



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE

UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE

CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

ANA KARINE DE ANDRADE SOUZA

**INTERFERÊNCIA DE ANTIDIABÉTICOS NO SOBREPESO: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

CUITÉ – PB

2017

ANA KARINE DE ANDRADE SOUZA

**INTERFERÊNCIA DOS ANTIDIABÉTICOS NO SOBREPESO: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos indispensáveis para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Fernando de Sousa Oliveira.

CUITÉ – PB

2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

S729i Souza, Ana Karine de Andrade.

Interferência dos antidiabéticos no sobrepeso: uma revisão de literatura. / Ana Karine de Andrade Souza. – Cuité: CES, 2017.

53 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2018.

Orientador: Fernando de Sousa Oliveira.

1. Diabetes mellitus. 2. Hiperglicemia. 3. Obesidade. 4. Fármacos. I. Título.

Biblioteca do CES – UFCG

CDU 616.379-008.64

ANA KARINE DE ANDRADE SOUZA

**INTERFERÊNCIA DOS ANTIDIABÉTICOS NO SOBREPESO: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos indispensáveis para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

APROVADO EM: 12/12/2017

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Fernando de Sousa Oliveira
Orientador - UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

Prof^a. Dr^a. Maria Emília da Silva Menezes
Examinadora - UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
Suplente: Prof. Dr^a. Nilcimelly Rodrigues Donato

Prof^a. Me. Jessica Lima Morais
Examinadora – UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
Suplente: Prof. Dr^a. Júlia Beatriz Pereira de Souza

CUITÉ-PB

2017

Dedico à minha mãe, minha heroína.

AGRADECIMENTO

Agradeço primeiramente a Deus, que me deu forças, sabedoria e coragem para enfrentar todos os obstáculos que apareceram durante essa longa jornada. Por abençoar minhas escolhas, sendo elas, muitas vezes não muito boas. Pela graça de ter uma família que me tem apoiado sempre.

Ao meu orientador, Dr. Fernando de Sousa Oliveira, pela confiança depositada inicialmente aceitando de tão boa vontade me orientar. Por todos os ensinamentos desde a primeira disciplina e até hoje. Por toda paciência, sabedoria e experiências compartilhadas de bom grado, a cada encontro. Agradeço por toda ajuda e profissionalismo admirável tornando possível a realização deste trabalho.

A banca examinadora, por ter aceitado avaliar o meu trabalho. Agradeço desde já a todas as correções que venham ocorrer para aperfeiçoamento deste trabalho.

Aos meus pais, Antônio Anízio de Souza e Sônia Maria de Andrade, que me ajudaram sem medir esforços para que eu obtivesse a melhor educação e chegasse onde cheguei. Obrigada, por todo amor, companheirismo, paciência que tiveram comigo ao longo desses anos, que me tornou a mulher que sou hoje. Agradeço pelos conselhos, muitas vezes não ouvidos, e a vida acaba ensinando da pior maneira possível, mas muito válidos. Sei que apesar de não estarem sempre presentes em corpo, mas o espírito sempre estava ao meu lado dando-me forças nos momentos difíceis, para seguir sempre em frente, e se tornar bom no que faz, e boa para as pessoas, embora muitas vezes acabamos quebrando a cara, e voltamos para o aconchego do abraço.

Ao meu irmão, Alexandre de Andrade Souza, que sempre foi um exemplo de estudo e calma dentro de casa.

Aos meus amigos, que tive a felicidade de conhecer nessa etapa da minha vida, que compartilhamos momentos, bons e ruins, que me ofereceram ombro amigo, e aconchego como se fossemos uma grande família feliz. Obrigada, Denner Alípio, Nathália Andrade, Brenna Ravenna, Hyngrud Araújo (Izareth), Jeovana Albuquerque, por tudo.

Por fim, agradeço a Universidade Federal de Campina Grande – Campus Cuité, assim como todo o corpo docente dessa instituição, por permitir a realização deste sonho. Obrigada,

por cada conhecimento adquirido não somente em sala de aula como também durante a graduação. A todos, meu muito obrigada!

RESUMO

O sobrepeso e a obesidade, vem crescendo significativamente no mundo todo, uma vez que o exercício físico vem sendo substituído pelo sedentarismo oriundo dos adeptos das novas tecnologias, a alimentação saudável por sua vez foi cambiada por *fast food*, sendo influenciada por mídia e outros meios de comunicação. Ambos são fatores de risco para doenças crônicas, como diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemias, entre outros. A diabetes *mellitus* vem se agravando e se tornando mais prevalente. É uma doença caracterizada por hiperglicemia, oriunda da incapacidade de absorção de glicose pelos tecidos do organismo, geralmente associado a resistência de insulina. Como arsenal terapêutico antidiabéticos, temos as seguintes classes: Biguanidas, secretagogos de insulina, tiazolidinedionas, inibidores da α -glicosidase, mimetizadores das incretinas e análogos, gliptinas e análogos da amilina. O tratamento da diabetes *mellitus*, pode, por sua vez, interferir no sobrepeso, tanto auxiliando na perda de peso corporal como também por outro lado, agravando a situação causando aumento de peso, alguns desses fármacos possuem propriedades que auxiliam na perda de peso, como a metformina, a liraglutida e acarbose, por outro lado a repaglinida, rosiglitazona e a clorpropamida acarretam ganho de peso, e por fim a vitagliptina e pramlintida não possuem nenhuma interferência no peso corporal. O objetivo deste trabalho foi descrever os mecanismo dos fármacos antidiabéticos e observar sua interferência no peso corporal, através de um revisão bibliográfica do tipo integrativa contando com artigos, monografias, dissertação e teses, de portais seguros de informação

Palavras – chave: Hiperglicemia; Obesidade; Diabetes *Mellitus*; Fármacos, Peso.

ABSTRACT

Overweight and obesity has been growing significantly worldwide, since physical exercise has been replaced by the sedentary lifestyle of new technology enthusiasts, healthy food in turn has been changed by fast food, being influenced by media and other means of communication. Both are risk factors for chronic diseases, such as type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemias, among others. Diabetes mellitus has been worsening and becoming more prevalent. It is a disease characterized by hyperglycemia, stemming from the inability of glucose absorption by the tissues of the body, usually associated with insulin resistance. As an antidiabetic therapeutic armament, we have the following classes: Biguanides, insulin secretagogues, thiazolidinediones, α -glycosidase inhibitors, incretin and analog mimics, gliptines and amylin analogs. The treatment of diabetes mellitus, in turn, can interfere in overweight, both helping in the loss of body weight and, on the other hand, aggravating the situation causing weight gain, some of these pharmacies have properties that aid in weight loss, such as metformin, liraglutide and acarbose, on the other hand repaglinide, rosiglitazone and chlorpropamide lead to weight gain, and finally vitapliptin and pramilintide have no interference with body weight. The objective of this work was to describe the mechanisms of antidiabetic drugs and to observe their interference on body weight, through a bibliographical review of the integrative type counting with articles, monographs, dissertation and theses, of safe information portals

Key - words: Hyperglycemia; Obesity; Diabetes Mellitus; Drugs; Weight.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma das atividades de processo de seleção.....	17
Figura 2. Sinalização da insulina.....	24
Figura 3. Estrutura química do Cloridrato de Metformina.....	26
Figura 4. Estruturas químicas das sulfonilureias de 2 ^a geração.....	28
Figura 5. Estruturas da nateglinida (A) e repaglinida (B).....	30
Figura 6. Estrutura química de alguns exemplos de TZDs.....	31
Figura 7. Estrutura química da acarbose.....	33
Figura 8. Estrutura da GLP-1 nativa, exenatida e liraglutida. O dipeptídeo N-terminal “HA” da GLP-1 é clivado pela DPP-4.....	34

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Principais classes e agentes antidiabéticos.....	22
Quadro 2. Principais resultados sobre efeito sobre o peso e efeitos adversos dos fármacos antidiabéticos.....	40

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- AMP – Proteína quinase ativada
- AKT – Proteína serina/treonina quinase
- ATP – Adenosina trifosfato
- cAMP – Adenosina monofosfato cíclica
- DM – Diabetes *mellitus*
- DM2 – Diabetes *mellitus* tipo 2
- DMG – Diabetes *mellitus* gestacional
- DPP4 – Dipeptidil peptidase – 4
- Gcgr-ASO – Glucagon receptor antisense oligonucleotides
- GHRH – *Growth hormone - releasing hormone*
- GIP – Peptídeo inibidor gástrico
- GLUT-4 – Glicose tipo 4
- GLP-1 – Peptideo-1 semelhante ao glugagon
- HAS – Hipertensão arterial sistêmica
- HbA1c – Hemoglobina glicada
- HDL – Lipoproteína de alta densidade
- hIAPP – *Human islet amyloid polypeptide*
- IGF1 – *Insulin-like growth Factor-1*
- IL-6 – Interleucina 6
- IMC – Índice de massa corporal
- IRS-1 – Receptor insulina 1
- IRS-2 – Receptor insulina 2
- KATP – Canal de potássio sensível a adenosina trifosfato
- LDL – Lipoproteína de baixa densidade
- PDK – Piruvato desidrogenase quinase
- PDK1 – Piruvato desidrogenase quinase 1
- PDK 2 – Piruvato desidrogenase quinase 2
- PI3q – Proteína fosfatidilinosilol-3-quinase

PKA – Proteína quinase A

PPAR- δ – Receptor proliferador do peroxissomos nuclear gama

SNS – Sistema nervoso simpático

SUR – Receptor de sulfoniluréia

TNF- α – Fator de necrose tumoral α

TZDs – tiazolidinedionas

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. OBJETIVOS.....	15
2.1 Objetivo geral.....	15
2.2 Objetivos específicos.....	15
3. METODOLOGIA.....	16
3.1 Tipo de pesquisa.....	16
3.2 Local de pesquisa.....	16
3.3 Critérios de inclusão.....	17
3.4 Critérios de exclusão.....	17
4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	18
4.1 Obesidade e Diabetes.....	18
4.2 Tratamento não farmacológico.....	20
4.3 Tratamento farmacológico.....	21
4.4 Controle glicêmico.....	23
4.5 Fármacos utilizados no tratamento da diabetes.....	25
4.5.1 Biguanidas.....	25
4.5.2 Secretagogos de insulinas: Sulfaniluréias e metilglinidas.....	28
4.5.2.1 Sulfaniluréias.....	28
4.5.2.2 Glinidas ou meglitinidas.....	29
4.5.3 Tiazolidinedionas (Glitazonas).....	31
4.5.4 Inibidores da α – glicosidase.....	32
4.5.5 Mimetizadores das incretinas e análogos.....	33
4.5.6 Gliptinas.....	35
4.5.7 Análogos da amilina.....	36
5. RESULTADOS.....	38
REFERÊNCIAS.....	42

1. INTRODUÇÃO

A obesidade tem sido caracterizada como um importante problema de saúde pública da atualidade e vem ganhando destaque no cenário epidemiológico mundial. Sua prevalência aumentou nas últimas décadas em todo o mundo, inclusive nos países em desenvolvimento, como o Brasil, onde anteriormente predominavam os problemas relacionados à desnutrição (ENES et al., 2010).

A obesidade é caracterizada como uma das principais causas de morte evitáveis, apresentada como uma das doenças que vem crescendo na sociedade moderna, sendo causada devido à mudança dos hábitos de vida da população, por meio da industrialização, principalmente na produção de alimentos, tecnologias de transporte, influência da mídia e o uso do computador nas horas de lazer, acarretando má alimentação e sedentarismo. Isso implica na necessidade de novas políticas de promoção, prevenção e recuperação da saúde da população (ALMEIDA, 2017).

O sobrepeso e a obesidade representam fatores de risco para várias doenças crônicas como diabetes tipo 2, hipertensão arterial, doença arterial coronariana, dislipidemias, síndrome metabólica, calcinose policística, tanto no homem quanto na mulher (D'ALENCAR et al., 2016).

