

Opções farmacoterapêuticas para o manejo do *Diabetes Mellitus* Tipo 2: revisão da literatura

Pharmacotherapeutic options for the management of Type 2 *Diabetes Mellitus*: literature review

Opciones farmacoterapéuticas para el manejo de la *Diabetes Mellitus* tipo 2: revisión de la literatura

Recebido: 15/02/2023 | Revisado: 27/02/2023 | Aceitado: 27/02/2023 | Publicado: 04/03/2023

Cristian Bianchi Lissi

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2060-9342>

Universidade de São Paulo, Brasil

E-mail: cristian.bianchilissi@usp.br

Maria Olívia Barboza Zanetti

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9551-4711>

Universidade de São Paulo, Brasil

E-mail: maria.zanetti@usp.br

Resumo

Em paralelo ao envelhecimento populacional e ao estilo de vida contemporâneo, a incidência de indivíduos vivendo com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é crescente, tornando-a uma das principais causas de morbimortalidade no mundo. Para realizar uma escolha terapêutica mais assertiva, individualizada e evitar as complicações micro e macrovasculares secundárias ao DM2, é fundamental que os profissionais de saúde conheçam e dominem todos os recursos farmacoterapêuticos disponíveis. Este trabalho trata-se de uma revisão narrativa com o objetivo de discutir as particularidades das opções terapêuticas atualmente disponíveis para o manejo do DM2. Foram pesquisados livros, protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e artigos acadêmicos disponíveis nas bases de dados Scielo e Google acadêmico, considerando os trabalhos redigidos em idioma português ou inglês. A busca foi realizada em outubro de 2022. Os resultados reforçam que a importância do controle glicêmico para reduzir o risco de complicações é amplamente reconhecida pelos protocolos terapêuticos e diretrizes clínicas vigentes e favorecem a adoção de condutas clínicas baseadas em evidências. Existem muitas opções terapêuticas com eficácia demonstrada no alcance das metas terapêuticas, sendo as principais classes farmacológicas: biguanidas, glitazonas, sulfonilureias, glinidas, inibidores de alfa-glicosidase, insulinas, inibidores de DDP-4, agonistas de GLP-1 e inibidores de SGLT2. As opções de tratamento, no entanto, precisam ser individualizadas de acordo com as características clínicas (risco de hipoglicemia, idade, comorbidades, estágio da doença, complicações do DM2, tolerabilidade e efeitos adversos), sociodemográficas, preferências e valores do indivíduo, favorecendo a prestação de cuidados centrados na pessoa.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus Tipo 2; Hipoglicemiantes; Tratamento farmacológico; Revisão.

Abstract

In parallel with population aging and contemporary lifestyle, the incidence of individuals living with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is increasing, making it one of the main causes of morbidity and mortality in the world. In order to make a more assertive and individualized therapeutic choice and avoid micro and macrovascular complications secondary to T2DM, it is essential that health professionals are aware of all available pharmacotherapeutic resources. This work is a narrative review with the objective of discussing the particularities of the therapeutic options currently available for the management of T2DM. Books, clinical protocols, therapeutic guidelines and academic articles available in Scielo and Google academic databases were searched, considering works written in Portuguese or English. The search was performed in October 2022. The results reinforce that the importance of glycemic control to reduce the risk of complications is widely recognized by current therapeutic protocols and favor the adoption of evidence-based clinical approaches. There are many therapeutic options with demonstrated efficacy in achieving therapeutic goals, the main pharmacological classes are: biguanides, glitazones, sulfonylureas, glinides, alpha-glucosidase inhibitors, insulins, DDP-4 inhibitors, GLP-1 agonists and SGLT2 inhibitors. Treatment options, however, need to be individualized according to clinical characteristics (risk of hypoglycemia, age, comorbidities, disease stage, T2DM complications, tolerability and adverse effects), sociodemographic characteristics, preferences and individual values, favoring the person-centered care.

Keywords: Diabetes Mellitus, Type 2; Hypoglycemic agents; Drug therapy; Review.

Resumen

Paralelamente al envejecimiento de la población y al estilo de vida contemporáneo, la incidencia de individuos que viven con Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) va en aumento, convirtiéndola en una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. Para realizar una elección terapéutica más asertiva, individualizada y evitar complicaciones micro y macrovasculares secundarias a la DM2, es fundamental que los profesionales sanitarios conozcan y dominen todos los recursos farmacoterapéuticos disponibles. Este trabajo es una revisión narrativa con el objetivo de discutir las particularidades de las opciones terapéuticas actualmente disponibles para el manejo de la DM2. Se realizaron búsquedas en libros, protocolos clínicos y guías terapéuticas y artículos académicos disponibles en las bases de datos Scielo y Google académico, considerando los trabajos escritos en portugués o inglés. La búsqueda se realizó en octubre de 2022. Los resultados refuerzan que la importancia del control glucémico para reducir el riesgo de complicaciones es ampliamente reconocida por los protocolos terapéuticos actuales y favorecen la adopción de prácticas clínicas basadas en evidencia. Existen muchas opciones terapéuticas con eficacia demostrada en la consecución de objetivos terapéuticos, siendo las principales clases farmacológicas: biguanidas, glitazonas, sulfonilureas, glinidas, inhibidores de alfa-glucosidasa, insulinas, inhibidores de DDP-4, agonistas de GLP-1 e inhibidores de SGLT2. Las opciones de tratamiento, sin embargo, necesitan individualizarse según características clínicas (riesgo de hipoglucemia, edad, comorbilidades, estadio de la enfermedad, complicaciones de la DM2, tolerabilidad y efectos adversos), características sociodemográficas, preferencias y valores del individuo, favoreciendo la prestación atención centrada en la persona.

Palabras clave: Diabetes Mellitus Tipo 2; Hipoglucemiantes; Terapia farmacológica; Revisión.

