



www4.fsnet.com.br/revista

Revista Saúde em Foco, Teresina, v. 9, n. 1, art. 4, p. 82-105, jan./abr. 2022

ISSN Eletrônico: 2358-7946

<http://dx.doi.org/10.12819/rsf.2022.9.1.5>

Tratamento do Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus' Treatment

Ruy Roberto Porto Ascenso Rosa

Doutor em Farmacologia pela Universidade Federal de Santa Catarina

Professor Voluntário da Universidade do Estado do Amazonas (UEA)

E-mail: ruyascenso@hotmail.com

Endereço: Ruy Roberto Porto Ascenso Rosa

Universidade do Estado do Amazonas – UEA, Escola Superior de Ciências da Saúde – ESA, Av. Carvalho Leal, 1777 - Cachoeirinha, Manaus, Amazonas, Brasil, CEP: 69.065-001, Brasil.

Editor-Chefe: Dr. Tonny Kerley de Alencar Rodrigues

Artigo recebido em 15/02/2022. Última versão recebida em 10/03/2022. Aprovado em 11/03/2022.

Avaliado pelo sistema Triple Review: a) Desk Review pelo Editor-Chefe; e b) Double Blind Review (avaliação cega por dois avaliadores da área).

Revisão: Gramatical, Normativa e de Formatação



RESUMO

Introdução: Diversas são as complicações ocasionadas pelo diabetes mellitus quando não tratado adequadamente. Assim, o diagnóstico precoce para a rápida adoção do tratamento possibilita a obtenção do controle glicêmico e previne as complicações decorrentes do diabetes. **Objetivo:** Explicitar as linhas de cuidado disponíveis para auxiliar os pacientes diabéticos na obtenção do controle glicêmico. **Material e Métodos:** Revisão bibliográfica utilizando a base de dados *PubMed*, associada a uma consulta às recentes publicações oficiais de órgãos e instituições de saúde e a bulas de medicamentos. Sendo incluídas publicações em língua inglesa, portuguesa e francesa, publicadas até 2021. **Resultados:** A literatura relativa ao tratamento do diabetes é vasta e inclui tanto tratamentos não farmacológicos como tratamentos farmacológicos. O tratamento não farmacológico se baseia na mudança no estilo de vida, com adoção de hábitos alimentares saudáveis, prática de atividades físicas, cessação tabágica e controle do peso corpóreo, sendo indicados para todos os tipos de diabetes. As medidas farmacológicas se baseiam principalmente no uso de antidiabéticos de uso oral e na insulino terapia, os quais devem ser introduzidos conforme o tipo do diabetes, o estágio atual da doença e quais antidiabéticos já foram utilizados, os parâmetros obtidos com o uso deles e quais as metas terapêuticas desejáveis a serem alcançadas. **Conclusão:** Os tratamentos disponíveis atualmente trouxeram bastante qualidade de vida aos diabéticos e novas pesquisas focam em implementar novas melhorias a esse tratamento.

Palavras-Chave: Diabetes Mellitus. Complicações do Diabetes. Estilo de Vida Saudável. Tratamento Farmacológico.

ABSTRACT

Introduction: Several complications are caused by diabetes mellitus when not properly treated. Thus, the early diagnosis for the rapid adoption of the treatment makes it possible to obtain glycemic control and prevent complications resulting from diabetes. **Aim:** To explicit the lines of care available to help the diabetic patients achieve glycemic control. **Material and Methods:** Bibliographic review using the PubMed database, associated with a consultation of recent official publications of health agencies and institutions and of drug inserts. Were included publications in English, Portuguese and French, published until 2021. **Results:** Literature relating to the treatment of diabetes is vast and includes both non-pharmacological and pharmacological treatments. Non-pharmacological treatment is based on a change in lifestyle, with adoption of healthy eating habits, physical activity, smoking cessation and body weight control, being indicated for all types of diabetes. Pharmacological treatments are mainly based on the use of oral antidiabetics and insulin therapy, which should be introduced according to the type of diabetes, the current stage of the disease and which antidiabetics have already been used, the parameters obtained with their use and which are the desirable therapeutic goals to be achieved. **Conclusion:** Treatments currently available have brought more quality of life to diabetics and new research is focused on implementing new improvements to this treatment.

Key-Words: Diabetes Mellitus. Diabetes Complications. Healthy Lifestyle. Drug Therapy.

1 INTRODUÇÃO

Adultos diabéticos apresentam taxa de morte duas vezes maior quando comparados com adultos não diabéticos. Independentemente do tipo, o diabetes aumenta o risco relativo de ocorrência de morbidades. Por exemplo, o risco é 40 vezes maior para a ocorrência de amputações, 20 vezes maior para ocorrência de cegueira, 25 vezes maior para instauração de doença renal crônica em estágio final, 2 a 5 vezes maior para ocorrência de infarto agudo do miocárdio e 2 a 3 vezes maior para casos de acidente vascular cerebral (DONNELLY *et al.*, 2000). Percebe-se assim que já está bem estabelecida a contribuição do diabetes no surgimento dos prejuízos cardiovasculares, seja através do desenvolvimento de doenças microvasculares (DCCT RESEARCH GROUP, 1993, 1994), seja de doenças macrovasculares (NATHAN *et al.*, 2003, 2005).

Mundialmente, metade dos portadores de diabetes desconhece sua condição (IDF, 2019). E diversas são as complicações ocasionadas pelo diabetes mellitus quando não tratado adequadamente (ADVANCE, 2008; CARVALHO *et al.*, 2021; GÆDE *et al.*, 2003; HADAEGH *et al.*, 2008), o que justifica a necessidade de que ocorra o seu diagnóstico o mais breve possível para que possa ser implementado um tratamento adequado, a fim de prevenir tais complicações.

Existem três níveis de prevenção do diabetes mellitus: 1) a detecção de fatores de risco para a sua ocorrência, que se dá em nível de prevenção primária e propicia a rápida adoção de cuidados; 2) o rastreamento na população para identificar os casos não diagnosticados, que ocorrem em nível de prevenção secundária e é importante ser realizados para que o tratamento possa ser introduzido logo; e 3) em nível de prevenção terciária, temos, nos casos já diagnosticados, a implementação da terapia, acompanhamento e obtenção de níveis glicêmicos desejáveis, acompanhado do empoderamento do paciente para que atue na adoção de hábitos de vida mais saudáveis com melhora da qualidade de vida, dessa forma prevenindo as complicações do diabetes (BRASIL, 2013).

O principal objetivo da adoção de um tratamento para o diabetes é manter o controle glicêmico e assim prevenir tanto as complicações agudas quanto as crônicas (BRASIL, 2013). Dessa forma, as metas recomendadas são: a obtenção de valores glicêmicos entre 80 a 130 mg/dL, quando avaliado em jejum, e < 180 mg/dL, quando avaliado no período pós-prandial, e um resultado para hemoglobina glicada < 7 % (ADA, 2020, p. S72).

Nesse sentido, frente à fisiopatologia de cada um dos tipos de diabetes, diferentes medidas podem ser necessárias. Por exemplo, enquanto no diabetes mellitus do tipo 1 a

utilização da administração de insulina exógena é primeira, necessária e principal opção terapêutica (ATKINSON; EISENBARTH; MICHELS, 2014), nos casos de diabetes mellitus do tipo 2, a utilização de insulina exógena é uma das linhas de cuidados que só é utilizada quando a secreção de insulina endógena se encontra prejudicada, comumente observada quando a utilização de dois agentes antidiabéticos por via oral já não propicia o alcance das metas glicêmicas (ADA, 2020; BRASIL, 2013).

Basicamente, no diabetes do tipo 2 a insulina exógena só é acrescentada à terapia apenas quando há a falência das células β -pancreáticas, uma vez que a principal causa fisiopatológica desse tipo de diabetes é a presença de uma diminuição da sensibilidade à insulina e não a falta do hormônio hipoglicemiante. Assim, faz-se necessário o controle dos parâmetros envolvidos na sua fisiopatologia e dos fatores de risco associados (ADA, 2020).

