



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

CAMPUS DIADEMA



Thayná do Carmo Silva

**OS 100 ANOS DA INSULINA E NOVOS TRATAMENTOS
PARA O DIABETES *MELLITUS* TIPO 2**

DIADEMA
 2022

Thayná do Carmo Silva

**OS 100 ANOS DA INSULINA E NOVOS TRATAMENTOS
PARA O DIABETES *MELLITUS* TIPO 2**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, ao Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas da Universidade Federal de São Paulo – Campus Diadema.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Chagas Caperuto

DIADEMA
2022

Ficha catalográfica

Dados Internacionais da Catalogação na Publicação (CIP)

Silva, Thayná do Carmo

Os 100 anos da insulina e novos tratamentos para o Diabetes Mellitus tipo 2 / Thayná do Carmo Silva. -- Diadema, 2022.
43 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) -
Universidade Federal de São Paulo - Campus Diadema, 2022.

Orientadora: Luciana Chagas Caperuto

1. Diabetes Mellitus. 2. Visão geral sobre o Diabetes. 3. Linha do tempo dos principais tratamentos. 4. Tizerpatida. I. Título.

Thayná do Carmo Silva

**OS 100 ANOS DA INSULINA E NOVOS TRATAMENTOS
PARA O DIABETES *MELLITUS* TIPO 2**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, ao Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas da Universidade Federal de São Paulo – Campus Diadema.

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Luciana Chagas Caperuto
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

Vitor Ramos Guaranha
Gerente Nacional de Vendas – Divisão Diabetes (Eli Lilly and Company)

Prof. Dr. Gisele Giannocco
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

Dedico esse trabalho aos meus pais Roberto e Vera, por sempre investirem em mim, nos meus sonhos e me possibilitarem tudo que vivo hoje, além de serem exemplos de vida para a minha trajetória.

Dedico também ao meu irmão Thiago, por ter inspirado minha decisão pelo curso de Farmácia.

Por fim, dedico também aos meus amigos por sempre me apoiarem nas diversas etapas da vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora Profa. Dra. Luciana Caperuto, por toda ajuda, aconselhamento, compreensão e tempo dedicados à execução desse projeto.

Agradeço à minha família por ter me apoiado, incentivado e suportado por todos esses anos, inclusive nos momentos mais difíceis.

Agradeço ao meu namorado, Michael, que auxiliou na tomada de decisão do tema e me deu todo o carinho e suporte para que pudesse realizar esse projeto da melhor forma possível. Graças a você esse período tão exigente de finalização de graduação foi mais confortável e feliz.

Agradeço aos meus amigos da UNIFESP, que tornaram essa trajetória ainda mais bonita. Aline, Giovanna, Guilherme, Jonathan, Letícia e Luiza, vocês foram essenciais, e parte dessa conquista se deve ao que construí com vocês. Guardarei para sempre os dias que vivenciamos juntos durante toda a graduação.

Agradeço à minha amiga Pammella, por compartilhar uma amizade tão duradoura comigo e me mostrar o quão importante é ter alguém com quem se possa contar sem limitações.

À UNIFESP Diadema e a todos os docentes com os quais tive a oportunidade de aprender, nas diversas esferas, não se limitando ao conteúdo técnico. Foi devido a tanto apoio e credibilidade depositados a mim que hoje posso alçar voos ainda mais altos.

“O princípio básico para o sucesso de qualquer tratamento é acertar o diagnóstico. Depois, ajustar o remédio e a dose”.

Paula Félix

RESUMO

Dados globais e locais dão conta do aumento contínuo dos casos de Diabetes *Melittus* (DM) no mundo e em nosso país, que provocam gastos gigantescos, diretos e indiretos, no sentido de controlar seus efeitos. Na presente pesquisa, buscamos conhecer a definição da doença, os principais aspectos relacionados a ela, principais fatores que a provocam, a importância de um diagnóstico prematuro, os diversos tipos e como se caracterizam. Também buscamos conhecer aspectos relacionados ao histórico da doença, como seu surgimento e desenvolvimento os principais tratamentos atuais e as perspectivas de tratamentos futuros. A partir da consulta à literatura, e também a dados de institutos de pesquisa, como o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), alguns aspectos ficaram evidentes, tais como sua relação com a idade, com o estilo de vida, com alimentação inadequada, demonstrando que mudanças podem ser feitas no sentido de evitar a doença e melhor controlar seu impacto e os efeitos sobre a população.

Palavras-chave: Diabetes *Melittus*, tratamentos, Tizerpatida.

ABSTRACT

Global and local data about for the continuous increase in cases of Diabetes Melittus in the world and in our country, which cause huge expenses, both direct and indirect, in order to control its effects. In the present research, we seek to know the definition of the disease, the main aspects related to it, the main factors that cause it, the importance of a premature diagnosis, the different types and how they are characterized. We also seek to know aspects related to the history of the disease, such as its emergence and development, as well as the main current treatments and prospects for future treatments. After consulting the literature, as well as data from research institutes such as Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE), some aspects became evident, such as their relationship with age, lifestyle, poor diet, which demonstrates that changes can be made towards preventing the disease and better controlling its impact and effects on the population.

Keywords: Diabetes *Melittus*, treatments, Tizerpatide.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Custos diretos do Diabetes no Brasil.....	19
Figura 2 – Custos indiretos do Diabetes no Brasil	20

LISTA DE TABELA

Tabela 1 – 10 países ou territórios com maior número de adultos (20 a 79 anos) com Diabetes em 2021 e 2045	17
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA: *American Diabetes Association*

AGEs: *Advanced Glycation End-products*

ANAD: *Associação Nacional de Atenção ao Diabetes*

ANVISA: *Agência Nacional de Vigilância Sanitária*

CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*

DA: *Doença de Alzheimer*

DM: *Diabetes Mellitus*

DM2: *Diabetes Mellitus tipo 2*

DM3: *Diabetes Mellitus tipo 3*

EMA: *European Medicines Evaluation Agency*

FDA: *Food and Drugs Administration*

GLP-1: *Glucagon-like peptide-1*

IDF: *International Diabetes Federation*

IGF-1: *Insulin-like Growth Factor 1*

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

NHP: *Neutral Protamine Hagedorn*

OPAS: *Organização Pan-americana de Saúde*

PBAC: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*

PNS: *Pesquisa Nacional de Saúde*

PZI: *Protamine-Zinc Insulin*

ROS – Espécies Reativas de Oxigênio

SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes

SGLT-2: *Sodium-glucose cotransporter*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. CAPÍTULO 1	17
2.1 VISÃO GERAL SOBRE O DIABETES.....	17
2.2 FISIOPATOLOGIA.....	17
2.2 EPIDEMIOLOGIA	24
3. CAPÍTULO 2	27
3.1 ASPECTOS HISTÓRICOS DO DIABETES E PRINCIPAIS TRATAMENTOS	27
3.2 LINHA DO TEMPO DO DM.....	27
3.2.1 100 ANOS DE INSULINA	29
3.3 MEDICAMENTOS ATUAIS – DM1 E DM2.....	32
3.3.1 PADRÃO COMPORTAMENTAL E TRATAMENTO TRADICIONAL DM1	32
3.3.2 PRINCIPAIS TRATAMENTOS PARA DM2.....	33
3.3.2.1 SULFONILUREIAS	33
3.3.2.2 MEGLITINIDAS	34
3.3.2.3 BIGUANIDAS (METFORMINA).....	35
3.3.2.4 OUTROS TRATAMENTOS.....	35
3.3.2.5 EMPAGLIFLOZINA.....	36
3.3.2.6 JARDIANCE	36
3.3.2.7 GLYXAMBI.....	38
3.4 TRATAMENTOS FUTUROS DO DIABETES TIPO 2 - TIZERPATIDA.....	38
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42

1. INTRODUÇÃO

A proposta da presente pesquisa é conhecer alguns dos principais aspectos relacionados ao Diabetes Mellitus (DM), como forma de melhor entender a doença, bem como os procedimentos relacionados à sua prevenção e tratamento.

A pesquisa está dividida em dois capítulos, os quais estão detalhados a seguir.

No primeiro capítulo são consultados dados atualizados da *International Diabetes Federation* (IDF), como forma de conhecer a dimensão da doença no âmbito internacional e local. Esses dados são importantes porque, além de serem dados atuais, também focam em expectativas futuras, evidenciando uma doença em constante expansão.

Neste mesmo capítulo, a partir de consultas a diversas fontes (Oliveira, Passos & Mendonça, 2020; Freitas et al., 2021; SBD, 2022) são apresentados também os tipos de Diabetes, o que permite entender as diferenças entre eles, principais grupos atingidos, tratamentos e outras informações pertinentes.

Um detalhe importante é a discussão em torno do DM3, que está associado a doenças neurológicas, e que não encontra consenso entre médicos e pesquisadores, sendo, inclusive, ressaltado (Félix, 2022) o fato de não ser dado esse diagnóstico aos pacientes.

Outras discussões importantes feitas neste capítulo dizem respeito à epidemiologia, que permite olhar o problema por uma perspectiva pragmática, em busca de aspectos relacionados à população que favorecem ou não a instalação da doença, e a melhor definição sobre tentativas de efetuar seu controle.