O diabetes *mellitus* (DM) é a enfermidade que está se agravando em todo o mundo. Isto se deve ao envelhecimento e ao estilo de vida da população. O DM é uma doença metabólica caracterizada por hiperglicemia e associada a complicações, disfunções e à insuficiência de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, cérebro, coração e vasos sanguíneos. Pode resultar de defeitos de secreção e/ou ação da insulina, resistência à ação da insulina, distúrbios da secreção da insulina, entre outros. Apesar de existirem vários tipos específicos de diabetes, os tipos 1 e 2 são os mais conhecidos. No diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), dá-se a incapacidade de absorção de glicose pelos tecidos do organismo, geralmente associada a um quadro de resistência à ação da insulina. Isso faz com que as células β pancreáticas aumentem a produção de insulina, que, em longo prazo, contribui para a exaustão das células secretoras de insulina (CORRÊA, 2017).

De acordo com o mais recente relatório da Organização Mundial de Saúde, estima-se que 422 milhões de adultos viviam com diabetes em 2014, e a sua prevalência global era de 8,5% nos adultos, sendo responsável por 3,7 milhões de mortes em 2012. Embora seja difícil estimar

separadamente a prevalência da diabetes tipo 1 e 2, a maioria das pessoas diabéticas possui DM2 (CARVALHO, 2016).

O tratamento da DM inclui medidas não farmacológicas e farmacológicas. As não farmacológicas incluem: educação continuada, modificações no estilo de vida, reorganização dos hábitos alimentares, prática de atividade física, redução do peso quando necessário, monitorização dos níveis glicêmicos e diminuição ou abolição do fumo e álcool, quando for o caso. Essas mudanças, às vezes consideradas drásticas tanto no estilo de vida pessoal quanto familiar, fazendo com que, dificilmente as pessoas conseguem manter o controle apenas com as medidas não medicamentosas. Mais cedo ou mais tarde, a grande maioria necessitará de medicamentos em seu tratamento, portanto, ambas as formas de tratamento devem ser realizadas concomitantemente. O tratamento farmacológico poderá ser realizado com antidiabéticos orais, insulina ou associação deste medicamento (ROSSI; SILVA; FONSECA, 2017).

A fidelidade ao tratamento é fundamental para o controle dos efeitos do DM, uma vez que, quando não tratada adequadamente, os sintomas podem se agravar e, portanto, contribuir para a manifestação de outras doenças, como problemas cardíacos e visuais, acidente vascular cerebral, insuficiência renal e lesões de difícil cicatrização, dentre outras complicações (OLIVEIRA; SANTOS; COLET, 2010).

Com base nessa perspectiva o objetivo deste trabalho é tomar conhecimento sobre os fármacos, que são utilizados na DM, que podem ocasionar ganho ou perda de peso, interferindo assim também na obesidade do indivíduo, embora na literatura não exista um grande arsenal de conteúdo sobre o presente assunto.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Revisar a interferência dos fármacos utilizados no diabetes *mellitos* no sobrepeso.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever os fármacos que aumentam ou diminuem o sobrepeso, em pacientes diabéticos;
- Relatar o mecanismo de ação dos fármacos que acarretam alteração de peso;
- Analisar os efeitos decorrentes do mecanismo de ação desses fármacos que interferem na disfunção ponderal;
- Revisar os estudos realizados sobre a alteração em diabéticos decorrentes da utilização desses fármacos.

3. METODOLOGIA

3.1 Tipo de pesquisa

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura científica, na modalidade denominada revisão integrativa. O método se caracteriza como uma análise ampla da literatura sobre um assunto específico com o intuito de construir uma conclusão, decorrente da síntese de estudos realizados separadamente, mas que investigam problemas idênticos ou similares (LIBERATO et al., 2014).

A revisão da literatura é o primeiro passo para a construção do conhecimento científico, uma vez que através desse processo que surgem novas teorias, bem como são reconhecidas lacunas e oportunidades para o surgimento de pesquisas em um assunto específico (BOTELHO; CUNHA; MACEDO, 2011).

A revisão integrativa da literatura compreende a análise e elaboração de pesquisas bem pertinentes e que podem dar suporte para outros estudos, possibilitando uma melhoria na prática clínica, na síntese do estado do conhecimento de um determinado assunto, além de apontar lacunas do conhecimento que precisam ser concluídas com um tempo em outros estudos científicos, sendo assim, se faz necessário adotar padrões de rigor metodológico com extrema clareza na apresentação dos resultados, de uma forma que todos possam compreender as características reais dos estudos inclusos na revisão. Além disto, com a revisão integrativa da literatura é possível construir um conhecimento com embasamento teórico, fundamentado e uniforme para os profissionais de saúde (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

3.2 Local de pesquisa

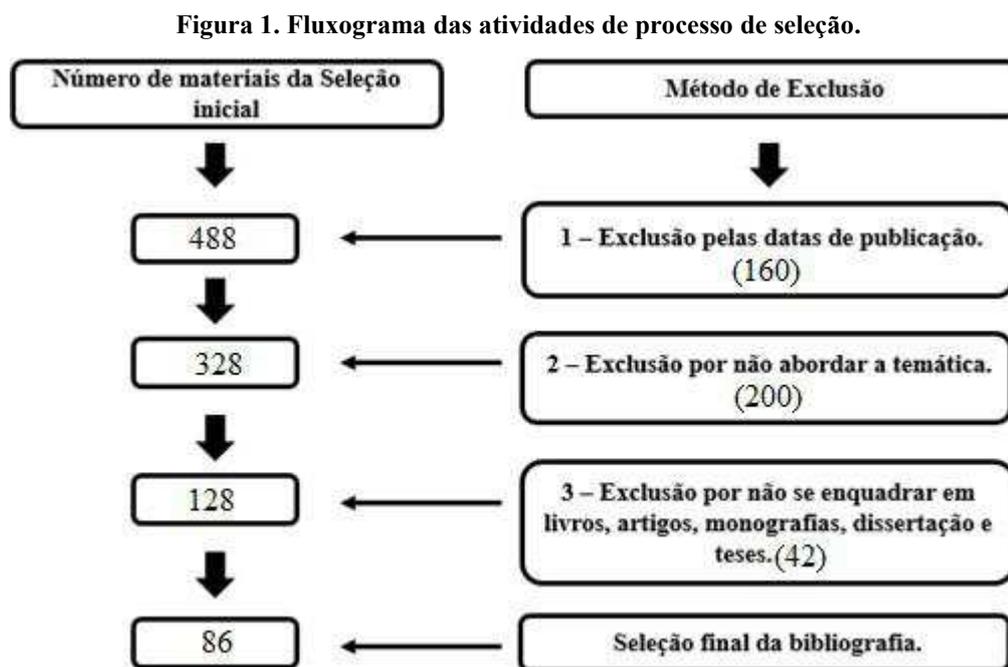
Para a realização do presente trabalho foram pesquisados, artigos, monografias, teses, livros, na literatura e em bases de dados eletrônicas: *Scielo*, *ScholarGoogle*, *PubMed*, *BVS*, *CAPES* que contemplam o assunto proposto. Foram utilizados como descritores: “sobrepeso”, “tiazolidinedionas”, “glitazonas”, “inibidores da α – glicosidase”, “mimetizadores das incretinas e análogos”, “gliptinas” e “análogos da amilina”, assim como as suas combinações e seus respectivos termos em inglês para pesquisa de artigos internacionais que são eles, "Overweight", "thiazolidinediones", "glitazones", " α -glycosidase inhibitors", "incretin and analog mimics", "gliptines" and "amylin analogues".

3.3 Critérios de inclusão

O material foi selecionado de modo que atendesse aos requisitos do tema abordado, priorizando-se artigos publicados entre 2007 e 2017, com exceção de artigos com informações ou definições que se apresentaram imprescindíveis ao trabalho. O estudo foi constituído de livros, artigos, monografias, dissertações e teses em português, inglês e espanhol, que atenderam aos requisitos da temática abordada, apresentando informações confiáveis e publicados em bancos de dados e periódicos seguros.

3.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos do trabalho os materiais que não atenderam aos critérios de inclusão, não abordaram a temática proposta ou não apresentaram referências confiáveis. Segue, figura (01) fluxograma das atividades utilizando os métodos de exclusão.



Fonte: Autoria própria.

Dos 86 materiais selecionados para a bibliográfica, sendo 8 teses, 9 dissertações, 8 monografias e 61 artigos.

4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 Obesidade e Diabetes

A obesidade é uma doença crônica que tem a sua prevalência aumentada no contexto mundial, principalmente nos países em transformações econômicas e do padrão de crescimento demográfico. Dietas inadequadas e estilo de vida sedentário são condições que podem contribuir para esse avanço do excesso de peso (SANTOS et al., 2016).

Existem diversas maneiras de diagnosticar e classificar a obesidade, através dos chamados indicadores (ou medidas) antropométricos: tais como a relação circunferência cintura-quadril (*waist-hip* ou w/h), espessura da prega cutânea, índice de gordura do braço e índice de massa corpórea (IMC), sendo a relação w/h e IMC os mais utilizados (BORGES et al., 2017).

A circunferência cintura-quadril para ambos os sexos, estipula como parâmetros ideais para a avaliação do sexo feminino valores ≤ 80 cm e para os homens a circunferência da cintura ≤ 94 cm. Essa medida é um indicador da localização da gordura corporal. Em adultos, o padrão de distribuição do tecido adiposo tem relação direta com o risco de complicações associadas à obesidade (ROCHA; VIANA; MOREIRA, 2016).

A espessura da prega cutânea e o somatório dessas como melhor preditor de gordura subcutânea em crianças e adolescentes, determinadas principalmente na região tricipital é a medida da face posterior do braço paralelamente ao eixo longitudinal, no ponto que compreende a metade da distância entre a borda súpero-lateral do acrômio e o olecrano e região subescapular que consiste na medida é executada obliquamente em relação ao eixo longitudinal, seguindo a orientação dos arcos costais, sendo localizada a dois centímetros abaixo do ângulo inferior (QUEIROZ et al., 2017).

O IMC é obtido pelo peso (Kg) dividindo pela altura (m^2), apresentando os seguintes pontos de corte: $< 18,5$ kg/m^2 (baixo peso); $18,5-24,9$ kg/m^2 (normal); $25,0$ a $29,9$ kg/m^2 (Sobrepeso); ≥ 30 kg/m^2 (obesidade), para maiores de 20 anos e menor que 60 anos (NOTTO et al., 2017). A prevalência de obesidade cresceu nas últimas décadas, tornando-se um dos problemas prioritários de saúde pública da atualidade, tanto nos países em desenvolvimento quanto naqueles já desenvolvidos (FERREIRA; BENICIO, 2015).

O desenvolvimento da obesidade ocorre através da influência de um complexo conjunto de fatores genéticos, metabólicos (relação glicotoxicidade / lipotoxicidade) e neurais, assim como também por fatores comportamentais, hábitos alimentares, atividade física e aspectos culturais

e psicológicos. Como fatores neurais temos exemplo da leptina que é um hormônio produzido pelo tecido adiposo, capaz de cruzar a barreira hematoencefálica e como um sinal aferente liga-se ao receptor hipotalâmico Ob-R. Esse processo acarreta a diminuição da ingestão alimentar e o aumento da atividade do sistema nervoso simpático (SNS), promovendo aumento do metabolismo basal e do gasto energético. Por sua vez, a leptina também participa da regulação da saciedade, ingestão energética e peso corporal, com função anorexigênica. E a grelina exerce ação estimulante da fome, de modo que o efeito produzido seria a maior ingestão de alimentos. Esse efeito é determinado inicialmente no hipotálamo, na área da saciedade, que seria deprimida pela ação da grelina, determinando-se assim exagero da sensação de fome, além de imagens ilusórias de alimentos, especialmente daqueles preferidos pelo indivíduo que experimenta sua ação (COMINATO et al., 2015) (PEREIRA, 2017).

Há fatores sociais que colaboram para a obesidade, sendo eles: padrão de vida familiar, disponibilidade de alimentos altamente calóricos em grandes quantidades e a falta da motivação pessoal e/ou oportunidades para atividade física. Morbidades relacionadas à obesidade ocorrem cada vez mais cedo e propendem a progredir para a idade adulta. Na criança, a obesidade é associada à hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia, aumento da resistência à insulina, aumento do risco para DM2, que na sua maioria das vezes é iniciada com o excesso de peso (COMINATO et al., 2015).

