



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UnB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE FARMÁCIA

Yo Hwa Farias da Cunha

**CARACTERÍSTICAS DOS ENSAIOS CLÍNICOS COM ANTI-
HIPERGLICEMIANTES CONDUZIDOS NO BRASIL**

BRASÍLIA

2018

Yo Hwa Farias da Cunha

**CARACTERÍSTICAS DOS ENSAIOS CLÍNICOS COM ANTI-
HIPERGLICEMIANTE CONDUZIDOS NO BRASIL**

Trabalho de Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial para
obtenção do grau de Farmacêutico, na
Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof. Dra. Angélica Amorim Amato

Coorientadora: Ma. Carolina Martins Ribeiro

BRASÍLIA

2018

Yo Hwa Farias da Cunha

**CARACTERÍSTICAS DOS ENSAIOS CLÍNICOS COM ANTI-
HIPERGLICEMIANTES CONDUZIDOS NO BRASIL**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito
parcial para obtenção do grau
Farmacêutico, na Universidade
de Brasília.
Brasília, 28 de junho de 2018

BANCA EXAMINADORA

Profª. Dra. Angélica Amorim Amato

Ma. Nadyellem Graciano da Silva

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus por te me colocado nesse caminho, concedido saúde e forças para superar todas as dificuldades durante os anos de graduação e para concluir este trabalho.

Agradeço aos meus irmãos, e meus pais, Severino e Tang, pelo amor, carinho, incentivo, apoio incondicional, até nos momentos de adversidade durante os anos de faculdade. Vocês nunca deixaram de acreditar em mim, são meus exemplos, minha inspiração.

À minha professora orientadora Angélica pelo exemplo de ser humano e de competência pelo que faz, esteve sempre disposta a me ajudar com toda sua simplicidade, com paciência, atenção, orientação, sendo fundamental para que a realização desse trabalho fosse menos estressante...Agradeço, também, à Carol pela simpatia, conselhos e colaboração no desenvolvimento do mesmo. Muito obrigada!

À Universidade de Brasília e aos professores que contribuíram para meu crescimento profissional e pessoal, muitos ensinamentos foram adquiridos ao longo dessa trajetória, onde amadureci e vivi momentos inesquecíveis.

Agradeço aos meus amigos de curso que compartilharam dessa trajetória comigo e que vou levar pra vida.

Ao meu namorado, que mesmo nos momentos difíceis me incentivou, e esteve ao meu lado, me fortalecendo para que eu viesse a enfrentar as dificuldades, me mostrando as soluções.

RESUMO

O *Diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) refere-se a um conjunto de distúrbios metabólicos marcado pela hiperglicemia, decorrente de deficiência e/ou resistência à ação de insulina. Caracterizada pela desregulação no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas. Muitas das evidências da efetividade dos anti-hiperglicemiantes são provenientes de estudos conduzidos com populações diferentes da brasileira e o conhecimento é ainda escasso sobre a real efetividade desses fármacos no paciente diabético no Brasil. O objetivo desta revisão de literatura foi caracterizar os estudos clínicos envolvendo os anti-hiperglicemiantes, conduzidos com pacientes brasileiros com DM2, para extrair características demográficas, clínicas, bioquímicas, efeitos adversos, e verificar os resultados relativos ao controle metabólico com as recomendações de diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e da Associação Americana de Diabetes (ADA). Para isso, foi realizada pesquisa nas bases de dados, Pubmed, Scopus, Web of Science e Cochrane. Por meio da análise dos estudos, foi observado que a metformina associada a outras classes de anti-hiperglicemiantes é comumente utilizada no tratamento de pacientes com DM2, com efetividade sobre o controle glicêmico semelhante à descrita em estudos envolvendo outras populações. Em relação aos trabalhos envolvendo as insulinas, foram avaliadas a NPH, glargina, também com efetividade semelhante à descrita na literatura para outras populações. Os parâmetros avaliados, nos ensaios clínicos, foram a massa corporal, perfil lipídico e glicêmico. A maioria dos trabalhos realizados nessa temática tiveram um número amostral pequeno com seguimento por um curto período. Futuras pesquisas são necessárias para o desenvolvimento e condução de pesquisas clínicas com maior robustez e acompanhamento a longo prazo, para determinação do perfil desses pacientes, impacto no sistema de saúde e direcionamento de intervenções.

Palavras-Chave: Diabetes mellitus tipo 2; Anti-hiperglicemiantes; Brasil

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A1c: hemoglobina glicada

ADA: Associação Americana de Diabetes

AOs: antidiabéticos orais

CT - colesterol total

DCNT – doença crônica não transmissível

DCV – Doença cardiovascular

DM: *diabetes mellitus*

DM1: *diabetes mellitus* Tipo 1

DM2: *diabetes mellitus* Tipo 2

ECR – ensaio clínico randomizado

Glic MR – gliclazida MR

GJ – glicemia de jejum

HDL- lipoproteína de alta densidade

ICI: infusão contínua intravenosa

IDF – Federação Internacional de Diabetes

IMC – índice de massa corporal

LDL: lipoproteína de baixa densidade

Met – metformina

OMS: Organização Mundial da Saúde

PA – pressão arterial

RSG – rosiglitazona

SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes

SC – subcutânea

SU- sulfoniluréia

TOT- terapia oral tripla

TG - triglicéridos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.1 Aspectos gerais do <i>diabetes</i>	9
1.2 Epidemiologia do <i>diabetes</i>	10
1.3 Classificação e diagnóstico do <i>diabetes</i>	11
1.4 Tratamento do <i>diabetes</i> e os anti-hiperglicemiantes	15
2 OBJETIVOS	21
2.1 Geral	21
2.2 Específicos	21
3 MÉTODOS	22
4 RESULTADOS	24
5 DISCUSSÃO	35
5.1 Aspectos gerais.....	35
5.2 Perfil glicêmico.....	39
5.3 Massa corporal, perfil lipídico e pressórico.....	42
5.4 Eventos adversos.....	44
6 CONCLUSÃO	46
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48

1 INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos gerais do *diabetes*

No contexto atual, é observada uma maior quantidade de indivíduos portadores de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) devido ao aumento da expectativa de vida e o envelhecimento populacional. Entre estas doenças, destaca-se o *diabetes mellitus* (DM), que possui etiologia multifatorial. É caracterizado pela hiperglicemia, decorrente da deficiência e/ou resistência à ação da insulina e considerado um problema sério de saúde global (SCHMIDT et al., 2011), relacionado à prevalência morbidades associadas e mortalidade, em geral secundária a doenças cardiovasculares (SCHMIDT et al., 2011).

O DM é um distúrbio metabólico crônico que resulta em distúrbios no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas. Entre a alteração mais marcante, estão os níveis elevados de glicose na circulação sanguínea (hiperglicemia), que acarreta complicações vasculares em longo prazo ((INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2017; OMS, 1999).

Pacientes com DM não tratado apresentam quadro persistente de hiperglicemia e maior risco de complicações em longo prazo, micro e macrovasculares, muitas vezes debilitantes. Entre as complicações macrovasculares, estão o acidente vascular cerebral e o infarto agudo do miocárdio e, entre as microvasculares, a nefropatia, com acometimento da função renal, úlceras nos pés, em alguns casos complicadas e com necessidade de amputação, e retinopatia, ocasionando a perda de acuidade visual e cegueira (INSTITUTE FOR HEALTHCARE INFORMATICS, 2016). As complicações microvasculares são mais específicas para diabetes, enquanto as macrovasculares são similares às dos não diabéticos com outros fatores de risco cardiovascular, porém a susceptibilidade é maior em pacientes diabéticos (POWERS et al., 2014). Além disso, há ocorrência de complicações em curto prazo que incluem letargia, dificuldade na cicatrização de feridas e susceptibilidade para

infecções oportunistas (INSTITUTE FOR HEALTHCARE INFORMATICS, 2016; POWERS et al., 2014).

Tendo em vista esse conjunto de complicações decorrentes da hiperglicemia, torna-se complexo o manejo, a manutenção da qualidade de vida, produtividade e expectativa de vida do paciente diabético. Por isso, é recomendável uma série de mudanças nos hábitos de vida e na alimentação, com o acompanhamento médico e da equipe de saúde, a fim de promover a educação e ações em saúde, suporte no tratamento e qualidade de vida para o controle da doença (INSTITUTE FOR HEALTHCARE INFORMATICS, 2016).

1.2 Epidemiologia do *diabetes*

O gradativo crescimento da prevalência do DM ocorre por múltiplos fatores, incluindo predisposição genética, obesidade e sedentarismo. Este crescimento é concomitante ao envelhecimento da população e ao estilo de vida moderno nas últimas décadas (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Estudos de prevalência da Federação Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation*, IDF), em 2015, apontaram que 415 milhões de indivíduos tinham diabetes e 318 milhões eram pré-diabéticos. A prevalência de DM nos países da América Central e do Sul foi estimada em 26,4 milhões de pessoas e projetada para 40 milhões, em 2030 (OGURTSOVA et al., 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Em 2015, de acordo com estudo realizado pelo *Quintiles IMS Consulting Group*, os custos associados a todos os tipos de DM no Brasil foram estimados em aproximadamente 66 bilhões, com a tendência de incremento para 108 bilhões em 2040. A falta de linhas de cuidados efetivas para combater este problema atual, enquanto a prevalência continua a aumentar e desafios consideráveis para o tratamento ideal de DM2 ainda existem no sistema

público de saúde, acarretará em um crescente ônus para os serviços públicos de saúde (INSTITUTE FOR HEALTHCARE INFORMATICS, 2016).

No ranking mundial, o Brasil se encontra em quarto lugar com maior número de indivíduos com diabetes. A prevalência do diabetes é estimada em aproximadamente 6,9% da população, totalizando mais de 13 milhões com DM. Dentre esses, aproximadamente 90% apresentam a DM2. A idade é determinante da prevalência de DM2 no Brasil, com prevalência que varia de 2,7% em indivíduos com 30-59 anos até 17,4% em pessoas com 60-69 anos de idade. De acordo com IDF, em 2015, cerca de 50% das pessoas com DM2 não tinham conhecimento da enfermidade. Por este caráter silencioso da doença, estes indivíduos, quando diagnosticados, poderiam apresentar complicações micro e macrovasculares. Dados epidemiológicos do governo brasileiro demonstraram aumento da taxa de prevalência do DM2, de 5,5% em 2006 para 6,9% em 2013. É previsto que a população com diabetes no Brasil chegará a 23,3 milhões em 2040 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013; IDF, 2015).