No segundo capítulo, a ênfase está em conhecer detalhes históricos sobre o surgimento do DM. Pires & Chacra (2007) e Varella (2020), são alguns dos autores consultados. Uma linha do tempo dupla é consultada neste capítulo: inicialmente são resgatados aspectos primários sobre o entendimento da doença em seu estágio inicial e os avanços que foram sendo realizados até os dias atuais, possibilitando compreender de que forma evoluiu o entendimento a respeito dela no que tange às causas e tratamentos.

A segunda linha do tempo se volta para conhecer o papel da insulina neste processo. 100 anos de insulina é um recorte diacrônico que permite compreender seu potencial para o tratamento da doença.

Na última parte da pesquisa são apresentados os tratamentos tradicionais,

como também os mais atuais, com expectativas de avanços importantes para amenizar os infortúnios de tratamentos dolorosos, como é o caso do tratamento do DM1, a partir da aplicação diária de insulina, como também combinações variadas de medicamentos.

2. CAPÍTULO 1

2.1 VISÃO GERAL SOBRE O DIABETES

O primeiro capítulo consiste em abordar o desenvolvimento de uma visão geral sobre o Diabetes, tanto no aspecto qualitativo quanto quantitativo, buscando mensurar sua abrangência como também os custos envolvidos no tratamento.

Optou-se por ressaltar o caráter funcional da doença, pois entende-se que aqueles que a possuem desenvolvem certas fragilidades sociais a depender da gravidade com que a doença se manifesta, e isto inclui dificuldades pontuais no âmbito profissional, hospitalizações, amputações e perdas de habilidades essenciais, e até mesmo a morte prematura. Assim, se por um lado há um conjunto de fragilidades, por outro existe a possibilidade de reverter tais aspectos pelo desenvolvimento de um tratamento adequado como também de hábitos saudáveis que corroboram para uma melhor qualidade de vida dos pacientes.

Ainda nesse capítulo será discutido também a importância de verificar a doença através da epidemiologia, pois isso ajuda a compreender aspectos de sua manifestação, maior planejamento no combate e, também, maiores probabilidades de prevenção e controle.

2.2 FISIOPATOLOGIA

Dados de 2021, divulgados pela *International Diabetes Federation* (IDF), na 10ª edição do Atlas de Diabetes, demonstram que a doença acometia 537 milhões de adultos, com idade entre 20 e 79 anos, no mundo, o que representa 10,5% da população mundial nessa faixa etária. (IDF, 2021).

O mesmo relatório, a partir de pesquisas em dados médicos dos países, aponta o Brasil ocupando o sexto lugar no *ranking* de diabéticos, conforme demonstrado na Tabela 1, relacionando os 10 países ou territórios com maior número de adultos (20 a 79 anos) com Diabetes em 2021 e 2045 (IDF, 2021). O interessante na exposição dos números da tabela é que o órgão trabalha com uma expectativa de mais de duas décadas (2021 e 2045), estimando um aumento significativo em todos os cenários pesquisados. No caso do Brasil o aumento previsto para a doença será da ordem de 50%, evoluindo de 15,7 milhões para 23,2 milhões, na faixa etária entre 20 e 79 anos.

Tabela 1 – 10 países ou territórios com maior número de adultos (20 a 79 anos) com

Diabetes em 2021 e 2045

2021			2045		
Nº	País/Território	Nº pessoas com diabetes (milhões)	Nº	País/Território	Nº pessoas com diabetes (milhões)
1	China	140.9	1	China	174.4
2	Índia	74.2	2	Índia	124.9
3	Paquistão	33.0	3	Paquistão	62.2
4	Estados Unidos	32.2	4	Estados Unidos	36.3
5	Indonésia	19.5	5	Indonésia	28.6
6	Brasil	15.7	6	Brasil	23.2
7	México	14.1	7	México	22.3
8	Bangladesh	13.1	8	Bangladesh	21.2
9	Japão	11.0	9	Japão	20.0
10	Egito	10.9	10	Egito	13.4

Fonte: Adaptado de IDF (2021, p. 37)

Essa doença segue em expansão, e a quase totalidade dos estudos voltados ao entendimento de fatores que provocam e agravam a doença apontam o fato dela estar relacionada a fatores ambientais controláveis, como: obesidade, dieta não saudável e sedentarismo, além de fatores genéticos que contribuem para os vários distúrbios fisiopatológicos envolvidos, gerando nos indivíduos portadores da doença, alto risco de complicações microvasculares, como retinopatia, nefropatia, neuropatia e complicações macrovasculares, como por exemplo às comorbidades cardiovasculares (SBD, 2014; Sartorelli & Franco, 2003; Moraes *et al.*, 2020).

Além disso, há inúmeras e frequentes complicações agudas e crônicas que podem ser advindas da doença, que culminam em hospitalizações, perda de produtividade e morte prematura, gerando grande prejuízo econômico ao poder público e privado, além da disfunção social (SBD, 2014; Sartorelli & Franco, 2003; Moraes *et al.*, 2020).

Se por um lado, a doença se consolida pela possibilidade de um conjunto de perdas de natureza social, por outro observa-se que o diagnóstico e tratamento precoce podem melhorar a sobrevivência, qualidade de vida e desaceleração no processo evolutivo da doença, sendo o conhecimento do perfil clínico bastante relevante nesse processo (Oliveira, Passos & Mendonça, 2020).

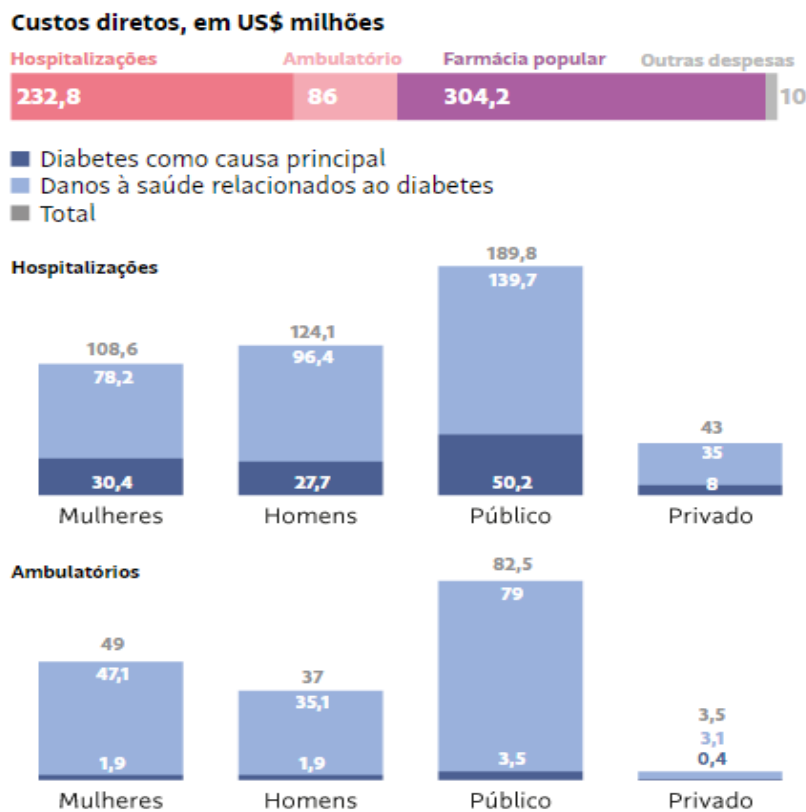
Inicialmente, propomos uma definição de Diabetes Mellitus (DM). Freitas *et al.* (2021) o define como um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por estados

hiperglicêmicos que se originam de deficiências na secreção ou na ação da insulina, além de resistência a esse hormônio ou ambos, que provoca o aumento da glicose sanguínea. Assim, havendo o aumento do teor de glicose sanguínea, o indivíduo é considerado portador de DM.

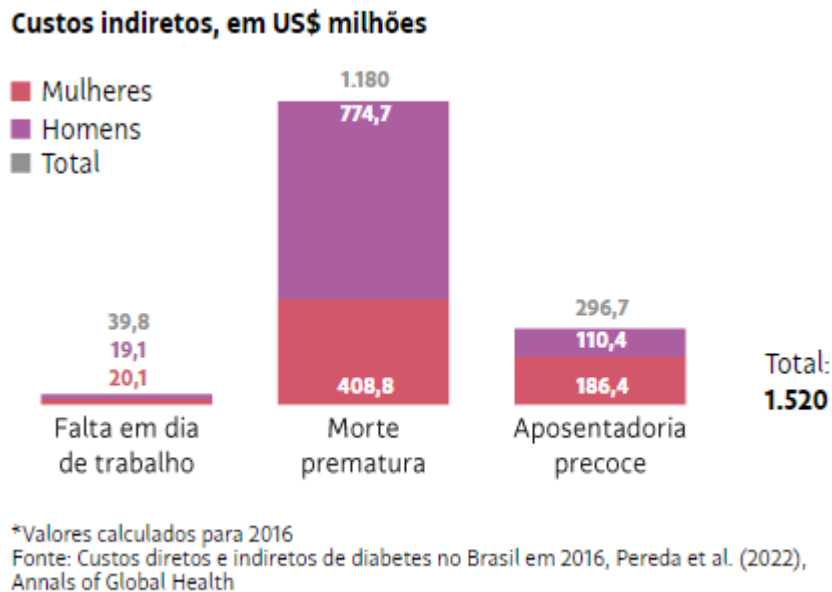
Com base em dados de campo obtidos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2013, através da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), desenhou um panorama da doença no território brasileiro, ressaltando principalmente a prevalência do DM2, acima de 90% dos casos, como também sua manifestação principalmente entre idosos. Iser *et al.* (2015),

Outros dados importantes são apresentados por Bottallo (2022), que aponta para os custos da doença para o país no ano de 2016. Segundo a autora, “os custos de Diabetes no Brasil já superaram US\$ 2,1 bilhões, sendo US\$ 633 milhões para gastos diretos e US\$ 1,5 bilhão para gastos indiretos com a doença”. Esses custos diretos levam em consideração vários aspectos relacionados à doença, tais como gastos com médicos, com internação, com remédios, entre outros (*vide* figuras 1 e 2).

