

Medicamentos orais no tratamento do diabetes *mellitus*: como selecioná-los de acordo com as características clínicas dos pacientes

INTRODUÇÃO

Quando o paciente recebe o diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) junto com as medidas que orientam modificações adequadas no seu estilo de vida (educação em saúde, alimentação e atividade física), o médico em geral prescreve um agente antidiabético oral (B).¹ Na indicação da medicação oral, os mecanismos de resistência à insulina (RI), a falência progressiva da célula beta, os múltiplos transtornos metabólicos (disglicemia, dislipidemia e inflamação vascular) e as repercussões micro e macrovasculares que acompanham a história natural do DM2 também devem ser objetivos lembrados. Estudos epidemiológicos sustentam a hipótese de uma relação direta e independente entre os níveis sanguíneos de glicose e a doença cardiovascular (DCV) (A).²⁻⁷ Nesse sentido, a ausência de um limiar glicêmico em indivíduos diabéticos e a persistência dessa relação em não diabéticos sugerem que a glicemia é uma variável contínua de risco, da mesma forma que outros fatores de risco cardiovascular (A).²⁻⁷ Assim, o tratamento tem como meta a normoglicemia, devendo dispor de boas estratégias para a sua manutenção a longo prazo. Em verdade, um dos objetivos essenciais no tratamento do DM2 deve ser a obtenção de níveis glicêmicos tão próximos da normalidade quanto é possível alcançar na prática clínica.⁸ Em concordância com a tendência mais atual das sociedades médicas

da especialidade, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) recomenda que a meta para a hemoglobina glicada (HbA1c) seja < 7%. Ressalte-se, ainda, que a SBD mantém a recomendação de que os níveis de HbA1c sejam mantidos nos valores mais baixos possíveis, sem aumentar desnecessariamente o risco de hipoglicemias, sobretudo em paciente com doença cardiovascular e em uso de insulina.⁹ Nesse caminho, os agentes antidiabéticos devem ser indicados quando os valores glicêmicos encontrados em jejum e/ou pós-prandiais estiverem acima dos requeridos para o diagnóstico do DM.^{10,11}

AGENTES ANTIDIABÉTICOS ORAIS

São substâncias que, quando ingeridas, têm a finalidade de baixar a glicemia e mantê-la normal (jejum < 100 mg/dℓ e pós-prandial < 140 mg/dℓ).^{10,11} Sob esse conceito amplo, de acordo com o mecanismo de ação principal, os antidiabéticos orais podem ser separados em: aqueles que incrementam a secreção pancreática de insulina (sulfonilureias e glinidas); os que reduzem a velocidade de absorção de glicídios (inibidores das alfa-glicosidases); os que diminuem a produção hepática de glicose (biguanidas); e/ou os que aumentam a utilização periférica de glicose (gli-tazonas) (Quadro 1). A esses antidiabéticos orais foram adicionadas outras duas classes de substâncias. A primeira cuja ação está baseada no efeito das incretinas. O

efeito incretínico é mediado pelos hormônios GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) e GIP (*Gastric Inhibitory Polypeptide*) considerados peptídios insulínotropicos dependentes de glicose. Assim, são capazes de aumentar a secreção de insulina apenas quando a glicemia se eleva. Por outro lado, controlam o incremento inadequado do glucagon observado nos diabéticos. O efeito incretínico é o responsável pela maior redução na glicemia verificada após ingestão oral de glicose, em comparação com a mesma quantidade injetada via venosa em pessoas não diabéticas. Pertencem a esta família medicamentos com ação parecida com a do GLP-1 (miméticos [exenatida] e análogos [liraglutida]) e, ainda, os inibidores da enzima dipeptidilpeptidase 4 (DPP-4). O bloqueio da enzima DPP-4 reduz a degradação do GLP-1, aumentando assim a sua vida média, com promoção das principais ações, como liberação de insulina, redução na velocidade do esvaziamento gástrico e inibição da secreção de glucagon.¹²⁻¹⁵

A segunda classe de substância lançada recentemente compreende os inibidores do contratransporte sódio glicose 2 nos túbulos proximais dos rins.¹⁶ Esta nova classe de drogas reduz a glicemia via inibição da recaptção de glicose nos rins, promovendo glicosúria. Desta forma, pode controlar a glicemia independente da secreção e ação da insulina, com conseqüente menor risco de hipoglicemia, podendo favorecer a perda de peso.¹⁷ Esta classe é conhecida como inibidor de SGLT2.