Estas tendências estão de acordo com as taxas crescentes de excesso de peso (46,6% da população em 2009) e obesidade (13,9% da população em 2009), bem como de envelhecimento da população brasileira (INSTITUTE FOR HEALTHCARE INFORMATICS, 2016)

1.3 Classificação e diagnóstico do *diabetes*

Considera-se a etiologia, ou seja, o processo patogênico que leva à hiperglicemia, para a classificação do DM, diferentemente dos critérios classificatórios adotados anteriormente, que consideravam a idade de início ou tipo de terapia (POWERS et al., 2017). Segundo a classificação mais recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e

Associação Americana de Diabetes (ADA), são caracterizados quatro subtipos ou classes clínicas de DM: 1) DM tipo 1 (DM1), 2) DM tipo 2 (DM2), 3) DM gestacional e 4) e outros tipos específicos de DM. Este último grupo é determinado por circunstâncias diversas, tais como a disfunção genética das células beta, defeitos genéticos na ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino, bem como síndromes genéticas associadas ao DM, como a de Prader-Willi, o cenário pós-transplante de órgãos, entre outras (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2017).

O DM1 é resultado de uma deficiência grave absoluta ou quase total de insulina, caracterizada por destruição das células beta pancreáticas. Geralmente, essa destruição é mediada por um processo autoimune, caracterizado clinicamente pela presença auto-anticorpos circulantes, como o anticorpo anti-descarboxilase do ácido glutâmico (GAD 65), anti-tirosina fosfatases, anti-transportador de zinco, anti-ilhotas e anti-insulina. Os casos de DM1 de causa desconhecida ou idiopática, por sua vez, são observados em menor proporção (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Estudos epidemiológicos mostram que o DM1 representa 5 a 10% dos casos de DM. Em geral, o desenvolvimento da ação imunomediada de destruição das células beta ocorre de forma rápida e gradativa, especialmente na infância e em jovens adolescentes, observando-se maior incidência entre indivíduos com idades de 10 e 14 anos, muito embora possa se apresentar no público adulto. Em 2015, em tabela disponibilizada pelo IDF, o Brasil ficou em terceiro lugar em prevalência do DM1, perdendo apenas para os Estados Unidos e Índia, nos quais são observados maiores números de crianças diabéticas tipo 1 menores de 15 anos (SBD, 2015; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

No DM1, a carga genética é um fator dominante para o desencadeamento da doença, associado também a fatores ambientais. Normalmente, o traço clínico que mais evidencia o

diagnóstico da doença é a propensão à hiperglicemia grave e cetoacidose; esta última se manifesta com a polidipsia, a poliúria e a redução de peso (ADA, 2017).

O DM2 é o tipo que mais frequente da doença e é devido a uma perda progressiva de secreção de insulina das células seletivas do pâncreas caracterizado por graus variáveis de resistência à insulina e conseqüente aumento da produção de glicose (ADA, 2017). Diferentes disfunções a nível genético e metabólico na ação da insulina e/ou secreção ocasiona a condição de hiperglicemia crônica no paciente com DM2 e requer maior espectro de terapias possíveis, com auxílio, na maioria das vezes, de agentes farmacológicos específicos disponíveis para o tratamento desses pacientes (POWERS et al., 2017; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

No DM2, se um dos pais adquire a doença, estimou-se que o risco de o filho ser portador é de 40% e, por sua vez, quando a mãe apresenta o DM2, o risco é aumentado (SKYLER et al., 2017). Neste sentido, tanto o DM1 quanto o DM2, são doenças poligênicas que possuem o componente da herança genética como fator notável para o risco e desenvolvimento do diabetes, assim como, fatores ambientais envolvidos como o sedentarismo, dietas ricas em gorduras e envelhecimento (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015). Grande parte dos pacientes com DM2 estão em condições de sobrepeso ou obesidade. Por outro lado, o sintoma clínico de cetoacidose, particularmente, característica do DM1, não se desenvolve tanto no DM2, apenas em casos associados a outras condições, como, por exemplo, infecções. É possível observar casos do DM2 em qualquer faixa etária, muito embora seja diagnosticado comumente após os 40 anos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

O DM gestacional decorre de qualquer tipo de intolerância à glicose apresentando hiperglicemia de faixa variável, considera-se neste caso o primeiro diagnóstico detectado

durante o período de gravidez, tendo em vista que pode persistir ou não após o parto (WHO, 1999; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2000).

Os critérios diagnósticos adotados para o DM, segundo a Associação Americana de Diabetes (ADA) e a Sociedade Brasileira de Diabetes (SDB) estão sintetizados no Quadro 1.

Quadro 1 - Critérios diagnósticos para o diabetes

Critérios	Normal	Diabetes	Pré-diabetes	Observações
Glicemia após 8h de jejum	≤ 99 mg/dL	≥ 126 mg/dL	100-125 mg/dL	
Glicemia (2h após 75g de glicose anidra) - TTGO	≤ 139 mg/dL	≥ 200 mg/dL	140-199 mg/dL	Glicemia de jejum. Teste de tolerância à glicose anidra dissolvida em água.
Glicemia casual		> 200 mg/dl arbitrária, em crise hiperglicêmica	≥ 200 mg/dL	Medida em qualquer horário
A1C	≤ 5,6%	≥ 6,5%	5,7-6,4%	

Adaptado de: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2017. Diabetes Care. 2017.

Disponível em: http://care.diabetesjournals.org/content/40/Supplement_1/S11. Acesso em 16 de outubro de 2017

Conforme o Quadro 1, os parâmetros diagnósticos do diabetes são: glicemia em jejum igual ou superior a 126 mg/dL, glicemia após 2 horas da ingestão de 75 gramas de glicose igual ou superior a 200 mg/dL; glicemia casual, dada a qualquer momento, igual ou superior a 200 mg/dL com a presença de sintomas de hiperglicemia, tais como, poliúria, polidipsia, perda de peso não justificada. Por fim, somente a partir de 2009, adotou-se a hemoglobina glicada (A1c) incluída como critério diagnóstico para o DM, considerado o valor igual ou superior a 6,5%, este definido em função do ponto de inflexão sobre a curva, para a prevalência de retinopatia. Lembrando que o diagnóstico deve ser confirmado pelo

médico, com indicação ou não de repetição do exame (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

Desta maneira, a glicemia média dos últimos dois a três meses previamente ao exame reflete o teste de A1c, uma vez que os eritrócitos têm um tempo estimado de 120 dias. A quantidade de glicose ligada à hemoglobina é diretamente proporcional à concentração média de glicose no sangue e ao tempo de exposição da hemoglobina à glicose. Nesse contexto, o controle glicêmico inadequado impacta no aumento da hemoglobina glicosilada (CONCEIÇÃO, R.; SILVA, P.; BARBOSA, M. L., 2017; INSTITUTE FOR HEALTHCARE INFORMATICS, 2016).

No estágio de pré-diabetes, os indivíduos que apresentam elevado risco para o desenvolvimento do DM possuem a glicemia de jejum alterada (100 mg/dL e 126 mg/dL), tolerância à glicose diminuída (140 mg/dL e 199 mg/dL), bem como, variação no padrão de hemoglobina glicosilada, entre 5,7% e 6,4% (ADA, 2017; SBD, 2015).

1.4 Tratamento do *diabetes* e os anti-hiperglicemiantes

A necessidade em saúde do paciente diabético é imprescindível para a manutenção de um bom controle glicêmico, e ainda, minimizar o aparecimento de complicações macro e microvasculares. Dessa forma, esses pacientes devem receber o acompanhamento médico aliado ao suporte multiprofissional composto por uma equipe de enfermeiros, educadores físicos, dentistas, nutricionistas, farmacêuticos, assistentes sociais e psicólogos (MALTA, D. C.; MERHY, E. E., 2010).

É fundamental a monitorização do controle glicêmico para atingir as metas desejadas e um controle metabólico favorável. Geralmente, a medição é realizada por um monitor de glicemia ou por bombas de insulina. Ambos aparelhos devem ser obtidos e usados com orientação da equipe multidisciplinar (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

Segundo ARRAIS et al (2015) perspectivas positivas frente ao uso de aplicativos para dispositivos móveis como ferramenta de registro e auxílio na contagem de carboidratos, a fim de minimizar problemas relacionados ao tratamento vem contribuindo com a adesão dos pacientes à terapêutica.

As metas envolvidas no tratamento do DM exigem modificações nos hábitos de vida, como alimentação regrada, a prática de atividades físicas orientadas, o controle glicêmico, prevenção de complicações, bem como, promover a utilização de terapias farmacológicas adequadas, quando necessário (CONCEIÇÃO, R.; SILVA, P.; BARBOSA, M. L., 2017; LOPES et al., 2012).

Os tipos de diabetes que determinam as formas de tratamento. No DM1, o paciente necessita da insulina de forma contínua e de utilização imediata ao diagnóstico (PEDROSA et al., 2014; CONITEC, 2014). Quanto à forma de administração, existem sistemas de aplicação em múltiplas doses de insulina (canetas aplicadoras), bem como, o sistema de infusão contínua (uso de bombas de infusão de insulinas). Os tipos de insulinas disponíveis para o tratamento do DM são: a insulina de ação intermediária/longa (NPH) e de ação rápida (insulina regular) e a opção das insulinas análogas tanto de ação rápida (asparte, lispro e glulisina) quanto de longa ação (detemir e glargina) (PEDROSA et al., 2014; CONITEC, 2014).

Além disso, existem as pré-misturas que resultam de combinações entre estas diversas opções. O principal uso das pré-misturas é somente em pacientes diabéticos tipo 2 com 2 a 3 doses ao dia antes das refeições e pacientes idosos, com dificuldades de combinar essas insulinas (CONITEC, 2014).

A fim de propiciar melhor escolha de esquema terapêutico, deve-se avaliar características das insulinas, idade, fase puberal, horário de escola/trabalho, atividades

físicas, estilo de alimentação, assim como a aceitação do esquema proposto pelo paciente e pela família (CONITEC, 2014).

O tratamento DM2 engloba, sobretudo, mudanças de hábitos de vida, como o estímulo de atividade física, uma dieta balanceada, com orientação nutricional. Estudos diversos tem evidenciado o impacto da inclusão de exercícios físicos na melhoria de parâmetros críticos para a doença, como redução da hemoglobina glicosilada, sensibilidade à insulina, diminuição do risco de doença cardiovascular e melhora da qualidade de vida. Devido ao agravamento da doença, muitas vezes, o tratamento farmacológico é requerido coma utilização de medicamentos orais, como os agentes anti-hiperglicemiantes, e ao decorrer do tempo, pode ser preciso a combinação de insulina para manutenção da glicemia (PEDROSA et al., 2014).