Figura 1 – Custos diretos do Diabetes no Brasil



Fonte: Bottallo (2022)

Figura 2 – Custos indiretos do Diabetes no Brasil

Fonte: Bottallo (2022)

Além dos custos diretos, há de se considerar também os custos indiretos que envolvem a morte, às vezes prematura, baixa produtividade profissional por conta de faltas/atrasos ao ambiente de trabalho, incapacidades gerais e aposentadoria precoce (Bottallo, 2022). A autora, ainda com base nas mesmas pesquisas, ressalta também haver uma taxa de aumento da doença em torno de 6,2 ao ano.

Nesse sentido, é importante que seja desenvolvida uma taxonomia desta doença, como forma de identificar a gravidade, bem como definir qual é o tratamento mais apropriado. É necessário ressaltar, contudo, que esta classificação tem sofrido variações no decorrer do tempo, sendo que no presente trabalho é abordada a classificação a partir daquilo que está definido na Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2022 – <https://diabetes.org.br/tipos-de-diabetes/>).

A seguir é abordado, segundo esta fonte, quatro tipos de Diabetes:

Primeiramente o DM tipo 1, é revelado de duas formas, o tipo 1A, que se caracteriza pela deficiência de insulina por destruição autoimune das células β pancreáticas comprovadas através de exame laboratorial - Importante destacar nesta classificação a referência “autoimune”, que aponta para autoanticorpos que destroem completamente as células produtoras de insulina no pâncreas - A segunda forma conhecida é o DM tipo 1B, o qual se caracteriza por deficiência de insulina de natureza

idiopática. A causa, neste caso específico, não é autoimune e sim, desconhecida pela ciência até então. Um destaque importante, feito no artigo, ressalta que, apesar de ser de diagnóstico mais comum na infância ou adolescência, o DM1 também pode surgir em adultos.

Um segundo tipo de DM é o tipo 2. O DM2 ocorre quando há perda progressiva da secreção insulina, ou seja, sua produção é reduzida, combinada com resistência insulínica, ou seja, a dificuldade de a insulina exercer seu papel junto às células dos tecidos, isto é, transferir a glicose do sangue para a célula, entre outras funções importantes da insulina, tanto metabólicas quanto como fator de crescimento. O resultado desse desbalanço é a hiperglicemia. Algumas contribuições para entender esse tipo de Diabetes são apresentadas por Freitas *et al.* (2021). Segundo o autor, o organismo, na tentativa de manter a normalidade no nível de glicose no sangue, faz com que se eleve a produção de insulina e, quando esse efeito de compensação não é mais possível, ocorre a hiperglicemia constante, estabelecendo-se assim, o Diabetes. Trata-se de um estado permanente, que necessita de ações externas para que o distúrbio seja controlado e o paciente estabeleça índices glicêmicos adequados para a preservação de sua qualidade de vida.

Falando especificamente sobre esses dois tipos (tipo 1 e tipo 2), vale ressaltar um aspecto importante que é a tendência à cetoacidose¹ que, enquanto no tipo 1 é uma tendência, no tipo 2 ocorre em situações específicas e pontuais como, por exemplo, em infecções graves. Este caráter raro está, de alguma forma, relacionado ao fato de que, no caso do DM2, existem graus variáveis de resistência à insulina.

Também é importante apontar o DM gestacional. Segundo a SBD (2022), durante a gravidez a mulher, como forma de permitir o desenvolvimento do bebê, experimenta algumas mudanças em seu equilíbrio hormonal. O DM Gestacional, então, pode se manifestar. Por lógica e dedução concluímos, então, que sua principal característica é que ele é observado especificamente nas gestantes. Neste caso, a mulher não foi previamente diagnosticada com Diabetes, porém por conta de alguns fatores ainda não totalmente esclarecidos, ela desenvolve a doença durante a gravidez. O padrão é que, após a gravidez, sua saúde volte ao normal. No caso do

¹ Segundo Savoldelli (2016, p. 20) trata-se de um “distúrbio metabólico agudo e grave, causado por deficiência insulínica extrema que, juntamente com um estado de resistência à ação da insulina nos tecidos alvo, gera um estado de hiperglicemia, graves perdas hidroeletrólíticas, acidose metabólica, hiperosmolaridade e cetose, que podem levar ao óbito”.

DM gestacional, a mulher desenvolve uma dificuldade momentânea para realizar o processo de metabolização da glicose dentro dos parâmetros normais para uma pessoa sem DM, e, por conta disso, se instala de forma provisória a doença. Mesmo não sendo considerada uma doença instalada, pelo fato de ser geralmente suplantada logo após a gravidez, é necessário estar atento e cuidar para que não provoque efeitos na própria gestante após o parto. Isto implica dizer que, não sendo tratada, a doença pode, posteriormente, se instalar definitivamente. Além disso, devem ser pensados também os efeitos no feto, entre os quais hipoglicemia, hipocalcemia, elevado peso ao nascer, propensão elevada de desenvolver DM posteriormente, entre outros.

A SBD (2022) destaca alguns fatores de risco relacionados ao DM Gestacional, que são: gestação em idade avançada, ganho de peso excessivo durante a gestação, história prévia de bebês com peso elevado ou Diabetes gestacional, histórico familiar de Diabetes em parentes em primeiro grau, hipertensão arterial na gestação e gestação múltipla (gêmeos ou mais).

Segundo Freitas *et al.* (2021) existe ainda um quarto tipo, que dentro do esquema classificatório se dilui em vários tipos de DM, como monogênicos, em que há alteração em um gene específico, ocasionando hiperglicemia. Este quarto tipo é o resultado de um ou mais defeitos nesse gene específico, cujo efeito é redução de secreção de insulina ou diminuição do número de células beta pancreáticas. Dentro do quarto tipo também pode ser mencionado o DM neonatal e alguns tipos de DM secundário que, igualmente, se diluem em vários, sendo provocados por fatores externos, como resultado de infecções ou ainda efeitos colaterais de medicamentos e outros.

Alguns estudos fazem associação entre o DM e a doença de Alzheimer. Chen *et al.* (2022) colocam em destaque o fato de o cérebro ser um tecido sensível à insulina. A sinalização da insulina desempenha um papel fundamental em diferentes tipos de células cerebrais modulando a função neuronal, impactando em mudanças no humor, cognição e comportamento. Por isso, a disfunção na sinalização cerebral de insulina está relacionada, além à manifestação da DM2, também a distúrbios como depressão e doença de Alzheimer: “*The brain is among the targets of insulin action, and insulin resistance is a major contributor to many diseases, including brain disorders*” (Chen *et al.* (2022).

De acordo com Zheng (2021), a epidemiologia demonstra que pessoas com Diabetes possuem um risco elevado em 73% de desenvolver demências conforme o

envelhecimento, sendo 56% o índice de risco de enfrentar a doença de Alzheimer em si.

Segundo Oliveira *et al.* (2020), esta associação decorre do fato da insulina possuir um importante papel no crescimento celular no sistema nervoso central, e também no aprendizado e na memória, pelo fato de atuar nas sinapses nervosas. Essa resistência à insulina acaba produzindo algumas consequências, de modo especial, o comprometimento da capacidade funcional do cérebro, produção de energia, plasticidade e integridade da substância branca cerebral.

Segundo os autores, essa relação entre insulina, memória e cognição é essencial para o bom funcionamento do cérebro. Os autores afirmam que a insulina secretada pelo pâncreas é capaz de estimular a memória e a cognição, uma vez que sua função é assegurar o metabolismo adequado da glicose. Se isto não funcionar adequadamente, isto é, se ocorrer hiperglicemia ou deficiência de insulina, se instala um desequilíbrio do balanço energético cerebral, ocasionando aumento do estresse oxidativo e acúmulo de produtos de glicação avançada derivados de açúcar (AGEs). A consequência é a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), que causam danos às células.

Afirmam ainda os autores:

“Cronicamente, níveis elevados de insulina periférica reduzem a sensibilidade à insulina na barreira hematoencefálica (BHE) e, portanto, há aumento da glicose no cérebro. Mesmo com glicose disponível no corpo, **as células cerebrais não são capazes de derivar energia a partir dela, causando morte celular e redução da atividade neuronal**²” (*Ibidem*).

