28	95,08
GalvusMet®	Vildagliptina + metformina	50 MG + 850 MG COM REV CT BL AL/AL X 56	190,15
Januvia®	Sitagliptina	50 MG COM REV CT BL AL PVC/PE/PVDC X 28	95,19
Januvia®	Sitagliptina	100 MG COM REV CT BL AL PVC/PE/PVDC X 28	190,43
Janumet®	Saxagliptina + metformina	5 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL/AL X 30	203,72
Lyxumia®	Lixisenatida	0,1 MG/ML SOL INJ CT 2 CAR VD INC X 3 ML + 2 CAN APLIC	449,67
Trayenta®	Linagliptida	5 MG COM REV CT BL AL/AL X 30	181,74
Victoza®	Liraglutida	6 MG/ML SOL INJ CT X 2 CARP VD INC X 3ML + 2 SIST APLIC PLAS	401,68

Fonte: ANVISA (2014).

O mecanismo de ação das incretinas se baseia no aumento da secreção de insulina dependente de glicose, suprimindo a liberação de glucagon e desacelerando o tempo de esvaziamento gástrico, o que contribuir para a diminuição da ingestão de alimentos que somado a estas ações contribuem significativamente para a melhora do controle glicêmico. Além disso, em alguns estudos científicos pré-clínicos foi descoberto que a utilização de incretinomiméticos podem melhorar a função das células beta pancreáticas via aumento da massa de células β e estimulação de genes importantes na diferenciação de função da célula beta (BARNETT, 2009; CHACRA, 2006).

Pacientes com DM2 possuem resposta insulínica deficiente à administração exógena de GIP, entretanto possuem resposta preservada ao GLP-1 exógeno, assim apesar das baixas concentrações de GLP-1 endógeno respondem ao GLP-1 exógeno secretando insulina. Deste modo, faz-se importante o potencial tratamento com GLP-1 em pacientes DM2 (CHACRA, 2006).

Segundo Fan e colaboradores (2013), existe uma limitação significativa no tratamento com exenatida em virtude do alto valor financeiro aquisitivo. Tem se observado que, os pacientes DM2 que têm obesidade abdominal desenvolvem esteatose-hepática não alcoólica (EHNA), alterando a função hepática o que pode ser constatado pelo aumento de alanina aminotransferase (ALT), gerando elevado risco de cirrose e insuficiência hepática, o que limitaria o emprego de ADOs. Deste modo, os indivíduos com DM2 e EHNA que utilizassem exenatida além da redução da glicemia e do peso corporal, apresentariam uma melhora na função hepática e atenuação da EHNA. A Associação Nacional de Assistência ao Diabético (2014), destaca que um outro análogo do GLP-1 (Lixisenatida), tem sido notório por reduzir os casos de hipoglicemia em 66% quando comparados com os outros incretinomiméticos.

Dentre as vantagens importantes dos incretinomiméticos, que não são compartilhadas pelos inibidores da DPP-4, destaca-se a promoção da saciedade, perda de peso e a redução da pressão arterial (BARNETT, 2009; PRATLEY; GILBERT, 2009). Além disso, são mais seguros do que as SU quando comparados a incidência de hipoglicemia (DICKER, 2011; HALIMI, 2008). Já a eficácia em relação a redução nos níveis de HbA1C, são semelhantes entre os incretinomiméticos e os inibidores da DPP-4, como pode ser visto na Tabela 7 abaixo.

Tabela 7 – Classe terapêutica e redução da HbA1C (%)

Classe	Redução média da HbA1C (%)
Agonistas do receptor de GLP-1	0,8-1,5%
Inibidores da DPP-4	0,8-1,0%

Fonte: Barnett (2009).

Entretanto como desvantagem da utilização dos agonistas do GLP-1 pode-se citar a necessidade de utilização diária de injeções (uma ou duas vezes), o que os tornam menos aceitáveis para alguns indivíduos do que outras medicações orais (HALIMI, 2008; BAILEY, 2011).

