



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ATENÇÃO E ESTUDO
CLÍNICO NO DIABETES**

LUÍSA CORRÊA JANAÚ

**PROTOCOLO DE TRATAMENTO MEDICAMENTOSO NO
DIABETES MELLITUS TIPO 2**

BELÉM – PA
2021

LUÍSA CORRÊA JANAÚ

**PROTOCOLO DE TRATAMENTO MEDICAMENTOSO NO
DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes da Universidade Federal do Pará como requisito para obtenção do grau de Mestre.

Área de concentração: Medicina I.

Orientador: Prof. Dr. João Soares Felício.

Coorientadora: Profa. Dra. Natércia Neves Marques de Queiroz

J33p Janaú, Luísa Corrêa.

PROCOLO DE TRATAMENDO MEDICAMENTOSO DO
DIABETES MELLITUS TIPO 2 / Luísa Corrêa Janaú. — 2021.

119 f. : il. color.

Orientador(a): Prof. Dr. João Soares Felício

Coorientador(a): Prof. Dr. Natércia Neves Marques de Queiroz

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes, Belém, 2021.

1. Tratamento farmacológico. 2. Diabetes Mellitus tipo 2. 3. Controle glicêmico. I. Título.

LUÍSA CORRÊA JANAÚ

**PROTOCOLO DE TRATAMENTO MEDICAMENTOSO NO
DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes da Universidade Federal do Pará como requisito para obtenção do título de mestre.

Área de concentração: Medicina I.

Data de aprovação: 30/04/2021

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. João Soares Felício
Universidade Federal do Pará
Orientador

Profa. Dra. Karem Mileo Felício
Membro

Profa. Dra. Neyla Arroyo Lara Mourão
Membro

Profa. Dra. Márcia da Costa dos Santos
Membro suplente

Dedico este trabalho a minha avó Maria Isabel. Guardo seu carinho e doçura no coração, onde meu amor por você jamais desaparecerá.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por todas as oportunidades e bênçãos até hoje.

A minha mãe Terezinha de Jesus e a minha tia Nédia, que sempre foram meu esteio e estímulo na vida.

À Natércia Marques pelo apoio e trabalho em equipe nessa caminhada.

À Angélica Alcântara, Lorena Vilhena, Maria Clara Neres, Ícaro de Souza, Gabriela Lemos, Wandersson Silva e Nivin Said que com habilidades individuais e retoques de preciosismo contribuíram para a execução e finalização desse trabalho.

Ao meu orientador João Felício que me incentivou e orientou no conhecimento dentro dos princípios éticos e mais do que isso é um exemplo de profissional.

“Se não puder voar, corra. Se não puder correr, ande. Se não puder andar, rasteje, mas continue em frente de qualquer jeito.”

Martin Luther King Jr

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Modelo do Octeto Ominoso reunindo os múltiplos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese do Diabetes Mellitus tipo 2.

Figura 2 - Fluxograma de seleção de referências para elaboração do protocolo de tratamento medicamentoso do diabetes mellitus tipo 2.

Figura 3 - Fluxograma de diagnóstico e alvos glicêmicos no Diabetes Mellitus tipo 2.

Figura 4 - O octeto ominoso do diabetes mellitus tipo 2 mostrando seus principais mecanismos fisiopatológicos e quais classes de antidiabéticos os abordam.

Figura 5 - Fluxograma 1: Tratamento medicamentoso do Diabetes Mellitus tipo 2 baseado nos níveis glicêmicos.

Figura 6 - Fluxograma 2: Tratamento medicamentoso do Diabetes Mellitus tipo 2 para pacientes com alto risco cardiovascular, doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida ou doença renal crônica.

Figura 7 – Fluxograma 3: Tratamento medicamentoso do Diabetes Mellitus tipo 2 com medicações de baixo custo para pacientes em situação de vulnerabilidade social.

Figura 8 – Fluxograma 4: Tratamento medicamentoso do Diabetes Mellitus tipo 2 para pacientes acima do peso ou com alto risco de desenvolver eventos hipoglicêmicos.

Figura 9 – Fluxograma 5: Insulinoterapia no tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação etiológica do Diabetes Mellitus.

Quadro 2 - Critérios diagnósticos de Diabetes Mellitus pela glicose e hemoglobina glicada.

Quadro 3 - Metas de controle glicêmico de acordo com diferentes sociedades científicas em diabetes.

Quadro 4 - Resultados principais dos artigos publicados pelo grupo de pesquisa clínica em endocrinologia e diabetes da Universidade Federal do Pará.

Quadro 5 - Alvos glicêmicos de acordo com as sociedades científicas em diabetes.

Quadro 6 - Apresentações comerciais, doses e características da metformina.

Quadro 7 - Apresentações comerciais, doses e características das sulfonilureias.

Quadro 8 - Apresentações comerciais, doses e características das tiazolidinedionas.

Quadro 9 - Apresentações comerciais, doses e características dos inibidores de dipeptidil peptidase 4.

Quadro 10 - Apresentações comerciais, doses e características dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose do tipo 2.

Quadro 11 - Apresentações comerciais, doses e características dos agonistas do receptor do peptídeo de semelhante a glucagon 1.

Quadro 12 – Apresentações comerciais, doses e características dos inibidores da alfa-glicosidase

Quadro 13 – Apresentações comerciais, doses e características dos inibidores das glinidas

Quadro 14 - Apresentações comerciais e tempos de ação das insulinas humanas, análogos de insulina e insulinas pré-misturadas.

Quadro 15 - Apresentações e preços médios mensais das medicações utilizadas no tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2.

Quadro 16 - Perspectivas no tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2.

LISTA DE SIGLAS

ADA.....	American Diabetes Association
AACE.....	American Association of Clinical Endocrinology
CEP.....	Conselho de Ética em Pesquisa
CNPq.....	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CONITEC.....	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DCVA.....	Doença Cardiovascular Aterosclerótica
DM.....	Diabetes Mellitus
DMG.....	Diabetes Mellitus Gestacional
DMT2.....	Diabetes Mellitus tipo 2
DMT1.....	Diabetes Mellitus tipo 1
DRC.....	Doença renal crônica
DPP-4.....	Dipeptidil peptidase-4
ECV.....	Eventos Cardiovasculares
FDA.....	Food and Drugs Administration
GLP-1.....	Peptídeo semelhante a glucagon 1
GIP.....	Peptídeo inibidor gástrico
HbA1C.....	Hemoglobina glicada
HUJBB.....	Hospital Universitário João de Barros Barreto
IC.....	Insuficiência Cardíaca
ICC.....	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IDF.....	International Diabetes Federation
LILACS.....	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
SBD.....	Sociedade Brasileira de Diabetes
SGLT-2.....	Cotransportador de sódio-glicose do tipo 2
SUS.....	Sistema Único de Saúde
TOTG.....	Teste oral de tolerância à glicose
XR.....	Extended Release

RESUMO

O diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) é uma doença de alta prevalência global, chegando a afetar milhões de pessoas em todo o mundo. É responsável por uma gama de complicações tanto microvasculares (retinopatia e nefropatia) como macrovasculares (doença arterial periférica, aterosclerose e doenças cerebrovasculares) que acarretam grande impacto na qualidade de vida dos pacientes acometidos e altos custos para a rede pública de saúde. De forma a prevenir essas complicações no paciente com DMT2, é imprescindível a manutenção do controle glicêmico através do tratamento individualizado desses pacientes, levando em consideração tanto aspectos clínicos como socioeconômicos, essenciais para que haja uma boa aderência e, por conseguinte, o controle adequado dos parâmetros glicêmicos. Em vista disso, o objetivo deste trabalho foi elaborar um protocolo clínico de tratamento e controle glicêmico do DMT2. Para isso, foi realizada uma revisão rápida (*rapid review*), nas bases de dados Pubmed e LILACS, buscando por referências com alto nível de evidência científica. Foram utilizadas também as diretrizes das principais sociedades científicas em diabetes nacionais e internacionais, bem como a expertise e publicações de autoria do grupo de pesquisa em endocrinologia e diabetes da Universidade Federal do Pará na área. Isso resultou no total de 195 publicações (sendo 7 de autoria do grupo) incluídas como referencial teórico para a elaboração do protocolo. Com base nisso, foram gerados textos explicativos, 10 quadros de conceitos e 6 fluxogramas didáticos e objetivos focados em características individuais dos diabéticos, a fim de auxiliar médicos generalistas e especialistas no manejo dos pacientes atendidos nos 3 níveis de atenção do Sistema Único de Saúde, objetivando a prevenção de complicações e a diminuição nos gastos públicos. Os pontos fortes do protocolo foram a criação de: fluxograma ligando os critérios diagnósticos aos alvos glicêmicos de cada exame; fluxograma de tratamento inicial baseado nos níveis glicêmicos no momento do diagnóstico; fluxograma com opções de medicamentos de baixo custo para pacientes em situação de vulnerabilidade social; e criação do fluxograma de insulinoterapia com incorporação dos achados do estudo PARADIGM, de autoria do grupo.

Palavras-chave: Tratamento farmacológico. Diabetes Mellitus tipo 2. Controle glicêmico.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (DMT2) is a disease of high global prevalence, affecting millions of people worldwide. It is responsible for a range of complications, both microvascular (retinopathy and nephropathy) and macrovascular (peripheral arterial disease, atherosclerosis and cerebrovascular diseases) that have a great impact on the quality of life of affected patients and that demands high costs from the public health network. In order to avoid these complications in patients with T2DM, it is essential to maintain glycemic control through individualized treatment, considering both clinical and socioeconomic aspects, essential for good adherence and, consequently, adequate control of glycemic parameters. In view of this, the objective of this thesis was to elaborate a clinical protocol for the treatment and glycemic control of DMT2. For this, a rapid review was carried out in the Pubmed and LILACS databases, searching for references with a high level of scientific evidence. There were also used guidelines from the main national and international diabetes scientific societies, as well as the expertise and publications by the research group in endocrinology and diabetes of the Federal University of Pará in the area. This resulted in a total of 195 publications (7 of which were authored by the group) included as a theoretical reference for the elaboration of the protocol. Based on this, explanatory texts, 10 concept tables and 6 didactic and objective flowcharts focused on individual characteristics of diabetics were generated in order to aid general and specialist physicians in the management of patients treated at the 3 levels of care of the Brazilian Unified Health System, aimed at preventing complications and reducing public spending. The strengths of the protocol were: the creation of a flowchart linking the diagnostic criteria to the glycemic targets for each test; initial treatment flowchart based on blood glucose levels at the time of diagnosis; flowchart with low-cost medication options for socially vulnerable patients; and creation of an insulin therapy flowchart incorporating the findings of the PARADIGM study, authored by the group.

Keywords: Pharmacological treatment. Type 2 Diabetes Mellitus. Glycemic control.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
1.1. Definição e classificação do Diabetes Mellitus	12
1.2 Epidemiologia do Diabetes Mellitus.....	12
1.3 Fisiopatologia do Diabetes Mellitus tipo 2.....	13
1.4 Diagnóstico do Diabetes Mellitus tipo 2.....	14
1.5 Metas glicêmicas do Diabetes Mellitus tipo 2.....	15
1.6 Tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2	16
2. OBJETIVOS.....	22
2.1. Objetivo Geral	22
2.2. Objetivo Específico	22
3. MÉTODO	23
3.1. Aspectos éticos	23
3.2. Descrição	23
3.3. Geração do protocolo clínico	25
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
5. APLICABILIDADE CLÍNICA	49
6. CONCLUSÃO	50
REFERÊNCIAS.....	51
APÊNDICE A–PROTOCOLO DE TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DO DMT2..	59
ANEXO A - APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	113
ANEXO B - APROVAÇÃO NO EDITAL DO CNPq	116

1. INTRODUÇÃO

1.1. Definição e classificação do Diabetes Mellitus

O Diabetes Mellitus (DM) é uma complexa doença crônica que cursa com elevação da glicemia, pode ser classificada em 4 grupos a partir das suas diferentes etiologias: tipo 1 (DMT1), tipo 2 (DMT2), gestacional (DMG) e outros tipos de DM (Quadro 1) (SBD, 2019).

O DMT2 é responsável por cerca de 90 a 95% dos casos de DM, sendo este tipo decorrente de resistência periférica à insulina aumentada combinada a uma deficiência progressiva na secreção de insulina, podendo permanecer sem diagnóstico por anos de evolução (ADA, 2021a; SBD, 2019).

Quadro 1 - Classificação etiológica do Diabetes Mellitus.

Classificação etiológica do DM
DM tipo 1: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Tipo 1A: deficiência de insulina por destruição autoimune das células β comprovada por exames laboratoriais; ➤ Tipo 1B: deficiência de insulina de natureza idiopática.
DM tipo 2 <ul style="list-style-type: none"> ➤ Deficiência progressiva de secreção insulínica combinada com aumento da resistência à insulina
DM gestacional: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Hiperglicemia de graus variados diagnosticada durante a gestação, na ausência de critérios de DM prévio
Outros tipos de DM: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Monogênicos (MODY); ➤ Diabetes neonatal; ➤ Secundário a endocrinopatias; ➤ Secundário a doenças do pâncreas exócrino; ➤ Secundário a infecções; ➤ Secundário a medicamentos.

DM: diabetes mellitus; MODY: Maturity-Onset Diabetes of the Young.

Fonte: Adaptado de Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019.

1.2 Epidemiologia do Diabetes Mellitus

Segundo a *International Diabetes Federation* (IDF), existem cerca de 463 milhões de pessoas entre 20 e 79 anos vivendo com DM em todo o mundo. Destes, 351.7 milhões possuem entre 20 e 64 anos, havendo expectativas de que esse número chegue a 700 milhões em 2045. Além disso, estima-se que esse aumento ocorra principalmente em países em desenvolvimento, onde residem cerca 79% de todos os diabéticos (WILLIAMS *et al.*, 2019). A prevalência do DM na população brasileira adulta (20 a 79 anos) é estimada em 16.8 milhões, sendo a maior dentre os países sul-americanos (WILLIAMS *et al.*, 2019).

Ainda segundo dados do IDF, em 2019, 10% dos gastos globais em saúde foram direcionados ao manejo do DM e de suas complicações, totalizando cerca de 760 bilhões de dólares americanos, já no Brasil essa porcentagem chega a 24,2% dos gastos em saúde, com um custo médio de 3.117 dólares americanos por paciente diabético (WILLIAMS *et al.*, 2019). Adicionalmente, de acordo com a *American Diabetes Association* (ADA), cerca de 60% desses gastos com DM estão relacionados ao tratamento das suas complicações (YANG *et al.*, 2018).

Segundo dados do Vigitel de 2019, um levantamento epidemiológico baseado em informações fornecidas por inquérito telefônico, a presença do diagnóstico de DM obteve uma média de 7,4% entre os entrevistados, sendo mais frequente em mulheres do que em homens (BRASIL, 2020a). Além disso, segundo dados nacionais de 2008, o DMT2 representou 5% da carga de doenças no Brasil, sendo a terceira maior causa de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade nas mulheres e a sexta nos homens (COSTA *et al.*, 2017).

Também é válido ressaltar a crescente incidência de DMT2 em crianças e adolescentes, fenômeno fortemente atrelado ao aumento da obesidade infantil. O DM nessa população pode progredir de forma assintomática, sendo diagnosticado ao acaso (TEMNEANU; TRANDAFIR; PURCAREA, 2016).

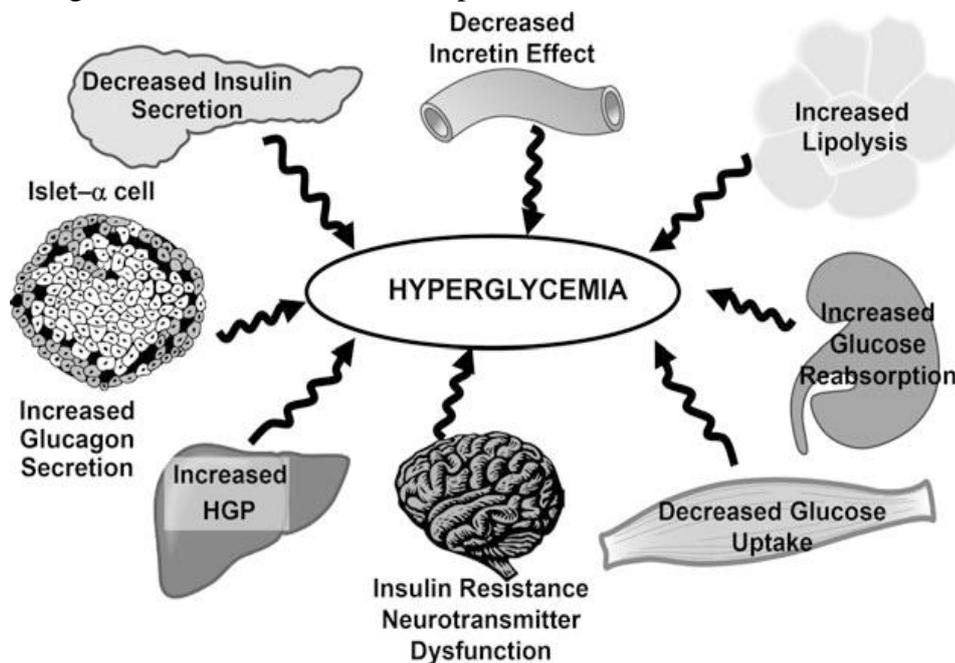
1.3 Fisiopatologia do Diabetes Mellitus tipo 2

A fisiopatologia do DM varia de acordo com o seu subtipo, envolvendo a interação de fatores ambientais e genéticos. Dentre os fatores ambientais, destaca-se no DMT2 os hábitos alimentares e a realização de pouca ou nenhuma atividade física, os quais estão relacionados com a obesidade. Já os fatores genéticos se dão por uma herança familiar poligênica pouco esclarecida e por modulações epigenéticas geradas a partir da interação com condições externas (CHATTERJEE; KHUNTI; DAVIES, 2017; KWAK; PARK, 2016; SBD, 2019)

O DMT2 é uma doença multifatorial, cujos mecanismos podem ser didaticamente explanado pelo modelo do Octeto Ominoso proposto por DeFronzo *et al* (2009) (Figura 1), que inclui os seguintes fatores fisiopatogênicos: aumento da resistência à insulina no tecido muscular, fígado (com conseqüente gliconeogênese excessiva) e tecido adiposo (cursando com aumento da lipólise e dos níveis circulantes de ácidos graxos), insuficiência e apoptose das células beta pancreáticas cursando com progressiva deficiência na secreção de insulina, aumento da secreção de glucagon pelas células alfa pancreáticas, insuficiência incretínica devido à resistência das células beta pancreáticas ao peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1) e ao polipeptídeo inibidor gástrico (GIP), hiperexpressão do cotransportador de sódio-glicose

2 (SGLT2) com aumento da reabsorção tubular renal de glicose e disfunção de neurotransmissores por aumento da resistência insulínica cerebral resultando em menor supressão do apetite e ganho de peso. Se não controlados, esses fatores podem culminar em catabolismo e hiperglicemia grave que poderá gerar os sintomas característicos da deficiência insulínica, como: poliúria, polifagia, polidipsia e perda ponderal (DEFRONZO, 2009, 2018).

Figura 1- Modelo do Octeto Ominoso reunindo os múltiplos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese do Diabetes Mellitus tipo 2.



Fonte: DEFRONZO, 2009

1.4 Diagnóstico do Diabetes Mellitus tipo 2

O diagnóstico do DM pode ser feito a partir de diferentes testes, sendo eles: glicemia de jejum, hemoglobina glicada (HbA1c), teste de tolerância oral à glicose 75 g (TOTG) e glicose ao acaso. Segundo a ADA, o DM está estabelecido quando a HbA1C for $\geq 6,5\%$, glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL, glicemia após 2h de sobrecarga de 75g de glicose ≥ 200 mg/dL ou glicemia ao acaso ≥ 200 mg/dL em pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia (Quadro 2) (ADA, 2021a). Para rastreamento, os exames recomendados são glicemia de jejum, TOTG e HbA1C (SBD, 2019). Em pacientes sem sintomas de hiperglicemia, a confirmação do diagnóstico deve ser feita com repetição do exame alterado. Já em pacientes com sintomas clássicos – poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso – não há necessidade de segunda dosagem caso seja verificada glicemia ao acaso de acordo com o critério acima (ADA, 2021a).

Quadro 2 - Critérios diagnósticos do Diabetes Mellitus pela glicose e hemoglobina glicada.

Glicemia plasmática de jejum ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L). Jejum é definido como nenhuma ingestão calórica por pelo menos 8h *

OU

Glicemia plasmática de 2h ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) durante o teste oral de tolerância à glicose (TOTG). O teste deve ser realizado de acordo usando uma sobrecarga oral equivalente a 75 g de glicose dissolvida em água *

OU

HbA1c ≥ 6.5 % (48 mmol/mol). O teste deve ser realizado em um laboratório usando um método certificado pelo NGSP¹ e padronizado pelo DCCT² *

OU

Em um paciente com sintomas clássico de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica, uma glicose plasmática aleatória ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)

*Na ausência de hiperglicemia inequívoca, o resultado deve ser confirmado repetindo o teste.

¹National Glycohemoglobin Standardization Program. ² Diabetes Control and Complications Trial
Fonte: Adaptado de Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019.

1.5 Metas glicêmicas do Diabetes Mellitus tipo 2

Um adequado controle glicêmico está associado à redução do risco de desenvolvimento de complicações microvasculares (KING; PEACOCK; DONNELLY, 1999; ROGERS, 1994; STRATTON *et al.*, 2000). Adicionalmente, alguns ensaios encontraram que o controle glicêmico intensivo possa reduzir o risco de complicações macrovasculares (doenças coronarianas, cerebrovasculares e arteriais periféricas) (FELICIO *et al.*, 2000; HAYWARD *et al.*, 2015; REAVEN *et al.*, 2019).

Dada sua capacidade de análise retrospectiva dos níveis glicêmicos e seu alto valor preditivo de complicações relacionadas à hiperglicemia prolongada, a HbA1C é o exame preconizado para a avaliação de rotina do DM. Assim, as principais sociedades científicas estipulam uma HbA1C $< 7\%$ como meta glicêmica para o adulto com DM, excluindo-se as grávidas (Quadro 3). Uma meta mais flexível, HbA1C $< 8\%$, pode ser utilizada para pacientes com histórico de hipoglicemia grave, idosos frágeis, com síndromes demenciais ou com alguma comorbidade grave associada que diminua sua expectativa de vida, nos quais os danos provenientes de uma eventual hipoglicemia sobreponham os benefícios de um controle glicêmico mais rígido (ADA, 2021b; SBD, 2019).

É importante ressaltar que a HbA1C deve ser mensurada ao menos 2 vezes ao ano em pacientes com controle glicêmico estável e a partir de 4 vezes em pacientes que passaram por

recente mudança terapêutica ou que estejam com os níveis de glicemia alterados. Além disso, níveis maiores ou menores do que a meta glicêmica padrão podem ser considerados em um atendimento individualizado, preconizando o bem estar do paciente e avaliando os riscos e os benefícios do tratamento (ADA, 2021b).

Os alvos para glicemia de jejum preconizados pelas sociedades americana e brasileira são, respectivamente, 80 a 130 mg/dL e < 100mg/dL. Já para a glicemia pós-prandial, 2h após sobrecarga de 75g de glicose, os alvos são, respectivamente, < 180 mg/dL e <160 mg/dL (Quadro 3) (ADA, 2021b; SBD, 2019).

Quadro 3 - Metas de controle glicêmico de acordo com diferentes sociedades científicas em diabetes.

Sociedade	Glicemia pré-prandial (mg/dl)	Glicemia pós-prandial (mg/dl)	HbA1c (%)
ADA	80 a 130	<180	< 7,0
SBD	<100	<160	< 7,0
IDF	<115	<160	< 7,0

ADA: *American Diabetes ADA*; SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes. IDF: International Diabetes Federation.

Fonte: Adaptado de Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019.

1.6 Tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2

O diabetes mellitus é uma doença crônica cujo pilar de tratamento inclui modificações do estilo de vida (alimentação saudável e atividade física) em associação ao tratamento medicamentoso com antidiabéticos orais ou injetáveis e insulinoterapia (ADA, 2021c; SBD, 2019).

Nesse contexto, o tratamento do DMT2 deve ser individualizado, sempre considerando as particularidades clínicas de cada paciente e incluindo tanto medidas de mudança de estilo de vida quanto intervenções medicamentosas desde o momento do diagnóstico.

Inicialmente, a terapia medicamentosa tem início com um ou mais antidiabéticos, dependendo do estágio de controle glicêmico em que o paciente se encontra, e posteriormente, de forma gradual, é iniciada a insulinoterapia (ADA, 2021c; SBD, 2019). Tanto os antidiabéticos quanto as insulinas possuem diferentes classes e formulações, respectivamente, sendo cada um deles escolhido de acordo com o perfil socioeconômico, as comorbidades associadas e a adesão ao tratamento, sem evidência de benefícios claros na opção de uma determinada classe sobre outra (GROSS *et al.*, 2011).

Os antidiabéticos são divididos em classes de acordo com o seu mecanismo de ação: agem na resistência à insulina (as biguanidas e as tiazolidinedionas); aumentam a secreção de insulina (sulfonilúreias e glinidas), reduzem a absorção de glicose renal (inibidores do Co-transportador de sódio-glicose 2), aumentam o efeito incretínico (análogo do GLP-1 e inibidor da DPP- 4) ou retardam a absorção de carboidrato (inibidores da alfa - glicosidase) (ADA, 2021c; SBD, 2019).

1.6.1 Metformina

A metformina é a representante do grupo das biguanidas, é preconizada como a primeira medicação a ser introduzida no tratamento do DMT2, no momento do diagnóstico, em associação a modificações de estilo de vida (dieta e exercício físico) (ADA, 2021c; SBD *et al.*, 2019; GARBER *et al.*, 2020).

O principal sítio deste medicamento é o fígado pela ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK) e inibição da atividade mitocondrial, o que gera redução da expressão das enzimas relacionadas a gliconeogênese. A metformina também age nos tecidos periféricos através da translocação do transportador de glicose tipo 4 (GLUT4), além disso estudos recentes mostram que ocorre modificação da composição da microbiota intestinal de pacientes que fazem seu uso (GREENHILL, 2018; LEE *et al.*, 2012; RENA; HARDIE; PEARSON, 2017). Esses efeitos culminam não apenas na redução dos parâmetros glicêmicos como também na perda de peso, na menor circulação sanguínea de ácidos graxos e, possivelmente, do risco cardiovascular (HAN *et al.*, 2019; KIM *et al.*, 2020; YEREVANIAN; SOUKAS, 2019).

Quando o controle glicêmico não é atingido com o uso apenas da metformina ou quando o paciente se apresenta ao diagnóstico com uma HbA1C > 8,5%, porém sem sintomas de hiperglicemia ou catabolismo, está indicado o tratamento dual com metformina associada a uma medicação pertencente a uma das seguintes classes: sulfonilureias, tiazolidinedionas, inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), inibidores de SGLT-2 e agonistas do receptor de GLP-1 (ADA, 2021c).

1.6.2 Sulfonilureias

As sulfonilureias são hipoglicemiantes orais que induzem diretamente a liberação de insulina pelas células beta pancreáticas, sendo altamente eficazes em reduzir a glicemia plasmática, entretanto são uma das classes mais associadas à ocorrência de eventos hipoglicêmicos. As sulfonilureias se ligam aos receptores SUR-1 (receptor de sulfonilureia 1)

nas células beta pancreáticas, gerando assim fechamento dos canais de potássio ATP-dependentes e dando início a uma cadeia de eventos bioquímicos que resultam na liberação de insulina dessas células, gerando assim redução da glicemia plasmática (KALRA *et al.*, 2018). São preferencialmente não utilizadas em pacientes idosos frágeis, com síndromes demenciais, com alto risco de hipoglicemia ou em uso de esquemas com múltiplas doses de insulina (CHAN; COLAGIURI, 2015; HIRST *et al.*, 2013; SOLA *et al.*, 2015).

1.6.3 Tiazolidinedionas

As tiazolidinedionas ou glitazonas são outro grupo de antidiabéticos orais disponíveis para o tratamento do DMT2 e promovem a sensibilização de tecidos periféricos à insulina. Seu principal representante é a pioglitazona, possuem custo relativamente baixo e geralmente são utilizados como terapias de segunda ou terceira linha (DAVIDSON *et al.*, 2018).

O mecanismo de ação das tiazolidinedionas é mediado pela sua ligação ao receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR gama), um fator de transcrição nuclear que altera a transcrição de vários genes envolvidos no metabolismo de glicose e lipídios (NANJAN *et al.*, 2018). Este receptor está presente em adipócitos, nas células beta pancreáticas, no endotélio vascular, nos macrófagos e no sistema nervoso central. Os efeitos finais dessas medicações são o aumento da sensibilidade à insulina do tecido adiposo e muscular com consequente maior utilização da glicose, melhorando os parâmetros glicêmicos e perfil lipídico. Em menor grau, eles também diminuem a gliconeogênese hepática (DAVIDSON *et al.*, 2018). São indicados preferencialmente em diabéticos com doença hepática gordurosa não alcoólica e os com alto risco de eventos hipoglicêmicos (BRON *et al.*, 2012; HE *et al.*, 2016).

1.6.4 Inibidores de DPP-4

Os inibidores da DPP-4, também conhecidos como gliptinas, são uma classe de antidiabéticos orais que atuam a partir da inibição dos efeitos catalíticos da enzima ubíqua DPP-4 sobre o GLP-1 e o GIP, hormônios incretinas secretados pelas células enterócrinas L e K da mucosa intestinal, respectivamente (THEODORAKIS *et al.*, 2006). Esses hormônios são responsáveis por 70% da secreção insulínica em resposta à hiperglicemia pós prandial (efeito incretina) e inibição da secreção de glucagon (NAUCK; MEIER, 2018), no entanto ambos possuem meia-vida curta no organismo devido a sua rápida degradação pela enzima DPP-4, com 2 minutos de duração para GLP-1 e 7 minutos para GIP (GUPTA; KALRA, 2011). Sendo assim, os inibidores da DPP-4 aumentam os níveis de GIP e GLP-1, consequentemente

melhorando o perfil glicêmico do paciente ao reduzir a glicemia pós-prandial e de jejum (EVANS, 2002).

Essas medicações possuem efeito neutro sobre o peso e baixo risco de induzir eventos hipoglicêmicos, no entanto possuem um custo elevado (PALMER et al., 2016).

1.6.5 Inibidores de SGLT-2

Os inibidores de SGLT-2 ou gliflozinas são antidiabéticos orais que atuam inibindo a reabsorção tubular de glicose no rim, reduzindo assim a glicemia plasmática. Os SGLT-2 se encontram no túbulo contorcido proximal renais e são responsáveis pela reabsorção de 80-90% da glicose filtrada pelos glomérulos. Em condições normais, toda glicose filtrada é reabsorvida, entretanto caso a glicemia esteja acima de 180 mg/mL, ocorre então glicosúria, comum em pacientes diabéticos (DEFRONZO; NORTON; ABDUL-GHANI, 2017). Ao bloquear esses cotransportadores, os inibidores de SGLT2 provocam glicosúria mesmo em glicemias menores, reduzindo assim a concentração de glicose no plasma, traduzida pela melhora dos parâmetros glicêmicos como HbA1C e glicemia de jejum, redução do peso corporal e melhora da pressão arterial sistêmica por uma pequena ação diurética (ABDUL-GHANI; DEFRONZO, 2013; SCHEEN, 2015).

Além disso, são comprovadamente eficazes em reduzir a incidências de eventos cardiovasculares e a mortalidade geral em pacientes com DMT2, além de lentificar a progressão da doença renal crônica (DRC). Devido a isso, são indicados por várias sociedades científicas no tratamento de pacientes diabéticos tipo 2 e com risco cardiovascular aumentado ou doenças cardiovasculares estabelecidas (ADA, 2021c; SBD, 2019). Possuem também ação benéfica sobre o peso, do perfil lipídico e da pressão arterial (RIBOLA et al., 2017; VIEIRA et al., 2019).

1.6.6 Análogos dos receptores de GLP-1

Os análogos do receptor de GLP-1 são medicações injetáveis que simulam a ação do GLP-1, são mais resistentes à degradação pela DPP-4 e, portanto, têm meia-vida mais longa que o GLP-1 endógeno (GUPTA, 2013). Esses medicamentos se ligam ao receptor GLP-1 expresso em diversos tecidos, incluindo as células beta pancreáticas, ductos pancreáticos, mucosa gástrica, rins, pulmões, coração, endotélio, pele, células imunes e hipotálamo. Dessa forma, estimulam a liberação de insulina em resposta ao aumento da glicemia, provocam retardo do esvaziamento gástrico, inibição da liberação inadequada de glucagon após refeições e reduzem o apetite (ANDERSEN et al., 2019; MÜLLER et al., 2019).

Também possuem efeitos cardiovasculares benéficos, sendo indicados em pacientes diabéticos tipo 2 com risco cardiovascular alto ou doença cardiovascular estabelecida (ADA, 2021c). Adicionalmente, geram redução do peso corporal, do apetite e, possivelmente, da progressão da nefropatia diabética (DICEMBRINI et al., 2017; SHYANGDAN et al., 2011).

1.6.7 Glinidas

As glinidas ou metilglinidas são medicações que agem fechando os canais de potássio ATP-sensíveis nas membranas plasmáticas das células, de forma a aumentar a secreção de insulina pelas células beta. São drogas com um baixo risco de hipoglicemia, que podem promover ganho de peso e necessitam ser administradas antes de cada refeição, com um custo moderado (ALBUQUERQUE et al., 2020). Neste grupo, incluem-se a Repaglinida e Nateglinida. Há vários anos, elas não são mais recomendadas no tratamento do DMT2, por serem menos eficazes que os demais secretagogos. Elas não são citadas pelas diretrizes da *American Diabetes Association* (ADA) de 2021 como tratamento preferencial do DMT2 (ADA, 2021c).

1.6.8 Inibidores da alfa-glicosidase

Essa classe de medicamentos é representada pela acarbose, seu mecanismo de ação inclui o retardo da absorção de intestinal de carboidratos, com maior efeito na glicemia pós-prandial, reduzindo de 0,5 a 1% da HbA1c (DINICOLANTONIO; BHUTANI; O'KEEFE, 2015). Possui um grau C de recomendação, sendo usualmente preterida em relação aos demais antidiabéticos orais, mas pode ser indicada para idosos com elevação principalmente na glicemia pós-prandial ou com alguma contraindicação aos outros medicamentos (SBD, 2019).

1.6.9 Insulinoterapia

Nos pacientes que no momento do diagnóstico se apresentem com HbA1C > 10% ou com sinais francos de hiperglicemia e catabolismo (poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso) ou naqueles em uso de terapia tripla ou quadrupla com agentes antidiabéticos sem atingir o controle glicêmico, está indicada a introdução de insulina ao tratamento. A insulinoterapia deve ser gradual, iniciando com esquema simples de 1 aplicação diária de insulina basal à noite em horário fixo, com posterior titulação da dose e acréscimos de uma segunda dose de insulina basal ou de aplicações de insulina prandial antes das refeições até a obtenção do controle glicêmico (ADA, 2021c; SBD, 2019).

As insulinas basais comercializadas são a insulina NPH, de ação intermediária e os análogos de insulina de ação longa (detemir e glargina) ou ultralonga (degludeca ou glargina U300). Entre as insulinas prandiais, tem-se a insulina regular, de ação rápida, e os análogos de insulina de ação ultrarrápida (asparte, glulisina, lispro, faster-asparte e inalável tecnosfera). As insulinas humanas (NPH e regular) possuem baixo custo e são distribuídas gratuitamente para pelo sistema único de saúde, já os análogos insulina, possuem alto custo, não sendo ofertados gratuitamente para pacientes com DMT2 (SBD, 2019, 2020).