O DM é um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia devido a defeitos na secreção e/ou ação da insulina. Sua classificação atual está dividida em diabetes tipo 1 (DM1), DM2, outros tipos de diabetes e diabetes gestacional (DMG). O DM1 é uma doença crônica, geralmente diagnosticada em crianças, adolescentes e adultos jovens, e sua origem é autoimune e idiopática. O DM1 autoimune acontece quando há destruição das células β produtoras de insulina das ilhotas pancreáticas, levando à deficiência total de insulina. A DMG é definida como qualquer nível de intolerância a carboidratos que geram hiperglicemia com início ou diagnóstico durante a gestação. Ocorre devido ao aumento de hormônios contrarreguladores da insulina, ao estresse fisiológico existente neste período e a fatores genéticos ou ambientais (COLOMBO, 2014).

A DM é uma síndrome de etiologia múltipla, desinente da falta de insulina ou da incapacidade da insulina de executar adequadamente os seus efeitos e resultante da secreção deficiente de insulina pelas células β -pancreáticas, da resistência periférica à insulina ou de ambas. Suas complicações crônicas sucedem de alterações micro e macro vasculares que levam

a disfunção, dano ou falência de vários órgãos, como rins, olhos, miocárdio, entre outros (OLIVEIRA; SANTOS; COLET, 2010; OLIVEIRA et al., 2011).

4.2 Tratamento não farmacológico

O estilo de vida está diretamente relacionado com a incidência de DM2, e a obesidade e o sedentarismo aumentam drasticamente esse risco. Alguns estudos mostraram que pessoas que consomem uma dieta rica em cereais integrais e ácidos graxos poli-insaturados, em conjunto ao consumo reduzido de ácidos graxos *trans* e de alimentos com elevado índice glicêmico, apresentam riscos diminuídos para o desenvolvimento de DM (MCLELLAN et al., 2007).

A diminuição no gasto energético, ou seja, a redução da atividade motora do indivíduo também é responsável pelo ganho de peso. Cada vez mais as pessoas se encontram limitadas de espaços, o que torna difícil a prática de atividades motoras e aumenta o tempo de tela. Entende-se, então, que a prática regular de atividade física é capaz de auxiliar a diminuição da adiposidade corporal e diminuir o risco de morbimortalidade, onde a amplitude dos benefícios pode variar de acordo com o tipo e a intensidade do exercício (CRUZ et al., 2017).

No tratamento do diabetes, a terapia nutricional apresenta uma grande importância quando associada à prática de atividades físicas e medicamentos corretos. O paciente deve ser acompanhado por um nutricionista que irá elaborar um plano alimentar de acordo com suas necessidades nutricionais, hábitos alimentares e situação socioeconômica (CARVALHO; MOUAMMAR, 2015).

O tratamento da obesidade propõe à manutenção do controle metabólico e compreende, basicamente, a terapia não farmacológica e farmacológica, sendo a primeira relacionada às mudanças de comportamento associadas à alimentação saudável e atividade física. A terapia nutricional é capaz de promover uma redução de 2% da hemoglobina glicada (HbA1c), em pessoas recentemente diagnosticadas com DM2, bem como a uma redução de 1% entre as pessoas com uma média de quatro anos de evolução da doença (BOAS et al., 2011).

Um plano alimentar balanceado combinado à prática regular de atividades físicas é considerado terapia de primeira escolha para DM. O grau de obesidade e a inatividade física afetam a sensibilidade insulínica, podendo perpetuar um descontrole metabólico a despeito do tratamento farmacológico. A alimentação indicada ao portador de diabetes deve ser individualizada de acordo com sexo, idade, peso e gasto calórico habitual. É importante ressaltar os meios de evitar hipoglicemia ao usar secretagogos ou insulina, como obedecer aos

horários das refeições, evitar bebidas alcoólicas e incluir uma ceia noturna antes de deitar. A atividade física reduz a HbA1c independentemente da redução de peso, diminui o risco cardiovascular e melhora a autoestima. São benéficos tanto dos exercícios aeróbicos como os de resistência. Há maior risco de hipoglicemia durante a atividade física, principalmente naqueles que utilizam insulina, de modo que ajustes na quantidade e tipos de carboidratos na alimentação, bem como nas doses e locais de aplicação da insulina, podem ser necessários. Retinopatia proliferativa e neuropatia autonômica grave contraindicam exercícios vigorosos, e alteração da sensibilidade ou lesões nos pés requerem cuidados com o calçado e o tipo de atividade realizada (ROCHA, 2017).

4.3 Tratamento farmacológico

Existe um grande arsenal de fármacos adotados para normalização dos níveis glicêmicos em diabéticos. Entretanto, todo esse cenário se anula, diante da não adesão ao tratamento farmacológico, uma vez que o público prevalente que possui a doença, já são indivíduos com idade mais avançada, que na maioria das vezes necessitam de supervisão para que adesão ao tratamento de forma correta, tornando-se uma temática relevante de saúde pública (ARAÚJO et al., 2010).

A terapia farmacológica, apresenta diversas opções terapêuticas no mercado, que podem ser feito uso isoladamente ou em associações de acordo com a condição clínica de cada paciente, esses fármacos podem ser classificados por três principais classes de acordo com o mecanismo de ação: os estimuladores de insulinas pelo pâncreas, como sulfoniluréias e metiglinidas; sensibilizadoras de insulina, são as biguanidas, as tiazolidinedionas e as redutoras da absorção de carboidratos, que são as inibidoras da α -glicosidase, sendo os antidiabéticos orais a primeira escolha para o tratamento do DM2 não responsivo às medidas não farmacológicas (CARVALHO et al., 2011; RAMOS et al., 2016).

Não sendo suficiente a administração de uma substância para o controle glicêmico o tratamento pode ser feito com a associação de mais outros antidiabéticos. As classes de hipoglicemiantes orais, os seus principais representantes, o mecanismo de ação e os efeitos colaterais estão sintetizados no quadro 1 (CARVALHO et al., 2011).

Quadro 1. Principais classes e agentes antidiabéticos.

Classe	Mecanismo de ação principal	Efeitos colaterais
Sulfonilureias: Clorpropramida Tolazamida Tobultamida Gliburide Glipizide Glimepiride Glicazida	Estimula a secreção de insulina em resposta a refeição	Hipoglicemia e ganho de peso
Metiglinidas: Repaglinida Nateglinida	Estimula a secreção de insulina estimulada por elevação aguda de glicose	Hipoglicemia se ingerido fora das refeições
Inibidores da α glucosidase: Acarbose	Bloqueio enzimático de conversão de carboidratos no intestino	Flatulência, diarreia e desconforto abdominal
Tiazolidimidionas: Roziglitazona Pioglitazona	Facilita a captação periférica de glicose	Ganho de peso e edema
Biguanidas: Metformina	Diminui a produção hepática de glicose	Flatulência, diarreia, desconforto abdominal e raramente acidose

Fonte: RAMOS et al., 2016.

É considerado que os medicamentos são a principal tecnologia empregada no tratamento do diabetes, sendo que grande parte dos pacientes diabéticos são idosos com problemas cognitivos que torna a adesão terapêutica bem mais difícil. Com isso, é necessário monitoramento da utilização desses medicamentos por esses pacientes, visto que a polifarmacoterapia é prática frequente, podendo acarretar o uso incorreto de medicamentos e, consequentemente, ocasionar efeitos adversos ou agravar a doença de base (CARVALHO et al., 2011).

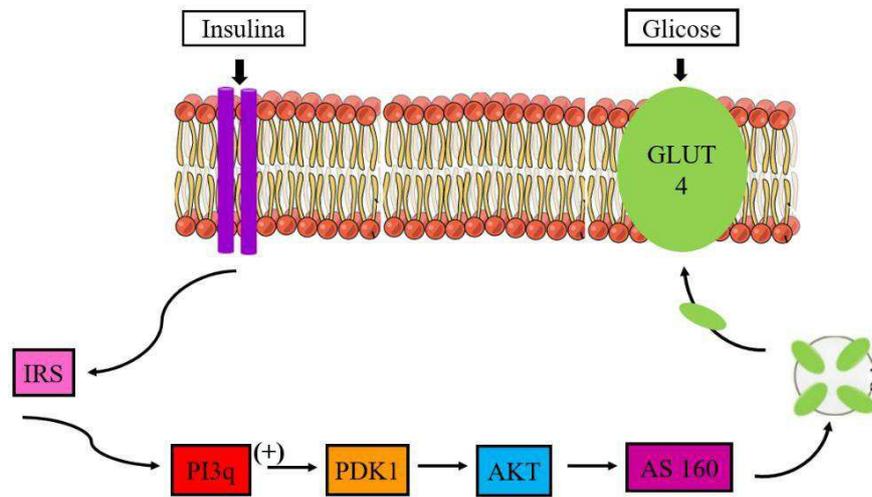
4.4 Controle glicêmico

A insulina é hormônio anabólico essencial para a manutenção da homeostase de glicose e do crescimento e diferenciação celular. Esse hormônio é secretado quando os níveis de glicose e aminoácidos após as refeições aumentam, através das células β das ilhotas pancreáticas. A

insulina é responsável por regular a homeostase de glicose em vários níveis, reduzindo a produção hepática de glicose e aumentando a captação periférica de glicose, principalmente nos tecidos muscular e adiposo. A insulina também estimula a lipogênese no fígado e nos adipócitos, bem como aumenta a síntese e inibe a degradação proteica. Dessa forma, este hormônio regula, por exemplo, a captação periférica da glicose sanguínea e a sua produção hepática através da β -oxidação (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002; ESCOTT, 2016).

A sinalização do hormônio insulina tem sua iniciação após sua ligação com seu receptor de membrana plasmática que possui atividade tirosinaquinase intrínseca. Assim ao se ligar a subunidade α do seu receptor de insulina (porção extracelular), o sinal é disparado para o meio intracelular. Esta ligação promove a ativação do domínio catalítico do receptor da insulina (presente na subunidade β), desencadeando sua auto-fosforilação em resíduos de tirosina. Ativado, o receptor de insulina provoca a fosforilação em tirosina dos substratos do receptor de insulina 1 e 2 (IRS-1 e IRS-2). Quando fosforilados, estes substratos alteram sua conformação e conseguem se associar a proteína fosfatidilinositol-3-quinase (PI3q), ativando-a. Esta proteína, quando ativa, desencadeia a fosforilação das proteínas dependente de quinase, as proteínas piruvato desidrogenase quinase 1 e 2 (PDK1 e PDK2). A PDK1, por sua vez, promove a fosforilação em serina da proteína serina/treonina quinase (Akt), enquanto a PDK2, provoca a fosforilação em treonina da Akt. Em seguida, no músculo esquelético ocorre aumento da fosforilação do substrato da Akt de 160 kDa (a proteína AS160). Quando fosforilada em treonina, esta proteína se dissocia das vesículas que contêm os transportadores de glicose tipo 4 (GLUT-4), permitindo a translocação e exocitose destas vesículas na membrana, aumento da expressão de GLUT-4, e conseqüentemente, o aumento da captação de glicose, demonstrado sinteticamente na figura 2 (MARINHO et al., 2014; MARINHO et al., 2015).

Figura 2. Sinalização da insulina. É mostrada a sinalização da insulina, desde a ligação com o receptor de membrana plasmática, posteriormente ocorrendo ativação, fosforilações, até a resposta de ativação do GLUT4, permitindo aumento da captação de glicose.



Fonte: Autoria própria.