Algumas considerações devem ser tomadas entre a escolha dos análogos de GLP-1 e os inibidores da DPP-4, dentre as quais: idade do paciente, o tempo desde o diagnóstico inicial do diabetes, peso corporal e custo (DICKER, 2011). As reações adversas gastrointestinais são menos propensas com inibidores da DPP-4 do que com os agonistas do receptor do GLP-1, uma vez que tais reações estão relacionadas ao nível de estimulação do receptor do GLP-1 (BARNETT, 2009).

b) Classe dos inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4)

A nova classe de antidiabéticos orais, os chamados de inibidores da dipeptidil peptidase 4- DPP-4 (glipitinas) como a sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina e alogliptina, são responsáveis pela inibição da enzima DPP-4 que degrada a incretina endógena GLP-1 (DRICKER, 2011; MEIRA, 2013).

Os inibidores da DPP-4 destacam-se por serem fármacos orais eficientes, bem tolerados, e não alteram o peso corporal. Este defeito é seguido por perdas significativas dos efeitos das incretinas, fortemente devido à ineficiência da ação e secreção da GLP-1. Assim, os inibidores da DPP-4 dependentes da secreção endógena das incretinas podem ser utilizados de forma mais eficiente no início da doença. Além disso, os inibidores da DPP-4, apresentam os efeitos predominantes no período pós-prandial e em jejum produzem apenas elevações nos níveis de GLP-1. São utilizados em monoterapia para pacientes que não toleram metformina (MET) ou apresentam insuficiência renal que não podem ser tratados com MET pelo risco de acidose láctica (HALIMI, 2008; PRATLEY; GILBERT, 2009).

Os inibidores de DPP-4 são particularmente eficazes em reduzir a hiperglicemia com pouco ou ausente risco de hipoglicemia, sendo utilizados em monoterapia podendo substituir SU que causam ganho de peso e hipoglicemia, o que é prejudicial ao pacientes DM2. As ações dos inibidores da DPP-4 se tornam complementares em combinações com outros ADOs, como por exemplo, MET e tiazolidinedionas. São bem adequados para pacientes com DM2 idosos, em virtude de um perfil de aceitabilidade melhor e a ausência de interações significativas com outros medicamentos (HALIMI, 2008; PRATLEY; GILBERT, 2009).

Os inibidores de DPP-4 são seguros e altamente toleráveis, com pouca ou nenhuma risco de eventos de hipoglicemia. Além disso, eles ocasionam melhora

cl clinicamente significativa na glicemia tanto em monoterapia como em combinação com MET e tiazolidinedionas, e não causam aumento de peso corporal (HALIMI, 2008).

c) Inibidores da SGLT2

A regulação da absorção renal de glicose é feita por uma proteína encontrada nos túbulos renais, mas também presente no intestino, a SGLT2, (abreviatura do co-transportador de sódio-glicose 2). Em circunstâncias normais, a SGLT 2 promove a reabsorção de glicose em 90% no tubo contorcido proximal renal, sendo os outros 10% reabsorvidos pelo SGLT1 (co-transportador sódio-glicose 1), no ramo descendente do tubo contorcido proximal. Em virtude da hiperglicemia constante, os mecanismo de reabsorção renal de glicose são sobrecarregados, o que resulta na presença de glicose na urina (glicosúria), sendo esta uma das características comuns no diabetes e, frequentemente, um dos métodos de detecção precoce da doença (LOPÉZ; ALBARRÁN; MEGÍAS, 2010; WILLIAMS; STEPHENS, 2013).

Assim, a dapagliflozina, o representante dos inibidores da SGLT2 disponível no Brasil, pode ser usado em monoterapia, em combinação com outros medicamentos por via oral, como a MET e SU, ou ainda com insulina em pacientes DM2. Ao inibir a SGLT2, ocorre a elevação considerável da excreção renal de glicose, resultando na diminuição de seus níveis plasmáticos e com baixo risco de hipoglicemia (LOPÉZ; ALBARRÁN; MEGÍAS, 2010; WILLIAMS; STEPHENS, 2013).

