



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA
CURSO DE FARMÁCIA



JÉSSICA EMILIANA SANTOS SILVA

**MEDICAMENTOS ANTIDIABÉTICOS ORAIS INSERIDOS NA RELAÇÃO
NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS (RENAME): UMA REVISÃO
NARRATIVA**

Ouro Preto
2021

JÉSSICA EMILIANA SANTOS SILVA

**Medicamentos antidiabéticos orais inseridos na Relação Nacional de
Medicamentos Essenciais (RENAME): Uma Revisão Narrativa**

Monografia apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Bacharel ao curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto.

Orientadora: Prof. Dra Neila Márcia Silva Barcellos

Coorientadora: Doutoranda Bruna de Carvalho Mapa

Ouro Preto

2021

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

S586m Silva, Jessica Emiliana Santos .
Medicamentos antidiabéticos orais inseridos na Relação Nacional de
Medicamentos Essenciais (RENAME) [manuscrito]: uma revisão narrativa.
/ Jessica Emiliana Santos Silva. - 2021.
74 f.: il.: color., tab..

Orientadora: Profa. Dra. Neila Marcia Silva Barcellos .
Coorientadora: Ma. Bruna de Carvalho Mapa.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola
de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Diabetes tipo II. 2. Diabetes- Tratamento. 3. Medicamentos. I.
Barcellos , Neila Marcia Silva . II. Mapa, Bruna de Carvalho. III.
Universidade Federal de Ouro Preto. IV. Título.

CDU 616.379-008.64

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



FOLHA DE APROVAÇÃO

Jessica Emiliana Santos Silva

MEDICAMENTOS ANTIDIABÉTICOS ORAIS INSERIDOS NA RELAÇÃO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS (RENAME): UMA REVISÃO NARRATIVA

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutico Generalista

Aprovada em 30 de Abril de 2021

Membros da banca

Profa. Dra. Neila Márcia Silva Barcellos - Orientadora - Escola de Farmácia - Universidade Federal de Ouro Preto
Mestre Bruna de Carvalho Mapa - Co-orientadora - Escola de Farmácia - Universidade Federal de Ouro Preto
Profa. Dra. Lucimar Pilot da Silva Brum - Universidade Luterana do Brasil - Unidade Canoas/RS
Profa. Dra. Danielle Cristiane Correa de Paula - Faculdade Santa Rita - FaSaR

Profa. Dra. Neila Márcia Silva Barcellos, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 03/05/2021



Documento assinado eletronicamente por **Neila Marcia Silva Barcellos**, VICE-DIRETOR DA ESCOLA DE FARMACIA, em 07/05/2021, às 19:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0168951** e o código CRC **A6D54C23**.

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho à minha maior fonte de inspiração em relação aos cuidados com a diabetes: Minha mãe!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pelo dom da vida e pela oportunidade que Ele me concedeu de poder estudar e chegar até aqui.

Agradeço aos meus pais Emília e Elizeu, principalmente à minha mãe, por ser minha força propulsora, por nunca ter deixado de acreditar em mim, por me incentivar e me apoiar ao longo de toda essa trajetória.

Agradeço ao meu irmão Lucas, que mesmo distante, sempre me apoiou e se alegrou com cada conquista de minha vida.

Agradeço ao meu amor, Hélio, por toda paciência, força e apoio ao longo dessa jornada. Tenho muita sorte de ter uma pessoa como você, que sempre esteve ao meu lado desde o início da graduação e se mantém firme da mesma forma até hoje. Sem você tudo seria mais difícil.

Agradeço à toda minha família, principalmente à Titia por cada oração, por todo amor e carinho demonstrado.

Agradeço à minha eterna casa em Ouro Preto, República Atena (Ex Alunas e moradoras), por todas as conversas, risadas, rocks e companheirismo. Vocês ajudaram sem dúvidas na construção da pessoa que sou.

Agradeço aos meus amigos de curso: Thaís, Paula, Pablo e Marcelo por cada sorriso tirado do meu rosto na EFAR, por cada dia de estudo e sofrimento juntos.

Agradeço ainda, à Neila e Bruna, pessoas as quais eu tive o prazer de conhecer e a honra em tê-las ao meu lado, orientando, conversando, rindo e dividindo a vida, ao longo de todo esse trabalho. Agradeço por todo carinho e sensibilidade que sempre tiveram comigo.

Sem todas essas pessoas, o caminho com toda certeza seria muito mais difícil.

Muito obrigada!

RESUMO

A Diabetes Mellitus tipo II (DM II) é uma doença crônica não transmissível (DCNT) com alta prevalência mundial. Para tratamento da DM II e prevenção de suas complicações crônicas é essencial o uso da terapia medicamentosa voltada a essa doença, cujos Antidiabéticos Orais (ADOs) merecem destaque. Parte significativa dos portadores de DM II no Brasil, utilizam o Sistema Único de Saúde (SUS) como fonte de obtenção desses medicamentos, cuja oferta tem como base a Relação de Medicamentos Essenciais (RENAME), a qual inclui apenas 3 ADOs. Este trabalho realizou uma busca na literatura científica relacionando a DM II aos ADOs inseridos na RENAME, por meio da eficácia e segurança bem como do papel do farmacêutico neste contexto, utilizando os bancos de dados científicos. A breve revisão narrativa mostrou que os ADOs metformina, glibenclamida e gliclazida são eficazes no controle e redução da glicemia. Em relação à segurança, a metformina pode ser utilizada por indivíduos obesos e idosos, entretanto, é contraindicada para indivíduos com insuficiência renal, bem como em indivíduos magros, por induzir a perda de peso. A gliclazida pode ser utilizada por indivíduos idosos por se mostrar menos propícia a desencadear eventos hipoglicêmicos, bem como por pacientes com problemas cardiovasculares e em pacientes com insuficiência renal, desde que sejam monitorados. Já a glibenclamida deve ser evitada em idosos, na insuficiência renal moderada a grave e em obesos. Apesar da comprovação da eficácia e segurança desses 3 ADOs, uma vez que estão inseridos na RENAME, os mesmos não são indicados para todos os tipos de pacientes. Corroborando com o questionamento que estimulou o desenvolvimento desse trabalho, se somente três medicamentos seriam suficientes para atender e tratar a diversidade de pacientes com DM II, a incorporação da Dapagliflozina ao SUS no ano de 2020 veio complementar as opções terapêuticas para o DM II para os pacientes que não respondem suficientemente bem aos demais ADOs inseridos na RENAME. Entretanto, a dapagliflozina ainda não foi efetivamente inserida na RENAME, cabendo aos gestores de saúde a compra desse ADO e disponibilização aos municípios. Além disso, foi ressaltada a importância do profissional farmacêutico no cuidado e promoção da saúde do paciente DM II.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes Mellitus tipo II, antidiabéticos orais, metformina, gliclazida, glibenclamida, eficácia e segurança.

ABSTRACT

Type II Diabetes Mellitus (DM II) is a chronic non-communicable disease (NCD) with a high prevalence worldwide. For the treatment of DM II and prevention of its chronic complications, it is essential to use drug therapy aimed at this disease, whose Oral Antidiabetics (ADOs) deserve to be highlighted. A significant part of DM II patients in Brazil use the Unified Health System (SUS) as a source of obtaining these drugs, whose offer is based on the List of Essential Medicines (RENAME), which includes only 3 ADOs. This work carried out a search in the scientific literature relating DM II to the ADOs inserted in RENAME, through the efficacy and safety as well as the role of the pharmacist in this context, using the scientific databases. The brief narrative review showed that the ADOs metformin, glibenclamide and gliclazide are effective in controlling and reducing blood glucose. Regarding safety, metformin can be used by obese and elderly individuals, however, it is contraindicated for individuals with renal failure, as well as in thin individuals, as it induces weight loss. Gliclazide can be used by elderly individuals because it is less likely to trigger hypoglycemic events, as well as by patients with cardiovascular problems and in patients with renal failure, as long as they are monitored. Glibenclamide should be avoided in the elderly, in moderate to severe renal failure and in obese people. Despite the proof of the efficacy and safety of these 3 ADOs, once they are inserted in RENAME, they are not indicated for all types of patients. Corroborating the question that stimulated the development of this work, if only three drugs would be sufficient to attend and treat the diversity of patients with DM II, the incorporation of Dapagliflozin to SUS in 2020 complemented the therapeutic options for DM II for the patients who do not respond well enough to the other ADOs inserted in RENAME. However, dapagliflozin has not yet been effectively inserted into RENAME, and health managers are responsible for purchasing this ADO and making it available to municipalities. In addition, the importance of the pharmaceutical professional in the care and promotion of the health of the patient DM II was emphasized.

KEYWORDS: Diabetes Mellitus type II, oral antidiabetics, metformin, gliclazide, glibenclamide, efficacy and safety.

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

Figura 1: Algoritmo terapêutico para o tratamento da DM II de acordo com a progressão da doença.....26

Figura 2: Esquema de tratamento da DM II por uma equipe interdisciplinar.....55

Quadro 1: Fatores envolvidos na escolha dos ADOs.....25

Quadro 2: ADOs inseridos na RENAME.....60

LISTA DE ABREVIATURAS

ADOs: Antiabéticos Orais

AMPK: Proteína Quinase Ativada por Monofosfato de Adenosina

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

COMARE: Comissão Técnica e Multidisciplinar de Atualização da RENAME

DCNT: Doença Crônica Não Transmissível

DCV: Doença Cardiovascular

DDP4: Dipeptidil peptidase-4

DM: Diabetes Mellitus

DM I: Diabetes Mellitus Tipo 1

DM II: Diabetes Mellitus Tipo 2

DMG: Diabetes Mellitus Gestacional

DPP: Diabetes Prevention Program

DPS: Finnish Diabetes Prevention Study

FAO: Food and Agriculture

GLP: Glucagon-like peptide

GLP-1: Glucagon-like peptide 1

GLUT: Transportador de Glicose

HbA1c: Hemoglobina Glicosilada

HDL: High Density Lipoprotein

IMC: Índice de Massa Corporal

LDL: Low Density Lipoprotein

MS: Ministério da Saúde

OMS: Organização Mundial da Saúde

PA: Pressão Arterial

PNAF: Política Nacional de Assistência Farmacêutica

PNM: Política Nacional de Medicamentos

PPAR γ : Receptor Gama Ativado por Proliferador Peroxômico

REMUME: Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

RESME: Relação Estadual de Medicamentos Essenciais

SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes

SHR: Spontaneously hypertensive rats

SUS: Sistema Único de Saúde

UBS: Unidade Básica de Saúde

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

VLDL: Very Low Density Lipoprotein

SUMÁRIO

1) INTRODUÇÃO	12
2) OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo geral:	14
2.2 Objetivos específicos:	14
3) MÉTODO	15
3.1. Revisão narrativa da literatura	15
4) REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA	16
4.1.) Aspectos gerais da DMII	16
4.1.1) Diabetes Mellitus.....	16
4.1.2) Características fisiopatológicas gerais e principais complicações ocorridas com pacientes DM II.....	17
4.1.3 Tratamento não farmacológico para Diabetes Mellitus.	19
4.1.4) Classes Farmacológicas de antidiabéticos orais aplicáveis ao tratamento da DM II	21
A) Sulfonilureias	21
B) Metiglinidas:	21
C) Biguanidas:	22
D) Inibidores da α glicosidase:	22
E) Glitazonas	23
F) Gliptinas.....	23
G) Inibidores do Cotransportador de Sódio e Glicose (SGLT-2).....	24
4.1.5) Escolha do ADO	25
4.1.6) Antidiabéticos Orais disponibilizados pelo SUS.....	26
A) Sistema Único de Saúde SUS:.....	26
B) RENAME e os ADOs.....	27
4.2) Eficácia e segurança terapêutica dos Medicamentos Antidiabéticos Orais metformina, gliclazida e glibenclamida.....	29
A) Metformina	29
A1) Breve histórico.....	29
A2) Farmacocinética e mecanismo básico de ação	29
A3) Eficácia terapêutica	30
A4) Segurança terapêutica	34
A.4.1) Segurança Terapêutica em Idosos.....	34
A.4.2) Segurança Terapêutica Cardiovascular	36

A.4.3) Segurança Terapêutica na Insuficiência renal.....	39
B) Gliclazida	40
B.1) Breve histórico	40
B.2) Farmacocinética e mecanismo básico de ação	41
B.3) Eficácia Terapêutica	42
B.4) Segurança Terapêutica	44
B.4.1) Segurança Terapêutica em Idosos.....	44
B.4.2) Segurança Terapêutica Cardiovascular	46
B.4.3) Segurança Terapêutica na Insuficiência Renal	47
C) Glibenclamida.....	49
C1) Breve histórico.....	49
C.2) Farmacocinética e mecanismo básico de ação.....	50
C.3) Eficácia terapêutica	50
C.4) Segurança Terapêutica	52
C.4.1) Segurança Terapêutica em Idosos.....	52
C.4.2) Segurança Terapêutica Cardiovascular	53
C.4.3) Segurança Terapêutica na Insuficiência Renal	54
4.3) Papel do Farmacêutico no Atendimento a Pacientes DM II.....	55
5. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO.....	60
6) REFERÊNCIAS	64

1) INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica decorrente da não produção, produção insuficiente de insulina ou resistência à ação deste hormônio. Sendo assim, um paciente portador da DM, por não absorver a glicose adequadamente, tem um quadro de hiperglicemia. Com a evolução da doença essa hiperglicemia ocasiona diferentes danos ao organismo, o que caracteriza uma fisiopatologia diversa dessa doença (GRUNDY, 2016; BARRETO, 2004).

A prevalência da DM em 2019 atingiu cerca de 7,6 % da população brasileira, e levou a óbito 135.200 pessoas devido a complicações relacionadas a DM (IDF, 2019). Nesse sentido, a DM é responsável pelo desenvolvimento de várias outras doenças associadas, como as cardiovasculares, insuficiência renal crônica e outras complicações que culminam em limitações na qualidade de vida dos pacientes como amputações de membros inferiores (BRASIL, 2018).

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), classifica a DM como: Diabetes Mellitus tipo I (DM I), DM II, Diabetes Mellitus gestacional (DMG) e outros tipos de DM menos comuns. A DM I corresponde de 5 a 10% dos casos da doença; já a DM II corresponde aproximadamente a 90 a 95% dos casos de DM. Já a DMG pode durar somente durante o período da gestação, ou persistir após o parto, representando um possível fator de risco para o desenvolvimento futuro da DMII (SBD, 2018).

Ocupando o primeiro lugar com o maior índice de prevalência entre os quatro tipos de DM (BRASIL, 2020), a DM II dispõe atualmente de diferentes terapêuticas medicamentosas sendo que os grupos farmacológicos dos antidiabéticos orais (ADOs) utilizados na prática clínica compreendem: Sulfonilureias, Metiglinidas, Biguanidas, Inibidores da α -glicosidade, Glitazonas, Gliptinas, Inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) e Miméticos e análogos do GLP-1 (BRUNTON *et al.*, 2012; RANG; DALE e RITTER, 2012; KATZUNG; MASTERS e TREVOR, 2017; SBD, 2018).

A Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) é uma lista produzida pelo SUS, onde estão inclusos os medicamentos considerados básicos e essências para atender a maioria dos problemas de saúde da população brasileira. A última versão da RENAME, publicada em Dezembro de 2019 e

atualizada Março de 2020, conta com três medicamentos ADOs para disponibilização aos pacientes com DM II; glibenclamida (5 mg), metformina (500 mg e 850 mg) e gliclazida (30 mg, 60 mg e 80 mg) (BRASIL, 2020).

Parte significativa de pacientes portadores de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil, tem como fonte primária para a obtenção de medicamentos o SUS (MATTA *et al.*, 2018). Em meio a todas as DCNT, a alta prevalência da DM II e suas drásticas consequências, indicam que é de extrema importância o acompanhamento e tratamento da doença (BRASIL, 2018), tornando-se justificável o questionamento se somente três medicamentos seriam suficientes para atender e tratar a diversidade de pacientes com DM II.

Esta monografia tem por objetivo realizar uma breve revisão sobre aspectos farmacológicos dos ADOs inseridos na RENAME: glibenclamida, gliclazida e metformina, bem como das características fisiopatológicas gerais e principais complicações desenvolvidas nos pacientes com DM II, incluindo o papel do profissional farmacêutico neste contexto.

2) OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral:

Realizar uma reflexão sobre os medicamentos ADOs disponibilizados pelo SUS a pacientes DM II e o papel do farmacêutico na promoção da saúde destes indivíduos.

2.2 Objetivos específicos:

- Realizar uma breve revisão da literatura sobre alguns aspectos gerais da DM II, incluindo tratamento, características fisiopatológicas e principais complicações ocorridas aos pacientes com DM II.
- Revisar a literatura científica sobre os aspectos farmacológicos de eficácia e segurança terapêutica dos medicamentos ADOs metformina, gliclazida e glibenclamida; bem como o papel do profissional farmacêutico na promoção da saúde de pacientes DM II.

3) MÉTODO

3.1. Revisão narrativa da literatura

Foi realizada uma busca na literatura científica por informações relacionadas ao Diabetes Mellitus II, seu tratamento farmacológico, e o papel do farmacêutico neste contexto. Para tal, foram utilizados os bancos de dados PubMed, SciELO, Medline, Scopus, Science Direct, Web of Science e Periódicos Capes, Cochrane, para busca de artigos, teses e dissertações. Os seguintes descritores foram utilizados: Diabetes Mellitus tipo II, tratamento farmacológico do DM II, RENAME, SUS papel do farmacêutico na DM II, farmacêutico e aconselhamento farmacoterapêutico, equipe multidisciplinar na DM II; também os termos eficácia e segurança terapêutica cruzados com os termos metformina, glibenclamida e gliclazida. Adicionalmente, foram utilizados materiais de fontes terciárias, disponíveis nas bibliotecas da UFOP incluindo a virtual.

4) REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

4.1.) Aspectos gerais da DMII

4.1.1) Diabetes Mellitus

A DM é caracterizada por uma Síndrome metabólica que tem por definição um conjunto de irregularidades no metabolismo, dentre elas: diminuição do colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade (HDL-c), triglicérides séricos elevados, desequilíbrio entre fatores pró-coagulantes e pró-fibrinolíticos, pressão arterial (PA) elevada, resistência à insulina, níveis de glicose elevados, além do aumento da massa de gordura abdominal (GRUNDY, 2016; BARRETO, 2004).

Dentre as principais causas responsáveis pelo desenvolvimento da Síndrome Metabólica, destacam-se a obesidade e a resistência à insulina. De acordo com a pesquisa, realizada pelo Ministério da Saúde (MS) em 2019, 60,3 % dos brasileiros acima de 18 anos encontravam-se acima do peso. Segundo a pesquisa, é preocupante o índice de obesidade central, onde as mulheres representam uma prevalência de obesidade abdominal superior à dos homens, com cintura acima de 88 cm, medida alarmante em relação aos parâmetros preconizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Desse modo, é de extrema importância o controle dessa aferição, visto que essa medida está intimamente relacionada ao desenvolvimento de várias doenças crônicas, inclusive a DM (BRASIL, 2019).

Dentre os quatro principais tipos de DM, a DM I (insulinodependente ou de início juvenil), trata-se de uma doença autoimune que leva a um ataque equivocado às células β pancreáticas responsáveis pela produção de insulina, assim, essas células são impedidas de desempenhar a sua função corretamente, impedindo ou diminuindo a produção de insulina, ocasionando o acúmulo de glicose no sangue. A DM I costuma ser diagnosticada durante a infância, entretanto pode ser diagnosticada na adolescência. Indivíduos com DM I dependem de injeções diárias de insulina, a fim de manter o controle da glicemia (SBD, 2020).

A DM II pode ter origem genética, contudo, normalmente está relacionada ao estilo de vida do indivíduo, por este motivo, a incidência vem aumentando consideravelmente nos últimos anos, devido principalmente ao sedentarismo e alimentação inadequada. A fase inicial da DM II normalmente é assintomática, o que aumenta ainda mais o risco da doença, tendo em vista que o tratamento é retardado, fazendo com que a doença se desenvolva de maneira desordenada. No início da doença o pâncreas produz insulina com maior intensidade, tentando compensar a falta desse hormônio nos demais órgãos e tecidos, mas com o passar do tempo, o pâncreas sofre um processo de estafa, o qual leva à problemas na secreção de insulina, gerando níveis elevados de glicose no organismo e a resistência insulínica (GIRACH e VIGNATI, 2006; DAS e ELBEIN, 2006; DORIA; PATTI e KAHN, 2008; VON HERRATH; SANDA e HEROLD, 2007; SBD, 2018).

Já a DMG pode ocorrer devido à produção na placenta de hormônios hiperglicemiantes, além de gerar enzimas placentárias que são capazes de degradar insulina, com isso, o organismo como forma compensatória a essa degradação, passa a produzir maior quantidade de insulina, levando ao aumento na resistência à insulina, a qual acomete as funções normais das células β pancreáticas. A DMG pode manter-se somente durante o período da atual gestação, ou persistir após o parto, representando um possível fator de risco para o desenvolvimento futuro da DM II (GIRACH e VIGNATI, 2006; DAS e ELBEIN, 2006; DORIA *et al.*, 2008; VON HERRATH *et al.*, 2007; SBD, 2018).

4.1.2) Características fisiopatológicas gerais e principais complicações ocorridas com pacientes DM II

De uma forma geral, alguns fatores de risco se tornam determinantes para o aparecimento e desenvolvimento da DM II; dentre esses podem ser citados: o aumento da pressão arterial, níveis elevados de colesterol e triglicérides, obesidade, sobretudo se a gordura estiver concentrada no abdômen, histórico familiar, pré-diabetes, tabagismo, sedentarismo e o próprio envelhecimento (SBD, 2018).

Tradicionalmente, o histórico de um paciente DM II é marcado pelo aparecimento de complicações crônicas, as quais geralmente são classificadas como: microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e macrovasculares (doença arterial coronariana, doença cerebrovascular e vascular periférica). Tais complicações são responsáveis pela morbimortalidade de grande parte dos indivíduos portadores de DM II, com altas taxas de mortalidade cardiovascular e renal, cegueira, amputação de membros e perda de função e qualidade de vida, quando comparado a indivíduos que não possuem DM II (BRASIL, 2006). Neste sentido, o controle intensivo da doença por meio do tratamento farmacológico e não farmacológico, são essenciais para reduzir em pelo menos a metade de tais complicações (SBD, 2018).

A doença cardiovascular é a complicação de maior morbimortalidade. De acordo com o ensaio clínico United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (1998), aproximadamente 70% dos desfechos de relevância clínica são cardiovasculares. As três grandes manifestações cardiovasculares são: doença coronariana, doença cerebrovascular e doença vascular periférica. Especificamente em pacientes DM II, o tratamento e a prevenção estão baseados, além do controle da glicemia, no controle da pressão arterial, dieta e exercícios físicos adequados, controle de dislipidemias, uso de agentes antiplaquetários e abandono do tabagismo (BRASIL, 2006).

Nas complicações microvasculares, o controle da glicemia assume maior importância, visto que, na maioria dos casos, as doenças são inicialmente assintomáticas. Um exemplo, é retinopatia diabética, assintomática em sua fase inicial, mas que evolui ao longo do tempo e acomete a maioria dos portadores de DM II após 20 anos de evolução da doença. No Brasil, é a principal forma de cegueira irreversível. Além disso, a retinopatia pode marcar precocemente o início de outras complicações microvasculares e de aumentar o risco de comprometimento renal. Como forma de prevenção e progressão da retinopatia diabética, é necessário que o paciente com DM II realize, a cada 1-2 anos, o exame de mapeamento da retina, além de controlar a pressão arterial e o nível glicêmico (BRASIL, 2006).

Outra complicação microvascular de relevância é a nefropatia diabética. Aproximadamente nos primeiros 5-10 anos da evolução da nefropatia diabética, surge a síndrome nefrótica, a qual atua diminuindo gradativamente a função renal com posterior evolução para insuficiência renal, condição pela qual indivíduos ingressam em programas de hemodiálise, onde a mortalidade é maior em pacientes DM II quando comparados a pacientes não diabéticos. Assim, como em outras complicações o controle glicêmico e da pressão arterial são essenciais para a prevenção e progressão da nefropatia (GRILLO e GORINI, 2007; BRASIL, 2006).

A insuficiência hepática também pode surgir como uma complicação da DM II, devido à insulinoresistência e hiperinsulinemia que desenvolvem mecanismos induzindo à inflamação e fibrose hepática (GIESTAS; GIESTAS e AGOSTINHO, 2015).

A complicação crônica mais comum da DM II é a neuropatia, caracterizada por um conjunto de síndromes clínicas que afetam o sistema nervoso periférico sensitivo, motor e autonômico, apresentadas de forma silenciosa ou com sintomas dramáticos. Dentre as manifestações dramáticas, são relatados sensação de queimação, choques, agulhadas, formigamentos, dor a estímulos não-dolorosos, câimbras, fraqueza ou alteração de percepção da temperatura. É necessário que o indivíduo com DM II seja avaliado anualmente para possível presença de neuropatia, visto que podem levar a amputações, as quais tem a prevalência elevada no primeiro período de 0-5 anos da doença e se instalam em aproximadamente 40 % dos casos de indivíduos com mais de 15 anos com DM II. Como forma de prevenção e progressão da neuropatia, é indicado o controle rigoroso da glicemia e o uso de ADOs adequados para essa condição (SBD, 2018; BRASIL, 2006).

4.1.3 Tratamento não farmacológico para Diabetes Mellitus.

Mudanças no estilo de vida do portador da DM, como o controle alimentar e atividade física regular são consideradas medidas para o tratamento não farmacológico. A Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Food and Agriculture Organization (FAO) orientam em suas publicações sobre atividade física e dieta

saudável, as quais executadas corretamente, são capazes de reduzir significativamente o risco de DM II e melhorar a sensibilidade à insulina (WHO, 2003).

Dois importantes estudos sobre a doença, *Diabetes Prevention Program* (DPP) desenvolvido nos EUA e o *Finnish Diabetes Prevention Study* (DPS) desenvolvido na Finlândia, comprovaram que a DM II pode ser prevenida com mudanças no estilo de vida. Tais estudos relataram que uma redução de peso corporal de aproximadamente 7% do peso inicial do paciente, ao longo de alguns meses, ocasionada simplesmente por dieta equilibrada associada à atividade física do tipo aeróbica moderada, resultou em importante redução da glicemia (UUSITUPA, 2009; KNOWLER, 2002).

Dentre as orientações apresentadas pela OMS (2018) para a prevenção de DM II, recomenda-se a redução da ingestão de ácidos graxos saturados, para menos de 10% do consumo total de energia (destaca-se uma ingestão ainda menor, igual ou inferior a 7%, para grupos de risco elevado); além de sugerir a ingestão adequada de fibra alimentar (em torno de 20 g diárias) por meio de alimentos ricos em cereais integrais, vegetais, legumes e frutas. Recomenda-se ainda a redução na ingestão de açúcares livres, com o consumo menor que 10% do consumo total de energia.

As recomendações em relação à atividade física variam de acordo com a faixa etária de cada paciente. Crianças e jovens com idades entre 5-17 anos devem fazer pelo menos 60 minutos diários de atividade física moderada, podendo ser de intensidade vigorosa. Adultos devem fazer, pelo menos, 150 minutos de atividade física do tipo aeróbica com intensidade moderada, podendo estes serem distribuídos ao longo da semana. Já para os indivíduos com idade maior que 65 anos, a mesma quantidade de atividade física é recomendada, incluindo atividades que visam também o fortalecimento muscular (WHO, 2003; WHO, 2015; WHO, 2010).

4.1.4) Classes Farmacológicas de antidiabéticos orais aplicáveis ao tratamento da DM II

Os ADOs são medicamentos utilizados no tratamento da DM II, que visam reduzir a glicemia, e mantê-la dentro dos níveis considerados normais. A prescrição desses medicamentos deve ser feita de acordo com as características clínicas de cada paciente somadas a viabilidade de acesso aos mesmos. Há uma diversidade de classes farmacológicas dos ADOs, com diferentes mecanismos de ação para o controle da hiperglicemia e de possível aplicação na terapêutica da DM II (GERSTEIN *et al.*, 2008; LERARIO *et al.*, 2010). Essas classes são brevemente apresentadas a seguir.

A) Sulfonilureias

As sulfonilureias possuem alta afinidade com receptores presentes nos canais de K_{ATP} , dessa forma conseguem estimular a liberação de insulina através de sua ligação ao canal de K_{ATP} na célula β pancreática, bloqueando o canal e inibindo assim sua atividade. A inibição dos canais de K_{ATP} causa despolarização da membrana celular, entrada de Ca^{2+} levando à secreção de insulina (BRUNTON *et al.*, 2012; RANG *et al.*, 2012; KATZUNG *et al.*, 2017; SBD, 2018).

Os medicamentos dessa classe são arilsulfonilureias substituídas; atualmente são registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) os seguintes medicamentos desta classe: Clorpropamida, Glimepirida, Glibenclamida, Glipizida e Gliclazida. Estes ADOs são prescritos para pacientes portadores de DM II cuja a doença ainda está em seu início, posto que, de acordo com o mecanismo de ação desse grupo é necessário encontrar uma quantidade suficiente de células β pancreáticas funcionantes para aumentar a secreção de insulina (ANVISA, 2020; BRUNTON *et al.*, 2012; RANG *et al.*, 2012; KATZUNG *et al.*, 2017; SBD, 2018).

B) Metiglinidas:

No grupo farmacológico das Metiglinidas a Repaglinida e Nateglinida, são comercializadas no Brasil. Possuem o mesmo mecanismo de ação das

Sulfonilureias, entretanto, a meia vida desse grupo é mais curta, de aproximadamente 1 hora, além de terem um início de ação mais rápido. Tais particularidades, fazem com que esses medicamentos sejam administrados em casos nos quais são necessárias múltiplas doses ao longo do dia, e por esses medicamentos terem uma ação rápida, possibilitam um controle efetivo da hiperglicemia pós-prandial (ANVISA, 2020; BRUNTON *et al.*, 2012; SBD, 2018).

C) Biguanidas:

Na atualidade, a Metformina é o único medicamento do grupo das Biguanidas registrado pela ANVISA. De acordo com o mecanismo de ação da Metformina, ela é capaz de aumentar a atividade da proteína quinase dependente de AMP Proteína Quinase Ativada por Monofosfato de Adenosina (AMPK). A AMPK por sua vez quando ativada estimula a oxidação de ácidos graxos, a captação de glicose e o metabolismo não oxidativo, reduzindo tanto a lipogênese quanto a gliconeogênese. Com esses processos, se tem um aumento do armazenamento de glicogênio no músculo esquelético, baixa taxa de produção hepática de glicose, aumento da sensibilidade à insulina e conseqüentemente, níveis mais baixos de glicemia (ANVISA, 2020; BRUNTON *et al.*, 2012; ZHOU *et al.*, 2001; SBD, 2018).

D) Inibidores da α glicosidase:

Os medicamentos representantes desse grupo são a Acarbose, Miglitol e a Voglibose e dentre eles, somente Acarbose está disponível para comercialização no Brasil. O mecanismo de ação desse grupo farmacológico se dá pela inibição competitiva e reversível da α amilase pancreática e das enzimas hidrolisantes da α -glicosidase ligada à membrana intestinal. A inibição dessas enzimas diminui absorção dos carboidratos no trato gastrointestinal levando, conseqüentemente, a uma menor absorção intestinal de glicose, resultando assim em uma redução da hiperglicemia pós-prandial; além de aumentar a liberação do hormônio regulador da glicose (GLP-1) na circulação sanguínea, o que auxilia os efeitos hipoglicemiantes insulina (BRUNTON *et al.*, 2012; RANG *et al.*, 2012; KATZUNG *et al.*, 2017; SBD, 2018).

E) Glitazonas

As glitazonas são considerados medicamentos sensibilizadores de insulina. Os medicamentos representantes desse grupo são Rosiglitazona, o qual teve seu registro cancelado pela ANVISA em 2010 devido ao risco cardiovascular provocado pelo medicamento, especialmente devido à alta probabilidade de ocorrência de doenças isquêmicas, como infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, parada cardíaca, derrames, isquemia do miocárdio e outros distúrbios cardíacos (ANVISA, 2010). E a Pioglitazona, único medicamento dessa classe comercializado no Brasil (ANVISA, 2020). Seu mecanismo de ação se justifica por ser este medicamento um agonista exógeno dos receptores gama ativado por proliferador peroxissômico (PPAR γ). Tais receptores PPAR γ são expressos em vários tecidos como músculos, tecido adiposo, células β das ilhotas, macrófagos e no fígado. A ação do agonista a esses receptores, promove uma modulação na expressão de genes que estão envolvidos no metabolismo de lipídeos e da glicose. Essa modulação é capaz de promover efeitos como aumento da expressão do transportador de glicose (GLUT1 e GLUT4), diminuição dos níveis de ácidos graxos livres, diminuição do débito hepático de glicose, aumento da adiponectina, liberação diminuída de resistina dos adipócitos e diferenciação aumentada dos pré-adipócitos em adipócitos. O resultado final é uma melhora na secreção de insulina, bem como na captação de glicose (ANVISA, 2020; BRUNTON *et al.*, 2012; RANG *et al.*, 2012; KATZUNG *et al.*, 2017; SBD, 2018).

F) Gliptinas

Os medicamentos desse grupo (Sitagliptina, Vildagliptina, Saxagliptina, Linagliptina, Alogliptina, Gemigliptina, Anagliptina, Teneigliptina, Trelagliptina, Omarigliptina), são inibidores competitivos da enzima dipeptidil- peptidase-4 (DDP-4), responsável por degradar o GLP (polipeptídeo insulínico dependente de glicose). O GLP-1 é produzido pelas células neuroendócrinas L na mucosa intestinal e tem sua secreção estimulada principalmente por nutrientes advindos da refeição. Uma das principais substâncias responsáveis

pelo efeito incretina é o GLP-1, o qual tem a finalidade de estimular a secreção de insulina e diminuir a secreção de glucagon. Com a inibição da enzima DDP-4 há um aumento da concentração sérica de GLP-1 e, conseqüentemente, aumento de sua ação fisiológica, resultando assim em uma correção da hiperglicemia em pacientes com DM II (ANVISA, 2020; BRUNTON *et al.*, 2012; RANG *et al.*, 2012; KATZUNG *et al.*, 2017; SBD, 2018).

Registrados pelos pela ANVISA para comercialização no Brasil estão os medicamentos Sitagliptina, Vildagliptina, Saxagliptina, Linagliptina e Alogliptina (ANVISA, 2020).

G) Inibidores do Cotransportador de Sódio e Glicose (SGLT-2)

A glicose presente na corrente sanguínea é filtrada pelos rins, mas completamente reabsorvida nos túbulos renais, de modo que, pessoas normais não apresentam glicosúria. A reabsorção tubular de glicose se deve a presença de moléculas que transportam tanto glicose quanto sódio, denominadas Transportadores de Sódio Glicose (SGLT-1 e SGLT-2). A capacidade dessas moléculas fazerem o transporte é superada quando os níveis de glicose no sangue ultrapassam 180 mg/dL, motivo pela qual ocorre glicosúria. A DM é caracterizada pela hiperglicemia, o que conseqüentemente acarreta aumento da carga de glicose filtrada pelos rins. Entretanto, com decorrer o tempo, os pacientes com DM não apresentam glicosúria até que níveis de glicemia muito maiores que 180 mg/dL ocorram. Esse processo ocorre devido a uma adaptação fisiológica, ou seja, a expressão dos transportadores aumenta e com isso aumenta a reabsorção da glicose, o que contribui para aumentar mais ainda a glicemia.