1. Introdução

O pâncreas é um órgão com função tanto exócrina quanto endócrina, com a produção de enzimas que participam do processo digestivo e com a secreção dos hormônios insulina e glucagon, que participam do metabolismo da glicose e são produzidos pelas diferentes células que constituem as Ilhotas de *Langerhans*. As células β -pancreáticas são responsáveis pela produção e secreção de insulina (Barbin, 2018). A falta ou defeito na secreção deste hormônio pelo pâncreas é a causa do diabetes mellitus tipo 1 (DM1), enquanto a diminuição da sensibilidade dos tecidos à insulina caracteriza o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), além da deficiência parcial de secreção deste hormônio após a progressão da doença (Hall & Hall, 2021). De maneira geral, o diabetes mellitus (DM) consiste em um grupo de distúrbios metabólicos caracterizados pela presença de hiperglicemia crônica, quando na ausência de um tratamento adequado. A classificação do DM favorece a escolha do tratamento e a definição de estratégias de rastreamento de complicações crônicas secundárias à doença. Há ainda outras classificações de DM baseadas na etiopatogenia da doença, como o diabetes gestacional e a denominação “outros tipos específicos de diabetes”, contudo, o DM1 e o DM2 são responsáveis pela maioria expressiva dos casos (Rodacki et al., 2021).

No DM1, as células β -pancreáticas não produzem insulina por terem sido destruídas em um processo autoimune. A manifestação clínica é abrupta, geralmente diagnosticada após um quadro de cetose e cetoacidose, requerendo insulino terapia plena desde o diagnóstico. Este tipo de diabetes é mais comum em crianças e adolescentes. Já o DM2 acomete grande parte da população adulta e idosa, estando associado ao sobrepeso, à obesidade, à adiposidade visceral e ao envelhecimento, fatores que causam ou agravam a resistência à insulina. Trata-se de uma condição de saúde secundária à ausência de resposta dos receptores de insulina ao hormônio nos tecidos insulino-dependentes. Mesmo enquanto há produção e secreção de insulina suficiente, a ausência de resposta dos receptores favorece um quadro de hiperglicemia crônica que culmina na manifestação do DM2 (Bombarda et al., 2018; Brasil, 2022b; Rodacki et al., 2021).

Em meio as complicações específicas de longo prazo do DM2, destacam-se as complicações micro e macrovasculares. As complicações macrovasculares consistem em modificações em veias e artérias decorrentes de lesões em grandes vasos sanguíneos provocados pelo acúmulo de glicose ou de produtos da glicação, com destaque para as doenças arteriais coronarianas e o acidente vascular encefálico. As complicações microvasculares são secundárias à lesão de pequenos vasos sanguíneos no interior de tecidos e órgãos, ocasionando retinopatia, nefropatia, neuropatia periférica, comprometimento da cicatrização de feridas cutâneas, neuropatia autonômica, doença hepática gordurosa não alcoólica (World Health Organization,

2021).

De acordo com o Atlas de Diabetes da *International Diabetes Federation* (IDF), no ano de 2021 havia cerca de 537 milhões de adultos (20 a 79 anos) vivendo com DM em todo o mundo. As projeções para os próximos anos são alarmantes. Caso medidas não sejam tomadas para seu controle, este número pode chegar a 783 milhões de pessoas em 2045, o que representará 12,5% da população mundial. O crescimento deve-se especialmente ao aumento progressivo na prevalência de DM2, sendo responsável por cerca de 90% dos casos da doença. Nota-se uma elevação inclusive no acometimento de crianças e adolescentes (International Diabetes Federation, 2021). Conforme a Pesquisa Nacional de Saúde realizada no ano de 2019, no Brasil, 7,7% da população com 18 anos ou mais referiu diagnóstico de diabetes, o equivalente a 12,3 milhões de pessoas (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2020). Estes índices fazem da doença uma das principais causas de morte no mundo, além de acarretar um grande impacto econômico para indivíduos, comunidades e sistemas de saúde (World Health Organization, 2020).

Ademais, cerca de metade dos indivíduos vivendo com DM2 desconhecem seu diagnóstico (International Diabetes Federation, 2021). Isto ocorre devido ao ritmo lento em que a hiperglicemia se agrava e promove alterações fisiopatológicas e funcionais. Como resultado, quando não detectado precocemente por meio de exames bioquímicos, o DM2 pode permanecer desconhecido por anos, conferindo o desenvolvimento de suas complicações, muitas vezes presentes já no diagnóstico (Rodacki et al., 2021).

Para evitar as complicações clínicas, reduzir a mortalidade e melhorar a qualidade de vida das pessoas que vivem com DM2, é fundamental que seja feita a triagem e o acompanhamento dos indivíduos de maior risco, além de conhecer a condição de saúde e suas possibilidades de tratamento, considerando as particularidades clínicas e sociodemográficas do indivíduo acometido. Isto justifica a elaboração de trabalhos que tragam um panorama dos recursos farmacoterapêuticos disponíveis, como a presente revisão da literatura.

2. Metodologia

Este trabalho trata-se de uma revisão narrativa sobre as opções terapêuticas atualmente disponíveis para o manejo do DM2. Para isso, foram pesquisados livros, protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e artigos acadêmicos, publicados, impressos ou disponíveis nas bases de dados *Scielo* e *Google* acadêmico. Para a localização destes trabalhos foram utilizadas as seguintes palavras-chave: diabetes, diabetes melito, diabetes mellitus, diabetes mellitus tipo 2, insulina, medicamentos diabetes sus. Foram considerados os trabalhos redigidos em idioma português ou inglês. A busca foi realizada no mês de outubro do ano de 2022 (Estrela, 2018).

3. Resultados e Discussão

3.1 Antidiabéticos orais tradicionais

O DM2 é uma doença progressiva com a característica inicial de resistência à ação da insulina, mas com a secreção deste hormônio diminuindo ao longo do tempo como consequência à exaustão das células beta-pancreáticas. A introdução de medicamentos antidiabéticos orais será frequentemente necessária, em associação ao tratamento não farmacológico (alimentação adequada, perda de peso, atividade física, cessação do tabagismo e redução no consumo de álcool, entre outros). À medida que a doença progride, pode ser necessário intensificar o tratamento com associações de antidiabéticos ou com insulina (World Health Organization, 2021).

Atualmente, existem muitas opções terapêuticas para controlar a hiperglicemia no DM2, com eficácia demonstrada na redução da glicemia e no alcance das metas terapêuticas de hemoglobina glicada (HbA1c), diminuindo o risco cardiovascular.

O fármaco de primeira escolha para indivíduos com DM2 é a metformina, pertencente à classe farmacológicas das biguanidas, capaz de reduzir a produção de glicose pelo fígado a partir substâncias não-carboidratos (aminoácidos, ácido graxo, lactato, glicerol); de aumentar a captação de glicose pelo músculo esquelético e tecido adiposo, melhorando a sensibilidade periférica da insulina; e de diminuir a captação intestinal de glicose. Portanto, trata-se de um fármaco sensibilizador de insulina (Fuchs & Wannmacher, 2017).