QUADRO 1 Tratamento do DM2

MEDICAMENTOS (POSOLOGIA MÍNIMA E MÁXIMA EM mg)	MECANISMO DE AÇÃO	REDUÇÃO DA GLICEMIA DE JEJUM (mg/dℓ)	REDUÇÃO DE HBA1C (%)	CONTRAINDICAÇÃO	EFEITOS COLATERAIS	OUTROS EFEITOS BENÉFICOS
SULFONILUREIAS						
Clorpropamida 125 a 500 Glibenclamida 2,5 a 20 Glipizida 2,5 a 20 Gliclazida 40 a 320 Gliclazida MR 30 a 120 Glimepirida 1 a 8 Uma a duas tomadas/dia	Aumento da secreção de insulina	60-70	1,5-2	Gravidez, insuficiência renal ou hepática	Hipoglicemia e ganho ponderal (clorpropamida favorece o aumento de peso e não protege contra retinopatia)	
METIGLINIDAS						
Repaglinida 0,5 a 16 Nateglinida 120 a 360 Três tomadas/dia	Aumento da secreção de insulina	20-30	1-1,5	Gravidez	Hipoglicemia e ganho ponderal discreto	Redução do espessamento médio intimal carotídeo (repaglinida)
BIGUANIDAS						
Metformina 1.000 a 2.550 Duas a três tomadas/dia	Reduz a produção hepática de glicose com menor ação sensibilizadora da ação insulínica	60-70	1,5-2	Gravidez, insuficiências renal, hepática, cardíaca, pulmonar e acidose grave	Desconforto abdominal, diarreia	Diminuição de eventos cardiovasculares Prevenção de DM2 Melhora do perfil lipídico Diminuição do peso
INIBIDORES DA ALFAGLICOSIDASE						
Acarbose 50 a 300 Três tomadas/dia	Retardo da absorção de carboidratos	20-30	0,5-0,8	Gravidez	Meteorismo, flatulência e diarreia	Diminuição de eventos cardiovasculares Prevenção de DM2 Redução do espessamento médio intimal carotídeo Melhora do perfil lipídico

(continua)

QUADRO 1 Tratamento do DM2 (continuação)

MEDICAMENTOS (POSOLOGIA MÍNIMA E MÁXIMA EM mg)	MECANISMO DE AÇÃO	REDUÇÃO DA GLICEMIA DE JEJUM (mg/dl)	REDUÇÃO DE HBA1C (%)	CONTRAINDICAÇÃO	EFEITOS COLATERAIS	OUTROS EFEITOS BENÉFICOS
GLITAZONAS						
Pioglitazona 15 a 45 Uma tomada/dia	Aumento da sensibilidade à insulina em músculo, adipócito e hepatócito (sensibilizadores da insulina)	35-65*	0,5-1,4*	Insuficiência cardíaca classes III e IV Insuficiência hepática Gravidez	Retenção hídrica, anemia, ganho ponderal, insuficiência cardíaca e fraturas	Prevenção de DM2 Redução do espessamento médio intimal carotídeo Melhora do perfil lipídico Redução da gordura hepática
(INIBIDORES DA DPP-IV) GLIPTINAS						
Sitagliptina 50 ou 100 Uma ou duas tomadas/dia Vildagliptina 50 Duas tomadas/dia Saxagliptina 2,5 ou 5 Uma tomada/dia Linagliptina 5 Uma tomada/dia	Aumento do nível de GLP-1, com aumento da síntese e secreção de insulina, além da redução de glucagon	20*	0,6-0,8	Hipersensibilidade aos componentes do medicamento	Os eventos adversos mais comuns verificados nos ensaios clínicos foram faringite, infecção urinária, náusea e cefaleia	Aumento da massa de células beta em modelos animais Segurança e tolerabilidade Efeito neutro no peso corporal
MIMÉTICO E ANÁLOGO DO GLP-1						
Exenatida 5 e 10 mcg Uma injeção antes do desjejum e outra antes do jantar pela via SC Liraglutida 0,6, 1,2 e 1,8 Uma injeção ao dia sempre no mesmo horário SC Uma vez ao dia, independente do horário da refeição	Efeitos acima relatados em resposta a dose farmacológica do análogo do GLP-1 com ação	30*	0,8-1,2	Hipersensibilidade aos componentes do medicamento	Hipoglicemia principalmente quando associado a secretagogos Náusea, vômitos e diarreia	Aumento da massa de células beta em modelos animais Redução de peso Redução da pressão arterial sistólica