O glucagon, é um hormônio, hiperglicemiante, cuja produção e liberação está a cargo do pâncreas, tendo como função principal o aumento da produção hepática de glicose. Os principais processos fisiológicos envolvidos na homeostasia da glicose são a gliconeogênese, a glicogênese e a glicogenólise, processos estes que ocorrem principalmente no fígado e estão seriamente afetados na DM. Na célula α pancreática é produzida pró-glucagon, que, quando clivado a nível pancreático, origina o glucagon. O principal mecanismo estimulador da secreção de glucagon é a hipoglicemia, embora outras substâncias, como alguns aminoácidos e o peptídeo inibidor gástrico (GIP), assim como a ativação do sistema nervoso autônomo, têm, também, a capacidade de estimular as células α pancreáticas para a liberação de glucagon. Para exercer as suas ações, o glucagon necessita de se ligar a receptores, são conhecidos como glucagon receptor antisense oligonucleotides (Gcgr), e têm duas subunidades, $G_{\alpha s}$ e $G_{\alpha q}$. Quando há ativação da subunidade $G_{\alpha s}$, há um aumento da adenilato ciclase que acarreta um aumento da concentração de adenosina monofosfato cíclica (cAMP) e proteína quinase A (PKA) intracelulares. Por outro lado, a ativação da subunidade $G_{\alpha q}$, leva a um aumento da fosfolipase C e da síntese de inositol trifosfato, cuja finalidade é a entrada de cálcio nos hepatócitos, com conseqüente liberação de glicose. A abolição dos receptores de glucagon leva à redução da glicemia. Além do fígado, outros tecidos têm este receptor, tais como, o tecido adiposo (o glucagon promove a lipólise), pâncreas, trato GI, coração, cérebro e rim (onde também há gliconeogênese) (COSTA, 2016).

Outro hormônio, este considerado do crescimento, a somatotropina, é conhecida pela sua importância na infância e puberdade devido ao seu envolvimento no crescimento e maturação. Todo o seu processo de síntese, armazenamento e liberação acontece sob influência de complexos meios e nele estão envolvidas diversas substâncias que atuam no hipotálamo ou diretamente na hipófise. Mais especificamente, as células responsáveis pela somatotropina são os somatotrofos, existindo assim receptores específicos para a *growth hormone-releasing hormone* (GHRH), dois subtipos de receptores para a somatostatina e ainda receptores para outros secretagogos da somatotropina. A GHRH estimula a secreção de somatotropina, enquanto a somatostatina a inibe. O *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF1) – principal efetor da ação da somatotropina irá estimular igualmente a liberação de somatostatina e inibe o gene de transcrição e secreção da somatotropina. Existem fatores que fazem diferir a secreção de somatotropina entre indivíduos da mesma idade, revelando-se a nutrição um dos mais importantes. Deste modo, a desnutrição ou o jejum prolongado aumentam a secreção, muito provavelmente por diminuição do IGF1 e do *feedback* negativo. Por outro lado, a obesidade diminui-a, mesmo se induzida, podendo levar a falsos positivos no diagnóstico da deficiência de hormonal, fenômeno totalmente reversível com a perda de peso. Mesmo em pessoas saudáveis não-obesas, o pico máximo de somatotropina diminui em 1,02 ng/mL por cada centímetro ganho em perímetro abdominal. Além do estado nutricional, há também que considerar a flutuação da glicemia, tomando em consideração que a hipoglicemia estimula a secreção, acontecendo o oposto com a hiperglicemia, sem, todavia, a DM ser associada a valores aumentados desse hormônio (MARQUES, 2016).

4.5 Fármacos utilizados no tratamento da diabetes

4.5.1 Biguanidas

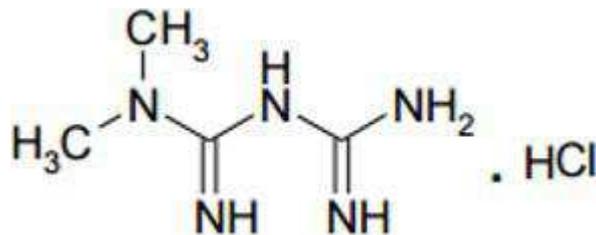
O uso das biguanidas e de seus derivados (fenformina, buformina e metformina) como fármacos para o manejo clínico do DM2 teve início no século passado (NETO et al., 2015).

A metformina é um medicamento tradicionalmente utilizado como um agente antidiabético para adultos e crianças maiores que 10 anos com DM2 ou que apresentem resistência à insulina. Esse medicamento compõe à classe das biguanidas e é usado em doses que variam de 250 a 1.000 mg duas vezes ao dia. Ela estimula a proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina que diminui a produção hepática de glicose, reduz a absorção de

glicose intestinal e aumenta a sensibilidade à insulina por meio da melhoria da captação e uso de glicose periférica. Além de que, inibe a lipogênese e pode diminuir a ingestão de alimentos por efeito supressor do apetite (COMINATO et al., 2015).

A metformina apresenta uma fórmula molecular $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$, é uma dimetilbiguanida, quimicamente, derivada da guanidina. É um pó branco, cristalino, que é quase inodoro possuindo sabor amargo e propriedades higroscópicas, ou seja, possuem a capacidade de absorver água do ambiente. O fármaco é administrado por via oral, apresenta uma absorção incompleta e lenta pela parte superior do intestino delgado, por a mesma apresentar alimentos na bolsa estomacal, entretanto sua absorção não será prejudicada só retardada. A metformina não é metabolizada, circulando em forma livre. Ela é excretada, predominantemente, pelo trato urinário, inalterada e muito rápida; entretanto, apresenta uma taxa de biotransformação em torno de 10%, principalmente por reações de fase II, como a metilação, ou alquilação dos hidrogênios terminais dos grupamentos amina (NETO et al., 2015).

Figura 3. Estrutura química do cloridrato de metformina.



Fonte: PEREIRA, 2016.

Trata-se de uma molécula heterotrimétrica que contém uma subunidade catalítica (α), com duas isoformas ($\alpha 1$ e $\alpha 2$), e duas subunidades regulatórias (β e γ), com as seguintes conformações ($\beta 1$, $\beta 2$, $\gamma 1$, $\gamma 2$ e $\gamma 3$). Essa proteína é ativada pela fosforilação do resíduo de treonina 172 da alça de ativação da subunidade α . A ativação é causada pelo decréscimo no conteúdo energético celular, uma vez fosforilada, a AMPK ativa vias que geram o aumento de ATP, tais como oxidação de ácidos graxos, ao mesmo tempo em que inibe as vias anabólicas que consomem o ATP, tal como a síntese de ácidos graxos. Esses estímulos podem fisiológicos como exercício físico e contração muscular ou patológicos como deprivação de glicose, inibição da glicólise, entre outros (PEREIRA, 2016).

Esse fármaco apresenta a capacidade de alterar o metabolismo lipídico, resultando na redução de triglicerídeos plasmáticos e ácidos graxos livres, por conta da inibição da lipólise;

esse efeito também é associado com diminuição do colesterol total e lipoproteína de baixa densidade (LDL), assim como aumento modesto do colesterol carregado por lipoproteínas de alta densidade (HDL). Além disso, a metformina causa uma redução no peso do paciente por apresentar um efeito anorexígeno e lipolítico (NETO et al., 2015).

Além dos mecanismos de ação da metformina já abordados anteriormente, a proteína quinase ativada por AMP (AMPK) também é um possível alvo da ação da metformina. A mesma é estimulada pelo exercício físico e é ativada pelo aumento da razão AMP/ATP. Acredita-se que por meio da ativação da AMPK pela metformina ocorrem a translocação do GLUT-4 do sarcoplasma para membrana da célula muscular, proporcionando a captação de glicose pelo músculo esquelético (SANTOS et al., 2014).

A metformina aumenta a sensibilidade à insulina ao elevar a atividade tirosina quinase do receptor da insulina, contribuindo a translocação do GLUT-4 e a atividade da glicogênio sintase. Ações estas da metformina acarretam redução da produção de glicose no fígado, aumento da captação de glicose e síntese de glicogênio no músculo com consequente redução da glicemia (ANTUNES; BAZOTTE, 2015).

Segundo Seifarth; Schehler; Schneider (2013), foi demonstrado em estudo que, ao invés da perda de peso induzida pela dieta hipocalórica, a metformina diminui o tecido adiposo, mas não a massa corporal magra. Ocasionalmente por uma diminuição do apetite, uma vez que considera-se que a metformina abarca um fator anoréxico primário. Em pacientes com obesidade grave irão apresentar maior capacidade de perder peso do que pacientes com obesidade relativamente leve, sendo eficaz como agente redutor de peso independente da idade ou do sexo.

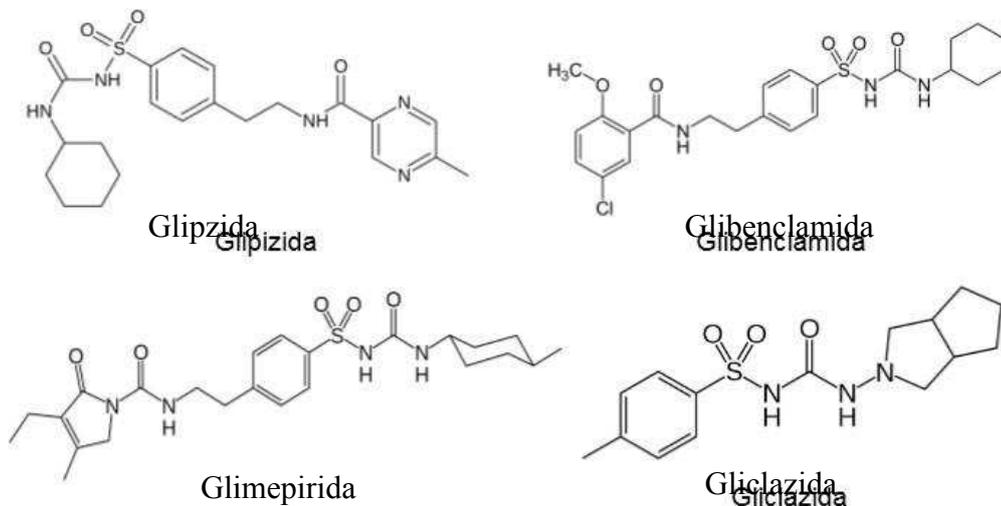
Pode-se então sugerir que se a metformina quando administrada em pacientes obesos em doses suficientemente elevadas é um medicamento benéfico para reduzir o peso. A eficácia da metformina como agente redutor de peso não se limita aos doentes resistentes à insulina, embora se possa esperar uma maior perda de peso se os doentes apresentarem sinais bioquímicos de resistência à insulina antes do tratamento com metformina, lembrando que a metformina não provoca hipoglicemia em pacientes que não possuem DM (SEIFARTH; SCHEHLER; SCHNEIDER, 2013; ANDRADE, 2017).

4.5.2 Secretagogos de insulinas: Sulfaniluréias e metilglinidas

4.5.2.1 Sulfaniluréias

As sulfoniluréias, foram os primeiros antidiabéticos de administração oral disponíveis para venda, desde os anos 50. Seus primeiros exemplos foram a tolbutamida, a clorpropamida, a aceto-hexamida, a carbutamida e a tolazamida, que hoje apresentam somente importância histórica, não são mais comercializados no Brasil e em várias partes do mundo. Logo em seguida, foram desenvolvidas sulfonilureias de 2ª geração, como a glibenclamida, a gliclazida, a glimepirida e a glipizida, ainda amplamente utilizadas, por apresentarem menos interações medicamentosas e efeitos adversos (PEREIRA; AMATO; CASULARI, 2014; FABRICIO, 2016). As estruturas químicas desses hipoglicemiantes estão ilustradas na Figura 4.

Figura 3. Estruturas químicas das sulfonilureias de 2ª geração.



Fonte: FABRICIO, 2016.

As sulfonilureias são fármacos que reduzem a glicemia sanguínea através estimulação da liberação de insulina pelas células β do pâncreas, por isso são, também, denominados fármacos secretagogos de insulina. O principal alvo dessa classe é o receptor de sulfonilureia (SUR), que se localiza no canal de potássio sensível à adenosina trifosfato (K_{ATP}). A inibição deste canal de K_{ATP} , nas células β pancreáticas, pela ligação das sulfonilureias ao seu receptor do tipo SUR1, leva à despolarização da membrana celular e facilita o influxo de cálcio para a célula, que por sua vez promove a exocitose dos grânulos de insulina (BALDONI et al., 2014).

Glibenclamida ou gliburida é um derivado de sulfonilureia de 2ª geração e é normalmente utilizado como antidiabético orais. É rapidamente absorvido a partir do trato gastrointestinal, com uma duração de ação de 24 horas, uma meia-vida de 10 horas, e pico de resposta com a secreção de insulina a partir de 2 a 3 horas após a administração oral. Cerca de 98 a 99% de glibenclamida está ligado às proteínas do soro, sendo metabolizada no fígado, resultando em metabólitos inativos ou fracamente ativos. Ele é eliminado, em média, 50% por via excreção biliar e 50% na urina. O efeito hipoglicemiante de glibenclamida pode ser aumentado, quando utilizada juntamente com doses elevadas de salicilatos, haloperidol, bezafibrato, cloranfenicol e captopril, entre outros. O efeito hipoglicemiante pode ser reduzido por interação com diuréticos, goma de guar, corticosteroides, estrogênios, barbitúricos e rifampicina (GÓMEZ et al., 2017).