Além da metformina ser eficaz e segura, especialmente em função do baixo risco de hipoglicemia por não alterar a liberação de insulina, possui baixo custo e pode promover discreta perda de peso, melhorar o perfil lipídico e reduzir eventos cardiovasculares. Possui efeitos adversos relevantes no trato gastrointestinal, com destaque para diarreia e cólicas abdominais, que geralmente são transitórios e manejáveis, porém pode não ser bem tolerada por parte dos indivíduos submetidos ao tratamento. Também há risco de deficiência de vitamina B12 e acidose láctica, este último especialmente quando associada a bebidas alcoólicas (Lyra et al., 2022). Nestes casos ou em outras contraindicações à metformina, existe a possibilidade de uso de uma outra classe de sensibilizadores de insulina, as glitazonas.

Para situações em que o indivíduo comece a ter dificuldade para produzir e secretar insulina, mas ainda consiga produzi-la parcialmente, recomenda-se as combinações de anti-hiperglicemiantes orais, incluindo na farmacoterapia os secretagogos de insulina, isto é, fármacos que favorecem a liberação de insulina pelo pâncreas. Mesmo no diagnóstico recente com HbA1c entre 7,5% e 9,0%, a terapia dupla com metformina mostrou melhores resultados quando comparado à monoterapia com metformina (Cai et al., 2018; Lyra et al., 2022).

A classe das sulfonilureias é uma possibilidade de secretagogo de insulina para associação com a metformina. Ela atua estimulando as células β -pancreáticas a secretar insulina, por meio da ligação ao receptor SUR-1, que facilita o influxo de cálcio para a célula e a consequente liberação da insulina pré-formada. Contudo, o efeito secretagogo ocorre na presença ou ausência de glicose, o que eleva o risco de hipoglicemia e promove ganho de peso. Dentre as sulfonilureias, a gliclazida e a glimepirida possuem menor índice de hipoglicemia se comparado com as outras opções da classe (Fuchs & Wannmacher, 2017; Lyra et al., 2022).

Uma segunda possibilidade de secretagogo são as glinidas, que, assim como as sulfonilureias, atuam aumentando a secreção de insulina pelas células β -pancreáticas por facilitarem a entrada de cálcio na célula. A associação de uma glinida à uma sulfonilureia não é recomendada em função da sobreposição de mecanismo de ação e de efeitos adversos, dado que o aumento de insulina promovido pelas glinidas também favorece o ganho de peso e a hipoglicemia. A eficácia na redução da glicemia é menor em comparação às sulfonilureias (Fuchs & Wannmacher, 2017; Lyra et al., 2022).

Uma classe de fármaco antidiabético que pode ser utilizada em qualquer estágio de progressão do DM2 são os inibidores de alfa-glicosidase. A alfa-glicosidase é uma enzima presente no trato gastrointestinal que participa da absorção dos carboidratos da alimentação. Ao inibi-la, esta classe retarda e reduz a absorção dos carboidratos, contribuindo para o controle glicêmico. Por não alterar a secreção de insulina, não promove ganho de peso ou hipoglicemia. Contudo, a eficácia na redução da glicemia é menos expressiva em comparação às demais classes, além de provocar importantes efeitos adversos gastrointestinais, como flatulência e diarreia. Desta forma, é menos utilizada na prática clínica (Fuchs & Wannmacher, 2017; Santos, 2021).

Atualmente, há disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) como sensibilizador de insulina a metformina de 500 mg e de 850 mg na formulação de comprimido, e como secretagogo as sulfonilureias: glibenclamida de 5mg e glicazida de 80 mg na formulação de comprimido; glicazida de 30 e de 60 mg na formulação de comprimido de liberação prolongada (Brasil, 2022a). A metformina de 500 mg de liberação prolongada, assim como as outras apresentações já citadas deste medicamento, e a glibenclamida de 5 mg, estão disponíveis gratuitamente pelo programa “aqui tem farmácia popular” (Brasil, 2022b).

O Quadro 1 apresenta um resumo das principais especificações dos antidiabéticos orais tradicionais.

Quadro 1 - Características dos antidiabéticos tradicionais disponíveis comercialmente.

Medicamento antidiabético	Hipoglicemia	Peso	Redução estimada - glicemia g	Outros efeitos adversos relevantes	Contraindicações	Administração
BIGUANIDA: Metformina	Não	Efeito neutro/ discreta redução	60-70 mg/dL; 1,5-2,0%	Sintomas gastrointestinais (diarreia, náusea, anorexia, gosto metálico); deficiência de vitamina B12; acidose láctica (rara).	Gestação, insuficiência respiratória, insuficiência cardíaca congestiva grave, doença hepática grave, infecção grave, TFG < 30 mL/min/1,73 m ² ,	Oral, ingerir com uma refeição substancial ou imediatamente após.
GLITAZONA: Pioglitazona	Não	Ganho	35-65 mg/dL; 0,5 - 1,4%	Retenção hídrica; risco de insuficiência cardíaca em pacientes propensos; risco de fraturas em idosos.	Gestação; insuficiência cardíaca classes III e IV; insuficiência hepática.	Oral; administração independente do horário das refeições
SULFONILURÉIAS: Gliclazida, Glimepirida, Glibenclamida	Sim	Ganho	60-70 mg/dL; 1,5-2,0%	Azia, Náusea; ação isquêmica no miocárdio (raro, principalmente glibenclamida).	Gestação; insuficiência hepática; DM com deficiência grave de insulina; infecções graves; TFG < 30 mL/min/1,73 m ²	Oral, ingerir cerca de 30 minutos antes de uma refeição substancial.
GLINIDAS: Repaglinida, Nateglinida	Sim (leve e em menor frequência que as sulfoniluréias)	Ganho	20-30 mg/dL; 1,0-1,5%	Infecção respiratória; dor de cabeça; distúrbios visuais transitórios; sintomas gastrointestinais leves (diarreia ou náuseas).	Gestação; uso concomitante com genfibrozila.	Oral, ingerir cerca de 30 minutos antes de uma refeição substancial.
INIBIDOR DA ALFA-GLICOSIDASE: Acarbose	Não	Redução	20-30 mg/dL; 0,5-0,8%.	Sintomas gastrointestinais (flatulência, meteorismo, diarreia).	Doença inflamatória intestinal; doença intestinal associada a má absorção; doença renal crônica grave.	Oral, ingerir com a primeira mordida de comida em cada refeição substancial. Iniciar com doses baixas e aumentar gradualmente

Fonte: Adaptado e modificado das diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023) e da base de dados sobre medicamentos Micromedex®.