Williams e Stephens (2013), destacam ainda que há um ligeiro efeito benéfico sobre a pressão arterial sanguínea e não existe qualquer risco apreciável de hipoglicemia, em comparação com uso de SU. A dapagliflozina, é licenciado para uso na Austrália, Dinamarca, Alemanha e Reino Unido. Em ensaios clínicos de Fase 3 foi constatado uma redução significativa na dose de insulina, para o paciente que estava utilizando dapagliflozina. Nos EUA foi recomendado recentemente a aprovação de outra molécula da classe de inibidores de SGLT2, a canagliflozina.

Os efeitos benéficos apresentados por esta classe são maiores que os outros tratamentos. Tanto a terapia oral, como por exemplo, SU e pioglitazona e terapia de insulina, podem causar muitas vezes ganho de peso como também as terapias com as SU e a insulina podem aumentar o risco de hipoglicemia. Apesar de haver um risco de hipoglicemia em combinação com SU ou insulina associada com a terapia com inibidor

de SGLT2, é um risco que pode ser evitado através da redução da dose dos fármacos associados com o inibidor da SGLT2 (WILLIAMS; STEPHENS, 2013).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode-se destacar que o DM2 constitui uma das patologias que mais afeta pessoas no mundo, e atualmente é considerado uma epidemia estando relacionado com vários problemas de saúde como, retinopatia, neuropatia, encefalopatia, amputações, infecções e complicações micro e macrovasculares, causando assim transtornos na vida dos pacientes e impacto negativo nos índices da saúde pública.

Os novos medicamentos para o tratamento de DM2 se destacam como uma opção eficaz por atuarem em mecanismos de ação diferentes dos convencionais, o que possibilita vantagens como baixo risco de hipoglicemia, tendo boa tolerância pelos pacientes e potencial melhora da funcionalidade das células beta pancreáticas, uma vez que entre os principais problemas do DM2 está a perda da sensibilidade destas células a liberação ou produção da insulina.

Outro fator importante deriva do fato de que estes fármacos podem ser utilizadas no tratamento precoce do DM2, como substituintes da MET, ou ainda em associação com a mesma, o que já existe, em virtude de menor efeito adverso, segurança e eficácia, ou ainda para os pacientes que não aderem ao tratamento por causa das reações adversas.

Entretanto, como fator negativo relacionado aos novos fármacos para tratamento de DM2, pode-se destacar a aceitabilidade inicial do paciente, no caso do incretinomiméticos, uma vez que são administrados pela via subcutânea, valor financeiro de aquisição maior (problema este que pode ser futuro resolvido), e ainda não se encontram disponíveis na rede pública de assistência farmacêutica o que faz com que os pacientes DM2 não tenham acesso a tais medicações, que com certeza melhorariam sua qualidade vida e reduziriam as chances de complicações causadas pelo DM2 no decorrer dos anos.

Portanto, os novos medicamentos estão tendo sua eficácia e segurança comprovados pela prática clínica e pelos levantamentos feitos pelos estudos científicos, e desse modo estão se estabelecendo, ainda que recentemente, como alternativas terapêuticas no tratamento de DM2 frente aos antidiabéticos orais convencionais

No entanto, é importante ressaltar que sem atividade física e alimentação balanceada o controle da glicemia continuará inadequado, mesmo frente a estes novos medicamentos.

REFERÊNCIAS

ADA – Associação Americana de Diabetes. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**. v. 33, supplement 1. p. 63-69, 2010.

ADA – Associação Americana de Diabetes. Standards of Medical Care in Diabetes – 2013. **Diabetes Care**. v. 36, supplement 1. p. 11-66, 2013.

ANAD – Associação Nacional de Assistência ao Diabético. **Diabetes Clínica - Revista Multidisciplinar do Diabetes, Obesidade e das Patologias Associadas**. p. 44, 2014.

ARAÚJO, L. M. B.; BRITTO, M. M. D. S.; CRUZ, T. R. P. D. Tratamento do Diabetes Mellitus do Tipo 2: Novas Opções. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. v. 44, n. 6, p. 509-518. 2000.

ARAÚJO E SILVA, E. R. D. **Diabetes Mellitus Tipo 2**. UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte – MG. 2012.