Segundo recomendação da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), pretende-se que a meta se encontre no valor inferior a 7% para hemoglobina glicada (A1c) e que os níveis de A1c sejam mínimos possíveis, com ausência de sintomas de hipoglicemia, especialmente naqueles pacientes com doença cardiovascular e em uso de insulina. Portanto, a indicação para utilização dos antidiabéticos será quando valores de glicemia observados em jejum e/ou pós-prandiais permanecerem acima dos requisitados para o diagnóstico do DM (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

Os agentes anti-hiperglicemiantes são substâncias que reduzem a glicemia e são capazes de mantê-la normoglicêmica (jejum < 100 mg/dL e pós-prandial < 140mg/dL). Estes podem ser classificados em: (i) os secretagogos de insulina, ou seja, aumentam a secreção pancreática de insulina, como sulfoniluréias e glinidas; (ii) os sensibilizadores de insulina, que melhoram a sensibilidade à insulina, como biguanidas e tiazolidinedionas; (iii) os inibidores da alfa-glicosidase, reduzem a absorção de glicídios, ou seja, carboidratos, como acarbose e miglitol (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015); (iv) os que

augmentam a secreção de insulina de maneira dependente da glicose, além de promover a supressão do glucagon, como inibidores da DPP-4 (gliptinas) e análogos do GLP-1, dentre esses: exenatida (miméticos) e liraglutida (análogos); (v) e a última classe recentemente lançada, compreende os inibidores do cotransportador renal de sódio e glicose (SGLT2,) são substâncias inibidoras da receptação de glicose nos rins e promovem glicosúria, como gliflozinas. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015)

Dentro da classe das biguanidas, a metformina é um fármaco de primeira escolha utilizado no tratamento do DM2, devido ao custo acessível, à sua segurança, eficácia no controle glicêmico, como também, na redução de complicações cardiovasculares. (PEREIRA et al., 2014). Em geral, é administrada em combinação com as sulfoniluréias, de modo a atuarem sinergicamente na promoção da secreção pancreática de insulina (CONCEIÇÃO, R.; SILVA, P.; BARBOSA, M. L., 2017).

A metformina não promove o ganho ponderal ou hipoglicemia. No entanto, é possível que ocorra, em 10% desses pacientes, a manifestação de sintomas gastrointestinais, como náuseas, diarreia, dores abdominais e, em casos mais raros, a acidose e, conseqüentemente, a dificuldade de continuidade do tratamento (CONCEIÇÃO, R.; SILVA, P.; BARBOSA, M. L., 2017). Em contrapartida, na classe das sulfoniluréias, a observação de efeitos adversos, como a hipoglicemia e o ganho de peso, restringe o seu uso em pacientes diabéticos obesos (CONCEIÇÃO, R.; SILVA, P.; BARBOSA, M. L., 2017; LOPES et al., 2012).

Encontram-se, em seguida, a classe dos secretagogos, como as sulfoniluréias. Essa é a segunda classe de fármaco mais popularmente utilizada no tratamento do DM2 (LOPES et al., 2012). Os fármacos de segunda geração, dentre eles, clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, glipizida, conferem ação prolongada hipoglicemiante, e proporcionam queda de 1,5 a 2% na A1c. A glimepirida, sulfoniluréia de terceira geração, foi desenvolvida mais

tardamente a fim de apresentar menor afinidade pelo miocárdio e favorecer na redução de condições isquêmicas (CONCEIÇÃO, R.; SILVA, P.; BARBOSA, M. L., 2017). Por fim, as glinidas, com menor tempo de ação, essencial no período pós-prandial, com redução de 1% da A1c com a nateglinida e de 1,5 a 2% com a repaglinida (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015; CONCEIÇÃO, R.; SILVA, P.; BARBOSA, M. L., 2017).

Apesar de os fármacos de primeira e segunda representação da classe dos inibidores da alfa-glicosidase, como arcabose e miglitol apresentarem a vantagem da ação farmacológica não mediada pela secreção pancreática de insulina, o que contribui no tratamento de pacientes com DM2 em estágio avançado, por outro lado, podem ocasionar efeitos adversos graves devido ao acúmulo e fermentação de carboidratos no trato digestório, que gera aumento de casos de diarreias, cólicas intestinais, resultando em dificuldades na adesão à terapia farmacológica (CONCEIÇÃO, R.; SILVA, P.; BARBOSA, M. L., 2017).

É questionável a utilização das sulfoniluréias em decorrência do aumento de novas terapias farmacológicas disponíveis para o manejo do tratamento do DM2 no controle glicêmico e redução de efeitos adversos, como os inibidores da dipeptidilpeptidase 4 (DPP-4), os agonistas do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP1) e os inibidores do cotransportador renal de sódio e glicose (SGLT2), os mais recentemente comercializados. (PEREIRA et al., 2014)

Os fármacos incretinomiméticos, que incluem os agonistas do receptor de GLP1 e os inibidores da enzima DPP-4, aumentam a secreção de insulina dependente de glicose. Sendo assim, reduzem eventos hipoglicêmicos, além de favorecer o aumento do tempo de esvaziamento gástrico, bloqueio da secreção de glucagon e perda de peso (CONCEIÇÃO, R.; SILVA, P.; BARBOSA, M. L., 2017).

A vantagem do mais recentemente lançado, os inibidores do cotransportador renal de sódio e glicose (SGLT2), está tanto em promover o controle glicêmico sem atuar na secreção

e ação da insulina, como também, proporcionar menor risco de ocorrência de sintomas hiperglicêmicos e contribuir com a perda de peso. Embora, o seu uso tende a aumentar a incidência de infecções urinárias (CONCEIÇÃO, R.; SILVA, P.; BARBOSA, M. L., 2017; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

No Brasil, o conhecimento é carente para esses diferentes tratamentos farmacológicos, no que se refere à efetividade desses fármacos na população brasileira, pois muitas das evidências da efetividade dos anti-hiperglicemiantes são provenientes de estudos conduzidos com populações diferentes da brasileira. Diante do exposto, pretende-se caracterizar os estudos clínicos no público brasileiro, envolvendo os anti-hiperglicemiantes, tendo como base diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes e da Associação Americana de Diabetes.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Analisar as características dos ensaios clínicos envolvendo os anti-hiperglicemiantes conduzidos com pacientes brasileiros com DM2 e comparar os resultados relativos ao controle metabólico com as recomendações de diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes e Associação Americana de Diabetes.

2.2 Específicos

Descrever as seguintes características dos ensaios clínicos:

- Características clínicas dos sujeitos do estudo (sexo, idade, comorbidades e duração do DM);
- Fármaco anti-hiperglicemiante utilizado, seu esquema posológico e duração do tratamento;
- Desfechos do estudo;
- Características bioquímicas dos sujeitos do estudo, basais e em resposta ao anti-hiperglicemiante;
- Efeitos adversos dos anti-hiperglicemiantes.

3 MÉTODOS

A finalidade desta revisão de literatura foi descrever os ensaios clínicos envolvendo os anti-hiperglicemiantes em pacientes com DM2, conduzidos no Brasil. Foram avaliadas as características relativas ao: (i) tipo de ensaio clínico; (ii) objetivo do estudo; (iii) autor e ano de publicação; (iv) estudo exclusivamente nacional ou em colaboração internacional; características pertinentes aos fármacos utilizados, tais como: (v) esquema posológico; (vi) duração do tratamento; (vii) desfechos do estudo; (viii) número amostral; (ix) características sociodemográficas (sexo, idade), (x) duração do DM; (xi) uso de outros anti-hiperglicemiantes, (xii) exames bioquímicos (glicemia de jejum, hemoglobina glicada, colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos, ALT/AST, gamaGT), (xiii) características metabólicas (IMC, variação de peso, pressão arterial, peso) (xiv) efeitos adversos; (xv) comorbidades, com a finalidade de posteriormente comparar os resultados relativos ao controle metabólico com as recomendações de diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e da Associação Americana de Diabetes (ADA).

Para nortear a pesquisa dos estudos clínicos, foi utilizada a estratégia inicial PICO, com o intuito de levantar a pergunta principal para realizar a busca bibliográfica de evidências. O PICO descreve: Paciente, Intervenção, Comparação e “Outcomes” (desfecho). A presença desses quatro elementos é fundamental para o contexto da pesquisa inserida na Prática Baseada em Evidências (SANTOS, C. M.; PIMENTA, C. A.; NOBRE, M. R. C., 2007). Neste estudo, utilizou-se, P: Pacientes Brasileiros com DM2, I: Uso de anti-hiperglicemiantes, C: Grupo placebo ou grupos tratados com anti-hiperglicemiantes diferentes, O: efeito do anti-hiperglicemiante sobre medidas que avaliam o controle glicêmico. Além disso, adicionou-se o S, referente ao tipo do estudo realizado.

Em 20 de março de 2018 foram realizadas as buscas em 4 bases de dados distintas: Pubmed, Scopus, Web of Science e Cochrane. Para todas as bases, foram utilizados os

seguintes termos *Mesh* e operadores booleanos em inglês: ("Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent") OR ("Diabetes Mellitus, Ketosis-Resistant") OR ("Diabetes Mellitus, Ketosis Resistant") OR ("Diabetes Mellitus, Non-Insulin Dependent") OR ("Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus") OR ("Diabetes Mellitus, Stable") OR ("Diabetes Mellitus, Type II") OR ("Diabetes Mellitus, Maturity Onset") OR ("Maturity Onset Diabetes Mellitus") OR ("Diabetes Mellitus, Slow-Onset") OR ("Type 2 Diabetes Mellitus") OR ("Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus") OR ("Maturity-Onset Diabetes") OR ("Type 2 Diabetes" OR "Diabetes Mellitus, Adult-Onset") AND ("Agents, Hypoglycemic") OR ("Antihyperglycemics") OR ("Antihyperglycemic Agents") OR ("Hypoglycemic Drugs") OR ("Hypoglycemics") OR ("Hypoglycemic Effect") OR ("Antidiabetics") OR ("Antidiabetic Drugs") OR ("Antidiabetic Agents") AND Brazil. Considerando o filtro aplicado, foram selecionados estudos restritamente em humanos. Foram incluídos estudos publicados a partir de 2001. A análise crítica para inclusão dos estudos foi realizada por mais duas pessoas, de maneira que foram discutidos e, por unanimidade, foram selecionados os artigos.

Os critérios de inclusão dos estudos foram: (i) envolvimento de pacientes diabéticos tipo 2 com idade superior a 18 anos, (ii) trabalhos cujos resultados foram descritos para a população brasileira, (iii) investigação de algum fármaco anti-hiperglicemiante. Os artigos publicados em outra língua que não português ou inglês foram excluídos. Os resultados relativos ao controle metabólico foram comparados com as diretrizes da SBD e ADA. Foram utilizadas as ferramentas do Word para sua tabulação. Foram excluídos estudos multicêntricos, envolvendo outros países, cujos resultados não foram descritos separadamente para a população brasileira.