(continua)

QUADRO 1 Tratamento do DM2 (continuação)

MEDICAMENTOS (POSOLOGIA MÍNIMA E MÁXIMA EM mg)	MECANISMO DE AÇÃO	REDUÇÃO DA GLICEMIA DE JEJUM (mg/dℓ)	REDUÇÃO DE HbA1C (%)	CONTRAINDICAÇÃO	EFEITOS COLATERAIS	OUTROS EFEITOS BENÉFICOS
INIBIDORES DA SGLT2						
Dapagliflozina 5 a 10 10 uma vez ao dia, em qualquer horário Empagliflozina 10 a 25 10 a 25, uma vez ao dia, em qualquer horário Canagliflozina 100 a 300 100 a 300, uma vez ao dia, em qualquer horário	Inibidor de SGLT2 Em túbulo proximal renal	30*	0,5-1	Não deve ser usado em pacientes com disfunção renal moderada a grave (com taxa de filtração glomerular estimada persistentemente inferior a 45 mL/ min/1,73 m ² - MDRD ou depuração de creatinina persistentemente menor ou igual a 60 mL/min - Cockcroft-Gault)	Infecção genital Infecção urinária Poliúria	Perda de peso Redução de PAS

* Reduções médias da glicemia de jejum e da HbA1c para monoterapia. No caso de terapia combinada, pode ocorrer efeito sinérgico, com potencialização da redução dos níveis glicêmicos.

Adaptada de: Nahan DM, Buse JB, Davidson MR et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care*. 2008; 31:1-11.

Com finalidade prática, os antidiabéticos serão classificados em quatro categorias:

1. Os que aumentam a secreção de insulina (hipoglicemiantes).
2. Os que não a aumentam (anti-hiperglicemiantes).
3. Os que aumentam a secreção de insulina de forma dependente de glicose, além de promover a supressão do glucagon.
4. Os que promovem glicosúria (sem relação com a secreção de insulina).

AGENTES QUE AUMENTAM A SECREÇÃO DE INSULINA

São os secretagogos de insulina e compreendem as sulfonilureias, que desenvolvem uma ação hipoglicemiante mais

prolongada durante todo o dia (clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, glipizida e glimepirida) e promovem queda de 1,5 a 2% na HbA1c; e as metilglinidas ou glinidas, com menor tempo de ação, cobrindo principalmente o período pós-prandial, com redução de 1% da HbA1c com a nateglinida e de 1,5 a 2% com a repaglinida. Favorecem o ganho de peso e o desenvolvimento de hipoglicemia.^{1,10,11,18}

AGENTES QUE NÃO AUMENTAM A SECREÇÃO DE INSULINA

Esses medicamentos, quando usados em monoterapia, em geral estão relacionados com um risco bem reduzido de hipoglicemia, portanto podem ser utilizados sob esse ângulo, desde o início da enfermidade. Fazem parte desse grupo:

- Acarbose (inibidor da alfa-glicosidase).
- Metformina (biguanida).
- Pioglitazona (tiazolidinediona ou glitazona).