No trabalho de Oliveira e colaboradores (2021), indivíduos idosos com DM2 referiram diferentes perfis de terapia farmacológica utilizada para controlar a glicemia. Entre os 338 participantes da pesquisa, 37,9% utilizavam somente a metformina, 9,8% utilizavam somente uma sulfonilureia, 19,8% associavam metformina e sulfonilureia, 19,8% precisaram acrescentar insulina ao tratamento com antidiabético oral e 7,4% faziam uso da insulina isoladamente (de Oliveira et al., 2021).

3.2 *Uso de insulinas no DM2*

O uso insulina no manejo do DM2 é justificável nos casos de progressão da doença, pois a eficácia de secretagogos para promover o efeito hipoglicemiante dependerá da presença de insulina circulante, e, por isso, é menos vantajoso em pacientes com doença avançada e danos significativos das células β -pancreáticas que dificultam a produção do hormônio. Assim, é fundamental iniciar e progredir o tratamento antidiabético no tempo adequado para assegurar a manutenção da reserva das células β -pancreáticas, retardando a evolução da doença e de suas complicações e a necessidade de uso de insulina. A Sociedade Brasileira de Diabetes, em consonância com as diretrizes clínicas internacionais, recomenda intensificação do tratamento, como adição ou substituição de medicamentos no esquema terapêutico ou aumento de dose, quando o paciente permanecer com controle glicêmico inadequado por 3 meses ou mais (Bertoluci et al., 2020; Lyra et al., 2022).

O atraso na intensificação do tratamento pode ocorrer tanto em termos de adição, substituição ou aumento de dose de um antidiabético oral, quanto em termos de início de insulina ou de intensificação posterior de esquemas de insulina. Se, mesmo após o uso de combinações de fármacos sensibilizadores e secretagogos de insulina, o paciente permanece hiperglicêmico, ou quando ele recebe o diagnóstico já com valores elevados de HbA1c e com sintomas e complicações da doença, torna-se necessário iniciar o tratamento com insulina basal ou associação de insulinas (Fuchs & Wannmacher, 2017). Contudo, a inércia clínica é especialmente prevalente quando se faz necessário iniciar a insulina ou a insulinização plena (Khunti et al., 2016; Mata-Cases et al., 2013).

Entre os principais fatores responsáveis pelo atraso no início do uso de insulina, destaca-se a relutância do médico em iniciar o medicamento, possivelmente temendo o risco de hipoglicemia, a dificuldade no manejo desta classe terapêutica, além dos receios e limitações do paciente. Os médicos geralmente começam a discutir sobre a terapia com insulina com seus pacientes quando a HbA1c excede 9% e, após a discussão inicial, levam quase um ano para iniciar a terapia. Além disso, os médicos focam apenas no valor atual de HbA1c, e não no tempo total em que o diabetes permaneceu não controlado (Kalyon et al., 2020). Aplicar o conhecimento da equipe de saúde sobre o medicamento, seu manejo e as suas indicações é essencial para favorecer a insulinização no tempo mais oportuno.

A insulino terapia consiste no manejo da hiperglicemia por meio da administração de insulina por via subcutânea. Seu objetivo é reproduzir a secreção fisiológica normal de insulina, repondo os picos de insulina pós-prandial e fornecendo um suprimento lento, contínuo e de longa duração que mimetize a secreção basal e noturna das células β -pancreáticas normais (Brunton, 2012). Uma vez ligado ao receptor da membrana plasmática das células de tecidos dependentes de insulina, o hormônio promove a translocação de vesículas contendo transportadores de glicose tipo 4 (GLUT-4) para a membrana plasmática. Estes canais aumentam a permeabilidade da membrana plasmática à glicose e diminuem a sua concentração no meio extracelular, conferindo o papel hipoglicemiante do hormônio (Brunton, 2012).

Existem duas grandes classes de insulinas utilizadas no manejo do diabetes: bolus/prandiais e basais. As insulinas bolus/prandiais são indicadas para uso prévio às refeições, pois simulam o pico de secreção do hormônio que ocorre fisiologicamente após as refeições, momento em que a glicemia é aumentada pela dieta. Assim, são úteis para controlar os picos hiperglicêmicos pós-prandiais, ou seja, decorrentes da ingestão de alimentos. Os representantes desta classe incluem a insulina regular, lispro, asparte e glulisina. Já as insulinas basais são úteis para mimetizar a secreção lenta e contínua da insulina pelas células β -pancreáticas, ou seja, para controle dos níveis glicêmicos inter-prandiais. Elas possuem ação basal, porque perduram por mais tempo no organismo e em concentrações menores, mantendo seus níveis ao longo do dia. Os representantes desta classe incluem a insulina NPH, glargina, detemir e degludeca (Fuchs & Wannmacher, 2017; Santos, 2021).

A insulina regular apresenta ação rápida e duração curta, deve ser administrada cerca de 30 minutos antes das principais refeições, pois leva de 30 a 60 minutos para iniciar seu efeito e regular a glicemia pós-prandial. A duração de sua ação é entre 5 e 8 horas, por isso, apresenta risco de hipoglicemia inter-prandial caso o usuário não faça um lanche entre as refeições. O princípio ativo da insulina regular é a insulina humana monocomponente, trata-se do hormônio idêntico ao secretado pelo pâncreas humano, ou seja, a insulina regular não apresenta modificações em sua estrutura molecular. É a única insulina que pode ser administrada por via endovenosa, em casos de emergência (Lyra et al., 2022; Sperling & Laffel, 2022).

Os análogos de insulina lispro, asparte e glulisina apresentam ação ultrarrápida e duração curta, por isso podem ser administradas imediatamente antes das principais refeições, o que promove maior comodidade posológica e segurança em comparação à insulina regular. A duração da ação também é mais curta, de 3 a 5 horas, bem como a duração do pico de ação, isto reduz o risco de hipoglicemia inter-prandial. Este perfil farmacocinético é secundário à diminuição da capacidade desses análogos de se depositarem no tecido subcutâneo, sendo liberados mais rapidamente. Existem ainda os análogos de insulina de ação ultra mais rápida, que incluem a fast asparte e a insulina humana inalada (Lyra et al., 2022; Sperling & Laffel, 2022).