O objetivo desse trabalho foi explicitar as linhas de cuidado disponíveis para auxiliar os pacientes diabéticos na obtenção do controle glicêmico.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica utilizando a base de dados *PubMed*. Foram utilizados termos que englobaram as medidas farmacológicas (“*exercise*”, “*lifestyle*” e “*smoking*”) e não farmacológicas (“*acarbose*”, “*alpha-glucosidase inhibitors*”, “*bariatric and metabolic surgery*”, “*empagliflozin*”, “*glucagon*”, “*glucagon-like peptide-1*”, “*human β -cell proliferation*”, “*hypoglycaemic agents*”, “*incretin*”, “*inhibitor of sodium–glucose cotransporter 2*”, “*insulin*”, “*glitazones*”, “*meglitinide*”, “*metformin*”, “*oral antidiabetic agents*”, “*pramlintide*”, “*rosiglitazone*”, “*roux-en-y gastric bypass surgery*” e “*sulfonylurea*”) associados à palavra-chave: “*diabetes mellitus*”. Sendo incluídos artigos em inglês e francês publicados até 2021. Também foram analisados os protocolos e publicações oficiais que versavam sobre o tratamento do diabetes, disponíveis nos endereços eletrônicos dos seguintes órgãos ou instituições: *American Diabetes Association* <<https://www.diabetes.org/>>, *International Diabetes Federation* <<https://www.diabetesatlas.org/en/>>, Ministério da Saúde <<https://www.gov.br/saude/pt-br>> e Sociedade Brasileira de Diabetes <<https://diabetes.org.br/>>. Desses órgãos/instituições, foram incluídas as mais recentes publicações que versavam sobre o tema de estudo, no idioma inglês e português. E, quando necessário, também foram analisadas as bulas dos medicamentos. Foram excluídos todos os artigos que não se enquadravam aos objetivos do trabalho e/ou aqueles sem acesso ao texto

completo. A partir dos dados coletados, foi realizada a síntese do tema e esta apresentada a seguir.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nesta seção apresentaremos os resultados encontrados, discorrendo assim sobre os tratamentos não farmacológicos e farmacológicos do diabetes mellitus que constituem as linhas de cuidado disponíveis para serem adotadas no manejo da doença com a finalidade de se obter o controle adequado dos valores glicêmicos, isto é, auxiliar o paciente a atingir as metas terapêuticas preconizadas.

3.1 Tratamento não farmacológico do diabetes mellitus

A mudança no estilo de vida é fundamental para um melhor controle do diabetes (CODELLA; TERRUZZI; LUZI, 2017; NATHAN *et al.*, 2009), sendo uma urgente necessidade no diabetes mellitus tipo 2 (NATHAN *et al.*, 2009). Dessa forma, é altamente recomendável que o paciente diabético adote hábitos alimentares saudáveis, com redução no consumo de alimentos processados e industrializados (MOZAFFARIAN, 2016); inicie, ou mesmo retome, a prática de atividades físicas no seu dia a dia (CODELLA; TERRUZZI; LUZI, 2017; NELSON; BOYKO; KOEPESELL, 2010; PLOMGAARD; WEIGERT, 2017); evite o hábito de fumar e, se for fumante, adotar medidas para o completo abandono (NELSON; BOYKO; KOEPESELL, 2010; WILLI *et al.*, 2007; YEH *et al.*, 2010); e, por fim, que consiga obter um bom controle do peso corporal (APOVIAN; OKEMAH; O'NEIL, 2018; BOULÉ *et al.*, 2001).

As medidas não farmacológicas consistem na primeira linha de cuidado a ser adotada para pacientes diagnosticados com o diabetes mellitus (ADA, 2020; BRASIL, 2013; TRIPATHI; SRIVASTAVA, 2006), sendo recomendadas inclusive para aqueles que tenham sido diagnosticados com tolerância à glicose diminuída (ADA, 2020; GONG *et al.*, 2019). Contudo, uma vez que não seja possível a obtenção do controle glicêmico somente com a adoção dessas medidas, ou em casos que apresentem maior risco, ou ainda quando for detectada já no diagnóstico uma hemoglobina glicada > 6 %, faz-se necessário, de forma complementar às medidas não farmacológicas, a adoção de medidas farmacológicas (SBD, 2020; TRIPATHI; SRIVASTAVA, 2006).

que posteriormente se une à coenzima A, originando a AcetilCoA. A AcetilCoA segue para o ciclo de Krebs e a fosforilação oxidativa gerando ATP como produto da reação. O aumento na concentração de ATP, faz com que haja um aumento na proporção ATP/ADP e isso faz com que os canais de potássio sensíveis ao ATP (K_{ATP}) sejam ativados. Uma vez ativados, os canais de K_{ATP} se fecham, impedindo o efluxo dos íons potássio e ocasionando a despolarização da membrana celular. A despolarização da membrana ocasionada ativa os canais de cálcio voltagem dependentes promovendo o influxo e, conseqüente, aumento na concentração intracelular de cálcio. A elevação nos níveis intracelulares de cálcio promove a exocitose dos grânulos de insulina, promovendo a liberação do hormônio para a corrente sanguínea. Aminoácidos (AA) e ácidos graxos (AG) também podem favorecer a liberação de insulina nas células β -pancreáticas, atuando via ciclo de Krebs. De modo semelhante, a ativação parassimpática também favorece a secreção de insulina; nesta, a acetilcolina interage com seus receptores muscarínicos (M_3) ativando-os. A subunidade α da proteína Gq ligada a uma molécula de GTP ativa a enzima fosfolipase C ($FLC\beta$), a qual hidrolisa o fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP_2) dando origem ao diacilglicerol (DAG) e ao inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3). O IP_3 irá se ligar aos receptores de IP_3 no retículo endoplasmático, culminando na liberação de cálcio do retículo endoplasmático. Tanto o aumento intracelular de cálcio quanto o DAG amplificam o sinal ativando a proteína cinase C (PKC), esta, por sua vez, passará a fosforilar canais de cálcio voltagem dependentes, favorecendo mais entrada de cálcio, e o aumento na concentração intracelular de cálcio favorece a liberação e a síntese da insulina. A PKC também pode ativar a adenilato ciclase (AC; evento não apresentado na imagem) desencadeando toda a via a jusante. A estimulação das células endócrinas presentes no intestino delgado pela glicose presente na alimentação é capaz de promover a secreção de incretinas, dentre essas temos o GLP-1 (peptídeo semelhante a glucagon 1) que no pâncreas se liga aos seus receptores (GLP-1r), que são receptores metabotrópicos acoplados à proteína G. A subunidade α da proteína Gs ligada a uma molécula de GTP ativa a enzima AC que catalisa a conversão de ATP em AMP cíclico (AMPc). O aumento na concentração intracelular de AMP ativa a proteína cinase dependente de AMP (PKA), esta por sua vez irá fosforilar canais de cálcio promovendo o aumento do cálcio intracelular (evento não mostrado) favorecendo a secreção e síntese de insulina. Também, sabe-se que o GLP-1 ao atingir a circulação porta hepática pode estimular aferências vagais presentes no órgão aumentando a atividade eferente vagal no pâncreas. Por fim, a ativação simpática consegue inibir a liberação e síntese de insulina ao estimular os receptores α -adrenérgicos (α_{A2}) presentes nas células β -pancreáticas. Esses também são receptores metabotrópicos acoplados à proteína G. A subunidade α da proteína Gi ligada a uma molécula de GTP inibe a enzima AC impedindo que ela catalise a conversão de ATP em AMPc, interrompendo a via a jusante. Imagens: Google Imagens® e *Servier Medical Art*. Fonte: Elaboração própria (2017), disponível integralmente em Ascenso (2021)

Todavia, ainda é possível observar em alguns casos certa dificuldade nessa tentativa de administrar insulina exógena, a qual é feita de forma manual pelo próprio paciente que afere seus valores glicêmicos e administra a dose e o tipo de insulina necessários a cada caso, seja para correção de uma hiperglicemia de jejum, uma hiperglicemia pós-prandial, ou mesmo uma hiperglicemia noturna, prevenindo também os quadros de cetoacidose diabética (BRASIL, 2013).

Nesse sentido, como forma de aperfeiçoar tal controle glicêmico, a utilização de sistemas mecânicos para a entrega de insulina ao organismo já existe e consiste em bombas de insulina e monitores contínuos de glicose que conseguem mimetizar melhor o papel fisiológico da porção endócrina do pâncreas, evitando assim tanto quadros de hipoglicemia severa devido à oferta de insulina além do necessário, como de altos picos hiperglicêmicos pela ausente ou insuficiente oferta de insulina ao organismo (ATKINSON; EISENBARTH; MICHELS, 2014). Recentemente o Sistema Único de Saúde (SUS) incorporou em seu acervo as canetas aplicadoras de insulina, inicialmente para pacientes portadores de diabetes do tipo 1 dentro da faixa etária ≤ 15 anos ou ≥ 60 anos. Essa incorporação visa, dentre outras

vantagens, garantir uma maior precisão da dose autoadministrada por esses pacientes e consequente redução de episódios de hipoglicemia (MS, 2017, 2020).