Em vista disso, é verdadeiro que o controle glicêmico dos pacientes com DMT2 é de gradíssima importância para prevenção de complicações graves que geram grande impacto na qualidade de vida dos pacientes com DMT2. Para isso é de suma importância que tanto o profissional de saúde generalista quanto especialista estejam aptos a indicar o tratamento mais adequado para cada paciente, levando em conta tanto características clínicas (peso corporal, comorbidades, risco de hipoglicemia) quanto a preferência pessoal e fatores socioeconômicos de cada paciente para que haja uma aderência ao tratamento e boa relação médico-paciente. Sendo assim o objetivo deste trabalho foi elaborar um protocolo clínico baseado em referências atualizadas, com alto nível de evidência científico, nas diretrizes das principais sociedades científicas em diabetes, bem como na experiência clínica dos autores a fim de gerar fluxogramas didáticos e objetivos de tratamento e controle glicêmico do DMT2 para auxiliar o seguimento desses pacientes tanto em nível de saúde primária, nas unidades básica de saúde, quanto em níveis secundário e terciário da rede de saúde pública.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Criar um protocolo clínico detalhando o tratamento medicamentoso do Diabetes Mellitus tipo 2 de maneira objetiva e didática a fim de auxiliar profissionais de saúde generalistas e especialistas no manejo desses pacientes.

2.2. Objetivo Específico

- a. Realizar uma revisão rápida de literatura (*rapid review*) sobre tratamento medicamentoso no Diabetes Mellitus tipo 2.
- b. Selecionar publicações segundo qualidade da evidência e aplicabilidade clínica no cenário brasileiro.
- c. Elaborar quadros, fluxogramas e textos explicativos construídos com linguagem objetiva e didática baseados nas informações encontradas na *rapid review*, nas publicações pertinentes ao tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2 produzidas pelo grupo de pesquisa clínica em endocrinologia e diabetes da Universidade Federal do Pará e na experiência clínica dos autores.

3. MÉTODO

3.1. Aspectos éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto sob o CAAE de número 39536920.5.0000.0017 (Anexo A) e, posteriormente, foi submetido ao edital CNPq/MS/SAPS/DEPROS nº 27/2020 - “PESQUISA EM DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS” (BRASIL, 2020b) (Anexo B) sendo aprovado por mérito sob o título “Criação e Validação de Protocolos de Intervenções Associadas para Controle do Diabetes Mellitus na Atenção Primária à Saúde”. O referido projeto propunha elaborar e implementar vários protocolos para propiciar o melhor controle do diabetes mellitus e de suas complicações, cada um deles abrangendo um tema específico. Como parte desse projeto, o presente trabalho é o volume responsável por pormenorizar os aspectos do tratamento farmacológico e controle glicêmico do DMT2.

3.2. Descrição

O estudo foi realizado a partir do método da revisão rápida de literatura: As *rapid reviews* ou *rapid evidence reviews* (revisões rápidas) a fim de garantir atualizações sobre o tema. São uma forma de síntese do conhecimento em que os componentes do processo de revisão sistemática são executados de forma simplificada para produzir e reunir informações em um menor tempo hábil. Os métodos de realização de revisões rápidas variam amplamente, geralmente durando de 1 a 6 meses, e são úteis para tópicos de pesquisa novas ou emergentes, atualizações de revisões anteriores e para avaliar o que já é conhecido sobre uma política ou prática usando alguns métodos de revisão sistemática (KHANGURA, KONNYU, et al., 2012).

3.2.1. *Rapid Review*

A revisão de literatura foi realizada por meio de buscas por publicações nas bases de dados PUBMED e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde).

Na caixa de buscas avançadas do PUBMED, foi selecionada a opção de busca “All Fields”, após isso foram inseridos os termos “TYPE 2 DIABETES MELLITUS” e “PHARMACOLOGICAL TREATMENT” unidos pelo operador booleano “AND”. Em seguida foi selecionada a opção “Date of publication”, foram selecionadas as datas de publicação dos artigos desde 01/01/1994 até a data da busca (10/04/2021), o período foi unido

aos termos pelo operador booleano “AND”. Na área de filtros, foram selecionados os idiomas “English” e “Portuguese” e os tipos de estudos “clinical study”, “clinical trial”, “meta-analysis”, “multicenter study”, “observational study”, “randomized controlled trial”, “review” e “systematic review”. Essa seleção resultou em 20.420 publicações.

A busca na base de dados LILACS foi realizada pelo Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (<https://bvsa.org/>). Na caixa de busca avançada, foi selecionada a opção “Título, Resumo, Assunto” e foram inseridos os termos “TRATAMENTO FARMACOLÓGICO” e “DIABETES MELLITUS TIPO 2” unidos pelo operador booleano “AND”. Na área de filtros, foram selecionados: a base de dados “LILACS”, o período de publicação de “01/01/1994” a “10/04/2021”, os idiomas “português” e “inglês”, o assunto principal “Diabetes Mellitus tipo 2” e os tipos de estudo “Estudo de prevalência”, “Ensaio clínico controlado”, “Estudo de avaliação”, “Guia de prática clínica”, Revisão sistemática”, “Pesquisa qualitativa”, “Estudo de etiologia”, “Estudo observacional” e “Estudo de incidência”. Essa seleção resultou em 28 estudos.

3.2.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos estudos repetidos.

3.2.3. Revisão por especialistas

Ao final da coleta, e após excluídas 4 duplicatas, remaneceram 20.444 publicações.

Seguidamente, essas publicações foram submetidas a um processo de revisão por um painel composto por dois pesquisadores com expertise na área.

Os pesquisadores foram responsáveis pela leitura dos títulos e/ou resumos dos artigos e, a partir disso, avaliaram a qualidade das evidências e a viabilidade de sua aplicação à prática clínica do tratamento do DMT2 no cenário brasileiro.

Após essa etapa, remaneceram então 154 artigos.

3.2.4. Artigos do grupo de pesquisa e outras publicações

Após a realização da *rapid review*, foram acrescentadas ao conjunto de referências as publicações pertinentes ao tema de coprodução do grupo de pesquisa clínica em endocrinologia da Universidade Federal do Pará (UFPA), que totalizaram 7 artigos (BOWERING et al., 2012; CERCATO et al., 2019; FELICIO et al., 2000; FELÍCIO et al., 2006; GOMES et al., 2017;

GROSS et al., 2011; MENTZ et al., 2018). Destes, 3 já estavam inclusos na busca inicial realizada no PUBMED. Os principais achados desses artigos estão resumidos no Quadro 4.

Foram também incluídas as diretrizes e posicionamentos mais recentes da Sociedade Brasileira de Diabetes, ao todo 4 publicações. Vale ressaltar que muitos desses artigos utilizam conceitos originalmente postulados em outras publicações. Quando tais conceitos foram citados no protocolo, também referenciamos o seu documento de origem.

Ao todo foram utilizadas 195 publicações como referencial teórico para a elaboração do protocolo.

Quadro 4 – Resultados principais dos artigos publicados pelo grupo de pesquisa clínica em endocrinologia e diabetes da Universidade Federal do Pará.

REFERÊNCIA	PERIÓDICO	RESULTADO
FELÍCIO et al (2000)	Cardiovasc Diabetol	Hiperglicemia e PAS noturna associados à HVE em pacientes com DMT2 e HAS.
FELÍCIO et al (2006)	Am J Hypertens	Controle glicêmico associado à redução da HVE em pacientes com DMT2 e HAS.
GROSS et al (2011)	Ann Intern Med	Sem benefício de uma classe sobre a outra na escolha do 3º agente antidiabético se paciente já em uso de metformina e sulfonilureia
BOWERING et al (2012)	Diabetic Medicine	Esquema com insulina pré-misturada LM25 não foi inferior ao com análogos de longa e curta ação em pacientes em uso de múltiplos antidiabéticos e controle glicêmico inadequado
GOMES et al (2017)	Diabetes Res Clin Pract.	Análogos de insulina são mais prescritos em pacientes brancos de alto nível socioeconômico no Brasil
MENTZ et al (2018)	J Am Heart Assoc.	Efeitos do exenatide variam de acordo com características clínicas e TFG. Porém sua ação na prevenção de ECV foi pouco influenciada pelas características individuais dos pacientes com DMT2
CERCATO et al (2019)	Diabetol Metab Syndr.	Evogliptina na dose de 5mg/semana validada para tratamento do DMT2 na população brasileira

PAS = Pressão Arterial Sistólica. HVE = Hipertrofia Ventricular Esquerda. DMT2 = Diabetes Mellitus tipo 2. LM25 = 25% insulina lispro /75% insulina lispro protamina. ECV = Eventos Cardiovasculares. TFG = Taxa de filtração glomerular.

Fonte: Autoria própria.

3.3. Geração do protocolo clínico

O embasamento teórico obtido a partir dessas publicações, bem como da experiência clínica dos organizadores sobre o manejo do DMT2, serviram de base para a construção de um

protocolo clínico acerca do tratamento medicamentoso e do controle glicêmico de pacientes com DMT2.

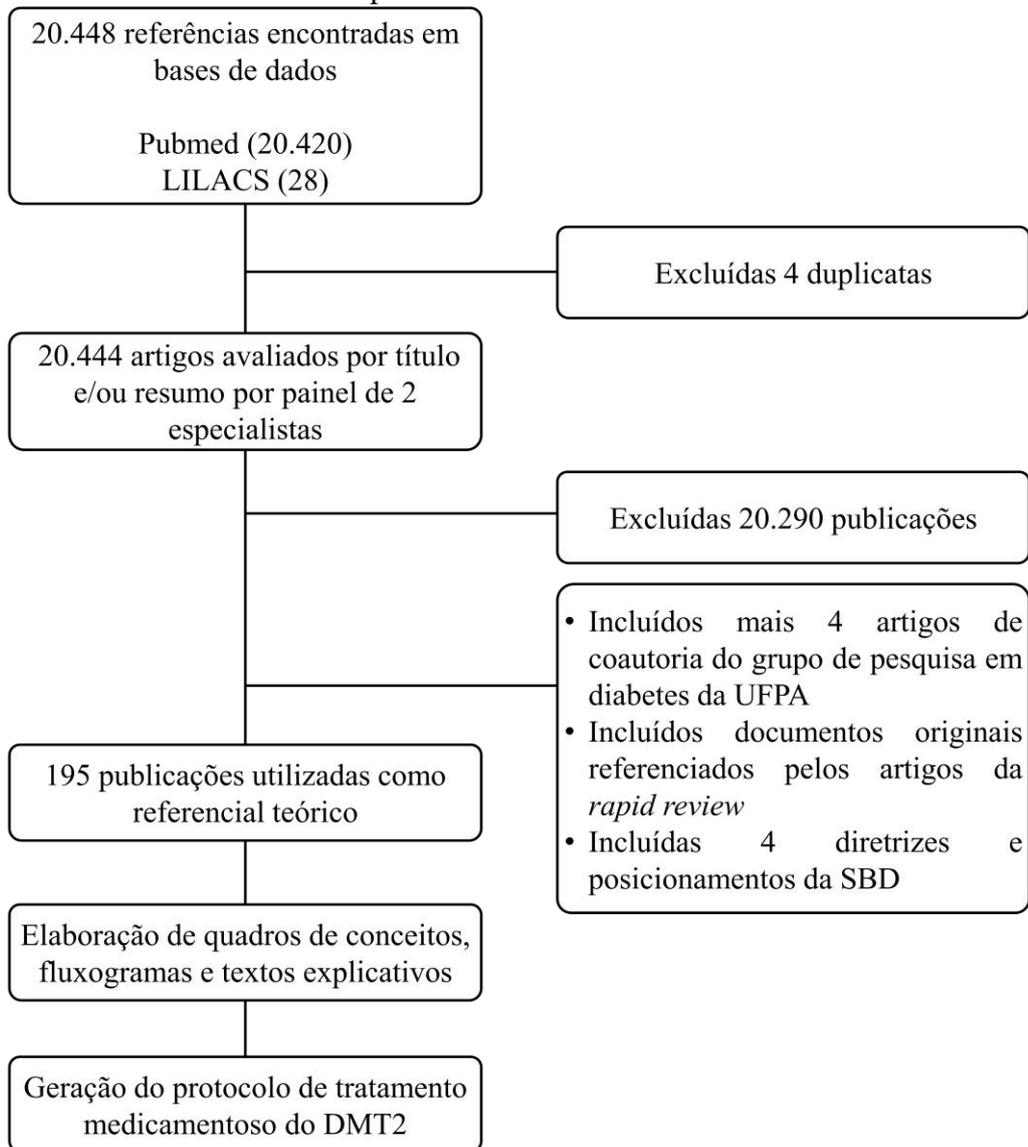
Dessa forma, foram elaborados os seguintes elementos: quadros de conceitos, fluxogramas e textos explicativos construídos com linguagem objetiva e de fácil compreensão como ferramentas didáticas a fim de auxiliar na rotina ambulatorial tanto de médicos generalistas quanto de especialistas no manejo dos pacientes atendidos em todos os níveis de atenção do Sistema Único de Saúde (SUS).

Foi também elaborado um quadro contendo as médias dos preços dos tratamentos mensais com representantes de cada classe de antidiabéticos citados no protocolo (Quadro 13). Para isso, foi realizada uma pesquisa de campo por meio de ligações telefônicas para as principais redes de farmácias da capital paraense, questionando-se os preços de cada apresentação comercial disponível, em seguida foi realizada a média aritmética desses valores as quais foram colocados no quadro.

Os fluxogramas foram construídos com auxílio do *software* Microsoft Power Point 365®, optou-se por uma interface de cores azuis com balões de conteúdo conectados por setas, ordenando-os de modo sequencial como um passo a passo de condutas. As tabelas, textos e quadros foram elaborados com auxílio do *software* Microsoft Word 365®.

As etapas de seleção de referências para elaboração dos elementos do protocolo estão resumidas na Figura 2.

Figura 2 - Fluxograma de seleção de referências para elaboração do protocolo de tratamento medicamentoso do Diabetes Mellitus tipo 2.



LILACS = Literatura Internacional Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde. DMT2 = Diabetes Mellitus tipo 2. UFPA = Universidade Federal do Pará. SBD = Sociedade Brasileira de Diabetes.

Fonte: autoria própria

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente estudo objetivou a criação de um protocolo clínico sobre tratamento medicamentoso e controle glicêmico do paciente com DMT2, construído a partir de fluxogramas, quadros e tabelas com linguagem simples e objetiva como ferramentas didáticas a fim de auxiliar médicos generalistas e especialistas atuantes nos três níveis de atenção do Sistema Único de Saúde (SUS) no manejo desses pacientes. O referencial teórico no qual este protocolo se embasou foram publicações encontradas pela *rapid review*, artigos elaborados pelo grupo de pesquisa em endocrinologia e diabetes da UFPA e a experiência clínica dos organizadores. Essas informações foram adaptadas para o cenário nacional, levando em consideração as particularidades clínicas e, principalmente, socioeconômicas de grande parte da população brasileira atendida pelo SUS. No Apêndice A, está o protocolo clínico na íntegra.

No capítulo “INTRODUÇÃO” do protocolo, optou-se por utilizar um texto explicativo prezando pela objetividade em informar a importância do controle glicêmico na prevenção das complicações vasculares do DMT2. Para sua construção foram utilizadas 10 referências, sendo duas delas de autoria do grupo de pesquisa, foram elas Felício et al (2000) e Felício et al (2006), ambos os estudos avaliaram a correlação entre os níveis glicêmicos e a ocorrência de hipertrofia ventricular esquerda em pacientes hipertensos com DMT2 (FELICIO et al., 2000; FELÍCIO et al., 2006).

Em seguida, foi introduzido um capítulo sobre os alvos do tratamento do DMT2, intitulado “ALVOS GLICÊMICOS”, em que se optou pelo uso de um pequeno texto explicativo sobre a eleição de um determinado valor de alvo glicêmico de acordo com as particularidades do paciente. Esse texto foi baseado em 7 referências, dentre elas, três são diretrizes das sociedades americana, brasileira e japonesa de diabetes. Todas propunham um o alvo glicêmico para adultos diabéticos de $HbA1C < 7\%$ (ADA, 2021b; HANEDA et al., 2018; SBD, 2019). Nesse capítulo também foi feito uso de um quadro com os valores de alvo glicêmico para $HbA1C$, glicemia de jejum e glicemia pós-prandial recomendados por essas três sociedades, acrescida da recomendação da *American Association of Clinical Endocrinology* (AACE), que, diferentemente das outras, propõe um alvo de $HbA1C < 6,5\%$ (Quadro 5) (GARBER et al., 2020).

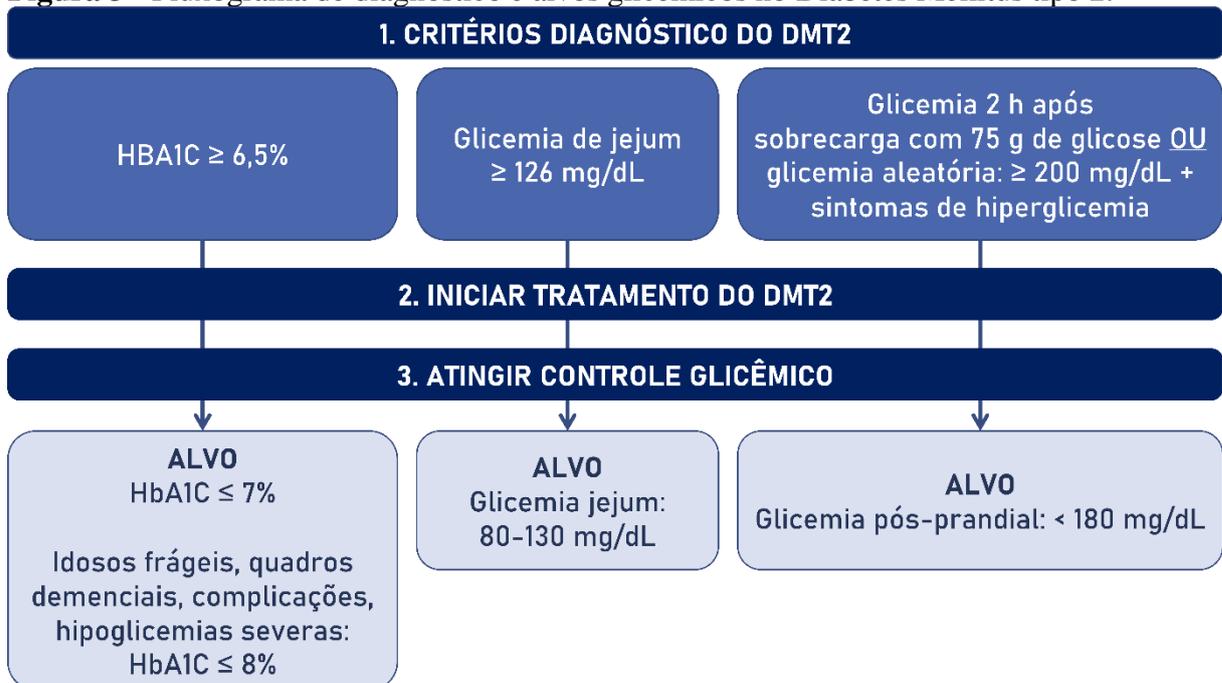
Quadro 5. Alvos glicêmicos de acordo com sociedades científicas.

ALVOS GLICÊMICOS NO DMT2			
	HbA1c (%)	Glicemia pré-prandial (mg/dL)	Glicemia pós-prandial (mg/dL)
ADA	< 7	80 -130	< 180
SBD	< 7	< 100	< 160
IDF	< 7	< 115	< 160
JDS	< 7	< 130	< 180
AACE/ACE	< 6,5	< 110	< 140

DMT2 = Diabetes Mellitus tipo 2. HbA1c: hemoglobina glicada; ADA: American Diabetes Association. SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes. IDF: International Diabetes Federation. JDS: Japan Diabetes Society. AACE: American Association of Clinical Endocrinology; ACE: American College of Endocrinology.

Fonte: Adaptado de Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019.

De forma a complementar as informações do texto, deixando o entendimento do controle glicêmico ainda mais didático, optou-se pela elaboração de um breve fluxograma (Figura 3), ligando os alvos glicêmicos de cada exame aos seus respectivos valores estipulados para o diagnóstico do DMT2, as referências utilizadas para construir essa figura foram as diretrizes da ADA de 2021 (ADA, 2021b, 2021c).

Figura 3 - Fluxograma de diagnóstico e alvos glicêmicos no Diabetes Mellitus tipo 2.

DMT2 = Diabetes Mellitus tipo 2. HbA1C = Hemoglobina glicada.

Fonte: Adaptado de *American Diabetes Association*, 2021b, 2021a.

Após explanados os alvos terapêuticos e revisados os critérios diagnósticos, é iniciado a abordagem sobre o tratamento do DMT2 no capítulo intitulado “TERAPIA

MEDICAMENTOSA INICIAL”. O capítulo é iniciado com um texto introdutório, no qual abordou-se a necessidade de atentar para os aspectos individuais do paciente no momento da eleição dos medicamentos antidiabéticos. Para geração deste parágrafo, foram utilizadas quatro referências.

Dada esta pequena introdução, no subcapítulo seguinte intitulado “METFORMINA”, discutiu-se então da primeira medicação a ser introduzida no tratamento do DMT2: a metformina, acrescida das mudanças de estilo de vida, como estipulado pela maioria das sociedades científicas em diabetes (ADA, 2021c; GARBER et al., 2020; SBD, 2019). Nesse ponto, optou-se por sistematizar as características desta medicação em subtópicos, descrevendo objetivamente seu mecanismo de ação, vantagens, desvantagens, efeitos colaterais, contraindicações, dosagem e uso em outras doenças. Posteriormente, essas informações foram resumidas em um quadro de conceitos (Quadro 6), onde também foram inseridas as apresentações comerciais da Metformina e Metformina XR (*Extended Release*). Para elaboração destes elementos foram utilizadas 26 referências publicadas entre os anos 1994 e 2020.

Quadro 6 – Apresentações comerciais, doses e características da metformina.

METFORMINA	
Apresentações comerciais	Metformina: Gifage®/ Diaformin®/ Formet®/ Formyn® etc 500 mg, 850mg, 1g Metformina XR: Glifage XR® 500 mg, 750mg, 850mg, 1g
Vantagens	Baixo custo. Baixo risco de hipoglicemia. Reduz peso, AGL e, possivelmente, RCV. Formulação XR: menos efeitos adversos gastrointestinais
Desvantagens	Principal: intolerância gastrointestinal Efeitos adversos raros: deficiência de vitamina B12, acidose láctica
Doses e ajustes	1. Iniciar com 1000mg/dia (em 2 tomadas) 2. Se não atingir alvo: aumentar para 1500-2550 mg/dia (em 2-3 tomadas). Máx: 2000mg para Metformina XR. Se TFG 30 - < 45: 1000mg/dia
Contraindicações	TFG < 30ml/min/1.73 m ² , hipersensibilidade, acidose metabólica, choque, DPOC, ICC aguda, IAM Cautela: insuficiência hepática e alcoolismo

XR = liberação estendida. AGL = Ácidos graxos livres. RCV = risco cardiovascular. TFG = taxa de filtração glomerular (em mL/min/1,73m²). DPOC = Doença pulmonar obstrutiva crônica. ICC = Insuficiência Cardíaca Congestiva. IAM = Infarto Agudo do Miocárdio.

Fonte: adaptado de *American Diabetes Association*, 2021c. Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019. *Food And Drug Administration*, 2017a.

O capítulo seguinte intitulado “TERAPIA FARMACOLÓGICA DUAL”, dá-se seguimento ao tratamento do paciente com DMT2 que não atingiu o controle glicêmico com

apenas as medidas comentadas no tópico anterior. Para isso foi novamente elaborados um texto explicativo cuja elaboração levou em consideração as diretrizes das sociedades brasileira e americana em diabetes (ADA, 2021c; SBD, 2019).

No subcapítulo seguinte intitulado “SULFONILUREIAS”, são abordadas as características farmacológicas e clínicas da classe de antidiabéticos das sulfonilureias e sua aplicabilidade na terapia medicamentosa do DMT2. Foi utilizado o mesmo modelo de organização que o subcapítulo sobre metformina, com a geração de um texto explicativo dividido em tópicos com auxílio didático de um quadro de conceitos (Quadro 7). Para elaboração deste subcapítulo foram utilizadas 13 referências.

Quadro 7 – Apresentações comerciais, doses e características das sulfonilureias.

APRESENTAÇÕES COMERCIAIS	DOSE INICIAL	AJUSTES
Glipizida (Minidiab® 5mg)	2.5 - 5 mg/dia 30 min antes do café-da-manhã	Aumentos de 5-10mg. Máx: 20mg/dia
Gliclazida MR (Azukon MR®/ Beteglid®/ Diamicron MR®/ Clazi XR®/ 30mg e 60mg)	30 mg/dia	Aumentos de 30mg. Máx: 120 mg/dia Idosos ou TFG < 60: até 40mg/dia
Glimepirida (Amaryl®/ Glimepil®/ Betes®/ Azulix®/ Glycopirida® etc 1mg, 2mg, 3mg, 4mg e 6mg)	1 - 2 mg/dia junto com o café-da-manhã	Aumentos de 1 mg. Máx: 8mg/dia TFG 30-60: até 1mg/dia
Glibenclamida (Daonil ®/ Gliconil®/ Glionil®/ Glicamin®/Glibeneck®/ 5mg)	2.5 - 5 mg/dia antes da maior refeição	Aumentos de 2.5mg. Máx: 20 mg/dia
CARACTERÍSTICAS DAS SULFONILUREIAS		
Vantagens	Eficazes (redução de 1-2% na HbA1C) e baixo custo.	
Desvantagens	Ganho de peso, risco de hipoglicemia, fadiga células beta pancreáticas	
Indicações	Pacientes em situação de vulnerabilidade social	
Contraindicações	Hipersensibilidade, insuficiência hepática grave, TFG < 30, CAD, DMT1, sepse, trauma. Uso com cautela: alergia a sulfonamidas	

TFG = taxa de filtração glomerular (em mL/min/1.73m²). HbA1C = hemoglobina glicada. CAD = Cetoacidose Diabética. DMT1= Diabetes Mellitus Tipo 1. Máx = Dose Máxima.

Fonte: adaptado de *American Diabetes Association*, 2021c. Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019. *Food And Drug Administration*, 2008a, 2013.

Esse mesmo modelo – com um texto explicativo dividido em tópicos sobre as propriedades do medicamento e um quadro de conceitos resumindo suas apresentações, doses, ajustes e características – foi aplicado para explanar sobre as demais classes de antidiabéticos, de modo a uniformizar sua apresentação. Para o subcapítulo “TIAZOLIDINEDIONAS”, foram utilizadas 17 referências (Quadro 8). 29 publicações foram utilizadas para elaborar o

subcapítulo “INIBIDORES DA DPP-4” (Quadro 9). Para elaboração do subcapítulo “INIBIDORES DO SGLT-2” foram utilizadas outras 24 (Quadro 10). Já para o de “ANÁLOGOS DO RECEPTOR DE GLP-1”, foram utilizadas 24 referências, sendo 1 delas também de autoria do grupo de pesquisa (MENTZ et al., 2018) (Quadro 11).

Quadro 8 – Apresentações comerciais, doses e características das tiazolidinedionas.

TIAZOLIDINEDIONAS	
Apresentações comerciais	Pioglitazona: Actos®/ Pioglit®/ Aglilit®/ Piotaz®/ Stanglit® 15mg, 30mg e 45mg
Dosagem	Inicial: 15 mg/dia Se não atingido alvo glicêmico, incrementos de 15mg até dose máxima de 45mg/dia
Desvantagens	Ganho de peso, edema, risco aumentado para fraturas ósseas distais
Indicações	Pacientes com risco alto de hipoglicemia, doença hepática gordurosa não alcoólica, grande resistência insulínica.
Contraindicações	IC classe III e IV do NYHA; hipersensibilidade; DMT1 Uso com cautela: enzimas hepáticas alteradas, risco aumentado de fraturas

DMT1= Diabetes Mellitus Tipo 1. IC = Insuficiência cardíaca. NYHA = New York Heart Association.

Adaptado de: *American Diabetes Association, 2021c. Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019. Food And Drugs Administration, 2011.*

Quadro 9 – Apresentações comerciais, doses e características dos inibidores de dipeptidil peptidase 4.

APRESENTAÇÕES COMERCIAIS	DOSE USUAL	AJUSTES
Sitagliptina (Januvia® Nimegon® 25mg, 50 mg e 100mg)	100 mg/dia	TFG 30-50: 50 mg/dia TFG < 30: 25 mg/dia
Saxagliptina (Onglyza® 2,5mg e 5mg)	2,5 mg/dia	TFG < 50: 2,5 mg/dia (dose recomendada para usuários de inibidores de citocromo P450 3A4/5)
Vildagliptina (Jalra®/ Galvus® 50mg e 100mg)	100 mg/dia (50 mg 2 vezes ao dia)	TFG < 50: 50 mg/dia
Linagliptina (Trayenta®/ Glinape®/ Glunac®/ Linadip® 5mg)	5 mg/dia	Não necessário ajuste pela TFG
Alogliptina (Nesina® 6,25mg, 12,5mg e 25mg)	25 mg/ dia	TFG 30-50: 12,5 mg/dia TFG < 30: 6,25 mg/dia
CARACTERÍSTICAS DOS INIBIDORES DE DPP-4		
Vantagens	Podem ser usados em DRC, efeito neutro sobre peso	
Desvantagens	Alto custo, redução modesta da HbA1C (0,5-0,8%), risco de hospitalização por IC	
Indicações	Pacientes com alto risco de hipoglicemia ou DRC (Linagliptina)	
Contraindicações	DMT1, CAD, hipersensibilidade. Cautela se hepatite. Interromper se pancreatite aguda ou pênfigo bolhoso (alogliptina e saxagliptina).	

TFG = Taxa de filtração glomerular (mL/min/1.73 m²). DPP-4 = Dipeptidil peptidase-4. DRC = doença renal crônica. HbA1C = hemoglobina glicada. IC = insuficiência cardíaca. DMT1 = Diabetes Mellitus tipo 1. CAD = cetoacidose diabética.

Fonte: Adaptado de *American Diabetes Association*, 2021c e Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019. *Food And Drug Administration*, 2008b, 2009a, 2012, 2019a.

Quadro 10 – Apresentações comerciais, doses e características dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose do tipo 2.

APRESENTAÇÕES COMERCIAIS	DOSE USUAL	AJUSTES
Canagliflozina (Invokana® 100mg e 300mg)	100 – 300 mg/dia	TFG 45 – < 60: 100 mg/dia TFG < 45: não iniciar
Dapagliflozina (Forxiga® 5mg e 10mg)	10 mg/dia	TFG < 45: interromper uso ou não iniciar
Empagliflozina (Jardiance® 10 e 25mg)	10-25 mg/dia	TFG < 30: interromper uso TFG < 45 não iniciar
CARACTERÍSTICAS DOS INIBIDORES DE SGLT-2		
Vantagens	Benefício cardiovascular. Redução da PA, do peso e da progressão da DRC/DRD	
Desvantagens	Limitada pela TFG, alto custo. Risco de amputações de MMII (canagliflozina)	
Indicações	DCVA estabelecida ou alto RCV, preferencialmente se IC ou DRC/DRD DRC com TFG ≥ 45	
Contraindicações	Hipersensibilidade TFG < 45 não iniciar, se TFG < 30 descontinuar Uso com cautela: ITUs frequentes, risco de fraturas, histórico de úlcera, CAD ou hipotensão	

TFG = Taxa de filtração glomerular (mL/min/1.73 m²). PA = Pressão arterial. DCVA = doença cardiovascular aterosclerótica. IC = insuficiência cardíaca. DRD = doença renal diabética. DRC = doença renal crônica. RCV = risco cardiovascular. ITU = Infecção do trato urinário.

Fonte: Adaptado de *American Diabetes Association*, 2021c; Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019; *Food And Drug Administration*, 2018, 2020a, 2020b.

Quadro 11 – Apresentações comerciais, doses e características dos agonistas do receptor do peptídeo de semelhante a glucagon 1.

APRESENTAÇÕES COMERCIAIS	DOSE INICIAL	AJUSTES
Exenatida de ação curta (Byetta® 250mcg/mL)	5 mcg 2x/ dia	Se não atingir alvo em 1 mês: 10 mcg 2x/dia
Exenatida liberação estendida (Bydureon®)	2 mg/semana	-
Dulaglutida (Trulicity® 0,75mg/0,5mL e 1,5mg/0,5mL)	0,75 mg/semana	Se não atingir alvo em 4 semanas: 1,5 mg/semana
Lixisenatida (Lyxumia® 0,05mg/ml e 0,1mg/mL)	10mcg/ dia	Após 2 semanas: 20 mcg/dia
Liraglutida (Victoza® 6mg/mL)	0,6 mg/ dia	Após 1 semana: 1,2 – 1,8 mg/dia
Semaglutida (Ozempic® 1,34mg/mL)	0,25 mg/semana	Após 4 semanas: 0,5 - 1 mg/semana
Semaglutida formulação oral* (Rybelsus® 3mg, 7mg, 14mg)	3mg/dia	Após 30 dias: 7 - 14 mg/dia
CARACTERÍSTICAS DOS AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1		
Vantagens	Reduz RCV, peso e apetite. Retardo do esvaziamento gástrico.	
Desvantagens	Alto custo, maioria de uso injetável Efeitos adversos: intolerância gastrointestinal e reações cutâneas no local de aplicação	
Indicações	DCVA estabelecida ou alto RCV ou DRC	
Contraindicações	Gastroparesia (exenatida e dulaglutida, lixisenatida)	

TFG < 30mL/min/1.73m² (exenatida)
 HF de câncer medular de tireoide e/ou NEM 2 (delaglutida, semaglutida)
 Pancreatite aguda
 Insuficiência cardíaca congestiva classe IV (liraglutida, semaglutida)
 Cautela: considerar reduzir dose de insulina ou sulfonilureia se usado em associação

GLP1 = peptídeo semelhante a glucagon 1. DCVA = doença cardiovascular aterosclerótica. DRC = doença renal crônica. RCV = risco cardiovascular. TFG = Taxa de filtração glomerular (mL/min/1.73 m²). HF = História familiar. NEM = neoplasia endócrina múltipla. * Não disponível no Brasil.

Fonte: Adaptado de *American Diabetes Association*, 2021c; Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019; *Food And Drug Administration*, 2009b, 2016, 2017, 2019b, 2020c.

O capítulo seguinte traz um breve texto explicativo sobre os pacientes em terapia tripla ou quadrupla, com as medicações discutidas acima, sem atingir o controle glicêmico, onde explanamos a necessidade de iniciar a insulinoterapia. Aqui foram utilizadas 3 referências, sendo uma delas uma metanálise de autoria do grupo de pesquisa.

Neste ponto também se discute uma situação em particular na abordagem do DMT2, quando pacientes não conseguem atingir o alvo proposto de HbA1C apesar glicemia de jejum normal, nesses casos a literatura recomenda 4 tipos de medicação que agem mais intensamente na glicemia pós-prandial a serem adicionadas ao tratamento, são elas os inibidores de DPP-4, análogos do receptor de GLP-1 acarbose e glinidas. Em seguida, foram incluídos dois breves parágrafos e dois quadros (Quadros 12 e 13) conceituais sobre características dessas duas últimas classes de medicamentos. Para elaboração desses elementos foram utilizadas 11 referências.