Cordeiro (2013), levando em conta esta relação que existe entre insulina e o funcionamento cognitivo, ressalta uma nova classificação, que identifica a doença de Alzheimer como Diabetes tipo 3. A autora resgata o importante estudo que fez referência a esta relação em 2005, apresentado na obra “*Intracerebral streptozotocin model of type 3 diabetes: relevance to sporadic Alzheimer’s disease*”, levado a efeito por Suzanne de La Monte e sua equipe, ocasião em que este novo Diabetes surge pela associação entre ambas as doenças.

Os aspectos que estão diretamente relacionados a esta associação apontam que ambas as doenças “possuem características³ clínicas e bioquímicas que sugerem

² Grifo nosso.

³ *Ipsis litteris*

mecanismos patogénicos⁴ comuns” (Cordeiro, 2013, p. 4). A própria autora aprofunda os detalhes que provocam esta relação entre ambas as doenças. Segundo ela:

“A doença de Alzheimer e o Diabetes *Mellitus* partilham vários mecanismos patofisiológicos. Em ambas as patologias verifica-se a formação de proteínas amiloidogênicas que provocam a destruição das estruturas onde se depositam (amiloide β e tau a nível cerebral na doença de Alzheimer, amilina nas ilhotas pancreáticas de doentes com Diabetes *Mellitus* tipo 2); ocorre resistência à insulina (no sistema nervoso central no primeiro caso e a nível dos tecidos periféricos no segundo); anomalias do metabolismo da glicose; aumento do stress oxidativo e processos inflamatórios” (*Ibidem*).

Apesar dos estudos comparativos serem bastante incisivos em demonstrar a evolução da doença a partir do exame de tecido cerebral de indivíduos com e sem a doença de Alzheimer, em estágios distintos, e haver uma verificação da expressão de insulina inversamente proporcional à evolução da doença, e, mais ainda, haver uma redução de 80% do número de receptores de insulina quando comparados a sujeitos sem DA, é importante destacar que não obstante tenha havido esta sinalização forte para legitimar este novo tipo de Diabetes tipo 3, na própria obra (*op. cit.*) o não consenso é referenciado, com o que concordam outros pesquisadores. Félix (2022) afirma: “[...] o assunto ainda é controverso e os médicos, em sua maioria, não fazem esse tipo de diagnóstico nos pacientes”.

Ao pensarmos no DM como doença devemos, ao mesmo tempo, pensar que ele em si não se constitui *causa mortis*, mas sim os efeitos advindos dele. Na verdade, o que caracteriza um dos maiores problemas do Diabetes é justamente a falta de sintomas físicos severos prévios que provoquem incômodo. Isto quer dizer que a hiperglicemia pode ser mantida por muito tempo sem causar nenhum problema no paciente, porém sua constância pode, repentinamente, desencadear uma série de problemas graves, podendo provocar efeitos deletérios a vários órgãos vitais para a manutenção da saúde (Tomlinson & Gardiner, 2008).

Na verdade, são as complicações advindas do Diabetes que se constituem o maior problema da doença.

2.2 EPIDEMIOLOGIA

⁴ *Ipsis litteris*

A epidemiologia é um campo amplo de estudo que fornece um conjunto de conhecimentos a serem aplicados de maneira efetiva no enfrentamento de doenças, e também no planejamento adequado das ações de combate às mesmas.

Segundo a Organização Pan-americana de Saúde (OPAS, 2010), um conjunto de diretrizes relacionadas aos procedimentos operacionais busca identificar os principais fatores que afetam a saúde da população, tais como estilo de vida, fatores de risco, riscos ambientais e uma infinidade de aspectos que, direta ou indiretamente, atingem a população, provocando diferentes tipos de doenças e, da mesma forma, diferentes abordagens práticas para tratá-las.

Outro aspecto que deve ser considerado quando se pensa em epidemiologia, é que não se trata apenas de combater doenças, mas também preveni-las a partir de adoção de práticas necessárias, que envolvem conscientização e ações voltadas para a população, a qual deve corresponder de forma ativa nos processos de combate a surtos, epidemias e outras dimensões que determinada doença possa tomar em momentos e lugares específicos, tal como referenciado nas diretrizes.

Ainda segundo a OPAS (2010), a investigação epidemiológica caracteriza-se, oportunamente, por um confronto de ideias derivadas de conhecimentos que podem ser conflitantes, principalmente na medida em que determinados problemas de saúde sofrem variações e/ou mutações com o tempo, atingindo novos estágios ou novas formas de manifestação ou disseminação. Nesses casos, segundo o documento, podem ocorrer dúvidas em relação ao material já produzido ou ações já associadas ao problema. Nesse sentido, o documento afirma: “Por isso, a investigação epidemiológica de campo deve garantir um balanço adequado entre a necessidade de responder rapidamente e a necessidade de responder de modo tecnicamente apropriado” (OPAS, 2010). Por isso também, ainda segundo o documento, toda investigação epidemiológica deve se orientar por princípios, fundamentados em metodologias firmes e sólidas.

Assim, sendo o DM um problema populacional que atinge uma parcela significativa da população mundial, faz-se necessário nesta pesquisa introduzir a epidemiologia como tema de estudo para que se produza cada vez mais entendimentos sobre os caminhos de sua manifestação. Como observado anteriormente, a classificação do DM revela uma enfermidade distribuída de forma difusa entre pessoas com características ímpares dentro da população: jovens, idosos, homens, mulheres, obesos e sedentários.

Estudos como os desenvolvidos por Freire (2002), demonstram que determinadas características apresentadas por populações específicas podem contribuir para uma maior ou menor incidência da manifestação do Diabetes. No caso dessa pesquisa especificamente, em que o autor avaliou uma classe de pessoas (comunidade nipo-brasileira) de uma determinada região (Bauru) e comparou a dieta desta população com a dieta realizada por seus semelhantes no país de origem, foi possível identificar tanto os aspectos relacionados ao avanço de determinado tipo de Diabetes (tipo 2) como a taxa com a qual a doença evolui nesse grupo. Ficou evidente ainda, no referido estudo, o quanto mudanças de hábitos (alimentares, regionais, físicos) podem impactar para o surgimento ou até o agravamento da doença. Portanto, pesquisas como essa servem de aporte à tomada de decisões e ações relevantes que podem reverter processos de doenças quando já instaladas.

Nesse sentido, a epidemiologia se situa como um aspecto de extrema relevância porque ela cuida justamente de identificar quais são os aspectos que estão diretamente relacionados ao surgimento e disseminação de doenças. Para tanto, um conjunto de fatores são reunidos e analisados para que se possa ter uma real noção do nível de difusão de determinada doença.

Estudos de natureza epidemiológica servem, portanto, para identificar causas, e noutro extremo, produzir processos de intervenção voltados à prevenção.

No caso do Diabetes, as análises de natureza epidemiológica podem contribuir de forma contundente no sentido de fornecer parâmetros para identificar os indivíduos mais propensos à doença, como também os fatores para os quais existem maiores riscos. Na apresentação do DM pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2006), alguns desses fatores são identificados como causa da enfermidade, senão vejamos:

“O Diabetes *Mellitus* configura-se hoje como uma epidemia mundial, traduzindo-se em grande desafio para os sistemas de saúde de todo o mundo. O envelhecimento da população, a urbanização crescente e a adoção de estilos de vida pouco saudáveis como sedentarismo, dieta inadequada e obesidade são os grandes responsáveis pelo aumento da incidência e prevalência do Diabetes em todo o mundo.”

Partindo do consenso que boa parte da população diabética não tem, inicialmente, consciência da doença, alguns parâmetros são fornecidos para nortear sua identificação, tais como idade, sobrepeso e/ou obesidade, antecedente familiar, taxa de colesterol, nível de hipertensão, entre outros, os quais acentuam ou

não o risco para cada paciente em particular (BRASIL, 2006).

3. CAPÍTULO 2

3.1 ASPECTOS HISTÓRICOS DO DIABETES E PRINCIPAIS TRATAMENTOS

Neste segundo capítulo resgata-se aspectos históricos do Diabetes, ressaltando os primeiros sinais que identificaram a doença, bem como também os principais nomes envolvidos na pesquisa. É importante ressaltar o caráter evolutivo de entendimento da doença, quais foram os primeiros tratamentos aplicados, as alterações que foram sendo feitas, tanto em relação ao entendimento como também tratamento. Dedico espaço importante para refletir o descobrimento da insulina e seu papel como principal agente no tratamento do Diabetes. Foco também nos principais tratamentos adotados hoje, tanto para o DM1 quanto para o DM2.

3.2 LINHA DO TEMPO DO DM

O Diabetes não é uma doença recente, e sim bem antiga. Aos poucos se evoluiu em relação à compreensão do que era, e também dos tratamentos para combatê-la.

Importantes informações históricas a respeito desta doença foram apresentadas pelo Dr. Drauzio Varella (Varella, 2020), e também por Pires & Chacra (2007). Ambos os autores detalharam sua provável primeira descrição no Egito, num período de aproximadamente 1500 anos antes de Cristo, sendo nesse período identificada não pelo nome, mas pelos sintomas: “médicos egípcios descreveram casos de pessoas que urinavam muito e emagreciam até a morte”. Essas são informações contidas no Papiro de Ebers.