4 RESULTADOS

A figura 1 mostra as etapas de busca e seleção dos artigos pertinentes ao tema. Inicialmente, foram 532 artigos encontrados nas bases de dados: (411) Scopus, (77) Pubmed, (14) Web of Science e (30) Cochrane. Após isso, foi realizada uma verificação e, em seguida, foram contabilizados os artigos duplicados (n=68), de revisão (n=36), fora do tema (n=392) para serem excluídos do presente trabalho. Embora houvesse um artigo elegível ao tema, não foi possível obter seu acesso completo na base de dado e, portanto, ele foi excluído. A grande parte dos estudos internacionais (n=26) não demonstrou separadamente os dados reais da população brasileira, caracterizados por serem estudos multicêntricos abrangendo dados oriundos de populações diversas que não a brasileira. Assim, apenas 8 artigos foram incluídos de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos na pesquisa.

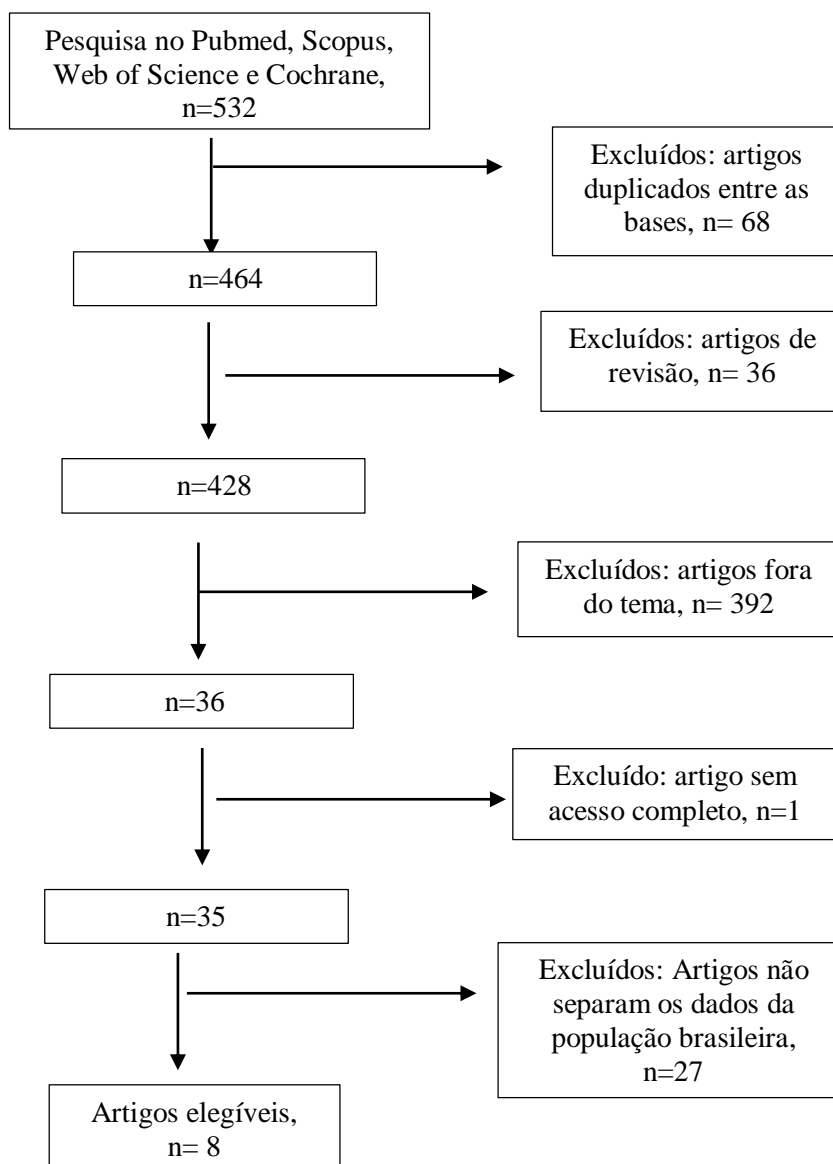


Figura 1. Fluxograma da busca de artigos e sua inclusão na revisão.

Tendo em vista os 8 trabalhos elegíveis, a maior parcela deles englobou estudos nacionais com os anti-hiperglicemiantes não insulínicos, totalizando 6 trabalhos e os 2 restantes foram de estudos nacionais com insulina. A Tabela 1 apresenta as características dos estudos com os anti-hiperglicemiantes não insulina em ordem cronológica, do mais antigo (2001) ao mais recente, no ano de 2016. Destes, três foram ensaios clínicos randomizados.

Foram apontados os objetivos dos estudos, as características demográficas da população, incluídos tanto sujeitos do sexo feminino quanto do masculino, com faixa etária de 38 a 65 anos de idade. O número amostral variou de 16 a 250. Identificou-se, que o tempo de diagnóstico da doença foi variável entre os estudos, desde menor que 6 meses a maior que 30 anos.

Em dois ensaios clínicos, foi apontada a presença de pelo menos alguma comorbidade, como a obesidade, hipertensão arterial e/ou dislipidemia. Dados do(s) fármaco(s) a ser(em) avaliado(s), duração do tratamento e o uso de outros anti-hiperglicemiantes também constam na Tabela 1.

A metformina foi investigada em dois estudos, bem como avaliada em combinação com outras classes de anti-hiperglicemiantes orais, em outro ensaio clínico. Além disso, as sulfoniluréias, outros sensibilizadores insulínicos e os inibidores da dipeptidil peptidase IV, como a sitagliptina e vildagliptina também foram analisados nos estudos.

Tabela 1 Estudos nacionais com anti-hiperglicemiantes não insulina.

Referência, ano, tipo de estudo	Objetivo	População (sexo, idade, N)	Duração do DM	Comorbidades	Fármaco (posologia, duração do tratamento)	Outros anti-hiperglicemiantes
Uehara et al., 2001 ECR, duplo cego, placebo controlado	Avaliar os efeitos do controle glicêmico com Met no perfil pressórico de 24h e nos parâmetros metabólicos de obesos e hipertensos com DM2	Placebo: Homem 3, Mulher 8 Grupo Met: Homem 3, Mulher 8 Idade: 40-65 anos N: 26 (22 completaram o estudo; Met 11, Placebo 11)	ND	Hipertensão arterial, dislipidemia leve, obesidade	Met ou Placebo – 500 mg 2x/dia, Duração: 16 semanas (4 primeiras semanas de avaliação e 12 semanas de tratamento)	ND
Vilar et al., 2010 Estudo de coorte retrospectivo	Comparar a eficácia e a tolerabilidade da Met, RSG e Glic MR em monoterapia ou em combinação no tratamento do DM2	Homem 120, Mulher 130 Idade: 38-65 anos N: 250(60 Met, 40 Glic MR, 25 RSG, 65 Glic MR+Met, 20 Met+RSG, 20 Glic MR+RSG)	ND	ND	Met (850-1000 mg, 2x/dia); Glic MR (60-90 mg, 1x/dia); RSG (4 mg, 2x/dia); Combinadas: Glic MR (60-90 mg, 1x/dia) + Met (850-1000 mg, 2x/dia); Met (850-1000 mg, 2x/dia) + RSG (4 mg, 2x/dia); Glic MR (60-90 mg, 1x/dia) + RSG (4 mg, 2x/dia) Duração: 24 semanas	ND
Vilar et al., 2011, estudo aberto prospectivo	Avaliar a eficácia da adição de Vildagliptina em pacientes com DM2 apresentando mau controle glicêmico em uso de Met + SU	Homem 16, Mulher 21 Idade: 38-58 anos N: 37 (11 responsivos – 29,7%, A1c <7% e 26 não-responsivos)	7,43±2,24 anos	ND	Vildagliptina (50 mg 2x/dia) Duração: 6-15 meses	Met (1700-2550 mg/dia); SU - Glic MR (30-90 mg/dia) ou glibenclamida (10-20 mg/dia) ou Glimepirida (4 mg/dia)
Machado et al., 2012 Estudo de coorte, prospectivo, randomizado	Comparar os efeitos da Glimepirida e Met nos perfis de glicose e lipídios em pacientes com DM2	Homem 6, Mulher 10 Idade: 51,8 ± 6,5 anos N: 16	ND	6 sujeitos com hipertensão arterial	Met (1907 ± 558 mg, 1x/dia); Glimepirida (4 ± 2 mg, 1x/dia); Duração: 4 meses	ND
Barros et al., 2014 Estudo de intervenção, prospectivo e aberto	Avaliar o efeito da sitagliptina no controle metabólico de pacientes com DM2, sem neuropatia diabética	Homem 6, Mulher 14 Idade: 53,2 ± 8,4 anos N: 20	< 6 meses	ND	Sitagliptina (100 mg 1x/dia), Duração:3 meses	ND

Tostes et al., 2016 ECR, crossover prospectivo	Comparar os efeitos metabólicos da nateglinida e da RSG em pacientes com DM2	Homem 6, Mulher 16 Idade: 51,8±8,1 anos N:22 (20 completaram o estudo)	1,9±2,1 anos	ND	RSG (4–8 mg, 1x/dia) ou Nateglinida (120 mg, 3x/dia),	ND
--	--	--	--------------	----	---	----

Duração: 4 meses

ECR: ensaio clínico randomizado; Met: metformina; RSG: rosiglitazona; Glic MR: gliclazida MR; SU: sulfoniluréia; A1c: hemoglobina glicada; N: Número amostral da população.

ND: Não Descrito.

As características dos 2 trabalhos que investigaram o uso insulina estão evidenciadas na Tabela 2. Ambos foram estudos clínicos randomizados. Quanto às características demográficas da população, foi observada, no primeiro estudo, a equivalência quantitativa entre o sexo feminino e masculino, ao passo que o número de homens foi superior no segundo estudo. Os participantes apresentaram de 49 a 81 anos de idade. A quantidade de pacientes recrutados foi de 20 para o primeiro e 40 para o segundo ensaio clínico. Os sujeitos do estudo apresentavam entre 1 a 24 anos de duração do DM2.

A comorbidade, um estudo envolveu pacientes com infarto agudo do miocárdio, presente em um ensaio clínico, uma grave complicação crônica em pacientes hospitalizados. Com relação aos fármacos avaliados e comparados, nos dois ensaios clínicos, as insulinas regulares, NPH, glargina e de uso contínuo intravenoso foram descritas com suas respectivas posologias e duração do tratamento (Tabela 2).