Já no tratamento do diabetes mellitus do tipo 2, o fármaco de escolha é a metformina, consistindo na primeira linha de cuidado farmacológico quando as medidas de mudança de estilo de vida não são suficientes para obter os níveis glicêmicos desejáveis. Contudo, quando o paciente ao ser diagnosticado apresentar hiperglicemia severa (valores glicêmicos superiores a 300 mg/dL), a associação de insulina exógena na terapia a ser adotada se fará necessária, fora isso a metformina em monoterapia segue sendo o fármaco de escolha para início do tratamento farmacológico, até mesmo pela ausência de indução de quadros de hipoglicemia devido à sua utilização (BRASIL, 2013).

A metformina é uma biguanida utilizada como antidiabético desde os anos 50 que possui um mecanismo de ação ainda sem um completo entendimento, mas sabe-se que atua no fígado inibindo a gliconeogênese, melhora a sensibilidade à insulina aumentando a captação e utilização da glicose pelos tecidos periféricos (músculo esquelético e tecido adiposo) e pode ter ação sobre o lúmen intestinal por diversos mecanismos ainda não compreendidos, mas que propiciam uma redução na absorção intestinal de glicose. Dessa forma, mundialmente é o medicamento mais prescrito para o tratamento do diabetes (FLORY; LIPSKA, 2019; FORETZ *et al.*, 2014).

Seus efeitos são tão favoráveis e o seu uso é tão seguro e tolerado que a metformina também pode ser utilizada até mesmo em casos de pré-diabetes, de modo a auxiliar na prevenção do diabetes mellitus do tipo 2 (HOSTALEK; GWILT; HILDEMANN, 2015). E mesmo quando a evolução natural da doença requer mudanças na intervenção farmacológica, ele ainda pode seguir na terapia em associação com outros fármacos e/ou insulina exógena (MARUTHUR *et al.*, 2016).

A segunda linha de cuidado farmacológico é a adição de um segundo agente antidiabético de uso oral à terapia; neste caso, a adição de uma sulfonilureia que juntamente com uma biguanida irão compor o tratamento farmacológico do paciente (BRASIL, 2013). As sulfonilureias foram descobertas em 1942 quando a substância RP 2254, estudada para o tratamento da febre tifoide e da brucelose, de forma inesperada apresentou efeitos hipoglicemiantes (RADERMECKER, 2005), e, atualmente, duas sulfonilureias estão disponíveis no SUS: a glibenclamida e a gliclazida (BRASIL, 2020). A glibenclamida e a gliclazida são sulfonilureia de segunda geração de uso oral (KALRA; MADHU; BAJAJ, 2015), sendo que a gliclazida possui características distintas das demais sulfonilureias: apresenta um anel heterocíclico nitrogenado com uma ligação heterocíclica (SERVIER, 2016)

e um menor risco de provocar hipoglicemia. Além disso, também pode ser utilizada para inibir a proliferação de células do músculo liso vascular, uma vez que bloqueia com maior seletividade os canais K_{ATP} por apresentarem como subunidade regulatória a SUR2b e como subunidades formadoras de poro a Kir6.1 (LV *et al.*, 2020).

Contudo, todas as sulfonilureias possuem o mesmo mecanismo de ação e estimulam nas células β -pancreáticas a secreção de insulina ao se ligarem ao receptor de sulfonilureia (SUR-1) dos canais de potássio sensíveis ao ATP (K_{ATP} ; SUR-1/Kir6.2) presentes na membrana celular, inibindo-os. Assim, a permeabilidade ao potássio é reduzida e a célula se despolariza ativando canais de cálcio voltagem dependentes que se abrem favorecendo o influxo e a consequente secreção dos grânulos de insulina pelo aumento da concentração intracelular de cálcio. Dessa forma, o uso das sulfonilureia mimetiza a fase rápida inicial de liberação da insulina (ASHCROFT; ASHCROFT, 1992; LV *et al.*, 2020; PANTEN; SCHWANSTECHEER; SCHWANSTECHEER, 1996) que precocemente, no diabetes do tipo 2, se encontra ausente ou atenuada (DORNHORST, 2001). Seu uso pode ocasionar quadros de hipoglicemia nos pacientes requerendo atenção especial, sendo este seu principal efeito adverso (KALRA; MADHU; BAJAJ, 2015), juntamente com o ganho de peso (PHUNG *et al.*, 2010).

Embora a utilização das sulfonilureias no tratamento do diabetes mellitus do tipo 2 não seja a primeira escolha farmacológica para início do tratamento na maioria dos casos, fármacos desse grupo podem vir a ser eleitos como primeiro fármaco a ser adotado, caso o paciente ao ser diagnosticado já apresente perda de peso e valores glicêmicos elevados, indicando uma secreção de insulina insuficiente já instaurada (BRASIL, 2013).

Se em três a seis meses de tratamento farmacológico utilizando a combinação de dois agentes antidiabéticos de uso oral não for alcançado o controle glicêmico do paciente, a adição da insulina exógena deve ser realizada (BRASIL, 2013). Atualmente existem dois tipos de insulina disponíveis no SUS: a insulina humana regular e a insulina humana NPH (BRASIL, 2020).

Na Figura 2 é apresentado o esquema simplificado para a adoção de estratégias terapêuticas a ser combinadas com o paciente, a fim de que haja maior adesão ao tratamento e assim conseguir atingir as metas terapêuticas para o controle da doença. Contudo, esse esquema ilustrado na Figura 2 nem sempre seguirá para todos os casos nessa mesma ordem que é apresentada, devendo ser avaliado individualmente cada paciente, conforme suas necessidades.