A acarbose reduz a velocidade de absorção intestinal de glicose, agindo, portanto, em uma fase mais precoce, ainda no tubo digestivo, predominantemente na glicemia pós-prandial (e, posteriormente, também na glicemia de jejum), com redução de 0,5 a 1% na HbA1c. Pode promover intolerância gastrointestinal.^{1,10,11,18-22}

A metformina tem sua maior ação anti-hiperglicemiante diminuindo a produção hepática de glicose, acompanhada de ação sensibilizadora periférica mais discreta. Em média, a metformina reduz a HbA1c em 1,5 a 2%, mas pode promover intolerância gastrointestinal e é contraindicada na insuficiência renal.^{1,10,11,18,23,24}

As glitazonas atuam predominantemente na resistência à insulina periférica em nível de músculo, adipócito e hepatócito, sensibilizando a ação da insulina produzida pelo próprio paciente. Em teoria, como melhoram a performance da insulina endógena, sem necessariamente aumentar sua secreção, as glitazonas teriam o potencial de preservar a célula beta e de postergar a deterioração cardiovascular (embora tais evidências ainda careçam de comprovação em humanos). As glitazonas reduzem a HbA1c em 1% a 1,4%, em média.^{1,10,11,18,25-27} Promovem retenção hídrica e ganho de peso, aumentando o risco de insuficiência cardíaca, além de aumentarem o risco de fraturas. Um estudo de revisão sistemática evidenciou risco aumentado para DCV com a rosiglitazona, gerando muitos questionamentos e discussões que culminaram com a retirada do medicamento do mercado na Europa e no Brasil e a restrição extrema na sua indicação nos Estados Unidos.²⁸⁻³⁰

AGENTES QUE AUMENTAM A SECREÇÃO DE INSULINA DEPENDENTE DE GLICOSE E QUE DIMINUEM A SECREÇÃO DE GLUCAGON

Os inibidores da DPP-IV (gliptinas), sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina e linagliptina constituem uma nova classe de antidiabéticos orais, cujo mecanismo de ação é essencialmente a estabilização do GLP-1 endógeno pela inibição da enzima que o degrada, a DPP-IV. O glucagon, hormônio produzido pela célula alfa pancreática, tem como função manter a glicemia no período de jejum, devendo ter seus níveis reduzidos no pós-prandial. Pacientes com DM2 apresentam diminuição dos níveis de GLP-1 no estado pós-prandial, contribuindo para a redução do estímulo fisiológico da secreção de insulina e não permitindo a supressão do glucagon. Ocorre que o GLP-1 tem uma vida média

extremamente curta por ser inativado pela enzima DPP-IV, e, com uso de inibidores dessa enzima, os níveis de GLP-1 ativo aumentam em duas a três vezes.

A utilização das gliptinas em monoterapia pode promover redução da HbA1c em 0,6 a 0,8%, mas, na dependência da população estudada e dos valores iniciais de HbA1c (> 9%), as reduções observadas podem ser maiores. São neutras quanto a efeitos no peso. Esses medicamentos podem ser usados associados a metformina, glitazonas, sulfonilureias e, mais recentemente, surgiram estudos com insulina, e agora, em 2012, as Sociedades europeia e americana de diabetes manifestaram-se favoráveis a combinação gliptina com insulina, em um posicionamento.^{12-15,31,32,33}

Outros agentes dessa classe são a exenatida e a liraglutida. A primeira, um mimético do GLP-1, e a segunda, um análogo do GLP-1. São indicadas como terapia adjunta para melhorar o controle da glicose em pacientes com DM2 que estão em tratamento com metformina, uma sulfonilureia, ou na combinação com estes dois medicamentos, quando não obtiveram resultados satisfatórios. O diabético obeso em monoterapia ou combinação de agentes orais com HbA1c > 7% é o melhor candidato, em razão da possibilidade de obter melhor controle com menor risco de hipoglicemia acompanhado da perda de peso e possível redução no risco cardiovascular. Ambos promovem intolerância gastrointestinal, portanto no início do tratamento deve-se utilizar a menor dosagem. A exenatida deve ser aplicada por via subcutânea (SC) antes do desjejum e do jantar. Já a liraglutida, por via SC uma vez ao dia, sempre no mesmo horário.^{34,36} A liraglutida é a única da classe aprovada para uso em monoterapia.