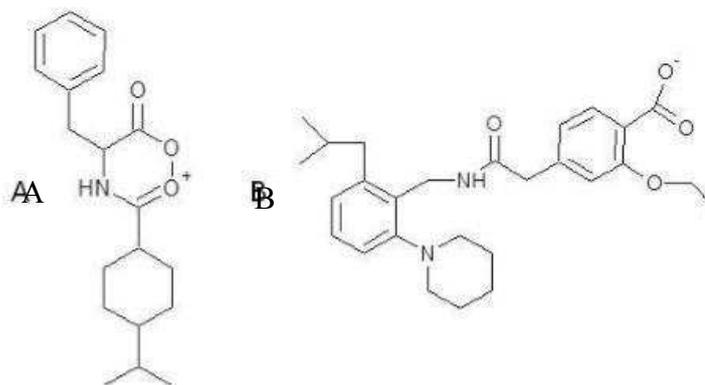
A glibenclamida, apresentam como ação, a estimulação da liberação de insulina pelo pâncreas, apresenta baixo custo e menor efeito hipoglicemiante, entretanto diferente da metformina, apresentam como efeitos secundários, diferente de outros antidiabéticos, este por sua vez provoca o aumento de peso, isso porque estimulam a produção da insulina e resulta, tipicamente, em ganho ponderal de cerca de dois quilogramas. A incidência de hipoglicemia é duas a três vezes maior do que a associada a outros anti-hiperglicemiantes que não seja a insulina, especialmente nos pacientes com prejuízo na função renal e em idosos, embora o risco absoluto de eventos graves seja baixo (PEREIRA, AMATO, CASULARI, 2014; DIONÍSIO, 2015; ANDRADE; ROCHA; CRESPO, 2017).

4.5.2.2 Glinidas ou meglitinidas

São denominadas de secretagogos não sulfonilureia. Deste grupo de medicamentos nós temos disponíveis para uso clínico no Brasil a repaglinida e a nateglinida (NEVES et al., 2009).

O principal mecanismo de ação da nateglinida e repaglinida, principais representantes da classe, é o estímulo para secreção de insulina pelas células β pancreáticas, de forma similar as sulfoniluréias. A diferença entre as classes é o local de ligação ao receptor, já que a nateglinida liga-se ao sítio A e a repaglinida liga-se ao sítio B do receptor SUR-1. Essa diferença no sítio de ligação também é associada a estrutura das moléculas, como pode-se observar na figura 5 (SEINO et al., 2012; ANDRADE, 2013).

Figura 5. Estruturas da nateglinida (A) e repaglinida (B) (ANDRADE, 2013).



Fonte: ANDRADE, 2013.

A repaglinida é rapidamente absorvida após sua administração oral, sua concentração plasmática máxima é atingida em cerca de 30 a 60 minutos logo após a administração, os níveis plasmáticos desse fármaco diminuem rapidamente, sendo eliminado em 4 a 6 horas. Sua biodisponibilidade é de 63% e a meia-vida é de aproximadamente 1 hora, sendo por sua vez metabolizada pelo citocromo P450 do fígado e eliminada rapidamente através do trato biliar. Cerca de 90% dos metabolitos são excretados em toda a bile e apenas 8% podem ser rastreados na urina. Apenas 2% de repaglinida são eliminados inalterados e seus metabólitos não são biologicamente ativos e não apresentam efeito de redução da glicemia (GUARDADO-MENDOZA et al., 2013).

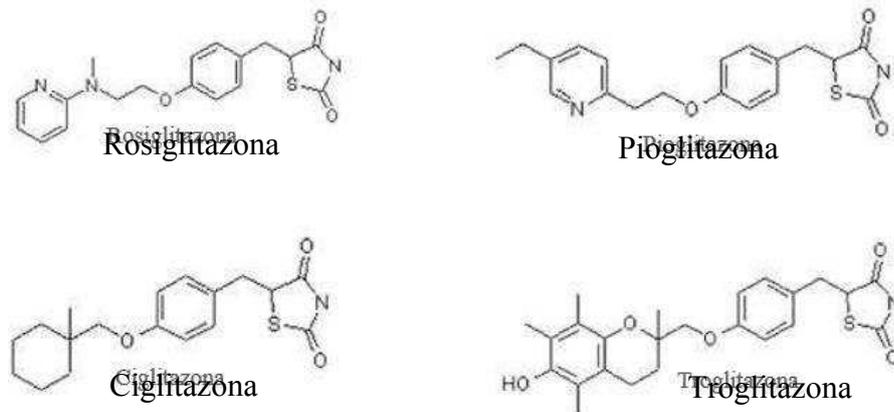
Possuem a capacidade de aumentar a secreção de insulina na presença da glicose: a rapaglinida é dosada a cada refeição e proporcional ao bom controle pós-prandial da glicose. Quando comparada às sulfonilureias de segunda geração, a rapaglinida possui menor aparecimento de hipoglicemia e ganho de peso. Já a nateglinida é um derivado da fenilalanina e apresenta reabsorção rápida e é bem indicada quando os níveis de glicose em jejum estão moderadamente elevados. Como reações adversas apresentam tontura, infecções do trato respiratório superior, dor e pequeno ganho de peso (ROCHA, 2014).

Os seus efeitos secundários da metiglinida centram-se na hipoglicemia embora seja menos frequente que no tratamento com as sulfaniureias e geralmente mais ligeiros, assim como também o ganho de peso oriundo do aumento da secreção de insulina (DIONÍSIO, 2015).

4.5.3 Tiazolidinedionas (Glitazonas)

A tiazolidinedionas (TZDs) (ou glitazonas) são fármacos agonistas seletivos do receptor proliferador-ativado do peroxissomo nuclear gama (PPAR- γ). Estes fármacos ligam-se ao PPAR- γ , que por sua vez ativam os genes responsivos a insulina, que regulam o metabolismo de lipídios e carboidratos. Seu principal efeito é promover a sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos, aliado a redução na produção hepática de glicose. As tiazolidinedionas ampliam o transporte de glicose no músculo e no tecido adiposo. Estes fármacos reduzem a resistência à insulina diante as ações do metabolismo dos ácidos graxos (SOUZA, 2016).

Figura 6. Estrutura química de alguns exemplos de TZDs.



Fonte: SILVA, 2010.

As glitazonas como um todo são conhecidas por favorecer a diferenciação de adipócitos menores, que tem maior sensibilidade à insulina, e ainda, estimular a apoptose de adipócitos maiores, que liberam maior quantidade de ácidos graxos livres na circulação, além de secreção de fator de necrose tumoral α (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6), que agravam o quadro de resistência à insulina (MENDES, 2015).

O TNF- α é uma citocina multifuncional, implicada em inflamação, apoptose, citotoxicidade, produção de outras citocinas como IL-1 e IL-6, e indução de resistência à insulina. Com relação aos adipócitos, age diretamente em processos dependentes de insulina, incluindo a homeostase do metabolismo de carboidratos e de lipídeos, inibindo a lipogênese e estimulando a lipólise, tendo papel como importante regulador no acúmulo de gordura no tecido adiposo (LACERDA; MALHEIROS; ABREU, 2016).

As TZDs são metabolizadas pelo fígado. Esses fármacos também promovem anemia, edema, ganho de peso e expansão do volume plasmático (SOUZA, 2016). As glitazonas

promovem um aumento de peso, porém com diminuição da massa de gordura abdominal. Entre outros efeitos colaterais que devem ser monitorados durante o uso das glitazonas é a perda de massa óssea e raramente a anemia (DUALIBI; VALENTE; DIB, 2009).

Uso de fármacos desta classe está comumente associado a graves efeitos adversos que resultaram na remoção de diversos representantes do mercado farmacêutico. Embora a troglitazona, tenha sido proibida por causar hepatotoxicidade, a retenção renal de sódio e a consequente retenção generalizada de líquidos, culminando em um significativo risco de falência cardíaca congestiva, representam os efeitos adversos mais importantes desta classe de fármacos. O tratamento com TZDs está associado ao ganho de peso e ao aumento do risco de acidentes cardiovasculares nos pacientes, limitando seu emprego clínico (CONCEIÇÃO; SILVA; BARBOSA, 2017).

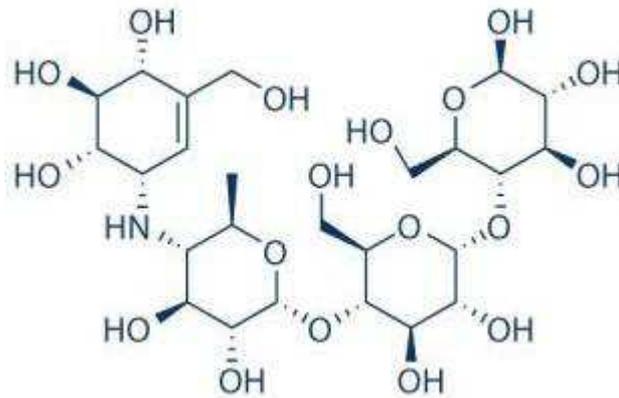
4.5.4 Inibidores da α – glicosidase

Os inibidores da enzima α -glicosidase apresentam como seus efeitos antidiabéticos a desaceleração e redução da taxa de absorção de glicose através da inibição da degradação de carboidratos complexos no trato gastrointestinal (CONCEIÇÃO; SILVA; BARBOSA, 2017).

As enzimas denominadas glicosidase realizam uma clivagem hidrolítica de ligações α ou β -glicosídicas, as quais unem dois açúcares simples através de um átomo de oxigênio, resultando na liberação das unidades monossacarídicas de carboidratos a partir dos oligossacarídeos e dos polissacarídeos provenientes da dieta. Mais especificamente, as α -glicosidase abrangem as enzimas maltase, isomaltase, glicoamilase e sucrase. Tendo em vista o papel das α -glicosidase na digestão de açúcares, inibidores destas enzimas são atualmente empregados no tratamento do DM2, proporcionando um controle da hiperglicemia pós-prandial, através da modulação da taxa de digestão do amido e outros carboidratos complexos (CONCEIÇÃO; SILVA; BARBOSA, 2017).

O maior representante dessa classe é a Acarbose, é um fármaco hipoglicemiante que atua inibindo a α -glicosidase e reduzindo a absorção de glicose pelo intestino, apresenta uso limitado devido aos efeitos colaterais gastrointestinais e tem pouco efeito em diminuir a HbA1c. Os fármacos atualmente mais estudados e que parecem ter maiores benefícios no DM são as gliptinas (inibidores da DPP-4), que são bem toleradas e não causam hipoglicemia. (TRES, 2015; VALLE, 2016).

Figura 7. Estrutura química da Acarbose.



Fonte: CONCEIÇÃO, 2017.

Os efeitos colaterais gastrointestinais são importantes (dor abdominal, diarreia e flatulência) e isso limita o seu uso. Pode ajudar na perda de peso. A acarbose potencializa o efeito das sulfoniluréias, minimizam o ganho de peso e a hiperinsulinemia e, quando utilizadas em dose máxima, diminuem a glicemia de jejum em 25-30%, a HbA1c em 0,8-1,3%, melhoram o perfil lipídico e não aumentam a incidência de hipoglicemia (SUPLICY; FIORIN, 2012).

As contraindicações incluem os transtornos crônicos da digestão e absorção intestinal, ulceração do cólon, obstrução intestinal parcial, gravidez, lactação e insuficiência hepática ou renal (SUPLICY; FIORIN, 2012).