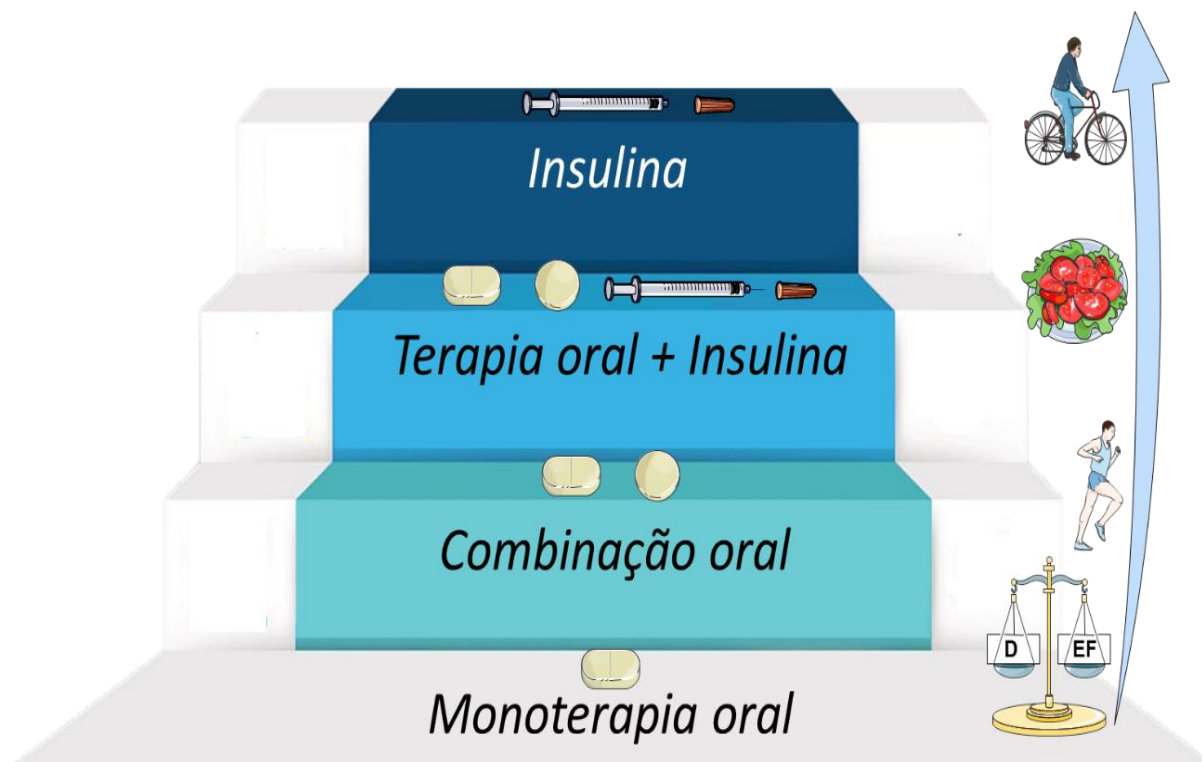


Figura 2 – Esquema de estratégia terapêutica a ser adotada para pacientes portadores de diabetes mellitus do tipo 2 cujas mudanças no estilo de vida não sejam suficientes para obtenção do controle glicêmico. Em pacientes diagnosticados com diabetes mellitus do tipo 2 cujas mudanças no estilo de vida per se não foram suficientes para atingir o controle glicêmico ou em paciente que ao serem diagnosticado apresente sobrepeso ou obesidade, e, em ambas as situações, com valores glicêmicos ≤ 300 mg/dL, o tratamento farmacológico deve ser iniciado. As mudanças no estilo de vida são necessárias e devem perdurar durante todas as fases do tratamento, sempre com o acompanhamento profissional necessário a cada caso. A conduta inicial para introdução da terapia farmacológica deve ser a adição de um agente antidiabético de uso oral em monoterapia às mudanças no estilo de vida, sendo o fármaco de escolha a metformina, que atuará aumentando a sensibilidade à insulina, dentre outros efeitos benéficos. Caso essa primeira linha de cuidado farmacológico se torne ineficaz para a obtenção das metas glicêmicas, podendo isso ocorrer até mesmo pela própria progressão da doença, um segundo fármaco de uso oral deverá ser adicionado à terapia em associação com a metformina e as mudanças no estilo de vida, geralmente é utilizada uma sulfonilureia nessa fase. A terceira linha de cuidado para a obtenção do controle glicêmico, quando a combinação de dois agentes antidiabéticos de uso oral não seja mais suficiente, é a introdução da insulina exógena à terapia farmacológica em uso. Antes mesmo da opção por introduzir a insulina à terapia, diversas outras classes de antidiabéticos podem ser utilizadas em associação com o uso de metformina para tentar obter os níveis glicêmicos desejáveis, conforme a *American Diabetes Association* (2020, p. S103-S104). Somente quando o paciente não estiver mais responsivo a nenhuma dessas classes é que a terapia poderá ser realizada somente com a administração de insulina exógena. Geralmente isso ocorre em fases bastante avançadas da doença, quando há severo comprometimento das células β -pancreáticas e, conseqüentemente, da secreção de insulina por estas. As mudanças no estilo de vida devem ser inseridas já ao diagnóstico e devem permanecer mesmo com a adoção de medidas farmacológicas. Dois exemplos de mudanças no estilo de vida são representados na imagem: D – dieta; e EF – exercício físico. Imagens: Google Imagens® e *Servier Medical Art*. Fonte: Elaboração própria (2017)

Comumente, a associação de metformina com uma sulfonilureia se mostra bastante benéfica para a obtenção do controle glicêmico na maior parte dos pacientes diabéticos (LV et al., 2020), contudo, nem sempre essa associação será a opção mais adequada ao caso, devido às características individuais da doença apresentada pelo paciente diabético diagnosticado.

Nestes casos, diversas outras classes de agentes antidiabéticos podem ser benéficas e assim vir a ser adotadas na tentativa de obter o controle glicêmico; classes essas que serão apresentadas na sequência.

A primeira classe que abordaremos é a das glitazonas e, assim como a classe das biguanida, os fármacos dessa classe atuam como sensibilizadores de insulina. Essa classe teve origem quando perceberam que a ciglitazona, um análogo do clofibrato, em estudos para identificar seu potencial efeito sobre a redução de lipídios, inexplicavelmente ocasionava diminuição da glicemia (GALE, 2001; STEINER; LIEN, 1987). Atualmente sabe-se que os fármacos dessa classe aumentam a sensibilidade à insulina ao interagirem com os receptores γ ativados por proliferadores de peroxissomos (PPAR γ) presentes nos adipócitos, nos hepatócitos e nas células musculares (LEVETAN, 2007).

Contudo, mesmo melhorando a sensibilidade à insulina, as glitazonas não conseguem fazer com que os valores glicêmicos retornem ao normal (BUCHANAN *et al.*, 2000), sendo bem mais úteis quando utilizadas em associação com os demais agentes antidiabéticos (GALE, 2001). Contudo, seus efeitos vão além da diminuição da glicemia ao aumentar a captação periférica da glicose, uma vez que ela também promove os processos de glicogênese e lipogênese (TRIPATHI; SRIVASTAVA, 2006), melhora a função endotelial, reprime a resposta inflamatória e diminui a quantidade de receptores LDL oxidados, evento este que favorece a redução do processo aterosclerótico (PLUTZKY, 2004). Também foi demonstrado que o tratamento de indivíduos com diabetes do tipo 2 com glitazonas ocasionou aumento na capacidade máxima de exercício deles (REGENSTEINER; BAUER; REUSCH, 2005).

Embora a classe não apresente substancial risco de hipoglicemia, a função hepática deve ser monitorada para detectar possível hepatotoxicidade devido ao seu uso (LEVETAN, 2007). Os principais efeitos adversos observados com o uso das glitazonas são o ganho de peso e o edema (LEVETAN, 2007; PLUTZKY, 2004; TRIPATHI; SRIVASTAVA, 2006), sendo que este último pode precipitar insuficiência cardíaca congestiva (LEVETAN, 2007).

A próxima classe que também pode ser utilizada para o tratamento do diabetes do tipo 2 faz parte do grupo dos secretagogos de insulina e são as glinidas, elas constituem uma classe de fármacos que apresentam um grupo carboxil (-COOH) na extremidade da sua estrutura química e que não possuem o grupo sulfonilureia, contudo, mesmo assim, ainda conseguem desempenhar ações semelhante às sulfonilureias ao também se ligarem à subunidade regulatória (SUR-1) dos canais de K_{ATP} , porém isso se dá em locais diferentes, presentes na membrana celular das células β -pancreáticas, despolarizando-as e promovendo a liberação de insulina (DORNHORST, 2001; LEVETAN, 2007; LV *et al.*, 2020; RADERMECKER, 2005).

Essa classe oferece um melhor controle da glicemia pós-prandial e apresenta menos risco de hipoglicemia, uma vez que possui início de ação rápida e duração de ação mais curta, quando comparada com as sulfonilureias. Por essa particularidade, os fármacos dessa classe devem ser utilizados imediatamente antes de cada refeição e, às vezes, pode haver dificuldade para a obtenção do controle glicêmico, ocorrendo assim episódios de hiperglicemia devido ao término de sua ação. Outro efeito indesejável observado com a administração de fármacos desta classe é o ganho de peso que é mais frequente do que com a utilização das sulfonilureias (DORNHORST, 2001; LEVETAN, 2007; LV et al., 2020; RADERMECKER, 2005).

Outra classe de secretagogos de insulina que também pode ser utilizada para o tratamento do diabetes do tipo 2 compreendem os agentes incretinomiméticos e as gliptinas, ambos proporcionam um tratamento baseado nas ações das incretinas. E, conforme demonstrado na Figura 3 abaixo, os efeitos fisiológicos dos hormônios intestinais do tipo incretinas, esses fármacos podem agir de duas formas: 1) agentes incretinomiméticos, através do agonismo do receptor do GLP-1 (peptídeo semelhante a glucagon 1; do inglês, *glucagon-like peptide-1*), sendo administrados por via subcutânea; e 2) gliptinas, inibindo a DPP-4 (dipeptidil peptidase 4), enzima que degrada o GLP-1, sendo administradas por via oral (DRUCKER, 2003; MUSKIET et al., 2017; SBD, 2020; TRIPATHI; SRIVASTAVA, 2006). A ação desempenhada pelo GLP-1 ao interagir com o seu receptor na célula β -pancreática estimulando a secreção de insulina já foi apresentada na Figura 1, contudo estudos ainda apontam que, além da ativação da via clássica AMPc/PKA, o GLP-1 também pode estimular a via PKC/PLC (SHIGETO *et al.*, 2017).