Quadro 12 – Apresentações comerciais, doses e características dos inibidores da alfa-glicosidase

Inibidores da alfa glicosidase	
Apresentações comerciais	Acarbose: Glucobay®/ Aglucose®
Dosagem	Inicial: 50 mg 3x ao dia Até: 100 mg 3x ao dia Ocasionalmente poderá ser necessário aumentar a dose para 200 mg 3x ao dia
Desvantagens	Dor abdominal, diarreia, flatulência
Vantagens	Baixo risco de hipoglicemia, reduz hiperglicemia pós-prandial, possível benefício CV
Contraindicações	Hipersensibilidade, TFG < 25, doenças intestinais crônicas, CAD

CV = Crdiovascular. TFG = taxa de filtração glomerular (em mL/min/1.73m²). CAD = Cetoacidose diabética. Adaptado de: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019b.

Quadro 13 – Apresentações comerciais, doses e características das glinidas

APRESENTAÇÕES COMERCIAIS		DOSE INICIAL	AJUSTES
Repaglinida (Posprand® 0,5mg, 1mg, 2mg)		0,5 mg Antes das 3 refeições principais	Máx: 16mg /dia
Nateglinida (Starlix® 120mg)		60 - 120 mg Antes das 3 refeições principais	Máx: 360 mg/dia
CARACTERÍSTICAS DAS GLINIDAS			
Vantagens	Eficazes em reduzir glicemia pós-prandial e baixo custo.		
Desvantagens	Ganho de peso, risco de hipoglicemia, fadiga células beta pancreáticas		
Indicações	Pacientes com hiperglicemia pós-prandial persistente		
Contraindicações	Hipersensibilidade, uso concomitante de gemfibrozil (repaglinida)		

TFG = taxa de filtração glomerular (em mL/min/1.73m²). Máx = Dose Máxima.

Fonte: adaptado de Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019b. (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2017d, 2017e).

Em seguida, apresentamos os 4 fluxogramas do tratamento envolvendo as medicações antidiabéticas discutidas até o momento. Nesse ponto, incluímos um parágrafo ressaltando a importância de se questionar a presença de sintomas sugestivos de hipoglicemia antes e durante a aplicação desses fluxogramas e a necessidade de se orientar o paciente sobre esses eventos (ADA, 2021b). Aqui foi utilizada 1 referência.

No próximo capítulo, intitulado “INSULINOTERPIA”, novamente foi feito uso de um texto explicativo esquematizado elucidando as indicações, vantagens e desvantagens da insulinoterapia, bem como sobre os tipos de insulina e como prosseguir com os esquemas terapêuticos, partindo dos mais simples aos mais complexos, definindo as doses com suas respectivas titulações e ajustes pela glicemia. Além disso, foi incluído um quadro resumindo as características farmacológicas de cada tipo de insulina (Quadro 14). Para elaboração deste tópico foram utilizadas 20 referências, sendo 2 de coprodução do grupo de pesquisa da UFPA (BOWERING et al., 2012; GOMES et al., 2017).

Quadro 14 – Apresentações comerciais e tempos de ação das insulinas humanas, análogos de insulina e insulinas pré-misturadas.

TIPO	APRESENTAÇÕES COMERCIAIS	INÍCIO DE AÇÃO	PICO DE AÇÃO	DURAÇÃO DO EFEITO TERAPÊUTICO
INSULINAS HUMANAS				
Insulina de ação rápida	Insulina regular: Humulin R®, Wosulin R®, Novolin R® etc	0,5 - 1h	2 - 3h	5 - 8h
	Insulina NPH: Humulin N®, Wosulin N®, Novolin N®,	2 - 4h	4 - 10h	10 - 18h

Insulina de ação intermediária	Insulina Humana Recombinante NPH® etc			
	Insulina humana em suspensão de zinco: Humulin L®	2 - 4h	4 - 10h	10 - 18h
ANÁLOGOS DE INSULINA				
Análogos de ação ultrarrápida	Asparte: Novorapid®			
	Lispro: Humalog®	5 - 15min	0,5 - 2h	3 - 5h
	Glulisina: Apidra®			
	Faster-aspart: Fiasp®	0 - 10 min	0,35 - 2h	3 - 5h
Análogos de ação longa	Inalável tecnosfera: Afrezza®	12min	35 - 55min	1,5 - 4,5h
	Glargina: Lantus®, Basalgar®	2 - 4h	Mínimo	20 - 24h
Análogos de ação ultralonga	Determir: Levemir®	1 - 3h	6 - 8h	12 - 20h
	Glargina U 300: Toujeo®	6h	Ausente	36h
	Degludeca: Tresiba®	2h		42h
INSULINAS PRÉ-MISTURADAS				
70% NPH/ 30% regular	Humulin® 70/30, Wosulin 70/30®	0,5- 1h	3-12h (duplo)	10 - 16h
75% NPL/ 25% lispro	Humalog® Mix 25	5 - 15min	1 - 4h (duplo)	10 - 16h
50% NPL/ 50% lispro	Humalog® Mix 50	5 - 15min	1 - 4h (duplo)	10 - 16h
70% NPA/ 30% asparte	NovoMix® 70/30	5 - 15min	1 - 4h (duplo)	10 - 16h

NPH = protamina neutra hagedorn; NPL = protamina neutra lispro; NPA = protamina neutra asparte.
Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2020.

Em seguida, foi elaborado um quadro com as medicações antidiabéticas discutidas no protocolo e suas respectivas apresentações comerciais com os valores médios correspondentes ao tratamento mensal (Quadro 15).

Quadro 15 – Apresentações e preços médios mensais das medicações utilizadas no tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2.

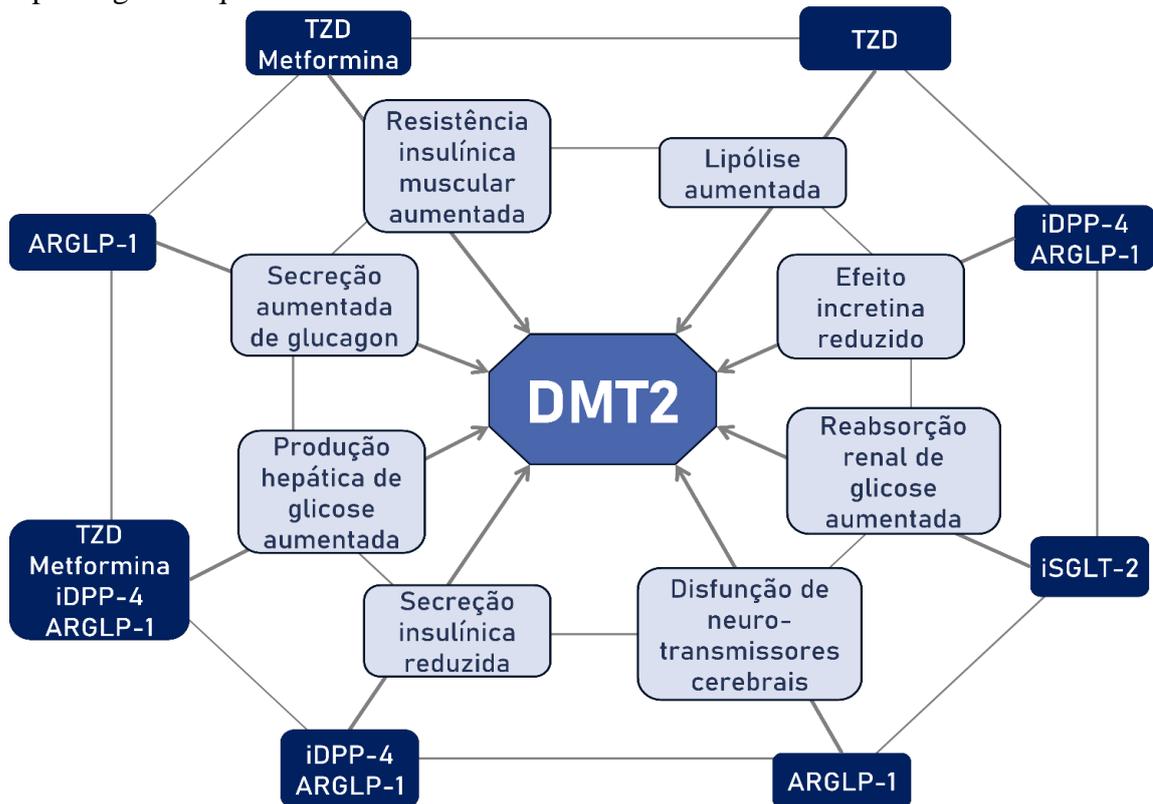
MEDICAMENTOS	APRESENTAÇÕES	CUSTO MÉDIO MENSAL
BIGUANIDAS		
Metformina	Genérico/ Gifage®/ Diaformin®/ Formet®/ Formyn®/ Glicomet® 500 mg, 850mg, 1g	R\$ 9,45
Metformina XR	Glifage XR® 500 mg, 850mg, 1g	R\$ 20,47
SULFONILUREIAS		
Glipizida	Minidiab® 5mg	R\$ 52,05
Gliclazida MR	Genérico / Azukon MR®/ Beteglid®/ Diamicon MR®/ Clazi XR®/Dagli®/ Dicazid MR® 30mg e 60mg	R\$ 32,51
Glimepirida	Genérico/ Amaryl®/ Glimepil®/ Betes®/ Azulix®/ Glycopirida®/ Diabemed®/ Glimeran®/ Amaglyn®/ Glipryd®/ Glymryl® 1mg, 2mg, 3mg, 4mg e 6mg	R\$ 33,50
Glibenclamida	Genérico/ Daonil ®/ Gliconil®/ Glionil®/ Glicamin®/Glibeneck® 5mg	R\$ 10,62

THIAZOLIDINEDIONAS		
Pioglitazona	Genérico/ Actos®/ Pioglit®/ Aglitil®/ Piotaz®/ Stanglit® 15mg, 30mg e 45mg	R\$ 69,33
INIBIDORES DE DPP-4		
Sitagliptina	Januvia® Nimegon® 25mg, 50 mg e 100mg	R\$ 108,91
Saxagliptina	Onglyza® 2,5mg e 5mg	R\$ 100,24
Vidagliptina*	Jalra®/ Galvus® 50mg e 100mg	R\$ 101,7
Linagliptina	Trayenta®/ Glinape®/ Glunac®/ Linadip® 5mg	R\$ 224,99
Alogliptina	Nesina® 6,25mg, 12,5mg e 25mg	R\$ 78,21
INIBIDORES DE SGLT-2		
Canagliflozina	Invokana® 100mg e 300mg	R\$ 211,90
Dapagliflozina	Forxiga® 5mg e 10mg	R\$ 188,76
Empagliflozina	Jardiance® 10 e 25mg	R\$ 261,15
AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1		
Exenatida (solução injetável)	Byetta® 250mcg/mL	R\$ 538,06
Dulaglutida (solução injetável)	Trulicity® 0,75mg/mL e 1,5mg/mL	R\$ 294,83
Lixisenatida (solução injetável)	Lyxumia® 0,05mg/ml e 0,1mg/mL	R\$ 503,09
Liraglutida (solução injetável)	Victoza® 6mg/mL	R\$ 500,49
Semaglutida (solução injetável)	Ozempic® 1,34mg/mL	R\$ 751,83
Semaglutida (formulação oral)	Rybelsus® 3mg, 7mg, 14mg	Não disponível

Fonte: pesquisa de campo, consulta em farmácias da capital paraense.

O capítulo “TRATAMENTO SEGUNDO FISIOPATOGÊNESE” traz outra abordagem sobre o tratamento, proposta por DeFronzo et al (2009), e, diferentemente do proposto pelas diretrizes das sociedades em diabetes, este autor propõe que o tratamento com múltiplas medicações seja implementado desde o início, independente de níveis glicêmicos, agindo assim nos diferentes mecanismos fisiopatogênicos do DMT2 (DEFRONZO, 2009). Optou-se por inserir essa abordagem de modo a facilitar o entendimento de como cada medicação atua na obtenção do controle glicêmico, mesmo sabendo que sua aplicação fica limitada no contexto da rede de saúde pública brasileira, devido a empecilhos socioeconômicos em adquirir medicações mais caras. Aqui foi elaborado um pequeno texto dividido em tópicos e uma figura (Figura 4) contendo a representação do Octeto Ominoso com os mecanismos fisiopatogênicos e respectivas medicações modificadoras (DEFRONZO; ELDOR; BDUL-GHANI, 2013). Nesta seção foram utilizadas 4 referências.

Figura 4 - O octeto ominoso do diabetes mellitus tipo 2 mostrando seus principais mecanismos fisiopatológicos e quais classes de antidiabéticos os abordam.



DMT2 = Diabetes Mellitus tipo 2. ARGLP-1 = Agonistas do receptor de peptídeo semelhante a glucagon 1. iSGLT-2 = inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2. iDPP-4 = inibidores da dipeptidil peptidase 4. TZD = tiazolidinedionas.

Fonte: DeFronzo et al. 2013

O capítulo “PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DO DMT2” traz um quadro com o que há de mais recente na literatura acerca do tratamento do DMT2 (Quadro 16). Nele são apresentadas tanto possíveis medicações e terapias adjuvantes do tratamento, como formas mais novas de administração de insulina, que oferecem maior comodidade de administração e acurácia da dosagem. Infelizmente, muitas dessas tecnologias ou ainda estão em fase de estudos ou possuem um custo altíssimo no Brasil, dificultando seu acesso a nível de SUS. Para elaboração deste quadro foram utilizadas 22 referências.

Quadro 16 - Perspectivas no tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2.

MICROBIOTA INTESTINAL	
Mecanismo	Através de múltiplos mecanismos moleculares, a microbiota intestinal modula a resposta inflamatória, interage com os constituintes da dieta, afeta a permeabilidade intestinal, o metabolismo de nutrientes, a sensibilidade à insulina e a homeostase energética geral no hospedeiro. A disbiose dessa microbiota pode cursar com redução da produção de GLP-1, aumento da resistência à insulina e à lipólise, contribuindo assim para a patogênese do DMT2 (AW; FUKUDA, 2018). Isso sugere que abordagens para

	<p>restaurar uma relação hospedeiro-microbiota saudável possam constituir uma nova estratégia de tratamento do DMT2 (ADESHIRLARIJANEY; GEWIRTZ, 2020).</p> <p>Recentemente, observou-se que a metformina gera modificações na composição da microbiota intestinal, apontando para a possibilidade de que o microbioma intestinal possa influenciar na eficácia e tolerância a certos medicamentos, sendo um preditor de falha ou de sucesso terapêutico (ELBERE et al., 2020).</p>
Possível tratamento	<p>Probióticos</p> <p>Um estudo experimental em camundongos com DMT2 submetidos a transplante de microbiota fecal mostrou que essa abordagem gerou melhora de parâmetros como resistência à insulina, apoptose de células beta pancreáticas, além de redução da resposta inflamatória (WANG et al., 2020). Uma metanálise envolvendo 32 ensaios clínicos randomizados, revelou que o uso probióticos em pacientes com DMT2 gerou melhora no perfil lipídico, parâmetros glicêmicos, marcadores inflamatórios e pressão arterial, sugerindo que os probióticos possam ser uma abordagem terapêutica complementar nesses pacientes (KOCSIS et al., 2020). Probióticos agem na modulação da microbiota intestinal, interferindo assim no metabolismo do hospedeiro e melhorando sua sensibilidade à insulina. Podem ser úteis não apenas no tratamento, mas também na prevenção do DMT2 (RAD et al., 2016).</p>
PERSPECTIVAS EM INSULINA	
Desafios	<p>Entre os maiores inconvenientes do uso de insulina estão o fato de sua via de administração, na maioria dos casos, ainda ser injetável, bem como a complexidade dos regimes e o estigma social associado ao seu uso, sendo grandes responsáveis pela má aderência dos pacientes à insulino terapia (KESAVADEV et al., 2020). Atualmente, a apresentação inalável já está disponível no mercado brasileiro, porém seu alto custo é um obstáculo ao seu uso (BLACK et al., 2007).</p>
Jet de insulina	<p>Jet de insulina é um spray que dispensa a medicação por via subcutânea com auxílio de ar altamente pressurizado. Como não são injetáveis, poderão ser uma alternativa para pacientes com fobia de agulhas. Atualmente, sua eficácia, perfil farmacodinâmico e de segurança ainda estão sendo avaliados (GUO et al., 2017; HU et al., 2016).</p>
Sistemas de insulina responsivos à glicose	<p>Uma nova forma de administração insulínica são os sistemas de insulina responsivos à glicose ou “insulinas inteligentes”. O princípio básico desses sistemas é a liberação de insulina ou de seus análogos por um dispositivo externo conectado ao paciente, baseada em medições em tempo real da glicemia plasmática por um sensor que sofre modificações de pH em resposta a variações na glicemia. Idealmente esses sistemas devem funcionar com pouca ou nenhuma intervenção pelo paciente ou profissional de saúde (REGE; PHILLIPS; WEISS, 2017). Muitos autores destacam que esse será o futuro da insulino terapia em pacientes diabéticos (CERNEA; RAZ, 2020).</p>
Insulina oral	<p>Uma das maiores perspectivas é a tão sonhada apresentação oral de insulina, utilizando a via de absorção entérica. As maiores dificuldades para que essa via se torne uma realidade são o fato de a insulina ser uma molécula pesada e hidrofílica, passível de degradação no trato gastrointestinal, dificultando a mesma de alcançar biodisponibilidade suficiente para um desempenho clínico eficaz, seguro e com baixa variabilidade. Sendo assim, a estratégia para contornar esse mecanismo seria por meio de engenharia molecular, ao integrar a molécula de insulina a inibidores de protease e/ou potenciadores de absorção. Atualmente, três medicamentos estão em desenvolvimento com evidências redução de parâmetros glicêmicos em pacientes com DMT1 ou DMT2: GIPET 1, ORMD-0801 e CapsulinIR, todos estão em fase 2 de ensaios clínicos randomizados (CERNEA; RAZ, 2020; CHELLAPPAN et al., 2017; HUBÁLEK et al., 2020).</p>

NANOTECNOLOGIA	
Pâncreas artificial	O PA ou sistema de "circuito fechado" objetiva, através da automação, proporcionar uma secreção de insulina o mais próximo possível da fisiológica com o mínimo de intervenção humana. Seu emprego é mais comum no DMT1, no entanto há evidências de benefícios quando empregado em pacientes com DMT2 (TALEB et al., 2019). Geralmente, o PA vincula três dispositivos: um sensor que monitora a glicemia plasmática e envia esses dados para um software, um algoritmo de controle para analisar os dados e calcular a dose de insulina necessária e uma bomba de infusão para administrar insulina de acordo com o algoritmo (SCHLIESS et al., 2019).
ADIPSINA PLASMÁTICA	
Mecanismo	A adipina é secretada pelo tecido adiposo e está envolvida na manutenção da sua homeostase e no aumento da secreção de insulina em resposta à glicose. De acordo com diferentes estudos experimentais e clínicos, as concentrações plasmáticas de adipina são baixas em pacientes com DMT2. Tal constatação justifica seu uso como biomarcador em combinação com outras modalidades diagnósticas para o DMT2 (TAFERE et al., 2020).
Possível tratamento	A adipina pode ter algum papel na redução da glicemia, preservação e sobrevivência das células beta pancreáticas, mantendo sua identidade transcricional. Um estudo experimental mostrou que a reposição crônica dessa substância em camundongos diabéticos reduziu parâmetros glicêmicos e aumentou os níveis de insulina e preservou células beta ao bloquear a apoptose (GÓMEZ-BANOY et al., 2019).
CÉLULAS TRONCO	
Mecanismo	Células tronco são definidas como células precursoras com capacidade de se autorrenovar e de se diferenciar em diversas células maduras, podem ser de origem embrionária ou adultas (CHAGASTELLES; NARDI, 2011).
Possível tratamento	A perspectiva do uso de células tronco no tratamento do DM estaria na sua capacidade de se diferenciar em células produtoras de insulina, renovando assim a função beta pancreática naturalmente reduzida nestes pacientes (CHO et al., 2018). Uma metanálise envolvendo 21 ensaios clínicos randomizados, mostrou que o transplante de células tronco mesenquimais e de células mononucleares da medula óssea provocaram redução significativa na HbA1c, nos níveis de peptídeo C e da necessidade de insulina (ZHANG et al., 2020).

GLP-1 = Peptídeo semelhante a glucagon 1. DMT2 = Diabetes Mellitus Tipo 2. DMT1 = Diabetes Mellitus Tipo 1. PA = Pâncreas artificial

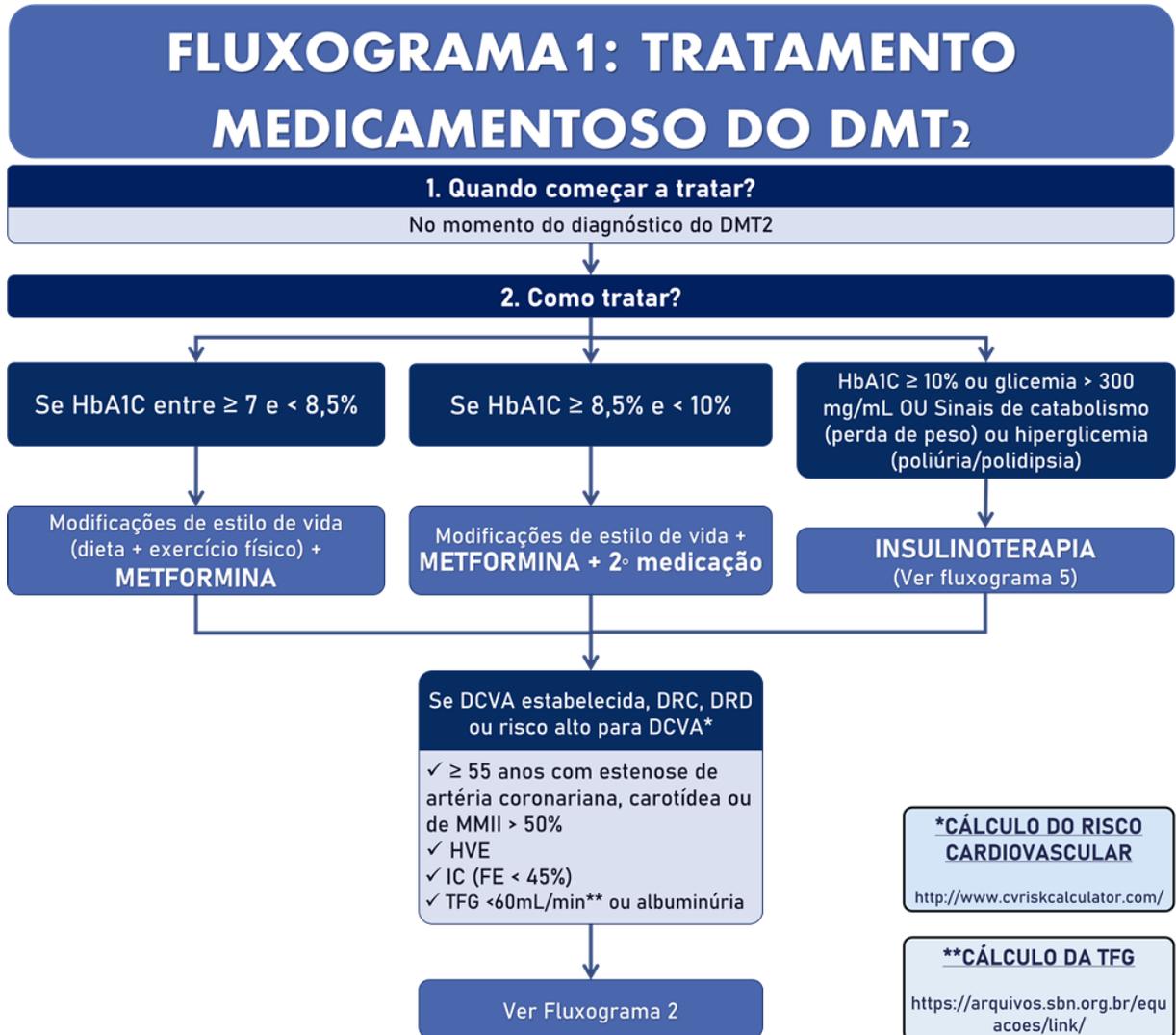
Fonte: referenciadas na tabela.

Ao final, temos os 5 fluxogramas de tratamento medicamentoso do DMT2. Optou-se por uma interface de cores azuis com balões de conteúdo conectados por setas, ordenando-os de modo sequencial como um passo a passo de condutas.

O “Fluxograma 1” (Figura 5) mostra a etapa inicial do tratamento do DMT2, baseado nos níveis de HbA1C no momento do diagnóstico e na presença ou não de DCVA, DRC ou risco aumentado para DCV, de forma a facilitar o atendimento, foram incluídos os links de duas calculadoras clínicas para estimação do RCV e da TFG. Para elaboração desse fluxograma foram utilizados dados da SBD e da ADA (ADA, 2021c; SBD, 2019), bem como a expertise

clínica dos organizadores, propondo um passo-a-passo de fácil entendimento acessível tanto a médicos especialistas quanto generalistas.

Figura 5 - Fluxograma 1: Tratamento medicamentoso do Diabetes Mellitus tipo 2 baseado nos níveis glicêmicos.



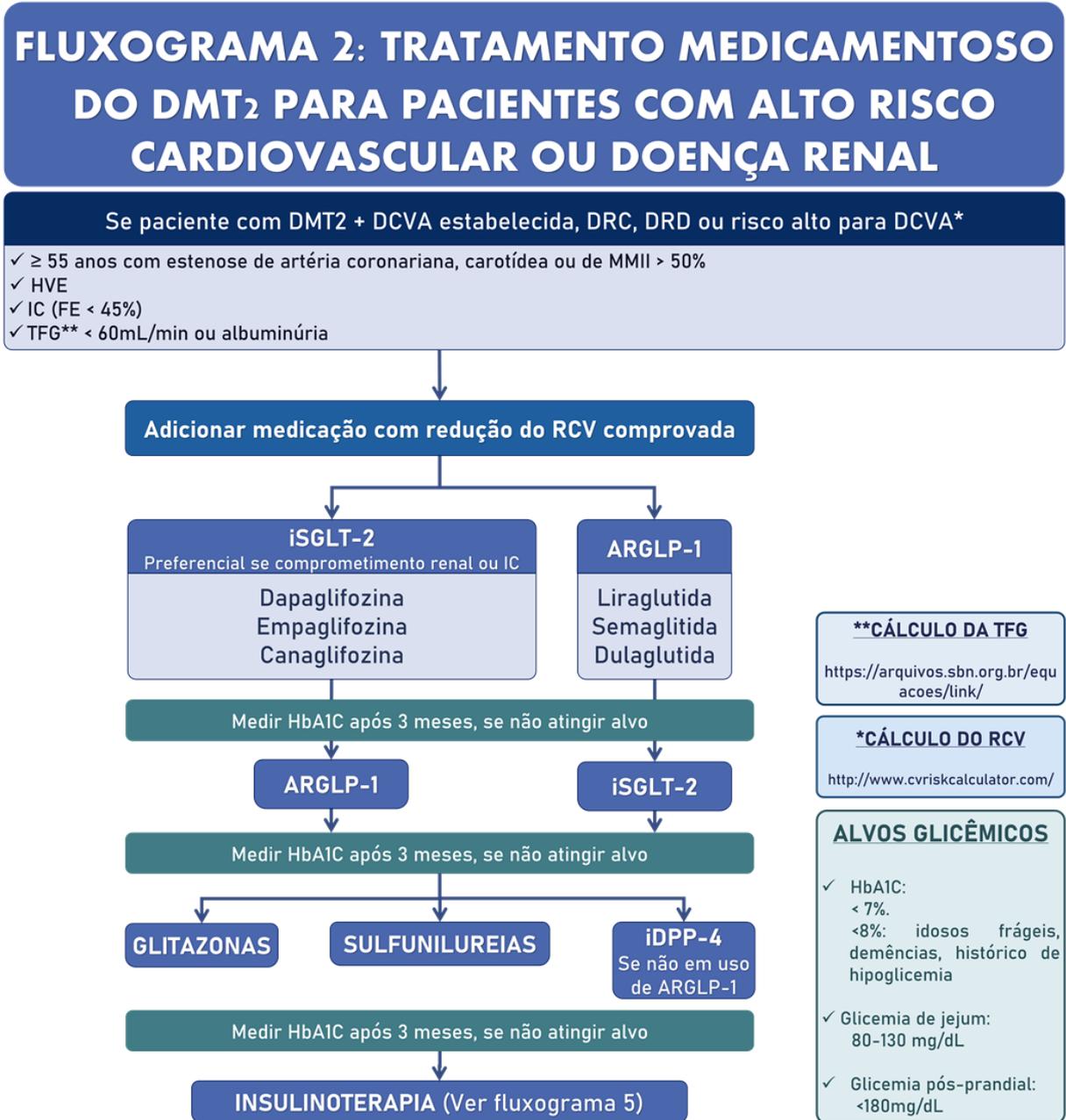
DMT₂ = diabetes mellitus tipo 2. DCVA = Doença cardiovascular aterosclerótica. DRC = Doença Renal Crônica. DRD = Doença Renal Diabética. IC = Insuficiência Cardíaca. FE = Fração de ejeção. HVE = Hipertrofia de Ventrículo Esquerdo. TFG = Taxa de Filtração Glomerular. HbA1C = Hemoglobina glicada.

Fonte: adaptado de *American Diabetes Association*, 2021c; Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019. *ACC/AHA, 2013. **PEREIRA, 2008.

O fluxograma 2 (Figura 6) funciona como uma continuação do fluxograma 1, nele é proposto o manejo do paciente com DMT₂ de alto RCV. Esses pacientes devem iniciar o tratamento com uma medicação que promova redução comprovada do RCV (iSGLT-2 ou ARGLP-1) associada à metformina e às modificações de estilo de vida. Como primeira opção foi proposta a dapagliflozina, visto que a distribuição gratuita desta é prevista pelo Ministério

da Saúde para pacientes idosos com DCV estabelecida (BRASIL, 2020c). Após isso, dá-se seguimento ao tratamento baseado no controle glicêmico segundo a HbA1C. Nesse fluxograma, além das calculadoras, é disponibilizado um pequeno quadro com os alvos glicêmicos para HbA1C, glicemia de jejum e glicemia pós-prandial para facilitar o entendimento pelo médico assistente. Para a elaboração desse fluxograma, foram utilizados como embasamento teórico tanto as diretrizes da ADA e da SBD, como a experiência clínica dos elaboradores (ADA, 2021c; SBD, 2019).

Figura 6 - Fluxograma 2: Tratamento medicamentoso do Diabetes Mellitus tipo 2 para pacientes com alto risco cardiovascular, doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida ou doença renal crônica.



DMT₂ = diabetes mellitus tipo 2. DCVA = Doença cardiovascular aterosclerótica. DRC = Doença Renal Crônica. DRD= Doença Renal Diabética. MMII = Membros inferiores. HVE = Hipertrofia de Ventrículo Esquerdo. IC = Insuficiência Cardíaca. FE = Fração de ejeção. TFG = Taxa de Filtração Glomerular. RCV = Risco Cardiovascular. ARGLP-1: Agonista do receptor do glicopeptídeo semelhante a glucagon. iSGLT-2 = Inibidores do cotransportador de glicose sódio tipo 2. HbA1C = Hemoglobina glicada. iDPP-4 = Inibidores da dipeptidil peptidase 4.

Fonte: adaptado de *American Diabetes Association*, 2021c; Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019. *ACC/AHA, 2013. **PEREIRA, 2008.

O fluxograma 3 (Figura 7) se propõe a definir o manejo do paciente DMT₂ em situação de vulnerabilidade social, em que o custo do medicamento é o fator mais relevante para a

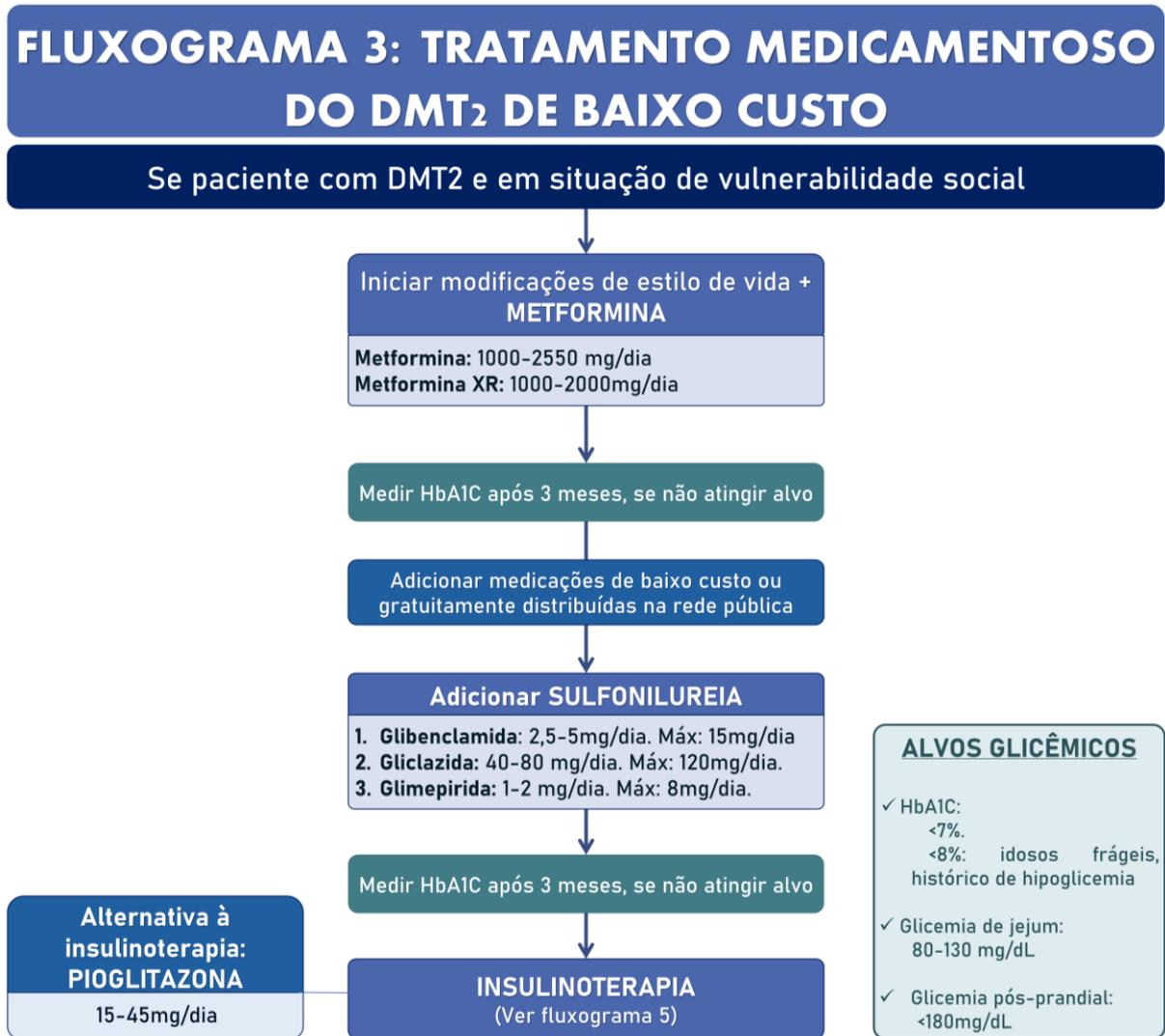
escolha do tratamento. Após iniciar o manejo com metformina e mudança no estilo de vida, a segunda medicação a ser associada deve ser de baixo custo ou distribuída gratuitamente, por isso citamos as sulfonilureias como primeira opção.