Tabela 2 Estudos nacionais, insulina

Referência, ano, tipo de estudo	Objetivo	População (sexo, idade, N)	Duração do DM	Comorbidades	Fármaco (posologia, duração do tratamento)	Outros anti-hiperglicemiantes
Sampaio et al., 2012 ECR, piloto, controlado, paralelo	Comparar o controle glicêmico de pacientes com IAM e DM2, em uso de Ins Glar + Ins Reg vs ICI + Ins NPH e InsReg	Glargina: Homem 4, Mulher 6 Grupo Padrão: Homem 6, Mulher 4; Idade: Ins Glar Homem (72 ± 8,9 anos) Mulher (57-81 anos) Grupo Padrão Homem (70 ± 11,5 anos) Mulher (53-81 anos); N: 20	Glargina (13,7 ± 10,3 anos) Grupo Padrão (9,9±8,6)	IAM	InsReg: 100 UI e 500mL de 5% glicose, concentração Final: 0,2 IU/mL; InsGlar: dose média regular: 0,11 ± 0,08 IU/kg/dia, InsReg: dose média regular: 0,41 ± 0,31 IU/kg/dia, Duração: 24–48 h	SU
Rassi et al., 2016 ECR, prospectivo, duplo cego, paralelo e monocêntrico	Comparar efeitos de controle glicêmico com Insulina gansulin N vs Ins NPH	Humulin: Homem 11, Mulher 9, Gansulin: Homem 10, Mulher 10 Idade (média): Homem (52,9 anos) Mulher (49,5 anos) N: 40 (3 pacientes - 2 Gansulin e 1 Humulin - foram excluídos por uso incorreto de doses de insulina)	Gansulin (11,5 anos) Humulin (11,45 anos)	ND	Insulina Humulin: Inicial (0,62 UI/kg) Insulina Gansulin: 0,75 UI/kg 1 ou 2 x/dia (antes do café da manhã e/ou antes do jantar) Duração: 21 semanas	Met: Grupo Gansulin – Inicial (1636 mg), Final (1787 mg) 1x/dia; Grupo Humulin – Inicial (1487 mg), Final (1487 mg), 1x/dia.

ECR: ensaio clínico randomizado; AOs: antidiabéticos orais; InsGlar: insulina glargina; InsReg: insulina regular; ICI: insulina contínua intravenosa; InsNPH: insulina NPH; SU: sulfoniuréia; IAM: infarto agudo do miocárdio; N: número amostral da população.

ND: Não descrito.

As Tabelas 3 e 4 apresentam os resultados das variáveis relacionadas ao controle metabólico avaliadas nos estudos incluídos, separados por ano, envolvendo os anti-hiperglicemiantes não insulínicos (Tabela 3) e com insulina (Tabela 4). Considerando as intervenções utilizadas, em geral, os desfechos foram controle glicêmico, efeitos metabólicos, peso ponderal e perfil pressórico e, por fim, uma breve conclusão dos estudos analisados.

Tabela 3 Anti-hiperglicemiantes não insulina, estudos nacionais.

Autor, Ano	Desfechos	Massa corporal			Perfil lipídico				Perfil glicêmico		Conclusão	
		IMC (kg/m ²)	VP (kg)	PA (mmHg)	HDL (mg/dL ou mmol/L)	LDL (mg/dL ou mmol/L)	CT (mg/dL ou mmol/L)	TG (mg/dL ou mmol/L)	GJ (mg/dL ou mmol/L)	A1c (%)		
Uehara et al., 2001	Controle glicêmico, perfil pressórico, resposta metabólica	Met I(29,2±2,1) F(29,0±2,5) I(30,0±2,5) F(29,9±2,6)	Met I(69,9±10,2) F(69,5±10,9) I(73,3±8,8) F(73,0±8,8)	Met: na consulta- I(105,8±8,0) F(99,2±9,3) Placebo: na consulta- I(105,6±9,5) F(102,7±7,6)	Met I(1,26±0,5) F(1,44±0,63) I(1,15±0,32) F(1,30±0,36)	Met I(3,70±1,34) F(3,60±0,90) I(3,96±0,81) F(3,67±0,89)	Met I(5,76±1,4) F(5,81±1,0) I(5,97±0,9) F(5,76±0,67)	Met I(1,71±0,68) F(1,70±0,82) I(2,06±1,35) F(1,70±0,82)	Met I(8,5±1,7) F(7,5±1,3) I(11,1±4,16) F(10,6±4,16)	Met I(5,3±1,5) F(4,6±0,9) I(6,7±3,0) F(5,9±2,6)	Somente dieta ou dieta + Met por 12 semanas foram eficazes na redução da A1c, embora apenas com Met tenha sido capaz de melhorar os níveis de GJ e insulina.	
	Vilar et al., 2010	Controle glicêmico, perfil lipídico	Met (28,1±1,5) Glic MR (27,6±1,9) RSG (27,4±2,5) Glic MR+Met (28,5±2,8) Glic MR+RSG (27,9±2,3) Met+RSG (28,1±1,9)	Met (↓4,2±0,9) Glic MR (↑4,0±1,3) RSG(↑3,2±0,8) Glic MR+Met (↑2,2±0,3) RSG(↑5,5±0,8) Met+RSG (↑2,1±0,7)	ND	Met I(39,7±4,2) F(↑4,6±1,5%) Glic MR I(38,6±5,2) F(↑4,4±1,2%) RSG I(38,2±6,1) F(↑4,2±1,4%) Glic MR+Met I(38,6±6,6) F(↑6,6±0,9%) Glic MR+RSG I(39,9±7,2) F(↑6,4±0,7%) Met+RSG I(38,2±8,1) F(↑6,6±0,5%)	Met I(143,3±10,7) F(↓8,5±1,7%) Glic MR I(141,3±8,8) F(↓6,4±1,3%) RSG I(139,8±7,1) F(↑12,4±2,8%) Glic MR+Met I(140,8±14,3) F(↑8,6±1,4%) Glic MR+RSG I(142,3±12,8) F(↑4,2±0,9%) Met+RSG I(137,8±12,2) F(↑3,2±0,8%)	Met I(257,2±30,4) F(↓7,7±2,2%) Glic MR I(267,5±28,2) F(↓6,2±2,5%) RSG I(251,6±26,8) F(↑10,2±3,6%) Glic MR+Met I(277,2±36,8) F(↑9,6±1,5%) Glic MR+RSG I(268,5±24,3) F(↑3,2±0,7%) Met+RSG I(266,2±26,2) F(↑2,2±0,6%)	Met I(274,7±56,5) F(↓9,4±1,8%) Glic MR I(269,8±53,9) F(↓6,3±1,4%) RSG I(255,4±37,8) F(↑9,4±2,5%) Glic MR+Met I(282,5±66,3) F(↑10,7±1,8%) Glic MR+RSG I(269,4±55,6) F(↑5,7±1,4%) Met+RSG I(265,8±40,2) F(↑1,2±0,4%)	Met I(165±13,1) F(↓33,3±4,5%) Glic MR I(168,8±14,9) F(↓34,0±6,8%) RSG I(160,4±16,8) F(↓32,1±7,2%) Glic MR+Met I(195,1±10,7) F(↓58,2±5,3%) Glic MR+RSG I(193,8±8,8) F(↓55,4±7,8%) Met+RSG I(192,9±7,7) F(↓46,2±4,7%)	Met: I(7,9±2,6) F(↓1,1±0,3%) Glic MR I(8,3±0,6) F(↓1,2±0,2%) RSG I(7,8±2,2) F(↓0,9±0,4%) GlicMR+Met I(9,3±0,6) F(↓1,7±0,2%) Glic MR+RSG I(9,2±0,5) F(↓1,6±0,3%) Met+RSG I(9,2±0,8) F(↓1,2±0,4%)	As monoterapias foram igualmente eficazes na melhora do controle glicêmico, ao passo que Met+ Glic MR propiciou os melhores resultados relativos ao controle glicêmico e perfil lipídico.
		Vilar et al., 2011	Controle glicêmico	Met+SU Pret-T I(24,7-37,9) Média(28,30±2,61) Met+SU+Vilda F(25,2-35,1) Média (27,24±1,96)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Met+SU: Pre-T I(144-332) Média(186,84±39,34) Met+SU+Vilda F(114-213) Média(141,59±39,72)	Met+SU Pre-T I(7,7-12,4) Média(9,30±1,38) Met+SU+Vilda F(6,1-10,4) Média(7,71±1,06)

Machado et al., 2012	Controle metabólico	Pre-T I(27,6±3,6) Met (26,7±3,4) Glimepirida (27,2 ±3,7)	Pre-T I(71,1±13,4) Met (68,9±12,5) Glimepirida (70,5 ± 14,2)	Pre-T, PAD I (83,3± 9,3) PAS (141,5±14,0) Met(26,7±3,4) PAD (79,4 ±7,5) PAS (129,2± 16,4) Glimepirida PAD (81,1± 8,5) PAS:(134,0± 14,0)	Pre-T I (0,99 ±0,21) Met (1,01±0,18) Glimepirida (0,95±0,22)	Pre-T I (3,45±1,16) Met (3,32±0,80) Glimepirida (3,64 ±0,90)	Pre-T I (5,41± 1,29) Met (5,05±0,93) Glimepirida (5,23±1,09)	Pre-T I (2,01±1,19) Met (1,38±0,67) Glimepirida (1,46±0,60)	Pre-T I(15,1±5,12) Met(7,10±1,34) Glimepirida (8,3±1,7)	Pre-T I (10,8±2,3) Met (8,2±1,4) Glimepirida (7,8±1,3)	Ambas terapias obtiveram melhora de perfis de glicose e lipídios. No entanto, Met propiciou diminuição dos níveis de insulina, maior proteção contra as complicações macrovasculares do diabetes, aumento do diâmetro da artéria sistólica e fluxo sanguíneo total e sistólico.
Barros et al., 2014	Controle metabólico	ND	ND	ND	Sitagliptina I(40,15±9,10) F(39,40±10,14)	Sitagliptina I(123,20±36,81) F(114,46±21,59)	Sitagliptina I(209,40±48,90) F(189,65±28,19)	Sitagliptina I (230,25±194,63) F (178,95±70,06)	Sitagliptina I(169,32±53,72) F(136,42±29,68)	Sitagliptina I (8,17±1,90) F (6,66±1,27)	A possibilidade de uso de Sitagliptina no controle glicêmico em pacientes com DM2.
Tostes et al., 2016	Controle glicêmico e perfil metabólico	27,9	Nateglinida I(67,9) F(70) RSG I(69) F(69,9)	ND	Nateglinida I(44,5) F(44,5) RSG I(152) F(142)	Nateglinida I(144) F(131,5) RSG I(45) F(48)	Nateglinida I(223,5) F(194) RSG I(213) F(211)	Nateglinida (AUC) total I (43,500 mg/dLxmin) F (46,375) (AUC) Incremental I(9353) F(11,120) RSG (AUC) I (42,060 mg/dLxmin) F(40,350) (AUC) Incremental I(10,080) F(9106)	Nateglinida (AUC) I (52,455 mg/dL x min) F(40,245) RSG (AUC) I(47,340 mg/dL x min) F(43,670)	Nateglinida I (7,45) F (6,65) RSG I (7,2) F (6,6) Proporção final do tratamento de pacientes com A1c>7% (60% Nateglinida, 75% RSG)	A Nateglinida e RSG resultaram em semelhante melhora do perfil glicêmico e função das células β pancreáticas. Além disso, Nateglinida reduziu os níveis de CT e RSG reduziu os níveis e TG.