Uma segunda descrição da doença, segundo Varella (2020), já a situa na Grécia do primeiro e segundo séculos depois de Cristo, e foi feita por um médico de nome Aretaeus, a quem é creditado a criação do nome Diabetes Melittus sendo, nesse contexto, estabelecida a relação entre o efeito percebido em pacientes que tinham uma urina com gosto adocicado. Aliás, segundo Pires & Chacra (2007), também em uma descrição da doença que é feita no século VI, médicos hindus detalharam aspectos da doença, e mais uma vez é ressaltado o sabor adocicado na urina dos indivíduos.

Quando analisamos ambas às referências, é de se notar o fato de que,

inicialmente, era necessário provar a urina dos pacientes, como processo de identificação do sintoma da doença. Esta necessidade foi dispensada apenas no século XVIII, quando um especialista de nome Matthew Dobson desenvolveu um método capaz de identificar a presença de glicose na urina.

É interessante observarmos que, até aqui, lidamos com uma doença não reconhecida, embora fosse compreendida e tratada. Na verdade, segundo Varella (2020), o seu reconhecimento como entidade clínica se deu apenas no século XIX, em 1812, a partir de uma publicação no renomado *The New England Journal of Medicine*, importante periódico médico que ainda hoje é reconhecido na área da medicina.

Um aspecto que vale a pena ressaltar, a partir deste recorte diacrônico da doença, é que em seu nascedouro, sua fisiopatologia ainda não era conhecida, e também sua prevalência nas populações não era reconhecida, sendo difícil, portanto, desenvolver um programa de detecção e tratamento concomitantemente, e isso implicava no fato de que muitos tinham a doença e em pouco tempo após sua manifestação ela se agravava e levava o paciente a óbito. Na verdade, uma relação factual foi realizada apenas no século XIX, em 1889, pelos alemães Oskar Minkowski e Joseph Von Mering, a partir da retirada do pâncreas de cachorros que, em seguida, adoeciam e morriam, sendo estabelecida uma relação causa e efeito para a doença.

Segundo Varella (2020), o caráter funcional na doença viria a ocorrer no início do século XX, em 1910, quando Edward Sharpey-Schafer aprofundou os estudos que foram primeiramente desenvolvidos por Paul Langerhans, em 1896, relacionados às ilhotas de Langerhans, que são conjuntos de microórgãos localizados no pâncreas, dispostas em cordões e caracterizadas de forma arredondada. Sua localização possui uma rede de capilares sanguíneos bastante abundante e possui como principal função a produção e secreção de hormônios como insulina e glucagon para o sangue. Ele afirma:

“Em 1910, Edward Sharpey-Schafer levantou a hipótese de que o diabetes seria causado pela deficiência de uma única substância química, produzida no pâncreas pelas células das ilhotas de Langerhans. Por essa razão, ele a batizou com o nome de insulina, derivado da palavra latina *insula* (ilha)” (Varella, 2020).

Segundo Pires & Chacra (2007), as duas primeiras décadas do século XX foram muito importantes para o entendimento da doença. Os autores fazem referência

a um importante diabetologista americano chamado Elliot P. Joslin, sobre o qual afirmam: “Entre 1910 e 1920 emerge nos Estados Unidos um dos mais importantes diabetologistas da época, Elliot P. Joslin, que definia Diabetes como uma doença crônica, não-contagiosa, que evoluía sem dor e passível de ser tratada cronicamente” (Pires & Chacra, 2007, p. 269).

Varella (2020) ressalta o fato de que logo após a primeira guerra mundial, em 1921, Frederick Banting e Charles Best realizaram experiências bem sucedidas de combate à doença, a partir de experimentos com cachorros. Em síntese: “Injetaram em cachorros diabéticos, extratos de células das ilhotas de Langerhans retiradas do pâncreas de cachorros saudáveis, revertendo o quadro de Diabetes”.

Esses mesmos pesquisadores, juntamente com outro pesquisador John Mcleod, a partir de um trabalho bem sucedido com pâncreas bovino, foram os primeiros a tratar a doença, que rapidamente passou a ser identificada e tratada com sucesso. Notadamente no caso do DM1, os casos de morte precoce, logo no início da identificação da doença, foram potencialmente revertidos. Logo em seguida, estudos mais avançados foram sendo realizados e os aspectos gerais da doença, como também sua classificação, tipos de tratamentos com diversos medicamentos via oral, começaram a se aprofundar.

3.2.1 100 ANOS DE INSULINA

A partir das pesquisas e descobertas que foram sendo desenvolvidas em relação ao DM, tal como referidas no item anterior, abriu-se um amplo e promissor caminho de entendimento dos fenômenos relacionados à doença, sendo possível melhor entender a forma como se manifesta, bem como os melhores tratamentos.

Sem dúvida, um dos aspectos mais importantes se refere à descoberta da insulina e seu potencial para o tratamento da doença. Sua descoberta e evolução segue um modelo similar à própria descoberta da doença e a evolução quanto ao entendimento dos fatores relacionados à sua manifestação.

O histórico da insulina é apresentado de forma bastante abrangente na literatura (Sonksen, 1977; King, 2003; Rave *et al.* 2006, etc.), e em todos esses estudos buscou-se mapear seu descobrimento e sua evolução, sendo que devemos considerar que ainda hoje os tratamentos com insulina são amplos e variáveis.

Pires & Chacra (2007) e White & Kahn (2021) sintetizam esses estudos e nos

apresentam uma evolução, que apresento a seguir com base em seus estudos.

Segundo White & Kahn (2021), a virada na medicina com a descoberta da insulina pelos pesquisadores Fredrick Grant Banting e John James Richard Macleod. não foi algo imediato e consecutivo. Inicialmente ela nem foi reconhecida como um hormônio peptídico, tendo havido pouco conhecimento sobre seu mecanismo de ação. Ainda segundo os autores, tudo isso mudou drasticamente 50 anos atrás com a identificação do receptor de insulina, a partir dos estudos iniciais, e 10 anos após pelo reconhecimento do receptor identificado como tirosina quinase.

Conhecer o perfeito funcionamento deste sistema levou a uma melhor compreensão dos estados de resistência à insulina e Diabetes.

Assim, tal como referenciado no item anterior, o início do século XX demarcou a inserção definitiva da insulina no tratamento do Diabetes, sendo associada sua deficiência ao caráter funcional da doença.

Pires & Chacra (2007) nos fornecem outros detalhes importantes sobre o assunto. Segundo os autores, a primeira insulina a ser comercializada foi denominada insulina R, ou insulina regular. Houve uma busca no sentido de melhorar o modelo de tratamento por esta insulina, principalmente pelo fator tempo, isto porque ela tinha um efeito muito curto, de poucas horas, o que implicava na aplicação diária de três a quatro doses para ter efeito satisfatório, sendo que isso, por longo tempo, tornava o tratamento inviável para o paciente.

Banting e Macleod isolaram pela primeira vez a Insulina através de extratos de pâncreas de cães e o testaram inicialmente nesses animais, o que lhes rendeu o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia de 1923.

As primeiras décadas do século XX foram importantes para a consolidação do tratamento com a insulina, principalmente quando consideramos a contribuição de John Jacob Abel, do John Hopkins Hospital, que cristalizou a insulina, e então passou a ser reconhecida como hormônio protético. A luta passou a ser a de promover configurações no tratamento com insulina que diminuíssem o tempo de aplicação com o aumento do efeito quando aplicadas.

Várias tentativas foram feitas nesse sentido, sendo reconhecidas as contribuições de Hagedorn, na Dinamarca, que na década de 1930 desenvolveu a insulina NPH, que consistia no acréscimo de uma proteína denominada protamina; ainda as contribuições de Scott e Fisher em Toronto, que no mesmo período desenvolveram a Protamine-Zinc Insulin (PZI), ou adição de zinco à molécula de

insulina.

As inovações de Hagedorn foram estudadas e manipuladas. Segundo Pires & Chacra (2007), na década de 1950, a protamina foi removida, sendo lançada a insulina lenta. Desta forma, esses três modelos de tratamento (PZI, NPH e insulina lenta) foram os usuais por algum período, sendo que na década de 1970 surge uma nova preparação denominada insulina monocomponente, que se constituía livre de peptídios imunogênicos.

Os autores sinalizam que um marco importante no desenvolvimento da insulina ocorreu com o advento da biologia molecular por DNA recombinante, que deu início ao uso das insulinas bio sintéticas. Eles ressaltam que este é um avanço com reflexos ainda hoje, considerando que muitas pessoas se beneficiam desta descoberta.

Chegando em 1990, é sintetizada nos Estados Unidos a insulina de ação ultrarrápida, pela farmacêutica *Eli Lilly Company*. Denominada lispro, ela se fundamentou na inversão de posições dos aminoácidos prolina (B28) e lisina (B29) na cadeia B da insulina humana, tornando-a similar à estrutura química do *Insulin-like Growth Factor 1* (IGF-1). Um aspecto positivo desta nova composição química foi a capacidade de acelerar a absorção por causa de formação de hexâmeros que se dissociam rapidamente.