Os SGLT-2 são responsáveis por aproximadamente 90% da reabsorção de glicose no túbulo renal proximal. Com a utilização dos inibidores de SGLT-2 ocorre um bloqueio da recaptção, diminuindo a reabsorção de glicose nos túbulos renais em pacientes portadores da DM II.

Os inibidores da SGLT-2 atualmente comercializados no Brasil são a Canagliflozina, Dapagliflozina e Empagliflozina (BRUNTON *et al.*, 2012; RANG *et al.*, 2012; KATZUNG *et al.*, 2017; SDB, 2017).

4.1.5) Escolha do ADO

A escolha de um ADO para a terapêutica dos pacientes DM II, depende de diversos fatores, conforme descrito no quadro 1.

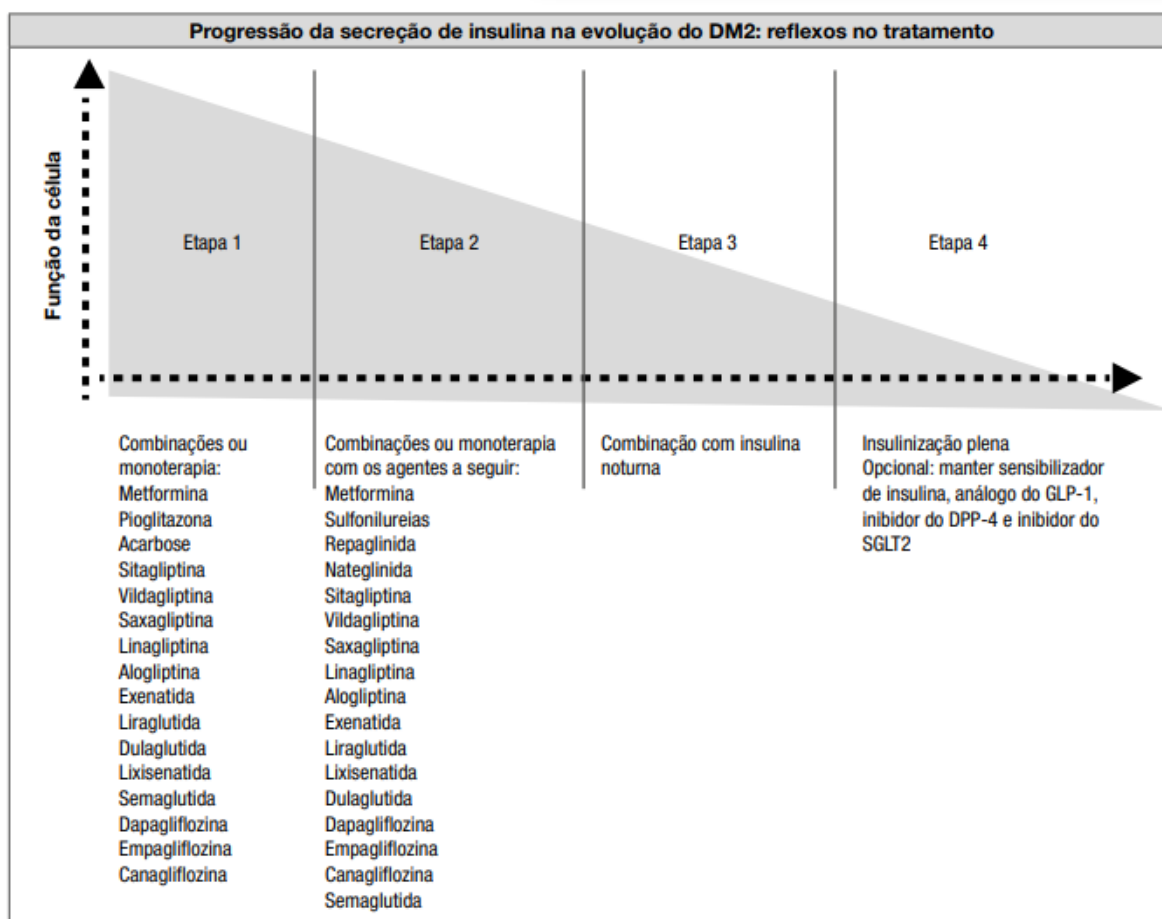
Quadro 1: Fatores envolvidos na escolha do Antidiabético Oral

Fatores para escolha dos ADOs
Estado geral e idade do paciente
Comorbidades presentes (complicações da DM ou outras), principalmente doença renal crônica diabética e doença cardiovascular
Evolução da doença
Valores das glicemias de jejum e pós-prandial e hemoglobina glicada (HbA1c)
Obesidade
Risco de hipoglicemia
Custo do medicamento
Preferência do paciente

Fonte: adaptado das Diretrizes da SBD, 2019-2020 (SBD, 2020).

De acordo com SBD (2020), a melhor escolha terapêutica dependerá das recomendações adequadas e individualizadas para o paciente. Conforme descrito na figura 1, é preconizado para pacientes com manifestações leves, a indicação de ADOs que não promovam aumento da secreção de insulina. Em pacientes com manifestações moderadas é normalmente indicado o uso de metformina associada a outro agente hipoglicemiante; a indicação do segundo agente dependerá, principalmente, do predomínio de resistência insulínica ou de deficiência de insulina/falência das células beta. Além disso, deve-se levar em consideração que os inibidores da DPP4, os análogos do GLP-1, a glitazona e os inibidores de SGLT2, podem ser indicados como a segunda ou a terceira medicação. Já em pacientes com manifestações graves é indicado a insulino terapia imediatamente.

Figura 1: Algoritmo terapêutico para o tratamento da DM II de acordo com a progressão da doença



Fonte: Diretrizes SBD, 2019-2020 (SBD, 2020)

4.1.6) Antidiabéticos Oraís disponibilizados pelo SUS

A) Sistema Único de Saúde SUS:

O ano de 1986 é considerado um marco na história da saúde pública brasileira, visto que nesse ano ocorreu a VIII Conferência Nacional de Saúde, consagrando os princípios preconizados pelo Movimento de Reforma Sanitarista. Este movimento recomendou uma remodelação do Sistema Nacional de Saúde, visando a ampliação dos conceitos de saúde pública, com propostas de mudanças baseadas no direito universal à saúde e objetivando melhores condições de vida, além de mencionarem a importância de uma saúde preventiva. As principais resoluções dessa conferência, descritas em seu

relatório final, foram utilizadas para a criação do SUS em nosso país (MARIN *et al.*, 2003; BRASIL, 1988).

O SUS foi criado para viabilizar o direito fundamental a saúde, garantido pela Constituição Federal (1988) que em seu Art. 196 define que “**A saúde é direito de todos e dever do Estado**” reforçado também no Art. 2º da lei nº 8.080/90, a qual dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços a serem executados e implementados por meio de programas estratégicos do Ministério da Saúde (MS) (MARIN *et al.*, 2003; BRASIL, 1988).

Em meio aos programas desenvolvidos pelo MS na última década no sentido de melhoria da qualidade de vida dos pacientes, o Programa de Saúde da Família vem realizando várias ações estratégicas, principalmente em relação DCNT como a DM, com objetivo de reduzir o número de internações, a procura por pronto atendimento e os gastos com tratamento e complicações (BRASIL, 2003; BRASIL, 2017).

Dentre as ações deste programa, destaca-se o Plano de Reorganização da Atenção à Diabetes Mellitus, que visa à prevenção, o diagnóstico, o tratamento e o controle da DM, mediante a reorganização dos serviços de saúde da rede básica do SUS. Ações como essa são de extrema importância visto que, por meio de estratégias e medidas dentro da Atenção Primária, é possível uma ampliação do cadastramento e da vinculação dos usuários às Unidades Básicas de Saúde (UBS); isto possibilita o acompanhamento pautado dos casos, a prevenção de possíveis complicações e a atualização constante dos profissionais de saúde (BRASIL, 2003; BRASIL, 2017).

B) RENAME e os ADOs

A Política Nacional de Medicamentos (PNM), instituída por meio da Portaria MS/GM n.º 3916, de 30 de outubro de 1998, tem como objetivo garantir à população brasileira o acesso aos medicamentos considerados essenciais. A formulação da PNM se fez necessária na década de 90, devido ao aumento da demanda por medicamentos, a falta de acesso e o abastecimento irregular dos medicamentos (BRASIL, 2001).

Dentro da PNM, a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF) reafirmou que uma das prioridades da PNM é a revisão permanente da RENAME com base nas prioridades nacionais de saúde, considerando: segurança, eficácia terapêutica comprovada, qualidade e disponibilidade de produtos farmacêuticos. Assim, são inseridos na RENAME os medicamentos essenciais considerados básicos e indispensáveis para atender a maioria dos problemas de saúde da população. Os medicamentos essenciais são medicamentos para tratamentos mais efetivos, com o menor custo, para doenças consideradas prioridades epidemiológicas, que visam combater necessidades coletivas da população (BRASIL, 2001; BRASIL, 2017).

Para que um medicamento seja inserido na RENAME, são necessários estudos clínicos realizados e aprovados pela Comissão Técnica e Multidisciplinar de Atualização da RENAME (COMARE), comissão essa formada por gestores do SUS, faculdades e entidades de representação dos profissionais da saúde. A COMARE foi instituída pela Portaria GM nº. 1.254/2005, sendo o responsável por aprovar a lista dos medicamentos essenciais (BRASIL, 2001; BRASIL, 2017).

Visando ampliar ainda mais o acesso e as práticas de Uso Racional de Medicamentos, cada estado brasileiro também possui sua lista de medicamentos essenciais, nesse caso, chamada Relação Estadual de Medicamentos Essenciais (RESME). Os municípios também possuem sua Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME) e serve como base para orientar a aquisição, prescrição e dispensação de produtos eficazes e seguros, constituindo a melhor gerência dos recursos públicos que devem ser aplicados de modo equilibrado e de maneira que melhor atenda a população local (BRASIL, 2017).

A última versão publicada da RENAME contém apenas três antidiabéticos orais (ADOs) para disponibilização aos pacientes DM II: glibenclamida (5 mg), metformina (500 mg e 850 mg) e gliclazida (30 mg, 60 mg e 80 mg) (BRASIL, 2020). Mediante as várias opções de terapias orais disponíveis para o tratamento da DM II no mercado brasileiro, com diferentes mecanismos de ação, tornou-se justificável o questionamento se somente esses 3 medicamentos são realmente

suficientes para atender e tratar a diversidade de pacientes com DM II; e este foi o estímulo à escolha do tema deste trabalho.

Neste sentido uma breve revisão foi realizada sobre a eficácia terapêutica e segurança destes três medicamentos, a qual é apresentada a seguir.

4.2) Eficácia e segurança terapêutica dos Medicamentos Antidiabéticos Oraís metformina, gliclazida e glibenclamida

A) Metformina

A1) Breve histórico

Pertencendo à classe das biguanidas, a metformina é indicada em todo o mundo como tratamento de primeira escolha para DM II, sendo amplamente aceita devido à sua alta eficácia na redução da glicose plasmática, segurança terapêutica (especificamente por não ter como efeito adverso, a hipoglicemia) e bom custo benefício. Adicionalmente, vale ressaltar seu efeito secundário mostrado em alguns estudos relativo à atividade cardioprotetora, a qual pode ser benéfica em pacientes com DMII (INZUCCHI *et al.*, 2015).

Esse medicamento entrou em uso clínico pela primeira vez na França, em 1979; nos Estados Unidos, foi aprovada em 1995 (CUSI, DEFRONZO e RALPH, 1998), sendo posteriormente comercializado em diferentes países, como no Brasil, a partir do ano de 1997.

Em nosso país atualmente a metformina de liberação imediata é fornecida pelo programa Farmácia Popular por um valor irrisório e de forma gratuita pelo SUS, sendo ofertada na forma farmacêutica comprimidos de liberação imediata com 500 mg e 850 mg, como também comprimidos de liberação prolongada de 500 mg (BRASIL, 2020). Esse medicamento foi inserido na RENAME no ano 2000, viabilizando assim maior acesso ao mesmo para os pacientes com DM II que dependem do SUS para seu tratamento.

A2) Farmacocinética e mecanismo básico de ação

Após a administração oral da metformina, sob a forma farmacêutica comprimidos de liberação imediata, ela é absorvida ao longo do trato gastrointestinal atingindo a concentração plasmática máxima (C_{máx}) em

aproximadamente 2,5 horas. Em indivíduos saudáveis, a dose de 500mg e 850 mg apresenta biodisponibilidade por volta de 50-60% e meia vida plasmática de 5 a 6 horas. A ligação às proteínas plasmáticas deste medicamento é negligenciável, é amplamente distribuído através dos eritrócitos, e não produz metabólitos ativos em humanos, sendo sua eliminação dada por filtração glomerular e secreção tubular (ALVAREZ, 2011).

A metformina não tem efeito direto nas células beta pancreáticas (JOHNSON *et al.*, 1993). Seu mecanismo de ação se dá basicamente por meio do aumento da sensibilidade à insulina no fígado, afim de reduzir a taxa de produção de glicose hepática, ou seja, atua na redução da glicogenólise (NATALI e FERRANNINI, 2006); além de aumentar a sensibilidade à insulina no tecido muscular, direta e indiretamente, diminuindo assim os efeitos da hiperglicemia (CRESPO, 2009). Juntas, essas ações reduzem a glicemia no quadro de DM II, sendo um medicamento seguro e com um baixo potencial para induzir hipoglicemia (WRIGHT *et al.*, 2006).

A3) Eficácia terapêutica

Como já relatado, além da dieta e de outras intervenções no estilo de vida, a metformina é o medicamento preferencialmente indicado como terapia inicial aos pacientes que não conseguem atingir níveis glicêmicos desejáveis com a terapia não farmacológica (INZUCCHI *et al.*, 2015).

A eficácia desse medicamento foi estudada por DeFronzo e colaboradores (1995). Neste estudo, indivíduos obesos, adultos, com DM II não controlada, tratados apenas com dieta, ou sulfonilureia, foram tratados com placebo ou metformina, por 29 semanas. Os indivíduos tratados com metformina (850 mg) obtiveram redução da HbA_{1c} enquanto o grupo placebo, apresentou aumento demonstrado assim a eficácia da metformina na redução desse importante parâmetro glicêmico. Além disso, esse medicamento promove efeitos gastrointestinais leves e transitórios, os quais podem ser diminuídos com a redução da dose (DEFRONZO *et al.*, 1995). Outro estudo, realizado por Garber e colaboradores (1997), observou que a eficácia terapêutica da metformina é dependente da dose. Este estudo avaliou os efeitos farmacodinâmicos da

metformina, em diferentes dosagens (500mg, 1000mg, 1500mg, 2000mg e 2500mg) administrada por 11 semanas em um grupo de indivíduos com DM II e os resultados comparados ao grupo tratado com placebo.

Os indivíduos selecionados tinham idade mínima de 30 anos e eram tratados somente com dieta ou sulfonilureia (os que utilizavam a sulfonilureia tiveram que interromper o tratamento com esse medicamento, por até 3 semanas antes de iniciar o estudo). Conforme os resultados, a dose mínima eficaz da metformina para a redução da glicemia plasmática foi de 500 mg/dia e dose máxima eficaz e segura foi 2000 mg/dia, sem risco de hipoglicemia e com menos efeitos gastrointestinais (GARBER *et al.*, 1997). Nesse sentido, a metformina demonstra ser eficaz na redução dos níveis glicêmicos até mesmo em doses mais baixas, além de não aumentar o risco de hipoglicemia.

O United Kingdom Prospective Diabetes Study (1998) (Estudo Prospectivo de Diabetes do Reino Unido- 34) (UKPDS- 34) foi um importante estudo que relacionou dois estudos clínicos randomizados, com o objetivo de avaliar os resultados clínicos da terapia com a metformina em pacientes com DM II. Os dois estudos clínicos randomizados, incluíram indivíduos com sobrepeso e com diagnóstico recente de DM II, com idade entre 25 a 65 anos, sem contraindicação ao tratamento. O primeiro estudo avaliou o uso da metformina em monoterapia comparado a dieta isolada, clorpropamida, glibenclamida ou insulina, e o segundo estudo avaliou o a adição da metformina ao tratamento já realizado com sulfonilureia em comparação ao uso da sulfonilureia isolada. A parte do estudo que comparava metformina e os outros tratamentos em monoterapia, foi realizado com 1704 pacientes, no qual 411 foram alocados ao grupo que recebia dieta isolada, 342 foram tratados com metformina, e os outros 951 distribuídos nos grupos clorpropamida, glibenclamida e insulina. Ao longo de 10 anos, o estudo mostrou que a metformina em monoterapia levou a redução significativamente maior da Hb1Ac, comparado a clorpropamida, bem como redução significativa da glicose em jejum, comparada à terapia com sulfonilureia, clorpropamida ou dieta isolada. Além disso, a metformina mostrou ter menores chances para desenvolver eventos hipoglicêmicos comparado a clorpropamida e glibenclamida.

Com o passar dos anos e da ampla comercialização desse medicamento, estudos clínicos, revisões sistemáticas e metanálises foram realizados, a fim de avaliar o efeito da metformina na redução da hiperglicemia e do peso, o uso em pacientes com problemas cardiovasculares, com insuficiência renal e também em idosos (CAMPBELL *et al.*, 1995; GUTHRIE, 1997; JOHANSEN, 1999; BOLEN *et al.*, 2007; SAENZ *et al.*, 2005).

Campbell e colaboradores (1995) realizaram um estudo clínico com 48 indivíduos DM II, tratados anteriormente com dieta isolada, com faixa etária entre 40 e 69 anos, em sua grande maioria com sobrepeso. O estudo buscou comparar no decorrer de um ano, o tratamento realizado com metformina ou glipzida. Como resultado, no decorrer dos 12 meses, a metformina proporcionou melhor controle da glicemia em jejum, e valores significativamente mais baixos da Hb1Ac e redução do peso em comparação a glipzida. Essa mudança de peso entre os grupos alcançou resultados relevantes em 4 semanas de tratamento e foi altamente significativa nas semanas subsequentes.