IMC: índice de massa corpórea; VP: variação de peso; PA: pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; CT: colesterol total; TG: triglicerídeos; GJ: glicemia de jejum, A1c: hemoglobina glicada; I: inicial, F: final; Pre-T: pré-tratamento; Met: metformina; Glic MR: gliclazida MR, RSG: rosiglitazona; SU: sulfoniluréia; AUC: área sob a curva.
ND: não descrito.

Tabela 4 Estudos nacionais, insulina

Autor, ano	Desfechos	Massa corporal		Perfil glicêmico		A1c (%)	Conclusão
		IMC (Kg/m ²)	VP (Kg)	GJ (mg/dL)			
Sampaio, Célia R. et al., 2012.	Controle glicêmico	Ins Glar (24,2±2,0)	Ins Glar (62,5 ± 8,0)	Ins Glar		ND	O estudo sugere que o controle glicêmico sem aumento da hiperglicemia grave pode ser alcançado usando a Ins Glar + Ins Regular.
		Grupo Padrão (27.9±2,6)	Grupo Padrão (75,1±9,7)	Período total (129±34)			
				Grupo Padrão (138±35)			Além disso, os dados indicam que o uso prévio de SU pode ser um importante fator de risco para hipoglicemia, independentemente do tipo de tratamento com insulina.
				Fase 1			
				Ins Glar (128±41)			
				IIC (134± 39)			
				Fase 2			
				Ins Glar (131±31)			
Rassi, Nelson et al., 2016	Controle glicêmico	Ins Gansulin I(29,01)	Ins Gansulin (↓3.18)	Ins Gansulin I (94,50)		Ins Gansulin I (8,18)	A insulina NPH Gansulin apresentou controle glicêmico equivalente ao apresentado à Insulina Humulin N em pacientes com DM2.
		F (28,01)	Ins Humulin (↑2.32)	F (110,29)		F (6,65)	
		Ins Humulin I (27,03)		Ins Humulin I (95,45)		Ins Humulin I (7,91)	
		F (27,89)		F (85,63)		F (6,56)	

IMC: índice de massa corpórea; VP: variação de peso; GJ: glicemia de jejum; A1c: hemoglobina glicada; IIC: infusão intravenosa contínua; Glar: glargina, Ins: insulina, SU: sulfoniluréia. ND: Não Descrito.

5 DISCUSSÃO

5.1 Aspectos gerais

No Brasil, estudos epidemiológicos conduzidos na população brasileira apontaram que as taxas associadas à mortalidade pelo DM são crescentes, com incremento de 8% entre os anos de 2000 e 2007. Além disso, quando há especificação do DM, no atestado de óbito, foi evidenciado que a taxa de mortalidade pelo DM aumenta até 6,5 vezes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

O aumento da prevalência do DM é alarmante na população brasileira, estimado em quase 7,0% da população e, dentre esses, em torno de 90% têm o DM2 (IDF,2015). A doença pode ser incapacitante e gerar complicações agudas e crônicas, o que compromete a saúde do paciente, envolve maior custo e sobrecarga para os sistemas de saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011; IDF,2015).

As evidências da efetividade dos anti-hiperglicemiantes em estudos conduzidos nas populações mais desenvolvidas, como as Europeias e Americanas, estão bem documentadas. No entanto, há escassez de conhecimento em países menos desenvolvidos, como o Brasil. Neste estudo, foram caracterizados os estudos clínicos conduzidos na população brasileira para comprovar com as recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes e da Associação Americana de Diabetes, relativas ao controle metabólico. O conhecimento acerca da efetividade dos anti-hiperglicemiantes na população brasileira com DM2 é de grande interesse e importância na prática clínica, além de ser essencial para melhorar a qualidade de vida desses pacientes (DOS SANTOS, V. F.; PIOLI, M. R.; MODOLO, R., 2016).

Nesta revisão, foram incluídos 8 ensaios clínicos. Vale ressaltar que, durante a pesquisa bibliográfica dos artigos, foram encontrados, em sua maior parte (n=28) estudos em colaboração internacional, que não descreveram, separadamente, dados relativos à

população brasileira. Visto que estes trabalhos poderiam alterar a pergunta inicial e comprometer a qualidade desta revisão, foram excluídos da pesquisa.

Dentre os trabalhos internacionais, FORTI et al (2008) identificaram alguns dados relacionados à população brasileira. Esse ECR avaliou se a administração de exenatida duas vezes ao dia, antes do café da manhã e jantar (CJ) ou antes do almoço e jantar (AJ), poderia impactar de forma satisfatória o controle glicêmico, em pacientes brasileiros e mexicanos com DM2 que consomem um pequeno café da manhã. Durante o estudo, recrutaram 155 brasileiros. Foi observado que, no México, a aplicação subcutânea de exenatida, duas vezes ao dia, resultou em controle glicêmico superior quando administrado antes do CJ, ao passo que, no Brasil, o fármaco obteve uma eficácia semelhante tanto aplicado antes do CJ quanto antes do AJ. Nesse sentido, os brasileiros melhoraram seus valores de A1c, resultando em redução clinicamente significativa de (1,0%) ao final do tratamento, administrado o fármaco antes do CJ, frente à maior redução (1,18%) alcançada no grupo de mexicanos, antes do AJ. Porém, neste estudo, foram registrados 4 brasileiros e 5 mexicanos acometidos por hipoglicemia grave, 8 eventos (4,2%) hipoglicêmicos graves, em maior frequência no grupo de pacientes que recebeu a medicação antes do CJ vs 1 evento (0,5%) antes do AJ. Uma ressalva apontada no estudo, para a maior incidência de hipoglicemia grave, poderia ter sido o uso concomitante de medicamentos, como as sulfoniluréias, o que poderia ter incrementado o risco de surgimento de eventos hipoglicêmicos graves. Nesse sentido, os clínicos devem ter essa atenção, considerando o envolvimento de outros anti-hiperglicemiantes orais no tratamento do paciente (SBD, 2017). Os resultados sugerem que a exenatida pode ser administrada tanto antes do CJ quanto antes do AJ em pacientes com DM2, que têm um pequeno café da manhã. Os achados também sugerem que a composição de refeições individuais diárias, por exemplo, almoço e jantar, pode ser distinta entre os países, Brasil e México. Futuras pesquisas são necessárias para investigar se os resultados

desta pesquisa podem ser aplicáveis a outras populações de pacientes que consomem um pequeno café da manhã e um maior almoço.

Em geral, o perfil demográfico dos sujeitos incluídos nos ensaios clínicos envolvendo os anti-hiperglicemiantes não insulínicos ou a insulina, conduzidos na população brasileira, indicou a prevalência de mulheres. A questão do cuidado com a saúde está muito atrelada, ainda, ao público de mulheres, crianças e idosos (LEVORATO et al.,2014). Este é um achado esperado, visto que ocorrem mais relatos de morbidades entre as mulheres, maior preocupação com o seu estado de saúde e, portanto, com maior frequência a busca pelos serviços de saúde (PINHEIRO et al., 2002).

A maior parcela dos pacientes com DM2 apresentou faixa etária média estimada, na ocasião do recrutamento para o estudo, de 50 anos de idade. Segundo a SBD e a ADA, a doença acomete, mais frequentemente, indivíduos a partir da quarta década de vida, tendo em vista que o DM2 costuma ser diagnosticado em adultos apresentando meia idade (SBD, 2017; ADA,2018). Assim, estes dados corroboram com os observados na presente revisão.

No momento do diagnóstico do DM2, o médico, além de orientar para mudanças no estilo de vida, como alimentação, educação em saúde e realização de atividade física, habitualmente, prescreve um agente anti-hiperglicemiante oral. Um dos aspectos de suma importância para seleção da farmacoterapia é identificar se o paciente apresenta comorbidades, repercussões micro e macrovasculares, assim como resistência insulínica (RI) (SBD, 2017; ADA,2018).

Nos ensaios clínicos analisados, a presença de pelo menos alguma comorbidade associada ao DM2 foi observada em dois trabalhos, com destaque à hipertensão arterial, além de ser associada com outros componentes da síndrome metabólica, dentre eles dislipidemia e/ou obesidade. A hipertensão arterial acomete mais 60% dos diabéticos tipo 2, destacando-se por ocasionar complicações críticas no aparelho cardiovascular e,

consequentemente, maiores taxas de mortalidade entre pacientes com DM2 (FERRANNINI, E.; CUSHMAN, W.C., 2012).

Outra comorbidade observada foi o infarto agudo do miocárdio, presente em um ensaio clínico com o objetivo de avaliar especificamente pacientes com esta complicação, que é considerada uma das principais fontes de morbidade do diabetes (STOLAR, 2010), decorrente de um quadro de hiperglicemia prolongada. Nesses pacientes, a hiperglicemia está presente em até 38% dos pacientes hospitalizados, de acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2017).

Dentre as classes de anti-hiperglicemiantes investigadas nos estudos clínicos incluídos na presente revisão, a biguanida metformina, mais frequentemente prescrita na prática clínica, foi avaliada em dois estudos, como monoterapia, e avaliada em combinação com outras classes de anti-hiperglicemiantes orais em outros estudos. As demais classes terapêuticas avaliadas foram as sulfoniluréias e os sensibilizadores insulínicos, como a rosiglitazona. Mais recentemente comercializados, os compostos das classes dos agonistas de GLP-1, a nateglinida e os inibidores de DPP-4, particularmente a sitagliptina e a vildagliptina, também foram analisados nos estudos. Nos estudos envolvendo insulina, foram investigadas as insulinas glargina, NPH e regular, administradas por via subcutânea, e também insulina de ação rápida em sistema de infusão contínua, por via intravenosa.

Observou-se que grande parte dos estudos incluíram pequeno número amostral, investigado por curto período de tempo. Somente um estudo se destacou pelo seu maior número amostral (n=250). Essa revisão demonstrou que os trabalhos realizados nessa temática tiveram um número amostral pequeno com seguimento por um curto período. Futuras pesquisas são necessárias para o desenvolvimento e condução de pesquisas clínicas com maior robustez e acompanhamento a longo prazo, para determinação do perfil desses pacientes, impacto no sistema de saúde e direcionamento de intervenções.

5.2 Perfil glicêmico

O objetivo fundamental do tratamento do paciente com DM é alcançar o bom controle glicêmico a fim de reduzir os riscos de complicações micro e macrovasculares. As diretrizes da SBD e ADA recomendam que a meta para a hemoglobina glicada (A1c) seja < 7%, parâmetro que avalia o controle glicêmico em longo prazo. Para a GJ, a ADA considera como meta a faixa entre 80 a 130 mg/dL, em contraste com a SBD, que define a meta como valores < 100 mg/dL (SBD,2017; ADA,2018). Ressalta-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 DCV e em uso de insulina.