A glibenclamida e a gliclazida possuem distribuição gratuita pelo SUS, no entanto o próprio relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) salienta que não é possível garantir a produção e distribuição da gliclazida em volume necessário para atender todos os pacientes com DMT2, logo sua distribuição deveria ser reservada para aqueles com maior risco de desenvolver eventos hipoglicêmicos (BRASIL, 2020d), portanto foi proposta a glibenclamida como primeira opção, pois se encontra disponível em grande quantidade e sem custos nos postos de saúde. Como terceira opção colocou-se a glimepirida, visto que seu custo também é baixo.

Após 3 meses de uso dessa associação, mede-se a HbA1c e, caso o alvo glicêmico não seja atingido, o padrão é que se opte por insulinoterapia, preferencialmente com insulinas humanas, a qual será destrinchada no Fluxograma 5 (Figura 9). Como alternativa à insulinoterapia, foi proposta a pioglitazona, que possui um custo mediano no Brasil, no entanto não possui distribuição gratuita pelo SUS.

Também foi incluso um pequeno quadro com os alvos glicêmico para fins didáticos. Para a elaboração desse fluxograma, foram utilizadas tanto as diretrizes da ADA e da SBD, como a experiência clínica dos elaboradores como embasamento teórico (ADA, 2021c; SBD, 2019).

Figura 7 – Fluxograma 3: Tratamento medicamentoso do Diabetes Mellitus tipo 2 com medicações de baixo custo para pacientes em situação de vulnerabilidade social.



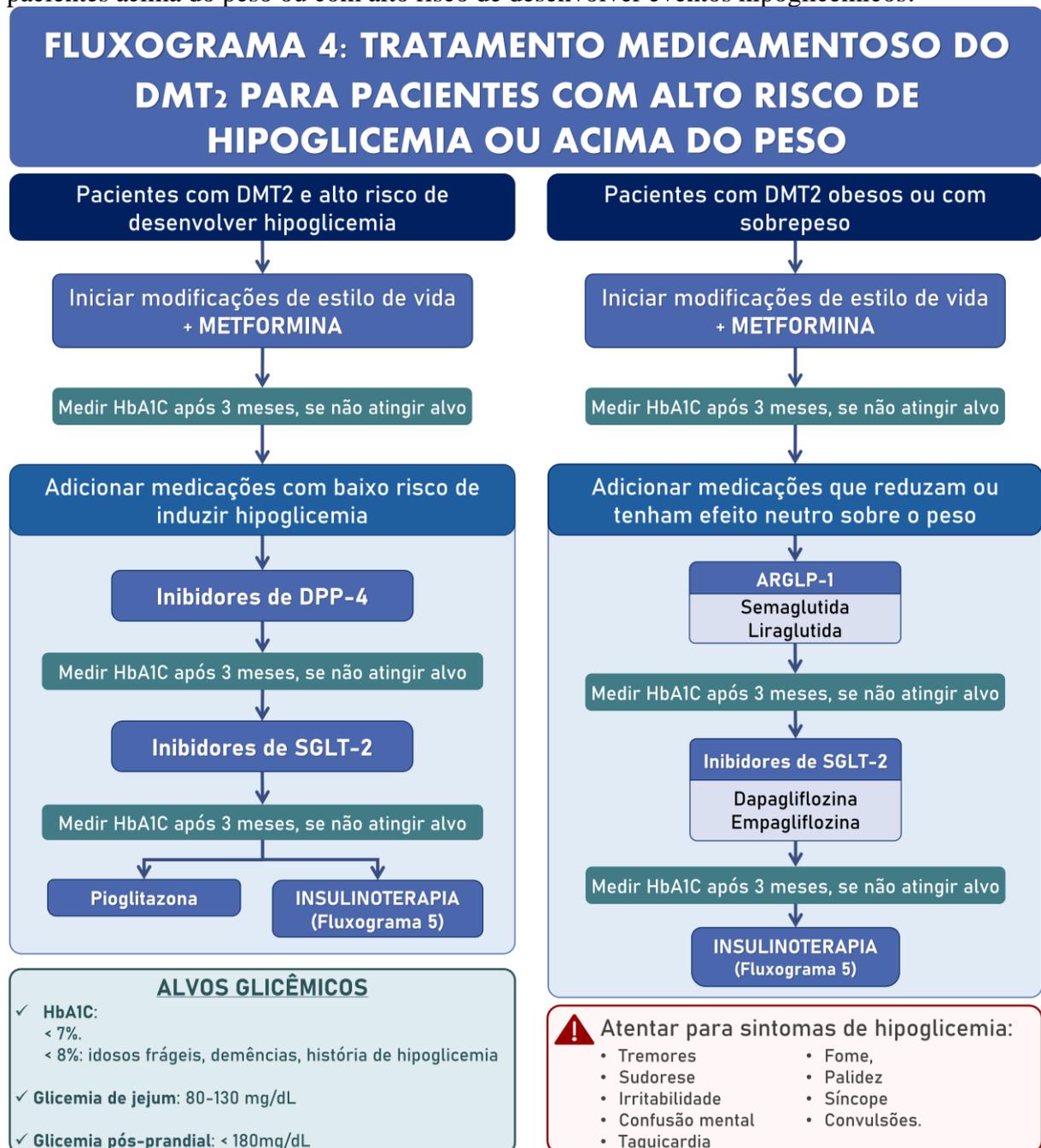
DMT₂ = diabetes mellitus tipo 2. XR = Extended Release. HbA1C = Hemoglobina glicada. Máx = Dose máxima. Fonte: adaptado de *American Diabetes Association*, 2021c; Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019.

Adicionalmente, o fluxograma 4 (Figura 8) aborda as classes de medicamentos preferenciais para pacientes com DMT₂ obesos ou com sobrepeso ou com risco aumentado de desenvolver eventos hipoglicêmicos. Aqui é proposta a introdução de análogos do receptor de GLP-1, que promovem redução do peso e inibição do apetite, para diabéticos tipo 2 acima do peso que não atingiram o controle glicêmico com uso de metformina e modificações de estilo de vida. Caso ainda assim o controle glicêmico não atinja a meta glicêmica, sugere-se a introdução de inibidores do SGLT-2 e posteriormente da insulino-terapia.

Para os pacientes idosos frágeis, demenciados, com comorbidades que reduzam a expectativa de vida ou que já tiveram episódios anteriores de hipoglicemia propõe-se a introdução de medicações que não predisponham à hipoglicemia caso o controle glicêmico não

seja atingido com metformina e modificações de estilo de vida são elas inibidores de DPP-4, inibidores de SGLT-2, tiazolidinedionas e, por último, insulinoaterapia. Esse fluxograma deve ser considerado caso os pacientes não estejam em situação de vulnerabilidade social nem apresentem alto RCV. Para sua elaboração foram utilizadas as recomendações da ADA e da SBP (ADA, 2021c; SBD, 2019).

Figura 8 – Fluxograma 4: Tratamento medicamentoso do Diabetes Mellitus tipo 2 para pacientes acima do peso ou com alto risco de desenvolver eventos hipoglicêmicos.



DMT2 = diabetes mellitus tipo 2. HbA1C = Hemoglobina glicada. iDPP-4 = inibidores da dipeptidil peptidase 4. ARGLP-1= agonista do receptor de peptídeo semelhante a glucagon 1. iSGLT-2 = inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2. TZD = Tiazolidinedionas. SULF = Sulfonilureia.

Fonte: adaptado de *American Diabetes Association*, 2021c; Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019.

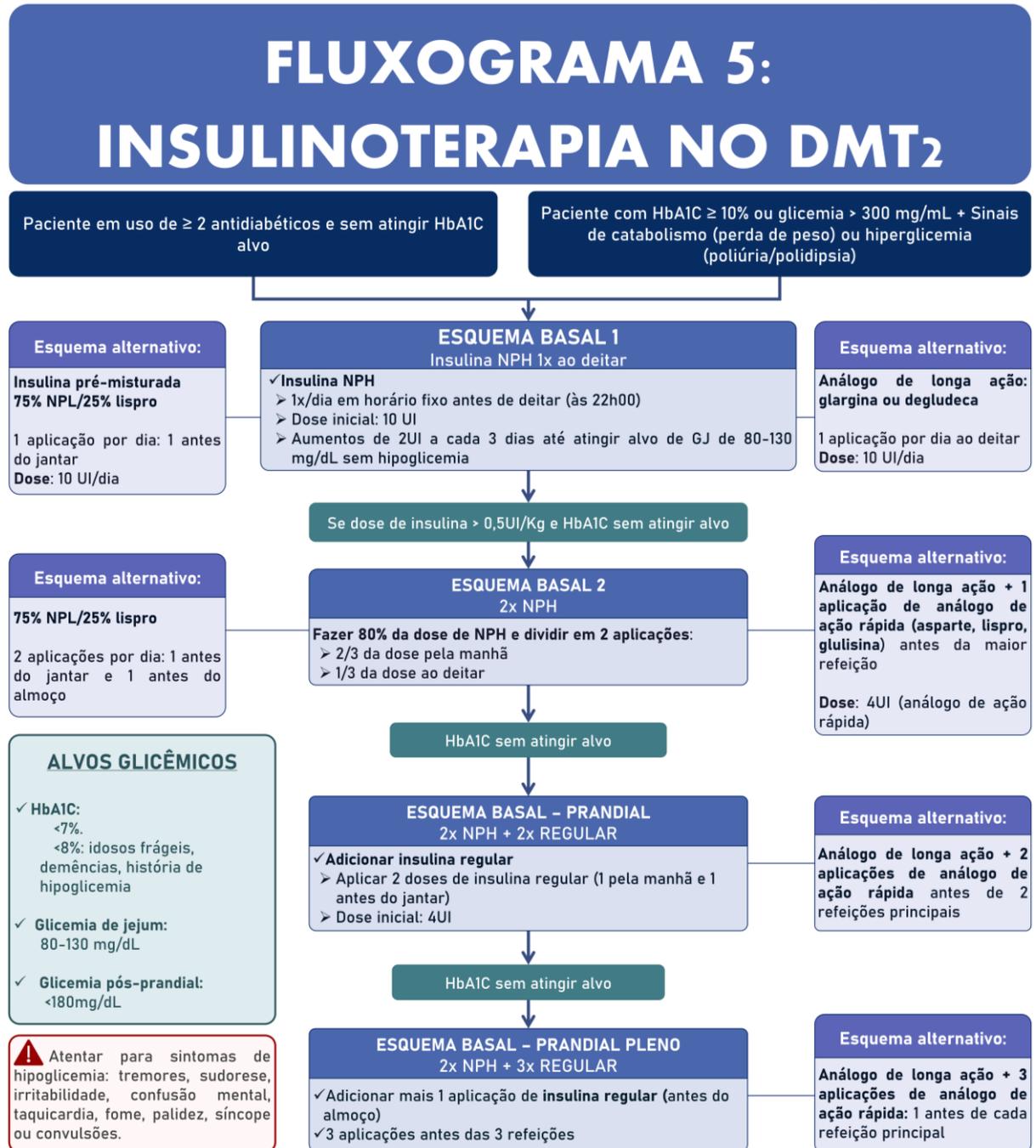
Por fim, o fluxograma 5 (Figura 9) propõe 3 esquemas de insulinoterapia em pacientes com DMT2, todos os esquemas iniciam de forma simples e, caso o controle glicêmico não seja atingido, tornam-se mais complexos com maior quantidade de aplicações. Sendo assim, partimos de duas situações para iniciar o uso de insulina: pacientes com sintomas francos de hipoinsulinemia (poliúria, polifagia, polidipsia e perda de peso) ou aqueles que, mesmo em terapia com múltiplas medicações antidiabéticas, não atingiram o controle glicêmico.

Neste ponto, são propostos 3 diferentes esquemas de insulinoterapia, sendo o central focado em pacientes para os quais o custo é um grande problema, incluindo apenas insulinas humanas (NPH e regular), as quais possuem baixo custo e são distribuídas gratuitamente pelo SUS. À esquerda tem-se um esquema alternativo com a insulina misturada 75%NPL/25%Lispro, o qual construímos com base no estudo PARADIGM (BOWERING et al., 2012), também de autoria do grupo de pesquisa em endocrinologia e diabetes da UFPA. À direita, tem-se o esquema alternativo com os análogos de insulina de ação longa, ultralonga ou ultrarrápida, que também possuem alto custo. Também incluímos aqui um pequeno quadro com os alvos glicêmicos.

O esquema central inicia com uma dose de insulina NPH ao se deitar, caso o paciente não atinja o controle glicêmico após 3 meses, sugere-se a adição de uma segunda dose de NPH pela manhã. Se ainda assim a HbA1C não atingir o alvo, sugere-se a introdução de 2 aplicações de insulina regular a serem administradas junto com a NPH da manhã e, antes do jantar, junto com a dose noturna da NPH, optou-se por já introduzir 2 aplicações de insulina regular de forma a garantir maior controle glicêmico com menor quantidade de injeções. Caso o controle não seja atingido, propõe-se a introdução do esquema basal-prandial pleno, com aplicações de insulina prandial em todas as refeições.

Para elaboração desse fluxograma, foram utilizadas as diretrizes da SBD e da ADA, bem como a experiência clínica dos autores (ADA, 2021c; SBD, 2019).

Figura 9 – Fluxograma 5: Insulinoterapia no tratamento do diabetes mellitus tipo 2.



DMT₂ = diabetes mellitus tipo 2. HbA1C = Hemoglobina glicada. UI = unidades. NPH = Protamina Neutra Hagedorn. NPL = Protamina Neutra Lispro.

Fonte: Adaptado de *American Diabetes Association*, 2021c; Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019.

5. APLICABILIDADE CLÍNICA

A prevalência do DMT2 vem crescendo anualmente em todo o mundo com consequente aumento na incidência das complicações microvasculares (como retinopatia, neuropatia e nefropatia diabéticas) e macrovasculares (doença arterial periférica, doença arterial coronariana, doença cerebrovascular) associadas ao DMT2, principalmente em países em desenvolvimento como o Brasil. Tais complicações geram um grande impacto tanto na qualidade de vida dos pacientes acometidos, como no sistema de saúde pública que terá de arcar com os custos de um paciente que, provavelmente, precisará de procedimentos de alta complexidade e/ou de reabilitação física.

É sabido que o controle glicêmico agressivo do DMT2 está relacionado à diminuição da incidência das complicações microvasculares e, possivelmente, das macrovasculares. Tendo isso em vista, é imprescindível que o tratamento adequado, focado na obtenção dos alvos glicêmicos, seja instituído o mais precocemente possível, de preferência no momento do diagnóstico do DMT2. No entanto, para que o tratamento seja eficiente, este deve levar em consideração aspectos clínicos individuais, bem como preferências pessoais e características socioeconômicas de cada paciente, fatores imprescindíveis para que haja uma boa aderência ao tratamento proposto e uma relação de confiabilidade entre médico e paciente

Em vista disso, o presente protocolo visa ofertar tanto aos profissionais médicos generalistas, atuantes do nível primário, quanto aos especialistas, em níveis secundários e terciários de atenção em saúde do SUS, informações atualizadas, objetivas, apresentadas de forma didática sobre o tratamento medicamentoso do DMT2 levando em consideração as particularidades de cada paciente, com o objetivo principal de atingir o controle glicêmico e, assim, prevenir a ocorrência complicações e a redução na qualidade de vida dos diabéticos, bem como reduzir os gastos exuberantes em saúde pública direcionados ao DMT2.

6. CONCLUSÃO

O presente trabalho objetivou a criação de um protocolo clínico sobre o tratamento medicamentoso e controle glicêmico do paciente com DMT2, como forma de auxiliar profissionais de saúde generalistas e especialistas atuantes nos três níveis de atenção do SUS no atendimento ambulatorial desses pacientes.

O protocolo foi elaborado com linguagem objetiva e de fácil compreensão, utilizando ferramentas didáticas como fluxogramas, quadros de conceitos e textos explicativos construídos a partir de informações obtidas em publicações encontradas pelo método de pesquisa das *rapid reviews*, em artigos elaborados pelo grupo de pesquisa em endocrinologia e diabetes da UFPA e na experiência clínica dos organizadores. Essas informações foram adaptadas para o cenário nacional, levando em consideração as particularidades clínicas e, principalmente, socioeconômicas de grande parte da população brasileira atendida pelo SUS.

REFERÊNCIAS

- ABDUL-GHANI, M. A.; DEFRONZO, R. A. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 14, n. 12, p. 1695–1703, ago. 2013.
- ACC/AHA. **American College of Cardiology/American Heart Association ASCVD Risk Calculator**. Disponível em: <<http://www.cvriskcalculator.com/>>. Acesso em: 18 abr. 2021.
- ADA - AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. **Diabetes Care**, v. 44, n. Supplement 1, p. S15–S33, 1 jan. 2021a.
- ADA - AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 6. Glycemic targets: Standards of medical care in diabetes–2021. **Diabetes Care**, v. 44, n. Supplement 1, p. S73–S84, 1 jan. 2021b.
- ADA - AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. **Diabetes Care**, v. 44, n. Supplement 1, p. S111–S124, 9 jan. 2021c.
- ADESHIRLARIJANEY, A.; GEWIRTZ, A. T. Considering gut microbiota in treatment of type 2 diabetes mellitus. **Gut Microbes**, v. 11, n. 3, p. 253–264, 3 maio 2020.
- ALBUQUERQUE, L. et al. Tratamento Farmacológico do Diabetes Mellitus tipo 2. In: VILAR, L. (Ed.). **Endocrinologia Clínica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020. p. 1157–1186.
- ANDERSEN, A. et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the treatment of Type 2 diabetes. **Ugeskrift for læger**, v. 181, n. 12, 2019.
- AW, W.; FUKUDA, S. Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 9, n. 1, p. 5–12, 1 jan. 2018.
- BLACK, C. et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of inhaled insulin in diabetes mellitus: A systematic review and economic evaluation. **Health Technology Assessment**, v. 11, n. 33, 2007.
- BOWERING, K. et al. A study comparing insulin lispro mix 25 with glargine plus lispro therapy in patients with Type2 diabetes who have inadequate glycaemic control on oral anti-hyperglycaemic medication: Results of the PARADIGM study. **Diabetic Medicine**, v. 29, n. 9, set. 2012.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **VIGITEL BRASIL 2019: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico** Vigitel. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, 2020a.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Chamada CNPq/MS/SAPS/DEPROS Nº 27/2020- Pesquisa em Doenças Crônicas Não Transmissíveis e Fatores de Risco Associados**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **PORTARIA Nº 16, DE 29 DE ABRIL DE 2020 - PORTARIA Nº 16, DE 29 DE ABRIL DE 2020**. Brasília: Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, 2020c.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diabete Melito Tipo 2 - Relatório de Recomendação**. Brasília: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, 2020d.

BRON, M. et al. Hypoglycemia, treatment discontinuation, and costs in patients with type 2 diabetes mellitus on oral antidiabetic drugs. **Postgraduate Medicine**, v. 124, n. 1, p. 124–132, jan. 2012.

CERCATO, C. et al. Efficacy and safety of evogliptin in the treatment of type 2 diabetes mellitus in a Brazilian population: A randomized bridging study. **Diabetology and Metabolic Syndrome**, v. 11, n. 1, 19 dez. 2019.

CERNEA, S.; RAZ, I. Insulin Therapy: Future Perspectives. **American Journal of Therapeutics**, v. 27, n. 1, p. E121–E132, 1 jan. 2020.

CHAGASTELLES, P. C.; NARDI, N. B. Biology of stem cells: An overview. **Kidney International Supplements**, v. 1, n. 3, p. 63–67, set. 2011.

CHAN, S. P.; COLAGIURI, S. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 110, n. 1, p. 75–81, 1 out. 2015.

CHATTERJEE, S.; KHUNTI, K.; DAVIES, M. J. Type 2 diabetes. **The Lancet**, v. 389, n. 10085, p. 2239–2251, 3 jun. 2017.

CHELLAPPAN, D. K. et al. Oral insulin: Current status, challenges, and future perspectives. **Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology**, v. 36, n. 4, p. 283–291, 2017.

CHO, J. et al. A review of clinical trials: mesenchymal stem cell transplant therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. **American journal of stem cells**, v. 7, n. 4, p. 82–93, 2018.

COSTA, A. F. et al. Carga do diabetes mellitus tipo 2 no Brasil. **Cadernos de Saude Publica**, v. 33, n. 2, 2017.

DAVIDSON, M. A. et al. Thiazolidinedione drugs in the treatment of type 2 diabetes mellitus: past, present and future. **Critical Reviews in Toxicology**, v. 48, n. 1, p. 52–108, 2 jan. 2018.

DEFRONZO, R. A. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. **Diabetes**, v. 58, n. 4, p. 773–795, 1 abr. 2009.

DEFRONZO, R. A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. In: BONORA, E.; DEFRONZO, R. A. (Eds.). **Diabetes Epidemiology, Genetics, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, and Treatment**. 1. ed. Gewerbestrasse: Springer, Cham, 2018. p. 181–253.

- DEFRONZO, R. A.; ELDOR, R.; BDUL-GHANI, M. A. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 36, n. SUPPL.2, p. S127–S138, 1 ago. 2013.
- DEFRONZO, R. A.; NORTON, L.; ABDUL-GHANI, M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. **Nature Reviews Nephrology**, v. 13, n. 1, p. 11–26, 1 jan. 2017.
- DICEMBRINI, I. et al. Microvascular effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Acta Diabetologica**, v. 54, n. 10, p. 933–941, 1 out. 2017.
- DINICOLANTONIO, J. J.; BHUTANI, J.; O’KEEFE, J. H. Acarbose: safe and effective for lowering postprandial hyperglycaemia and improving cardiovascular outcomes. **Open Heart**, v. 2, n. 1, p. e000327, out. 2015.
- ELBERE, I. et al. Baseline gut microbiome composition predicts metformin therapy short-term efficacy in newly diagnosed type 2 diabetes patients. **PLoS ONE**, v. 15, n. 10 October, 1 out. 2020.
- EVANS, D. M. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors. **IDrugs**, v. 5, n. 6, p. 577–585, 30 maio 2002.
- FELICIO, J. S. et al. Effect of blood glucose on left ventricular mass in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. **American Journal of Hypertension**, v. 13, n. 11, p. 1149–1154, 2000.
- FELÍCIO, J. S. et al. Hyperglycemia and nocturnal systolic blood pressure are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in hypertensive diabetic patients. **Cardiovascular diabetology**, v. 5, p. 19, set. 2006.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **GLUCOTROL®**, 2008a.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION JANUVIA™**, 2008b. Disponível em: <www.fda.gov/medwatch>. Acesso em: 21 abr. 2021
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION ONGLYZA**, 2009a. Disponível em: <www.fda.gov/medwatch>. Acesso em: 21 abr. 2021
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION BYETTA®**, 2009b. Disponível em: <www.byetta.com>. Acesso em: 18 abr. 2021
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION TRADJENTA**, 2012. Disponível em: <www.fda.gov/medwatch>. Acesso em: 21 abr. 2021

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION AMARYL**, 2013. Disponível em: <www.fda.gov/medwatch>. Acesso em: 19 abr. 2021

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION ADLYXIN®**, 2016. Disponível em: <www.fda.gov/medwatch>. Acesso em: 18 abr. 2021

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **GLUCOPHAGE® (metformin hydrochloride) Tablets GLUCOPHAGE® XR (metformin hydrochloride) Extended-Release Tablets DESCRIPTION**, 2017a.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION OZEMPIC®**, 2017b. Disponível em: <www.fda.gov/medwatch>. Acesso em: 18 abr. 2021

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION INVOKANA®**, 2018. Disponível em: <www.fda.gov/medwatch>. Acesso em: 18 abr. 2021

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION NESINA**, 2019a. Disponível em: <www.fda.gov/medwatch>. Acesso em: 21 abr. 2021

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION VICTOZA®**, 2019b. Disponível em: <www.fda.gov/medwatch>. Acesso em: 18 abr. 2021

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION JARDIANCE®**, 2020a. Disponível em: <www.fda.gov/medwatch>. Acesso em: 18 abr. 2021

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION FARXIGA®**, 2020b. Disponível em: <www.fda.gov/medwatch>. Acesso em: 18 abr. 2021

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION TRULICITY®**, 2020c. Disponível em: <www.fda.gov/medwatch>. Acesso em: 18 abr. 2021

FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION. **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION ACTOS®**, 2011. Disponível em: <www.fda.gov/medwatch>. Acesso em: 18 abr. 2021

GARBER, A. J. et al. Consensus statement by the American Association of clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2020 executive summary. **Endocrine Practice**, v. 26, n. 1, p. 107–139, 2020.

- GOMES, M. B. et al. The impact of ethnicity, educational and economic status on the prescription of insulin therapeutic regimens and on glycemic control in patients with type 1 diabetes. A nationwide study in Brazil. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 134, p. 44–52, 1 dez. 2017.
- GÓMEZ-BANOY, N. et al. Adipsin preserves beta cells in diabetic mice and associates with protection from type 2 diabetes in humans. **Nature Medicine**, v. 25, n. 11, p. 1739–1747, 1 nov. 2019.
- GREENHILL, C. Effects of metformin mediated by gut microbiota. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 15, n. 1, p. 2, 1 dez. 2018.
- GROSS, J. L. et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: A network meta-analysis. **Annals of Internal Medicine**, v. 154, n. 10, p. 672–679, 2011.
- GUO, L. et al. Comparison of jet injector and insulin pen in controlling plasma glucose and insulin concentrations in type 2 diabetic patients. **Medicine (United States)**, v. 96, n. 1, 2017.
- GUPTA, V. Glucagon-like peptide-1 analogues: An overview. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 17, n. 3, p. 413, 2013.
- GUPTA, V.; KALRA, S. Choosing a Gliptin. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 15, n. 4, p. 298, 2011.
- HAN, Y. et al. Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: A systematic review and an updated meta-analysis. **Cardiovascular Diabetology**, v. 18, n. 1, p. 96, 30 jul. 2019.
- HANEDA, M. et al. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2016. **Diabetology International**, v. 9, n. 1, p. 1, 1 fev. 2018.
- HAYWARD, R. A. et al. Follow-up of Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 23, p. 2197–2206, 4 jun. 2015.
- HE, L. et al. Thiazolidinediones for nonalcoholic steatohepatitis: A meta-analysis of randomized clinical trials. **Medicine (United States)**, v. 95, n. 42, 2016.
- HIRST, J. A. et al. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: A systematic review and meta-analysis. **Diabetologia**, v. 56, n. 5, p. 973–984, maio 2013.
- HU, J. et al. Lispro administered by the QS-M Needle-Free Jet Injector generates an earlier insulin exposure. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 13, n. 9, p. 1203–1207, 1 set. 2016.
- HUBÁLEK, F. et al. Molecular engineering of safe and efficacious oral basal insulin. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 1–9, 1 dez. 2020.
- KALRA, S. et al. Consensus recommendations on sulfonylurea and sulfonylurea

combinations in the management of Type 2 diabetes mellitus - International Task Force. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 22, n. 1, p. 132–157, 1 jan. 2018.

KESAVADEV, J. et al. Evolution of Insulin Delivery Devices: From Syringes, Pens, and Pumps to DIY Artificial Pancreas. **Diabetes Therapy**, v. 11, n. 6, p. 1251–1269, 1 jun. 2020.

KIM, H.-S. et al. Metformin reduces saturated fatty acid-induced lipid accumulation and inflammatory response by restoration of autophagic flux in endothelial cells. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 13523, 2020.

KING, P.; PEACOCK, I.; DONNELLY, R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): Clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 48, n. 5, p. 643–648, 1999.

KOCSIS, T. et al. Probiotics have beneficial metabolic effects in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized clinical trials. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, 1 dez. 2020.

KWAK, S. H.; PARK, K. S. Recent progress in genetic and epigenetic research on type 2 diabetes. **Experimental and Molecular Medicine**, v. 48, n. 3, 4 mar. 2016.

LEE, J. O. et al. Metformin regulates glucose transporter 4 (GLUT4) translocation through AMP-activated protein kinase (AMPK)-mediated Cbl/CAP signaling in 3T3-L1 preadipocyte cells. **Journal of Biological Chemistry**, v. 287, n. 53, p. 44121–44129, 28 dez. 2012.

MENTZ, R. J. et al. Effect of once-weekly exenatide on clinical outcomes according to baseline risk in patients with type 2 diabetes mellitus: Insights from the EXSCEL trial. **Journal of the American Heart Association**, v. 7, n. 19, 1 out. 2018.

MÜLLER, T. D. et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). **Molecular Metabolism**, v. 30, p. 72–130, 1 dez. 2019.

NANJAN, M. J. et al. Thiazolidinediones as antidiabetic agents: A critical review. **Bioorganic Chemistry**, v. 77, p. 548–567, 1 abr. 2018.

NAUCK, M. A.; MEIER, J. J. Incretin hormones: Their role in health and disease. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 20, p. 5–21, 1 fev. 2018.

PALMER, S. C. et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes a meta-analysis. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 316, n. 3, p. 313–324, 19 jul. 2016.

PEREIRA, E. B. NEFROCALC 1.0 – Calculadora de Filtração Glomerular e Ajuste de Fármacos em Insuficiência Renal. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 30, n. 1, p. 6–14, 29 jan. 2008.

RAD, A. H. et al. The Future of Diabetes Management by Healthy Probiotic Microorganisms. **Current Diabetes Reviews**, v. 13, n. 6, 3 nov. 2016.

- REAVEN, P. D. et al. Intensive Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes — 15-Year Follow-up. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 23, p. 2215–2224, 6 jun. 2019.
- REGE, N. K.; PHILLIPS, N. F. B.; WEISS, M. A. Development of glucose-responsive ‘smart’ insulin systems. **Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity**, v. 24, n. 4, p. 267–278, 1 ago. 2017.
- RENA, G.; HARDIE, D. G.; PEARSON, E. R. The mechanisms of action of metformin. **Diabetologia**, v. 60, n. 9, p. 1577–1585, 1 set. 2017.
- RIBOLA, F. A. et al. Effects of SGLT2 inhibitors on weight loss in patients with type 2 diabetes mellitus. **European review for medical and pharmacological sciences**, v. 21, n. 1, p. 199–211, jan. 2017.
- ROGERS, D. G. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **Clinical Pediatrics**, v. 33, n. 6, p. 378, 1994.
- SBD - SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. São Paulo: Clannad, 1 dez. 2019.
- SBD - SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Posicionamento Oficial SBD nº 01/2020 CONDUTA TERAPÊUTICA NO DIABETES TIPO 1** Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo: Europa Press, 2020.
- SCHEEN, A. J. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. **Drugs**, v. 75, n. 1, p. 33–59, 1 jan. 2015.
- SCHLISS, F. et al. Artificial Pancreas Systems for People With Type 2 Diabetes: Conception and Design of the European CLOSE Project. **Journal of diabetes science and technology**, v. 13, n. 2, p. 261–267, mar. 2019.
- SHYANGDAN, D. S. et al. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2017, n. 12, 5 out. 2011.
- SOLA, D. et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice. **Archives of Medical Science**, v. 11, n. 4, p. 840–848, 1 ago. 2015.
- STRATTON, I. M. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. **British Medical Journal**, v. 321, n. 7258, p. 405–412, 12 ago. 2000.
- TAFERE, G. G. et al. Plasma adiponin as a biomarker and its implication in type 2 diabetes mellitus. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 13, p. 1855–1861, 2020.
- TALEB, N. et al. Efficacy of Artificial Pancreas Use in Patients With Type 2 Diabetes Using Intensive Insulin Therapy: A Randomized Crossover Pilot Trial. 2019.

TEMNEANU, O. R.; TRANDAFIR, L. M.; PURCAREA, M. R. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: a relatively new clinical problem within pediatric practice. **Journal of medicine and life**, v. 9, n. 3, p. 235–239, 2016.

THEODORAKIS, M. J. et al. Human duodenal enteroendocrine cells: Source of both incretin peptides, GLP-1 and GIP. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 290, n. 3, mar. 2006.

VIEIRA, R. et al. Sugar-lowering drugs for type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome—review of classical and new compounds: Part-i. **Pharmaceuticals**, v. 12, n. 4, 1 dez. 2019.

WANG, H. et al. Promising Treatment for Type 2 Diabetes: Fecal Microbiota Transplantation Reverses Insulin Resistance and Impaired Islets. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 9, p. 455, 17 jan. 2020.

WILLIAMS, R. et al. **IDF Atlas 9th Edition 2019** (S. Karuranga et al., Eds.). IDF: International Diabetes Federation, 14 nov. 2019. Disponível em: <<https://www.diabetesatlas.org/en/>>.

YANG, W. et al. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. **Diabetes Care**, v. 41, n. 5, p. 917–928, 1 maio 2018.

YEREVANIAN, A.; SOUKAS, A. A. Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss. **Current Obesity Reports**, v. 8, n. 2, p. 156–164, jun. 2019.

ZHANG, Y. et al. The clinical efficacy and safety of stem cell therapy for diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. **Aging and Disease**, v. 11, n. 1, p. 141–153, 1 fev. 2020.

APÊNDICE A – PROTOCOLO DE TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DO DMT2

**PPG
DIABETES**
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM
ATENÇÃO E ESTUDO CLÍNICO NO DIABETES



PROTOCOLO DE CONTROLE GLICÊMICO NO DIABETES MELLITUS

VOLUME 1 - TRATAMENTO MEDICAMENTOSO
DO DIABETES MELLITUS TIPO 2



AUTORES:

João Soares Felício
Luísa Corrêa Janaú
Natércia Neves Marques De Queiroz
Karem Mileo Felício

EBSERH 
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

SOBRE OS AUTORES

JOÃO SOARES FELÍCIO

Médico, professor titular e coordenador da disciplina Endocrinologia na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará. Doutor em medicina pela UNIFESP. Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes da UFPA.

LUÍSA CORRÊA JANAÚ

Médica, possui graduação em Medicina pela Universidade do Estado do Pará (2019), mestranda do Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes da UFPA.

NATÉRCIA NEVES MARQUES DE QUEIROZ

Médica, possui residência médica em Endocrinologia e Metabologia pelo Hospital Universitário João de Barros Barreto. Doutorado pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Pará. Atualmente é professora programa de pós-graduação em atenção e estudo clínico no diabetes da UFPA.

KAREM MILEO FELÍCIO

Médica, possui especialização em Endocrinologia Pediátrica pelo Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP. Doutorado pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Pará. Atualmente é professora do Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico em Diabetes da UFPA.

PREFÁCIO

Este protocolo visa elaborar uma abordagem ampla acerca dos principais achados consolidados até então na literatura sobre o tratamento medicamentoso e controle glicêmico dos pacientes com Diabetes Mellitus. O volume 1 deste documento traz atualizações sobre o tratamento medicamentoso de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 para médicos generalistas e especialistas que estão diariamente na assistência de pacientes acometidos por esta doença crônica de grande prevalência no Brasil e no mundo que sabidamente acarreta múltiplas complicações a esse público.

Escrito por autores experientes na área da clínica médica e da endocrinologia, o presente trabalho possui a inovação da didática por meio de fluxogramas objetivos, a fim de promover o tratamento eficaz aos pacientes assistidos na atenção básica e no serviço terciário de saúde pública.

Somos gratos aos colaboradores que trabalharam na consolidação deste projeto e esperamos contribuir com a sociedade médica e civil por meio da produção deste volume repleto de informações atualizadas e embasadas no amplo repertório presente acerca da temática discutida.