Guthrie (1997) realizou uma revisão sistemática, sobre o uso da metformina no tratamento de pacientes com DM II. De forma geral os estudos avaliados compararam o tratamento com metformina, ao placebo ou clorpropamida ou dieta isolada. Em suma, os resultados demonstraram que a metformina além de reduzir significativamente os níveis de glicose plasmática e Hb1Ac comparado a todos os outros tratamentos avaliados pelo estudo, foi associada a menor frequência de eventos hiperglicêmicos.

A eficácia da metformina comparada às sulfanilureias ou placebo foi avaliada na metanálise realizada por Johansen (1999). O estudo incluiu nove estudos comparando metformina ao placebo e dez comparando metformina à sulfonilureia, realizados realizados com adultos com DM II, com sobrepeso ou não. Como resultado, a metformina foi associada a redução do peso comparada ao placebo ou sulfonilureia e a redução significativa da glicose em jejum e Hb1Ac, comparada ao placebo. Já em relação a sulfonilureia, a diferença estatística não foi significativa, para os valores da glicemia de jejum e Hb1Ac, com resultados similares entre os grupos.

Bolen e colaboradores (2007) realizaram uma revisão sistemática com o objetivo foi verificar os benefícios dos ADOs (sulfonilureias de segunda geração, biguanidas, tiazolidinedionas, meglitinidas e inibidores da α -glucosidase) no tratamento de adultos com DM II. Casos de DCV, insuficiência renal, eventos de hipoglicemia também foram observados ao longo da revisão. Os resultados demonstraram que a metformina reduziu igualmente os valores de Hb1Ac e glicemia de jejum comparados aos outros ADOs. Entretanto, a metformina apresentou melhor risco benefício, por demonstrar menor intensidade no aparecimento de efeitos adversos.

Saenz e colaboradores (2005), realizam uma revisão sistemática, com o objetivo de avaliar os efeitos da metformina em monoterapia em relação a mortalidade, morbidade, qualidade de vida, controle glicêmico, peso corporal, níveis lipídicos, pressão arterial, insulinemia e albuminúria em pacientes com DM II. Os indivíduos avaliados nos 29 estudos incluídos eram adultos cuja maioria apresentava sobrepeso. De uma forma geral, os indivíduos com sobrepeso tratados com metformina, tiveram benefícios significativamente maiores na redução da HbA1c e estatisticamente significativos para o controle da glicose em jejum, colesterol total, colesterol LDL e redução de peso, comparado a pacientes tratados com outros ADOs ou insulina.

Coletivamente, esses estudos (DEFRONZO *et al.*, 1995; GARBER *et al.*, 1997; CAMPBELL *et al.*, 1995; GUTHRIE, 1997; JOHANSEN, 1999; BOLEN *et al.*, 2007; SAENZ *et al.*, 2005) demonstram que a metformina é eficaz na redução dos da Hb1Ac e glicemia de jejum, em diferentes faixas etárias. Além disso, mostraram que esse medicamento pode ser bem tolerado em relação aos seus efeitos gastrointestinais, mediante o manejo correto da dose (DEFRONZO *et al.*, 1995; GABER *et al.*, 1995). Como efeito secundário, a metfomina ainda se mostra benéfica na redução do peso de pacientes DM II com sobrepeso (CAMPBELL *et al.*, 1995; JOHANSEN *et al.*, 1999; BOLEN *et al.*, 2007; SAENZ *et al.*, 2005), além de demonstrar melhor perfil de segurança em eventos hipoglicêmicos, quando comparado ao tratamento realizado com outros ADOs (GARBER *et al.*, 1997; GUTHRIE, 1997; BOLEN *et al.*, 2007).

A4) Segurança terapêutica

A.4.1) Segurança Terapêutica em Idosos

O aumento da população idosa é uma realidade mundial que vai desde os países desenvolvidos até os países em desenvolvimento (IBGE, 2015). A DM II em idosos está relacionada a um aumento do risco de morte prematura, além do aumento da associação com outras comorbidades e, principalmente, com as grandes síndromes geriátricas. Dentre às características da DM II, a redução nas funções das células beta pancreáticas é um importante fator a ser mencionado, visto que ao longo dos anos da doença, essa degradação tende a ser maior. Somado a isso, o envelhecimento por si só já acarreta mudanças corporais, que, adicionado à redução das funções celulares, como as da células beta pancreáticas, debilita ainda mais o funcionamento destas em pacientes com DM II em idade avançada. Apesar do uso de medicamentos ser um assunto importante a se tratar em todas as idades, pesquisas relacionadas ao uso de medicamentos em idosos, têm sido amplamente publicadas e merece atenção, tendo em vista que se trata de uma população mais vulnerável ao uso de qualquer terapia medicamentosa (ROMANO-LIEBER, 2002).

O manejo terapêutico de indivíduos idosos com DM II não é muito diferente do estabelecido para paciente com a faixa etária menor, incluindo critérios de diagnóstico, classificação e metas de controle metabólico (glicêmico e lipídico), pressão arterial e índice de massa corporal (IMC) (SBD, 2018).

A metformina é geralmente terapia inicial de escolha para idosos DM II com sobrepeso ou com outras evidências de resistência insulínica. A posologia mais segura e usual é de 500 a 850 mg de metformina por dia, preferencialmente após o jantar, aumentando, se necessário, a cada duas semanas, na dose máxima de 2.550 mg/dia, divididos em três administrações, afim de minimizar possíveis efeitos colaterais gastrointestinais (SBD, 2018).

Um estudo prospectivo avaliou por dois meses a tolerância da terapia com metformina em idosos. Dos 24 participantes, 15 indivíduos faziam uso de metformina e sulfonilureia, 3 com sulfonilureia em monoterapia, 2 com metformina em monoterapia, 1 com insulina e 3 apenas com dieta. Para iniciar o estudo, eles receberam metformina como terapia única quando possível

(sulfonilureias foram interrompidas em 9 casos) em uma dosagem de 850 mg ou 1.700 mg / dia, dependendo dos valores de depuração da creatinina de 30-60 ml.min⁻¹ e maiores de 60 ml.min⁻¹, respectivamente. Em relação aos valores glicêmicos, devido ao curto tempo do estudo, não possível perceber diferença significativa. Além disso, nenhum efeito adverso foi observado, e a tolerância gastrointestinal foi satisfatória (Lalau *et al.*, 1990).

Masoudi e colaboradores (2005), realizaram um estudo de coorte para avaliar a relação entre prescrição de agentes sensibilizadores de insulina (metformina e tiazolidinedionas) e os resultados de óbito e reinternação em idosos com DM II, após hospitalização por insuficiência cardíaca em um centro de serviços médicos. Entre a população estudada, 12 069 indivíduos não receberam prescrição de um sensibilizador de insulina, 2226 receberam prescrição de tiazolidinediona, 1861 prescrição de metformina e 261 indivíduos receberam alta com prescrições para ambos os sensibilizadores de insulina. Os indivíduos tratados com metformina apresentaram menor prevalência de complicações da DM II e menor risco de hipoglicemia comparado aos tratados com outros ADOs não sensibilizadores de insulina (sulfonilureias). A metformina apresentou valores significativamente menores no risco de morte por todas as causas, comparado às tiazolidinedionas, sulfonilureias ou insulina. Somado a isso, os pacientes tratados com metformina apresentaram menor readmissão para todas as causas, quando comparado às sulfonilureias ou insulina. Em suma, o tratamento com agentes sensibilizantes à insulina como metformina, não foi associado a maior risco de mortalidade e pode conferir benefícios para pacientes idosos com DM hospitalizados.

Normalmente, a hipoglicemia em idosos é mais frequente e de maior gravidade comparado a um indivíduo adultos. Logo, a diminuição rigorosa da glicemia deve ser monitorada com mais regularidade. Os idosos também são frequentemente portadores de outras comorbidades, como insuficiências renal, hepática, respiratória, circulatória e cardíaca, às vezes sem manifestação clínica, limitando a prescrição de alguns ADOs (PAGNO *et al.*, 2018; SBD, 2018).

Nesse sentido, percebe-se que a metformina é uma boa opção terapêutica pra o tratamento da DM II em idosos, visto que conforme os estudos

relatados (LALAU *et al.*, 1990; MASOUDI *et al.*, 2005), esse medicamento não apresenta riscos relacionados a mortalidade e eventos hipoglicêmicos, além de ter um bom perfil de tolerância para efeitos gastrointestinais quando sua dosagem é ajustada. Entretanto, conforme recomendação da SBD e como relatado no estudo de Lalau e colaboradores, valores de creatinina devem ser observados antes de se iniciar o tratamento com a metformina, sendo preconizado que pacientes com creatinina sérica > 0,8 mg/dl devem realizar o teste de depuração da creatinina, e valores < 60 cc/minuto indicam contra-indicação ao uso de metformina.

A.4.2) Segurança Terapêutica Cardiovascular

Ao longo dos últimos anos, muitos foram os estudos realizados em animais e humanos no sentido de demonstrar o adicional e bom efeito da metformina na redução da PA (SANTOS; PIOLI e MODOLO, 2016).

Em modelos animais, a terapia com metformina, promoveu reduções da PA e do peso em ratos machos Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) obesos (KOSEGAWA *et al.*, 1996), em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) com DM II também foi observada diminuição da PA, devido à inibição dos agonistas estimulantes da concentração de cálcio citosólico nas células do músculo liso vascular (BHALLA *et al.*, 1996); e também em ratos com DM induzida por estreptozotocina (MAJITHIYA e BALARAMAN, 2006). Adicionalmente, em ratos com hiperglicemia induzida por dieta rica em frutose, bem como com hipertensão, induzida pela alta ingestão de sódio, a terapia com 500 mg/kg/dia de metformina (500 mg/kg/dia), promoveu redução significativa da PA (VERMA; BHANOT e MCNEILL, 1994; MUNTZEL, HAMIDOU e BARRETT, 1999). Outro estudo usando ratos SHR tratados com metformina 500 mg/kg/dia por 12 semanas observou que o tratamento impediu o aumento da PA dos animais. Além disso, o estudo apresentou mecanismos importantes envolvidos nas ações protetoras da metformina sobre a via Óxido nítrico e arginina di-metil assimétrica (ADMA-NO), incluindo redução na ADMA no plasma e aumento no nível renal. O efeito anti-hipertensivo observado da metformina nos ratos é devido à restauração da via ADMA-NO. Neste contexto, este estudo sugere o

uso benéfico da metformina como um agente anti-hipertensivo para pacientes diabéticos com pré-hipertensão (TSAI *et al.*, 2014).

Em relação aos estudos em humanos, o estudo UKPDS 34 (1998) foi um marco para o tratamento da DM II e para os estudos clínicos que analisam os desfechos cardiovasculares de pacientes com DM. Nesse estudo mais de 4.000 pacientes recém diagnosticados com DM foram acompanhados por 10 anos em 23 centros do Reino Unido a fim de verificar os resultados clínicos da terapia com a metformina em pacientes com DM II, sob tratamento com insulina, sulfonilureias (clorpropramida, glibenclamida e glipizida) e metformina. O estudo mostrou, pela primeira vez, que as complicações cardiovasculares do DM, até então tidas como inevitáveis, poderiam ser minimizadas com controle rigoroso dos níveis séricos de glicose e da pressão arterial. Em um grupo desse estudo, com pacientes com sobrepeso, foi demonstrado que uso da metformina estava associada à menor incidência de mortalidade por todas as causas cardiovasculares relacionados ao DM II, em comparação aos pacientes tratados somente com sulfonilureias ou insulina. Além disso, o estudo demonstrou que a metformina tinha o melhor perfil para induzir a redução do peso corporal, menor incidência de hipoglicemia, já que em seu mecanismo de ação ela não afeta diretamente na secreção de insulina, além de aumentar a oxidação de ácidos graxos e ajudar na redução da absorção de carboidratos e dos níveis circulantes de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), aos quais esses fatores podem levar ao longo do tempo ao desenvolvimento de eventos cardiovasculares.

Velazquez e colaboradores (1994) demonstraram em seu estudo, que um grupo de mulheres normotensas com síndrome de ovários policísticos, que faziam o uso metformina para tratamento da DM II, tiveram redução significativa da relação cintura/quadril a qual demonstra uma leve redução no peso corporal, além de redução significativa (de 119 para 109 mmHg) na PA sem causar hipotensão. Um outro estudo demonstrou que o tratamento por 12 semanas com dose 850mg de metformina em pacientes normotensos, diabéticos e com nefropatia, reduziu significativamente a PA e a taxa de excreção de albumina urinária (AMADOR-LICONA *et al.*, 2000). Já em um grupo de pacientes hipertensos não diabéticos, o estudo controle randomizado, realizado por

Snorgaard, Kober e Carlsen (1997), demonstrou que a queda da PA com uso de metformina não foi significativa em relação ao grupo placebo, demonstrando que o efeito hipotensor da metformina é pequeno e de importância clínica limitada em pacientes hipertensos não diabéticos.

Helcavi e colaboradores (2008) consideram a metformina como uma opção terapêutica eficaz em pacientes obesos ou fora do peso ideal, portadores de DM II e hipertensão do jaleco branco, devido à sua ação inibitória sobre o apetite. Eles mostram que além da perda de peso, a metformina levou a uma melhora discreta na PA, a qual foi suficiente para normalizar e tratar a hipertensão do jaleco branco. Uehara e colaboradores (2001) realizaram um estudo controle randomizado com pacientes DM II e hipertensos, para avaliar os efeitos do controle glicêmico induzido por metformina na pressão arterial e nos parâmetros metabólicos. O tratamento foi realizado com metformina 1g/dia, comparado ao grupo placebo, ambos tratados por 12 semanas. Como resultado, o estudo demonstrou que apenas os pacientes tratados com metformina, reduziram significativamente os valores de glicemia de jejum, embora valor da Hb1Ac tenha diminuído em ambos os grupos. Entretanto, não foram observadas reduções favoráveis nos níveis da PA, uma vez que os pacientes desse estudo, mantiveram seu peso estável durante todo o tratamento, o qual a redução dessa medida, também colabora para a redução da PA, não descartando completamente um efeito suave da metformina no controle da PA.

Neste contexto, esses estudos de segurança cardiovascular relacionados ao uso da metformina, discutidos no presente tópico (UKPDS, 1998; HELCAVI *et al.*, 2008; VELAZQUEZ *et al.*, 1994) corroboram para mostrar que a proteção cardiovascular induzida por metformina, está principalmente ligada à redução de peso que esse medicamento propicia, no sentido de que sobrepeso e a obesidade estão intimamente associados ao desenvolvimento de eventos cardiovasculares, como também é relatado pela SBD (2020). Apesar do estudo realizado por Uehara e colaboradores ter observado que não ocorreu redução no peso dos indivíduos durante o tratamento, eles não descartaram a possibilidade de uma leve redução na PA promovida pelo uso da metformina, a qual foi demonstrada e descrita em todos os outros estudos apresentados nesse

tópico (SBD, 2020; UPKDS, 1998; VELAZQUEZ *et al.*, 1994; HELVAVI *et al.*, 2008; UEHARA *et al.*, 2001; AMADOR-LICONA *et al.*, 2000).

A.4.3) Segurança Terapêutica na Insuficiência renal

A metformina é eliminada exclusivamente por via renal, inicialmente por filtração glomerular seguida de secreção tubular (MAGALHÃES, FERREIRA e MENDES, 2015). Por esse motivo, o perfil de segurança renal tem sido apontado como contraindicação ao seu uso, devido às condições potencialmente causadoras de acidose láctica (SALPETER *et al.*, 2010). A SBD preconiza que pacientes com creatinina sérica > 0,8 mg/dL devam realizar o teste de depuração da creatinina, e valores < 30 mL/minuto constituem contraindicação ao uso de metformina. Apesar da metformina ser considerada terapia de primeira escolha para o tratamento do DM II, o uso desse medicamento é inapropriado para parte da população com essa patologia, pelo grande risco potencial de acidose láctica associada ao seu uso (MAGALHÃES *et al.*, 2015).

A metformina utilizada em doses terapêuticas reduz a captação de lactato pelo fígado, entretanto, os níveis séricos de lactato aumentam ligeiramente, já que o excesso é removido por meio da excreção renal. Assim, com a redução da função renal em pacientes com DM II, os níveis de metformina e lactato aumentam e, como consequência, também aumenta o risco de acidose láctica (MASHARANI, 2011).

Lipska, Bailey e Inzucchi (2011) estabeleceram que o tratamento com metformina pode ser iniciado ou continuado, mesmo em valores da taxa de filtração glomerular (TFG) menores que 60ml/min/1,73m², desde que a função renal desses pacientes seja monitorada de três a seis meses e a dose de metformina seja ajustada, se necessário, durante esse tempo de monitoramento.

Segundo Shaw e colaboradores (2007), após estudo realizado com 12.482 pacientes diabéticos, acompanhados por um ano, com registros diários de TFG e creatinina sérica, foi possível concluir que a TFG deve ser privilegiada em relação aos valores de creatinina sérica, visto que para calcular a TFG não é necessário diferenciar homens e mulheres, e que em diabéticos com doença

renal crônica (DRC) grau 3 (TFG 30-59ml/min/1,73m²) e outros fatores de risco também devem ser considerados para o andamento do tratamento, podendo ser continuado com uso de metformina, desde que seja um tratamento minuciosamente acompanhado. Entretanto, pacientes com DCR grau 4 ou superior (TFG <30 ml / min / 1,73 m²) o uso da metformina deve ser contra indicação absoluta.

A National Institute for Health and Care Excellence (Nice), recomenda que quando a depuração renal da creatinina estiver entre 30 e 45ml/min/1,73m², a metformina deve ser administrada em pequenas doses (NICE, 2008). De acordo com o guideline da National Guideline Clearinghouse “Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease”, valores de TFG entre 30 e 44ml/min/1,73m² devem ser questionados quanto ao uso da metformina (KDIGO, 2012). Já SBD preconiza que valores com TFG inferiores a 30 ml/min/1,73m² o uso da metformina se torna absolutamente contra indicado.