AGENTES QUE PROMOVEM GLICOSÚRIA

Representam uma nova opção terapêutica oral por impedirem a reabsorção de glicose via inibição das proteínas SGLT2, nos túbulos proximais dos rins. Com baixo risco para hipoglicemia. Perda de peso de 2 a 3 kg e redução da pressão arterial sistólica de 4 a 6 mmHg. Pode ser combinada com todos agentes orais e insulina. Por outro lado, apresenta risco aumentado para infecções genitais e trato urinário. Apresenta ação diurética (glicosúria) e pode levar a depleção de volume (no caso do paciente específico com risco de depleção de volume, reduzir dose ou não usar). Esta classe não deve ser indicada na insuficiência renal moderada ou grave.^{37,38}

ESCOLHA DO AGENTE ANTIDIABÉTICO ORAL

A escolha do medicamento deve levar em conta:

- O estado geral do paciente e as comorbidades presentes (complicações do diabetes ou outras complicações).
- Os valores das glicemias de jejum e pós-prandial e da HbA1c.
- O peso e a idade do paciente.
- As possíveis interações com outros medicamentos, reações adversas e contraindicações.

RECOMENDAÇÕES GERAIS BASEADAS NOS OBJETIVOS DE CONTROLE GLICÊMICO

Para pacientes com diagnóstico recente, as diretrizes das sociedades americana, europeia e brasileira de diabetes são coincidentes nas recomendações iniciais de modificações do estilo de vida associadas ao uso de metformina (A)^{1,34,35}

Paciente com manifestações leves:

- Quando a glicemia for inferior a 200 mg/dℓ, com sintomas leves ou ausentes (sem a presença de outras doenças agudas concomitantes), estão indicados os medicamentos que não promovam aumento na secreção de insulina, principalmente se o paciente for obeso (D).^{1,36,39} No caso de intolerância à metformina, as preparações de ação prolongada podem ser úteis. Persistindo o problema, um dos demais agentes hipoglicemiantes pode ser escolhido.
- Paciente com manifestações moderadas.
- Quando a glicemia de jejum for superior a 200 mg/dℓ, mas inferior a 300 mg/dℓ na ausência de critérios para manifestações graves, iniciar com modificações de estilo de vida e com a metformina associada a outro agente hipoglicemiante. A indicação do segundo agente dependerá do predomínio de resistência à insulina ou de deficiência de insulina/falência da célula beta (D).^{10,11,18} Dessa maneira, o inibidor da DPP-4, a acarbose, os análogos do GLP-1 a glitazona e os inibidores de SGLT2 poderiam ser a segunda ou a terceira medicação. No paciente com perda ponderal, uma sulfonilureia ou glinidas poderiam ser combinadas.

Pacientes com manifestações graves:

- Para os demais pacientes com valores glicêmicos superiores a 300 mg/dℓ e manifestações graves (perda significativa de peso, sintomas graves e/ou

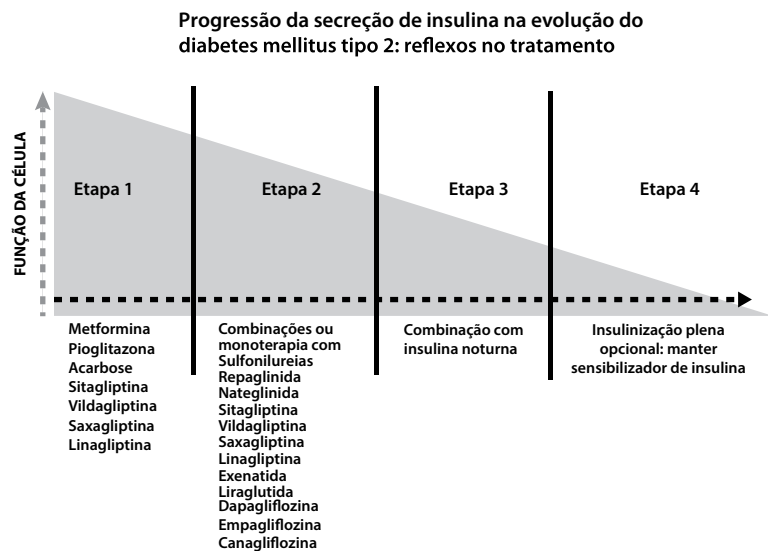


FIGURA 1 Algoritmo terapêutico para o manejo de acordo com a progressão da doença.

etonúria), iniciar insulinoterapia imediatamente.