Em portadores de diabetes do tipo 2, a secreção de insulina dependente da ação das incretinas se encontra prejudicada. Dessa forma, as incretinas são uma ótima opção de tratamento por promoverem aumento na síntese e secreção da insulina (BOJANOWSKA, 2005; MEIER, 2012; TRIPATHI; SRIVASTAVA, 2006). Contudo, das duas principais incretinas produzidas pelo intestino delgado (GLP-1 e GIP), apenas o GLP-1 apresenta preservadas suas ações em diabéticos do tipo 2, o que confere a ele a possibilidade de ser utilizado ou ter seus efeitos modulados numa terapia (DRUCKER, 2003).

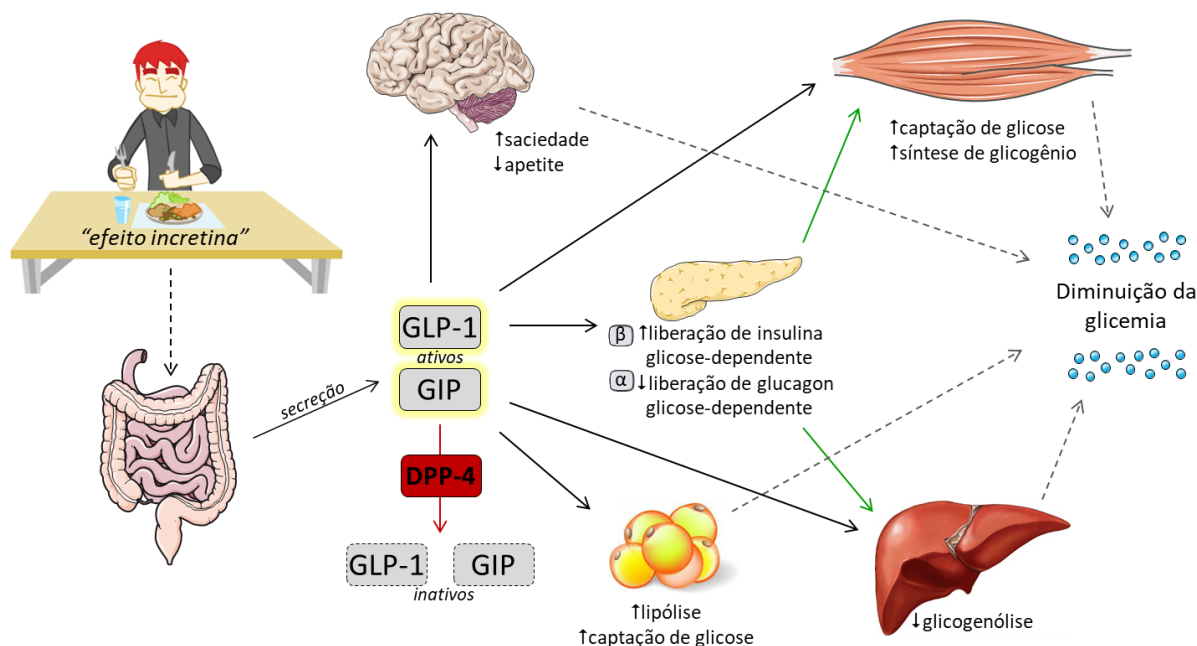


Figura 3 – Principais ações dos hormônios intestinais do tipo incretinas GLP-1 e GIP que propiciam a diminuição da glicemia.

Após uma refeição ocorre uma secreção de insulina muito maior do que a observada quando administrada por via intravenosa quantidades semelhantes de glicose. Conhecido como “efeito incretina”, isso ocorre porque a glicose por via oral estimula a secreção de diversas incretinas no intestino delgado. Por exemplo, as células enterócrinas tipo K, presentes na mucosa do duodeno e do jejuno, secretam o GIP (peptídeo inibidor gástrico) e as Células L, presentes principalmente no íleo e no cólon, secretam o GLP-1 (peptídeo semelhante a glucagon 1), sendo esses os dois principais hormônios incretinas secretados. O GIP e o GLP-1, após serem secretados pelo intestino delgado são rapidamente clivados pela DPP-4 (dipeptidil peptidase 4) tornando-se inativos e sendo excretados pelos rins. Enquanto disponíveis em sua forma ativa, os hormônios intestinais do tipo incretinas agem centralmente, no eixo cérebro-intestino produzindo efeitos anorexígenos estimulando a saciedade e a redução do apetite, e periféricamente, no próprio trato gastrointestinal, onde ocasiona retardo no esvaziamento gástrico (evento não demonstrado na figura), e em diversos outros órgãos, descritos na sequência. No pâncreas, as incretinas agem nas células β-pancreáticas aumentando a secreção de insulina dependente de glicose, assim como diminuem a secreção de glucagon dependente de glicose nas células α-pancreáticas. Essa insulina secretada pelo pâncreas atua na musculatura esquelética, aumentando a captação de glicose, e no fígado, diminuindo a glicogenólise e estimulando a glicogênese. Respostas semelhantes são desempenhadas pela musculatura esquelética e pelo fígado com o estímulo realizado pelas incretinas. No tecido adiposo branco, as incretinas aumentam a lipólise e a captação de glicose, enquanto que no tecido adiposo marrom promove aumento na termogênese (evento não demonstrado na figura). Dessa forma as incretinas promovem eventos que, ao final, ocasionarão a redução da glicemia, com retorno aos níveis basais. Em diabéticos do tipo 2 há uma resposta reduzida na secreção de GLP-1 estimulada pela ingestão de alimentos, e essa redução na secreção está associada a um contexto aonde se observa também uma atenuada liberação de insulina e uma diminuição na sensibilidade à insulina pelos órgãos e tecidos, o que justifica a utilização de fármacos incretinomiméticos e gliptinas na terapia farmacológica do diabetes do tipo 2. Imagens: Hospital Israelita A. Einstein®, Google Imagens® e Servier Medical Art. Fonte: Elaboração própria (2017)

Seja pelo uso de agonistas análogos de GLP-1, seja pelo uso de inibidores enzimáticos da DPP-4, o objetivo desejado é o mesmo, prolongar os efeitos do GLP-1 no organismo, seja estimulando seus receptores com moléculas análogas ou aumentando a biodisponibilidade do GLP-1 endógeno (BOJANOWSKA, 2005; MEIER, 2012; TRIPATHI; SRIVASTAVA, 2006). Contudo, devido à rápida degradação que o GLP-1 endógeno sofre no organismo, a utilização de agonistas análogos de GLP-1 de longa ação é preferível no tratamento crônico

do diabetes, sendo que os inibidores da DPP-4 são mais bem aproveitados quando utilizados de forma complementar na terapia (DRUCKER, 2003). Uma vantagem da utilização desses fármacos é que, uma vez que o estímulo de secreção de insulina das incretinas é dependente da glicemia, seus efeitos são cessados quando há diminuição dos níveis de glicose plasmática, ou seja, o uso desses fármacos não está associado a quadros de hipoglicemia, como observado para outros agentes antidiabéticos (RADERMECKER, 2005).

Além disso, as incretinas ainda aumentam a proliferação das células β -pancreáticas e diminuem a apoptose dessas células (FARILLA *et al.*, 2002; MEIER, 2012); diminuem a secreção de glucagon dependente de glicose (ANDERSEN *et al.*, 2018; MUSKIET *et al.*, 2017) e aumentam a secreção de somatostatina (MUSKIET *et al.*, 2017); retardam o esvaziamento gástrico (ANDERSEN *et al.*, 2018); diminuem a motilidade intestinal (MUSKIET *et al.*, 2017); aumentam a saciedade e diminuem o apetite (ANDERSEN *et al.*, 2018; BOJANOWSKA, 2005; RADERMECKER, 2005); aumentam a captação periférica da glicose pela musculatura esquelética e pelos adipócitos (ANDERSEN *et al.*, 2018; MEIER, 2012; MUSKIET *et al.*, 2017); aumentam a glicogênese e diminuem a glicólise no fígado; aumentam a lipólise nos adipócitos (ANDERSEN *et al.*, 2018; MEIER, 2012; MUSKIET *et al.*, 2017); favorecem processos cardioprotetores (ANDERSEN *et al.*, 2018; MUSKIET *et al.*, 2017); e melhoram a função endotelial (ANDERSEN *et al.*, 2018; MEIER, 2012).