Neste contexto, os estudos mencionados nesse tópico (SHAW *et al.*, 2007 e LIPSKA, BAILY e INZUCCHI, 2011) demonstram estar de acordo com os guias mencionados acima, pois salientam a importância de acompanhamento rigoroso de pacientes DM II com doença renal crônica em uso da metformina, podendo até mesmo ser necessário a troca do medicamento por uma outra classe.

B) Gliclazida

B.1) Breve histórico

A Gliclazida é um ADOs da classe das sulfonilureias utilizado na prática clínica quando o tratamento inicial com a realização regular de exercícios físicos, dieta adequada, não são suficientes para manter os níveis glicêmicos dentro da normalidade, dependendo do paciente, assim também como a metformina (SBD, 2018).

Este ADO está na lista de medicamentos essenciais da OMS, sendo nessa lista, inseridos os medicamentos considerados essenciais, eficazes e seguros no tratamento de diferentes doenças (WHO, 2019).

No Brasil, a gliclazida está inserida na RENAME desde o ano de 2000. Essa sulfonilureia começou a ser disponibilizada inicialmente em sua forma farmacêutica de comprimidos de liberação imediata contendo 80 mg (BRASIL, 2000). Já a gliclazida sob a forma de comprimidos de liberação prolongada de 30 mg inserida nessa lista em 2008 (BRASIL, 2008), e na dosagem de 60 mg, no ano de 2012 (BRASIL, 2012), permanecendo essas três diferentes dosagens até a publicação do ano de 2020 (BRASIL, 2020).

B.2) Farmacocinética e mecanismo básico de ação

Após a administração oral, a gliclazida sob a forma farmacêutica de comprimidos de liberação prolongada é absorvida completamente ao longo do trato gastrointestinal, aumentando sua concentração plasmática em até 6 horas após sua ingestão. Após as 6 primeiras horas, o medicamento evolui para a forma de platô até as 12 horas pós ingestão, com meia vida de 10 a 12 horas. Este medicamento apresenta ligação de aproximadamente 95 % às proteínas plasmáticas, sendo metabolizado essencialmente a nível hepático, excretada principalmente por via urinária, com menos 1% sendo encontrado na forma inalterada, sem relatos de formação de metabólitos ativos detectados no plasma (MCGAVIN; PERRY e GOA, 2002; DROUIN e STANDL, 2004).

A gliclazida atua reduzindo os níveis de glicose no sangue por meio da estimulação da secreção de insulina nas células beta pancreáticas. As sulfonilureias de uma forma geral, possuem afinidade com os receptores presentes nos canais de K_{ATP} , dessa forma, conseguem estimular a liberação de insulina através de sua ligação ao canal de K_{ATP} nas células beta pancreáticas, bloqueando o canal e inibindo assim sua atividade. A inibição dos canais por sua vez causa despolarização da membrana celular, entrada de Ca^{2+} levando à secreção de insulina (SBD, 2018). Em pacientes DM II, durante a hiperglicemia, a gliclazida atua restaurando o pico inicial de secreção da insulina e aumentando a segunda fase de secreção desse hormônio (MCGAVIN *et al.*, 2002; DROUIN e STANDL, 2004).

B.3) Eficácia Terapêutica

A gliclazida mostrou ser eficaz em reduzir glicose de jejum e Hb1Ac no tratamento de pacientes com DM II, sendo esses benefícios relatados em diferentes estudos.

Um importante estudo realizado pelo grupo Ação em Diabetes e Doença Vascular: Avaliação Controlada por Liberação Modificada Preterax e Diamicon (ADVANCE), avaliou por 5 anos uma estratégia no acompanhamento da dose de gliclazida liberação prolongada como opção terapêutica de sulfonilureia, no controle da glicemia, e outros tratamentos (metformina, tiazodilidinedionas, acarbose, ou insulina de ação curta após às refeições), redução da Hb1Ac. Nesse estudo, foram avaliados 11.140 indivíduos com DM II e idade de 60 a 72 anos, que faziam ou não o uso de outros medicamentos para o tratamento de DM II, e histórico de doença vascular ou microvascular, ou presença de pelo menos um fator de risco para doenças vasculares. O grupo que fez uso da gliclazida de liberação prolongada (30 mg a 120 mg), apresentou redução significativa da Hb1Ac de 7,5% para 6,5% e redução significativa da glicemia de jejum, demonstrando assim, a eficácia da gliclazida como representante das sulfonilúreia no controle glicêmico (ADVANCE, 2008).

Guillausseau e Greb (2001) avaliaram a eficácia da gliclazida na redução dos níveis de glicose plasmática em pacientes com DM II tratados por 10 semanas com gliclazida comprimidos de liberação controlada (30mg por duas semanas e 60 mg nas semanas seguintes), administrados 1 vez ao dia. Os resultados indicaram redução significativa da glicoseia em jejum, pós-prandial e da Hb1Ac, apenas em pacientes que não faziam o uso de qualquer outro ADOs antes do estudo.

Villar e colaboradores (2010), em um estudo de coorte retrospectivo levantaram dados em relação a eficácia da monoterapia da gliclazida, metformina e rosiglitazona em diabéticos tipo 2, que faziam uso de um desse ADOs por, no mínimo 24 semanas. Neste estudo, foi possível observar que nas primeiras 12 semanas de análise, a gliclazida foi capaz de reduzir significativamente a Hb1Ac quando comparados aos indivíduos tratados com

rosiglitazona ou metformina, entretanto, nas semanas seguintes, essa redução foi equivalente para três medicamentos.

Um estudo retrospectivo foi realizado para comparar duas sulfonilureias, gliclazida e glibenclamida, em relação ao intervalo de tempo para início da insulinização em pacientes DM II diagnosticados há 8 anos. Neste estudo, foram avaliados prontuários de pacientes com idade de 48 a 56 anos que utilizavam glibenclamida ou gliclazida entre os anos de 1981 a 2000. Os grupos tratados com gliclazida ou metformina obtiveram redução da Hb1Ac equivalentes. Entretanto, o tempo para início da insulinização nos pacientes tratados com gliclazida foi significativamente maior, sugerindo um possível efeito protetor concedido às células beta pancreáticas promovido por esse medicamento (SATOH *et al.*, 2005).

A eficácia terapêutica desse medicamento foi comprovada por Charbonnel (1980) e Plauchu e Pousset (1972). Eles relataram os efeitos da gliclazida na redução da glicemia após administração em um curto período de 1 a 3 meses, e administração a longo prazo por até até 5 anos. A gliclazida mostrou ainda ser eficaz na redução da glicemia tanto em pacientes com DM anteriormente controlado, como com aqueles com DM não controlado. Os estudos de Charbonnel e, Pauchu e Pousset sugerem que a gliclazida é igualmente eficaz em pacientes recém diagnosticados e em pacientes diagnosticados a mais tempo. Entretanto, outros estudos como o de Shaw e colaboradores (2007), descobriram que a gliclazida teve uma redução significativamente maior em pacientes não tratados anteriormente com outros ADOs, como por exemplo outras sulfoniureias e biguanidas.

Após análise dos estudos relatados (ADVANCE, 2008; GUILLAUSSEAU e GREB, 2001; VILLAR *et al.*, 2010), pode-se concluir que a gliclazida se mostra eficaz em reduzir a Hb1Ac dos indivíduos com DM II quando comparada a outros ADOs de grupos farmacológicos diferentes, e parece não ter uma diferença significativa na redução da Hb1Ac quando comparada a glibenclamida que pertence ao mesmo grupo farmacológico (SATOH *et al.*, 2010). Além disso, a gliclazida se mostra eficaz em reduzir a glicose de jejum (ADVANCE, 2008; GUILLAUSSEAU e GREB, 2001; SHAW *et al.*, 2007; CHARBONNEL, 1980;

PLAUCHU e POUSSET, 1972) e a glicemia pós-prandial (GUILLAUSSÉAU e GREB, 2001). A gliclazida se mostra eficaz nos tratamentos de curto, médio e longo prazo (AVANCE, 2008; GUILLAUSSÉU e GREB, 2001; VILLAR *et al.*, 2010; SATOH *et al.*, 2005; CHARBONNEL, 1980; PLAUCHU e POUSSET, 1972), e ainda demonstra um possível efeito protetor às células beta pancreáticas (SATOH *et al.*, 2005), o qual permite o uso desse medicamento por um tempo maior, antes do início da insulinização nos casos de uma possível falência secundária das células beta pancreáticas.

B.4) Segurança Terapêutica

B.4.1) Segurança Terapêutica em Idosos

Algumas terapias com ADOs, como é o caso do tratamento com as sulfonilureias, são motivo de preocupação, já que esses medicamentos se ligam aos receptores das células beta pancreáticas aumentando a secreção de insulina, a qual pode levar a casos hipoglicêmicos. Entretanto, as sulfonilureias de segunda geração, como a gliclazida, são medicamentos considerados mais seletivos e apresentam melhor perfil de segurança se tratando de hipoglicemia (SBD, 2018; COSTA *et al.*, 2016).

Nesse sentido, diversos estudos clínicos com idosos foram realizados, visto que os processos fisiopatológicos do envelhecimento justificam a maior suscetibilidade dos idosos à hipoglicemia, resultado da diminuição da resposta dos mecanismos de contrarregulação neuro-hormonal ao excesso de insulina em circulação (MENEILLY; CHEUNG e TUOKKO, 1994).

Kenzo e colaboradores (2007) realizaram um estudo com objetivo avaliar a frequência e o tempo da concentração de glicose plasmática abaixo de 80 mg/dL nos registros clínicos de pacientes idosos com DM II, hospitalizados, tratados com uma dose estável de gliclazida ou glibenclamida ambos comprimidos de liberação prolongada, em monoterapia. Conforme os perfis diários de glicose avaliados até o momento de alta desses pacientes, a gliclazida apresentou melhor perfil de segurança em relação aos eventos hipoglicêmicos, sendo significativamente menor quando comparado aos pacientes que faziam o uso da glibenclamida. Outro estudo, realizado por Tessier e colaboradores

(1994), comparou o efeito dessas sulfoniluréias (gliclazida ou glibenclamida) sobre a frequência de eventos hipoglicêmicos e controle glicêmico de indivíduos idosos com DM II. Foi possível verificar que o controle glicêmico dos idosos que tratados com gliclazida ou glibenclamida, foi equivalente e não apresentou diferenças significativas. Entretanto, houve diferença estatisticamente significativa quando avaliado o número de eventos hipoglicêmicos, sendo o grupo que utilizou glibenclamida mais frequente comparado ao grupo que utilizou gliclazida.

Jennings e colaboradores (1989) em uma revisão retrospectiva, avaliaram a prevalência de hipoglicemia em pacientes com idade de 40 a 65 anos que receberam ADOs, observados ao longo de 1 ano. Foi observada prevalência significativamente maior de hipoglicemia com sintomas de cetoacidose em pacientes tratados com glibenclamida comparado à gliclazida, ou clorpropamida.

Abdelmoneim e colaboradores (2014) realizaram um estudo de caso controle, com o objetivo de comparar o risco de eventos cardiovasculares entre indivíduos com DM II, tratados com glibenclamida ou gliclazida. Foram inclusos nesse estudo, indivíduos idosos, com idade de 66 anos. No qual foram avaliados dados administrativos de 21.3225 pacientes hospitalizados ao longo dos anos 1998 a 2013. O estudo demonstrou chances aumentadas de hospitalização e/ou morte relacionadas à síndrome coronariana aguda em pacientes tratados com glibenclamida, quando comparado aos indivíduos tratados com gliclazida.

Lee e colaboradores (2015), em um estudo de coorte observacional, buscou comparar os resultados renais a longo prazo em indivíduos com DM II tratados com glimepirida ou gliclazida de um hospital na Coreia do Sul. Não foram observadas diferenças significativas nos resultados renais após 4,7 anos de acompanhamento, embora um risco aumentado de progressão para duplicação da creatinina e doença renal em estágio terminal para pacientes 62 anos ou mais tratados com glimepirida.

Segundo os estudos avaliados no presente tópico, a gliclazida, é considerada o medicamento mais seguro para o tratamento dentre as sulfonilureias (KENZO *et al.*, 2007; TESSIER *et al.*, 1994; JENNINGS *et al.*, 1989) em pacientes idosos com DM II, visto que ela se mostra menos propícia a

desencadear eventos hipoglicêmicos, possivelmente devido à característica da gliclazida de ser medicamento mais seletivo. Além disso, conforme as diretrizes da SBD (2018), a escolha dentre as sulfonilureias, a gliclazida e glimepirida devem ser preferidas para tratamento da DM II em idosos cuja metformina não mais apresenta eficácia, por provocarem menos hipoglicemia em comparação com a glibenclamida. A gliclazida por sua vez, apresenta o benefício da administração em dose única diária (forma de liberação prolongada) (SBD, 2018), a qual apresenta mais um fator positivo, que é a menor frequência de administrações, fator este que pode evitar possíveis esquecimentos, levando com isso a maior adesão ao tratamento e conseqüentemente melhor efeito terapêutico e maior qualidade de vida ao paciente.

Somado a isso, a gliclazida se mostrou menos propensa a hospitalização e/ou morte relacionadas à síndrome coronariana aguda em pacientes idosos (ABDELMONEIM *et al.*, 2014), além de apresentar menor risco aumentado de progressão para duplicação da creatinina e doença renal em estágio terminal para indivíduos com idade igual ou superior a 62 anos.

B.4.2) Segurança Terapêutica Cardiovascular

Zeller e colaboradores (2010) realizaram um estudo com objetivo de avaliar o impacto do uso crônico de sulfonilureias (gliclazida, glibenclamida, glimepirida) em monoterapia ou em combinação com outros ADOs (metformina, repaglinida, acarbose, glitazona), nos prontuários hospitalares de pacientes adultos DM II, admitidos por infarto agudo do miocárdio. Conforme os resultados, a mortalidade foi significativamente menor nos pacientes tratados anteriormente com sulfonilureias (3,9%) em comparação ao tratamento com outros ADOs (6,4%), insulina (9,4%) ou sem medicação (8,4%). O estudo ainda relatou que entre os pacientes que utilizaram sulfonilureias, a mortalidade foi menor nos pacientes que utilizavam gliclazida ou glimepirida (2,7%), em comparação com os pacientes que usavam glibenclamida (7,5%). De forma semelhante, as arritmias e complicações isquêmicas foram menos frequentes nos pacientes tratados com gliclazida ou glimepirida.

Um estudo de coorte observacional retrospectivo avaliou o risco de mortalidade relacionado ao uso de diferentes ADOs (glibenclamida e gliclazida) em monoterapia e ou terapia combinada, em pacientes com DM II internados em um ambulatório. O estudo mostrou que dentre os pacientes que foram a óbito por eventos cardiovasculares, houve frequência menor nos indivíduos que faziam uso da gliclazida quando comparados aos que faziam uso da glibenclamida. Somado a isso, o uso da glibenclamida foi associado ao aumento significativo na mortalidade por doenças cardiovasculares, além de uma maior incidência de eventos cardíacos em pacientes com cardiopatia isquêmica previamente conhecida, comparado a gliclazida (MONAMI *et al.*, 2006).

Posteriormente, outro estudo, realizado em 25 regiões da Ucrânia, comparou os riscos de mortalidade relacionados a mortalidade geral e mortalidade por DCV entre pacientes com DM II em tratamento com glibenclamida, gliclazida ou glimepirida. Conforme os resultados, a mortalidade geral foi menos frequente em pacientes que utilizavam gliclazida e glimepirida quando comparados aos que usavam glibenclamida. Além disso, o risco de mortalidade por DCV com utilização de gliclazida foi significativamente menor quando comparado aos pacientes em uso da glibenclamida (KHALANGOT *et al.*, 2009).

Coletivamente, esses estudos sugerem que a gliclazida apresenta menor risco de mortalidade relacionado a DCV, quando comparado a glibenclamida (ZELLER *et al.*, 2010; MONOMI *et al.*, 2006; KHALANGOT *et al.*, 2009) e outros ADOs (ZELLER *et al.*, 2010), além de demonstrar menor frequência de eventos cardíacos como arritmias, e complicações isquêmicas (ZELLER *et al.*, 2010; MONOMI *et al.*, 2006; KHALANGOT *et al.*, 2009), tendo potencial para ser utilizada e indicada no tratamento da DM II em pacientes que apresentam doença cardiovascular, ou rico de desenvolvimento de DCV.

B.4.3) Segurança Terapêutica na Insuficiência Renal

As sulfonilureias de segunda geração, como a gliclazida, apresentam menor risco de causar hipoglicemias, devido à sua maior seletividade, quando comparadas as de primeira geração, exercendo com isso um melhor perfil de

segurança para pacientes, inclusive os que apresentam comprometimentos renais (GARCIA *et al.*, 2017; COSTA *et al.*, 2016).

De acordo com as diretrizes da SBD, as sulfonilureias são medicamentos que não devem ser utilizados, ou utilizados com cautela, em pacientes com perda significativa da função renal. Entretanto, sulfonilureias sem metabólitos ativos, como é o caso da gliclazida, podem ser utilizadas naqueles pacientes com insuficiência renal cujo comprometimento renal é em menor grau, desde que monitorados. Nesse sentido, a gliclazida pode ser utilizada nos estágios 1 a 3 da doença renal crônica, e em dose reduzida em pacientes com crônica grave (SBD, 2018).

Segundo Haneda e Morikawa (2009) indivíduos cujo metabolismo está prejudicado pela insuficiência renal, o uso de sulfonilureias de segunda geração deve ser observado e monitorado com uma certa cautela, como em pacientes já em fase terminal da doença renal crônica, e em tratamentos dialíticos. Assim, em situações as quais a TFG é menor que 30 mL/min/1,73 m², a gliclazida ser utilizada, mas sua dose reduzida.