4.5.5 Mimetizadores das incretinas e análogos

As incretinas são hormônios gastrintestinais que possuem uma ação aditiva sobre a secreção de insulina estimulada pela glicose por via oral, são secretadas pelas células endócrinas localizadas no epitélio do intestino. Existem dois hormônios principais: o Peptídeo-1 Semelhante ao Glucagon (GLP-1) e o GIP. Esses hormônios são secretados em resposta a nutrientes e estimulam a secreção de insulina glicose-dependente. O GIP e o GLP-1 possuem alguns efeitos divergentes, o GLP-1 retarda o esvaziamento gástrico, suprime a secreção de glucagon e aumenta a saciedade, diminuindo o apetite. Já o GIP por sua vez, acelera o esvaziamento gástrico e não afeta a secreção de glucagon ou saciedade (LOPES et al., 2012).

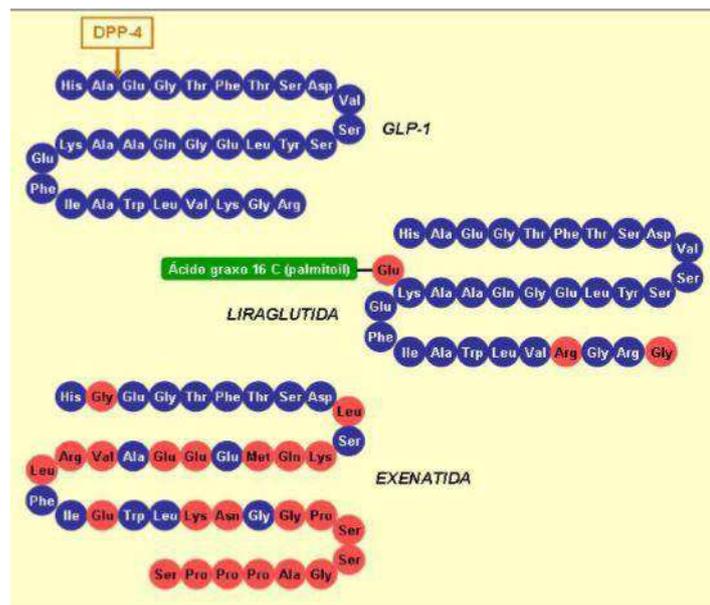
Os níveis de GLP-1 apresentam-se reduzidos em pacientes com DM2, mas sua resposta a incretina exógena permanece a mesma. A utilização de agonistas dos receptores de GLP-1, representados pelo exenatide e liraglutida é empregada em alguns casos. Entretanto, essa incretina é rapidamente degradada pela enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP4). Essa enzima é

amplamente expressa em tecidos como o cérebro, pulmões, rins, pâncreas, intestino, linfócitos e fígado, o que poderia explicar a rápida clivagem do GLP-1 observada nesses diversos tecidos, a enzima apresenta seu tempo de meia-vida de 1-2 minutos, o que representa um limitante para a terapia com incretinas. Diversas pesquisas foram desenvolvidas com o intuito de promover um aumento dos níveis endógenos do GLP-1, o que foi alcançado através de duas estratégias farmacológicas distintas: 1) utilização de análogos do peptídeo e 2) inibidores da DPP-4, enzima responsável pela rápida degradação do GLP-1 (ANDRADE, 2013).

A Liraglutida é um análogo sintético do hormônio GLP-1, de secreção intestinal, utilizado no tratamento do DM2 (BEATTY, 2017). Ela suprime a glicemia pós-prandial, reduz a glicemia de jejum, aumenta a primeira fase de secreção de insulina após refeições e suprime a produção pós-prandial de glucagon. Ela também reduz em até 0,8% a hemoglobina glicosilada, se comparado com um placebo (SOUZA, 2013).

A Exenatida é um agonista de GLP-1, um composto sintético análogo da exendina-4 (hormônio isolado da saliva do lagarto *Gila monster*). A exenatida mimetiza os efeitos do GLP-1 e compartilha com 50% de identidade da sequência de aminoácidos. A exenatida é útil no tratamento do DM2 pelo seu efeito redutor sobre as glicemias de jejum e pós-prandial (LOPES et al., 2012).

Figura 8. Estrutura da GLP-1 nativa, exenatida e liraglutida. O dipeptídeo N-terminal “HA” da GLP-1 é clivado pela DPP-4.



Fonte: BRITO et al., 2014.

Uma característica distintiva da exenatida dos inibidores de DPP-4 é a redução de peso; um importante resultado do tratamento, especialmente para pacientes com excesso de peso com DM2. No geral, ambos os inibidores de exenatida e DPP-4 demonstraram ser eficazes na melhoria do controle glicêmico em pacientes com DM2 (DAVIDSON; PARENTE; GROSS, 2008).

Segundo Rodrigues; Puig; Calles (2013), em indivíduos obesos não diabéticos com prediabetes, observou-se uma diminuição da ingestão calórica com perda de peso e melhora na tolerância à glicose. A combinação de exenatida com terapia com insulina parece ser uma opção segura no tratamento da DM 2. Ela pode facilitar a redução de peso e doses de insulina.

Ambos agentes possuem uma série de efeitos fisiológicos que estão associados com controle glicêmico, melhoria da função das células- β , redução de peso e diminuição da HbA1c. O perfil de segurança dos incretinomiméticos é promissor, uma vez que o efeito adverso mais comum são náuseas, sendo resolvido ao fim de algumas semanas. Apresentam uma grande vantagem em pacientes obesos, visto terem um efeito positivo sobre o peso corporal, contribuindo para o seu decréscimo em pacientes com DM2 (BARRETO, 2013).

4.5.6 Gliptinas

As gliptinas fazem parte de uma nova classe de antidiabéticos orais que atuam inibindo a DPP-4, o que retarda a degradação das incretinas, uma vez que o GLP-1 protela o esvaziamento gástrico, suprime a secreção de glucagon e aumenta a saciedade, diminuindo o apetite. A enzima DPP-4 inativa o GLP-1, o que determina um tempo de atividade muito breve da incretina. A utilização de inibidores dessa enzima aumenta em duas a três vezes os níveis de GLP-1 (BONETTI, 2014).

O mecanismo de ação das gliptinas é evitar a inativação do GLP-1, aumentando e prolongando os efeitos da liberação endógena desse hormônio, além de aumentar a exposição e, por conseguinte, seus efeitos sobre as ilhotas pancreáticas. Como resultado do efeito inibitório de tal enzima, a gliptinas demonstraram uma eficácia anti-hiperglicêmica notável em modelos experimentais de diabetes e em pacientes com DM2, em quem melhora substancialmente o jejum e o controle glicêmico pós-prandial (ZUBIRÁN, 2015).

Existem apresentações farmacológicas orais desses bloqueadores (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina e linagliptina), que podem ser usadas como monoterapia e / ou combinados com metformina para aumentar o efeito antidiabético. As gliptinas, ao estimular a

secreção de insulina de uma maneira dependente da glicose, apresentam um risco muito baixo de hipoglicemia, apesar de serem caras e não se tem conhecimento se podem causar efeitos adversos tardios, com isso é necessário mais tempo de avaliação, apesar de que não tenha sido comprovado até agora que possam afetar a ocorrência de acidentes cardiovasculares ou evitá-los (GÓMEZ-HUELGAS et al., 2014; ZÁRATE; ISLA; SAUCEDO, 2014).

Os inibidores de DPP-4 aumentam a taxa de GLP-1, elevam a secreção de insulina pós-prandial, inibem a secreção de glucagon e melhoram a tolerância à glicose, sem alteração do peso corporal, por isso as gliptinas passaram a ocupar o lugar privilegiado no tratamento antidiabético porque não afetam o peso corporal, são desprovidos de efeito hipoglicêmico e podem ser combinados com qualquer outro medicamento atualmente utilizado (TALAULICAR, 2008; GÓMEZ-HUELGAS et al., 2014; ZÁRATE; ISLA; SAUCEDO, 2014).

4.5.7 Análogos da amilina

A amilina, é uma proteína de 37 resíduos que é carboxi-amidada e contém uma ponte de dissulfureto entre cisteínas Cys2 e Cys7. A amilina é armazenada e co-secreta com insulina em resposta a várias condições metabólicas. As concentrações plasmáticas de amilina dependem das condições metabólicas do organismo, sendo em jejum e alimentação, e em níveis reduzidos ou totalmente ausentes em indivíduos diabéticos (GUERREIRO et al., 2013).

A amilina é um hormônio, sintetizado pelas células β pancreáticas. O pramlintide é um análogo sintético da amilina cujo mecanismo de ação consiste em diminuir a produção prandial de glucagon, atrasar o esvaziamento gástrico e aumentar a sensação de saciedade. Pode ser administrado por via subcutânea antes das refeições juntamente com a insulina e condiciona uma discreta melhoria da hiperglicemia pós-prandial, reduzindo a dose de insulina necessária. Além disso, utilizado como terapêutica adjuvante à insulina, não induz aumento de peso, sua atividade com relação ao peso é neutra, e nem dos episódios de hipoglicemia severa (FILIPE, 2013; FREITAS, 2016).

Sua ação abrange desde a perda de peso até a redução dos níveis de glicose no sangue. Uma vez que ela também induz à redução da produção da enzima glucose, realizada pelo fígado e que inibe a ação do glucagon, hormônio produzido no pâncreas e que regula a produção da glicose pelo fígado. Outro importante efeito deste fármaco é a diminuição, ou até mesmo a reversão, da formação de agregados de *Human Islet amyloid polypeptide* (hIAPP) no pâncreas

diabético. A pramlintide pode ser utilizada por diabéticos dos tipos I ou II, geralmente em conjunto com a insulina, diminuindo a necessidade dos níveis necessários desta última (SANTOS, 2013).

5. RESULTADOS

Os fármacos antidiabéticos utilizados no tratamento da DM, podem por sua vez acabar interferindo diretamente na perda ou ganho de peso, e algumas vezes são utilizados em pacientes que possuem sobrepeso, mas podem gerar alguns efeitos adversos, como todo e qualquer fármaco, utilizado para outros fins deferentes do que eles são construídos para serem aplicados.

A metformina, um agente derivado da guanidina, pertence à classe farmacológica das biguanidas, faz parte da primeira linha no tratamento da DM2. Pode também ser usada em conjunto com esquemas de insulino terapia. Pelo seu efeito no nível da redução de peso corporal, é especialmente indicada em diabéticos com excesso de peso, se apresentando também benéfico em mulheres com IMC igual ou superior a 25 kg/m². Como efeitos adversos, pode apresentar acidose láctica, diarreia, flatulência, náuseas e vômito (MAGALHÃES; FERREIRA; MENDES, 2015).

A clorpropamida, glibenclamida, glicazida, glipizida e glimepirida, que pertencem a classe das sulfonilureias, são os medicamentos mais antigos para o tratamento do DM 2, sendo os mais amplamente prescritos. Induzem a liberação de insulina através da ligação à porção externa dos canais de K⁺, dependentes de ATP, das células betas das ilhotas pancreáticas, causando secreção da insulina pelas vesículas secretoras e consequente diminuição da glicemia. Entre os efeitos adversos destacam-se a hipoglicemia, diarréia, náuseas, tontura e provocam também ganho de peso (SANTOS; CARNEIRO, 2017).

A metiglinidas (glinidas) são fármacos pertencentes classe: a repaglinida, proveniente do ácido benzóico e a nateglinida que é derivado do aminoácido D-fenilalanina. Estes fármacos apresentam os mesmos mecanismos de ação dos secretagoga das sulfoniluréias e possui um rápido início de ação. As metiglinidas são indicadas no tratamento inicial de pacientes com DM2, diante a hiperglicemia pós-prandial. Podem ser usadas em pacientes com insuficiência renal ou hepática leve ou moderada, onde neste caso com pequenos ajustes de dose. Mas, estes são menos eficazes no controle da HbA1c e da glicemia em jejum, mas por sua vez essa classe causa aumento do peso corpóreo (SOUZA, 2016).

A rosiglitazona, a pioglitazona e a troglitazona são exemplos de fármacos pertencentes à classe das TZDs, que foram amplamente utilizadas no controle do DM2. Entretanto, apresentam graves efeitos adversos causados por eles, como o aumento do risco de infarto do miocárdio e

de mortes por causas cardiovasculares. O uso de TZDs também está associado a uma maior fragilidade óssea e ganho de massa corporal (LACERDA, 2016).