Uehara et al (2001) avaliaram os efeitos, sobre o controle glicêmico, do tratamento com metformina em pacientes DM2 obesos com hipertensão. Foram realizadas as comparações tratamento com metformina vs placebo e depois vs antes do tratamento com metformina. A redução de GJ apenas foi observada no grupo metformina antes vs pós-tratamento (8.5 ± 1.7 vs 7.5 ± 1.3 mmol/L, $p < 0.05$). Cabe ressaltar, no entanto, que houve redução dos níveis de A1c tanto no grupo placebo (de $6,7 \pm 3,0\%$ para $5,9 \pm 2,6\%$, $p < 0.05$) quanto no grupo tratado com metformina ($5,3 \pm 1,5$ para $4,6 \pm 0,9\%$, $p < 0.05$). Um estudo prospectivo, publicado em 2012, com 16 pacientes diabéticos tipo 2, apresentando controle inadequado de glicemia, comparou o uso de duas classes de fármacos: uma biguanida, (metformina) vs uma sulfoniluréia (glicепirida) (MACHADO et al., 2012). Os resultados obtidos, após 4 meses de tratamento, demonstraram que ambos os fármacos foram igualmente efetivos na melhora da GJ e A1c.

VILAR et al (2010) compararam a eficácia e a tolerabilidade da metformina, rosiglitazona e gliclazida MR em monoterapia ou em combinação no tratamento do diabetes tipo 2. Foram incluídos 250 pacientes e o tratamento apresentou duração de 24 semanas. Em relação aos resultados da monoterapia, foi observado que, na semana 12, a redução dos níveis de A1c foi menos pronunciada no grupo RSG ($\downarrow 0,9 \pm 0,4\%$) vs Met ($\downarrow 1,1 \pm 0,3\%$) vs Glic MR ($\downarrow 1,2 \pm 0,2\%$).

Quanto às terapias combinadas, houve redução da GJ e A1c, bem como melhora do perfil lipídico, de maneira menos evidente com grupo de Met+RSG. Por outro lado, a melhora do perfil lipídico foi mais evidente no grupo Glic MR+Met. Ganho de peso foi maior com Glic MR+RSG ($5,5 \pm 0,8$ kg; $p < 0,001$). A taxa de pacientes com GJ < 126 mg/dL foi equivalente nos 3 grupos, porém a proporção de pacientes A1c $< 7\%$ foi menor no grupo tratado com Met+RSG.

No ensaio clínico de BARROS et al (2014), que investigou o efeito da sitagliptina

sobre o controle glicêmico, foi demonstrada redução dos níveis médios de A1c (de $8,17 \pm 1,90\%$ para $6,66 \pm 1,27\%$) e de GJ (de $169,32 \pm 53,72$ para $136,42 \pm 29,68$ mg/dL). Mais de 75% dos pacientes obtiveram resultados satisfatórios relacionados à redução de A1c nesse estudo. O autor enfatiza que possivelmente estes resultados refletem o curto período de diagnóstico do DM nesses pacientes, que ainda apresentavam preservada a função das células beta e, por isso, melhor responsividade ao tratamento. Neste estudo, contudo, não houve comparação com grupo controle. Além disso, o número amostral foi pequeno e a duração do tratamento, curta. Assim, estudos com números amostrais maiores e com maior duração de tratamento são necessários.

VILAR et al (2011) avaliaram a eficácia da adição de vildagliptina ao tratamento de pacientes com DM2 apresentando mau controle glicêmico ($A1c > 7,0\%$), em terapia de combinação com Met +SU. Foram incluídos 37 pacientes com DM2 cuja A1c variou entre 7,7% e 12,4% (média de $9,30 \pm 1,38\%$), apesar do uso de MET+SU. O tratamento com vildagliptina (100 mg/dia) foi conduzido durante, pelo menos, 6 meses. Pacientes que atingiram níveis de $A1c < 7\%$ após a adição de vildagliptina foram identificados como responsivos, enquanto aqueles que não o fizeram foram considerados não responsivos. A média dos parâmetros avaliados da terapia oral tripla, depois adição de vildagliptina vs antes, foram redução significativa de A1c ($A1c: 7,71 \pm 1,06$ vs $9,30 \pm 1,38\%$) e GJ ($141,59 \pm 39,72$ vs $186,84 \pm 39,34$ mg/dL). Destacou-se que 11 pacientes (27,9%) foram responsivos pela avaliação pela A1c, com redução média absoluta da A1c de $1,47 \pm 0,60\%$, enquanto 12 pacientes (32,4%) foram responsivos pela avaliação pela GJ. Ambos os resultados ($A1c < 7\%$ e $GJ < 120$ mg/dL) foram identificados em 10 pacientes (27,0%). Os achados sugerem que a TOT com Met +SU+ vildagliptina pode ser útil para alguns pacientes com DM2 não responsivos à combinação com metformina e uma sulfoniluréia. Este foi o primeiro estudo publicado que avaliou a TOT para pacientes com DM2 associados a um inibidor de DPP-4

no Brasil. O IMC e o tempo de diagnóstico do DM2, aparentemente, não influenciaram a capacidade de resposta à TOT. No entanto, futuros estudos com maior número de pacientes são necessários sobre o assunto.

TOSTES et al (2016) compararam o controle glicêmico com nateglinida e RSG e observaram resultados semelhantes dos dois fármacos em melhorar o perfil glicêmico e a função das células β pancreáticas.

Dois ECR avaliaram o controle glicêmico envolvendo insulinoterapias de pacientes com DM2. SAMPAIO et al (2012) recrutaram pacientes com IAM e diabéticos tipo 2, para comparar o uso da terapia padrão já utilizada no hospital (infusão contínua intravenosa, ICI) com + insulina NPH + regular *vs* insulina glargina + regular. Como resultados, o estudo sugeriu que o controle glicêmico sem aumento da hiperglicemia grave pode ser alcançado usando a Ins glargina + Ins regular e que o uso prévio de SU pode ser um importante fator de risco para hipoglicemia, independentemente do tipo de tratamento com insulina.

O ECR de RASSI et al (2016) comparou os efeitos, sobre o controle glicêmico, de insulina Humulin NPH, atualmente comercializada no Brasil *vs* insulina Gansulin N, de origem chinesa. Foi confirmado que a insulina Gansulin resultou em controle glicêmico equivalente ao promovido pela insulina Humulin N em pacientes com DM2.

5.3 Massa corporal, perfil lipídico e pressórico

As recomendações, de maneira geral, consideram o controle metabólico como um componente fundamental para o manejo do diabetes, uma vez que é possível a redução de muitas complicações macro e microvasculares, em especial, de eventos cardiovasculares, promovendo, também, a melhora do perfil pressórico e do lipídico. Nesse contexto, também,

é importante salientar que a ingestão de carboidratos exerce maior impacto na glicemia pós-prandial, sendo crítico, por sua vez, no controle metabólico e manejo da doença.

Durante a consulta, UEHARA et al (2001) avaliaram a PA de obesos hipertensos com DM2 e observaram redução da PA ao final do tratamento com metformina (de $105,7 \pm 8,0$ para $99,2 \pm 9,3$ mmHg, $p < 0.05$), o que sugere um efeito da metformina, que não pode ser desconsiderado, no controle da PA (DOS SANTOS, V. F.; PIOLI, M. R.; MODOLO, R., 2016). A medida da pressão arterial, durante a consulta inicial, foi aumentada de forma discreta, e o efeito do avental branco pode ser uma possível explicação para o seu incremento. No entanto, não foram verificadas reduções significativamente favoráveis, com relação à análise da monitorização da pressão arterial ambulatorial, nos níveis de PA. Tendo em vista que os pacientes apresentaram peso ponderal estável ao longo do estudo, poderia ser uma possível ressalva para esse resultado da PA não favorável. Assim como a duração do estudo e pequeno número amostral foram limitantes para a observação de mudanças significativas. (DOS SANTOS, V. F.; PIOLI, M. R.; MODOLO, R., 2016). Em relação à perda de peso, constatada com o uso de metformina em estudos prévios (FANGHANEL et al., 1996), esta não foi observada neste estudo.

VILAR et al (2010) demonstraram que, na monoterapia, a melhora no perfil lipídico foi mais evidente com o uso de Met. Em contrapartida, no grupo tratado com RSG, os pacientes apresentaram elevação de CT, LDL e TG. Em outro ECR, de TOSTES et al (2016), foi observado que a RSG reduziu o TG. Ainda no ECR de VILAR et al (2010), envolvendo as terapias combinadas, foi observada melhora do perfil lipídico mais evidente no grupo Glic MR+Met. Foi identificado ganho de peso com Glic MR+RSG ($5,5 \pm 0,8$ kg; $p < 0.001$). Além disso, a variação de peso foi evidente com uso de Met (perda de $4,2 \pm 0,9$ kg), em contraste com o ganho ponderal nos outros grupos (Glic MR e RSG).

Com respeito à metglinida avaliada (nateglinida), TOSTES et al (2016) observaram que este fármaco promoveu redução de quase 30 mg/dL nos níveis de CT, em comparação com a terapia com uma TZD, a RSG (redução de 2 mg/dL), em pacientes com falha em Met+SU. BARROS et al (2014) avaliaram os efeitos da sitagliptina sobre o perfil lipídico e observaram redução do colesterol total (de $209,40 \pm 48,90$ para $189,65 \pm 28,19$ mg/dL.)

O ECR de RASSI et al (2016) identificou redução de peso de 3,18 kg no grupo tratado com insulina Gansulin, enquanto que no Grupo Humulin foi observado um ganho de 2,32 kg.

5.4 Eventos adversos

A metformina é utilizada como a primeira linha de tratamento em pacientes com DM2, devido à sua maior segurança. É associada a mudanças de estilo de vida, no início do tratamento (SBD, 2017; ADA, 2018). Estudo conduzido por VILAR et al (2010) comparou a tolerabilidade da metformina, rosiglitazona e gliclazida MR em monoterapia ou em combinação no tratamento do DM2. Os resultados identificaram que os efeitos adversos no trato gastrointestinal foram mais frequentes com o uso de Met Glic MR (12,3%), seguido de apenas Met (11,6%) e Met + RSG (10%). Este achado foi esperado, uma vez que o desconforto abdominal, além de náuseas e diarreia podem ocorrer em associação com o uso de metformina (SCARPELLO J.H.B.; HOWLETT, H.C.S., 2008; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

Nesse mesmo estudo, foram descritos episódios hipoglicêmicos leves em apenas 2 pacientes (5%) que receberam Glic MR em monoterapia. Na terapia combinada, os eventos hipoglicêmicos foram mais frequentes em pacientes tratados com RSG + Glic MR (10%), seguido de Met+ Glic MR (7.7%). Esse evento específico apenas ocorreu com pacientes em uso de 90 mg/dia de Glic MR e não foi identificado após melhora dos hábitos dietéticos e/ou redução para dosagem de 60 mg/dia de Glic MR. A sulfoniuréia gliclazida MR, tanto em monoterapia quanto combinada com outros AOs, foi responsável por ocasionar, em sua maioria, sintomas de hipoglicemia.