Além disso, existem evidências que a gliclazida é capaz de promover redução do estresse oxidativo em pacientes com DM II devido à capacidade de eliminação de radicais livres (AVOGARO, 2012) e que essa redução pode contribuir para a proteção renal de pacientes com DM II (ADVANCE, 2008). Um estudo realizado com pacientes com DM II tratados com gliclazida mostrou uma melhora significativa no estresse oxidativo desses indivíduos (JENNINGS e BELCH, 2000). Chugh e colaboradores (2001) quantificaram os parâmetros do estresse oxidativo em 50 pacientes com DM II sem controle glicêmico e após uso da glibenclamida ou gliclazida e mostram que o estresse oxidativo na DM diminuiu com controle glicêmico estabelecido por ambos os medicamentos. Entretanto, observaram que a gliclazida promoveu maior redução do estresse oxidativo comparada a glibenclamida, sugerindo efeitos benéficos adicionais da gliclazida no status do estresse oxidativo. Posteriormente, conforme o grupo de estudo ADVANCE (2008), as propriedades antioxidantes da gliclazida pode ter contribuído para a proteção renal observada nos pacientes diabéticos tratados com esse medicamento. A redução de 21% na nefropatia e de 30% no

desenvolvimento de macroalbuminúria foram primariamente impulsionadas pela redução da HbA1c, mas a proteção renal da gliclazida devido à suas propriedades antioxidantes também devem ser consideradas.

Em suma, em pacientes com insuficiência renal, podem fazer o uso da gliclazida, desde que esse tratamento seja monitorado e se necessário reduzido ao longo da evolução da doença (HANEDA e MORIKAWA, 2009), no qual esses parâmetros também são defendidos e indicados pela SBD (SBD, 2018). Além disso, a gliclazida ainda demonstra efeitos benéficos em uma possível proteção renal, devido a sua propriedade antioxidante (GARCIA *et al.*, 2017; COSTA *et al.*, 2016; CHUGH *et al.*, 2001; JENNINGS e BELCH, 2000; ADVANCE, 2008).

C) Glibenclamida

C1) Breve histórico

A glibenclamida é uma sulfoniureia utilizada na prática clínica afim de estimular a produção endógena de insulina pelas células beta pancreáticas, reduzindo assim a concentração plasmática de glicose. Adicionalmente, induz efeitos extrapancreáticos, responsáveis pela redução da produção de glicose hepática e melhorando a ligação e a sensibilidade da insulina nos tecidos periféricos (MATOS e BRANCHTEIN, 2006; BROWN, 2012).

A glibenclamida, também conhecida como gliburida, glibenziclamida ou glibenclamídeo, foi descoberta e desenvolvida em um estudo em conjunto pela Boehringer Mannheim e a Hoechst no ano de 1966. Pertencente a segunda geração das sulfonilureias, a glibenclamida atualmente é comercializada na forma de comprimidos, sendo um dos medicamentos mais utilizado em diversos países, devido principalmente ao seu baixo custo (HARDMAN *et al.*, 2005; SINHA; UBAIDULLA e NAYAK, 2015; BAPTISTA e VOLPATO, 2007).

A glibenclamida também é fornecida pelo programa Farmácia Popular e de forma gratuita pelo SUS, sendo comprimidos com 5 mg (BRASIL, 2020). Esse medicamento foi inserido na RENAME no ano 2000, visando aumentar o acesso a esse medicamento para os pacientes com DM II que utilizam desse sistema de saúde (BRASIL, 2000).

C.2) Farmacocinética e mecanismo básico de ação

Quando administrado por via oral, esse medicamento é rapidamente absorvido, com início de sua ação em aproximadamente 1 hora. A glibenclamida alcança o $C_{máx}$ em cerca de 2 a 5 horas após a administração oral, e podem durar por até 24 horas. Sua biodisponibilidade é de 70% e sua ligação às proteínas plasmáticas é de 98 %. Sua metabolização acontece no fígado e produz metabólitos ativos, os quais ajudam a promover a diminuição de níveis de açúcar no sangue. Os metabólitos da glibenclamida são excretados por via urinária e biliar, completando sua excreção após 45 a 72 horas (SANOFI-AVENTIS GLIBENCLAMIDA®, 2020).

O principal alvo dessa classe de ADOs é o receptor de sulfoniluréia (SUR). Existem 3 subtipos de receptores SUR, sendo o SUR1, SUR2A e o SUR2B. O subtipo SUR1 está localizado no pâncreas e a despolarização de sua membrana promove a liberação dos grânulos de insulina, já o subtipo SUR2A está localizado no músculo cardíaco e quando ativado pode levar a perda do pré-condicionamento isquêmico do miocárdio, e o subtipo SUR2B, presente no músculo liso vascular, quando ativado impede o relaxamento vascular; ambos os efeitos se dão pelo fechamento do canal de K_{ATP} induzido pelas sulfoniluréias (CONTRERAS *et al.*, 2002). A glibenclamida atua nos SUR1 para exercer o efeito farmacológico, mas, por não ter seletividade, também atua nos receptores SUR2A e SUR2B. Esta falta de seletividade pelos receptores SUR1 da glibenclamida pode ocasionar eventos adversos cardiovasculares, aumentando assim o risco de progressão de doenças vasculares, predispondo o coração à falência cardíaca ou infarto (BROWN, 2012). Diante disso, é importante destacar que gliclazida e glimepirida são medicamentos seletivos para receptores SUR1, o que sugere esses medicamentos como opções terapêuticas mais seguras dentro das sulfanilureias, sobretudo em pacientes com histórico de doenças cardiovasculares (MATOS e BRANCHTEIN, 2006).

C.3) Eficácia terapêutica

A eficácia de glibenclamida foi comprovada por Clauson e colaboradores (1996) em um estudo com 39 indivíduos, cujo objetivo era avaliar a eficácia

terapêutica dos medicamentos no controle da glicemia. Os indivíduos foram divididos em grupos de análises, dentre eles, grupos usando metformina, insulina e glibenclamida. Após o período de um ano de estudo, eles demonstraram que a glibenclamida é eficaz ao promover o controle da glicemia, tendo em vista que os valores da glicemia de jejum e pós-prandial desses indivíduos sofreram reduções significativas.

Fischer e colaboradores (2003) também demonstraram a eficácia da glibenclamida em um estudo duplo cego controlado, com o objetivo de comparar o efeito da acarbose e da glibenclamida na sensibilidade à insulina na DM II. O total de 77 pacientes com idade de 50 a 60 anos, foram acompanhados por 16 semanas. Os indivíduos foram divididos em três grupos de tratamento: acarbose, glibenclamida ou um placebo. Após o período de tratamento, o Índice de Massa Corporal (IMC) no grupo que havia recebido acarbose e placebo diminuiu significativamente, enquanto no grupo glibenclamida houve aumento significativo. Entretanto, a glicemia de jejum foi reduzida apenas significativamente com glibenclamida.

Um outro estudo de coorte multicêntrico, comparou os efeitos do tratamento da glimepirida e glibenclamida no peso corporal de indivíduos DM II ao longo de 12 meses de tratamento. Dados clínicos de 520 indivíduos de 91 centros selecionados aleatoriamente foram avaliados. O estudo mostrou que tanto a glimepirida quanto a glibenclamida levaram a diminuições na glicemia de jejum significativas. Entretanto, o tratamento inicial da DM II com glimepirida foi associado a uma diminuição significativamente maior no peso corporal e índice de massa corporal do que o tratamento com glibenclamida (MARTIN *et al.*, 2003).

Rosak e colaboradores (2002) realizaram um estudo comparando os efeitos da glibenclamida isolada a três outros grupos, um tratado com acarbose isoladamente, outro grupo com terapia combinada de glibenclamida, e placebo. Foram observados os efeitos na glicemia pós-prandial, níveis séricos de insulina e peptídeo C e a tendência a desenvolver hipoglicemia. O estudo contou com 84 pacientes com DM II aos quais foram randomizados para um dos quatro grupos de tratamento. Os tratamentos foram administrados antes de um café da manhã

e os parâmetros para o controle da glicemia aferidos diariamente. Como resultado, Rosak e colaboradores mostraram que a monoterapia com glibenclamida resultou em uma taxa significativamente maior de redução no nível de glicemia do que o grupo com acarbose e glibenclamida, e o grupo placebo.

Após análise dos estudos mencionados é possível observar que a glibenclamida demonstra ser um medicamento com eficácia terapêutica comprovada em diferentes grupos de pacientes e grupos de tratamento, apesar de mostrar um aumento de peso significativo nos indivíduos.

C.4) Segurança Terapêutica

C.4.1) Segurança Terapêutica em Idosos

De acordo com as Diretrizes da SBD, a glibenclamida está intimamente ligada a casos de hipoglicemia em idosos (SBD, 2018).

Um estudo randomizado, com 88 idosos, realizado por Papa e colaboradores (2006), avaliou a segurança da repaglinida em comparação à glibenclamida quanto à ocorrência de hipoglicemia e outros eventos adversos em idosos. Neste estudo foi possível concluir que o número de episódios de hipoglicemia foi significativamente maior em indivíduos que utilizam glibenclamida.

Greco e colaboradores (2010), realizaram um estudo prospectivo que envolvia 99 indivíduos com idade igual ou superior a 80 anos. Eles avaliaram a incidência de hospitalização causada pela hipoglicemia e mostraram que, entre os usuários que utilizavam algum tipo de ADOs para o tratamento da DM II, a maioria dos pacientes com hipoglicemia grave eram usuários de glibenclamida (76,8%), dando destaque para aqueles indivíduos sob uso de glibenclamida isolada (53,5%).

Kigawa e colaboradores 2008, realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a diferença no perfil glicêmico diário, com tratamento de uma a duas vezes ao dia de uma dose diária de glibenclamida ou gliclazida em 18 pacientes idosos entre 65 a 80 anos portadores de DM II. Os perfis glicêmicos dos pacientes foram monitorados diariamente, e as doses utilizadas no estudo foram 80 mg / dia de gliclazida ou 5 mg / dia de glibenclamida em monoterapia. O

resultado no perfil diário dos pacientes não diferiu muito entre um grupo ou outro, entretanto a glibenclamida tendeu a diminuir os valores pela manhã e durante a madrugada, além de apresentar possível quadro hipoglicêmico.

O mesmo foi observado por Clemens e colaboradores em 2015. Eles realizaram um estudo retrospectivo entre os anos 2002 a 2011, com o objetivo de avaliar o risco de hospitalização por hipoglicemia em idosos com 65 anos, comparando dois medicamentos glibenclamida e gliclazida. Como resultado eles observaram que a glibenclamida é associada a um risco mais elevado de hipoglicemia quando comparado a gliclazida (CLEMENS *et al.*, 2015).

Nesse sentido, a glibenclamida mostra-se um medicamento com menor perfil de segurança para idosos, visto que nessa faixa etária, os casos de hipoglicemias são ainda mais graves e podem levar a morte.

C.4.2) Segurança Terapêutica Cardiovascular

Uma vez que a glibenclamida promove o bloqueio dos canais de potássio e estimulam a secreção de insulina, tal medicamento parece ser menos seletivo pela célula beta-pancreática e o bloqueio poder ser observado também em outros órgãos, como o coração. Nesse sentido, os canais de potássio, importantes para preservar o pré-condicionamento isquêmico, uma defesa das células cardíacas contra a isquemia crônica poderia, estar prejudicado levando à maior ocorrência de complicações e eventos cardiovasculares (SOEIRO *et al.*, 2014).

Zeller e colaboradores (2010) em seu estudo já descrito no item B.4.2, relataram que entre os pacientes que utilizaram sulfonilureias, a mortalidade relacionada a eventos cardiovasculares foi significativamente menor nos pacientes que utilizavam gliclazida ou glimepirida quando comparado aos pacientes que usavam glibenclamida. Além disso, as arritmias e complicações isquêmicas foram mais frequentes nos pacientes tratados com glibenclamida.

Por outro lado, um estudo retrospectivo realizado por Klamann e colaboradores (2000) em um hospital da Europa, com dados de 350 pacientes não diabéticos e 245 pacientes DM II, teve o objetivo de avaliar se sulfonilureias poderiam interferir no pré condicionamento isquêmico e piorar o prognóstico em

pacientes diabéticos com infarto agudo do miocárdio. Como resultado, foi demonstrado que a mortalidade hospitalar em pacientes DM II é maior do que em pacientes não diabéticos que sofrem de infarto agudo do miocárdio, independentemente de terem ou não sido tratados com sulfonilureias. E demonstrou ainda que glibenclamida não aumentou as chances de quaisquer outras complicações cardiovasculares.

Andersson, e colaboradores (2011) avaliaram em seu estudo, o uso da sulfonilureia como tratamento isolado de pacientes com DM e insuficiência cardíaca, percebendo que não houve aumento da mortalidade entre os pacientes tratados com sulfonilureias glipizida, glibenclamida ou gliclazida.

Contudo, uma possível piora do pré condicionamento isquêmico com o uso da glibenclamida (KLEPZIG, 1999), o risco de hipoglicemia e os efeitos arrítmicos provocados pela hipoglicemia (RIDDLE, 2003; RENDELL, 2004), é necessário considerar a não utilização da glibenclamida como primeira opção de medicamento da classe das sulfonilureias

Relacionando os estudos de Zeller e colaboradores (2010), Klamann e colaboradores (2000), Andersson e colaboradores (2011), Klepzig (1999), Riddle (2003) e Rendell (2004), a I Diretriz sobre Aspectos Específicos de Diabetes (tipo 2) Relacionados à Cardiologia, publicada em 2014, sugere que os estudos não mostraram prejuízo no uso de sulfonilureias, em pacientes DM II, com ou sem cardiopatia prévia, não havendo, portanto, evidências para contraindicar seu uso.

C.4.3) Segurança Terapêutica na Insuficiência Renal

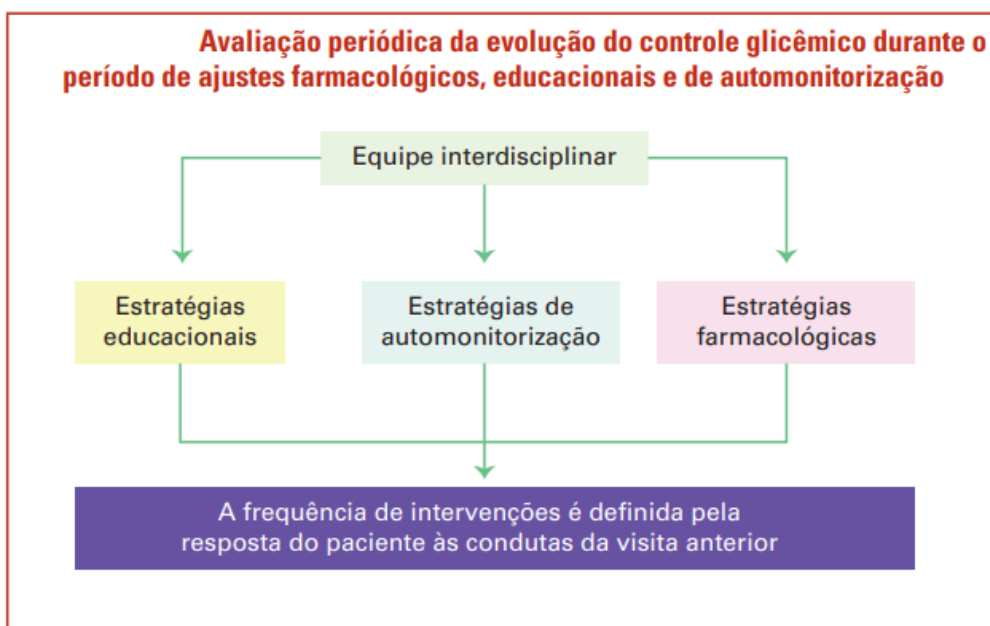
Para pacientes que apresentam insuficiência renal, é recomendado a utilização de medicamentos que tenham metabolismo exclusivo por via hepática. Como já mencionado, a glibenclamida tem a maior parte do seu metabolismo por esta via, entretanto, uma parte é de metabolização renal, o que inviabiliza sua utilização em casos de indivíduos com insuficiência renal, além de sua maior capacidade de provocar hipoglicemia, causando riscos na insuficiência renal crônica (WILLIAMS e GARG, 2014). Neves e colaboradores (2009), relatam em sua revisão que para indivíduos com insuficiência renal, as sulfonilureias, a

gliclazida e a glipizida parecem ser as mais seguras em relação à ocorrência de hipoglicemia comparadas a glibenclamida e a glimepirida. O uso desses dois últimos medicamentos necessita de um acompanhamento rigoroso e em doses reduzidas afim de evitar tanto a hipoglicemia quanto a progressão da doença renal crônica.

4.3) Papel do Farmacêutico no Atendimento a Pacientes DM II

Em função das diferentes características dos pacientes diabéticos as opções terapêuticas podem ser variáveis. O tratamento da DM II, farmacológico ou não farmacológico, vai depender do grau de evolução da doença em cada paciente quando diagnosticado. As decisões tomadas para tratamento de um paciente DM II normalmente são discutidas por uma equipe interdisciplinar, conforme a figura 2, a fim de traçar estratégias para o controle glicêmico (SBD, 2017).

Figura 2: Esquema de tratamento da DM II por uma equipe interdisciplinar



Fonte: Conduta terapêutica no diabetes tipo 2: algoritmo (SBD, 2020)

Com o passar dos anos, diversas estratégias educacionais no cuidado da DM II têm sido desenvolvidas, a fim de minimizar a ocorrência de complicações

e garantir o controle glicêmico adequado no tratamento da doença, envolvendo equipes interdisciplinares (WERMEILLE *et al.*, 2004; MEHUYS *et al.*, 2005).

Algumas estratégias consideram e respeitam a incorporação do farmacêutico na cooperação da condução terapêutica. De acordo com Costa (2011), o farmacêutico é o profissional capacitado para o melhor gerenciamento da terapia medicamentosa e orientação quanto ao uso racional de medicamentos, a fim de conscientizar o paciente para o uso correto de medicamentos, garantindo máxima eficácia e segurança, evitando e/ou minimizando efeitos adversos, utilizando-os corretamente e sob orientação médica.

Segundo Gomes (2013), o farmacêutico ampliou sua área de atuação e vem desenvolvendo um papel importante na equipe interdisciplinar, pois somente esse profissional de saúde é capaz de associar o conhecimento, a flexibilidade e habilidade na melhor abordagem para o tratamento farmacológico da DM II.