RECOMENDAÇÕES GERAIS BASEADAS NO QUADRO CLÍNICO

- Na maioria dos casos de DM2, o fenótipo clínico se caracteriza, desde logo, pela presença de obesidade, hipertrigliceridemia, baixo colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C), hipertensão arterial, entre outros estigmas típicos da resistência à insulina. Nesse caso, são mais apropriados os medicamentos anti-hiperglicemiantes, que melhorarão a atuação da insulina endógena, com melhor controle metabólico, evitando ganho ponderal excessivo (D).^{1,10,11,18,36,39} Outra opção são as gliptinas (D). Para paciente obeso com controle inadequado em monoterapia ou combinação oral, a associação de exenatida pode ajudar na melhora

do controle e na perda de peso (D).^{34,35,39}

- A associação entre hiperglicemia e perda de peso sinaliza a deficiência de insulina e, em geral, um estágio mais avançado ou mais descompensado da doença. Nessa circunstância, os medicamentos secretagogos costumam ser os mais indicados (sulfonilureias ou glinidas), em monoterapia ou em terapia combinada (D).^{1,10,11,18,36,39}
- Para aqueles pacientes com glicemia de jejum normal ou próxima do normal, mas com HbA1c acima do normal, está indicado o uso de medicamentos anti-hiperglicemiantes (metformina ou glitazona), gliptinas, aqueles que atuam mais na glicemia pós-prandial (acarbose ou glinidas) ou aqueles que promovem glicosúria (inibidores de SGLT2: dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina) (D).^{1,10,11,18, 40, 41, 42}

QUADRO 2 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
Para pacientes com diagnóstico recente, modificações no estilo de vida associadas ao uso da metformina é a principal indicação	A
Quando a glicemia for inferior a 200 mg/dℓ, estão indicados os medicamentos que não promovam aumento na secreção de insulina (principalmente no obeso)	D
Quando a glicemia de jejum for superior a 200 mg/dℓ, mas inferior a 300 mg/dℓ o tratamento oral vai depender do predomínio da insulinoresistência ou de insulinodeficiência/falência da célula beta	D
No paciente obeso são mais apropriados os agentes anti-hiperglicemiantes e as gliptinas (não favorecem o ganho de peso ou são neutros)	D
Ainda entre os obesos que não perdem peso ou não respondem a monoterapia ou combinação oral, a associação de análogo ou mimético do GLP-1 injetável pode ajudar na melhora do controle e na perda de peso	D
A associação entre hiperglicemia e perda de peso indicam o uso de secretagogos em monoterapia ou terapia combinada (sulfonilureias ou glinidas)	D
Pacientes com glicemia de jejum normal ou próximo do normal, mas com A1c elevada está indicado o uso de um medicamento anti-hiperglicemiante (metformina ou glitazonas), as gliptinas os que atuam mais na glicemia pós-prandial (acarbose ou glinidas) ou inibidores de SGLT2.	D
Com os anos de evolução do DM2 ocorre redução na secreção de insulina com falha na monoterapia e/ou combinação de agentes orais com mecanismo de ação diferentes	A
Quando houver necessidade de combinação terapêutica a insulina basal noturna é uma opção eficaz associada a um ou mais agentes orais	B

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

- Com o tempo de evolução do DM2 ocorre progressiva redução da capacidade secretória de insulina pela célula beta, e a monoterapia pode falhar na manutenção do bom controle metabólico (A).^{39,40}