A insulina NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) é uma insulina de ação intermediária e duração longa, pois o início da ação é mais lento (2 a 4 horas), mas o efeito permanece entre 10 e 18 horas. O seu perfil farmacocinético de efeito prolongado em comparação à insulina humana deve-se à adição de uma molécula de protamina à insulina, o que promove uma interação eletrostática no pH subcutâneo e permite a liberação da insulina ao longo de horas. Devido à ação prolongada, é útil para controlar os níveis basais de glicose, ou seja, para controle dos níveis glicêmicos inter-prandiais e noturnos. Contudo, pode requerer até três administrações ao dia. É uma insulina que possui um pico de ação após 4 a 10 horas da administração, por isso, deve-se ajustar os horários de uso para que o pico de ação coincida com uma refeição, reduzindo o risco de hipoglicemia (Fuchs & Wannmacher, 2017; Lyra et al., 2022; Sperling & Laffel, 2022).

Os análogos de insulina glargina, detemir e degludeca são insulinas basais de ação longa, com duração superior a 24 horas, por isso, são administradas uma única vez ao dia. Além da duração prolongada, outra grande vantagem destas insulinas é a ausência de um pico de ação, de modo que elas raramente provocam hipoglicemia inter-prandial e, desta forma, não é necessário ajustar o horário de administração ponderando o horário das refeições. Cada insulina análoga de ação longa é composta por uma sequência de aminoácidos semelhante à da insulina humana, mas a substituição de alguns desses aminoácidos proporciona diferentes perfis de solubilidade aos fármacos, alterando os padrões de absorção e possibilitando uma ação prolongada (Lyra et al., 2022; Sperling & Laffel, 2022).

No estudo de Maia e colaboradores, após três meses da substituição da insulina NPH pelo análogo de insulina glargina como opção de insulina basal, os episódios de hipoglicemia diminuíram, bem como as ocorrências de crises convulsivas e cetoacidose. Os pesquisadores afirmam que a insulina glargina mostrou-se superior tanto no manejo de DM2 quanto em crianças com DM1 (Maia et al., 2007).

No manejo do DM1, o indivíduo utilizará uma associação de uma insulina basal com uma prandial, ou seja, a insulina basal não deve ser administrada em monoterapia; o seu uso dá-se em combinação com a insulina regular ou com uma insulina análoga de ação ultrarrápida. Já no DM2, o paciente não necessariamente utilizará tal associação no início da insulinoterapia. Sugere-se iniciar com uso de uma insulina basal noturna, concomitantemente aos antidiabéticos orais já utilizados. Se a meta glicêmica não for atingida, pode-se aumentar a dose ou, no caso do uso da insulina NPH, a frequência de administração. A associação de insulina prandial à insulina basal é indicada para pacientes sem controle glicêmico adequado com uma ou duas aplicações de insulina NPH ou uma aplicação das insulinas de ação longa (Brasil, 2020; Freitas et al., 2021; Fuchs & Wannmacher, 2017).

De acordo com a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) do ano de 2022, no Brasil são disponibilizados no SUS para o manejo do DM2 apenas a insulina regular e a NPH, pelo Componente Básico da Assistência Farmacêutica. As insulinas análogas de ação ultrarrápida e de ação longa estão disponíveis apenas para o tratamento do DM1, pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), de modo que o acesso ao medicamento estará condicionado ao cumprimento dos critérios preconizados no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de DM1. Nestes casos, a escolha do análogo de insulina de ação ultrarrápida (lispro, asparte ou glulisina) se dá mediante processo licitatório, podendo variar. Quanto aos análogos de insulina de ação longa, a compra está condicionada ao custo ser igual ou inferior ao da insulina NPH, o que acaba dificultando o acesso (Brasil, 2022a).

O Quadro 2 resume os perfis de ação dos diferentes tipos de insulina e a disponibilidade pelo SUS.

Quadro 2 - Tipos de insulina e perfis de ação.

NOME	AÇÃO	TEMPO PARA INÍCIO DE EFEITO	PICO DE AÇÃO	DURAÇÃO	DISPONIBILIDADE NO SUS
INSULINA BASAL					
NPH	Intermediária	2 - 4 h	4 - 10 h	10 - 18 h	Sim
Glargina	Longa	2 - 4 h	-	20 - 24 h	Apenas para o manejo do DM1, condicionada ao custo de tratamento igual ou inferior ao da insulina NPH.
Detemir	Longa	1 - 3 h	-	18 - 22 h	
Degludeca	Longa	< 4 h	-	42 h	
Glargina U300	Ultralonga	6 h	-	36 h	Não
INSULINA BOLUS/PRANDIAL					
Regular	Rápida	30 - 60 min	2 - 4 h	5 - 8 h	Sim
Lispro	Ultrarrápida	15 - 30 min	0,5 - 2,5 h	≤ 5 h	Apenas para o manejo do DM1. A escolha da insulina dependerá do processo licitatório.
Asparte	Ultrarrápida	15 min	1 - 3 h	3 - 5 h	
Glulisina	Ultrarrápida	12 - 30 min	1,5 h	5 h	
Fast Asparte	Ultrarrápida + rápida	15 - 20 min	1,5 - 2,2 h	5 - 7 h	Não
Insulina Humana Inalada	Ultrarrápida + rápida	12 min	0,5 - 0,9 h	1,5 - 3 h	Não

Fonte: Adaptado e modificado de Sperling e Laffel (2022) e das diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023).

A hipoglicemia é a complicação mais frequente e de maior risco para o uso da insulina, por vezes grave e noturna. A falta de alimentação adequada antes do horário de pico de ação da insulina, erros de cálculos de doses, atividades físicas excessivas e abuso de álcool aumentam o risco de hipoglicemia (R. G. de P. Oliveira, 2016). Portanto, a orientação ao indivíduo em uso de insulina ou de outros hipoglicemiantes sobre os sintomas e manejo da hipoglicemia é fundamental e um dever das equipes de saúde que atendem indivíduos com DM.

Apesar de relativamente raros, também podem ocorrer reações de hipersensibilidade aos análogos de insulina. A adição de protamina, os componentes da formulação, a alteração de aminoácidos e até a regularidade do uso podem torná-los

antigênicos. Geralmente, os sintomas surgem nas quatro primeiras semanas de uso e consistem em reações locais, mas não se descarta a possibilidade de urticária, angioedema e anafilaxia. Nas reações de hipersensibilidade pode ser necessário utilizar anti-histamínicos, corticosteroides tópicos ou sistêmicos e iniciar um protocolo de dessensibilização (Rodrigues et al., 2009).