Seus principais efeitos colaterais incluem sintomas gastrintestinais, como náuseas e vômitos, e muito mais relacionado com o uso de incretinomiméticos do que com as gliptinas. Não apresentam impacto na redução de peso, muito menos nos eventos cardiovasculares maiores¹ (SBD, 2020). Contudo, um recente estudo, que avaliou o tratamento com a semaglutida em pessoas com sobrepeso ou obesidade e não portadoras de diabetes, demonstrou efeito positivo na redução de peso quando utilizado como adjuvante às mudanças no estilo de vida (WILDING *et al.*, 2021).

A próxima estratégia de tratamento do diabetes do tipo 2 baseia-se na perturbação que esta enfermidade ocasiona na regulação gastrointestinal do metabolismo dos carboidratos. Em poucas palavras, devido à sensibilidade diminuída à glicose, as células β -pancreáticas têm o início da secreção de insulina bastante retardada logo após ocorrer uma refeição, o que ocasiona quadros de intensa hiperglicemia pós-prandial. Aliado a isso, o paciente hiperinsulinêmico, mais tarde passará a apresentar quadros de hipoglicemia pós-prandial tardia (LEBOVITZ, 1997).

¹ Torralba *et al.*, (2020) consideraram como eventos cardiovasculares adversos maiores: o infarto agudo do miocárdio, a revascularização percutânea, a revascularização cirúrgica e a morte.

Nesse sentido, foram desenvolvidos os inibidores da α -glicosidase, os quais inibem por competição as enzimas α -glicosidases, as quais estão localizadas na superfície em escova dos enterócitos do intestino delgado e são responsáveis pela clivagem de oligossacarídeos e dissacarídeos, moléculas estas, presentes ali devido ao processo de digestão, em monossacarídeos (LEBOVITZ, 1997; LEVETAN, 2007). Inclusive, é o transporte dessas moléculas de glicose, através dos enterócitos, que estimulam a secreção de GIP e a presença delas no lúmen que estimulam a mucosa ileal a secretarem GLP-1 (LEBOVITZ, 1997).

Os monossacarídeos são facilmente absorvidos, principalmente pelo jejuno, elevando rapidamente os valores glicêmicos. Assim, a inibição desse processo de clivagem dos oligossacarídeos e dissacarídeos ocasiona uma redução na hiperglicemia pós-prandial por reduzir a disponibilidade de carboidratos simples ao promoverem o retardo na absorção de carboidratos (LEBOVITZ, 1997; LEVETAN, 2007).

A acarbose, representante da classe, é um oligossacarídeo que inibe reversivelmente as enzimas α -glicosidases e, assim, auxilia no tratamento do paciente que não esteja conseguindo obter o controle adequado dos valores glicêmicos (BALFOUR; MCTAVISH, 1993). Podendo ser utilizada em monoterapia ou em associação com sulfonilureias ou insulino terapia (BALFOUR; MCTAVISH, 1993; TRIPATHI; SRIVASTAVA, 2006). Deve ser administrada junto às principais refeições e sempre que houver a ingesta de alimentos que contenham carboidratos digeríveis (LEVETAN, 2007). O seu uso apresenta como principais efeitos adversos a ocorrência de distúrbios gastrointestinais, como distensão abdominal, diarreia, flatulências e borborigmo, ocasionados devido à fermentação dos carboidratos não absorvidos no intestino (BALFOUR; MCTAVISH, 1993; TRIPATHI; SRIVASTAVA, 2006), esses efeitos adversos geralmente desaparecem com a continuação do tratamento (BALFOUR; MCTAVISH, 1993). O uso da acarbose possui baixo risco de hipoglicemia (LEVETAN, 2007).

Fisiologicamente, os rins conseguem filtrar aproximadamente 180 g de glicose por dia (WILDING *et al.*, 2014), ocorre que em pacientes portadores de diabetes do tipo 2 há uma super expressão de cotransportadores de sódio/glicose 2 (SGLT2, do inglês *sodium/glucose cotransporter 2*), estimulada pelo contexto hiperglicêmico, favorecendo um aumento na reabsorção da glicose, o que contribui para a manutenção da hiperglicemia (RAHMOUNE *et al.*, 2005).

Com base nisso, foi desenvolvida uma classe que age de forma totalmente independente da secreção ou ação da insulina. Essa classe compreende os inibidores do SGLT2, que são fármacos que agem inibindo seletivamente estes cotransportadores presentes no néfron, mais

especificamente no túbulo contorcido proximal, impedindo o cotransporte de sódio e glicose. Dessa forma, a reabsorção da glicose presente no filtrado glomerular não ocorre, sendo então secretada na urina, reduzindo assim a concentração plasmática da mesma e contribuindo para uma significativa redução da hiperglicemia (NEAL *et al.*, 2014; ROSENSTOCK *et al.*, 2014; SCHEEN, 2016; WOO *et al.*, 2018).

O uso dos inibidores do SGLT2 ainda promove perda de peso e, uma vez que estimulam a natriurese, também ocasiona redução na retenção de fluídos (SBD, 2020). Podem ser utilizados em monoterapia ou associados com outro agente antidiabético (WOO *et al.*, 2018). Contudo, quando essa associação é feita com sulfonilureias ou insulino terapia, há maior chance de ocorrerem quadros de hipoglicemia (SCHEEN, 2016). Seus principais efeitos adversos são a ocorrência de infecções urinárias, infecções genitais micóticas (vaginites, balanopostite), desidratação e alterações hidroeletrólíticas e hipovolemia ou hipotensão (ROSENSTOCK *et al.*, 2015; SCHEEN, 2016). Por fim, recentemente foi incorporada no SUS, para o tratamento do diabetes, a dapagliflozina como representante da classe dos inibidores de SGLT2 (CONITEC, 2020).

O glucagon juntamente com a insulina são os dois principais hormônios envolvidos na regulação dos níveis glicêmicos. E a importância da modulação do glucagon para o tratamento do diabetes tem sido investigada. E isso se justifica porque no diabetes tanto observam-se altos níveis de glucagon na circulação, contribuindo para a manutenção da hiperglicemia, como também são observadas respostas inadequadas das células α -pancreáticas em todos os contextos: quer seja hiperglicêmico, normoglicêmico ou hipoglicêmico. Já se sabe que diversos agentes já utilizados para o tratamento do diabetes além de sua ação principal, também são capazes de suprimir em graus variados a liberação de glucagon pelas células α -pancreáticas, tais como a própria insulina, a metformina, a pramlintida, os agonistas de GLP-1 e os inibidores da DPP-4. Contudo, novos agentes também se encontram em fase de pesquisa e desenvolvimento para que esta seja uma nova classe a ser utilizada para o tratamento do diabetes (CAMPBELL; DRUCKER, 2015; HÆDERSDAL *et al.*, 2018; KULINA; RAYFIELD, 2016). A pramlintida, um análogo da amilina, é um exemplo de fármaco utilizado para o tratamento do diabetes que, dentre seus efeitos, suprime as ações do glucagon (EDELMAN; MAIER; WILHELM, 2008).

Ainda, outras classes de medicamentos também podem ser utilizadas para o tratamento do diabetes. Ainda que seu principal uso não seja específico para o diabetes, elas demonstram efeitos benéficos, como, por exemplo, temos a bromocriptina, que tem seu principal uso para o tratamento da doença de Parkinson, atuando como agonista de receptores dopaminérgicos

hipotalâmicos, ou ainda o colesevelam, um sequestrador de ácidos biliares, que atua no intestino impedindo a reabsorção dos sais biliares, e ambos os exemplos conseguem auxiliar modestamente no controle glicêmico (TAHRANI; BARNETT; BAILEY, 2016).

Por fim, ainda existem também diversas alternativas de tratamento como as cirurgias bariátricas indicadas para os casos de diabetes do tipo 2 (FRÜHBECK, 2015; RAMRACHEYA *et al.*, 2016; RIDLER, 2016) e a aplicação de técnicas que visem à regeneração ou substituição das células β -pancreáticas (WANG *et al.*, 2015) ou mesmo o próprio transplante de pâncreas ou das ilhotas pancreáticas, que podem ser bastante úteis nos casos de diabetes do tipo 1 (ADA, 2020).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, as principais linhas de cuidado do diabetes podem ser classificadas em duas: as não farmacológicas e as farmacológicas. Com base na literatura, somente a adoção das medidas não farmacológicas já são suficientes para a obtenção do adequado controle glicêmico entre os pacientes diabéticos do tipo 2. Contudo, quando há dificuldade de obter uma adequada adesão às mudanças no estilo de vida, é aconselhável a adoção de medidas farmacológicas, figurando a metformina como fármaco de escolha para iniciar o tratamento farmacológico. Por sua vez, no diabetes tipo 1 a primeira e principal linha de tratamento é a introdução da insulino terapia. Os tratamentos disponíveis atualmente aumentaram a expectativa de vida dos pacientes diabéticos, além de proporcionar maior qualidade de vida. Contudo, isso não significa que não haja desvantagens associadas ao seu uso, devendo ser observadas as especificidades de cada tratamento adotado. Novos horizontes no tratamento do diabetes incluem transplantes, cirurgias e, mais recentemente, uma busca por métodos que visem à regeneração tecidual ou mesmo de função no intuito de aprimorar ainda mais o tratamento do diabetes e, futuramente, até mesmo chegar próximo da obtenção da cura.