Assim, há necessidade de combinar medicamentos (idealmente, com mecanismos de ação diferentes) e, algumas

vezes, há que se acrescentar um terceiro medicamento oral (D).^{8,39,40} No que tange à escolha de um segundo agente em pacientes com sintomas secundários à hiperglicemia, o tratamento insulínico já pode ser recomendado, devendo ser iniciado com insulina basal de ação intermediária ou prolongada, aplicada por via SC antes do jantar ou

de dormir (D).^{1,36,39} Essa postura terapêutica de estímulo à insulinoterapia oportuna e de prevenção da inércia clínica por parte do médico é adotada e recomendada pela SBD.¹

RECOMENDAÇÕES GERAIS PRÁTICAS

Na prática, um paciente pode comparecer à primeira consulta no início da evolução do DM2, quando predomina a resistência à insulina, ou, então, com muitos anos de evolução da enfermidade, quando a principal característica é a insulinopenia. A melhor terapia dependerá muito da capacidade secretória do seu pâncreas (Figura 1). Para a fase 1, período inicial do DM2 caracterizado por hiperglicemia discreta, obesidade e insulinoresistência, a melhor indicação são os medicamentos que não aumentam a secreção de insulina nem o ganho de peso, e a metformina é a droga de escolha (A). No caso de intolerância à metformina, outra opção para a monoterapia inicial são as gliptinas ou mimético/análogo do GLP-1 (D). Na fase 2, com diminuição da secreção de insulina, é correta a indicação de um secretagogo, possivelmente em combinação com sensibilizadores insulínicos (D). Ainda nesta fase a insulina basal pode ser outra opção (D). Na fase 3, com a progressão da perda de secreção da insulina, em geral após uma década de evolução da doença, e já com perda de peso e/ou comorbidades presentes, é necessário associar aos agentes orais uma injeção de insulina de depósito antes de o paciente dormir (insulinização oportuna) (B).⁴⁴⁻⁴⁶ Na fase 4, enfim, quando predomina clara insulinopenia, o paciente deve receber uma ou duas aplicações de insulina de depósito neutral protamine Hagedorn (NPH) ou análogos de ação prolongada, acompanhadas por insulina prandial R (rápida) ou ultrarápida (análogos) antes das refeições (B). Nessa fase 4, um agente oral sensibilizador combinado à insulinização costuma reduzir as doses de insulina e auxiliar na melhora

do controle metabólico (D).⁴⁷ Devem ser observados o controle dos níveis glicêmicos e a titulação dos diferentes fármacos a cada dois ou três meses durante o ajuste terapêutico do paciente com DM.

IMPORTANTE

Essas recomendações têm por finalidade proporcionar ao leitor uma visão geral das opções terapêuticas atualmente disponíveis, segundo uma perspectiva de incorporação sequencial de cada fármaco. Evidentemente, a escolha dos fármacos mais indicados dependerá da experiência profissional de cada médico e das condições clínicas de cada paciente em particular.