COAUTORES – EXTERNOS À PÓS-GRADUAÇÃO

Angélica Leite de Alcântara

Membro discente do grupo de pesquisa clínica em endocrinologia da
Universidade Federal do Pará

Gabriela Nascimento de Lemos

Membro discente do grupo de pesquisa clínica em endocrinologia da
Universidade Federal do Pará

Lorena Vilhena de Moraes

Membro discente do grupo de pesquisa clínica em endocrinologia da
Universidade Federal do Pará

Ícaro José Araújo de Souza

Membro discente do grupo de pesquisa clínica em endocrinologia da
Universidade Federal do Pará

COLABORADORES - DOCENTES DA PÓS-GRADUAÇÃO

Ana Carolina Contente Braga de Souza

André Salim Khayat

Daniela Lopes Gomes

Franciane Trindade Cunha de Melo

Márcia Costa dos Santos

Maria Teresa Zanella

Pedro Paulo Freire Piani

Wagner Luiz Ramos Barbosa

1. INTRODUÇÃO

Um adequado controle glicêmico está associado à redução do risco de desenvolvimento de complicações microvasculares (KING; PEACOCK; DONNELLY, 1999; ROGERS, 1994; STRATTON et al., 2000), estando a glicemia de jejum, a pós-prandial e a hemoglobina glicada (HbA1c) diretamente relacionadas ao risco de tais complicações (IVERS et al., 2019). Em relação às complicações macrovasculares (doenças coronarianas, cerebrovasculares e arteriais periféricas), alguns ensaios encontraram que o controle glicêmico intensivo resulta em risco menor de tais eventos (HAYWARD et al., 2015; REAVEN et al., 2019), não havendo, no entanto, consenso sobre este assunto (HEMMINGSSEN et al., 2011; MARANTA; CIANFANELLI; CIANFLONE, 2020). Adicionalmente, dados do grupo de pesquisa em endocrinologia e diabetes da Universidade Federal do Pará (UFPA) mostraram que, em pacientes hipertensos e com Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2), houve associação entre a hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE) e a hiperglicemia, sendo que um melhor controle glicêmico levou a reversão da HVE (FELICIO et al., 2000; FELÍCIO et al., 2006).

Dessa forma, é fundamental estar familiarizado com os critérios diagnósticos e metas de controle glicêmico a serem alcançadas com o tratamento do paciente com DMT2 (Figura 1).

2. ALVOS GLICÊMICOS

O alvo glicêmico deve ser cuidadosamente escolhido, levando em conta as características individuais do paciente (idade, peso, comorbidades), os benefícios e os riscos de um controle rigoroso da glicemia (redução da qualidade de vida, baixa aderência e predisposição a hipoglicemia (ADA, 2021a; LUPSA; INZUCCHI, 2018).

Para a maioria dos pacientes, uma hemoglobina glicada (HbA1C) < 7% é um alvo razoável de tratamento (ADA, 2021a; HANEDA et al., 2018; SBD, 2019b) (Quadro 1 e Figura 1). A meta de HbA1C pode ser mais flexível (< 8%) para pacientes com histórico de hipoglicemia grave, com expectativa de vida limitada, crianças muito jovens, idosos e indivíduos com complicações avançadas ou múltiplas comorbidades. Na ausência da HbA1C, na unidade básica de saúde, o controle desses pacientes pode ser realizado através da glicose de jejum, a qual apresenta alta correlação com a primeira nos pacientes com DMT2 que não estão em uso de insulina (ADA, 2021a; BRUCE; DAVIS; DAVIS, 2018; QASEEM et al., 2018).

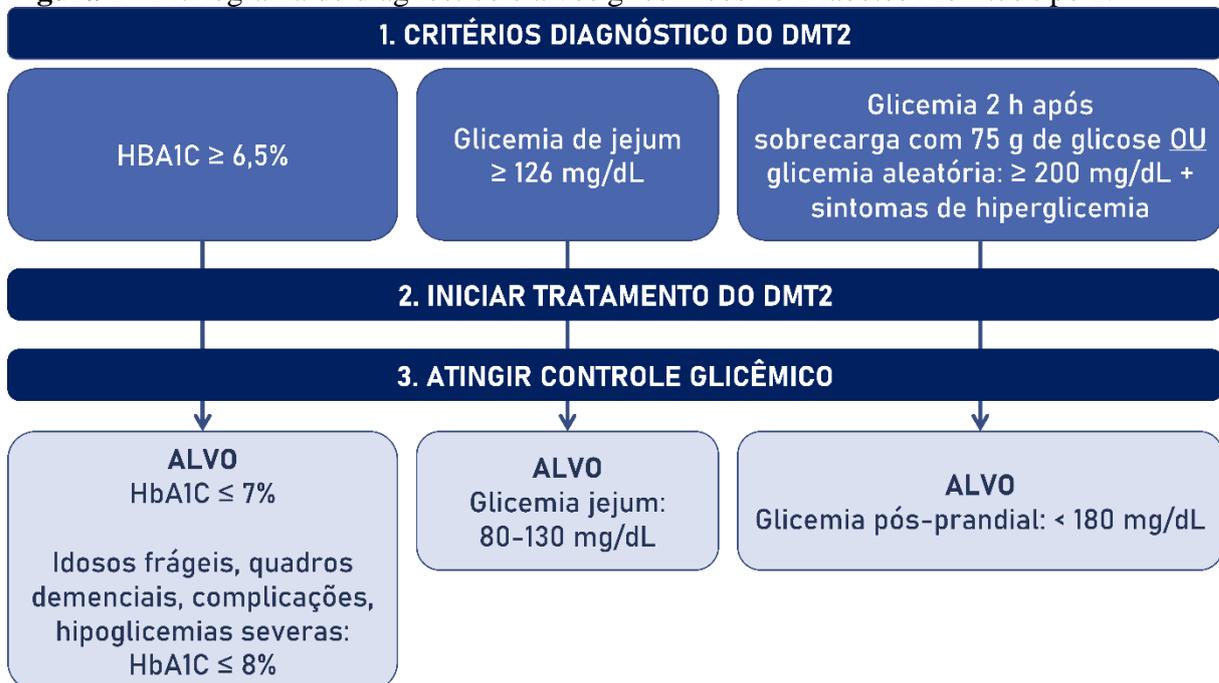
Quadro 1. Alvos glicêmicos de acordo com sociedades científicas.

ALVOS GLICÊMICOS NO DMT2			
	HbA1c (%)	Glicemia pré-prandial (mg/dL)	Glicemia pós-prandial (mg/dL)
ADA	< 7	80 -130	< 180
SBD	< 7	< 100	< 160
IDF	< 7	< 115	< 160
JDS	< 7	< 130	< 180
AACE/ACE	< 6,5	< 110	< 140

DMT2 = Diabetes Mellitus tipo 2. HbA1c: hemoglobina glicada; ADA: American Diabetes Association. SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes. IDF: International Diabetes Federation. JDS: Japan Diabetes Society. AACE: American Association of Clinical Endocrinology; ACE: American College of Endocrinology.

Fonte: adaptado de Sociedade Brasileira de Diabetes et al., 2019b.

Na Figura 1, criamos um fluxograma associando os critérios laboratoriais para o diagnóstico do DMT2 com suas respectivas metas de controle glicêmico durante o tratamento.

Figura 1 - Fluxograma de diagnóstico e alvos glicêmicos no Diabetes Mellitus tipo 2.

DMT2 = Diabetes Mellitus tipo 2. HbA1C = Hemoglobina glicada.

Fonte: Adaptado de American Diabetes Association, 2021a, 2021b.

3. TERAPIA MEDICAMENTOSA INICIAL

É imprescindível que a escolha dessas medicações seja individualizada e considere aspectos particulares de cada paciente, como presença estabelecida de doenças cardiovasculares ateroscleróticas (DCVA) ou risco aumentado de desenvolvê-las, complicações

microvasculares, mecanismo de resistência à insulina, reserva de células beta pancreáticas, obesidade, idade, expectativa de vida, características culturais e socioeconômicas, motivação, preferências individuais entre outros (GARBER et al., 2020; LANDGRAF et al., 2019; SBD, 2019b). Idealmente essas medicações devem ser comprovadamente efetivas em reduzir a glicemia plasmática sem predispor a eventos hipoglicêmicos (SBD, 2019b; TAN et al., 2019).

3.1 METFORMINA

A metformina é a representante das biguanidas no tratamento do DMT2. A maioria das sociedades científicas preconiza que a metformina seja a primeira medicação a ser prescrita no tratamento do DMT2, devendo ser introduzida ao diagnóstico junto com modificações de estilo de vida (alimentação saudável e exercício físico) caso não haja contraindicações ao seu uso (ADA, 2021d; GARBER et al., 2020; SBD, 2019b).

3.1.1 Mecanismo de ação

Em nível molecular, seu principal sítio de atuação é o fígado, pela ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK) e inibição da atividade mitocondrial, gerando redução da expressão das enzimas relacionadas a gliconeogênese (RENA; HARDIE; PEARSON, 2017). Outro sítio de atuação da meformina são os tecidos periféricos através da translocação do transportador de glicose tipo 4 (GLUT4) (LEE et al., 2012). Essas ações acarretam redução na glicemia devido diminuição da gliconeogênese e aumento da recaptção da glicose mediada por insulina em tecidos periféricos e redução da absorção intestinal de glicose (PERNICOVA; KORBONITS, 2014; RENA; HARDIE; PEARSON, 2017). Além disso, há evidências de que a metformina gere modificações na composição da microbiota intestinal (GREENHILL, 2018).

A metformina é excretada praticamente intacta pelos rins, não sofrendo metabolização hepática, devido a isso é importante monitorar função renal antes e durante seu uso (FORETZ et al., 2014).

3.1.2 Vantagens

A metformina é uma medicação efetiva e segura, reduzindo a HbA1c em 1-2% em monoterapia com baixo risco de induzir eventos hipoglicêmicos (NATHAN et al., 2009; ROGERS, 1994). Há também evidências de redução do peso corporal e da circulação sanguínea de ácidos graxos livres com seu uso (CASTRO CABEZAS et al., 2012; KIM et al., 2020; YEREVANIAN; SOUKAS, 2019). Além disso, uma revisão sistemática com metanálise

envolvendo 40 ensaios clínicos randomizados também revelou redução do risco de doenças cardiovasculares associadas ao seu uso (HAN et al., 2019).

Além disso, é gratuitamente distribuída pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para tratamento de pacientes com DMT2 (BRASIL, 2020a).

3.1.3 Desvantagens e efeitos colaterais

O principal efeito colateral é a intolerância gastrointestinal, reportada em até 30% dos usuários (DEFRONZO, 1999; GNESIN et al., 2020). Recomenda-se orientar o paciente a tomar o medicamento junto com alimentos ou prescrever uma formulação de liberação prolongada (*extended-release* - XR) para melhorar a tolerabilidade. Outros efeitos adversos mais raros incluem hepatotoxicidade, acidose láctica, pancreatite aguda, alterações na coagulação e na concentração de vitamina B12 (SHURRAB; ARAFA, 2020).

3.1.4 Contraindicações

Entre as contraindicações ao uso da metformina estão doença renal crônica (DRC) severa ($\text{TFG} < 30\text{ml/min/1.73 m}^2$), hipersensibilidade aos componentes da medicação e acidose metabólica crônica ou aguda (incluindo a cetoacidose diabética (CAD)). Deve ser usado com cautela em caso de insuficiência hepática e ingestão excessiva de álcool aguda ou crônica (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2017a).

Seu uso deve ser descontinuado em estados hipoxêmicos como sepse, choque por qualquer causa, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), insuficiência cardíaca congestiva (ICC) aguda e infarto agudo do miocárdio (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2017a; INZUCCHI; MAJUMDAR, 2016; KRENTZ, 2008).

3.1.5 Dosagem

A metformina pode ser iniciada na dose de 500 mg uma vez ao dia. Após 1 semana, a dose deve ser dobrada para 1000mg diários divididos em 2 tomadas próximas às refeições. Se o alvo glicêmico não for atingido, a dose pode ser aumentada para 1.500mg até 2550mg diários, divididos em 2 a 3 tomadas (CAVAIOLA; PETTUS, 2000; SBD, 2019b). Em pacientes com TFG entre 30 e 45 ml/min/1.73 m², deve-se reduzir a dose para 1g/dia (INZUCCHI et al., 2014).

Doses de até 1.500 mg por dia reduziram os níveis de HbA1C em cerca de 1% em comparação com o placebo após 3 meses de terapia. Porém a dosagem máxima permitida de

2550 mg diárias (850 mg três vezes ao dia) não apresenta benefício significativo em relação a dose de 2000mg diárias (GARBER et al., 1997; SHERIFALI et al., 2010).

3.1.6 Outras aplicações

A metformina também é utilizada no tratamento da síndrome dos ovários policísticos (SOP) (LV; GUO, 2020), além de ser uma opção de segunda linha no tratamento do diabetes mellitus gestacional, pertencendo à categoria B de risco na gravidez da *Food and Drug Administration* (FDA) (ADA, 2021c; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2017a).

O Quadro 2 resume as apresentações comercializadas no Brasil, as doses, ajustes e algumas características da metformina.

Quadro 2 – Apresentações comerciais, doses e características da metformina.

METFORMINA	
Apresentações comerciais	Metformina: Gifage®/ Diaformin®/ Formet®/ Formyn® etc 500 mg, 850mg, 1g Metformina XR: Glifage XR® 500mg, 750 mg, 850mg, 1g
Vantagens	Baixo custo. Baixo risco de hipoglicemia. Reduz peso, AGL e, possivelmente, RCV. Formulação XR: menos efeitos adversos gastrointestinais
Desvantagens	Principal: intolerância gastrointestinal Efeitos adversos raros: deficiência de vitamina B12, acidose láctica
Doses e ajustes	1. Iniciar com 1000mg/dia (em 2 tomadas) 2. Se não atingir alvo: aumentar para 1500-2550 mg/dia (em 2-3 tomadas). Máx: 2000mg para Metformina XR. Se TFG 30 - < 45: 1000mg/dia
Contraindicações	TFG < 30ml/min/1.73 m ² , hipersensibilidade, acidose metabólica, choque, DPOC, ICC aguda, IAM Cautela: insuficiência hepática e alcoolismo

XR = liberação estendida. AGL = Ácidos graxos livres. RCV = risco cardiovascular. TFG = taxa de filtração glomerular (em mL/min/1,73m²). DPOC = Doença pulmonar obstrutiva crônica. ICC = Insuficiência Cardíaca Congestiva. IAM = Infarto Agudo do Miocárdio.

Fonte: adaptado de *American Diabetes Association*, 2021d. Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019b. *Food and Drug Administration*, 2017a.

4. TERAPIA FARMACOLÓGICA DUAL

Após 3 meses de uso da metformina em monoterapia na dose máxima associado a mudanças de estilo de vida, a HbA1C deverá ser novamente medida, caso o paciente não atinja o alvo pré-estabelecido uma segunda medicação deve ser introduzida ao esquema terapêutico. A escolha da medicação deverá ser feita entre as seguintes classes: sulfonilureias, tiazolidinedionas, agonistas do receptor do peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1),

inibidores de dipeptidil peptidase 4 (DPP4), inibidores do cotransportador de sódio glicose do tipo 2 (ISGLT-2) ou insulino terapia (ADA, 2021d; SBD, 2019b).

Caso o paciente já se apresente ao diagnóstico com HbA1C maior ou igual a 8,5% e menor que 10%, porém sem sinais de hiperglicemia grave ou catabolismo, é indicado já iniciar o tratamento com a metformina associada a um segundo antidiabético, além das modificações de estilo de vida (ADA, 2021d; SBD, 2019b).

4.1 SULFONILUREIAS

As sulfonilureias são medicações de segunda linha do tratamento do DMT2, podendo ser utilizadas em associação à metformina. São conhecidas como secretagogos de insulina (SBD, 2019b).

4.1.1 Mecanismo de ação

As sulfonilureias se ligam aos receptores SUR-1 (receptor de sulfonilureia 1) nas células beta pancreáticas, gerando assim fechamento dos canais de potássio ATP-dependentes e dando início a uma cadeia de eventos bioquímicos que resultam na liberação de insulina, gerando assim redução da glicemia plasmática (KALRA et al., 2018). Como atuam estimulando a secreção de insulina, são úteis apenas em pacientes com alguma reserva de células beta pancreáticas ainda funcionais. Podem ser utilizadas em combinação com a metformina, porém geralmente não são associadas a esquemas com múltiplas aplicações de insulina (SOLA et al., 2015).

4.1.2 Vantagens

Em geral possuem perfil de segurança a longo prazo, têm baixo custo e são altamente eficazes, podendo reduzir a HbA1C em cerca de 1,5 - 2% em monoterapia, especialmente quando associadas a educação do paciente e ajuste de dose para minimizar os efeitos colaterais (HIRST et al., 2013; SBD, 2019b).

A glibenclamida e a gliclazida são distribuídas gratuitamente pelo SUS para o tratamento do DMT2, no entanto o próprio relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) salienta que não é possível garantir a produção e distribuição da gliclazida em volume necessário para atender todos os pacientes, logo sua distribuição deveria ser reservada para aqueles com maior risco de desenvolver eventos hipoglicêmicos (BRASIL, 2020a).

4.1.3 Desvantagens e efeitos colaterais

Entre as suas desvantagens estão o ganho de peso e maior predisposição à eventos hipoglicêmicos (especialmente a glibenclamida). As outras sulfonilureias (glipizida, gliclazida e glimepirida) são preferíveis pois possuem menor risco de hipoglicemia (CHAN; COLAGIURI, 2015). Vale ressaltar, no entanto, que todas as sulfonilureias podem gerar fadiga das células beta pancreáticas, de forma a agilizarem a progressão do DMT2 (ROSENGREN et al., 2008).

4.1.4 Contraindicações

As sulfonilureias são contraindicadas em pacientes com histórico de hipersensibilidade aos componentes da medicação, na DRC severa (TFG < 30ml/min/1.73m²), na insuficiência hepática severa e no diabetes mellitus tipo 1 (DMT1). Devem ser descontinuados em situações de estresse como cirurgia, sepse ou trauma (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2008a, 2013; SANIS HEALTH INC, 2017). Devem ser indicadas com precaução em pacientes alérgicos a sulfonamidas (JOHNSON et al., 2005).

4.1.5 Dosagem

O tratamento com essas medicações deve ser baseado nas características individuais do paciente, naqueles com TFG reduzida, frágeis ou idosos recomenda-se iniciar sua administração com doses baixas que podem ser ajustadas após 1 semana de uso caso paciente falhe em atingir controle glicêmico adequado (BELL, 2004; KALRA et al., 2018). As doses iniciais e ajustadas das opções de sulfonilureias comercializadas no Brasil estão detalhadas no Quadro 3.

Quadro 3 – Apresentações comerciais, doses e características das sulfonilureias.

APRESENTAÇÕES COMERCIAIS	DOSE INICIAL	AJUSTES
Glipizida (Minidiab® 5mg)	2.5 - 5 mg/dia 30 min antes do café-da-manhã	Aumentos de 5-10mg. Máx: 20mg/dia
Gliclazida MR (Azukon MR®/ Beteglid®/ Diamicon MR®/ Clazi XR®/ 30mg e 60mg)	30 mg/dia	Aumentos de 30mg. Máx: 120 mg/dia
Glimepirida (Amaryl®/ Glimepil®/ Betes®/ Azulix®/ Glycopirida® etc 1mg, 2mg, 3mg, 4mg e 6mg)	1 - 2 mg/dia junto com o café-da-manhã	Aumentos de 1 mg. Máx: 8mg/dia TFG 30-60: até 1mg/dia

Glibenclamida (Daonil®/ Gliconil®/ Glionil®/ Glicamin®/Glibeneck®/ 5mg)	2.5 - 5 mg/dia antes da maior refeição	Aumentos de 2.5mg. Máx: 20 mg/dia
CARACTERÍSTICAS DAS SULFONILUREIAS		
Vantagens	Eficazes (redução de 1-2% na HbA1C) e baixo custo.	
Desvantagens	Ganho de peso, risco de hipoglicemia, fadiga células beta pancreáticas	
Indicações	Pacientes em situação de vulnerabilidade social	
Contraindicações	Hipersensibilidade, insuficiência hepática grave, TFG < 30, CAD, DMT1, sepse, trauma. Uso com cautela: alergia a sulfonamidas	

TFG = taxa de filtração glomerular (em mL/min/1.73m²). HbA1C = hemoglobina glicada. CAD = Cetoacidose Diabética. DMT1= Diabetes Mellitus Tipo 1. Máx = Dose Máxima.

Fonte: adaptado de *American Diabetes Association*, 2021d. Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019b. *Food and Drug Administration*, 2008a;2013.

4.2 TIAZOLIDINEDIONAS

As tiazolidinedionas, ou glitazonas, constituem um grupo de sensibilizadores de insulina que agem reduzindo a resistência insulínica periférica, a representante desse grupo é a pioglitazona (BAILEY, 2007).

Em geral, as tiazolidinedionas não são utilizadas como primeira medicação no tratamento do paciente com DMT2. No entanto, podem ser consideradas como opção terapêutica inicial para pacientes com claros sinais de resistência insulínica, com contraindicações e/ou intolerância ao uso de metformina e/ou sulfonilureias, que rejeitem terapias injetáveis e para os quais o custo seja um problema. Porém, na maioria dos casos essa classe de medicações entra como segunda ou terceira linha de tratamento, usada em associação com metformina ou outras classes de antidiabéticos (ADA, 2021d).

4.2.1 Mecanismo de ação

O mecanismo de ação das tiazolidinedionas é mediado pela sua ligação ao receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR gama), um fator de transcrição nuclear que altera a transcrição de vários genes envolvidos no metabolismo de glicose e lipídios (NANJAN et al., 2018). Este receptor está presente em adipócitos, células beta pancreáticas, endotélio vascular, macrófagos e sistema nervoso central. Os efeitos finais dessas medicações são o aumento da sensibilidade à insulina do tecido adiposo e muscular com consequente maior utilização da glicose, melhorando os parâmetros glicêmicos e perfil lipídico. Em menor grau, eles também diminuem a gliconeogênese hepática (DAVIDSON et al., 2018).

4.2.2 Vantagens

Quando prescritos em monoterapia, as tiazolidinedionas geram uma redução na HbA1C de 0,5 a 1,4% (SHERIFALI et al., 2010). Além disso, são medicações de administração oral, seguras e de baixo custo (VAUGHAN et al., 2020).

Os pacientes candidatos para o uso dessa classe de medicamentos são aqueles diabéticos tipo 2 com alto risco de eventos hipoglicêmicos, aqueles com doença hepática gordurosa não alcoólica, com grande componente de resistência insulínica e aqueles para os quais o custo é um grande problema (BRON et al., 2012; CERNEA; CAHN; RAZ, 2017; HE et al., 2016).

4.2.3 Desvantagens e efeitos colaterais

Já entre as desvantagens dessa classe estão o ganho de peso, retenção de fluidos, aumento da incidência de hospitalizações por insuficiência cardíaca (IC) sem alteração na mortalidade e maior risco de fraturas ósseas distais (AGHAMOHAMMADZADEH et al., 2015; DORMANDY; BHATTACHARYA; VAN TROOSTENBURG DE BRUYN, 2009; GILES et al., 2008; TANG et al., 2018; VISCOLI et al., 2017).

4.2.4 Contraindicações

Entre as contraindicações ao uso das tiazolidinedionas estão a insuficiência cardíaca (IC) classe III e IV estabelecidas pelo NYHA (New York Heart Association) ou hipersensibilidade a algum componente da medicação (FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION, 2011).

Algumas referências recomendam uso com cautela em caso de história pessoal ou alto risco para fraturas (mulheres na pós-menopausa com baixa densidade mineral óssea), doença hepática ativa (transaminases hepáticas > 2,5 vezes acima do limite superior da normalidade), CAD, DMT1, e mulheres gestantes (SINGH; CORREA, 2021).

4.2.5 Dosagem

A dose inicial da Pioglitazona é de 15 mg diários, se após algumas semanas de uso da medicação o alvo glicêmico não for atingido, pode-se fazer incrementos de 15mg até a dose máxima de 45 mg diários. Recomenda-se dosar enzimas hepáticas antes do seu início (FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION, 2011).

Quadro 4 – Apresentações comerciais, doses e características das tiazolidinedionas.

TIAZOLIDINEDIONAS	
Apresentações comerciais	Pioglitazona: Actos®/ Pioglit®/ Aglilit®/ Piotaz®/ Stanglit® 15mg, 30mg e 45mg
Dosagem	Inicial: 15 mg/dia Se não atingido alvo glicêmico, incrementos de 15mg até dose máxima de 45mg/dia
Desvantagens	Ganho de peso, edema, risco aumentado para fraturas ósseas distais
Indicações	Pacientes com risco alto de hipoglicemia, doença hepática gordurosa não alcoólica, grande resistência insulínica.
Contraindicações	IC classe III e IV do NYHA; hipersensibilidade; DMT1 Uso com cautela: enzimas hepáticas alteradas, risco aumentado de fraturas

DMT1= Diabetes Mellitus Tipo 1. IC = Insuficiência cardíaca. NYHA = New York Heart Association.

Adaptado de: *American Diabetes Association*, 2021d. Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019b. *Food And Drugs Administration*, 2011.

4.3 INIBIDORES DE DPP-4

4.3.1 Mecanismo de ação

Os inibidores de DPP-4, também conhecidos como gliptinas, são uma classe de antidiabéticos orais que atuam a partir da inibição dos efeitos catalíticos da enzima ubíqua DPP-4 sobre o GLP-1 e o polipeptídeo inibidor gástrico (GIP), hormônios incretinas secretados pelas células enterócrinas L e K da mucosa intestinal, respectivamente (THEODORAKIS et al., 2006). Esses hormônios são responsáveis por 70% da secreção insulínica em resposta à hiperglicemia pós prandial (efeito incretina) e inibição da secreção de glucagon (NAUCK; MEIER, 2018), no entanto ambos possuem meia-vida curta no organismo devido a sua rápida degradação pela enzima DPP-4, com 2 minutos de duração para GLP-1 e 7 minutos para GIP (GUPTA; KALRA, 2011). Sendo assim, os inibidores da DPP-4 aumentam os níveis de GIP e GLP-1, conseqüentemente melhorando o perfil glicêmico do paciente ao reduzir a glicemia pós-prandial e de jejum (EVANS, 2002).

São oralmente administradas, rapidamente absorvidas e podem ser utilizadas em 1 ou 2 tomadas diárias, o que gera inibição da DPP-4 de 70-90% ao longo de 24 h. São metabolizadas por via renal, com exceção da linagliptina que é metabolizada por via enterohepática, logo é a preferida para utilizar em pacientes com TFG < 30mL/min/1.73m² (DEACON, 2019).

4.3.2 Vantagens

Além dos efeitos benéficos sobre o controle glicêmico, outras vantagens do uso dos inibidores de DPP-4 são o efeito neutro sobre o peso, baixo risco de eventos hipoglicêmicos e

possibilidade de uso sem ajuste de dose na DRC (apenas para a linagliptina) (DICKER, 2011; PALMER et al., 2016). Recentemente alguns estudos apontaram para a possibilidade de efeitos protetores renais e cardiovasculares dada a natureza anti-inflamatória dessas medicações, pois a enzima DPP-4 está integrada à membrana plasmática de diversas células do corpo humano, modulando assim a atividade biológica e podendo gerar menor estresse oxidativo, apoptose, lesão endotelial e fibrose (DEACON, 2019; TAKAGAKI; KOYA; KANASAKI, 2017; TOMOVIC et al., 2019).

Atualmente, foi levantada a hipótese de que os iDPP-4 possam ser benéficos no curso da COVID-19 em pacientes diabéticos, segundo estudos observacionais retrospectivos, resultando em redução nas admissões em unidades de terapia intensiva e na mortalidade nos pacientes diabéticos usuários de iDPP-4 quando comparados aos que não usavam. No entanto, tal hipótese ainda precisa ser confirmada em ensaios clínicos randomizados (FILARDI; MORANO, 2020; SCHEEN, 2021).

4.3.3 Desvantagens e efeitos colaterais

Podem apresentar um risco aumentado para eventos hipoglicêmicos quando associadas à sulfonilureias (HOLMES, 2016; SESTI et al., 2019). Outros efeitos colaterais são infecções de vias aéreas superiores, nasofaringite, cefaleia, infecções do trato urinário e artralgia, principalmente com o uso de sitagliptina e saxagliptina (PATHAK; BRIDGEMAN, 2010; WILLEMEN et al., 2011). Na literatura, há também relatos de reações de hipersensibilidade, como anafilaxia e angioedema e crises de pancreatite aguda hemorrágica e necrotizante, porém ainda sem evidência correlação causal (KARAGIANNIS; BOURA; TSAPAS, 2014).

A vidagliptina e a saxagliptina foram associadas à ocorrência de lesões de pele como penfigóide bolhoso, descamação e necrose (PHAN; CHARLTON; SMITH, 2020). A saxagliptina também foi associada a maior risco de hospitalização por IC, principalmente em pacientes previamente diagnosticados com IC ou DRC (SCIRICA et al., 2014).

4.3.4 Contraindicações

Todos os inibidores de DPP-4 são contraindicados em pessoas com DMT1 e/ou com histórico de cetoacidose diabética. O uso dessas medicações deve ser descontinuado em caso de reações de hipersensibilidade graves (anafilaxia, urticária, angioedema). Saxagliptina e alogliptina devem ser suspensas em caso de pênfigo bolhoso. É prudente interromper o uso da saxagliptina, sitagliptina e da alogliptina se suspeita de pancreatite aguda (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2008b, 2009a, 2012, 2019a; GALLWITZ, 2019; MERCK &

CO., 2007). A alogliptina deve ser usada com cautela em pacientes com doença hepática em atividade, sendo recomendado testes de função hepática antes do início de seu uso e interromper em caso de injúria hepática não tratável confirmada (CADA; LEVIEN; BAKER, 2013; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2019a).

4.3.5 Dosagem

Os representantes dessa classe mais utilizados atualmente são sitagliptina, saxagliptina, vildagliptina, linagliptina e alogliptina. Compreendem um grupo heterogêneo com perfis farmacocinéticos diferentes (DEACON, 2020). Para seleção do inibidor de DPP-4 a ser prescrito, a preferência do paciente e sua acessibilidade de custeio são considerados para a seleção de um agente específico. As apresentações comerciais dessas medicações e respectivas doses usuais são detalhadas no Quadro 5.

Recentemente, a partir dos resultados do ensaio clínico EVOLUTION, estudo multicêntrico com participação nosso grupo de pesquisa, o uso da evogliptina na dose de 5mg/dia foi validada para a população brasileira. No entanto o mesmo ainda não é comercializado no país (CERCATO et al., 2019).

Quadro 5 – Apresentações comerciais, doses e características dos inibidores de dipeptidil peptidase 4.

APRESENTAÇÕES COMERCIAIS	DOSE USUAL	AJUSTES
Sitagliptina (Januvia® Nimegon® 25mg, 50 mg e 100mg)	100 mg/dia	TFG 30-50: 50 mg/dia TFG < 30: 25 mg/dia
Saxagliptina (Onglyza® 2,5mg e 5mg)	5 mg/dia	TFG < 50: 2,5 mg/dia (dose recomendada para usuários de inibidores de citocromo P450 3A4/5)
Vildagliptina (Jalra®/ Galvus® 50mg e 100mg)	100 mg/dia (50 mg 2 vezes ao dia)	TFG < 50: 50 mg/dia
Linagliptina (Trayenta®/ Glinape®/ Glunac®/ Linadip® 5mg)	5 mg/dia	Não necessário ajuste pela TFG
Alogliptina (Nesina® 6,25mg, 12,5mg e 25mg)	25 mg/ dia	TFG 30-50: 12,5 mg/dia TFG < 30: 6,25 mg/dia
CARACTERÍSTICAS DOS INIBIDORES DE DPP-4		
Vantagens	Podem ser usados em DRC, efeito neutro sobre peso	
Desvantagens	Alto custo, redução modesta da HbA1C (0,5-0,8%), risco de hospitalização por IC	
Indicações	Pacientes com alto risco de hipoglicemia ou DRC (Linagliptina)	
Contraindicações	DMT1, CAD, hipersensibilidade. Cautela se hepatite. Interromper se pancreatite aguda ou pênfigo bolhoso (alogliptina e saxagliptina).	

TFG = Taxa de filtração glomerular (mL/min/1.73 m²). DPP-4 = Dipeptidil peptidase-4. DRC = doença renal crônica. HbA1C = hemoglobina glicada. IC = insuficiência cardíaca. DMT1 = Diabetes Mellitus tipo 1. CAD = cetoacidose diabética.

Fonte: Adaptado de *American Diabetes Association*, 2021d e Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019b. *Food And Drug Administration*, 2008b, 2009a, 2012, 2019a.

4.4 INIBIDORES DE SGLT-2

Existem atualmente 4 representantes dessa classe de antidiabéticos: canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina e a ertugliflozina (recentemente aprovada pelo *Food and Drugs Administration*) (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2017b, 2018, 2020a, 2020b), no entanto, apenas as primeiras três estão disponíveis no Brasil (Quadro 6) (SILVA et al., 2015). Todos são de administração oral. Encontram-se também comercializados em combinação com outros agentes como a metformina e a linagliptina (HSIA; GROVE; CEFALU, 2017).

4.4.1 Mecanismo de ação

Os cotransportadores de sódio-glicose do tipo 2 (SGLT2) se encontram no túbulo contorcido proximal dos rins e são responsáveis pela reabsorção de 80-90% da glicose filtrada pelos glomérulos. Em condições normais, toda glicose filtrada é reabsorvida, entretanto caso a glicemia esteja acima de 180 mg/mL, ocorre então glicosúria, comum em pacientes diabéticos (DEFRONZO; NORTON; ABDUL-GHANI, 2017). Ao bloquear esses cotransportadores, os inibidores de SGLT2 (iSGLT2) provocam glicosúria mesmo em glicemias menores, reduzindo assim a concentração de glicose no plasma, observados pela melhora dos parâmetros glicêmicos como HbA1C e glicemia de jejum, redução do peso e melhora da pressão arterial por uma pequena ação diurética (ABDUL-GHANI; DEFRONZO, 2013; SCHEEN, 2015b).

4.4.2 Vantagens

É uma classe de medicamentos segura a curto prazo, com baixo risco de eventos hipoglicêmicos, posto que não são dependentes da ação da insulina, além disso não geram fadiga ou hiperestimulação das células beta pancreáticas (NAUCK, 2014).

Em estudos clínicos randomizados, quando comparadas ao placebo a canagliflozina e a empagliflozina reduziram a incidência de eventos cardiovasculares (ECV) e mortalidade geral quando adicionadas ao tratamento convencional (NEAL et al., 2017; ZINMAN et al., 2015). A dapagliflozina não reduziu a taxa de ECV maiores, no entanto resultou em menor quantidade de mortes por causas cardiovasculares e em menos hospitalizações por IC que o placebo (WIVIOTT et al., 2019). Outro efeito benéfico dessas medicações é a redução da incidência e

da progressão de DRC e da doença renal diabética (DRD) (observada pela albuminúria e *clearance* de creatinina), independente da presença de DCVA ou IC (ALICIC; JOHNSON; TUTTLE, 2018; GÓRRIZ et al., 2020; ZELNIKER et al., 2019).

Em geral, as gliflozinas reduzem a HbA1C em 0,5 a 0,7% (NATHAN et al., 2009). O uso de seus representantes que comprovadamente geram benefícios cardiovasculares é indicado em pacientes com risco aumentado para DCVA (idade \geq 55 anos com estenose coronária, carotídea ou de artéria membros inferiores $>$ 50% ou hipertrofia ventricular esquerda) ou DCVA estabelecida em associação com a metformina e as modificações de estilo de vida já no momento do diagnóstico (ADA, 2021d).

Essas medicações também estão associadas à melhora do perfil lipídico, à perda de peso corporal e à redução da pressão arterial sistêmica devido à diurese osmótica (RIBOLA et al., 2017; SÁNCHEZ-GARCÍA et al., 2020). Adicionalmente, uma metanálise de ensaios clínicos randomizados encontrou uma tendência dos inibidores de SGLT-2 em reduzir a mortalidade em pacientes com IC com fração de ejeção preservada (BUTLER et al., 2020).