3.3 Novos antidiabéticos

Para além dos antidiabéticos já citados e das insulinas e seus análogos, atualmente há no mercado outros antidiabéticos disponíveis para o manejo do DM2, como os agonistas dos receptores da GLP-1, inibidores da DPP-4 e inibidores de SGLT2. Estes, oferecem uma nova possibilidade para o controle da glicemia mediante as características clínicas do indivíduo, como a frequência de episódios de hipoglicemia, as comorbidades existentes, os efeitos adversos apresentados com outros medicamentos e a preferência posológica, especialmente considerando a via de administração.

Duas dessas classes farmacológicas atuam nos hormônios gastrointestinais incretinas, que controlam a resposta metabólica do sistema digestivo ao alimento. Uma das principais incretinas é o peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*), liberada após as refeições para estimular a biossíntese e a secreção de insulina pós-prandial e inibir a secreção de glucagon, reduzir a motilidade gastrointestinal e diminuir o apetite. Contudo, a sua meia-vida plasmática é bastante curta, de 1 a 2 minutos, sendo degradada pela enzima *dipeptidil-peptidase 4* (DPP-4), o que impede o seu uso clínico (Santos, 2022). Para mimetizar e prolongar a ação desta incretina, foram desenvolvidos inibidores da enzima DPP-4, que permitem uma ação mais prolongada do GLP-1, bem como fármacos análogos ao GLP-1, mas resistentes à degradação enzimática.

Em relação aos inibidores da DPP-4 (iDPP-4, também denominados gliptinas), são medicamentos de uso oral capazes de aumentar os níveis endógenos de GLP-1. Assim, a ação de promover a secreção de insulina glicose-dependente (insulina pós-prandial, não basal) e todos os seus outros efeitos são potencializados, o que é benéfico ao paciente diagnosticado com DM2 e que já apresenta dificuldade na produção e secreção de insulina pela exaustão das células β -pancreáticas. Podem ser usados em monoterapia ou associados a outros antidiabéticos (metformina, sulfoniluréias, glitazonas, etc.) (Rocha et al., 2022; Santos, 2021).

Pelo perfil favorável de segurança em comparação aos efeitos adversos ocasionados pelos antidiabéticos mais tradicionais, como as sulfoniluréias, o uso dos inibidores da DPP-4 está aumentando (Duarte, 2017; Freitas et al., 2021). São fármacos que não promovem ganho de peso e com baixo risco de hipoglicemia, dado que o aumento na secreção de insulina está condicionado à necessidade de alimentação. No entanto, há relatos de pancreatite e hepatotoxicidade secundários ao uso desta classe farmacológica (Santos, 2021). A adesão ao tratamento parece ser maior em pacientes em uso de inibidores da DPP-4, provavelmente devido à administração por via oral e em dose fixa e pelo baixo índice de efeitos adversos (Duarte, 2017). Contudo, nenhum representante dessa classe é disponibilizado gratuitamente pelo SUS.

Os análogos do GLP-1/agonistas para o receptor do GLP-1 (A-GLP-1) são medicamentos de administração parenteral subcutânea (com exceção da semaglutida, já disponível também na apresentação oral) que mimetizam a ação do GLP-1 endógeno e, portanto, são capazes de controlar os índices glicêmicos. Devido ao seu mecanismo glicose-dependente de funcionamento, não é comum a ocorrência de hipoglicemia. Assim, o perfil de segurança é favorável, com os principais efeitos adversos envolvendo vômito, náuseas e diarreia no início do tratamento. Há relatos de ocorrência de pancreatite em humanos e de tumores de células tireoidianas em roedores, mas a relação causal ainda não está bem estabelecida (Lyra et al., 2022; Santos, 2021).

Os agonistas de GLP-1 podem ser usados em monoterapia ou em associação a outros antidiabéticos orais no manejo do DM2, quando o indivíduo já apresenta redução na produção de insulina (Carvalho et al., 2016). O uso dos medicamentos desta classe está relacionado à significativa redução do peso, de modo que dois representantes da classe, a liraglutida e a

semaglutida, são aprovados no Brasil para o tratamento do DM2 e da obesidade (PAULO et al., 2021). A liraglutida também parece promover redução dos valores pressóricos, talvez associada à perda de peso, e proteção renal (prevenção de macroalbuminúria) (Santos, 2021). Desta forma, são uma opção bastante interessante para pacientes com DM2 e sobrepeso/obesidade ou insuficiência renal leve à moderada. Além da administração subcutânea, outro inconveniente da classe é custo elevado e a indisponibilidade de aquisição via SUS. O exenatide deve ser administrado 2 vezes ao dia, a liraglutida uma única vez ao dia e a administração do dulaglutide e do semaglutide é semanal.

Por fim, deve-se citar os inibidores do co-transportador 2 de sódio-glicose (SGLT2), medicamentos administrados por via oral em associação à metformina e/ou a outros antidiabéticos. O SGLT2 se trata de um importador de sódio e de glicose existente no túbulo contorcido proximal dos rins, com função de reabsorver parte da glicose que seria excretada na urina. O bloqueio deste co-transportador pelos fármacos da classe impede a reabsorção, promovendo glicosúria e consequente redução glicêmica. Como não interfere na liberação de insulina, a ocorrência de hipoglicemia não é uma preocupação. A ação natriurética, pelo impedimento da reabsorção também de sódio, promove redução dos valores pressóricos. Ensaio clínicos randomizados em pacientes com alto risco cardiovascular indicam que os inibidores de SGLT2 são capazes de reduzir eventos cardiovasculares e internações por Insuficiência Cardíaca Congestiva, por isso, são escolha para pacientes com diabetes e doença cardiovascular associada (Bezerra et al., 2021; Mahaffey et al., 2018). Como o funcionamento do fármaco depende da filtração glomerular, não é útil para indivíduos com disfunção renal moderada a grave. Seus principais eventos adversos envolvem a ocorrência de infecções geniturinárias, secundárias à maior quantidade de glicose na urina (Santos, 2021).