Dentro da equipe interdisciplinar, o farmacêutico contribui com a seleção dos medicamentos de acordo com as características clínicas dos pacientes DM II. A escolha do ADO leva em consideração diferentes parâmetros, tais como: valores das glicemias de jejum, pós-prandial, e HbA1c, peso e idade do paciente, comorbidades associadas (complicações do DM ou outras), risco de hipoglicemia, possíveis interações com outros medicamentos, reações adversas e contraindicações (SBD, 2020).

Wermeille e colaboradores (2004) mostram em seu estudo, a efetividade do cuidado farmacêutico na educação da terapêutica em pacientes DM II, e a indubitabilidade e aceitação da intervenção farmacêutica, tanto pela equipe interdisciplinar, quanto pelos pacientes. O estudo foi realizado em quatro farmácias comunitárias do Reino Unido e contou com a colaboração de 62 pacientes DM II em uso de algum ADOs. Foi realizada uma entrevista entre farmacêutico e o paciente, e uma posterior revisão da terapêutica e a avaliação da necessidade de intervenção. Embasado nesta informação, foi planejado uma estratégia de cuidados farmacêuticos e discutido a terapêutica dos pacientes com o médico. Após a entrevista inicial, entre a semana 24 e a semana 28, uma

segunda entrevista foi realizada. Como resultados das intervenções realizadas pelo farmacêutico e médico, houve uma redução de 72% dos problemas relacionados a terapêutica. Além disso, ocorreu uma redução significativa nos níveis de HbA1C, da pressão arterial e do colesterol total, como também foi possível aumentar o conhecimento dos pacientes em relação aos ADOs utilizados por eles.

Em um hospital da Jordânia, foi avaliado o papel do farmacêutico clínico em um programa de estratégias educacionais na DM II. 171 pacientes com DM II, foram divididos aleatoriamente entre um grupo controle, que recebeu os cuidados de saúde tradicionais sem intervenções educacionais, e outro grupo onde foi realizada educação objetiva e direcionada para a DM II por um farmacêutico clínico, abordando temas como a medicação prescrita e as mudanças necessárias no estilo de vida dos pacientes. O acompanhamento foi feito semanalmente, por 8 semanas através de telefonemas, onde foi debatido e reavaliado o tratamento prescrito e solucionadas alguns problemas dos pacientes. Após 6 meses de intervenções, os resultados mostraram uma redução significativa de 0,8% no valor da HbA1C nos pacientes que realizaram a intervenção, contra um aumento de 0,1% no grupo controle. Em outros parâmetros como a glicemia de jejum, adesão à terapêutica oral, autocuidado, colesterol total, colesterol LDL, triglicérides e pressão arterial, pequenos progressos foram identificados, entretanto, foram estatisticamente significativos. Esse estudo demonstrou que os pacientes com DM II foram beneficiados com a estratégia educacional liderada pelo farmacêutico clínico, quando comparado com o grupo que recebeu a intervenção tradicional (JARAB *et al.*, 2012).

O paciente DM II ou seu cuidador, normalmente vai à farmácia no mínimo uma vez ao mês, para adquirir os medicamentos, o que evidencia, o maior contato com o farmacêutico comparado ao médico, já que normalmente a frequência média de acompanhamento médico é de duas vezes ao ano. Nesse sentido, o farmacêutico pode e deve fazer a diferença, haja vista que possui conhecimento suficiente para poder aconselhar e educar pacientes acerca do controle da DM, bem como a prevenção da mesma, dado que a partir de uma rápida entrevista esse profissional é capaz de identificar o risco de o paciente possuir a doença ou identificar uma complicação relacionada a DM II e orientar

ao mesmo a procurar um médico, para um diagnóstico e tratamento correto. (BAZOTTE, 2012).

Santos e colaboradores (2012), realizaram um estudo com o objetivo de avaliar profissionais farmacêuticos, seus conhecimentos e atuação na atenção farmacêutica. O estudo mostrou que esses profissionais, no momento em que dispensam um ADO aos pacientes, são normalmente os primeiros a darem orientação adequada ao mesmo em relação aos medicamentos, avaliando o paciente e identificando os possíveis efeitos colaterais e interações da terapia medicamentosa. Analisando o estado de saúde do paciente, o farmacêutico pode estimulá-lo a realizar adequadamente a terapia prescrita pelo médico, bem como identificar possíveis interações medicamentosas (LENZI, 2015).

Programas de educação e promoção à saúde voltados aos pacientes com DM II revelam resultados positivos com melhorias significativas, principalmente nos níveis glicêmicos. As áreas de intervenção com relevância no processo educativo e cuidado são a dieta, o exercício físico e a conscientização sobre a automedicação. A inserção do farmacêutico na equipe interdisciplinar de cuidados à saúde evidencia melhorias significativas aos cuidados prestados por equipes interdisciplinares tradicionais. A integração do farmacêutico pode acontecer em nível hospitalar, no qual o farmacêutico clínico surge, ou em nível da comunidade, nas Atenção primária à saúde, no qual o farmacêutico pode agir de forma ativa sobre a gestão terapêutica na discussão com o médico da família, promovendo ações para aumentar a adesão do paciente à terapia, bem como ações educativas para que o paciente tenha autonomia e promova o autocuidado, fator de extrema importância quando se trata de DCNT como o DMII (FERREIRA, 2013).

É importante ressaltar a relevância do profissional farmacêutico no cuidado com o paciente DM II, uma vez que o mesmo se encontra na linha de frente do atendimento desses pacientes, e é neste momento que o farmacêutico reforça a orientação médica, possibilitando novas informações a respeito do medicamento a ser utilizado e do tratamento, estabelecendo assim vínculo com o paciente. Além disso, o farmacêutico é o profissional mais indicado e com maior conhecimento sobre medicamentos, sendo capaz de propor diferentes

estratégias farmacológicas, auxiliar em estratégias educacionais e estratégias de autocuidado para que o sucesso das ações a serem desenvolvidas dentro do tratamento sejam alcançadas (COSTA, 2011).

5. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A elevada prevalência da DM II, sua natureza crônica e a gravidade das complicações associadas repercutem a importância dos tratamentos necessários para controlá-las.

Ao compararmos a eficácia e segurança dos ADOs inseridos na RENAME, podemos observar os seguintes aspectos conforme o quadro 2:

ADOs Inseridos na RENAME 2020				
Medicamento	Classe	Mecanismo básico de ação	Eficácia	Segurança
Metformina	Biguanida	Redução na produção hepática de glicose, com menor ação na sensibilização à insulina	↓ Hb1Ac ↓ Glicemia de Jejum ↓ Pós- Prandial	Idosos Cardiovascular
Glibenclamida	Sulfoniureia	Aumento da secreção de insulina	↓ Glicemia de Jejum ↓ Pós- Prandial	Cardiovascular
Gliclazida	Sulfoniureia	Aumento da secreção de insulina	↓ Hb1Ac ↓ Glicemia de Jejum ↓ Pós- Prandial	Idosos Cardiovascular Insuficiência Renal

A metformina é um medicamento eficaz na redução de níveis glicêmicos em diferentes faixas etárias (DEFRONZO *et al.*, 1995; GARBER *et al.*, 1997; CAMPBELL *et al.*, 1995; GUTHRIE, 1997; JOHANSEN, 1999; BOLEN *et al.*, 2007; SAENZ *et al.*, 2005), promove o efeito benéfico na redução do peso de pacientes DM II com sobrepeso (CAMPBELL *et al.*, 1995; JOHANSEN *et al.*, 1999; BOLEN *et al.*, 2007; SAENZ *et al.*, 2005) e pode ser prescrito de forma segura para pacientes DM II idosos, sem riscos relacionados a mortalidade e eventos hipoglicêmicos (LALAU *et al.*, 1990; MASOUDI *et al.*, 2005). Pode ser

utilizada em pacientes com DCV (UKPDS, 1998; HELCAVI *et al.*, 2008; VELAZQUEZ *et al.*, 1994), cuja proteção cardiovascular está intimamente ligada à redução de peso que esse medicamento propicia.

A metformina por outro lado é contraindicada para indivíduos com insuficiência renal, tendo em vista que a mesma é eliminada totalmente por esta via; bem como contraindicada para indivíduos magros, por induzir a perda de peso (CAMPBELL *et al.*, 1995; JOHANSEN *et al.*, 1999; BOLEN *et al.*, 2007; SAENZ *et al.*, 2005).

A **gliclazida** é um medicamento eficaz, uma vez que mostrou ser capaz de reduzir a Hb1Ac dos indivíduos com DM II (ADVANCE, 2008; GUILLAUSSEAU e GREB, 2001; VILLAR *et al.*, 2010), além de reduzir a glicemia de jejum (ADVANCE, 2008; GUILLAUSSEAU e GREB, 2001; SHAW *et al.*, 2007; CHARBONNEL, 1980; PLAUCHU e POUSSET, 1972) e a glicemia pós-prandial (GUILLAUSSEAU e GREB, 2001).

Em relação a sua segurança, a gliclazida pode ser utilizada por pacientes idosos, por ser mais seletiva que os outros ADOs dessa classe, demonstrando assim, menor propensão para desencadear eventos hipoglicêmicos e problemas cardiovasculares (KENZO *et al.*, 2007; TESSIER *et al.*, 1994; JENNINGS *et al.*, 1989). A gliclazida apresenta menor risco de mortalidade relacionado a DCV (ZELLER *et al.*, 2010; MONOMI *et al.*, 2006; KHALANGOT *et al.*, 2009), quando comparado a glibenclamida e outros ADOs (ZELLER *et al.*, 2010), demonstrando menor frequência de eventos cardíacos como arritmias e complicações isquêmicas (ZELLER *et al.*, 2010; MONOMI *et al.*, 2006; KHALANGOT *et al.*, 2009), tendo potencial para ser utilizada e indicada no tratamento da DM II em pacientes que apresentam DCV.

Além disso, por meio de um monitoramento rigoroso, a gliclazida também pode ser utilizada em pacientes com insuficiência renal leve a moderada, desde que esse tratamento, se necessário, seja reduzido ao longo da evolução da doença (HANEDA e MORIKAWA, 2009; SBD, 2018).

A **glibenclamida** também é um medicamento eficaz no tratamento da DM II, uma vez que é capaz de reduzir significativamente a glicemia de jejum e pós

prandial (MARTIN *et al.*, 2003; CLAUSON *et al.*, 1996; FISCHEER *et al.*, 2003; ROSAK *et al.*, 2002). No entanto, como efeito secundário, a glibenclamida é capaz de promover um aumento de peso em pacientes que utilizam esse medicamento (MARTIN *et al.*, 2003; FISCHEER *et al.*, 2003).

Por não ser seletiva, a glibenclamida é uma sulfaniluréia de menor segurança para indivíduos com doenças cardiovasculares, pois apresenta maior risco de mortalidade relacionado a DCV, quando comparado a gliclazida, podendo ainda apresentar arritmias e complicações isquêmicas (ZELLER *et al.*, 2010; MONOMI *et al.*, 2006; KHALANGOT *et al.*, 2009), entretanto não há evidências para contraindicar seu uso em caso de DCV.

A glibenclamida é um medicamento com menor perfil de segurança também para idosos, já que possui maior risco para desenvolver eventos hipoglicêmicos, visto que nessa faixa etária, os casos de hipoglicemias são ainda mais graves e podem levar a morte (CLEMENS *et al.*, 2015; KIGAWA *et al.*, 2008; PAPA *et al.*, 2006; GRECO *et al.*, 2010). Além disso, este medicamento possui menor segurança para o uso na insuficiência renal, uma vez que parte desse medicamento é metabolizado por esta via, o que inviabiliza sua utilização em casos de indivíduos com insuficiência renal, além de sua maior capacidade de também provocar hipoglicemia, causando riscos ainda maiores na doença renal crônica (WILLIAMS e GARG, 2014).

Tendo em vista que as diferentes características fisiopatológicas dos pacientes DM II, requerem adequações cuidadosas à terapia medicamentosa do paciente com DM II, no ano de 2020, o MS recebeu a recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), de incorporação da **Dapagliflozina** ao SUS (BRASIL, 2020). Este ADO é pertencente a classe farmacológica dos SGLT2 e foi incorporada ao SUS como mais um recurso no controle da DM II, colaborando para prevenir e reduzir complicações da doença, uma vez que possui potencial redução de desfechos cardiovasculares (cardíacos e renais), sendo indicada para pacientes com doença cardiovascular e idade superior ou igual a 65 anos concomitante, devendo ser ofertada como terapia de segunda intensificação para esses pacientes (BRASIL, 2020). Segundo a portaria N^o 16, de 29 de abril de 2020,

publicada no Diário Oficial da União em 04 de maio de 2020, a dapagliflozina passou a ser ofertada gratuitamente pelo SUS, conforme determina o art. 25, do Decreto nº 7.646/2011, tendo as áreas técnicas o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias após a publicação da portaria, para efetivar a oferta desses medicamentos ao SUS (BRASIL, 2020).

A análise final deste trabalho de conclusão de curso, avalia que a incorporação da Dapagliflozina ao SUS no ano passado, corrobora com o questionamento que estimulou seu desenvolvimento, ou seja, se somente esses três medicamentos seriam suficientes para atender e tratar a diversidade de pacientes com DM II; uma vez que veio complementar a possibilidade de controle da glicemia de pacientes que não respondem suficientemente bem aos demais ADOs disponíveis pelo SUS. No entanto, a dapagliflozina ainda não foi efetivamente inserida na RENAME; cabendo aos gestores de saúde a compra desse ADO e disponibilização aos municípios, de forma que caso haja prescrição médica da dapagliflozina, o paciente tenha fácil acesso ao mesmo. Espera-se que a próxima edição desta lista ela esteja lá incluída.

6) REFERÊNCIAS

ABDELMONEIM, A. S. *et al.* Risk of acute coronary events associated with glyburide compared with gliclazide use in patients with type 2 diabetes: a nested case-control study. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 16, p. 22-29, 2014.

Action in Diabetes and Vascular Disease (ADVANCE). Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. **New England journal of medicine**, v. 358, p. 2560-2572, 2008.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (Brasil). **Lista de medicamentos de referência**, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/ptbr/setorregulado/regularizacao/medicamentos/medicamentos-de-referencia/lista-de-medicamentos-de-referencia>. Acesso em 9 de janeiro de 2021.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (Brasil). **Avandia® (rosiglitazona): cancelamento do registro devido ao risco cardiovascular do medicamento**, 2010. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2&p_p_col_id=column-1&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_groupId=33868&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_urlTitle=alerta-snvs-anvisa-navigfarmn04de29desetembrede2010&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_assetEntryId=400778&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_type=content#:~:text=O%20cancelamento%20de%20registro%20dos,probabilidade%20de%20ocorr%C3%Aancia%20de%20doen%C3%A7as. Acesso em 3 de maio de 2021.

ALVAREZ, S. Uso de metformina no diabetes mellitus tipo II. **Rev Cubana Farm**, v. 35, p. 157-166, 2011.

AMADOR-LICONA, N. *et al.* The Short-Term Effect of a Switch from Glybenclamide to Metformin on Blood Pressure and Microalbuminuria in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. **Archives Of Medical Research**, v. 31, p. 571-575, 2000.

ANDERSSON, C. *et al.* Comparable long-term mortality risk associated with individual sulfonylureas in diabetes patients with heart failure. **Diabetes research and clinical practice**, v. 94, p. 119-125, 2011.

AVOGARO, A. Tratando o diabetes hoje com gliclazida MR: uma questão de números. **Diabetes Obesity and Metabolism**, v. 14, p. 14-19, 2012.

BARRETO, J. A. S. F. Síndrome metabólica: um estado pró-trombótico / Metabolic syndrome: a prothrombotic state. **Rev. Soc. Cardiol**, v. 14, p. 590-595, 2004.

BAZOTTE, R. O farmacêutico e o diabetes. Disponível em: <http://www.cff.org.br/noticia.php?id=908>. Acesso em: 26 de julho de 2020.

BHALLA, R.C. *et al.* Vascular effects of metformin. Possible mechanisms for its antihypertensive action in the spontaneously hypertensive rat. **Am J Hypertens**, v.9, p.570-576, 1996.

BOLEN, S. Revisão sistemática: eficácia comparativa e segurança de medicamentos orais para diabetes mellitus tipo 2. **Ann Intern Med**, v.14, p.386-399, 2007.

BRASIL. **Constituição da República Federativa do Brasil (1988)**. Diário Oficial da União, Brasília, 5 out. 1988. Seção 1, p.1, 1988.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Mais da metade dos adultos está acima do peso**. Brasília, 2016. Disponível em: www.brasil.gov.br/saude/2015/08/mais-da-metade-dos-adultos-estao-acima-do-peso. Acesso em: 26 de julho de 2020.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Atenção à saúde. Departamento de Atenção Básica. **Diabetes Mellitus**. Caderno de Atenção Básica- n 16. Brasília DF. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME, 2001**. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/medicamentos_rename.pdf. Acesso em: 24 de abril de 2019

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME, 2018**. Disponível em: www.bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/medicamentos_rename.pdf. Acesso em: 24 de abril de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME, 2020**. Disponível em: bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/medicamentos_rename.pdf. Acesso em: 18 de abril de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sócio demográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal**. Brasília, 2017. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2017_vigilancia_fatores_riscos.pdf. Acesso em: 01 de out. de 2018.

BRASIL. **Para entender a gestão do SUS / Conselho Nacional de Secretários de Saúde**. - Brasília: CONASS, 248 p. ISBN 85-89545-02-4 1. SUS (BR). 2. Legislação sanitária. I. Título. NLM WA 525 CDD - 20 ed. 362.1068, 2003.

BROWN, N. J. Cardiovascular effects of antidiabetic agents: focus on blood pressure effects of incretin-based therapies. **Journal of the American Society of Hypertension**, v.6, p. 163-168, 2012.

BRUNTON, L. *et al.* Goodman & Gilman As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12 ed. São Paulo: McGraw Hill, 2012.