Outro avanço considerado importante, que surgiu logo em seguida, foi a introdução da insulina asparte, cuja composição química promoveu novo ganho para o tratamento da doença, com a substituição do aminoácido prolina, na posição B28 da cadeia B da insulina, pelo ácido aspártico. A expectativa gerada a partir da introdução desses novos tratamentos focou nos efeitos colaterais observados nos tratamentos pregressos, especialmente os episódios de hipoglicemias, que ocorriam principalmente à noite.

Bem próximo a nós, no ano 2000, surge a glargina, que poderia ser utilizado tanto por pacientes DM1 como DM2, segundo recomendação dos órgãos responsáveis pela sua aprovação, a *Food and Drugs Administration* (FDA) e a *European Medicines Evaluation Agency* (EMA). A respeito dela, os autores ressaltam: “Em vários ensaios clínicos envolvendo pacientes com Diabetes tipo 1 ou 2, comparando a glargina com a insulina NPH, a glargina demonstrou início de ação mais lento, com efeito mais prolongado, estável e picos pouco pronunciados” (Pires & Chacra, 2007, p. 270).

Outros avanços mais recentes podem ser destacados, como, por exemplo, o

detemir, que é outro análogo de insulina de ação prolongada, e que foi aprovado pelas agências regulatórias, FDA e EMEA. Ainda com relação aos avanços recentes, a formulação em pó da insulina humana demonstra o impacto positivo da descoberta da insulina, e como ela se tornou o elemento central nos estudos e pesquisas para o desenvolvimento de agentes eficientes no combate ao Diabetes.

3.3 MEDICAMENTOS ATUAIS – DM1 E DM2

Como tivemos oportunidade de ver, o tratamento do Diabetes evoluiu de forma significativa ao longo dos anos, e mesmo os tratamentos aplicados hoje estão sob constante revisão, na busca por mecanismos mais eficientes de controle da doença.

A proposta é investigar na literatura médica as tendências atuais para o tratamento, focando principalmente no DM tipo 2 (DM2), ressaltando o DM tipo 1 (DM1) apenas para enfatizar a importância do padrão comportamental como caráter funcional, uma vez que o tratamento padrão é a injeção de insulina.

3.3.1 PADRÃO COMPORTAMENTAL E TRATAMENTO TRADICIONAL DM1

Inicialmente, os autores apresentam uma visão geral da doença, descrevendo os aspectos intrínsecos a ela, ressaltando principalmente tratar-se de uma doença crônica, não transmissível, autoimune, que se caracteriza pela destruição das células beta-pancreáticas, o que resulta na diminuição de secreção do hormônio insulina. Um conjunto de outras informações é dado, sendo que o entendimento profundo da doença, tanto os aspectos que a provocam como os que a agravam, é feito, apontando para os principais tratamentos como forma de promover o controle sobre a doença.

O tratamento tradicional do DM1 é a injeção de insulina exógena via subcutânea. No entanto, segundo a *American Diabetes Association* (ADA), num longo prazo, o transplante de pâncreas e de ilhotas pancreáticas é considerado o tratamento mais eficaz. Segundo informações fornecidas pelo ADA, o transplante de pâncreas é uma operação de risco, sendo o mais grave deles a rejeição do novo órgão.

Alguns tipos de comportamentos contribuem para amenizar os efeitos da doença. Segundo DeFronzo *et al.* (2015), tais comportamentos implicam na adoção de um novo estilo de vida, com hábitos que devem ser introduzidos no dia a dia, que

são satisfatórios e funcionam como terapia complementar. Entre eles, há destaque para uma alimentação saudável e equilibrada, mais variada, e maior mobilidade, com a introdução de prática de atividades físicas diárias, uma vez que o sedentarismo tem impactado negativamente na doença.

Dados da ADA apontam também para questões emocionais, relacionados principalmente na promoção da queda da imunidade. Desta forma, aspectos como ansiedade e depressão devem ser tratados como forma de manutenção equilibrada do sistema imunológico, especialmente porque, segundo o próprio órgão, pacientes com DM1 são mais propensos a desenvolver quadros depressivos.

3.3.2 PRINCIPAIS TRATAMENTOS PARA DM2

Para apresentar as tendências de tratamento para o DM2, os estudos de Freitas et al. (2021) recorrem a fontes confiáveis, entre as quais consultas as últimas tendências no tratamento da doença, tais como Scientific Electronic Library, PubMed, além de órgãos vinculados à Sociedade Brasileira de Diabetes e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia.

Um aspecto que chama a atenção na abordagem dos autores é o fato de que o primeiro foco de combate à doença não é a adoção de medicamentos, mas a mudança de estilo de vida, que envolve a ingestão de uma dieta balanceada e a implementação de atividades físicas. Isto apresenta-se como algo totalmente viável, principalmente porque, como observado anteriormente na primeira parte da pesquisa, é na alimentação incorreta e no sedentarismo que se encerram as bases da doença. Além disso, são feitas referências também à diminuição do estresse e o esforço para evitar infecções.

Do ponto de vista prático, os autores apresentam os seguintes medicamentos que são utilizados para o combate à doença. As expectativas no uso desses medicamentos são impedir, diminuir ou evitar complicações crônicas e, por outro lado, permitir ao paciente desenvolver as atividades normais do cotidiano, tais como trabalho, lazer e demais atividades sociais necessárias para uma vida normal.

3.3.2.1 SULFONILUREIAS

Em relação ao uso das sulfonilureias, são feitas as seguintes considerações:

“As sulfonilureias estimulam as células β pancreáticas a secretar mais insulina pela inibição do canal de K^+ sensível ao ATP, que provoca uma despolarização e ativa os canais de Ca^{++} levando a uma exocitose da insulina armazenada e aumenta a concentração plasmática da mesma” (Freitas et al., p. 91).

Os autores ressaltam que foram observadas reações adversas no uso desse tratamento e destacam, também, sua contraindicação para gestantes e pessoas acometidas com o DM1.

Segundo Pereira, Amato e Casulari (2014), o tratamento com sulfonilureias se constituem no primeiro tratamento via oral que teve desde a metade do século XX seu comércio autorizado pelos órgãos de saúde. As primeiras versões do tratamento eram realizadas com tolbutamida, a clorpropamida, a aceto-hexamida, a carbutamida e a tolazamida. Porém, versões mais atuais, consideradas de nova geração surgiram e substituíram estas referenciadas. Elas incluem a glibenclamida, agliclazida, aglimepirida e aglipizida.

É importante destacar que o tratamento com sulfonilureias tem sofrido constantes discontinuidades por pelo menos três razões. Primeiramente o risco cardiovascular associado ao seu uso. Embora resultantes diferentes apontem para níveis distintos de risco cardiovascular, esta associação tem sido constantemente referenciada na literatura médica. Os autores citam, por exemplo, os estudos levados a efeito nos sistemas de registros do Canadá, estudos esses realizados por Simpson e seus colaboradores, que identificaram maior mortalidade entre indivíduos que se utilizaram desse método de tratamento, com a aplicação de doses elevadas, quando comparados a outros tratamentos. Uma segunda questão envolve os efeitos colaterais, entre os quais se destacam o ganho de peso e a hipoglicemia. Finalmente, uma terceira razão natural para a discontinuidade desse tratamento é uma maior oferta de medicamentos que se revelam mais eficazes, mais fáceis de serem administrados e com um preço mais acessível para a maioria dos portadores da doença.

3.3.2.2 MEGLITINIDAS

Freitas et al. (2021) destacam que as meglitinidas agem de forma similar às sulfonilureias, sendo que há o estímulo à secreção prandial de insulina na presença

de alimento. Os efeitos possíveis do uso de todos os tipos de meglitinidas são níveis de glicose baixos no sangue, de acordo com a tabela de efeitos colaterais do Manual MSD (2022).

3.3.2.3 BIGUANIDAS (METFORMINA)

Esse medicamento provoca a ativação de AMPK, o que favorece a captação da glicose por parte das células. É observado um aumento da atividade dessa proteína serina treonina quinase. Segundo Takano (2011) esta proteína atua como reguladora da homeostase energética celular e sistêmica, e coordena vias metabólicas, promovendo equilíbrio no suprimento de nutrientes com a demanda energética. A consequência da ativação da AMPK é a redução da gliconeogênese e, noutro extremo, o aumento da sensibilidade à insulina.

São observados alguns efeitos colaterais, sendo que os que aparecem com maior frequência são diarreia e redução na absorção de vitamina B12. É feita referência ao fato da metformina ser contraindicada em caso de doença renal ou hepática, também durante a gravidez, e por fim insuficiência cardíaca (Freitas et al., 2021).

3.3.2.4 OUTROS TRATAMENTOS

É importante ressaltar ainda outros tratamentos que são apresentados, porém ambos com incidência de efeitos colaterais, como é o caso das Tiazolidinedionas, que atuam na redução da resistência à insulina, mas provocam ganho de peso, edema, efeitos cardiovasculares, entre outros.

Citam-se ainda os inibidores da α glicosidase, os quais retardam a absorção de glicose, e reduzem a glicemia pós-prandial. Porém, nestes são observados efeitos como flatulência, diarreia, distensão abdominal, entre outros. Além disso, são medicamentos não recomendados para certos grupos, como pacientes com distúrbios intestinais, insuficiência cardíaca e insuficiência hepática.