BAGGIO, L. L.; DRUCKER, D. J. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. **Gastroenterology**. v. 132, n. 1, p. 2131-2157, 2007.

BAILEY, T. Incretin-based Therapies for Type 2 Diabetes—Comparisons Between Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. **US Endocrinology**. 18, n. 7, p. 82-94, 2011.

BALDA, C. A.; A. PACHECO-SILVA. Aspectos imunológicos do diabetes melito tipo 1. **Revista da Associação Médica Brasileira**. 45, n. 2, p. 175-80, 1999.

BARNETT, A. H. New treatments in type 2 diabetes: a focus on the incretin-based therapies. **Clinical Endocrinology**, v. 10, n. 70. p. 343–353, 2009.

BARONE, B.; RODACKI, M.; CENCI, M. C. P.; ZAJDENVERG, L.; MILECH, A.; OLIVEIRA, J. E. P. D. Cetoacidose Diabética em Adultos – Atualização de uma Complicação Antiga. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, n. 9, p. 1434-1447, 2007.

BODMER, M.; MEIER, C.; KRAHENBUH, S.; JICK, S. S.; MEIER, C. R. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia - a nested case-control analysis. **Diabetes Care**. v. 31, n. 11, p. 2086-2091, 2008.

BRASIL. ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Informações sobre Segurança da Pioglitazona (Actos®)**. Informe SNVS/Anvisa/Nuvig/Gfarm. n. 3, p. 1-4, 2010.

_____. ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Preços máximos de medicamentos por princípio ativo. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED**. Secretaria Executiva. 20 de out. de 2014. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/0764e30045e7354795dbb57ffa9843d8/LISTA+CONFORMIDADE_2014-10-20.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em 16 de nov. de 2014.

CARVALHO, I. S. C.; BORGES, J. W. P.; MOREIRA, T. M. M.; SILVA, D. B. D.; RODRIGUES, M. T. P.; ANDRADE, L. V. Comorbidades e tratamento farmacológico de hipertensos e/ou diabéticos na atenção primária em saúde. **Revista de Enfermagem da UFPI**. v. 2, n. 3, p.11-17, 2013.

CHACRA, A. R. Efeito fisiológico das incretinas. **John Hopkins Advanced Studies in Medicine**. v. 6, n. 7B, p. 613-617, 2006.

CLARK, O.; BORGES, L.; MINOWA, E.; FARHAT, C.; BERNARDINO, G.; MONTEIRO, R.; BARBIERI, D. E. Comparação indireta entre dapagliflozina, sitagliptina e saxagliptina para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2, inadequadamente controlados com metformina. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**. v. 5, n. 3, p. 154-158, 2013.

CENTRO DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE – CVS. **Alerta terapêutico em farmacovigilância – 01/2014**. Risco de pancreatite e neoplasia pancreática associado à terapia baseada nas Incretinas. Núcleo de Farmacovigilância do Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. p. 1-3, 2014.

DICKER, D. DPP-4 Inhibitors Impact on glycemic control and cardiovascular risk factors. **Diabetes Care**. v. 34, Supplement 2, p. 276-278, 2011.

FAN, H.; PAN, Q. R.; XU, Y.; YANG, X. C. Exenatide improves type 2 diabetes concomitant with non-alcoholic fatty liver disease. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. v. 57, n. 9, p. 702-708, 2013.

GARBER, A. J. Current challenges in type 2 diabetes. **Diabetes, Obesity and Metabolism**. v. 14, Supplement. 2, p. 1-3, 2012.

GROSS, J. L.; SILVEIRO, S. P.; CAMARGO, J. L.; REICHEL, A. J.; AZEVEDO, M. J. D. Diabetes Mellito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. v. 46, n. 1, p. 16-26, 2002.

GUEDES, A. A.; LAWALL, P. M.; SILVA, A. B. D.; MARTINS, E. N. Manejo pré-operatório de medicações hipoglicemiantes. **Revista Médica de Minas Gerais**. v. 21, n. 4, p. 38-41, 2011.