Em abril de 2020, a CONITEC decidiu pela incorporação da dapagliflozina entre os medicamentos ofertados gratuitamente pelo SUS para o tratamento do DMT2, em caso de pacientes com idade maior ou igual a 65 anos e DCVA estabelecida (BRASIL, 2020b).

4.4.3 Desvantagens e efeitos colaterais

A eficácia dessas medicações é dependente da função renal residual, sendo menos efetivas em pacientes com DRC avançada (não recomendados em aqueles com TFD $<$ 30 mL/min/1.73 m²) (SCHEEN, 2015b). Além disso, possuem alto custo, o que limita seu uso principalmente no contexto da rede de saúde pública.

Entre os efeitos colaterais pode-se citar aumento da incidência de candidíase vulvovaginal, hipotensão em pacientes idosos em uso de outras medicações que reduzam a volemia. Há relatos na literatura de injúria renal aguda, com melhora após sua descontinuação. Alguns estudos também relatam aumento da incidência de fraturas em pacientes em uso de canagliflozina (NEAL et al., 2017).

O ensaio clínico randomizado CANVAS relatou maior risco de amputações em membros inferiores com uso da canagliflozina, principalmente ao nível do primeiro pododáctilo ou metatarso, porém o mecanismo etiológico ainda não é totalmente compreendido (MATTHEWS et al., 2019).

4.4.4 Contraindicações

Os ajustes de dose das gliflozinas em relação à TFG encontram-se descritos no Quadro 6. Não se deve iniciar essas medicações se o paciente apresentar TFG < 45 mL/min/1.73 m² (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2018, 2020a, 2020b). Devem ser usados com cautela em pacientes com histórico de CAD, em caso de infecções do trato geniturinário frequentes, baixa densidade mineral óssea ou risco aumentado para fraturas, histórico de úlcera, neuropatia ou, no caso da canagliflozina, na doença vascular em membros inferiores (SCHEEN, 2015b).

4.4.5 Dosagem

As doses usuais e ajustes das gliflozinas estão explanadas no Quadro 6.

Quadro 6 – Apresentações comerciais, doses e características dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose do tipo 2.

APRESENTAÇÕES COMERCIAIS	DOSE USUAL	AJUSTES
Canagliflozina (Invokana® 100mg e 300mg)	100 – 300 mg/dia	TFG 45 – < 60: 100 mg/dia TFG < 45: não iniciar
Dapagliflozina (Forxiga® 5mg e 10mg)	10 mg/dia	TFG < 45: interromper uso ou não iniciar
Empagliflozina (Jardiance® 10 e 25mg)	10-25 mg/dia	TFG < 30: interromper uso TFG < 45 não iniciar
CARACTERÍSTICAS DOS INIBIDORES DE SGLT-2		
Vantagens	Benefício cardiovascular. Redução da PA, do peso e da progressão da DRC/DRD	
Desvantagens	Limitada pela TFG, alto custo. Risco de amputações de MMII (canagliflozina)	
Indicações	DCVA estabelecida ou alto RCV, preferencialmente se IC ou DRC/DRD DRC com TFG ≥ 45	
Contraindicações	Hipersensibilidade TFG < 45 não iniciar, se TFG < 30 descontinuar Uso com cautela: ITUs frequentes, risco de fraturas, histórico de úlcera, CAD ou hipotensão	

TFG = Taxa de filtração glomerular (mL/min/1.73 m²). PA = Pressão arterial. DCVA = doença cardiovascular aterosclerótica. IC = insuficiência cardíaca. DRD = doença renal diabética. DRC = doença renal crônica. RCV = risco cardiovascular. ITU = Infecção do trato urinário.

Fonte: Adaptado de *American Diabetes Association*, 2021d; Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019b; *Food And Drug Administration*, 2018, 2020a, 2020b.

4.5 AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1

4.5.1 Mecanismo de ação

Agonistas do receptor do GLP-1 (ARGLP-1) são uma classe de antidiabéticos com ação incretínica, mais resistentes à degradação pela DPP-4 e, portanto, têm meia-vida mais longa que o GLP-1 natural (GUPTA, 2013). Eles se ligam ao receptor GLP-1 expresso em diversos

tecidos, incluindo as células beta pancreáticas, ductos pancreáticos, mucosa gástrica, rins, pulmões, coração, pele, células imunes e hipotálamo. Dessa forma, estimulam a liberação de insulina em resposta ao aumento da glicemia, provocam retardo do esvaziamento gástrico, inibição da liberação inadequada de glucagon após refeições e reduzem o apetite (ANDERSEN et al., 2019; MÜLLER et al., 2019).

Os representantes atualmente comercializados no Brasil dessa classe são exenatida, lixisenatida, liraglutida, dulaglutida e semaglutida. Todos são eficazes em reduzir os parâmetros glicêmicos. São classificadas em ARGLP-1 de ação curta (exenatida duas vezes ao dia e lixisenatida) e agentes de ação prolongada (albiglutida, dulaglutida, exenatida semanal, liraglutida e semaglutida). Atuam afetando a glicose em jejum (via aumento da secreção de insulina dependente de glicose e redução da secreção de glucagon no estado de jejum) e glicose pós-prandial (via aumento da secreção de insulina pós-prandial e inibição da secreção de glucagon) (GENTILELLA et al., 2019).

4.5.2 Vantagens

Em geral os ARGLP-1 reduzem a HbA1C em cerca de 0,8-1,8% (SBD, 2019b) e, assim como as gliflozinas, os representantes dessa classe com evidência de benefício cardiovascular estão indicados como parte do tratamento do DMT2 caso o paciente apresente risco aumentado para DCVA aterosclerótica ou DCVA estabelecida, DRC ou insuficiência cardíaca (ADA, 2021d). Estudos controlados randomizados mostraram redução na mortalidade por causas cardiovasculares e na incidência de ECV não fatais em pacientes com DMT2 e alto risco cardiovascular com administração diária da liraglutida e semanal da dulaglutida e da semaglutida subcutâneas (GERSTEIN et al., 2019; MARSO et al., 2016a, 2016b).

De acordo com os resultados do estudo EXSCEL, não foram observadas diferenças entre os grupos em uso de exenatida ou placebo quanto à incidência de eventos cardiovasculares em pacientes com DMT2 (HOLMAN et al., 2017). No entanto, os pacientes que apresentaram os eventos eram em sua maioria homens com maior tempo de diabetes e pior controle glicêmico. Os efeitos da exenatida variaram de acordo com as características clínicas e com a TFG. Porém sua ação na prevenção de eventos cardiovasculares foi pouco influenciada pelas características individuais dos pacientes com DMT2 (MENTZ et al., 2018).

Outros benefícios dos ARGLP-1 são a redução do peso corporal, relatada na literatura em cerca de 1,5 a 2,5kg em 30 dias (SHYANGDAN et al., 2011) e aparente redução na incidência e progressão de nefropatia (DICEMBRINI et al., 2017). São medicações seguras e

geralmente não causam hipoglicemia quando não associados a sulfonilureias, glinidas ou insulina basal. Atenção especial para a semaglutida que, em estudo recente por Wilding et al (2021), proporcionou perda de peso significativa de cerca de 12kg em pacientes obesos ou com sobrepeso.

Já existe no mercado, a apresentação oral da semaglutida, seu uso está associado a maior incidência de efeitos adversos gastrointestinais que sua apresentação injetável. Segundo uma revisão sistemática com metanálise envolvendo 11 ensaios clínicos randomizados, quando comparada ao placebo a semaglutida oral provocou redução na mortalidade geral, nos parâmetros glicêmicos e no peso corporal, apresentando também efeitos benéficos sobre a pressão arterial, no entanto mostrou efeito neutro sobre a incidência de eventos cardiovasculares maiores e retinopatia (AVGERINOS et al., 2020).

4.5.3 Desvantagens e efeitos colaterais

Entre os efeitos adversos dessa classe de medicações, os mais comuns são os gastrointestinais, como náuseas, vômitos e diarreia. Outros efeitos adversos comuns incluem reações no local de injeção da medicação (abcesso, celulite, nódulos subcutâneos), cefaleia e nasofaringite, geralmente sem necessidade de descontinuação (FILIPPATOS; PANAGIOTOPOULOU; ELISAF, 2014).

Entre as desvantagens da adição dessa classe ao tratamento do paciente com DMT2 está o alto custo e o fato da maioria de seus representantes serem de administração injetável, constituindo-se barreiras para correta aderência ao tratamento, principalmente no contexto da atenção primária a saúde (TSAPAS et al., 2020).

4.5.4 Contraindicações

Todos os agonistas do receptor de GLP-1 são contraindicados em caso de hipersensibilidades aos componentes do medicamento. Recomenda-se descontinuar seu uso em caso de pancreatite aguda. São contraindicadas em caso de história familiar de câncer medular de tireoide ou de neoplasia endócrina múltipla tipo 2. Exenatide e dulaglutide não são recomendados em caso de gastroparesia. Exenatide, é contraindicada se TFG < 30mL/min/1.73m² (CHIS; FODOR, 2018; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2009b, 2016, 2017c, 2019b, 2020c). Embora os ARGLP1 não tenham sido avaliados extensamente em população com DRC terminal, um estudo recente mostrou que, em geral, são medicações seguras em pacientes com TFG > 15 mL/min/1.73m² (SCHEEN, 2015a).

4.5.5 Dosagem

Os análogos do receptor GLP-1 devem ser iniciados com doses menores e progredir para maiores a fim de evitar efeitos adversos gastrointestinais severos. As doses e ajustes dos representantes dessa classe de medicamentos estão explanadas no Quadro 7.

Quadro 7 – Apresentações comerciais, doses e características dos agonistas do receptor do peptídeo de semelhante a glucagon 1.

APRESENTAÇÕES COMERCIAIS	DOSE INICIAL	AJUSTES
Exenatida de ação curta (Byetta® 250mcg/mL)	5 mcg 2x/ dia	Se não atingir alvo em 1 mês: 10 mcg 2x/dia
Exenatida liberação estendida (Bydureon®)	2 mg/semana	-
Dulaglutida (Trulicity® 0,75mg/0,5mL e 1,5mg/0,5mL)	0,75 mg/semana	Se não atingir alvo em 4 semanas: 1,5 mg/semana
Lixisenatida (Lyxumia® 0,05mg/ml e 0,1mg/mL)	10mcg/ dia	Após 2 semanas: 20 mcg/dia
Liraglutida (Victoza® 6mg/mL)	0,6 mg/ dia	Após 1 semana: 1,2 – 1,8 mg/dia
Semaglutida (Ozempic® 1,34mg/mL)	0,25 mg/semana	Após 4 semanas: 0,5 - 1 mg/semana
Semaglutida formulação oral* (Rybelsus® 3mg, 7mg, 14mg)	3mg/dia	Após 30 dias: 7 - 14 mg/dia
CARACTERÍSTICAS DOS AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1		
Vantagens	Reduz RCV, peso e apetite. Retardo do esvaziamento gástrico.	
Desvantagens	Alto custo, maioria de uso injetável Efeitos adversos: intolerância gastrointestinal e reações cutâneas no local de aplicação	
Indicações	DCVA estabelecida ou alto RCV ou DRC	
Contraindicações	Gastroparesia (exenatida e dulaglutida, lixisenatida) TFG < 30mL/min/1.73m ² (exenatida) HF de câncer medular de tireoide e/ou NEM 2 (delaglutida, semaglutida) Pancreatite aguda Insuficiência cardíaca congestiva classe IV (liraglutida, semaglutida) Cautela: considerar reduzir dose de insulina ou sulfonilureia se usado em associação	

GLP1 = peptídeo semelhante a glucagon 1. DCVA = doença cardiovascular aterosclerótica. DRC = doença renal crônica. RCV = risco cardiovascular. TFG = Taxa de filtração glomerular (mL/min/1.73 m²). HF = História familiar. NEM = neoplasia endócrina múltipla. * Não disponível no Brasil.

Fonte: Adaptado de *American Diabetes Association*, 2021d; *Sociedade Brasileira de Diabetes*, 2019b; *Food And Drug Administration*, 2009b, 2016, 2017c, 2019b, 2020c.

5. TERAPIA MEDICAMENTOSA TRIPLA E QUADRUPLA

Após 3 meses de tratamento dual, caso o paciente não alcance a HbA1C alvo deve-se considerar a adição de um terceiro, ou mesmo, quarto medicamento antidiabético ou insulina basal ao tratamento do DMT2. Essa escolha deve ser feita entre as classes abordadas acima e

levar em consideração as características clínicas e socioeconômicas individuais de cada paciente (ADA, 2021d; SBD, 2019b).

Uma metanálise de ensaios clínicos randomizados, com participação do grupo de pesquisa em endocrinologia e diabetes da UFPA, mostrou que não há diferença clara de benefício da escolha de uma classe em relação a outra no controle glicêmico quando o paciente já está em terapia dual com metformina ou com sulfonilureia (GROSS et al., 2011).

Naqueles pacientes que não atingirem o controle glicêmico pela HbA1C devido persistência da glicemia pós prandial aumentada, podem ser utilizadas de medicações que ajam especificamente neste parâmetro, são elas glinidas, inibidores da alfa-glicosidase, inibidores de DPP-4 e análogos do receptor de GLP-1 (CARROLL et al., 2003; DINICOLANTONIO; BHUTANI; O'KEEFE, 2015).

Entre os inibidores da alfa-glicosidase, apenas a acarbose é comercializada no Brasil. São uma classe de medicamentos orais que inibem a ação da alfa-glicosidase e alfa-amilase, proteínas gastrointestinais, que convertem polissacarídeos em monossacarídeos na borda em escova dos enterócitos. Como resultado final, essas medicações causam redução na velocidade de absorção da glicose com consequente redução na glicemia e nos níveis de insulina pós-prandiais (VAN DE LAAR et al., 2005).

Assim como as sulfonilureias, as glinidas também induzem liberação de insulina ao se ligarem a receptores nas células beta pancreáticas resultando na redução da glicemia, principalmente da pós-prandial. No Brasil, suas representantes comercializadas são a repaglinida e a nateglinida. Seu início de ação é bastante rápido, no entanto seu tempo de efetividade é mais curto que as sulfonilureias, devido a isso sua administração deve ser realizada imediatamente antes das refeições (GUARDADO-MENDOZA et al., 2013; LV et al., 2019). Além disso, sua metabolização é feita por via hepática, sendo uma opção em pacientes com redução da função renal (PLOSKER; FIGGITT, 2004).

É importante ressaltar que ambas classes de medicamentos não compõem o fluxograma de tratamento proposto pela ADA (ADA, 2021d).

As doses, apresentações comerciais e características farmacológicas das glinidas e inibidores da alfa-glicosidase estão resumidos nos quadros 8 e 9.

Quadro 8 – Apresentações comerciais, doses e características dos inibidores da alfa-glicosidase

Inibidores da alfa glicosidase	
Apresentações comerciais	Acarbose: Glucobay®/ Aglucose®

Dosagem	Inicial: 50 mg 3x ao dia Até: 100 mg 3x ao dia Ocasionalmente poderá ser necessário aumentar a dose para 200 mg 3x ao dia
Desvantagens	Dor abdominal, diarreia, flatulência
Vantagens	Baixo risco de hipoglicemia, reduz hiperglicemia pós-prandial, possível benefício CV
Contraindicações	Hipersensibilidade, TFG < 25, doenças intestinais crônicas, CAD

CV = Crdiovascular. TFG = taxa de filtração glomerular (em mL/min/1.73m²). CAD = Cetoacidose diabética. Adaptado de: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019b.

Quadro 9 – Apresentações comerciais, doses e características das glinidas

APRESENTAÇÕES COMERCIAIS	DOSE INICIAL	AJUSTES
Repaglinida (Posprand® 0,5mg, 1mg, 2mg)	0,5 mg Antes das 3 refeições principais	Máx: 16mg /dia
Nateglinida (Starlix® 120mg)	60 - 120 mg Antes das 3 refeições principais	Máx: 360 mg/dia
CARACTERÍSTICAS DAS GLINIDAS		
Vantagens	Eficazes em reduzir glicemia pós-prandial e baixo custo.	
Desvantagens	Ganho de peso, risco de hipoglicemia, fadiga células beta pancreáticas	
Indicações	Pacientes com hiperglicemia pós-prandial	
Contraindicações	Hipersensibilidade, uso concomitante de gemfibrozil (repaglinida)	

TFG = taxa de filtração glomerular (em mL/min/1.73m²). Máx = Dose Máxima.

Fonte: adaptado de Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019b. (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2017d, 2017e).

Nas Figuras 3, 4, 5 e 6 encontram-se fluxogramas detalhando o passo-a-passo da prescrição das medicações antidiabéticas discutidas neste protocolo. No Quadro 9, encontram-se os custos médios do tratamento mensal com esses medicamentos, baseado em pesquisa de preços realizada nas principais redes farmacêuticas da capital paraense.

Antes e durante a aplicação desses fluxogramas de tratamento, sugerimos que, em todas as consultas de seguimento clínico, seja investigada a presença dos seguintes sintomas característicos de hipoglicemia: tremores, ansiedade, sudorese e calafrios, irritabilidade, confusão mental, taquicardia, fome, palidez e até mesmo síncope e/ou convulsões, listados em ordem decrescente de frequência. Na presença desses sintomas, deve-se orientar o paciente a medir a glicemia capilar, se possível. Caso confirmada a presença de episódios hipoglicêmicos, considerar flexibilização do alvo glicêmico inicialmente proposto ou redução da dose do antidiabético em uso. Na impossibilidade da medição da glicemia, considerar flexibilização se relatada a ocorrência desses sintomas (ADA, 2021a).

6. INSULINOTERAPIA

A liberação de insulina pelas células beta pancreáticas é realizada de forma basal e em picos de secreção em resposta a aumentos na glicemia após as refeições (RITZEL; MICHAEL; BUTLER, 2003). Assim como a resistência à insulina, a disfunção progressiva de células beta pancreáticas ocupa um papel importante na patogênese do DMT2, com consequente desregulação na secreção insulínica e hiperglicemia (DEL PRATO; MARCHETTI; BONADONNA, 2002).

Conforme ocorre declínio da função beta-pancreática, o paciente com DMT2 começa a apresentar hiperglicemia refratária ao uso de antidiabéticos orais (glitazonas, sulfonilureias, metformina, iDPP4), com necessidade de um tratamento injetável, podendo ser um ARGLP-1 ou insulina, sendo a terapia insulínica preferível nos casos de sintomas de hiperglicemia e catabolismo (poliúria, polifagia, polidipsia e perda de peso) e HbA1C \geq 10%. É importante alertar o paciente que o uso de insulina não significa uma falha do tratamento, e sua adição nunca deve ser usada como ameaça em troca de aderência terapêutica, já que, devido a história natural da doença, muitos pacientes irão necessitar de insulina exógena em algum momento (ADA, 2021d).

6.1. Vantagens

A insulina é a abordagem medicamentosa mais eficaz em reduzir a HbA1C, diminuindo-a em cerca de 1.5-3.5%. Além disso, não possui limite para ajuste de dose, tem rápido início de ação, promove descanso das células beta e melhora o perfil lipídico (ADA, 2021d; BOUGHTON; MUNRO; WHYTE, 2017; NATHAN et al., 2009).

6.2. Desvantagens e efeitos colaterais

As principais desvantagens do tratamento com insulina são o ganho de peso, risco de hipoglicemia e administração injetável, podendo necessitar, em certos casos, de múltiplas aplicações diárias em horários pré-definidos, com pouca liberdade quanto ao horário das refeições (BROWN et al., 2011). A ocorrência de episódios de hipoglicemia deve ser interrogada em todas as consultas, sendo em alguns casos necessária redução do alvo glicêmico para evitá-los (DONNELLY et al., 2005).

A insulinoterapia possui efeito neutro sobre desfechos cardiovasculares, não aumentando ou diminuindo a incidência de DCVA, hospitalizações ou mortes por causas

cardiovasculares quando comparada à terapia com antidiabéticos orais (THE ORIGIN TRIAL INVESTIGATORS, 2012).

6.3. Tipos de insulina

a) Insulinas humanas de ação intermediária

São prescritas como insulinas basais. Sua ação dura 10h, podendo ser aplicada 1 a 2 vezes por dia no paciente com DMT2. A insulina NPH possui baixo custo, sendo distribuída gratuitamente pelo SUS, podendo ser uma opção realista para aqueles em situação de vulnerabilidade social para os quais o custo é um grande obstáculo (SBD, 2019a, 2020).

- ✓ Insulina isófana ou NPH
- ✓ Insulina Humana em Suspensão de Zinco

b) Insulina humana de ação rápida

Prescrita como insulina prandial, devendo ser administrada 30 minutos antes da refeição. Possui baixo custo, sendo também gratuitamente distribuída no SUS (SBD, 2019a, 2020).

- ✓ Insulina regular

c) Análogos de insulina de ação longa ou ultralonga

São prescritas como insulinas basais e trazem maior comodidade para o paciente, com menor número de aplicações necessárias, no entanto possuem um custo elevado. Além disso, ainda não são disponibilizadas na rede pública de saúde para pacientes com DMT2, portanto seu uso é dificultado para aqueles em situação de vulnerabilidade social, para os quais o alto custo é um grande desafio (BRASIL, 2019; SBD, 2019a, 2020).

- ✓ Glargina
- ✓ Detemir
- ✓ Glargina U-300
- ✓ Degludeca

d) Análogos de insulina de ação ultrarrápida

São prescritas como insulinas prandiais. Trazem maior flexibilidade quanto ao horário de aplicações para o paciente em relação às refeições. Entretanto, também possuem um alto custo de aquisição e são disponibilizadas apenas para pacientes com DMT1 na rede pública de saúde (BRASIL, 2016; SBD, 2019a, 2020a, 2020b). Seu uso, portanto, é dificultado para pacientes com DMT2 em situação de vulnerabilidade social.

- ✓ Lispro
- ✓ Asparte
- ✓ Glulisina
- ✓ Faster Asparte: possui início de ação ainda mais rápido, podendo ser administrada antes ou logo após as refeições.
- ✓ Insulina inalável tecnosfera: Sua ação é eficaz em reduzir a glicemia pós-prandial sem risco maior de hipoglicemia ou de ganho de peso em comparação a suas contrapartes injetáveis. É indicada em pacientes com fobia de agulhas e/ou com episódios recorrentes de hipoglicemia após uso de insulina ou análogos de ação rápida (AKTURK et al., 2018; GALDERISI et al., 2020). Antes de ser indicada, o paciente deve passar por uma avaliação de função pulmonar com espirometria, sendo contraindicada na presença de doença pulmonar obstrutiva (asma e DPOC) e histórico de tabagismo (ADA, 2021d).

Um outro estudo de participação do grupo mostrou que há diferença de uso entre os tipos de insulina de acordo com características étnicas e socioeconômicos na população brasileira. Sendo os análogos de insulina mais utilizados por pacientes brancos, de níveis socioeconômicos mais altos e com acesso à educação de qualidade (GOMES et al., 2017).

e) Análogos bifásicos ou pré-mistura de insulina humana

São preparados bifásicos, tendo em sua composição uma insulina de ação basal e uma de ação prandial. Proporcionam maior comodidade ao paciente com menos aplicações diárias (SBD, 2019a, 2020a, 2020b).

- ✓ 70% NPH/30% regular: preparado contendo 70% de insulina humana NPH e 30% de insulina humana regular.
- ✓ 75% NPL/25% lispro: contém 75% de insulina lispro protaminada de ação prolongada e 25% de insulina lispro de liberação imediata.

- ✓ 50% NPL/50% lispro: contém 50% de insulina lispro protaminada de ação prolongada e 50% de insulina lispro de liberação imediata.
- ✓ 70% NPA/30% asparte: contém 70% de insulina asparte protaminada de ação prolongada e 30% de insulina asparte ultrarrápida de liberação imediata.

No Quadro 10, são detalhados os tipos de insulina, suas apresentações comerciais e características farmacológicas.

6.4. Esquemas, dosagem e titulação

A insulina pode ser prescrita em diversos regimes, podendo ser iniciada com esquemas com apenas insulina basal e, se necessário, com aumento na dose e adição de *bolus* de insulina após as refeições, em uma estratégia terapêutica gradual. A terapia deve ser prescrita com atenção para evitar a hipoglicemia e mitigar o ganho de peso, intrínseco ao efeito anabólico da insulinoterapia, por meio da reafirmação de modificações do estilo de vida (WALLIA; MOLITCH, 2014). No protocolo seguinte deste volume, são descritos os tipos de insulina com suas respectivas propriedades e características farmacológicas de forma mais detalhada.

a) Esquema basal – *bedtime*

O esquema de insulinoterapia basal inicial inclui um análogo de insulina basal de ação longa (insulinas glargina e determir), ultralonga (glargina U300 e degludeca) ou insulina de ação intermediária (insulina NPH) em dose única diária em horário fixo antes de deitar-se (sugestão: às 22h00), na dose inicial de 10 UI ou 0,2UI/Kg (ADA, 2021d).

Titulação: deve ser feito com base na glicemia de jejum com aumentos de 2UI a cada 3 dias até atingir alvo previamente estabelecido (geralmente entre 80 a 130mg/dL) sem episódios de hipoglicemia (ADA, 2021d; SBD, 2019a, 2019b). Em caso de glicemia de jejum < 70mg/dL, investigar causas de hipoglicemia, se não houver causa identificável, reduzir dose em 2UI ou em 10% (DAVIES et al., 2018; WALLIA; MOLITCH, 2014). Ao atingir a dose de 0,5UI/kg/dia sem atingir o alvo glicêmico, seguir para esquema de insulinização seguinte (ADA, 2021d).

É de grande importância que em pacientes com hiperglicemia de longa data a normalização dos níveis glicêmicos seja feita de maneira mais lenta devido ao risco de uma rápida piora da retinopatia diabética com o início da administração da insulina (BAIN et al., 2019; JINGI et al., 2017; ZHAO et al., 2014).

Observação: esse esquema pode ser associado a metformina, sulfonilureias, inibidores de SGLT-2, IDPP-4 ou ARGLP-1, pois ajudam a atingir o alvo glicêmico com menores doses de insulina e menor ganho de peso (HEMMINGSEN et al., 2012).

b) Esquema Basal NPH (2 aplicações por dia)

Se após 3 meses utilizando esquema *bedtime* com 1 aplicação de insulina NPH à noite, o paciente falhe em atingir o alvo de HbA1C, a dose de insulina NPH pode ser reduzida para 80% da dose e ser dividida em 2 aplicações, sendo 2/3 da dose feita pela manhã e 1/3 à noite. Nesse momento, as sulfonilureias, se em uso, devem ser descontinuadas devido a maiores riscos de hipoglicemia e de ganho de peso (ADA, 2021d).

Como alternativa, o paciente pode iniciar o esquema com uma aplicação de análogo de insulina de ação longa ou ultralonga associada a uma aplicação de análogo de ação ultrarrápida antes da maior refeição (ADA, 2021d). Outra opção é o uso de duas aplicações de insulina pré-misturada 75% NPL/25% Lispro (BOWERING et al., 2012). Lembrando que estas são opções de alto custo.

Segundo resultados do estudo PARADIGM, ensaio clínico randomizado multicêntrico também de autoria do grupo de pesquisa que utilizou dados do nosso centro de pesquisa clínica, em pacientes com DMT2 não controlado, o uso de insulina pré-misturada 75% NPL/25% Lispro foi eficaz em atingir o controle glicêmico de maneira não inferior ao esquema com múltiplas aplicações de análogos de insulina de ação lenta e ultrarrápida (Glargina e Lispro) (BOWERING et al., 2012).

c) Esquema basal-prandial 1

Se após 3 meses usando esquemas basais o paciente não atingir o alvo glicêmico de HbA1C, deve-se progredir com intensificação da insulinoterapia para o esquema basal-prandial (SBD, 2019a). Esse esquema preconiza a manutenção das aplicações de insulina NPH associada a 2 aplicações insulina de ação rápida (regular) pela manhã e à noite antes do jantar em conjunto com as aplicações de insulina NPH. Devem ser iniciadas na dosagem de 4UI ou 10% da dose de insulina basal. Faz-se então, a titulação pela glicemia pós-prandial com aumentos de 2UI ou em 10%, duas vezes na semana (ADA, 2021d; SBD, 2019b).

Como alternativa à esse regime pode-se fazer o esquema com uma aplicação de análogo de insulina de ação longa ou ultralonga associado à 2 aplicações de análogo de ação rápida ou ultrarrápida antes de 2 refeições (ADA, 2021d).

d) Esquema basal-prandial pleno

Ainda assim, se após 3 meses em uso desses esquemas, se não houver controle glicêmico adequado, deve-se fazer a insulinização plena com aplicações de insulina rápida ou análogo de insulina de ação rápida ou ultrarrápida antes das três principais refeições associadas a duas aplicações de insulina NPH ou uma aplicação de análogo de ação longa (ADA, 2021d).

Na Figura 7 (Fluxograma 5), são abordadas opções de esquemas de insulinoterapia, titulação e dosagem e como adaptá-los de forma gradual com base no controle glicêmico, nas características socioeconômicas e clínicas do paciente.

Quadro 10 – Apresentações comerciais e tempos de ação das insulinas humanas, análogos de insulina e insulinas pré-misturadas.

TIPO	APRESENTAÇÕES COMERCIAIS	INÍCIO DE AÇÃO	PICO DE AÇÃO	DURAÇÃO DO EFEITO TERAPÊUTICO
INSULINAS HUMANAS				
Insulina de ação rápida	Insulina regular: Humulin R®, Wosulin R®, Novolin R® etc	0,5 - 1h	2 - 3h	5 - 8h
Insulina de ação intermediária	Insulina NPH: Humulin N®, Wosulin N®, Novolin N®, Insulina Humana Recombinante NPH® etc	2 - 4h	4 - 10h	10 - 18h
	Insulina humana em suspensão de zinco: Humulin L®	2 - 4h	4 - 10h	10 - 18h
ANÁLOGOS DE INSULINA				
Análogos de ação ultrarrápida	Asparte: Novorapid® Lispro: Humalog® Glulisina: Apidra®	5 - 15min	0,5 - 2h	3 - 5h
	Faster-aspart: Fiasp® Inalável tecnosfera: Afrezza®	0 - 10 min 12min	0,35 - 2h 35 - 55min	3 - 5h 1,5 - 4,5h
Análogos de ação longa	Glargina: Lantus®, Basalgar® Determir: Levemir®	2 - 4h 1 - 3h	Mínimo 6 - 8h	20 - 24h 12 - 20h
	Análogos de ação ultralonga Glargina U 300: Toujeo® Degludeca: Tresiba®	6h 2h	Ausente	36h 42h
INSULINAS PRÉ-MISTURADAS				
70% NPH/ 30% regular	Humulin® 70/30, Wosulin 70/30®	0,5- 1h	3-12h (duplo)	10 - 16h
75% NPL/ 25% lispro	Humalog® Mix 25	5 - 15min	1 - 4h (duplo)	10 - 16h
50% NPL/ 50% lispro	Humalog® Mix 50	5 - 15min	1 - 4h (duplo)	10 - 16h
70% NPA/ 30% asparte	NovoMix® 70/30	5 - 15min	1 - 4h (duplo)	10 - 16h

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

Fonte: Adaptado de Sociedade Brasileira de Diabetes, 2020a.

Quadro 11 – Apresentações e preços médios mensais das medicações utilizadas no tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2.

MEDICAMENTOS	APRESENTAÇÕES	CUSTO MÉDIO MENSAL
BIGUANIDAS		
Metformina	Genérico/ Gifage®/ Diaformin®/ Formet®/ Formyn®/ Glicomet® 500 mg, 850mg, 1g	R\$ 9,45
Metformina XR	Glifage XR® 500 mg, 850mg, 1g	R\$ 20,47
SULFONILUREIAS		
Glipizida	Minidiab® 5mg	R\$ 52,05
Gliclazida MR	Genérico / Azukon MR®/ Beteglid®/ Diamicron MR®/ Clazi XR®/Dagli®/ Dicazid MR® 30mg e 60mg	R\$ 32,51
Glimepirida	Genérico/ Amaryl®/ Glimepil®/ Betes®/ Azulix®/ Glycopirida®/ Diabemed®/ Glimeran®/ Amaglyn®/ Glipryd®/ Glymryl® 1mg, 2mg, 3mg, 4mg e 6mg	R\$ 33,50
Glibenclamida	Genérico/ Daonil ®/ Gliconil®/ Glionil®/ Glicamin®/Glibeneck® 5mg	R\$ 10,62
TIAZOLIDINEDIONAS		
Pioglitazona	Genérico/ Actos®/ Pioglit®/ Aglitol®/ Piotaz®/ Stanglit® 15mg, 30mg e 45mg	R\$ 69,33
INIBIDORES DE DPP-4		
Sitagliptina	Januvia® Nimegon® 25mg, 50 mg e 100mg	R\$ 108,91
Saxagliptina	Onglyza® 2,5mg e 5mg	R\$ 100,24
Vidagliptina*	Jalra®/ Galvus® 50mg e 100mg	R\$ 101,7
Linagliptina	Trayenta®/ Glinape®/ Glunac®/ Linadip® 5mg	R\$ 224,99
Alogliptina	Nesina® 6,25mg, 12,5mg e 25mg	R\$ 78,21
INIBIDORES DE SGLT-2		
Canagliflozina	Invokana® 100mg e 300mg	R\$ 211,90
Dapagliflozina	Forxiga® 5mg e 10mg	R\$ 188,76
Empagliflozina	Jardiance® 10 e 25mg	R\$ 261,15
AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1		
Exenatida (solução injetável)	Byetta® 250mcg/mL	R\$ 538,06
Dulaglutida (solução injetável)	Trulicity® 0,75mg/mL e 1,5mg/mL	R\$ 294,83
Lixisenatida (solução injetável)	Lyxumia® 0,05mg/ml e 0,1mg/mL	R\$ 503,09
Liraglutida (solução injetável)	Victoza® 6mg/mL	R\$ 500,49
Semaglutida (solução injetável)	Ozempic® 1,34mg/mL	R\$ 751,83
Semaglutida (formulação oral)	Rybelsus® 3mg, 7mg, 14mg	Não disponível

Fonte: pesquisa de campo, consulta em farmácias da capital paraense.

7. ABORDAGEM SEGUNDO FISIOPATOGENESE

Segundo DeFronzo et al (2013), existem 2 abordagens mais utilizadas quando se pretende manejar o paciente com DMT2: a abordagem com adição sequencial de medicações

até atingir o controle glicêmico, abordada pelas principais sociedades científicas em diabetes, e a abordagem segundo a fisiopatogênese, que preconiza combinação de medicações desde o início do tratamento para corrigir as causas conhecidas do DMT2 (DEFRONZO; ELDOR; BDUL-GHANI, 2013).