CAMPBELL, I.W. *et al.* Estudo comparativo de um ano de metformina e glipizida no diabetes mellitus tipo 2. **Diabete & Metabolismo**, v.20, p.394-400, 1995.

CHARBONNEL, B. Efeitos clínicos e metabólicos do tratamento de pacientes diabéticos com gliclazida. "Gliclazide and the Treatment of Diabetes". **R. Soc. Med. Int. Congr**, v. 201, p. 123 - 128, 1980.

CHUGH, S. N. *et al.* Glibenclamide vs gliclazide in reducing oxidative stress in patients of noninsulin dependent diabetes mellitus--a double blind randomized study. **The Journal of the Association of Physicians of India**, v. 49, p. 803-807, 2001.

CLAUSON, P. *et al.* Daytime glibenclamide and bedtime NPH insulin compared to intensive insulin treatment in secondary sulphonylurea failure: a 1-year follow-up. **Diabetic medicine**, v. 13, p. 471-477, 1996.

CLEMENS, K. K. *et al.* The hypoglycemic risk of glyburide (glibenclamide) compared with modified-release gliclazide. **Canadian journal of diabetes**, v. 39, p. 308-316, 2015.

CONTRERAS, F. *et al.* Receptores Sur y Sulfonilureas en el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. **Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapêutica**, v.1, p. 348-355, 2002.

COSTA, A. C. O. *et al.* Perfil de segurança de medicamentos antidiabéticos para uso em pacientes idosos com doença renal crônica. **Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano**, v. 13, p. 1-4, 2016.

COSTA, K. S. *et al.* Obtenção de medicamentos para hipertensão e diabetes no Programa Farmácia Popular do Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, p. 33-44, 2016.

COSTA, K. S.; NASCIMENTO, J.R. HÓRUS: inovação tecnológica na assistência farmacêutica no Sistema Único de Saúde. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, p. 91-99, 2011.

CRESCO, S. H. Metformina, 50 anos após o seu uso: eficácia, tolerância, segurança e novas indicações. **Cient Cienc Méd**, v. 12, p. 23-25, 2009.

CUSI, A; DEFRONZO, R. A.; RALPH, M. Metformina: Uma revisão de seus efeitos metabólicos. Em: Comentários Diabetes. **Em Comentários Diabetes**, v.2 p. 89-131, 1998.

DAS, S. K.; ELBEIN, S. C. The Genetic Basis of Type 2 Diabetes. **Cellscience**, v.12, p.100-131, 2006.

DEFRONZO, R. A.; GOODMAN, A. M. The Multicenter Metformin Study Group (1995) Eficácia da metformina em pacientes com diabetes mellitus não dependente de insulina. **N Engl J Med**, v.33, p.541–549, 1995.

DORIA, A.; PATTI, M. E.; KAHN, C. R. The Emerging Genetic Architecture of Type 2 Diabetes. **Cell Metab**, v. 8, p.186–200, 2008.

DROUIN, P.; STANDL, E. Gliclazide modified release*: results of a 2-year study in patients with type 2 diabetes. **Diabetes, Obesity And Metabolism**, v. 6, p. 414-421, 2004.

FERREIRA, S. B. D. Cuidados farmacêuticos na diabetes tipo 2: educação ao doente diabético. **Dissertação de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**. Universidade do Algarve Faculdade de Ciências e Tecnologia, 2013.

FISCHER, S. *et al.* Influence of treatment with acarbose or glibenclamide on insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. **Diabetes Obesity and Metabolism**, v. 5, p. 38-44, 2003.

GARBER, A. J. *et al.* Eficácia da metformina na diabetes tipo II: resultados de um estudo duplo-cego, controlado por placebo, dose-resposta. **Am J Med**, v.1, p.491–497, 1997.

GERSTEIN, H. C. *et al.* Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. **N Engl J Med**. v. 2, p.35-45, 2008.

GIESTAS, S.; GIESTAS, A.; AGOSTINHO, D. Doença Hepática e Diabetes Mellitus – Uma Relação Bi-Direcional. **Revista Portuguesa de Diabetes**, v.1, p. 158-166, 2015.

GIRACH, A.; VIGNATI, L. Diabetic microvascular complications—can the presence of one predict the development of another. **J Diabetes Complications**, v.20, p. 228–237, 2006.

GOMES, E. F. Importância da assistência e da atenção farmacêutica aplicada a pacientes com Diabetes. **[Trabalho de Conclusão de Curso]**, Curso Bacharelado em Farmácia, Faculdade Católica do Espírito Santo, Vitória: 2013.

GRECO, D. *et al.* Hipoglicemia grave que leva à internação hospitalar em pacientes diabéticos tipo 2 com 80 anos ou mais. **Endocrinologia experimental e clínica e diabetes**, v. 118, p. 215-219, 2010.

GRILLO, M. F. F.; GORINI, M. I. P. C. Caracterização de pessoas com Diabetes Mellitus Tipo 2. **Rev. bras. Enferm**, v. 60, p. 49-54, 2007.

GRUNDY, S.M. Metabolic syndrome update. **Trends Cardiovasc Med**, v.26, p.364-73, 2016.

GUILLAUSSEAU, P. J.; GREB, W. Perfil glicêmico de 24 horas em pacientes diabéticos tipo 2 tratados com liberação modificada de gliclazida uma vez ao dia. **Diabetes e metabolism**, v. 2, p. 133-137, 2001.

GUTHRIE, R. Treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus with metformin. **J Am Board Fam Pract**, v.1, p.213-215, 1997.

HANEDA, M.; MORIKAWA, A. Which hypoglycaemic agents to use in type 2 diabetic subjects with CKD and how? **Diabetes e metabolism** v. 2, p. 133-137, 2009.

HELVACI, M. R. *et al.* Treatment of White Coat Hypertension With Metformin. **International Heart Journal**, v. 49, p. 671-679, 2008.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Projeção da população, Censo 2015. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>. Acesso em: 28 de Março de 2020.

International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: 2019.

INZUCCHI, S. E. *et al.* Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: a patient-centered approach. **Diabetes Care**, v. 38, p. 140-149, 2015.

JARAB, A. S. *et al.* Impacto da assistência farmacêutica nos resultados de saúde em pacientes com DPOC. **Jornal internacional de farmácia clínica**, v. 34, p. 53-62, 2012.

JENNINGS, A. M.; WILSON, R. M.; WARD, J. D. Symptomatic hypoglycemia in NIDDM patients treated with oral hypoglycemic agents. **Diabetes care**, v. 12, p. 203-208, 1989.

JOHANSEN K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis. **Diabetes Care**, v.22, p.33-37, 1999.

JOHNSON, A. B. *et al.* O impacto da terapia com metformina na produção hepática de glicose e atividade da glicogênio sintase do músculo esquelético em pacientes com diabetes tipo II com excesso de peso. **Metabolismo**, v.45, p. 17-22, 1993.

KATZUNG, B.G; MASTERS, S.B.; TREVOR, A. J. Farmacologia Básica e Clínica. 13ª ed. Porto Alegre: AMGH Editora , 2017.

KDIGO, C. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Rockville: **Agency for Healthcare Research and Quality**, v.6, p.110-130, 2012.

KHALANGOT, M. *et al.* Glibenclamide-related excess in total and cardiovascular mortality risks: data from large Ukrainian observational cohort study. **Diabetes research and clinical practice**, v. 86, p. 247-253, 2009.

KIGAWA, Y. *et al.* Perfis diários de glicose no sangue de glibenclamida e gliclazida tomados uma ou duas vezes ao dia em pacientes idosos com diabetes tipo 2. **Geriatrics e gerontologia internacional**, v. 8, p. 160-165, 2008.

- KLAMANN, A. *et al.* Myocardial infarction in diabetic vs non-diabetic subjects. Survival and infarct size following therapy with sulfonylureas (glibenclamide). **European heart journal**, v. 21, p. 220-229, 2000.
- KLEPZIG, H. *et al.* Sulfonylureas and ischaemic preconditioning; a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide. **European heart journal**, v. 20, p. 439-446, 1999.
- KNOWLER, W. C. *et al.* Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. **N Engl J Med**, v.6, p.393-403, 2002.
- KOSEGAWA, I. *et al.* Metformin Decreases Blood Pressure and Obesity in OLETF Rats Via Improvement of Insulin Resistance. **Hypertension Research**, v. 19, p. 37-41, 1996.
- LALAU, J. D. *et al.* Diabetes tipo 2 em idosos: uma avaliação da metformina (metformina em idosos). **Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol**, v. 28, p. 329-332, 1990.
- LEE, Y. *et al.* Comparing kidney outcomes in type 2 diabetes treated with different sulphonylureas in real-life clinical practice. **Diabetes & metabolism**, v. 41, p. 208-215, 2015.
- LENZI, M. A. Papel do farmacêutico no controle glicêmico do paciente diabético. 2015. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/colunistas/148-monica-amaral-lenzi/1144-papel-do-farmacaceutico-no-controle-glicemico-dopaciente-diabetico>. Acesso em 16.jun.2020.
- LERARIO, A. C. *et al.* Algorithm for the treatment of type 2 diabetes: a position statement of Brazilian Diabetes Society. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 1, p.35-45, 2010.
- LIPSKA, K. J.; BAILEY, C. J.; INZUCCHI, S. E. Use of metformin in the setting of mild-to- -moderate renal insufficiency. **Diabetes Care**, v.6, p.14-17, 2011.
- 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, p. 182-185, 2015.
- MAJITHIYA, J. B.; BALARAMAN, R. Metformin reduces blood pressure and restores endothelial function in aorta of streptozotocin-induced diabetic rats. **Life Sci**, v.2. p.24-30, 2006.
- MARIN, N. *et al.* Assistência farmacêutica para gerentes municipais de saúde. Rio de Janeiro: OPAS/ OMS, 2003.
- MARTIN, S. *et al.* Change in patients' body weight after 12 months of treatment with glimepiride or glibenclamide in Type 2 diabetes: a multicentre retrospective cohort study. **Diabetologia**, v. 46, p. 1611-1617, 2003.
- MASHARANI, U. B. *et al.* Insulin Resistance in Non-Obese Subjects Is Associated with Activation of the JNK Pathway and Impaired Insulin Signaling in Skeletal Muscle. **Plos One**, v. 6, p. 198-208, 2011.

MASOUDI, F. A. *et al.* Tiazolidinedionas, metformina e resultados em pacientes idosos com diabetes e insuficiência cardíaca: um estudo observacional. **Circulação**, v. 111, p. 583-590, 2005.

MATOS, M. C. G.; BRANCHTEIN, L. O uso de antidiabéticos orais no paciente com diabetes mellitus e doença cardíaca. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, v.4, p.110-118, 2006.

MATTA, S. R. Fontes de obtenção de medicamentos por pacientes diagnosticados com doenças crônicas, usuários do Sistema Único de Saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, p.1-13, 2018.

MCGAVIN, J. K. *et al.* Gliclazide Modified Release. Drugs, **Springer Science and Business Media LLC**, v. 62, p. 1357-1364, 2002.

MENEILLY, G. S.; CHEUNG, E.; TUOKKO, H. Counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in the elderly patient with diabetes. **Diabetes**, v. 43, p. 403-410, 1994.

MONAMI, M. *et al.* Are sulphonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer-related mortality. **Diabetes/metabolism research and reviews**, v. 23, p. 479-484, 2007.

NATALI, C. FERRANNINI, E. Efeitos da metformina e das tiazolidinedionas na supressão da produção de glicose hepática e estimulação da captação de glicose no diabetes tipo 2: uma revisão sistemática. **Diabetologia**, v.1, p. 34-41, 2006.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (GREAT BRITAIN) (NICE). **Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes**. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008.

NEVES, M. D. F. *et al.* Tratamento da Hiperglicemia no Paciente com Diabetes Melito e Doença Renal Crônica. **J. Bras. Nefrol**, v. 31, p. 21-27, 2009.

PAGNO, A. R. *et al.* Drug therapy, potential interactions and iatrogenesis as factors related to frailty in the elderly. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**. v. 21, p. 610-619, 2018.

PAPA, M. *et al.* Safety of type 2 diabetes treatment with repaglinide compared with glibenclamide in elderly people: a randomized, open-label, two-period, cross-over trial. **Diabetes Care**, v. 29, p. 1918-1920, 2006.

PLAUCHU, M.; POUSET, G. Le diaéte chez les vasculaires Diabetes in patients with vascular diseases. **J Med Lyon**, v.5, p.31-40, 1972.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. Farmacologia. Elsevier. Rio de Janeiro 7ª ed. 2012.

RENDELL, M. O papel das sulfonilureias no tratamento do diabetes mellitus tipo 2. **Drogas**, v. 64, p 1339-1358, 2004.

RIDDLE, M. C. Sulfonilureias diferem em efeitos sobre o pré-condicionamento isquêmico - é hora de retirar a gliburida?. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 88, p. 528-530, 2003.

ROMANO-LIEBER, N. S. *et al.* Revisão dos estudos de intervenção do farmacêutico no uso de medicamentos por pacientes idosos. **Cad Saude Publica**, v.1, p.1499-1507, 2002.

ROSAK, C. *et al.* O efeito do tratamento combinado com acarbose e glibenclamida nos perfis de glicose e insulina pós-prandial: efeito aditivo de redução da glicose no sangue e redução da hipoglicemia. **Diabetes, nutrição e metabolismo**, v. 15, p. 143-151, 2002.

SAENZ, A. *et al.* Metformina em monoterapia para diabetes mellitus tipo 2. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v.3, p.1-78, 2005.

SALPETER, S. R. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, v.3, p. 1-40, 2010.

Sanofi- Aventis - GLIBENCLAMIDA. Indústria Farmacêutica S/A. 2020. Bula de remédio. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10440242015&pIdAnexo=2974703. Acesso em: Abril de 2020.

SANTOS, J. N. Etapas Para Implantação de um Programa de Atenção Farmacêutica: Uma Revisão Sistemática. 40f. Dissertação (Graduação Farmácia) - Universidade Federal do Piauí, Centro De Ciências Da Saúde, Departamento de Bioquímica e Farmacologia, Teresina, 2012.

SANTOS, V. F.; PIOLI, M. R.; MODOLO, R. Efeitos dos antidiabéticos orais sobre a pressão arterial. **Hipertensão**, v. 23, p. 90-98, 2016.

SATOH, J. *et al.* Secondary sulfonylurea failure: comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. **Diabetes research and clinical practice**, v. 70, p. 291-297, 2005.

SHAW, J. S.; WILMOT, R. L.; KILPATRICK, E. S. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. **Diabetic Medicine**, v. 24, p. 1160-1163, 2007.

SINHA, P.; UBaidULLA, U.; NAYAK, A. K. Okra (*Hibiscus esculentus*) gum-alginate blend mucoadhesive beads for controlled glibenclamide release. **International journal of biological macromolecules**, v. 72, p. 1069-1075, 2015.

SNORGAARD, O.; KØBER, L.; CARLSEN, J. The effect of metformin on blood pressure and metabolism in nondiabetic hypertensive patients. **Journal Of Internal Medicine**, v. 242, p. 407-412, 1997.

Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan

Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. São Paulo. **Editora Clannad**, 2020.

Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. São Paulo. **Editora Clannad**, 2017.

SOEIRO, A. M. *et al.* I Diretriz sobre aspectos específicos de diabetes (tipo 2) relacionados à cardiologia. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 102, p. 1-41, 2014.

TESSIER, D. *et al.* Glibenclamide vs gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. **Diabetic medicine**, v. 11, p. 974-980, 1994.

TSAI, C. M. *et al.* Metformin reduces asymmetric dimethylarginine and prevents hypertension in spontaneously hypertensive rats. **Transl Res**, v.3, p.1-16, 2014.

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, p. 319-325, out. 2001.

UNITED KINGDOM PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS). Efeito do controle intensivo da glicemia com metformina nas complicações em pacientes com excesso de peso com diabetes tipo 2 (UKPDS 34). **Lancet**, v.34, p.340-363, 1998.

UUSITUPA, M. *et al.* Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study – secondary analysis of the randomized trial. **PLoS.One**, v.1, p.23-36, 2009.

VELAZQUEZ, E. M. *et al.* A terapia com metformina na síndrome dos ovários policísticos reduz a hiperinsulinemia, a resistência à insulina, a hiperandrogenemia e a pressão arterial sistólica, ao mesmo tempo que facilita a menstruação normal e a gravidez. **Metabolism**, v. 43, p. 647-654, 1994.

VERMA, S.; BHANOT, S.; MCNEILL, J. H. Antihypertensive effects of metformin in fructose-fed hyperinsulinemic, hypertensive rats. **J Pharmacol Exp Ther**, v.1, p.1-8, 1994.

VILLAR, 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, p. 311-318, 2010.

VON HERRATH, M.; SANDA, S.; HEROLD, K.; Type 1 diabetes as a relapsing–remitting disease? **Nature Reviews Immunology** 7, v.1, p. 988-994, 2007.

WERMEILLE, J. *et al.* Pharmaceutical care model for patients with type 2 diabetes : integration of the community pharmacist into the diabetes team – a pilot study **Reserach article**, v.1, p.18–25, 2014.

WILLIAMS, M. E.; GARG, R. Glycemic management in ESRD and earlier stages of CKD. **American journal of kidney diseases**, v. 63, p. S22-S38, 2014.

World Health Organization (WHO) Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a joint WHO expert consultation. WHO Technical Report series No 916. Geneva: World Health Organization; 2003.

World Health Organization (WHO). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a joint FAO/WHO Expert Consultation. Geneva: Technical Report Series 916, 2018.

World Health Organization (WHO). Global recommendations on physical activity for health. Geneva: World Health Organization; 2010.

World Health Organization (WHO). Sugars intake for adults and children. Guidelines. Geneva: World Health Organization; 2015.

World Health Organization. **World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019**. World Health Organization, 2019.

ZELLER, M. *et al.* Impact of type of preadmission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 95, p. 4993-5002, 2010.

ZHOU, G. *et al.* Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. **J Clin Invest**, v.3, p.189-197, 2001.