A partir desses exemplos podemos observar que a gama de tratamentos é bastante ampla, sendo que devem ser considerados os aspectos gerais do tratamento, os quais devem ser harmonizados às características de cada paciente, como também o estágio da doença.

3.3.2.5 EMPAGLIFLOZINA

É importante destacar às medicações relativamente novas no tratamento do DM2, as quais pertencem à classe dos inibidores do cotransportador de sódio e glicose tipo 2, do inglês sodium-glucose cotransporter (SGLT2), conhecidas também por empagliflozinas. Embora não haja ainda um consenso em relação ao uso desse princípio ativo (BRASIL, 2018), há referências internacionais favoráveis na Inglaterra, pela agência National Institute for Health and Care Excellence (NICE), no Canadá, pela Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), também na Austrália pela Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Essas agências recomendam a empagliflozina para tratamento de DM2 sem qualquer tipo de restrição relacionada à faixa etária. Além disso, seu uso foi aprovado em diferentes esquemas terapêuticos combinados a outros antidiabéticos.

No Brasil, ele é aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que sugere seu uso como tratamento de pacientes adultos com DM2 para melhorar o controle glicêmico em conjunto com dieta e exercícios. A empresa Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. detém o registro do Jardiance, que tem a empagliflozina como princípio ativo.

3.3.2.6 JARDIANCE

Como referenciado no item anterior, o Jardiance é aprovado pela ANVISA. No portal do órgão em publicações de 13/09 e 20/09/2021, o remédio é incluído na categoria “Inclusão de nova indicação terapêutica no país”. Embora seu uso seja associado a complicações cardíacas relacionadas ao Diabetes, é feita uma referência ao fato dele ser indicado para pacientes “com ou seu DM 2” (ANVISA, 2021) para reduzir o risco de morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca e retardar a perda da função renal. Reforço também o fato de ser o único fármaco para Diabetes que atua em todo espectro da insuficiência cardíaca, seja de fração reduzida ou preservada. Abaixo disponibilizo *ipsis litteris* a íntegra do item “mais informações” no *site* do órgão:

JARDIANCE já possuía as seguintes indicações terapêuticas aprovadas:

- Controle glicêmico:

JARDIANCE é indicado para o tratamento do Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) para melhorar o controle glicêmico em conjunto com dieta e exercícios. Pode ser utilizado como monoterapia ou em associação com metformina, tiazolidinedionas, metformina mais sulfonilureia, ou insulina com ou sem metformina com ou sem sulfonilureia.

- Prevenção de eventos cardiovasculares:

JARDIANCE é indicado para pacientes com Diabetes *Mellitus* tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida para reduzir o risco de:

- Mortalidade por todas as causas por reduzir a morte cardiovascular;
- Morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca

No *site* da Boehringer Ingelheim (<https://www.boehringer-ingelheim.com.br/>) o Jardiance aparece como um aliado dos pacientes com DM2. Ele é apresentado como o resultado de uma parceria entre a empresa e a Eli Lilly, que focaram em três compostos para o tratamento do DM2.

Conforme mencionado anteriormente, o Jardiance é apontado como um inibidor do SGLT2. O SGLT2 é uma proteína transportadora que atua na reabsorção da glicose filtrada pelos rins, impedindo que haja sua eliminação pela urina. Com a inibição desse transportador, a empagliflozina elimina o excesso de glicose que seria reabsorvido pelo rim, permitindo a eliminação de cerca de 78 gramas de glicose, em média, diariamente, o que equivale a aproximadamente seis colheres de sopa de açúcar, ou 312 calorias.

Segundo o *site* da empresa, com base em três estudos de grande relevância que foram realizados com mais de 15 mil pacientes em vários países, incluindo o Brasil (Jahagirdar et al., 2014; Heise et al., 2013; Jahagirdar et al., 2014), é possível afirmar que:

“A classe dos inibidores do SGLT2 representa a mais recente inovação no tratamento oral do diabetes tipo 2. Além de reduzir o excesso de glicose no sangue, Jardiance® (empagliflozina) pode contribuir para a perda de peso corporal e redução de pressão arterial em pacientes com diabetes tipo 2, que são fatores fundamentais para diminuição de futuras complicações, como as cardiovasculares” (BI, 2021).

3.3.2.7 GLYXAMBI

A Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. também detém o registro do Glyxambi, que é indicado para melhorar o controle da glicose no sangue em adultos com DM2, associado ao tratamento com metformina, dieta e exercícios físicos.

As duas substâncias ativas nesse remédio são a empagliflozina e a linagliptina, que operam simultaneamente na promoção do controle da glicose. Segundo registrado na bula do medicamento, a primeira substância, empagliflozina, inibe a reabsorção do excesso de glicose no sangue pelo rim, aumentando a eliminação pela urina, levando também a uma perda de calorias e de peso, enquanto a segunda, linagliptina, aumenta a produção de insulina e diminui a produção de glucagon, que é um dos hormônios que aumenta a glicemia, resultando em uma melhora geral nessa regulação.

3.4 TRATAMENTOS FUTUROS DO DIABETES TIPO 2 - TIZERPATIDA

O Tizerpatida tem sido referenciado como um novo medicamento potente para o DM2. Para algumas informações pertinentes podemos consultar Lilly (2022) e também a Associação Nacional de Atenção ao Diabetes (ANAD, 2022). A ANAD baseou-se em consultas a fontes dados de dados como a *Medical News Today*. Esse novo medicamento já foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) e tem sido indicado para tratar a doença.

Em artigo recente (2022) “FDA aprova Tizerpatida: um novo medicamento potente para Diabetes Tipo 2”, a instituição ressalta como principal justificativa para o desenvolvimento de novas drogas a resistência do organismo às drogas tradicionais, que muitas vezes precisam ser combinadas com outras para promover o resultado desejado que é o controle da glicemia. Mesmo sendo feitas combinações, nem sempre o resultado é o adequado: “A necessidade de novas opções de tratamento mais eficazes é a base da aprovação do tizerpatida pelo FDA, um novo medicamento para o Diabetes tipo 2” (ANAD, 2022).

O tizerpatida pertence a uma nova classe de medicamentos para o Diabetes.

Segundo as fontes consultadas (ANAD, 2022; Lilly, 2022), trata-se de um polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) e agonista do receptor GLP-1 que agem simultaneamente. GIP e GLP-1 são hormônios intestinais chamados incretinas e são liberados quando nos alimentamos. As incretinas estimulam a secreção de insulina das células produtoras de insulina do pâncreas, que são chamadas de células beta (ANAD, 2022). O GLP-1 e o GIP atuam em conjunto para promover o aumento de secreção de insulina pelo pâncreas, sendo que igualmente ambos participam do aumento do número e do volume de células beta neste órgão.

Algumas atividades que concorrem para um melhor resultado são o fato do GLP-1 reduzir os níveis de glucagon, que é um hormônio hiperglicemiante. Além disso, GLP-1 também promove sensação de saciedade, controlando o apetite. Por fim, ele diminui significativamente o processo de destruição de células beta.

A ANAD (2022) faz referência a um conjunto de ensaios clínicos (SURPASS-1, SURPASS-2, SURPASS-3, SURPASS-4, SURPASS-5) buscando definir a importância do medicamento, seus efeitos colaterais, formas de tratamento, o que fez com que pesquisadores depositassem esperança na continuidade do seu uso por pacientes com DM2. Esses estudos demonstraram a promoção de maior controle da glicemia, além de uma perda bastante significativa de peso (mais de 20% nos estudos apresentados), podendo ser indicado, posteriormente, a pacientes que possuem obesidade.

A partir desses exemplos, podemos observar que a gama de tratamento é bastante ampla, devendo ser considerados os aspectos gerais do tratamento, os quais devem ser harmonizados às características de cada paciente, como também o estágio da doença.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pesquisa nos ajudou a melhor compreender o Diabetes, uma vez que na literatura consultamos importantes questões relacionadas ao seu surgimento e consolidação.

Ficou bastante evidente em alguns momentos da pesquisa, a relação que existe entre estilo de vida e a manifestação da doença. É interessante pensar essa questão antes, durante e depois, já que a depender do estilo de vida adotado pelo sujeito, ele pode precipitar seu surgimento ou evitá-lo. Conforme demonstrado, até mesmo nos estágios pré-iniciais de sua manifestação, o estilo de vida pode ser definitivo para que a doença se consolide definitivamente ou retroceda.

Também foi possível conhecer maiores detalhes sobre os tipos de Diabetes, e até mesmo algumas características do Diabetes gestacional, já que ele constitui uma preocupação para praticamente todas as gestantes. A literatura ressalta a necessidade das gestantes compreenderem que, mesmo sendo algo temporário, que tende a ser superado após a gravidez, deve ser tratado com seriedade

Outro aspecto bastante ressaltado tem relação com os problemas que podem advir do quadro de Diabetes, sejam evoluções naturais da doença ou complicações repentinas. Justamente por isso é ressaltada a importância de não negligenciar determinados fatores que evidenciam quadros iniciais de Diabetes, e que precisam ser bem avaliados, como forma de reverter os processos de instalação da doença.