Em geral, edema de tornozelo foi mais recorrente em pacientes que utilizaram RSG + Glic MR (10%) ou somente com RSG (8%). Edema pulmonar foi relatado em 1 paciente com RSG (3,3%). Alguns sujeitos desse estudo não finalizaram o tratamento devido aos seguintes eventos adversos: erupção cutânea (1 paciente com Glic MR, 2,5%), desconfortos abdominais (3 pacientes com Met, 5%), edema pulmonar, de tornozelo e ganho de peso (2

pacientes com RSG, 8%). Esses achados atestam que RSG têm como efeito adverso a retenção líquida, assim como risco aumentado de doença cardiovascular (DCV) (HORITA et al., 2015; NISSEN S.E.; WOLSKI K.,2007). Ocorreram muitas controvérsias com o uso de RSG, o que resultou a sua retirada do mercado na Europa e no Brasil, embora ocorra sua indicação nos Estados Unidos, em casos de restrição extrema (SBD, 2017).

O estudo publicado em 2012, por SAMPAIO et al, identificou vários eventos hipoglicêmicos e hiperglicêmicos: hiperglicemia (≥ 180 mg/dL) - pelo menos 1 evento em 10 pacientes da Terapia Padrão (TP) e 8 de 10 pacientes com uso de Glar; eventos hipoglicêmicos (glicemia capilar < 70 mg/dL): 5 com Glar e 5 TP. Os eventos hipoglicêmicos leves (entre 70 e 56 mg/dL), foram observados em 12 pacientes em uso de Glar e eventos moderados (entre 56 e 40 mg/dL), em 5 pacientes. Em relação ao grupo da TP, foram observados 8 eventos leves e 1 moderado.

Por fim, a hipoglicemia grave (≤ 40 mg/dL) foi observada em 74% dos pacientes, nas primeiras 48h de tratamento. Destacou-se o evento de hipoglicemia grave/moderada em 6 de 8 pacientes que faziam uso de sulfoniluréias. Quanto aos efeitos adversos identificados por RASSI et al (2016) com as insulinas, foram observados 66 eventos hipoglicêmicos, dentre eles 36 com Gansulin e 30 com Humulin.

6 CONCLUSÃO

Por meio da análise dos 8 trabalhos envolvendo os anti-hiperglicemiantes, foi possível concluir que:

- Houve a predominância de estudos envolvendo os anti-hiperglicemiantes não-insulínicos. Dentre esses estudos, a metformina associada a outros AOs, apresentou melhor perfil quando considerados controle glicêmico, efeito sobre o peso e perfil lipídico.
- Quanto ao perfil populacional, a maioria dos pacientes foram mulheres com DM2 apresentando meia idade;
- Quanto ao tipo de estudo, em sua maioria, foram ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte e estes apresentaram os resultados variáveis relacionados ao controle metabólico;
- Quanto às intervenções utilizadas, destacam-se os desfechos relativos ao controle glicêmico, efeitos metabólicos, peso ponderal e perfil pressórico;
- Quanto às comorbidades, foi identificada a maior prevalência de hipertensão arterial, associada a dislipidemia e/ou obesidade;
- Observou-se que as sulfoniluréias podem elevar o risco de aparecimento de eventos hipoglicêmicos graves, quando associada a outros AOs;
- Foram identificados poucos estudos com o objetivo de avaliar a terapia com insulina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION .Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. In Standards of Medical Care in Diabetes - 2017. **Diabetes Care**, 2017;40(Suppl. 1):S11-S24

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION et al. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. **Diabetes Care**, v. 41, n. Supplement 1, p. S73-S85, 2018.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION et al. Standards of medical care in diabetes—2017 abridged for primary care providers. **Clinical Diabetes**, v. 35, n. 1, p. 5-26, 2017.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes - 2013. **Diabetes Care**, v. 36, s. 1, p. 11-66, 2013.

ARRAIS, R. F.; CROTTI, P. L. R. Revisão: aplicativos para dispositivos móveis (“Apps”) na automonitorização em pacientes diabéticos. **Journal of Health Informatics**, v. 7, n. 4, 2015.

BARROS, J. I. T. et al. Effect of treatment with sitagliptin on somatosensory-evoked potentials and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 4, p. 369-376, 2014.

CONCEIÇÃO, R.; SILVA, P.; BARBOSA, M. L. C. Fármacos para o Tratamento do Diabetes Tipo II: Uma Visita ao Passado e um Olhar para o Futuro. **Rev. Virtual Quim** v. 9, n. 2, p. 514-534. 2017.

DOS SANTOS, V. F.; PIOLI, M. R.; MODOLO, R. Efeitos dos antidiabéticos orais sobre a pressão arterial. **Rev. bras. hipertens**, v. 23, n. 4, p. 90-98, 2016.

FANGHANEL et al. Metformin's effects on glucose and lipid metabolism in patients with secondary failure to sulfonylureas. **Diabetes Care** 1996; 19: 1185-1189.

FERRANNINI, E.; CUSHMAN, W.C. Diabetes and hypertension: the bad companions. **The Lancet**, v. 380, n. 9841, p. 601-610, 2012.

FORTI, A. et al. Efficacy and safety of exenatide administered before the two largest daily meals of Latin American patients with type 2 diabetes. **Current Medical Research and Opinion**, v. 24, n. 9, p. 2437–2447, 2008.

HORITA, S. et al. Thiazolidinediones and edema: recent advances in the pathogenesis of thiazolidinediones-induced renal sodium retention. **PPAR research**, v. 2015, 2015.

INSTITUTE FOR HEALTHCARE INFORMATICS. Improving Type 2 Diabetes Therapy Compliance and Persistence in Brazil: How to Address Avoidable Economic and Societal Burden. IMS, 2016. Disponível em:

<http://www.imshealth.com/en/thoughtleadership/quintilesimsinstitute/reports/diabetes-series> . Acesso em 1 de outubro de 2017.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas. 7ª ed., 2015. Disponível em: <http://www.idf.org/diabetesatlas> . Acesso em 9 de outubro de 2017.

LEVORATO, C. D. et al. Factors associated with the demand for health services from a gender-relational perspective. **Ciencia & saude coletiva**, v. 19, n. 4, p. 1263-1274, 2014.

LOPES, V.P. et al. Farmacologia do diabetes mellitus tipo 2: antidiabéticos orais, insulina e inovações terapêuticas. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 9, n. 4, p. 22, 2012.

MACHADO, H. A. et al. Metformin, but not glimepiride, improves carotid artery diameter and blood flow in patients with type 2 diabetes mellitus. **Clinics (Sao Paulo, Brazil)**, v. 67, n. 7, p. 711–7, jul. 2012.

MALTA, D. C.; MERHY, E. E. O percurso da linha do cuidado sob a perspectiva das doenças crônicas não transmissíveis. **Interface-Comunicação, Saúde, Educação**, v. 14, n. 34, 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Estratégias para o cuidado da pessoa com Doença Crônica. Diabetes mellitus. **Cadernos de Atenção Básica** – nº 36. Brasília, 2013. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategias_cuidado_pessoa_diabetes_mellitus_cab36.pdf. Acesso em 8 de julho de 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.

NISSEN S.E.; WOLSKI K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. **N Engl J Med**. 2007;356(24):2457-71.

NO SUS–CONITEC, Incorporação de Tecnologias para Diabetes Mellitus tipo I. Ministério da Saúde, 2014.

OGURTSOVA, K. et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. **Diabetes Res ClinPract** 2017; 128:40–50.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, 1999. Report Number: WHO/NCD/NCS/99.2.

PEDROSA, H. C. et al. Protocolo de Atenção à saúde e Insulinoterapia na SES- DF.2014.

PEREIRA, M. I.; AMATO, A. A.; CASULARI, L.A. Tratamento do Diabetes Melito Tipo 2: Ainda Existe Lugar Para as Sulfonilureias?. **Brasília Med**, v. 51, n. 3.4, p. 291-295, 2014.

PINHEIRO R.S. et al. Gênero, morbidade, acesso e utilização de serviços de saúde no Brasil. **Cien Saude Colet** 2002; 7(4):687-707.

POWERS, A.C.; KASPER D, et al. Diabetes Mellitus: Diagnosis, Classification, and Pathophysiology. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e* New York, NY: McGraw-Hill; 2014. Disponível em: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1130§ionid=7975286>. Acesso em 06 de outubro de 2017.

RASSI, N. et al. Comparative study between two recombinant human NPH insulin formulations for the treatment of type 2 diabetes mellitus. **Archives of endocrinology and metabolism**, v. 60, n. 1, p. 47-53, 2016.

SAMPAIO, C. R. et al. Glucose control in acute myocardial infarction: a pilot randomized study controlled by continuous glucose monitoring system comparing the use of insulin glargine with standard of care. **Diabetes technology & therapeutics**, v. 14, n. 2, p. 117-124, 2012.

SANTOS, C. M.; PIMENTA, C. A.; NOBRE, M. R. C. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 15, n. 3, p. 508-511, 2007.

SCARPELLO J.H.B.; HOWLETT, H.C.S. Metformin therapy and clinical uses. **Diabetes and Vascular Disease Research** 2008; 5:157-67.

SCHMIDT M.I. et al. Doenças crônicas não-transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. **Lancet**. 2011;377(9781):1949-61.

SKYLER, Jay S. et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. **Diabetes**, v. 66, n. 2, p. 241-255, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Consenso Brasileiro sobre Diabetes: diagnóstico e classificação do *Diabetes Mellitus* e tratamento do *Diabetes Mellitus* tipo 2, 2000.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes** 2015-2016. 2015^a

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes** 2017-2018. 2017^a

STOLAR, M. Glycemic control and complications in type 2 diabetes mellitus. **The American journal of medicine**, v. 123, n. 3, p. S3-S11, 2010.

TOSTES, G. C. U. et al. Effects of nateglinide and rosiglitazone on pancreatic alpha-and beta-cells, GLP-1 secretion and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes: randomized crossover clinical study. **Diabetology & metabolic syndrome**, v. 8, n. 1, p. 1, 2016.

UEHARA, M. H. et al. Metabolic and haemodynamic effects of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 3, n. 5, p. 319-325, 2001.

VILAR, L. et al. Comparison of metformin, gliclazide MR and rosiglitazone in monotherapy and in combination for type 2 diabetes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 54, n. 3, p. 311-318, 2010.

VILAR, L. et al. Effectiveness of adding vildagliptin to the treatment of diabetic patients nonresponsive to the combination of metformin and a sulphonylurea. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 55, n. 4, p. 260-265, 2011.