Acarbose, miglitol e vogliboza, representam a classe dos inibidores da α – glicosidase, são responsáveis por reduzir a absorção intestinal de carboidratos simples, determinando um atraso na sua absorção, com a consequente redução da hiperglicemia pós-prandial. Eles aumentam os níveis plasmáticos de GLP1. Em pacientes tratados, apresentou uma baixa redução de peso. Eventos adversos se preende a efeitos gastrointestinais (SANSONE; PILAR, 2016).

Liraglutida e exenatida pertencem a classe de mimetizadores das incretinas e análogos. Eles são responsáveis por potencializar a secreção de insulina estimulada pela glicose enquanto se supõe a secreção de glucagon. Além disso, atrasa o esvaziamento gástrico, reduz a hiperglicemia pós-prandial, reduz o peso corporal, a pressão arterial sistólica e outros benefícios no sistema nervoso central e no sistema cardiovascular. Os agonistas de GLP-1 são os únicos fármacos antidiabéticos que induzem uma perda significativa de peso, portanto, podem ser especialmente indicados em pacientes com DM2 e obesidade. É freqüentemente associado a efeitos adversos gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia), também induzem a natriurese. As perdas digestivas e renais (especialmente em pacientes tratados com diuréticos ou inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona) podem causar uma contração do volume extracelular que leva a uma deterioração da função renal em pacientes com disfunção renal prévia (GARCÍA; CABRERA; LUCIARDI, 2016).

Sitagliptina, vidagliptina, saxagliptina e linagliptina, são exemplos de fármacos da classe das gliptinas, são responsáveis pela estimulação da secreção de insulina por parte de células beta pancreáticas e uma diminuição na secreção de glucagon. Apresentam um efeito moderado na redução de HbA_{1c} e neutro em relação ao peso. Eles determinaram uma diminuição moderada de colesterol, mas nenhuma alteração nas LDL, nem HDL, nem TG. Eles não aumentam o risco de hipoglicemia, apresentam efeito neutro sobre o peso do paciente, e melhoram disfunção endotelial (SANSONE; PILAR, 2016).

Pramlintida é um análogo sintético da amilina, é responsável por diminuir a produção de glucagon, atrasar o esvaziamento gástrico e provoca aumento da saciedade. Não causa nenhum efeito sobre o peso, e como efeitos adversos, se destaca os gastrointestinais (FREITAS, 2016).

Segue tabela, com resumo dos fármacos e seus efeitos sobre o peso e adversos, com base nos estudos revisados.

Quadro 2. Principais resultados sobre efeito sobre o peso e efeitos adversos dos fármacos antidiabéticos.

Referências	Fármaco	Efeito sobre o peso*	Efeitos adversos
Magalhães; Ferreira; Mendes, 2015.	Metformina	- - -	Acidose lacta, diarreia, dispepsia, flatulência, náuseas, vômito.
Santos; Caeneiro, 2017.	Clorpropamida Glibenclamida Glicazida Glipizida Glimeprida	+ +	Hipoglicemia, diarreia, náuseas e tontura.
Souza, 2016.	Nateglinida Repaglinida	+ +	Hipoglicemia
Lacerda, 2016.	Rosiglitazona Pioglitazona Troglitazona	+ +	Edema, aumento de HDL e LDL, diminuição dos níveis circulantes de triglicerídeos e ácidos graxos livres, hepatotoxicidade, insuficiência cardíaca.
Sansone; Pilar, 2016.	Acarbose Miglitol Vogliboza	-	Dor abdominal, diarreia e cefaléia.
Garcia; Cabrera; Luciardi, 2016.	Liraglutida Exenatida	- - -	Náuseas, vômito, diarreia e natriurese.
Sansone; Pilar, 2016.	Sitagliptina Vidgliptina Saxagliptina Linagliptina	Neutro	Náuseas, diarreia e cefaléia.
Freitas, 2016.	Pramlintida	Neutro	Náuseas, vômito e diarreia.

* (+) Ganho de peso baixo; (+ +) Ganho de peso moderado.

(-) Perda de peso baixo; (- -) Perda de peso moderado; (- - -) Perda de peso alto.

Fonte: Autoria própria.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O sobrepeso vem crescendo bastante dentro da sociedade, levando com que as pessoas desenvolvam ainda mais a DM2. A obesidade é um problema de saúde que leva o indivíduo a várias limitações, tanto ao nível biológico como psicossocial.

Ao longo dos anos a pesquisa de novos fármacos, como também a melhoria de fármacos já existentes para o tratamento da DM2 vem crescendo continuamente, visando desenvolvimento de moléculas com um potencial terapêutico maior e mais seguro ao paciente.

A configuração atual do tratamento aponta para um arsenal terapêutico, onde contamos com biguanidas, secretagogos de insulina, glitazonas, inibidores da α -glicosidase, mimetizadores das incretinas e análogos, gliptinas e análogos da amilina. Alguns desses fármacos possuem propriedades que auxiliam na perda de peso, como a metformina, liraglutida, acarbose, já a clorproporamida, repaglinida e pioglitazona, causando aumento no peso corporal, já a sitoglipna e pramlintida se destacam por se apresentarem neutras com relação a influência no peso corporéio.

Embora esses medicamentos possam auxiliar na perda de peso, uma dieta hipocalórica com diminuição de peso, pode por si só auxiliar o controle dos níveis glicêmicos, em grande parte de pacientes portadores da DM2, dado mais ênfase no tratamento da obesidade, podendo por sua vez tentar o uso de medicações anti-obesidade. Existe diversos fármacos como: catecolaminérgicas (anfepramona, femproporex, mazindol), serotoninérgicas (fluoxetina, sertralina) e de ação mista catecolaminérgica e serotoninérgica (como a sibutramina), que agem no controle do apetite e na indução de saciedade, mas a maioria não são permitidos, muitos são proibidos e até polêmicos, então recomenda-se exercícios físicos, acompanhados com uma alimentação saudável e balanceada.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, L. M. et al. Estratégias e desafios da gestão da Atenção Primária à saúde no controle e prevenção da obesidade. **Gestão e Saúde**, v. 8, n. 1, p. 114-139, 2017.

ANDRADE, C. **Avaliação das concentrações plasmáticas e teciduais de vildagliptina em ratos diabéticos e sadios através de microdiálise**. 83f. Dissertação (Mestre em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Farmácia, Porto Alegre, 2013.

ANDRADE, L. T. **Diabetes *mellitus* gestacional: perfis glicêmicos e desfechos da gestação**. 87f. Dissertação (Mestre em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina, Porto Alegre, 2017.

ANDRADE, A. L.; ROCHA, J. M.; CRESPO, S. Avaliação do tratamento farmacológico utilizado por idosos diabéticos e hipertensos do município de Vieiras (MG). **Revista Científica da Faminas**, v. 12, n. 1, 2017.

ANTUNES, M. M., BAZOTTE, R. B. "Efeitos da metformina na resistência insulínica: Aspectos fisiopatológicos e mecanismo de ação farmacológica. **SaBios-Revista de Saúde e Biologia** 10.3: 105-112, 2015.

ARAÚJO, M. F. M. et al. Aderência de diabéticos ao tratamento medicamentoso com hipoglicemiantes orais. **Esc Anna Nery Rev Enferm**, v. 14, n. 2, p. 361-7, 2010.

BALDONI, A. O.; GUILARDUCCI, N. V.; SOARES, A. C.; ARAÚJO, M. G. F. Secretagogos de insulina: Riscos cardiovasculares e hipoglicêmicos. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 11, n. 4, p. 01-05, 2014.

BEATTY, J. S. Uso de nanopartículas para el diagnóstico y tratamiento de la diabetes. **MoleQla: revista de Ciencias de la Universidad Pablo de Olavide**, n. 26, p. 13, 2017.

BARRETO, F. M. **Perda de peso com incretinomiméticos**. 84f. Tese de Doutorado. Universidade da Beira Interior, 2013.

BOAS, L. C. G. V. et al. Adesão à dieta e ao exercício físico das pessoas com diabetes *mellitus*. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 20, n. 2, p. 272-279, 2011.

BONETTI, A. N. **Análise crítica dos medicamentos disponibilizados para tratamento da hipertensão e do diabetes no município de Criciúma**. 52f. Monografia (Pós-Graduação lato sensu em Farmacologia, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2014.

BORGES, J. B. C. et al. Avaliação do índice de massa corporal e risco cardiovascular em crianças e adolescentes de uma escola particular na cidade de Marília, SP. **Temas em Educação e Saúde**, v. 6, 2017.

BOTELHO, L. L. R.; CUNHA, C. C. A.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e Sociedade**, v. 5, n. 11, p. 121-136, Maio-Agosto, 2011.

BRITO, C. F. et al. Mecanismo de ação das incretinas e o potencial terapêutico de moléculas relacionadas no tratamento do diabetes mellitus tipo 2. **NOVA: Revista Científica**, v. 2, n. 2, p. 1-20, 2014.

CARVALHO, R. G.; MOUAMMAR, C. C. E. Oficinas psicoeducativas sobre alimentação aos pacientes com diabetes *mellitus* no ambulatório de diabetes do hospital estadual de Bauru. In: **Congresso de extensão universitária da UNESP**. Universidade Estadual Paulista (UNESP). p. 1-8, 2015.

CARVALHO, D. et al. Agonistas dos Receptores do GLP-1 no Tratamento da Diabetes Tipo 2. **Revista Portuguesa de Diabetes**, v. 11, n. 4, p. 154-166, 2016.

CARVALHO, F. D. et al. Influência do seguimento farmacoterapêutico sobre o tratamento medicamentoso de diabetes *mellitus* tipo 2 no Brasil: revisão sistemática. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 2, n. 2, p. 5-10, 2011.

CARVALHEIRA, J. B. C.; ZECCHIN, H. G.; SAAD, M. J. A. Vias de sinalização da insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n. 4, p. 419-425, 2002.

CHIQUETTO, A. et al. Acompanhamento nutricional de diabetes *mellitus* 1: estudo de caso. **Saúde**, v. 2, n. 12, 2014.

CONCEIÇÃO, R. A.; SILVA, P. N.; BARBOSA, M. L. C. Fármacos para o Tratamento do Diabetes Tipo II: Uma Visita ao Passado e um Olhar para o Futuro. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 2, 2017.

COLOMBO, K. C. **Adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico entre diabéticos do tipo 2**, 34f. Monografia (Programa de Residência Multiprofissional em Atenção Básica/Saúde da Família) - Universidade do Extremo Sul Catarinense-UNESC, Criciúma, 2014.

CORRÊA, P. C. C. et al. Percepção de portadores atendidos na estratégia saúde da família sobre diabetes *mellitus* tipo 2. **Revista de enfermagem UFPE on line-ISSN: 1981-8963**, v. 11, n. 4, p. 1645-1651, 2017.

COMINATO, L. et al. Efeitos da metformina no tratamento da obesidade e na resistência à insulina em crianças e adolescentes: Uma Revisão Sistemática. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 12, n. 27, p. 49-55, 2015.

COSTA, R. P. **O papel central do glucagon na fisiopatologia da diabetes *mellitus* e as suas potenciais implicações no desenvolvimento de novas terapêuticas**. 37f. Dissertação (Mestrado integrado de medicina) – Universidade do Porto, Porto, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, 2016.

CRUZ, S. C. Tratamento não farmacológico da Diabetes tipo 2. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 21, n. 6, p. 587-95, 2005.

CRUZ, A. D. et al. Hábitos alimentares e sedentarismo em crianças e adolescentes com obesidade na admissão do programa de obesidade do Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza. **RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 11, n. 61, p. 39-46, 2017.

DAVIDSON, J. A.; PARENTE, E. B.; GROSS, J. L. Incretin mimetics and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: innovative treatment therapies for type 2 diabetes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 6, p. 1039-1049, 2008.

D'ALENCAR, E. R. et al. Ações de educação em saúde no controle do sobrepeso/obesidade no ambiente de trabalho. **Northeast Network Nursing Journal**, v. 11, n. 1, 2016.

DIONÍSIO, L. M. C. **Inibidores do co-transportador renal de sódio-glicose 2**. 81f. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2015.

DUALIBI, P.; VALENTE, F.; DIB, S. A. Diabetes mellitus do tipo 2 e do tipo. **Rev Bras Med**, v. 66, n. 12, 2009.

ENES, C. C. et al. Obesidade na adolescência e seus principais fatores determinantes. **Revista Brasileira de epidemiologia**, v. 13, n. 1, p. 163-171, 2010.