REFERÊNCIAS

ADA – American Diabetes Association. Standards of Medical Care in diabetes – 2020. **Diabetes Care**, v. 43, Supl. 1, p. S1-S212, Jan. 2020.

ADVANCE – The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. **The New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 24, p. 2560-2572, June 2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>.

ANDERSEN, A. *et al.* Glucagon-like peptide 1 in health and disease. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 7, p. 390-403, July 2018. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0016-2>.

APOVIAN, C. M.; OKEMAH, J.; O'NEIL, P. M. Body Weight Considerations in the Management of Type 2 Diabetes. **Advances in Therapy**, v. 36, n. 1, p. 44-58, Jan. 2018. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0824-8>.

ASCENSO, R. **Impacto do diabetes precoce sobre a função vascular da musculatura esquelética**. 2021. Tese (Doutorado em Farmacologia) – Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2021.

ASHCROFT, S. J. H.; ASHCROFT, F. M. (1992). The sulfonylurea receptor. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research**, v. 1175, n. 1, p. 45-59, Dec. 1992. [https://doi.org/10.1016/0167-4889\(92\)90008-Y](https://doi.org/10.1016/0167-4889(92)90008-Y).

ATKINSON, M. A.; EISENBARTH, G. S.; MICHELS, A. W. Type 1 diabetes. **Lancet**, v. 383, n. 9911, p. 69-82, Jan. 2014. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60591-7).

BALFOUR, J. A.; MCTAVISH, D. Acarbose: An Update of its Pharmacology and Therapeutic Use in Diabetes Mellitus. **Drugs**, v. 46, n. 6, p. 1025-1054, Dec. 1993. <https://doi.org/10.2165/00003495-199346060-00007>.

BANTING, F. G. *et al.* The effect produced on diabetes by extracts of pancreas. **Transactions of the Association of American Physicians**, p. 337-347, 1922.

BOJANOWSKA, E. Physiology and pathophysiology of glucagon-like peptide-1 (GLP-1): The role of GLP-1 in the pathogenesis of diabetes mellitus, obesity, and stress. **Medical Science Monitor**, v. 11, n. 8, p. RA271- RA278, Aug. 2005.

BOULÉ, N. G. *et al.* Effects of Exercise on Glycemic Control and Body Mass in Type 2 Diabetes Mellitus. **JAMA**, v. 286, n. 10, p. 1218-1227, Sept. 2001. <https://doi.org/10.1001/jama.286.10.1218>.

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Cadernos de Atenção Básica n. 36 - Diabetes mellitus: estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 160 p.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME 2020**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. 217 p.

BUCHANAN, T. A. *et al.* Response of pancreatic β -cells to improved insulin sensitivity in women at high risk for type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 49, n. 5, p. 782-788, May 2000. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.5.782>.

CAMPBELL, J. E.; DRUCKER, D. J. Islet α cells and glucagon—critical regulators of energy homeostasis. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 11, n. 6, p. 329-338, June 2015. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.51>.

CARVALHO, R. C. *et al.* Association between intra-hospital uncontrolled glycemia and health outcomes in patients with diabetes: A systematic review of observational studies. **Current Diabetes Reviews**, v.17, n. 3, p. 304-316, 2021. <https://doi.org/10.2174/1573399816666200130093523>.

CODELLA, R.; TERRUZZI, I.; LUZI, L. Why should people with type 1 diabetes exercise regularly? **Acta Diabetologica**, v. 54, n. 7, p. 615-630, July 2017. <https://doi.org/10.1007/s00592-017-0978-x>.

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. **Empagliflozina e dapagliflozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2: relatório de recomendação n. 524**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

DCCT RESEARCH GROUP – The Diabetes Control and Complications Trial. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. **The New England Journal of Medicine**, v. 329, n. 14, p. 977-986, Sept. 1993. <https://doi.org/10.1056/nejm199309303291401>.

_____. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. **The Journal of Pediatrics**, v. 125, n. 2, p. 177-188, Aug. 1994. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(94\)70190-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(94)70190-3).

DONNELLY, R. *et al.* ABC of arterial and venous disease: vascular complications of diabetes. **The BMJ**, v. 320, n. 7241, p. 1062-1066, Apr. 2000. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7241.1062>.

DORNHORST, A. Insulinotropic meglitinide analogues. **The Lancet**, v. 358, n. 9294, p. 1709-1716, Nov. 2001. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06715-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06715-0).

DRUCKER, D. J. Enhancing Incretin Action for the Treatment of Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, v. 26, n. 10, p. 2929-2940, Oct. 2003. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.10.2929>.

EDELMAN, S.; MAIER, H.; WILHELM, K. Pramlintide in the Treatment of Diabetes Mellitus. **BioDrugs**, v. 22, n. 6, p. 375-386, Nov./Dec. 2008. <https://doi.org/10.2165/0063030-200822060-00004>.

FARILLA, L. *et al.* Glucagon-Like Peptide-1 Promotes Islet Cell Growth and Inhibits Apoptosis in Zucker Diabetic Rats, **Endocrinology**, v. 143, n. 11, p. 4397-4408, Nov. 2002. <https://doi.org/10.1210/en.2002-220405>.

FLORY, J.; LIPSKA, K. Metformin in 2019. **JAMA**, v. 321, n. 19, p. 1926-1927, May 2019. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.3805>.

FORETZ, M. *et al.* Metformin: From Mechanisms of Action to Therapies. **Cell Metabolism**, v. 20, n. 6, p. 953-966, Dec. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.09.018>.

FRÜHBECK, G. Bariatric and metabolic surgery: a shift in eligibility and success criteria. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 11, n. 8, p. 465-477, Aug. 2015. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.84>.

GÆDE, P. *et al.* Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. **The New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 5, p. 383-393, Jan. 2003. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021778>.

GALE, E. A. M. Lessons from the glitazones: a story of drug development. **The Lancet**, v. 357, n. 9271, p. 1870-1875, June 2001. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04960-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04960-6).

GONG, Q. *et al.* Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 7, n. 6, p. 452-461, June 2019. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30093-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30093-2).

HADAEGH, F. *et al.* High prevalence of undiagnosed diabetes and abnormal glucose tolerance in the Iranian urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. **BMC Public Health**, v. 8, n. 1, p. 1-7, May 2008. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-8-176>.

HÆDERSDAL, S. *et al.* The Role of Glucagon in the Pathophysiology and Treatment of Type 2 Diabetes. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 93, n. 2, p. 217-239, Feb. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.12.003>.

HOSTALEK, U.; GWILT, M.; HILDEMANN, S. Therapeutic Use of Metformin in Prediabetes and Diabetes Prevention. **Drugs**, v. 75, n. 10, p. 1071-1094, July 2015. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0416-8>.

IDF – International Diabetes Federation. **IDF Diabetes Atlas Ninth edition 2019**, 9th edn. Brussels, Belgium: IDF, 2019. Disponível em: <<https://www.diabetesatlas.org>>.

KALRA, S.; MADHU, S. V.; BAJAJ, S. Sulfonylureas: Assets in the past, present and future. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 19, n. 3, p. 314-316, May/Jun. 2015. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.149925>.

KULINA, G. R.; RAYFIELD, E. J. The role of glucagon in the pathophysiology and management of diabetes. **Endocrine Practice**, v. 22, n. 5, p. 612-621, May 2016. <https://doi.org/10.4158/ep15984.ra>.

LEBOVITZ, H. E. Alpha-Glucosidase Inhibitors. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 26, n. 3, p. 539-551, Sept. 1997. [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(05\)70266-8](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(05)70266-8).

LEVETAN, C. Oral antidiabetic agents in type 2 diabetes, **Current Medical Research and Opinion**, v. 23, n. 4, p. 945-952, Apr. 2007. <https://doi.org/10.1185/030079907X178766>.