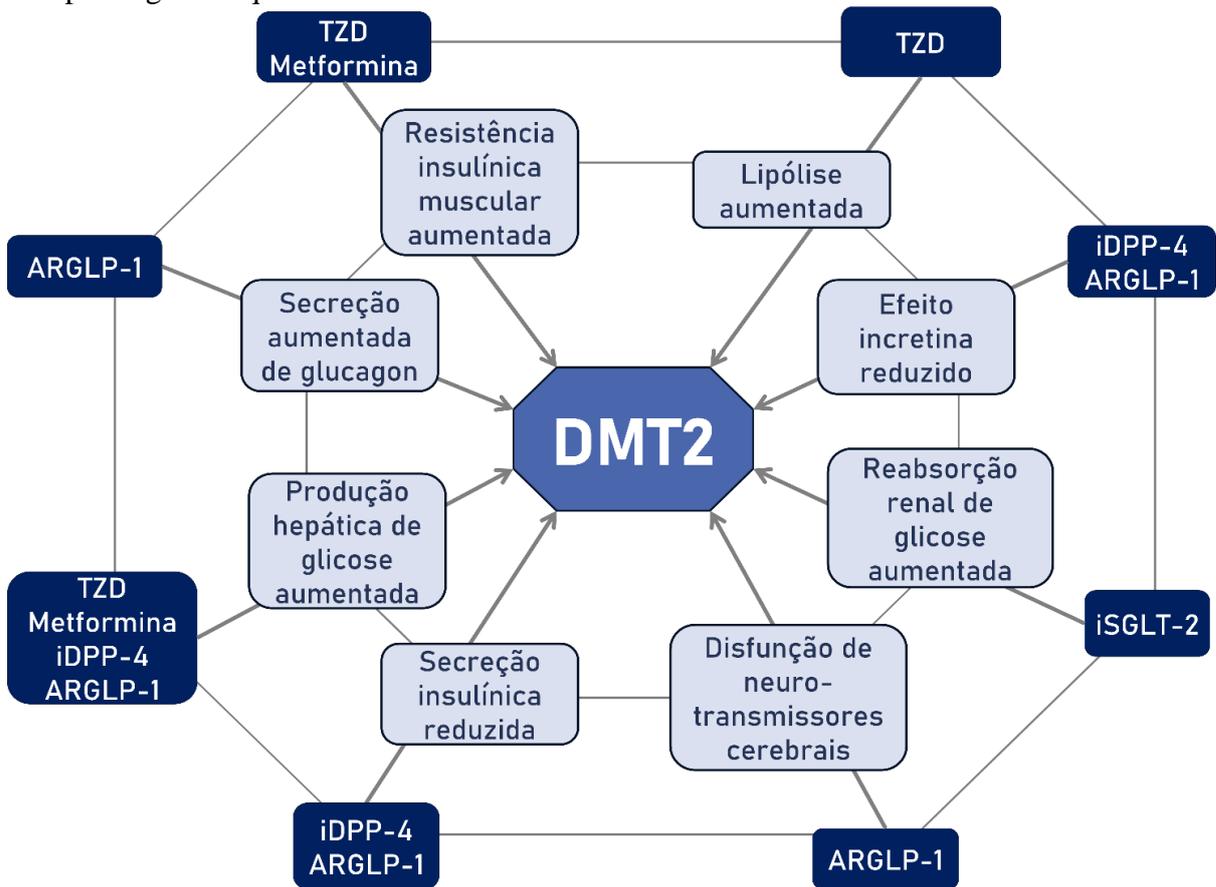
Ainda segundo o mesmo autor a fisiopatologia multifatorial do DMT2 pode ser representada pelo Octeto Ominoso (DEFRONZO, 2018), composto por:

1. Aumento da resistência insulínica muscular com redução da captação de glicose;
2. Aumento da resistência insulínica hepática com produção hepática excessiva de glicose;
3. Aumento da resistência insulínica nos adipócitos gerando lipólise acelerada e níveis circulantes elevados de ácidos graxos e adipocitocinas;
4. Insuficiência progressiva e apoptose de células beta pancreáticas;
5. Aumento da secreção de glucagon pelas células alfa pancreáticas e da sensibilidade hepática ao glucagon;
6. Redução do efeito incretina devido à resistência das células beta pancreáticas a GLP-1 e GIP;
7. Aumento da reabsorção tubular renal de glicose;
8. Disfunção de neurotransmissores por aumento da resistência insulínica cerebral resultando em menor supressão do apetite e ganho de peso

Sendo assim, este autor propõe que um tratamento eficaz do DMT2 visa corrigir esses vários defeitos fisiopatológicos e não se basear simplesmente na redução da HbA1C como pilar terapêutico. Além disso, essa terapia combinada deve ser iniciada no momento do diagnóstico DMT2, preconizando evitar a falência progressiva das células beta pancreáticas (DEFRONZO, 2009).

Dessa forma, baseado na lista anterior, as tiazolidinedionas agem nos mecanismos 1, 2 e 3; metformina no mecanismo 1 e 2; inibidores de SGLT-2 no mecanismo 7; IDPP-4 nos mecanismos 2, 4, 5 e 6; e ARGLP1 nos mecanismos 2, 4, 5, 6 e 8 (Figura 2) (DEFRONZO, 2009; MAEDLER et al., 2005).

Figura 2 - O octeto ominoso do diabetes mellitus tipo 2 mostrando seus principais mecanismos fisiopatológicos e quais classes de antidiabéticos os abordam.



DMT2 = Diabetes Mellitus tipo 2. ARGLP-1 = Agonistas do receptor de peptídeo semelhante a glucagon 1. iSGLT-2 = inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2. iDPP-4 = inibidores da dipeptidil peptidase 4. TZD = tiazolidinedionas.

Fonte: Adaptado de: DeFronzo et al. 2013

8. PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DO DMT2

Quadro 12 - Perspectivas no tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2.

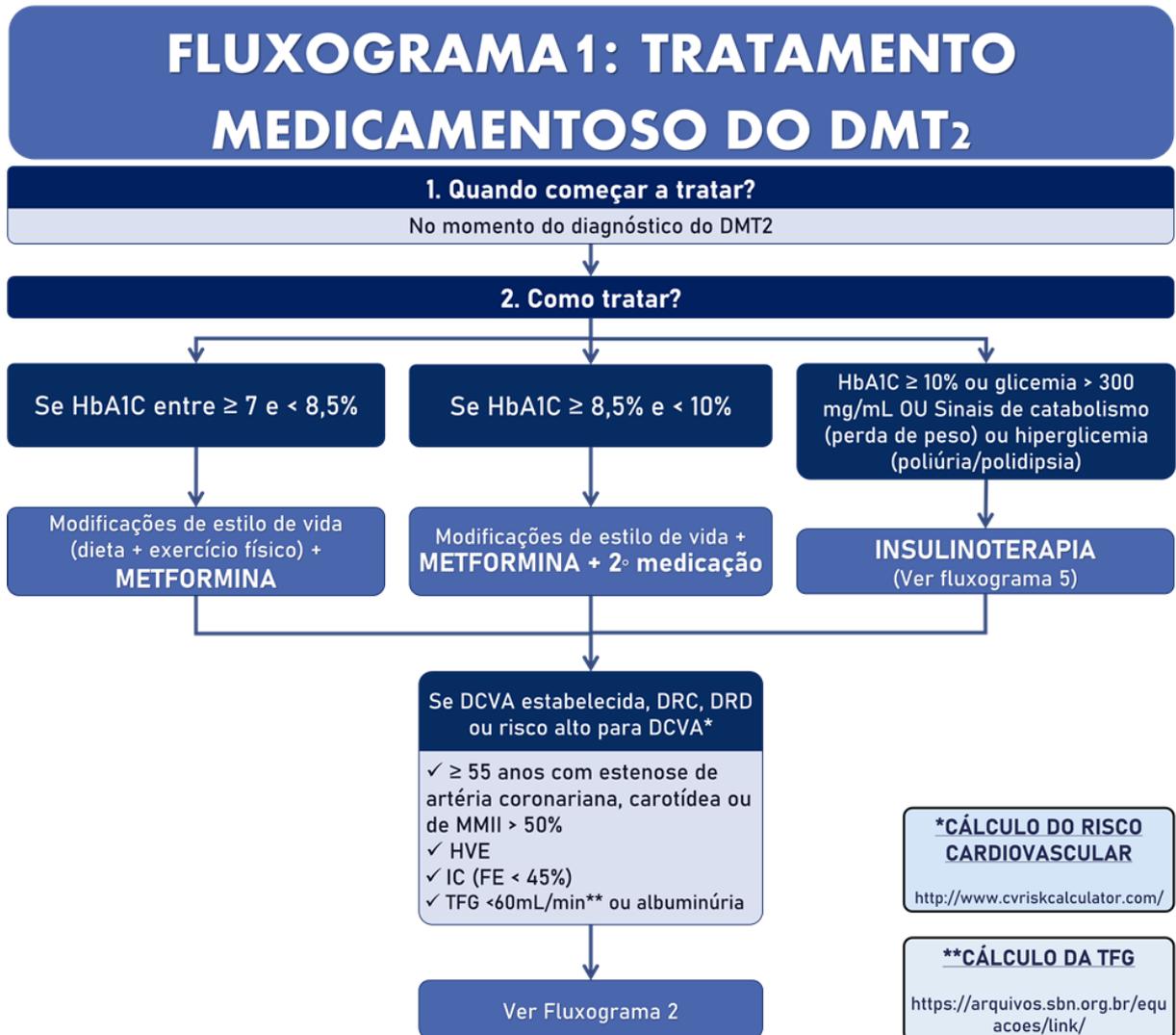
6.1 MICROBIOTA INTESTINAL	
Mecanismo	<p>Através de múltiplos mecanismos moleculares, a microbiota intestinal modula a resposta inflamatória, interage com os constituintes da dieta, afeta a permeabilidade intestinal, o metabolismo de nutrientes, a sensibilidade à insulina e a homeostase energética geral no hospedeiro.</p> <p>A disbiose dessa microbiota pode cursar com redução da produção de GLP-1, aumento da resistência à insulina e à lipólise, contribuindo assim para a patogênese do DMT2 (AW; FUKUDA, 2018). Isso sugere que abordagens para restaurar uma relação hospedeiro-microbiota saudável possam constituir uma nova estratégia de tratamento do DMT2 (ADESHIRLARIJANEY; GEWIRTZ, 2020).</p> <p>Recentemente, observou-se que a metformina gera modificações na composição da microbiota intestinal, apontando para a possibilidade de que o microbioma intestinal possa influenciar na eficácia e tolerância a certos medicamentos, sendo um preditor de falha ou de sucesso terapêutico (ELBERE et al., 2020).</p>
Possível tratamento	<p>Probióticos</p> <p>Um estudo experimental em camundongos com DMT2 submetidos a transplante de microbiota fecal mostrou que essa abordagem gerou melhora de parâmetros como resistência à insulina, apoptose de células beta pancreáticas, além de redução da resposta inflamatória (WANG et al., 2020). Uma metanálise envolvendo 32 ensaios clínicos randomizados, revelou que o uso probióticos em pacientes com DMT2 gerou melhora no perfil lipídico, parâmetros glicêmicos, marcadores inflamatórios e pressão arterial, sugerindo que os probióticos possam ser uma abordagem terapêutica complementar nesses pacientes (KOCSIS et al., 2020). Probióticos agem na modulação da microbiota intestinal, interferindo assim no metabolismo do hospedeiro e melhorando sua sensibilidade à insulina. Podem ser úteis não apenas no tratamento, mas também na prevenção do DMT2 (RAD et al., 2016).</p>
6.2 PERSPECTIVAS EM INSULINA	
Desafios	<p>Entre os maiores inconvenientes do uso de insulina estão o fato de sua via de administração, na maioria dos casos, ainda ser injetável, bem como a complexidade dos regimes e o estigma social associado ao seu uso, sendo grandes responsáveis pela má aderência dos pacientes à insulinoterapia (KESAVADEV et al., 2020). Atualmente, a apresentação inalável já está disponível no mercado brasileiro, porém seu alto custo é um obstáculo ao seu uso (BLACK et al., 2007).</p>
Jet de insulina	<p>Jet de insulina é um spray que dispensa a medicação por via subcutânea com auxílio de ar altamente pressurizado. Como não são injetáveis, poderão ser uma alternativa para pacientes com fobia de agulhas. Atualmente, sua eficácia, perfil farmacodinâmico e de segurança ainda estão sendo avaliados (GUO et al., 2017; HU et al., 2016).</p>
Sistemas de insulina responsivos à glicose	<p>Uma nova forma de administração insulínica são os sistemas de insulina responsivos à glicose ou “insulinas inteligentes”. O princípio básico desses sistemas é a liberação de insulina ou de seus análogos por um dispositivo externo conectado ao paciente, baseada em medições em tempo real da glicemia plasmática por um sensor que sofre modificações de pH em resposta a variações na glicemia. Idealmente esses sistemas devem funcionar com pouca ou nenhuma intervenção pelo paciente ou profissional de saúde (REGE; PHILLIPS; WEISS,</p>

	2017). Muitos autores destacam que esse será o futuro da insulinoterapia em pacientes diabéticos (CERNEA; RAZ, 2020).
Insulina oral	Uma das maiores perspectivas é a tão sonhada apresentação oral de insulina, utilizando a via de absorção entérica. As maiores dificuldades para que essa via se torne uma realidade são o fato de a insulina ser uma molécula pesada e hidrofílica, passível de degradação no trato gastrointestinal, dificultando a mesma de alcançar biodisponibilidade suficiente para um desempenho clínico eficaz, seguro e com baixa variabilidade. Sendo assim, a estratégia para contornar esse mecanismo seria por meio de engenharia molecular, ao integrar a molécula de insulina a inibidores de protease e/ou potenciadores de absorção. Atualmente, três medicamentos estão em desenvolvimento com evidências redução de parâmetros glicêmicos em pacientes com DMT1 ou DMT2: GIPET 1, ORMD-0801 e CapsulinIR, todos estão em fase 2 de ensaios clínicos randomizados (CERNEA; RAZ, 2020; CHELLAPPAN et al., 2017; HUBÁLEK et al., 2020) .
6.3 NANOTECNOLOGIA	
Pâncreas artificial	O PA ou sistema de "circuito fechado" objetiva, através da automação, proporcionar uma secreção de insulina o mais próximo possível da fisiológica com o mínimo de intervenção humana. Seu emprego é mais comum no DMT1, no entanto há evidências de benefícios quando empregado em pacientes com DMT2 (TALEB et al., 2019). Geralmente, o PA vincula três dispositivos: um sensor que monitora a glicemia plasmática e envia esses dados para um software, um algoritmo de controle para analisar os dados e calcular a dose de insulina necessária e uma bomba de infusão para administrar insulina de acordo com o algoritmo (SCHLIESS et al., 2019).
6.4 ADIPSINA PLASMÁTICA	
Mecanismo	A adiposina é secretada pelo tecido adiposo e está envolvida na manutenção da sua homeostase e no aumento da secreção de insulina em resposta à glicose. De acordo com diferentes estudos experimentais e clínicos, as concentrações plasmáticas de adiposina são baixas em pacientes com DMT2. Tal constatação justifica seu uso como biomarcador em combinação com outras modalidades diagnósticas para o DMT2 (TAFERE et al., 2020).
Possível tratamento	A adiposina pode ter algum papel na redução da glicemia, preservação e sobrevivência das células beta pancreáticas, mantendo sua identidade transcricional. Um estudo experimental mostrou que a reposição crônica dessa substância em camundongos diabéticos reduziu parâmetros glicêmicos e aumentou os níveis de insulina e preservou células beta ao bloquear a apoptose (GÓMEZ-BANOY et al., 2019).
6.5 CÉLULAS TRONCO	
Mecanismo	Células tronco são definidas como células precursoras com capacidade de se autorrenovar e de se diferenciar em diversas células maduras, podem ser de origem embrionária ou adultas (CHAGASTELLES; NARDI, 2011).
Possível tratamento	A perspectiva do uso de células tronco no tratamento do DM estaria na sua capacidade de se diferenciar em células produtoras de insulina, renovando assim a função beta pancreática naturalmente reduzida nestes pacientes (CHO et al., 2018). Uma metanálise envolvendo 21 ensaios clínicos randomizados, mostrou que o transplante de células tronco mesenquimais e de células mononucleares da medula óssea provocaram redução significativa na HbA1c, nos níveis de peptídeo C e da necessidade de insulina (ZHANG et al., 2020).

GLP-1 = Peptídeo semelhante a glucagon 1. DMT2 = Diabetes Mellitus Tipo 2. DMT1 = Diabetes Mellitus Tipo 1. PA = Pâncreas artificial

Fonte: referenciadas na tabela.

Figura 3 - Fluxograma 1: Tratamento medicamentoso do Diabetes Mellitus tipo 2 baseado nos níveis glicêmicos.



DMT₂ = diabetes mellitus tipo 2. DCVA = Doença cardiovascular aterosclerótica. DRC = Doença Renal Crônica. DRD = Doença Renal Diabética. IC = Insuficiência Cardíaca. FE = Fração de ejeção. HVE = Hipertrofia de Ventrículo Esquerdo. TFG = Taxa de Filtração Glomerular. HbA1C = Hemoglobina glicada.

Fonte: adaptado de *American Diabetes Association*, 2021d; Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019b. *ACC/AHA, 2013. **PEREIRA, 2008.

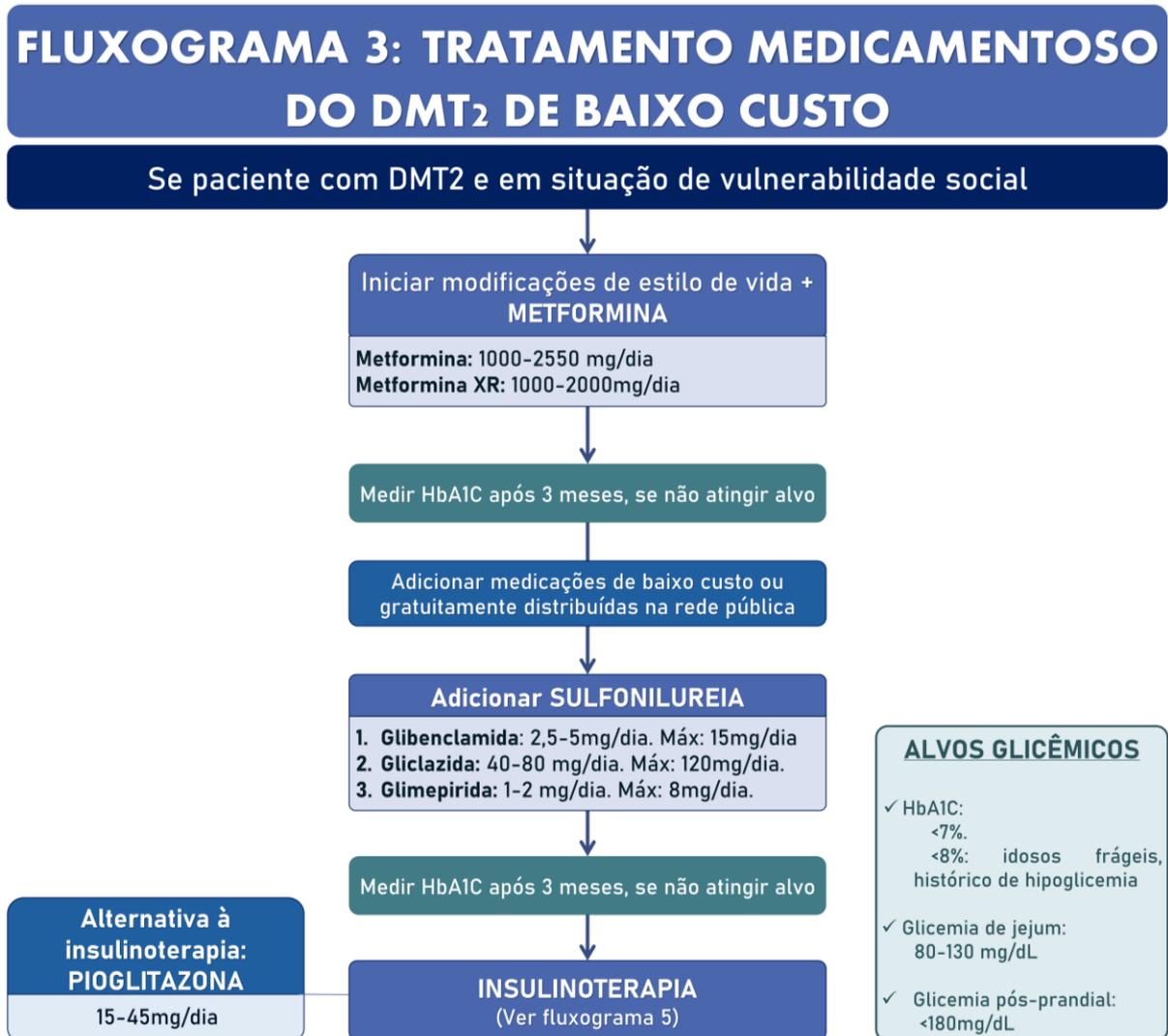
Figura 4 - Fluxograma 2: Tratamento medicamentoso do Diabetes Mellitus tipo 2 para pacientes com alto risco cardiovascular, doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida ou doença renal crônica.



DMT₂ = diabetes mellitus tipo 2. DCVA = Doença cardiovascular aterosclerótica. DRC = Doença Renal Crônica. DRD= Doença Renal Diabética. MMII = Membros inferiores. HVE = Hipertrofia de Ventrículo Esquerdo. IC = Insuficiência Cardíaca. FE = Fração de ejeção. TFG = Taxa de Filtração Glomerular. RCV = Risco Cardiovascular. ARGLP-1: Agonista do receptor do glicopeptídeo semelhante a glucagon. iSGLT-2 = Inibidores do cotransportador de glicose sódio tipo 2. HbA1C = Hemoglobina glicada. iDPP-4 = Inibidores da dipeptidil peptidase 4.

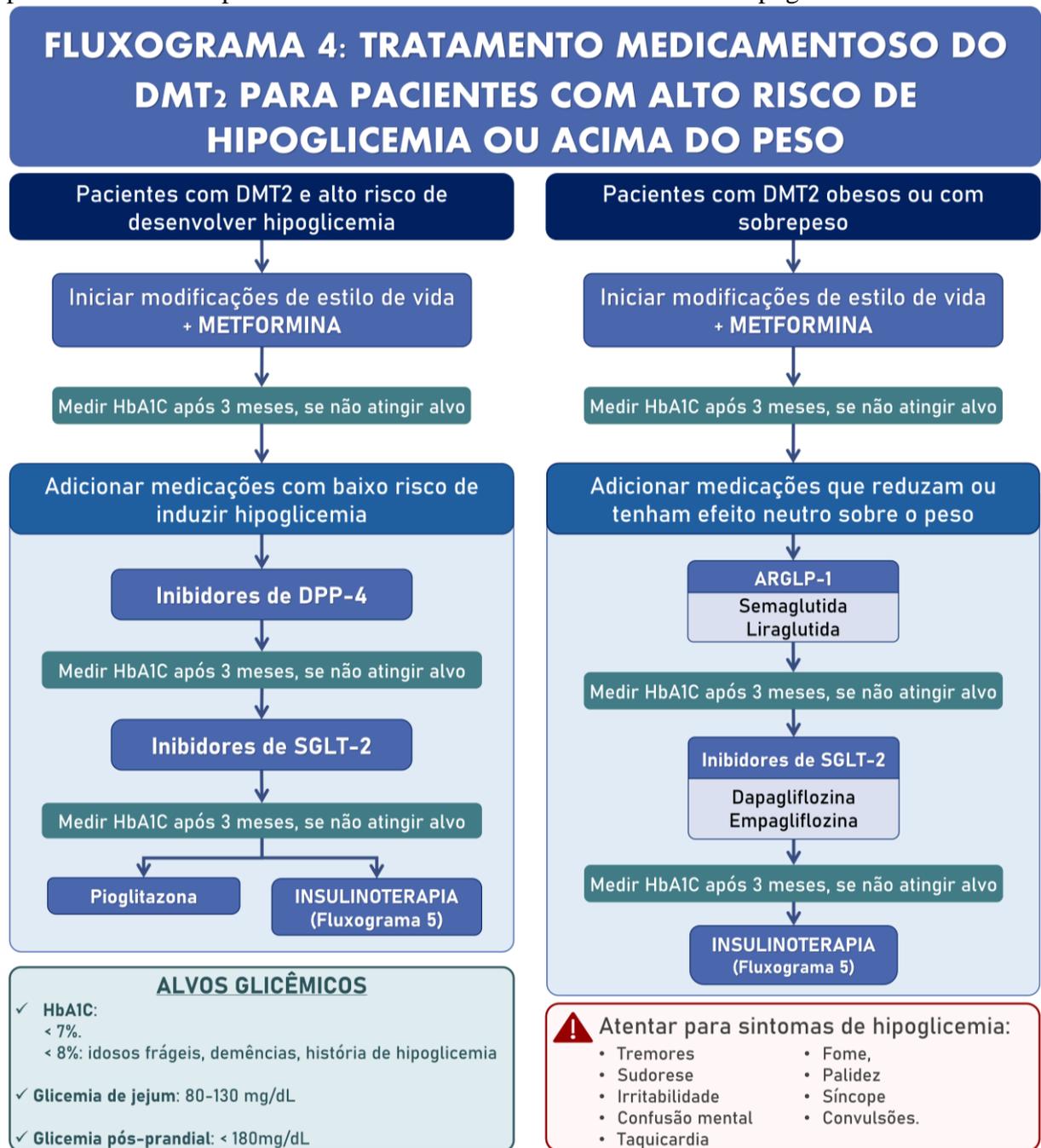
Fonte: adaptado de *American Diabetes Association*, 2021d; *Sociedade Brasileira de Diabetes*, 2019b. *ACC/AHA, 2013. **PEREIRA, 2008.

Figura 5 – Fluxograma 3: Tratamento medicamentoso do Diabetes Mellitus tipo 2 com medicações de baixo custo para pacientes em situação de vulnerabilidade social.



DMT2 = diabetes mellitus tipo 2. XR = *Extended Release*. HbA1C = Hemoglobina glicada. Máx = Dose máxima. Fonte: adaptado de *American Diabetes Association*, 2021d; Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019b.

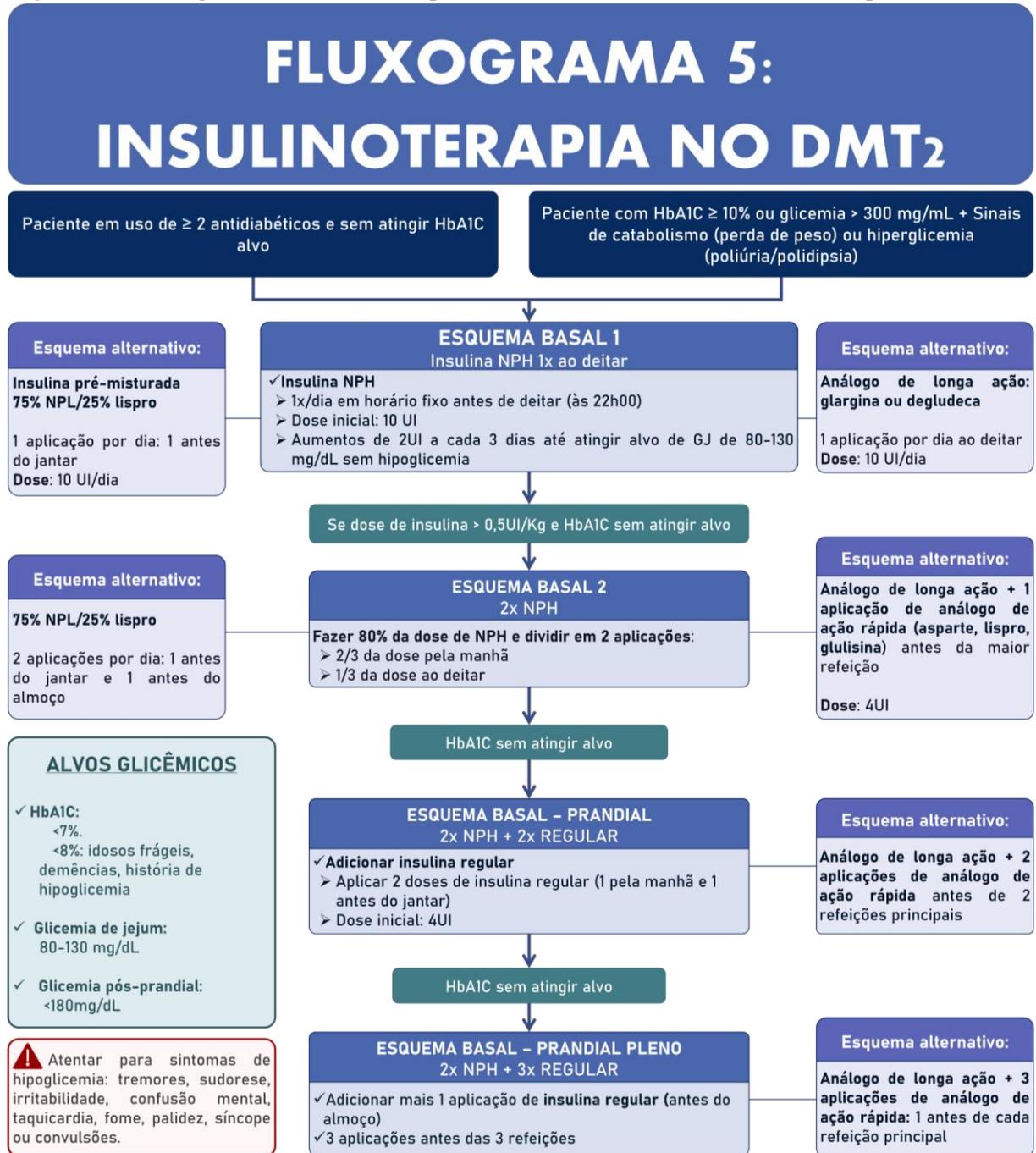
Figura 6 – Fluxograma 4: Tratamento medicamentoso do Diabetes Mellitus tipo 2 para pacientes acima do peso ou com alto risco de desenvolver eventos hipoglicêmicos.



DMT₂ = diabetes mellitus tipo 2. HbA1C = Hemoglobina glicada. iDPP-4 = inibidores da dipeptidil peptidase 4. ARGLP-1= agonista do receptor de peptídeo semelhante a glucagon 1. iSGLT-2 = inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2. TZD = Tiazolidinedionas. SULF = Sulfonilureia.

Fonte: adaptado de *American Diabetes Association*, 2021d; Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019b.

Figura 7 – Fluxograma 5: Insulinoterapia no tratamento do diabetes mellitus tipo 2.



DMT₂ = diabetes mellitus tipo 2. HbA_{1c} = Hemoglobina glicada. UI = unidades. NPH = Protamina Neutra Hagedorn. NPL = Protamina Neutra Lispro.
 Fonte: Adaptado de *American Diabetes Association*, 2021d; *Sociedade Brasileira de Diabetes*, 2019b.

REFERÊNCIAS

- ABDUL-GHANI, M. A.; DEFRONZO, R. A. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 14, n. 12, p. 1695–1703, ago. 2013.
- ACC/AHA. **American College of Cardiology/American Heart Association ASCVD Risk Calculator**. Disponível em: <<http://www.cvriskcalculator.com/>>. Acesso em: 18 abr. 2021.
- ADA - AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 6. Glycemic targets: Standards of medical care in diabetes–2021. **Diabetes Care**, v. 44, n. Supplement 1, p. S73–S84, 1 jan. 2021a.
- ADA - AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. **Diabetes Care**, v. 44, n. Supplement 1, p. S15–S33, 1 jan. 2021b.
- ADA - AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 14. Management of diabetes in pregnancy: Standards of medical care in diabetes-2021. **Diabetes Care**, v. 44, n. Supplement 1, p. S200–S210, 1 jan. 2021c.
- ADA - AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. **Diabetes Care**, v. 44, n. Supplement 1, p. S111–S124, 9 jan. 2021d.
- ADESHIRLARIJANEY, A.; GEWIRTZ, A. T. Considering gut microbiota in treatment of type 2 diabetes mellitus. **Gut Microbes**, v. 11, n. 3, p. 253–264, 3 maio 2020.
- AGHAMOHAMMADZADEH, N. et al. The effect of pioglitazone on weight, lipid profile and liver enzymes in type 2 diabetic patients. **Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism**, v. 6, n. 2, p. 56–60, 2015.
- AKTURK, H. K. et al. Improved postprandial glucose with inhaled technosphere insulin compared with insulin aspart in patients with type 1 diabetes on multiple daily injections: The STAT study. **Diabetes Technology and Therapeutics**, v. 20, n. 10, p. 639–647, 1 out. 2018.
- ALICIC, R. Z.; JOHNSON, E. J.; TUTTLE, K. R. SGLT2 Inhibition for the Prevention and Treatment of Diabetic Kidney Disease: A Review. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 72, n. 2, p. 267–277, 1 ago. 2018.
- ANDERSEN, A. et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the treatment of Type 2 diabetes. **Ugeskrift for læger**, v. 181, n. 12, 2019.
- AVGERINOS, I. et al. Oral semaglutide for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 22, n. 3, p. 335–345, 1 mar. 2020.
- AW, W.; FUKUDA, S. Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 9, n. 1, p. 5–12, 1 jan. 2018.
- BAILEY, C. J. Thiazolidinediones. In: **xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference**. [s.l.] Elsevier Inc., 2007. p. 1–2.

BAIN, S. C. et al. **Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: A review** *Diabetes, Obesity and Metabolism* Blackwell Publishing Ltd, , 1 mar. 2019. Disponível em: </pmc/articles/PMC6587545/>. Acesso em: 23 maio. 2021

BELL, D. S. H. Practical considerations and guidelines for dosing sulfonylureas as monotherapy or combination therapy. **Clinical Therapeutics**, v. 26, n. 11, p. 1714–1727, 1 nov. 2004.

BLACK, C. et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of inhaled insulin in diabetes mellitus: A systematic review and economic evaluation. **Health Technology Assessment**, v. 11, n. 33, 2007.

BOUGHTON, C. K.; MUNRO, N.; WHYTE, M. Targeting beta-cell preservation in the management of type 2 diabetes. **British Journal of Diabetes and Vascular Disease**, v. 17, n. 4, p. 134–144, 2017.

BOWERING, K. et al. A study comparing insulin lispro mix 25 with glargine plus lispro therapy in patients with Type2 diabetes who have inadequate glycaemic control on oral anti-hyperglycaemic medication: Results of the PARADIGM study. **Diabetic Medicine**, v. 29, n. 9, set. 2012.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Insulinas análogas de ação rápida para Diabetes Mellitus Tipo I - Relatório de Recomendação**. Brasília: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), 2016.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo II - Relatório de Recomendação**. Brasília - DF: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), 2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diabete Melito Tipo 2 - Relatório de Recomendação**. Brasília: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, 2020a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **PORTARIA Nº 16, DE 29 DE ABRIL DE 2020 - PORTARIA Nº 16, DE 29 DE ABRIL DE 2020**. Brasília: Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, 2020b.

BRON, M. et al. Hypoglycemia, treatment discontinuation, and costs in patients with type 2 diabetes mellitus on oral antidiabetic drugs. **Postgraduate Medicine**, v. 124, n. 1, p. 124–132, jan. 2012.

BROWN, R. J. et al. Uncoupling intensive insulin therapy from weight gain and hypoglycemia in type 1 diabetes. **Diabetes Technology and Therapeutics**, v. 13, n. 4, p. 457–460, 1 abr. 2011.

BRUCE, D. G.; DAVIS, W. A.; DAVIS, T. M. E. Glycaemic control and mortality in older people with type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study Phase II. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 20, n. 12, p. 2852–2859, 1 dez. 2018.

BUTLER, J. et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis. **ESC Heart Failure**, v. 7, n. 6, p. 3298–3309, 1 dez. 2020.

CADA, D. J.; LEVIEN, T. L.; BAKER, D. E. Formulary drug reviews: Alogliptin. **Hospital Pharmacy**, v. 48, n. 7, p. 580–594, 1 jan. 2013.

CARROLL, M. F. et al. Targeting Postprandial Hyperglycemia: A Comparative Study of Insulinotropic Agents in Type 2 Diabetes. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 88, n. 11, p. 5248–5254, nov. 2003.

CASTRO CABEZAS, M. et al. Effects of metformin on the regulation of free fatty acids in insulin resistance: A double-blind, placebo-controlled study. **Journal of Nutrition and Metabolism**, v. 2012, 2012.