Falando a respeito do tratamento farmacológico do pré-Diabetes, em importante artigo publicado pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), Giacaglia et al. (2022) ressaltam as desvantagens de identificação tardia da doença. No momento do diagnóstico, já são observados alguns quadros avançados de distúrbios, como retinopatia (entre 8% e 16% dos pacientes), microalbuminúria (entre 17% a 22% dos pacientes), tipos de neuropatias periféricas (próximo a 50%), o que sinaliza por si só um alto risco de desenvolvimento do DM2.

Ainda segundo os autores, a partir da identificação desse estado embrionário da doença, as variáveis em relação à reversão ou consolidação da doença se alteram de forma significativa. Basta dizer que, em torno de 50% dos pacientes permanecem nesse estágio, sem reverter ou progredir, sendo que, a depender de determinadas condições (idade, peso, estilo de vida, alimentação, etc.), 25% podem reverter esta situação e o mesmo percentual adquirir definitivamente a doença.

Como recomendação principal, os autores sugerem que, uma vez identificada esta condição, a mudança no estilo de vida, principalmente com a adoção de uma dieta saudável e aumento na atividade física, se constituem fatores essenciais que contribuem para melhora no quadro geral.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA-PITITTO, B de A., FILHO, C. de M. A., CENDOROGLO, M. S. Déficit cognitivo: mais uma complicação do diabetes melito? *In: Arq Bras Endocrinol Metab*, 52/7, 2008.

ANAD. **FDA aprova tizerpatida: um novo medicamento potente para diabetes tipo 2.** Disponível em: <www.anad.org.br/fda-aprova-tirzepatida-um-novo-medicamento-potente-para-diabetes-tipo-2/> Acesso em: 21 Jun 2022.

ANVISA. **Jardiance (empagliflozina).** O medicamento é indicado para pacientes adultos com insuficiência cardíaca. Disponível em: Jardiance (empagliflozina) — Português (Brasil) (www.gov.br)> Acesso em: 04 Jun 2022.

Bl. Boehringer Ingelheim. **Jardiance** (Empagliflozina). Disponível em: <www.boehringer-ingelheim.com.br/sites/br/files/2021-09-21_jardiance_bula.pdf> Acesso em: 08 Jun 2022.

BOTTALLO, A. Custo anual de diabetes no Brasil pode chegar a R\$ 27 bilhões em 2030, diz estudo. *In: Folha de São Paulo.* Disponível em: <<https://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2022/04/custo-anual-de-diabetes-no-brasil-pode-chegar-a-r-27-bilhoes-em-2030-diz-estudo.shtml>> Acesso em: 14 abr 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Diabetes Mellitus** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 64 p. il. – (Cadernos de Atenção Básica, n. 16) (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS -CONITEC. **Empagliflozina para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida.** Relatório de Recomendação, nº 403, Dezembro/2018.

CHEN, W. *et al.* Insulin action in the brain: cell types, circuits and diseases. *In: Trends in Neurosciences*, VOLUME 45, ISSUE 5, P384-400, May 1, 2022.

CORDEIRO, F. C. P. **Associação entre Doença de Alzheimer e Diabetes - Diabetes tipo 3?** Dissertação de Mestrado. Covilhã: Universidade da Beira Interior, 2013.

DEFRONZO, R. A. *et al.* Type 2 diabetes mellitus. *In: Nat Rev Dis Primers*. 2015 Jul 23;1:15019. doi: 10.1038/nrdp.2015.19. PMID: 27189025 Review.

FÉLIX, P. O controverso diabetes tipo 3. *In: VEJA*. Disponível em: <<https://veja.abril.com.br/saude/o-controverso-diabetes-tipo-3/>> Acesso em: 23 Jun 2022.

FREIRE, R. D. **Estado Nutricional de Nipo-Brasileiros de Alto Risco para Síndrome Metabólica: Análise por Sexo e Geração.** Dissertação de Mestrado. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, 2002.

FREITAS, A. M. M. Novos tratamentos para o diabetes mellitus tipo 2. *In: Revista Científica da FMC*. Vol. 16, nº 2, 2021, pp. 89-97.

GIACAGLIA, L. **Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2.** Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022). DOI: 10.29327/557753.2022-2, ISBN: 978-65-5941-622-6.

HEISE, T. *et al.* **Diabetes Obes Metab**. 2013; 15:613-621.

IDF. International Diabetes Federation. 537 million people worldwide have diabetes. **IDF Diabetes Atlas de 2021**. 10th Edition. Disponível em: <www.diabetesatlas.org> Acesso em: 24 Jun 2022.

ISER, B. P. M. *et al.* Prevalência de diabetes autorreferido no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *In: Epidemiol Serv Saúde* 2015; 24(2), pp. 305-314.

JAHAGIRDAR, V. *et al.* **Expert Opinion on Pharmacotherapy** 2014; 15 :2419-2441.

KING, K. M. A history of insulin: from discovery to modern alternatives. *In: Br J Nurs.* 2003;12(19):1137-41.

LILLY. **Lilly's tirzepatide delivered up to 22.5% weight loss in adults with obesity or overweight in SURMOUNT-1.** Disponível em: <<https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-tirzepatide-delivered-225-weight-loss-adults-obesity-or>> Acesso em: 24 Jun 2022.

MORAES, H. A. B. de *et al.* Fatores associados ao controle glicêmico em amostra de indivíduos com diabetes mellitus do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto, Brasil, 2008 a 2010. *In: Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, 29(3):e2018500, 2020

MSD. Manual MSD. **Tabela de efeitos colaterais comuns de alguns hipoglicemiantes orais.** Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt/casa/multimedia/table/efeitos-colaterais-comuns-de-alguns-hipoglicemiantes-orais>> Acesso em: 04 Jul 2022.

OLIVEIRA, A. de S., PASSOS, K. O., MENDONÇA, M. H. R. de. Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com diabetes Mellitus Tipo 1 no Brasil: uma revisão de literatura. *In: Saúde em Foco: Temas contemporâneos*, Vol.3, 2020, pp. 484 – 499.

OLIVEIRA, G. J. M. de. Fisiopatologia e desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 3 e sua relação com a doença de Alzheimer. *In: BRASPEN J* 2020; 35 (4), pp. 421-426.

OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde. Módulo de Princípios de Epidemiologia para o Controle de Enfermidades. **Módulo 5: pesquisa epidemiológica de campo – aplicação ao estudo de surtos** / Organização Pan-Americana da Saúde; Ministério da Saúde. Brasília : Organização Pan-Americana da Saúde, 2010.

PEREIRA, M. I.; AMATO, A. A.; CASULARI, L. A. Tratamento do Diabetes Melito Tipo 2: Ainda existe lugar para as Sulfonilureias? *In: Brasília Med* 2014;51(3.4):291-295.

PIRES, A. C.; CHACRA, A. R. A evolução da insulinoterapia no Diabetes Mellito Tipo 1. *In: Arq Bras Endocrinol Metab* 2008; 52/2.

RAVE, K. Advantage of premeal injected insulin glulisine compared with regular human insulin in subjects with type 1 diabetes. *In: Diabetes Care*. 2006; 29:1812-7.

SARTORELLI, D. S; FRANCO, L. J. Tendências do diabetes mellitus no Brasil: o papel da transição nutricional. *In: Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 19 (Sup. 1): pp. S29-S36, 2003.

SAVOLDELLI, R. D. **Leptina e ghrelina na fase aguda e de recuperação da cetoacidose diabética em crianças e adolescentes**. Tese de Doutorado. São Paulo: USP, 2016.

SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014**/Sociedade Brasileira de Diabetes (Org.: José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio). São Paulo: AC Farmacêutica, 2014.

Tipos de Diabetes. Disponível em: <<https://diabetes.org.br/tipos-de-diabetes/>>
Acesso em: 10 Maio 2022.

SONKSEN, P. H. The evolution of insulin treatment. *In: Clin Endocrinol Metab*. 1977;6:481-97.

TAKANO, A. P. C. **Análise do papel da proteína quinase ativada pela AMP (AMPK) na hipertrofia do cardiomiócito induzida pelo hormônio tiroideano**. Dissertação de Mestrado. São Paulo:USP, 2011.

TOMLINSON, D. R. & GARDINER, N. J. Glucose neurotoxicity. *In: Nature Reviews Neuroscience*, nº 9, (2008), pp. 36-45.

VARELLA, D. **A história do diabetes.** Disponível em: <<https://drauziovarella.uol.com.br/doencas-cronicas/diabetes/a-historia-do-diabetes-artigo/>> Acesso em: 20 maio 2022.

WHITE, M. F.; KAHN, C. R. Insulin action at a molecular level – 100 years of progress. *In: MOLECULAR METABOLISM* 52 (2021) 101304.

ZHENG, B.; SU, B.; PRICE, G.; TZOULAKI, I.; AHMADI-ABHARI, S.; MIDDLETON, L. - Glycemic Control, Diabetic Complications, and Risk of Dementia in Patients With Diabetes: Results From a Large U.K. Cohort Study. *In: Diabetes Care*, 2021 Jul;44(7):1556-1563.