REFERÊNCIAS

1. Algorithm for the treatment of type 2 diabetes: a position statement of Brazilian Society of Diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2010;2:35.
2. Kuusisto J, Mykkänen L, Pyörälä K, Lasko M. NIDDM and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. *Stroke*. 1994; 25:1157-64.
3. Barrett-Conner E, Ferrara A. Isolated post-challenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care*. 1998; 21:1236-9.
4. Coutinho M, Gerstein H, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a meta-regression analysis for published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999; 22:232-40.
5. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, Gardner NJ, Merry H, Cox JL on behalf of the ICONS Investigators. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40:1748-54.
6. Stratton IM, Adler AL, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321:405-19.
7. Holman RR, Sanjoy KP, Bethel A et al. 10 Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359:1567-1576.
8. Gaede P, Lun-Andersson H, Parving H et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:580-91.
9. Accord Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:2545-59.
10. Oliveira JEP, Milech A, editors. Diabetes mellitus: clínica, diagnóstico e tratamento multidisciplinar. São Paulo: Atheneu; 2004.
11. Oliveira JEP, Monteiro JBR, Araújo CGS. Diabetes mellitus tipo 2: terapêutica clínica prática. Rio de Janeiro: Med Line, 2003.
12. Ahren B. Vildagliptin: an inhibitor of dipeptidyl peptidase-4 with antidiabetic properties. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006; 15(4): 431-42.
13. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006; 368(9548):1696-705.
14. Ristic S, Bates PC. Vildagliptin: a novel DPP-IV inhibitor with pancreatic islet enhancement activity for treatment of patients with type 2 diabetes. *Drugs Today*. 2006; 42(8):519-31.
15. Herman GA, Stein PP, Thornberry NA, Wagner JA. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: focus on sitagliptin. *Clin Pharmacol Ther*. 2007; 81(5): 761-7.
16. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM et al. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005; 54:3427-34.
17. Abdul-ghani MA, DeFronzo RA. Inhibitor of renal glucose control in type 2 diabetes. *Endocr Pract* 2008; 6:782-90.
18. Lebovitz HE, editor. Therapy for diabetes mellitus and related disorders. Alexandria: American Diabetes Association, 2004. 4 ed.
19. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes: The STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet*. 2002; 359:2072-7.
20. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDM Trial. *JAMA*. 2003; 290:486-94.
21. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petsinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J*. 2004; 25:10-6.
22. Hanefeld M, Chiasson JL, Koehler C, Henkel E, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T. Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke*. 2004; 37:1073-8.
23. Cusi K, DeFronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetic Rev*. 1998; 6:89-130.
24. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998; 352:854-65.
25. Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, Minamikawa J, Nakamura Y. Inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2001; 86:3452-6.
26. Parulkar AA, Pedergrass ML, Granda-Ayala R, Lee RT, Fonseca VA. Non-hypo-

- glycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med.* 2001;134:61-71.
27. Tiikkainen M, Hakkinen AM, Korsheninikova E, Tuulikki N, Sari M, Yki-Jarvinen H. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2004; 53:2169-76.
 28. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007; 356:2457-71.
 29. EASD – European Association For the Study of Diabetes. 46th EASD Annual Meeting, Stockholm, 23 September 2010. Disponível em: www.easd.org; www.ema.europa.eu.
 30. ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: anvisa.gov.br. Acesso em: 29 set. 2010.
 31. Nathan DM. Finding new treatments for diabetes: how many, how fast... how good. *N Engl J Med.* 2007; 356:437-40.
 32. Del Prato S, Barnett A, Huisman H, Neubacher D, Woerle H & Dugi K. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2011;13:258-67.
 33. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 diabetes: A patient – centered approach – Position Statement of American Diabetes Association (ADA) and The European Association for The Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* version online 2012 (DOI 10.1007/s00125-012-2534-0) and *Diabetes Care* published online April 19. 2012.
 34. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated at least 3 years. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24:275-86.
 35. Amori RE, Lau J, Pittas GA. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007; 298:194-206.
 36. Marre M, Shaw J, Brandle, M et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in β subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1SU). *Diabet Med.* 2009;26:268-78.
 37. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI et al. American Association of Clinical Endocrinologist's Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013 Consensus Statement. *Endoc Pract.* 2013;19(Suppl 2).
 38. Zhang L, Feng Y, List J, et al. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 510-6.
 39. Nauck M, Frid A, Hermansen K et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD-2 STUDY. *Diabetes Care.* 2009;32:84-90.
 40. Bayley CJ, Gross JL, Pieters A et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2010;375:2223-33.
 41. Plosker GL. Canagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus *Drugs.* 2014;74(7):807-24.
 42. McGill JB. The SGLT2 inhibitor empagliflozin for the treatment of type 2 diabetes mellitus a bench to bedside review. *Diabetes Ther.* 2014;5(1):43-63.
 43. Zinman B, Gerich J, Buse JB et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care.* 2009;32:1224-30.
 44. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2009; 52:2046-55.
 45. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet.* 2009;374:39-47.
 46. Nahan DM, Buse JB, Davidson MR et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care.* 2006;29:1963-72.
 47. Nahan DM, Buse JB, Davidson MR et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care.* 2008;31:1-11.