Diferentemente das sulfonilureias, das glinidas, dos iDDP-4 e dos A-GLP-1, os inibidores de SGLT2 atuam independentemente da secreção endógena ou da ação da insulina, assim, são medicamentos que podem ser utilizados em qualquer momento da progressão do DM2, desde o seu diagnóstico, e independentemente da preservação da função das células β -pancreáticas (Bezerra et al., 2021; Lyra et al., 2022). Porém, para ser disponibilizado gratuitamente pelo Componente Especializado a Assistência Farmacêutica do SUS, o paciente com DM2 deve ter idade igual ou superior a 65 anos e doença cardiovascular estabelecida, além de não ter conseguido atingir as metas terapêuticas com o tratamento otimizado com metformina e sulfonilureia (Brasil, 2020).

O Quadro 3 apresenta um resumo das principais especificações dos novos antidiabéticos orais e parenterais disponíveis para o manejo do DM2.

Quadro 3 - Características dos novos antidiabéticos orais e parenterais disponíveis comercialmente.

Medicamento antidiabético	Hipoglicemia	Peso	Redução estimada - glicemia e HbA1c	Outros efeitos adversos relevantes	Contraindicações	Administração
INIBIDORES DA DPP-4: Sitagliptina, Vildagliptina, Linagliptina, Alogliptina, Saxagliptina.	Raramente	Efeito neutro	20 mg/dL; 0,6 - 0,8%.	Angioedema e urticária; probabilidade de pancreatite aguda; disfunção hepática (vildagliptina) aumento das internações por Insuficiência Cardíaca (saxagliptina e alogliptina).	-	Oral, independente do horário das refeições.
AGONISTAS PARA O RECEPTOR DO GLP-1: Exenatide, Liraglutida, Dulaglutida, Semaglutida.	Raramente (mais comum quando associado a secretagogos ou insulinas, sendo que essas duas últimas deverão ter sua posologia reduzida.).	Redução	30 mg/dL; 0,8 - 1,5%.	Náusea, vômitos e diarreia; aumento discreto da frequência cardíaca; pancreatite aguda (raro).	Histórico de carcinoma medular de tireoide ou pancreatite; uso simultâneo de inibidores da DPP-4; TFG <15 mL/min/1,73 m ² .	Exenatide: SC, 2 vezes ao dia; Liraglutida: SC, 1 vez ao dia; Dulaglutida: SC, 1 vez por semana; Semaglutida injetável: SC, 1 vez por semana ou oral, 1 vez ao dia. Independente do horário das refeições.
INIBIDORES DE SGLT2: Dapagliflozina; Empagliflozina; Canagliflozina.	Raramente	Redução discreta	30 mg/dL; 0,5 - 1,0%	Infecção do trato geniturinário; cetoacidose euglicêmica (baixo risco); possível aumento do risco de fraturas (canagliflozina).	Dapagliflozina: TFG <25 mL/min/1,73 m ² ; Canagliflozina: TFG <45 mL/min/1,73 m ² ; Empagliflozina: TFG <30 mL/min/1,73 m ² .	Oral, independente do horário das refeições.

Fonte: Adaptado e modificado das diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023) e da base de dados sobre medicamentos Micromedex®.

4. Considerações Finais

A importância do controle glicêmico em pacientes com DM2 para reduzir o risco de complicações micro e macrovasculares está bem estabelecida e é amplamente reconhecida pelos protocolos terapêuticos e diretrizes clínicas vigentes. Atualmente, existem muitas opções terapêuticas para controlar a hiperglicemia no DM2, com eficácia demonstrada na redução da glicemia e no alcance das metas terapêuticas de hemoglobina glicada (HbA1c). As opções de tratamento, no entanto, precisam ser individualizadas de acordo com as características clínicas do paciente, considerando o risco de hipoglicemia, idade, comorbidades, estágio de evolução da doença, complicações do DM2, tolerabilidade e efeitos adversos.

Também é fundamental para a escolha do tratamento e para o sucesso terapêutico, considerar aspectos sociodemográficos, preferências e valores do indivíduo, e a manutenção do conforto e da dignidade humana. Para isso, deve-se ponderar questões como: disponibilidade de recursos financeiros para aquisição dos medicamentos que não são ofertados gratuitamente pelo sistema de saúde; nível cognitivo e educacional suficiente para seguir esquemas farmacoterapêuticos complexos, como os que envolvem administração de medicamentos por via parenteral; existência de uma rede de apoio que auxilie na organização do esquema terapêutico, quando necessário; desconforto durante no uso de medicamentos parenterais; possível crença de que a doença não é suficientemente grave para necessitar de determinados medicamentos; e restrições ao

estilo de vida e estigma social negativo imposto pelo uso de alguns antidiabéticos, especialmente os parenterais.

Esta revisão, além de promover a adoção de condutas clínicas baseadas em evidências, auxilia os profissionais de saúde a conhecerem as particularidades das opções terapêuticas e a refletirem sobre a necessidade da individualização da farmacoterapia no manejo do DM2, para a prestação de cuidados centrados na pessoa.

Sugere-se que trabalhos futuros investiguem o itinerário terapêutico de indivíduos com DM2, bem como se as indicações terapêuticas estão adequadas e individualizadas.