HAKAMATA, W.; KURIHARA, M.; OKUDA, H.; NISHIO, T.; OKU, T. Design and Screening Strategies for-Glucosidase Inhibitors Based on Enzymological Information. Current Topics. **Medicinal Chemistry**. v. 9, p. 3-12, 2009.

HALIMI, S. DPP-4 inhibitors and GLP-1 analogues: for whom? Which place for incretins in the management of type 2 diabetic patients?. **Diabetes & Metabolism**. v. 34, p. 91-95, 2008.

HANEFELD, M.; CAGATAY, M.; PETROWITSCH, T.; NEUSER, D.; PETZINNA, D.; RUPP, M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. **European Heart Journal**. v. 25, p. 10-16, 2004.

HERRERA, J. M. H. Uso de las tiazolidinedionas en pacientes diabéticos tipo 2. **Revista Medica de Costa Rica Y Centro America Lxv**. v. 582, p. 53-58, 2008.

HIRATA, C. D. R.; HIRATA, M. H. Farmacogenética do tratamento de diabete melito. **Revista de Medicina de Ribeirão Preto**. v. 39, n. 4, p. 554-561, 2006.

KLEEMANN, C. R. **Desenvolvimento e avaliação de sistemas microestruturados contendo chalconas para o tratamento via oral do diabetes melito**. 2012. 149 f. Dissertação de Mestrado em Farmácia. Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC, Florianópolis, 2012.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. **Robbins & Cotran Patologia - Bases Patológicas das Doenças**. 7 ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2005. 1255 p.

LOPES, V.P.; JÚNIOR, M.C.S.; JÚNIOR, A.F.S.; SANTANA, A.I.C. Farmacologia do diabetes mellitus tipo 2: antidiabéticos orais, insulina e inovações terapêuticas. **Revista Eletrônica de Farmácia**. v. 4, p. 69–90, 2012.

LÓPEZ, G. P.; ALBARRÁN, O. G.; MEGÍAS, M. C. Inibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2): de la glucosuria renal familiar al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. **Revista de Nefrologia**. v. 30, n. 6, p.618-25, 2010.

MARASCHIN, J. D. F.; MURUSSI, N.; WITTER, V.; W.; SILVEIRO, S. P. Classificação do Diabete Melito. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. v. 95, n. 2, p. 40-47, 2010.

MARASCHIN, J. D. F. **Acurácia diagnóstica do anticorpo anti-descarboxilase do ácido glutâmico (anti-gad) como marcador de auto-imunidade no diabete melito**. 2007. 52 f. Dissertação de Mestrado em Endocrinologia. UFRS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.

MARCONDES, J. A. M. Diabete melito: fisiopatologia e tratamento. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**. v. 5, n. 1, p. 18-26, 2003.

MARINHO, N. B. P.; VASCONCELOS, H. C. A. D.; ALENCAR, A. M. P. G.; ALMEIDA, P. C. D.; DAMASCENO, M. M. C. Risco para diabetes mellitus tipo 2 e fatores associados. **Acta Paulista de Enfermagem**. v. 26, n. 6, p. 569-574, 2013.

MARTÍN, P. B. P.; VELASCO, P. L. D. P. Seguridad y tolerabilidad de los antidiabéticos orales en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. **Medicina Clínica**, v. 135, Supplement 2, p. 20-26, 2010.

MATOS, M. C. G.; BRANCHTEIN, L. O uso de antidiabéticos orais no paciente com diabetes mellitus e doença cardíaca. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**. v. 3, n. 08, p. 1-4, 2006.

MEIRA, P. F. O. **Antidiabéticos orais (Metformina e Gliburida) no tratamento da diabetes mellitus gestacional (DMG): revisão sistemática com metanálise**. 2013. 92 f. Dissertação de Mestrado em Perinatalogia. Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte, 2013.

MONTEIRO, J. Rastreio de Diabetes Mellitus tipo 2 e o seu impacto na mortalidade. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**. v. 29, n. 1, 70-72, 2013.