CAVAIOLA, T. S.; PETTUS, J. H. **Management Of Type 2 Diabetes: Selecting Amongst Available Pharmacological Agents**. [s.l.] MDText.com, Inc., 2000.

CERCATO, C. et al. Efficacy and safety of evogliptin in the treatment of type 2 diabetes mellitus in a Brazilian population: A randomized bridging study. **Diabetology and Metabolic Syndrome**, v. 11, n. 1, 19 dez. 2019.

CERNEA, S.; CAHN, A.; RAZ, I. Pharmacological management of nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 10, n. 5, p. 535–547, 4 maio 2017.

CERNEA, S.; RAZ, I. Insulin Therapy: Future Perspectives. **American Journal of Therapeutics**, v. 27, n. 1, p. E121–E132, 1 jan. 2020.

CHAGASTELLES, P. C.; NARDI, N. B. Biology of stem cells: An overview. **Kidney International Supplements**, v. 1, n. 3, p. 63–67, set. 2011.

CHAN, S. P.; COLAGIURI, S. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 110, n. 1, p. 75–81, 1 out. 2015.

CHELLAPPAN, D. K. et al. Oral insulin: Current status, challenges, and future perspectives. **Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology**, v. 36, n. 4, p. 283–291, 2017.

CHIS, B. A.; FODOR, D. Acute pancreatitis during Glp-1 receptor agonist treatment. A case report. **Clujul Medical**, v. 91, n. 1, p. 117–119, 2018.

CHO, J. et al. A review of clinical trials: mesenchymal stem cell transplant therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. **American journal of stem cells**, v. 7, n. 4, p. 82–93, 2018.

DAVIDSON, M. A. et al. Thiazolidinedione drugs in the treatment of type 2 diabetes mellitus: past, present and future. **Critical Reviews in Toxicology**, v. 48, n. 1, p. 52–108, 2 jan. 2018.

DAVIES, M. J. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the european association for the study of diabetes (EASD). **Diabetes Care**, v. 41, n. 12, p. 2669–2701, 1 dez. 2018.

DEACON, C. F. Physiology and Pharmacology of DPP-4 in Glucose Homeostasis and the

- Treatment of Type 2 Diabetes. **Frontiers in Endocrinology**, v. 10, 15 fev. 2019.
- DEACON, C. F. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 16, n. 11, p. 642–653, 2020.
- DEFRONZO, R. A. **Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus** *Annals of Internal Medicine* American College of Physicians, , 17 ago. 1999.
- DEFRONZO, R. A. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. **Diabetes**, v. 58, n. 4, p. 773–795, 1 abr. 2009.
- DEFRONZO, R. A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. In: BONORA, E.; DEFRONZO, R. A. (Eds.). . **Diabetes Epidemiology, Genetics, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, and Treatment**. 1. ed. Gewerbestrasse: Springer, Cham, 2018. p. 181–253.
- DEFRONZO, R. A.; ELDOR, R.; BDUL-GHANI, M. A. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 36, n. SUPPL.2, p. S127–S138, 1 ago. 2013.
- DEFRONZO, R. A.; NORTON, L.; ABDUL-GHANI, M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. **Nature Reviews Nephrology**, v. 13, n. 1, p. 11–26, 1 jan. 2017.
- DEL PRATO, S.; MARCHETTI, P.; BONADONNA, R. C. Phasic insulin release and metabolic regulation in type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 51, n. SUPPL., p. 109, 1 fev. 2002.
- DICEMBRINI, I. et al. Microvascular effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Acta Diabetologica**, v. 54, n. 10, p. 933–941, 1 out. 2017.
- DICKER, D. DPP-4 Inhibitors: Impact on glycemic control and cardiovascular risk factors. **Diabetes Care**, v. 34, n. SUPPL. 2, p. S276–S278, 1 maio 2011.
- DINICOLANTONIO, J. J.; BHUTANI, J.; O’KEEFE, J. H. Acarbose: safe and effective for lowering postprandial hyperglycaemia and improving cardiovascular outcomes. **Open Heart**, v. 2, n. 1, p. e000327, out. 2015.
- DONNELLY, L. A. et al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: A population-based study. **Diabetic Medicine**, v. 22, n. 6, p. 749–755, jun. 2005.
- DORMANDY, J.; BHATTACHARYA, M.; VAN TROOSTENBURG DE BRUYN, A. R. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: An overview of data from PROactive. **Drug Safety**, v. 32, n. 3, p. 187–202, 2009.
- ELBERE, I. et al. Baseline gut microbiome composition predicts metformin therapy short-term efficacy in newly diagnosed type 2 diabetes patients. **PLoS ONE**, v. 15, n. 10 October, 1 out. 2020.
- EVANS, D. M. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors. **IDrugs**, v. 5, n. 6, p. 577–585, 30 maio 2002.

FELICIO, J. S. et al. Effect of blood glucose on left ventricular mass in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. **American Journal of Hypertension**, v. 13, n. 11, p. 1149–1154, 2000.

FELÍCIO, J. S. et al. Hyperglycemia and nocturnal systolic blood pressure are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in hypertensive diabetic patients. **Cardiovascular diabetology**, v. 5, p. 19, set. 2006.

FILARDI, T.; MORANO, S. COVID-19: is there a link between the course of infection and pharmacological agents in diabetes? **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 43, n. 8, p. 1053–1060, 1 ago. 2020.

FILIPPATOS, T. D.; PANAGIOTOPOULOU, T. V.; ELISAF, M. S. Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. **The review of diabetic studies : RDS**, v. 11, n. 3–4, p. 202–230, 1 set. 2014.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **GLUCOTROL®**, 2008a.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION JANUVIA™**, 2008b. Disponível em: <www.fda.gov/medwatch>. Acesso em: 21 abr. 2021

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION ONGLYZA**, 2009a. Disponível em: <www.fda.gov/medwatch>. Acesso em: 21 abr. 2021

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION BYETTA®**, 2009b. Disponível em: <www.byetta.com>. Acesso em: 18 abr. 2021

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION TRADJENTA**, 2012. Disponível em: <www.fda.gov/medwatch>. Acesso em: 21 abr. 2021

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION AMARYL**, 2013. Disponível em: <www.fda.gov/medwatch>. Acesso em: 19 abr. 2021

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION ADLYXIN®**, 2016. Disponível em: <www.fda.gov/medwatch>. Acesso em: 18 abr. 2021

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **GLUCOPHAGE® (metformin hydrochloride) Tablets GLUCOPHAGE® XR (metformin hydrochloride) Extended-Release Tablets DESCRIPTION**, 2017a.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Steglatro (ertugliflozin), Steglujan (ertugliflozin and sitagliptin), Segluromet (ertugliflozin and metformin hydrochloride) Tablets**, 2017b.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING**

INFORMATION OZEMPIC®, 2017c. Disponível em: <www.fda.gov/medwatch>. Acesso em: 18 abr. 2021

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION STARLIX®**, 2017d. Disponível em: <www.fda.gov/medwatch>. Acesso em: 21 maio. 2021

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION PRANDIN®**, 2017e. Disponível em: <www.fda.gov/medwatch>. Acesso em: 21 maio. 2021

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION INVOKANA®**, 2018. Disponível em: <www.fda.gov/medwatch>. Acesso em: 18 abr. 2021

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION NESINA**, 2019a. Disponível em: <www.fda.gov/medwatch>. Acesso em: 21 abr. 2021

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION VICTOZA ®**, 2019b. Disponível em: <www.fda.gov/medwatch>. Acesso em: 18 abr. 2021

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION JARDIANCE®**, 2020a. Disponível em: <www.fda.gov/medwatch>. Acesso em: 18 abr. 2021

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION FARXIGA®**, 2020b. Disponível em: <www.fda.gov/medwatch>. Acesso em: 18 abr. 2021

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION TRULICITY®**, 2020c. Disponível em: <www.fda.gov/medwatch>. Acesso em: 18 abr. 2021

FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION. **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION ACTOS®**, 2011. Disponível em: <www.fda.gov/medwatch>. Acesso em: 18 abr. 2021

FORETZ, M. et al. Metformin: From mechanisms of action to therapies. **Cell Metabolism**, v. 20, n. 6, p. 953–966, 2 dez. 2014.

GALDERISI, A. et al. Effect of afrezza on glucose dynamics during HCL treatment. **Diabetes Care**, v. 43, n. 9, p. 2146–2156, 1 set. 2020.

GALLWITZ, B. Clinical use of DPP-4 inhibitors. **Frontiers in Endocrinology**, v. 10, n. JUN, p. 389, 2019.

GARBER, A. J. et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: Results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. **American Journal of Medicine**, v. 103, n. 6, p. 491–497, dez. 1997.

- GARBER, A. J. et al. Consensus statement by the American Association of clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2020 executive summary. **Endocrine Practice**, v. 26, n. 1, p. 107–139, 2020.
- GENTILELLA, R. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes treatment: are they all the same? **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 35, n. 1, 1 jan. 2019.
- GERSTEIN, H. C. et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. **The Lancet**, v. 394, n. 10193, p. 121–130, 13 jul. 2019.
- GILES, T. D. et al. Pioglitazone and Heart Failure: Results From a Controlled Study in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Systolic Dysfunction. **Journal of Cardiac Failure**, v. 14, n. 6, p. 445–452, ago. 2008.
- GNESIN, F. et al. Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2020, n. 6, 5 jun. 2020.
- GOMES, M. B. et al. The impact of ethnicity, educational and economic status on the prescription of insulin therapeutic regimens and on glycemic control in patients with type 1 diabetes. A nationwide study in Brazil. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 134, p. 44–52, 1 dez. 2017.
- GÓMEZ-BANOY, N. et al. Adipsin preserves beta cells in diabetic mice and associates with protection from type 2 diabetes in humans. **Nature Medicine**, v. 25, n. 11, p. 1739–1747, 1 nov. 2019.
- GÓRRIZ, J. L. et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition: Towards an indication to treat diabetic kidney disease. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 35, n. Suppl 1, p. I13–I23, 2020.
- GREENHILL, C. Effects of metformin mediated by gut microbiota. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 15, n. 1, p. 2, 1 dez. 2018.
- GROSS, J. L. et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: A network meta-analysis. **Annals of Internal Medicine**, v. 154, n. 10, p. 672–679, 2011.
- GUARDADO-MENDOZA, R. et al. The role of nateglinide and repaglinide, derivatives of meglitinide, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. **Archives of Medical Science**, v. 9, n. 5, p. 936–943, out. 2013.
- GUO, L. et al. Comparison of jet injector and insulin pen in controlling plasma glucose and insulin concentrations in type 2 diabetic patients. **Medicine (United States)**, v. 96, n. 1, 2017.
- GUPTA, V. Glucagon-like peptide-1 analogues: An overview. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 17, n. 3, p. 413, 2013.
- GUPTA, V.; KALRA, S. Choosing a Gliptin. **Indian Journal of Endocrinology and**

Metabolism, v. 15, n. 4, p. 298, 2011.

HAN, Y. et al. Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: A systematic review and an updated meta-analysis. **Cardiovascular Diabetology**, v. 18, n. 1, p. 96, 30 jul. 2019.

HANEDA, M. et al. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2016. **Diabetology International**, v. 9, n. 1, p. 1, 1 fev. 2018.

HAYWARD, R. A. et al. Follow-up of Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 23, p. 2197–2206, 4 jun. 2015.

HE, L. et al. Thiazolidinediones for nonalcoholic steatohepatitis: A meta-analysis of randomized clinical trials. **Medicine (United States)**, v. 95, n. 42, 2016.

HEMMINGSEN, B. et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: Systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. **BMJ (Online)**, v. 343, n. 7834, p. 1136, 3 dez. 2011.

HEMMINGSEN, B. et al. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: Systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. **BMJ (Online)**, v. 344, n. 7853, 21 abr. 2012.

HIRST, J. A. et al. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: A systematic review and meta-analysis. **Diabetologia**, v. 56, n. 5, p. 973–984, maio 2013.

HOLMAN, R. R. et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 13, p. 1228–1239, 28 set. 2017.

HOLMES, D. Diabetes: Hypoglycaemia risk with dual use of DPP-4 inhibitors and sulphonylureas. **Nature reviews. Endocrinology**, v. 12, n. 7, p. 374, 1 jul. 2016.

HSIA, D. S.; GROVE, O.; CEFALU, W. T. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**, v. 24, n. 1, p. 73–79, 2017.

HU, J. et al. Lispro administered by the QS-M Needle-Free Jet Injector generates an earlier insulin exposure. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 13, n. 9, p. 1203–1207, 1 set. 2016.

HUBÁLEK, F. et al. Molecular engineering of safe and efficacious oral basal insulin. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 1–9, 1 dez. 2020.

INZUCCHI, S. E. et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease a systematic review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 312, n. 24, p. 2668–2675, 24 dez. 2014.

INZUCCHI, S. E.; MAJUMDAR, S. K. Current Therapies for the Medical Management of Diabetes. **Obstetrics & Gynecology**, v. 127, n. 4, p. 780–794, 1 abr. 2016.

- IVERS, N. M. et al. Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines: Key messages for family physicians caring for patients living with type 2 diabetes. **Canadian family physician Medecin de famille canadien**, v. 65, n. 1, p. 14–24, jan. 2019.
- JINGI, A. M. et al. Mechanism of worsening diabetic retinopathy with rapid lowering of blood glucose: The synergistic hypothesis. **BMC Endocrine Disorders**, v. 17, n. 1, p. 1–4, 10 out. 2017.
- JOHNSON, K. K. et al. Sulfonamide cross-reactivity: Fact or fiction? **Annals of Pharmacotherapy**, v. 39, n. 2, p. 290–301, 2005.
- KALRA, S. et al. Consensus recommendations on sulfonylurea and sulfonylurea combinations in the management of Type 2 diabetes mellitus - International Task Force. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 22, n. 1, p. 132–157, 1 jan. 2018.
- KARAGIANNIS, T.; BOURA, P.; TSAPAS, A. Safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: A perspective review. **Therapeutic Advances in Drug Safety**, v. 5, n. 3, p. 138–146, 2014.
- KESAVADEV, J. et al. Evolution of Insulin Delivery Devices: From Syringes, Pens, and Pumps to DIY Artificial Pancreas. **Diabetes Therapy**, v. 11, n. 6, p. 1251–1269, 1 jun. 2020.
- KIM, H.-S. et al. Metformin reduces saturated fatty acid-induced lipid accumulation and inflammatory response by restoration of autophagic flux in endothelial cells. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 13523, 2020.
- KING, P.; PEACOCK, I.; DONNELLY, R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): Clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 48, n. 5, p. 643–648, 1999.
- KOCSIS, T. et al. Probiotics have beneficial metabolic effects in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized clinical trials. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, 1 dez. 2020.
- KRENTZ, A. J. Management of type 2 diabetes in the obese patient: Current concerns and emerging therapies. **Current Medical Research and Opinion**, v. 24, n. 2, p. 401–417, 2008.
- LANDGRAF, R. et al. Therapy of Type 2 Diabetes. **Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes**, v. 127, n. S 01, p. S73–S92, 2019.
- LEE, J. O. et al. Metformin regulates glucose transporter 4 (GLUT4) translocation through AMP-activated protein kinase (AMPK)-mediated Cbl/CAP signaling in 3T3-L1 preadipocyte cells. **Journal of Biological Chemistry**, v. 287, n. 53, p. 44121–44129, 28 dez. 2012.
- LUPSA, B. C.; INZUCCHI, S. E. Diabetes medications and cardiovascular disease: at long last progress. **Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity**, v. 25, n. 2, p. 87–93, abr. 2018.
- LV, W. et al. Mechanisms and Characteristics of Sulfonylureas and Glinides. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 1, p. 37–56, 30 dez. 2019.
- LV, Z.; GUO, Y. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. **Frontiers in**

Endocrinology, v. 11, p. 191, 16 abr. 2020.

MAEDLER, K. et al. Sulfonylurea Induced β -Cell Apoptosis in Cultured Human Islets. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 90, n. 1, p. 501–506, 1 jan. 2005.

MARANTA, F.; CIANFANELLI, L.; CIANFLONE, D. Glycaemic Control and Vascular Complications in Diabetes Mellitus Type 2. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1307, p. 129–152, 2020.

MARSO, S. P. et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 4, p. 311–322, 13 jun. 2016a.

MARSO, S. P. et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 19, p. 1834–1844, 10 nov. 2016b.

MATTHEWS, D. R. et al. Effects of canagliflozin on amputation risk in type 2 diabetes: the CANVAS Program. **Diabetologia**, v. 62, n. 6, p. 926–938, 12 jun. 2019.

MENTZ, R. J. et al. Effect of once-weekly exenatide on clinical outcomes according to baseline risk in patients with type 2 diabetes mellitus: Insights from the EXSCEL trial. **Journal of the American Heart Association**, v. 7, n. 19, 1 out. 2018.

MERCK & CO., I. **Januvia (sitagliptin) package insert. Whitehouse Station, NJ, 2007.**

MÜLLER, T. D. et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). **Molecular Metabolism**, v. 30, p. 72–130, 1 dez. 2019.

NANJAN, M. J. et al. Thiazolidinediones as antidiabetic agents: A critical review. **Bioorganic Chemistry**, v. 77, p. 548–567, 1 abr. 2018.

NATHAN, D. M. et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. **Diabetes Care**, v. 32, n. 1, p. 193–203, jan. 2009.

NAUCK, M. A. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 8, p. 1335–1351, 11 set. 2014.

NAUCK, M. A.; MEIER, J. J. Incretin hormones: Their role in health and disease. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 20, p. 5–21, 1 fev. 2018.

NEAL, B. et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 7, p. 644–657, 17 ago. 2017.

PALMER, S. C. et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes a meta-analysis. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 316, n. 3, p. 313–324, 19 jul. 2016.

PATHAK, R.; BRIDGEMAN, M. B. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors in the management of diabetes. **P and T**, v. 35, n. 9, p. 509–513, set. 2010.

PEREIRA, E. B. NEFROCALC 1.0 – Calculadora de Filtração Glomerular e Ajuste de Fármacos em Insuficiência Renal. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 30, n. 1, p. 6–14, 29

jan. 2008.

PERNICOVA, I.; KORBONITS, M. Metformin-Mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 10, n. 3, p. 143–156, 2014.

PHAN, K.; CHARLTON, O.; SMITH, S. D. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bullous pemphigoid: A systematic review and adjusted meta-analysis. **Australasian Journal of Dermatology**, v. 61, n. 1, p. e15–e21, 1 fev. 2020.

PLOSKER, G. L.; FIGGITT, D. P. Repaglinide: A pharmacoeconomic review of its use in type 2 diabetes mellitus. **Pharmacoeconomics**, v. 22, n. 6, p. 389–411, 2004.

QASEEM, A. et al. Hemoglobin A_{1c} Targets for Glycemic Control With Pharmacologic Therapy for Nonpregnant Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Guidance Statement Update From the American College of Physicians. **Annals of Internal Medicine**, v. 168, n. 8, p. 569, 17 abr. 2018.

RAD, A. H. et al. The Future of Diabetes Management by Healthy Probiotic Microorganisms. **Current Diabetes Reviews**, v. 13, n. 6, 3 nov. 2016.

REAVEN, P. D. et al. Intensive Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes — 15-Year Follow-up. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 23, p. 2215–2224, 6 jun. 2019.

REGE, N. K.; PHILLIPS, N. F. B.; WEISS, M. A. Development of glucose-responsive ‘smart’ insulin systems. **Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity**, v. 24, n. 4, p. 267–278, 1 ago. 2017.

RENA, G.; HARDIE, D. G.; PEARSON, E. R. The mechanisms of action of metformin. **Diabetologia**, v. 60, n. 9, p. 1577–1585, 1 set. 2017.

RIBOLA, F. A. et al. Effects of SGLT2 inhibitors on weight loss in patients with type 2 diabetes mellitus. **European review for medical and pharmacological sciences**, v. 21, n. 1, p. 199–211, jan. 2017.

RITZEL, R. A.; MICHAEL, D. J.; BUTLER, P. C. Insulin Secretion. In: **Encyclopedia of Hormones**. Academic Press: Elsevier, 2003. p. 384–390.

ROGERS, D. G. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **Clinical Pediatrics**, v. 33, n. 6, p. 378, 1994.

ROSENGREN, A. et al. Why treatment fails in type 2 diabetes. **PLoS Medicine**, v. 5, n. 10, p. 1426–1427, out. 2008.

SÁNCHEZ-GARCÍA, A. et al. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of 48 randomized controlled trials. **Pharmacological Research**, v. 160, p. 105068, 1 out. 2020.

SANIS HEALTH INC. **PRODUCT MONOGRAPH GLICLAZIDE**@CanadaL6Y 5S5, , 2017.

SBD - SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Posicionamento Oficial SBD nº 01/2019 Conduta terapêutica no diabetes tipo 2.** São Paulo: Europa Press, 2019a.

SBD - SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020.** São Paulo: Clannad, 1 dez. 2019b.

SBD - SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Posicionamento Oficial SBD nº 01/2020 CONDUTA TERAPÊUTICA NO DIABETES TIPO 1**Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo: Europa Press, 2020a.

SBD - SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Posicionamento Oficial SBD nº 02/2020 TRATAMENTO DA HIPERGLICEMIA NO DIABETES TIPO 2.** São Paulo: Europa Press, 22 nov. 2020b.

SCHEEN, A. J. Pharmacokinetics and clinical use of incretin-based therapies in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. **Clinical pharmacokinetics**, v. 54, n. 1, p. 1–21, jan. 2015a.

SCHEEN, A. J. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. **Drugs**, v. 75, n. 1, p. 33–59, 1 jan. 2015b.

SCHEEN, A. J. DPP-4 inhibition and COVID-19: From initial concerns to recent expectations. **Diabetes and Metabolism**, v. 47, n. 2, p. 101213, 1 mar. 2021.

SCHLIESS, F. et al. Artificial Pancreas Systems for People With Type 2 Diabetes: Conception and Design of the European CLOSE Project. **Journal of diabetes science and technology**, v. 13, n. 2, p. 261–267, mar. 2019.

SCIRICA, B. M. et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. **Circulation**, v. 130, n. 18, p. 1579–1588, 2014.

SESTI, G. et al. Ten years of experience with DPP-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. **Acta Diabetologica**, v. 56, n. 6, p. 605–617, 1 jun. 2019.

SHERIFALI, D. et al. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: A systematic review and meta-analysis. **Diabetes Care**, v. 33, n. 8, p. 1859–1864, 1 ago. 2010.

SHURRAB, N. T.; ARAFA, E. S. A. **Metformin: A review of its therapeutic efficacy and adverse effects**Obesity MedicineElsevier Ltd, , 1 mar. 2020.

SHYANGDAN, D. S. et al. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2017, n. 12, 5 out. 2011.

SILVA, D. G. DA et al. INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR DE SÓDIO E GLICOSE DO TIPO 2: EFEITOS ALÉM DA GLICOSÚRIA. **Brasília Médica**, v. 52, n. 3–4, p. 116–125, 2015.

SINGH, G.; CORREA, R. Pioglitazone. In: **StatPearls [Internet]**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.

SOLA, D. et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice. **Archives of Medical Science**, v. 11, n. 4, p. 840–848, 1 ago. 2015.

STRATTON, I. M. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. **British Medical Journal**, v. 321, n. 7258, p. 405–412, 12 ago. 2000.

TAFERE, G. G. et al. Plasma adiponin as a biomarker and its implication in type 2 diabetes mellitus. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 13, p. 1855–1861, 2020.

TAKAGAKI, Y.; KOYA, D.; KANASAKI, K. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and renoprotection: The role of antifibrotic effects. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 26, n. 1, p. 56–66, 2017.

TALEB, N. et al. Efficacy of Artificial Pancreas Use in Patients With Type 2 Diabetes Using Intensive Insulin Therapy: A Randomized Crossover Pilot Trial. 2019.

TAN, S. Y. et al. Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews**, v. 13, n. 1, p. 364–372, 1 jan. 2019.

TANG, H. et al. Pioglitazone and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. **Cancer Medicine**, v. 7, n. 4, p. 1070–1080, 1 abr. 2018.

THE ORIGIN TRIAL INVESTIGATORS. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 4, p. 319–328, 2012.

THEODORAKIS, M. J. et al. Human duodenal enteroendocrine cells: Source of both incretin peptides, GLP-1 and GIP. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 290, n. 3, mar. 2006.

TOMOVIC, K. et al. Mechanisms and pathways of anti-inflammatory activity of DPP-4 inhibitors in cardiovascular and renal protection. **Medicinal Research Reviews**, v. 39, n. 1, p. 404–422, 1 jan. 2019.

TSAPAS, A. et al. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. **Annals of internal medicine**, v. 173, n. 4, p. 278–286, 18 ago. 2020.

VAN DE LAAR, F. A. et al. α -Glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: Results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. **Diabetes Care**, v. 28, n. 1, p. 154–163, 1 jan. 2005.

VAUGHAN, E. M. et al. Reducing the Burden of Diabetes Treatment: A Review of Low-cost Oral Hypoglycemic Medications. **Current Diabetes Reviews**, v. 16, n. 8, p. 851–858, 6 fev. 2020.

VISCOLI, C. M. et al. Pioglitazone and risk for bone fracture: Safety data from a randomized clinical trial. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 102, n. 3, p. 914–922,

1 mar. 2017.

WALLIA, A.; MOLITCH, M. E. Insulin therapy for type 2 diabetes mellitus. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 311, n. 22, p. 2315–2325, 2014.

WANG, H. et al. Promising Treatment for Type 2 Diabetes: Fecal Microbiota Transplantation Reverses Insulin Resistance and Impaired Islets. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 9, p. 455, 17 jan. 2020.

WILDING, J. P. H. et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 11, p. 989–1002, 18 mar. 2021.

WILLEMEN, M. J. et al. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the reporting of infections: A disproportionality analysis in the World Health Organization VigiBase. **Diabetes Care**, v. 34, n. 2, p. 369–374, fev. 2011.

WIVIOTT, S. D. et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 4, p. 347–357, 24 jan. 2019.

YEREVANIAN, A.; SOUKAS, A. A. Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss. **Current Obesity Reports**, v. 8, n. 2, p. 156–164, jun. 2019.

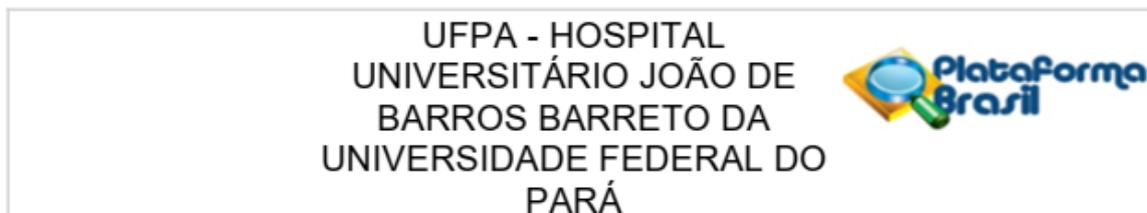
ZELNIKER, T. A. et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. **The Lancet**, v. 393, n. 10166, p. 31–39, 5 jan. 2019.

ZHANG, Y. et al. The clinical efficacy and safety of stem cell therapy for diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. **Aging and Disease**, v. 11, n. 1, p. 141–153, 1 fev. 2020.

ZHAO, C. et al. Insulin and risk of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: Data from a meta-analysis of seven cohort studies. **Diagnostic Pathology**, v. 9, n. 1, 27 jun. 2014.

ZINMAN, B. et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 22, p. 2117–2128, 17 set. 2015.

ANEXO A - APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Criação e validação de protocolos de intervenções associadas para controle do Diabetes Mellitus na atenção primária à saúde.

Pesquisador: João Soares Felício

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 39536920.5.0000.0017

Instituição Proponente: Hospital Universitário João de Barros Barreto - UFPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.481.093

Apresentação do Projeto:

Criação e validação de protocolos de intervenções associadas para controle do Diabetes mellitus na atenção primária à saúde.

Objetivo da Pesquisa:

Elaborar e implementar protocolos na atenção primária à saúde para propiciar o melhor controle do Diabetes mellitus tipo 2.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Quebra de privacidade das informações pessoais dos sujeitos envolvidos na pesquisa, contornado com a responsabilidade do pesquisador em assegurar o sigilo das informações obtidas.

Benefícios:

Aquisição de informações sobre o diabetes, melhorando assim, a educação sobre a doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Importante, uma vez que, pode trazer benefícios à saúde dos sujeitos participantes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos devidamente apresentados.

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487

Bairro: GUAMA

CEP: 66.073-000

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3201-6754

Fax: (91)3201-6663

E-mail: cephujbb@yahoo.com.br

**UFPA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO JOÃO DE
BARROS BARRETO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ**



Continuação do Parecer: 4.481.093

Recomendações:

Aprovado sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1647351.pdf	26/10/2020 16:58:29		Aceito
Outros	Declaracao_Cumprimentos_HUJBB.PDF	23/10/2020 09:44:12	João Soares Felício	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Relatorio_infraestrutura_HUJBB.PDF	23/10/2020 09:43:39	João Soares Felício	Aceito
Folha de Rosto	FR_HUJBB.PDF	23/10/2020 09:42:34	João Soares Felício	Aceito
Outros	Carta_Encaminhamento_HUJBB.pdf	23/10/2020 09:37:44	João Soares Felício	Aceito
Outros	Declaracao_Responsabilidade_HUJBB.pdf	23/10/2020 09:37:29	João Soares Felício	Aceito
Outros	Isencao_Onus_HUJBB.pdf	23/10/2020 09:37:06	João Soares Felício	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Profissional_Saude.docx	23/10/2020 09:34:35	João Soares Felício	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_V1_09ou2020_Principal.docx	23/10/2020 09:34:28	João Soares Felício	Aceito
Outros	Questionario_Inicial_Pre_protocolo_Profissionais_Saude.docx	23/10/2020 09:34:20	João Soares Felício	Aceito
Outros	Questionario_Inicial_Pre_Protocolo_DM2.docx	23/10/2020 09:33:59	João Soares Felício	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CNPQ.docx	23/10/2020 09:32:01	João Soares Felício	Aceito
Orçamento	Orcamento_Detalhado.docx	23/10/2020	João Soares Felício	Aceito

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487

Bairro: GUAMA

CEP: 66.073-000

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3201-6754

Fax: (91)3201-6663

E-mail: cephujbb@yahoo.com.br

UFPA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO JOÃO DE
BARROS BARRETO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ



Continuação do Parecer: 4.481.093

Orçamento	Orcamento_Detalhado.docx	09:31:42	João Soares Felício	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	23/10/2020 09:31:26	João Soares Felício	Aceito
Outros	02_Sumario.docx	23/10/2020 09:31:04	João Soares Felício	Aceito
Outros	01_Informacoes_Gerais.docx	23/10/2020 09:30:37	João Soares Felício	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELEM, 22 de Dezembro de 2020

Assinado por:
Kátia Regina Silva da Fonseca
(Coordenador(a))

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487
Bairro: GUAMA **CEP:** 66.073-000
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)3201-8754 **Fax:** (91)3201-8663 **E-mail:** cephujbb@yahoo.com.br

ANEXO B - APROVAÇÃO NO EDITAL DO CNPq



Resultado Preliminar

Chamada CNPq/MS/SAPS/DEPROS Nº 27/2020 – Pesquisa em Doenças Crônicas Não Transmissíveis e Fatores de Risco Associados

Propostas RECOMENDADAS quanto ao Mérito Técnico Científico e Classificadas pelo Comitê de Relevância Social fora do limite orçamentário da Chamada

PROCESSO	PROPONENTE
443337/2020-9	Adair Roberto Soares dos Santos
443051/2020-8	Adriana Gomes Magalhães
443206/2020-1	Alessandra da Silva Pereira
442941/2020-0	Alexandra Dias Moreira
443307/2020-2	Amilton Vieira
442531/2020-6	Ana Carolina Bertolotti De Marchi
442083/2020-3	Ana Roberta Vilarouca da Silva
441383/2020-3	André de Oliveira Baldoni
443143/2020-0	Andréa Maria Eleutério de Barros Lima Martins
442596/2020-0	Anelise Reis Gaya
442554/2020-6	Beatriz D'Agord Schaan
443137/2020-0	Braulio Henrique Magnani Branco
443284/2020-2	Bruna Eibel
442859/2020-1	Camila Elizandra Rossi
443318/2020-4	Carla Helena Augustin Schwanke
443240/2020-5	Carla Vitola Gonçalves
442971/2020-6	Carlos Alexandre Molena Fernandes
442865/2020-1	Carlos Roberto Galia
442954/2020-4	Cézane Priscila Reuter
443001/2020-0	Cibele Aparecida Crispim
443190/2020-8	Claudia de Souza Lopes
443011/2020-6	Clodoaldo Antônio De Sá
442567/2020-0	Dahan da Cunha Nascimento
442679/2020-3	Dalton Muller Pessoa Filho
442523/2020-3	Deborah Carvalho Malta
442341/2020-2	Denise Maria Guerreiro Vieira da Silva
442860/2020-0	Douglas Kazutoshi Sato
443254/2020-6	Eduardo Buozi Moffa
442782/2020-9	Elaine Hatanaka Dermargos
444426/2020-5	Eveline Torres Pereira
443245/2020-7	Fernando de Mello Almada Giuffrida
442323/2020-4	Franciele Ani Caovilla Follador
443056/2020-0	Gabriela Heiden Teló



Resultado Preliminar
Chamada CNPq/MS/SAPS/DEPROS Nº 27/2020 –
Pesquisa em Doenças Crônicas Não
Transmissíveis e Fatores de Risco Associados

443134/2020-0	Gabriela Maria Cavalcanti Costa
442794/2020-7	George Luiz Lins Machado Coelho
443112/2020-7	Gustavo de Azevedo Carvalho
441625/2020-7	Hosana Gomes Rodrigues
442222/2020-3	Ilana Nogueira Bezerra
442645/2020-1	Izabelle Mont'Alverne Napoleão Albuquerque
442336/2020-9	Jacqueline Isaura Alvarez Leite
442422/2020-2	Jamile Sanches Codogno
443128/2020-0	Jean Carl Silva
442289/2020-0	João Guilherme Bezerra Alves
443156/2020-4	João Henrique da Costa Silva
442634/2020-0	João Soares Felício
443150/2020-6	José Cazuza de Farias Júnior
442811/2020-9	Julicristie Machado de Oliveira
443170/2020-7	Kalídia Felipe de Lima Costa
442992/2020-3	Kenia Mara Baiocchi de Carvalho
443241/2020-1	Leonardo Pestillo de Oliveira
443325/2020-0	Lilian Pinto da Silva
442927/2020-7	Luciana da Conceição Antunes
442950/2020-9	Lucy de Oliveira Gomes
441597/2020-3	Marcelle Aparecida de Barros Junqueira
442176/2020-1	Marcelo Teixeira
442418/2020-5	Márcia Zampieri Grohmann
442919/2020-4	Márcio Flávio Moura de Araújo
443177/2020-1	Maria Teresa Anselmo Olinto
442996/2020-9	Maria Teresa Zanella
442708/2020-3	Maria Tereza Cartaxo Muniz
442854/2020-0	Maria Tereza dos Santos Correia
442947/2020-8	Marília Estevam Cornélio
442765/2020-7	Meiry Fernanda Pinto Okuno
443131/2020-1	Michel Silva Reis
442945/2020-5	Nathalia Maria Resende
442719/2020-5	Neir Antunes Paes
442764/2020-0	Nelo Eidy Zanchi
443171/2020-3	Paulo Moreira Silva Dantas
442684/2020-7	Priscila Ribas de Farias Costa