LV, W. *et al.* Mechanisms and Characteristics of Sulfonylureas and Glinides. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 1, p. 37-56, 2020. <https://doi.org/10.2174/1568026620666191224141617>.

MARUTHUR, N. M. *et al.* Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes. **Annals of Internal Medicine**, v. 164, n. 11, p. 740-751, June 2016. <https://doi.org/10.7326/m15-2650>.

MEIER, J. J. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 8, n. 12, p. 728-742, Dec. 2012. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.140>.

MOZAFFARIAN, D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. **Circulation**, v. 133, n. 2, p. 187-225, Jan. 2016. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.018585>.

Ministério da Saúde – MS. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **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. 2017.

_____. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Nota técnica nº 71/2020-CGAFB/DAF/SCTIE/MS**. Atualização sobre distribuição e critérios para dispensação das canetas aplicadoras de insulina humana NPH (Insulina Humana NPH 100 UI/ml, tubete de 3 ml), insulina humana regular (Insulina Humana Regular 100 UI/ml, tubete de 3 ml) e agulhas de aço inoxidável para caneta aplicadora. 2020.

MUSKIET, M. H. A. *et al.* GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. **Nature Reviews Nephrology**, v. 13, n. 10, p. 605-628, Oct. 2017. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.123>.

NATHAN, D. M. *et al.* Intensive Diabetes Therapy and Carotid Intima–Media Thickness in Type 1 Diabetes Mellitus. **The New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 23, p. 2294-2303, June 2003. <https://doi.org/10.1056/nejmoa022314>.

_____. *et al.* Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. **The New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 25, p. 2643-2653, Dec. 2005. <https://doi.org/10.1056/nejmoa052187>.

_____. *et al.* Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. **Diabetes Care**, v. 32, n. 1, p. 193-203, Jan. 2009. <https://doi.org/10.2337/dc08-9025>.

NEAL, B. *et al.* Efficacy and Safety of Canagliflozin, an Inhibitor of Sodium–Glucose Cotransporter 2, When Used in Conjunction With Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, v. 38, n. 3, p. 403-411, Mar. 2015. <https://doi.org/10.2337/dc14-1237>.

NELSON, K. M.; BOYKO, E. J.; KOEPSSELL, T. All-Cause Mortality Risk among a National Sample of Individuals with Diabetes. **Diabetes Care**, v. 33, n. 11, p. 2360-2364, Nov. 2010. <https://doi.org/10.2337/dc10-0846>.

PANTEN, U.; SCHWANSTECHEER, M.; SCHWANSTECHEER, C. Sulfonylurea receptors and mechanism of sulfonylurea action. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 104, n. 01, p. 1-9, Jan./Feb. 1996. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1211414>.

PHUNG, O. J. *et al.* Effect of Noninsulin Antidiabetic Drugs Added to Metformin Therapy on Glycemic Control, Weight Gain, and Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. **JAMA**, v. 303, n. 14, p. 1410-1408, Apr. 2010. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.405>.

PLOMGAARD, P.; WEIGERT, C. Do diabetes and obesity affect the metabolic response to exercise? **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 20, n. 4, p. 294-299, July 2017. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000379>.

PLUTZKY, J. Inflammation in Atherosclerosis and Diabetes Mellitus. **Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders**, v. 5, n. 3, p. 255-259, Aug. 2004. <https://doi.org/10.1023/B:REMD.0000032414.17672.5c>.

RADERMECKER, R. P. Place des insulinosécrétagogues dans le traitement du diabète de type 2. **Revue Medicale de Liege**, v. 60, n. 5-6, p. 402-408, mai/juin 2005.

RAHMOUNE, H. *et al.* Glucose Transporters in Human Renal Proximal Tubular Cells Isolated From the Urine of Patients With Non-Insulin-Dependent Diabetes. **Diabetes**, v. 54, n. 12, p. 3427-3434, Dec. 2005. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.12.3427>.

RAMRACHEYA, R. D. *et al.* PYY-Dependent Restoration of Impaired Insulin and Glucagon Secretion in Type 2 Diabetes following Roux-En-Y Gastric Bypass Surgery. **Cell Reports**, v. 15, n. 5, p. 944-950, May 2016. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.03.091>.

REGENSTEINER, J. G.; BAUER, T. A.; REUSCH, J. E. B. Rosiglitazone Improves Exercise Capacity in Individuals With Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, v. 28, n. 12, p. 2877-2883, Dec. 2005. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.12.2877>.

RIDLER, C. Roux-en-Y rescues islet function via PYY. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 12, n. 7, p. 373-373, July 2016. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.72>.

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, July 2014. <https://doi.org/10.2337/dc13-3055>.

_____. *et al.* Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 17, n. 10, p. 936-948, Oct. 2015. <https://doi.org/10.1111/dom.12503>.

Sociedade Brasileira de Diabetes – SBD. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. 1. ed. São Paulo: Clannad Editora Científica, 2020. 489 p.

SCHEEN, A. J. Le médicament du mois: Dapagliflozine (Forxiga®) Inhibiteur des cotransporteurs rénaux SGLT2, nouvel agent anti-hyperglycémiant dans le diabète de type 2. **Revue Medicale de Liege**, v. 71, n. 10, p. 463-469, oct. 2016.

SERVIER. DIAMICRON[®] MR (gliclazida): comprimidos de liberação prolongada. Farmacêutico Responsável Patrícia Kasesky de Avellar. Rio de Janeiro: Laboratórios Servier do Brasil Ltda, 2016. Bula de medicamento (8 p.).

SHIGETO, M. *et al.* A role of PLC/PKC-dependent pathway in GLP-1-stimulated insulin secretion. **Journal of Molecular Medicine**, v. 95, n. 4, p. 361-368, Apr. 2017. <https://doi.org/10.1007/s00109-017-1508-6>.

STEINER, K. E.; LIEN, E. L. 6 Hypoglycaemic Agents Which Do Not Release Insulin. **Progress in Medicinal Chemistry**, v. 24, p. 209-248, 1987. [https://doi.org/10.1016/S0079-6468\(08\)70423-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6468(08)70423-5).

TAHRANI, A. A.; BARNETT, A. H.; BAILEY, C. J. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 12, n. 10, p. 566-592, Oct. 2016. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.86>.

TORRALBA, F. *et al.* HEART, TIMI, and GRACE Scores for Prediction of 30-Day Major Adverse Cardiovascular Events in the Era of High-Sensitivity Troponin. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 114, n. 5, p. 795-802, May 2020. <https://doi.org/10.36660/abc.20190206>.

TRIPATHI, B. K.; SRIVASTAVA, A. K. Diabetes mellitus: Complications and therapeutics. **Medical Science Monitor**, v. 12, n. 7, p. RA130-RA147, July 2006.

WANG, P. *et al.* Diabetes mellitus—advances and challenges in human β -cell proliferation. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 11, n. 4, p. 201-212, Apr. 2015. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.9>.

WILDING, J. P. H. *et al.* Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 16, n. 2, p. 124-136, Feb. 2014. <https://doi.org/10.1111/dom.12187>.

_____. *et al.* Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. **The New England Journal of Medicine**, v. 384, p. 989-1002, Mar. 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>.

WILLI, C. *et al.* Active Smoking and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA**, v. 298, n. 22, p. 2654-2664, Dec. 2007. <https://doi.org/10.1001/jama.298.22.2654>.

WOO, V. C. *et al.* Considerations for Initiating a Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor in Individuals with Type 2 Diabetes Using Insulin. **Canadian Journal of Diabetes**, v. 42, n. 1, p. 88-93, Feb. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.01.009>.

YEH, H. C. *et al.* Smoking, Smoking Cessation, and Risk for Type 2 Diabetes Mellitus: A Cohort Study. **Annals of Internal Medicine**, v. 152, n. 1, p. 10-17, Jan. 2010. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-1-201001050-00005>.

Como Referenciar este Artigo, conforme ABNT:

ASCENSO ROSA, R. R. P. Tratamento do Diabetes Mellitus. **Rev. Saúde em Foco**, Teresina, v. 9, n. 1, art. 5, p. 82-105, jan./abr. 2022.

Contribuição dos Autores	R. R. P. Ascenso Rosa
1) concepção e planejamento.	X
2) análise e interpretação dos dados.	X
3) elaboração do rascunho ou na revisão crítica do conteúdo.	X
4) participação na aprovação da versão final do manuscrito.	X