NÓBREGA, R. C. D.; BATISTA, L. M.; MORAES, L. C. S. L. D. Análise da farmacoterapia do diabetes mellitus tipo II em uma Estratégia de Saúde da Família da cidade de João Pessoa-PB. **Revista Brasileira de Farmácia**. v. 93, n. 2, p. 204-208, 2012.

OMS – Organização Mundial da Saúde. **Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation.** WHO - World Health Organization e IDF - International Diabetes Federation, 2006.

PALLARDO SÁNCHEZ, L. F. Sulfonilureas en el tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2. **Endocrinología y Nutrición.** v. 55, Supplement 2, p. 17-25, 2008.

PAREJA, J. C. Diabetes tipo 2 e o tratamento cirúrgico. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões.** v. 34, n. 4, p. 213-213, 2007.

PEREIRA, L.R.L.; ANDRADE, R.C.G.; PEREIRA, J.G.C.; MARCHETTI, J. M. Avaliação de prescrições de medicamentos para pacientes com Diabetes Mellitus atendidos por uma Unidade Básica de Saúde. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada.** v. 26, n. 3, p. 199-203, 2005.

PIRES, A. C.; CHACRA, A. R. A Evolução da Insulinoterapia no Diabetes Mellito Tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.** v. 52, n. 2, p. 267-278, 2007.

PRATLEY, R. E.; GILBERT, M. Targeting Incretins in Type 2 Diabetes: Role of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors. **The Review of Diabetic Studies.** v. 5, n. 2, p. 73-94, 2008.

SANTOS, G. A. D. **Modulação do metabolismo hepático da glicose pela ativação de vias inflamatórias: a participação das proteínas AMPK e Tolllike receptor (tlr4) hipotalâmicas.** 2013. 94 f. Dissertação de Mestrado em Clínica Médica. UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2013.

SANZ, N. S.; PALMUCCI, G.; DAZA, M. S. D.; VELÁSQUEZ, E. Tratamiento com antihiperglucemiantes orales: clasificación, propiedades, combinaciones, indicaciones, contraindicaciones y eventos adversos. **Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo.** v. 10, Supplement 1, p. 58-61, 2012.

SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes. Diagnóstico e Classificação do Diabetes Mellitus e Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2. **Consenso Brasileiro sobre Diabetes.** p. 1-71, 2000.

_____. **Posicionamento Oficial SBD nº 01/2014 - conduta terapêutica no Diabetes tipo 2: algoritmo SBD 2014.** p. 1-27, 2014.

SBEM – Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo. **Diabetes Mellitus: Cetoacidose**. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina – Projeto Diretrizes. p. 1-6, 2005.

SILVA, P. **Farmacologia**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. 1325 p.

SILVA, J. C.; PACHECO, C. P.; BIZATTO, J.; BERTIN, A. M. Hipoglicemiantes orais na gestação: metformina versus glibenclamida. **Revista. FEMINA**. v. 3, n. 12, p. 667-670, 2009.

SOUSA, C. R. D.; ZANETT, M. L. Administração de insulina: uma abordagem fundamental na educação em diabetes. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**. v. 34, n. 3, p. 264-70, 2000.

SOUSA, P. M. D. **Atividade de inibição enzimática por espécies vegetais do bioma cerrado**. 2011. 90 f. Dissertação de Mestrado em Ciências da Saúde. UNB – Universidade de Brasília, 2011.

TALHATE, J. **Perfil de consumo de medicamentos de pacientes com diabetes mellitus tipo II**. 2011. 39 f. Dissertação de Mestrado em Administração. Fundação Instituto Capixaba de Pesquisas em Contabilidade, Economia e Finanças - FUCAPE, Vitória, 2011.

WILLIAMS, R.; STEPHENS, J. Inibidores del SGLT2: ¿sirve de algo añadirlos a untratamiento? **Diabetes Voice**. v. 58, n. 1, p. 33-35, 2013.

ZANDONÁ, T.; OLIVEIRA, T. B. D. Perfil dos pacientes diabéticos tipo 2 que utilizam antidiabéticos orais. **Revista Brasileira de Farmácia**. v. 93, n. 4, p. 476-480, 2012.