ESCOTT, G. M. **Vias de sinalização envolvidas na regulação hormonal do metabolismo de células de Sertoli humanas e de ratos: papel da insulina, do IGF-1 e do FSH**. 74f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas: Fisiologia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Porto Alegre, 2016.

FABRICIO, J. S. I. **Modelagem farmacocinética populacional da glimepirida em ratos saudáveis e diabéticos**. 99f. Tese (Mestre em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Farmácia, Porto Alegre, 2016.

FERREIRA, R. A. B.; BENICIO, M. H. D. A.; Obesidade em mulheres brasileiras: associação com paridade e nível socioeconômico. **Revista Panamericana de Saúde Pública**. 37(4/5):337–42, 2015.

FILIPE, F. I. N. **O racional de terapêutica intensiva na diabetes *mellitus* tipo I**. 65f. Tese (Mestrado Integrado em Medicina) – Universidade de Coimbra. Faculdade de Medicina, Portugal, 2013.

FREITAS, C. O. **Terapia da diabetes *mellitus* felina e remissão do estado diabético**. 35f. Dissertação (Graduação em Medicina Veterinária) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Veterinária, Porto Alegre, 2016.

GARCÍA, T. N.; CABRERA, J. C.; LUCIARDI, H. Hipoglucemiantes orales y seguridad cardiovascular. Relación con la nefropatía diabética. **Revista de la Federación Argentina de Cardiología**, v. 46, n. 1, p. 3-9, 2016.

GÓMEZ, A. J. B. et al. Evaluación de la calidad de tabletas de glibenclamida de patente com tabletas glibenclamida intercambiables de venta em la ciudad de Guanajuato. **Jóvenes en la ciencia**, v. 2, n. 1, p. 66-70, 2017.

GÓMEZ-HUELGAS, R. et al. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. **Nefrología (Madrid)**, v. 34, n. 1, p. 34-45, 2014.

GUARDADO-MENDOZA, R. et al. The role of nateglinide and repaglinide, derivatives of meglitinide, in the treatment of type 2 diabetes *mellitus*. **Archives of medical science: AMS**, v. 9, n. 5, p. 936, 2013.

GUERREIRO, L. H. et al. Amylin induces hypoglycemia in mice. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**. [online]. vol.85, n.1, pp.349-354. E pub Mar 01, 2013. ISSN 0001-3765, 2013.

LACERDA, M. S.; MALHEIROS, G. C.; ABREU, A. O. W. Tecido adiposo, uma nova visão: As adipocinas e seu papel endócrino. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, v. 11, n. 2, p. 25-31, 2016.

LACERDA, M. G. **Efeito dos organoestênicos sobre a atividade transcricional de receptores nucleares, adipogênese e inflamação em células de mamíferos.** 2016. 132 f., il. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade de Brasília, Brasília, 2016.

LIBERATO, S. M. D. et al. Relação entre adesão ao tratamento e qualidade de vida: revisão integrativa da literatura. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 16, n. 1, p. 191-8, 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.

MAGALHÃES, A. R.; FERREIRA, A. V.; MENDES, J. E. Uso da metformina ajustada à função renal—Uma revisão baseada na evidência. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, v. 10, n. 2, p. 182-185, 2015.

MARINHO, R. et al. Influences of diferente protocols of physical training on the phosphorylation ok akt protein in skeketal muscle and insulin sensitivity of obese rats. **Revista da Educação Física/UEM**, v. 26, n. 1, p. 107-117, 2015.

MARINHO, R. et al. Efeitos de diferentes intensidades de exercício físico sobre a sensibilidade à insulina e atividade da proteína quinase B/Akt no músculo esquelético de camundongos obesos. **Einstein**, v. 12, n. 1, p. 82-9, 2014.

MARQUES, C. M. A. **Tratamento da deficiência de somatropina no adulto.** 2016. 65f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Universidade de Coimbra. Faculdade de Medicina, Portugal.

MCLELLAN, K. C. P. et al. Diabetes *mellitus* do tipo 2, síndrome metabólica e modificação no estilo de vida. **Revista de Nutrição**, v. 20, n. 5, p. 515-24, 2007.

MENDES, C. P. et al. **Estudo do efeito e do mecanismo de ação de híbridos sintéticos (glibenclamida/pioglitazona) na homeostasia da glicose.** 129f. Dissertação (Mestre em Bioquímica) – Universidade Federal de Santa Catarina. Centro de Ciências Biológicas, Florianópolis, 2015.

- NETO, E. M. R. et al. Metformina: uma revisão da literatura. **Saúde e Pesquisa**, v. 8, n. 2, p. 355-362, 2015.
- NEVES, M. D. F. et al. Tratamento da Hiperglicemia no Paciente com Diabetes Melito e Doença Renal Crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 31, n. Supl 1, p. 21-27, 2009.
- NOTTO, V. O. et al. Associação entre índice de massa corporal e circunferência da cintura com pressão arterial elevada em caminhoneiros. **REVISTA CEREUS**, v. 9, n. 1, p. 163-177, 2017.
- OLIVEIRA, A. F.; VALENTE, J. G.; LEITE, I. C. Fração da carga global do diabetes *mellitus* atribuível ao excesso de peso e à obesidade no Brasil. **Revista Panamericana de Salud Pública**. 2010;27(5):338–44.
- OLIVEIRA, K. R.; SANTOS, F. S.; COLET, C. F. Adesão ao tratamento medicamentoso pelos portadores de Diabetes *Mellitus* atendidos em uma Unidade Básica de Saúde no município de Ijuí/RS: um estudo exploratório. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 31, n. 3, p. 223-227, 2010.
- OLIVEIRA, G. F. de et al. Prevalência de diabetes melito e tolerância à glicose diminuída nos indígenas da Aldeia Jaguapiru, Brasil. **Revista Panamericana de Salud Pública**.29(5):315–21. 2011.
- 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.
- PEREIRA, A. S. B. F. **Efeitos da metformina na doença periodontal induzida por ligadura em ratos Wistar**. 2016. 84f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva com área de concentração em Odontologia) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Centro de Ciências de Saúde, Natal.

PEREIRA, D. et al. Caracterização e adesão à terapêutica farmacológica em diabéticos do Nordeste de Portugal. In: **4th Annual Meeting: Segurança do Doente, Escola Superior de Tecnologias da Saúde de Coimbra**. Escola Superior de Tecnologias da Saúde de Coimbra, 2017.

PEREIRA, T. A. D. **Concentração de leptina e grelina no sangue e leite materno e sua relação com o estado nutricional da nutriz e do lactente**. 79f. Dissertação (Mestre em Ciência Aplicada a Produtos para Saúde) – Universidade Federal Fluminense. Faculdade de Farmácia, Niterói, 2017.

QUEIROZ, L. F. et al. Relação entre as dobras cutâneas tricipital e subescapular com o nível de atividade física de adolescentes escolares. **RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 11, n. 63, p. 145-152, 2017.

RAMOS, C. M. et al. Estudo de revisão sobre a interferência de hipoglicemiantes orais no exame químico de urina. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, v. 18, n. 2, p. 14-27, 2016.

ROCHA, S. A. M. T.; VIANA, E. S. M.; MOREIRA, A. P. B. Impacto da intervenção nutricional em indivíduos com excesso de peso atendidos na clínica escola de uma instituição de ensino superior. **ANAIS SIMPAC**, v. 6, n. 1, 2016.

ROCHA, V. M. A. **Tratamento não farmacológico dos pacientes diabéticos da ESF São Francisco em Mauriti-CE**. 21f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialista em Saúde da Família) – Universidade Federal do Ceará. Universidade Aberta do SUS, Fortaleza, 2017.

ROCHA, D. K. et al. **Aplicação de protocolos de atendimento odontológico para pacientes portadores de diabetes *mellitus* e hipertensão arterial sistêmica: revisão da literatura**. 64f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências de Saúde, Florianópolis, 2014.

RODRIGUEZ, J. H.; PUIG, M. E. L.; ELIAS-CALLES, L. C. Medicamentos que favorecen la pérdida de peso y el control metabólico en las personas obesas con diabetes *mellitus* tipo 2. **Revista Cubana Endocrinol**, Ciudad de la Habana, v. 24, n. 3, p. 323-331, dic, 2013.

ROSSI, V. E. C.; SILVA, A. L.; FONSECA, Gabrielli Stéfany Silva. Adesão ao tratamento medicamentoso entre pessoas com diabetes mellitus. **Revista Ciência et Praxis**, v. 8, n. 16, p. 21-26, 2017.

SANSONE, S.; DEL PILAR, M. Actualización en medicamentos antidiabéticos y riesgo cardiovascular. **Revista Uruguaya de Cardiología**, v. 31, n. 3, p. 522-546, 2016.

SANTOS, J. **Simulações da agregação da amilina e causas da diabetes tipo II**. 44f. Trabalho de Conclusão de Curso (Tecnólogo em Processo Químico) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Diretoria de graduação e educação profissional, Toledo, 2013.

SANTOS, S. K. L. S. et al. Ingestão de carboidrato e metformina associados ao exercício. **ACTA Brasileira do Movimento Humano**, v. 4, n. 2, p. 29-53, 2014.

SANTOS, I. J. L. et al. Avaliação da Prevalência de Obesidade e Sobrepeso entre Estudantes de Medicina da Universidade Severino Sombra, Vassouras-RJ. **Revista Fluminense de Extensão Universitária**, v. 6, n. 1/2, p. 13-20, 2016.

SANTOS, A. M.; CARNEIRO, L. S. Estudo das interações medicamentosas em idosos portadores de diabetes tipo II. **Funvicpinda**, 2017.

SEIFARTH, C.; SCHEHLER, B.; SCHNEIDER, H. J. Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity. **Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association**, v. 121, n. 1, p. 27-31, 2013.

SEINO S, TAKAHASHI H, TAKAHASHI T, et al. Treating diabetes today: a matter of selectivity of sulphonylureas. **Diabetes, Obesity and Metabolism** 14 (Suppl. 1): 9–13, 2012.

SILVA, M. E. R. Tratamento do diabetes mellitus não dependente de insulina. Orientações atuais. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 67, p. 4, 1996.

SILVA, A. K. S. **Avaliação do tratamento com diferentes glitazonas sobre o endotélio de camudongos C57BL/6/J submetidos à dieta aterogênica**. 77f. Dissertação (Mestre em Ciências Biológicas) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências Biológicas, Recife, 2010.

SOUZA, A. S. **Identificação dos fatores que interferem no tratamento medicamentoso de pessoas com diabetes *mellitus* tipo 2 acompanhados numa unidade básica de saúde (UBS)**. 60f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade Maria Milza, Governador Mangabeira, 2016.

SOUZA, N. B. **Efeito das incretinas no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2**. 67f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2013.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**. v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.

SUPLICY, H. L.; FIORIN, D. Diabetes mellitus tipo 2. **RBM Revista Brasileira de Medicina**, v. 69, n. 12, 2012.

TALAULICAR, M. Sobre a incretina e a sua aplicação no tratamento da diabetes mellitus tipo 2. **Revista Da Sociedade Portuguesa De Medicina Interna**, v. 15, n. 31, p. 207-213, 2008.

TRES, G. S. **Efeito da diacereína nos parâmetros inflamatórios e controle metabólico em pacientes diabéticos tipo 2 em uso de anti-hiperglicemiantes**. 61f. Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências de Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, 2015.

VALLE, I. F. A. **Análise do efeito dos flavonoides na resposta glicêmica e insulinêmica: uma revisão de literatura.** 37f. Trabalho de Conclusão de Curso (Título de Nutricionista) – Universidade de Brasília. Faculdade de Ciências de Saúde, Brasília, 2016.

ZÁRATE, A.; ISLAS, S.; SAUCEDO, R. Eficacia y efectos adversos de los antidiabéticos orales. **Gaceta Médica de México**, v. 150, n. 1, p. 5-7, 2014.

ZUBIRÁN, S. Comparación de la eficacia de los idPP-4 actualmente disponibles y ventajas antihyperglucemiantes de linagliptina en pacientes con diabetes *mellitus* 2. **Gaceta Médica de México**, v. 31, n. 4, p. 441, 2015.