Referências

- Barbin, I. C. C. (2018). *Anatomia e fisiologia humana*. Editora e Distribuidora Educacional S.A.
- Bertoluci, M. C., Salles, J. E. N., Silva-Nunes, J., Pedrosa, H. C., Moreira, R. O., Da Silva Duarte, R. M. C., Da Costa Carvalho, D. M., Trujillo, F. R., Dos Santos Raposo, J. F. C., Parente, E. B., Valente, F., De Moura, F. F., Hohl, A., Melo, M., Araujo, F. G. P., De Araújo Príncipe, R. M. M. C., Kupfer, R., Costa E Forti, A., Valerio, C. M., ... Leitão, C. B. (2020). Portuguese-Brazilian evidence-based guideline on the management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 12(45), 1-30. <https://doi.org/10.1186/S13098-020-00551-1>
- Bezerra, T. G., Gonçalves, A. L. G., Franco, A. M., Rossi, B. A., Schiefler, G. A. G., Winter, M. L., Marques, M. O., Bark, S., Cruz, V. S., & Rêgo, R. C. L. (2021). Repercussões cardiovasculares do uso de inibidores de SGLT2 em portadores de Diabetes Mellitus tipo 2. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 13(5), e6890-e6890. <https://doi.org/10.25248/REAS.E6890.2021>
- Bombarda, F. P., Peroni, F. da M., & Veríssimo, L. C. G. (2018). *Linha de cuidado diabetes mellitus: manual de orientação clínica* (2 ed). SES/SP.
- Brasil. (2020). *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do diabete melito tipo 2*. Ministério da Saúde.
- Brasil. (2022a). *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022*. Ministério da Saúde.
- Brasil. (2022b). *Portaria GM/MS nº 3.677, de 29 de setembro de 2022. Altera a Portaria de Consolidação GM/MS nº 5, de 28 de setembro de 2017, e amplia a cobertura do Programa Farmácia Popular do Brasil - PFPB*. Diário Oficial da União.
- Brunton, L. L. (2012). *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman* (12 ed.). AMGH.
- Cai, X., Gao, X., Yang, W., Han, X., & Ji, L. (2018). Efficacy and Safety of Initial Combination Therapy in Treatment-Naïve Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Ther.*, 9(5), 1995–2014. <https://doi.org/10.1007/S13300-018-0493-2>
- Carvalho, D., Nunes, J. S., Raposo, J. F., Medina, J. L., Jácome De Castro, J., & Carrilho, F. (2016). Agonistas dos Receptores do GLP-1 no Tratamento da Diabetes Tipo 2. *Revista Portuguesa de Diabetes*, 11(4), 154–166.
- de Oliveira, R. E. M., Icuma, T. R., Ueta, J., & Franco, L. J. (2021). Uso e acesso aos medicamentos para o diabetes mellitus tipo 2 em idosos: um estudo de base populacional. *Ciência & Saúde Coletiva*, 26, 5081–5088. <https://doi.org/10.1590/1413-812320212611.3.03752020>
- Duarte, R. (2017). Inibidores da DPP-4 (Gliptinas) - 10 anos depois (2007-2017). *Revista Portuguesa de Diabetes*, 12(2), 62–67.
- Estrela, C. (2018). *Metodologia Científica: Ciência, Ensino, Pesquisa*. Editora Artes Médicas.
- Freitas, A. M. M., Belido, B. M., da Silva, R. A. R., & Kury, C. M. H. (2021). Novos tratamentos para o Diabetes Mellitus tipo 2. *Revista Científica Da Faculdade de Medicina de Campos*, 16(2), 89–97. <https://doi.org/10.29184/1980-7813.RCFMC.506.VOL.16.N2.2021>
- Fuchs, F. D., & Wannmacher, L. (2017). *Farmacologia Clínica e Terapêutica* (5a ed.). Guanabara Koogan.
- Hall, J. E., & Hall, M. E. (2021). *Tratado de Fisiologia Médica* (14a ed.). Guanabara Koogan.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (2020). *Pesquisa Nacional de Saúde - 2019*. IBGE. <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101764.pdf>
- International Diabetes Federation. (2021). *IDF Diabetes Atlas 2021* (10a ed.). International Diabetes Federation. https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf
- Kalyon, S., Özkan Gümüşkaya, P., Özsoy, N., Özcan, M., Selcen Pala, A., Basmakçı, A., Arman, Y., Tükek, T., & Makalesi, A. (2020). Delay in starting insulin therapy in patients with type 2 Diabetes diyabetes mellitus hastalarında insülin tedavisine geç başlama. *J Surg Med*, 4(8), 685–688. <https://doi.org/10.28982/josam.776346>
- Khunti, K., Nikolajsen, A., Thorsted, B. L., Andersen, M., Davies, M. J., & Paul, S. K. (2016). Clinical inertia with regard to intensifying therapy in people with type 2 diabetes treated with basal insulin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 18, 401–409. <https://doi.org/10.1111/dom.12626>
- Lyra, R., Albuquerque, L., Cavalcanti, S., Tambascia, M., Valente, F., & Bertoluci, M. (2022). Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2. *Diretriz Oficial Da Sociedade Brasileira de Diabetes*. <https://doi.org/10.29327/557753.2022-10>
- Mahaffey, K. W., Neal, B., Perkovic, V., De Zeeuw, D., Fulcher, G., Erondou, N., Shaw, W., Fabbrini, E., Sun, T., Li, Q., Desai, M., & Matthews, D. R. (2018). Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular

Assessment Study). *Circulation*, 137(4), 323–334. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038>

Maia, F. F. R., Melo, F. J., Araújo, I. M., & Araújo, L. R. (2007). Substituição da insulina NPH por insulina glargina em uma coorte de pacientes diabéticos: estudo observacional. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 51(3), 426–430. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302007000300010>

Mata-Cases, M., Roura-Olmeda, P., Franch-Nadal, J., Pepió -Vilaubí, J. M., Saez, M., & Coll-De-Tuero, G. (2013). Clinical inertia in the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes patients in primary care. *Current Medical Research & Opinion*, 29(11). <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.833089>

Oliveira, R. G. de P. (2016). *Blackbook Enfermagem*. Blackbook.

Rocha, K. N. S., Pereira, B. M., Costa, I. L., Fabri, G. G., Wilhans, C. N., Lemos, L. F., Machado, M. R. R., & Rodrigues, M. S. D. L. (2022). Eficácia dos inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) para o tratamento da diabetes mellitus 2. *Brazilian Journal of Health Review*, 5(1), 286–303. <https://doi.org/10.34119/BJHRV5N1-026>

Rodacki, M., Bezerra, M. G. T., Gabbay, M. A. L., Montenegro Junior, R. M., & Bertoluci, M. C. (2021). Classificação do diabetes. *Diretriz Da Sociedade Brasileira de Diabetes*. <https://doi.org/10.29327/540652.1-1>

Rodrigues, A. T., Garro, L. S., Tanno, L. K., Motta, A. A., & Ensina, L. F. (2009). Reações de hipersensibilidade à insulina Insulin hypersensitivity reactions. *Rev. Bras. Alerg. Immunopatol.*, 32(6), 217–2020.

Santos, P. C. J. de L. (2021). *Livro-Texto Farmacologia*. Atheneu.

Sperling, M. A., & Laffel, L. M. (2022). Current Management of Glycemia in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *The New England Journal of Medicine*, 386(12), 1155–1164. <https://doi.org/10.1056/NEJMCP2112175>

World Health Organization. (2020). *Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability*. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>

World Health Organization. (2021). *Diagnosis and management of type 2 diabetes (HEARTS-D)*. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331710/WHO-UCN-NCD-20.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>