

## AVANÇOS FARMACOLÓGICOS NO DIABETES TIPO 2: UMA REVISÃO DAS MEDICAÇÕES RECENTES

Daniela Silva Souza <sup>1</sup>, Bruno Severino Rezende <sup>2</sup>, Giovanna Gonçalves Moreira <sup>3</sup>, Gisele Cunha Barbosa Safatle <sup>4</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n11p809-822>

Artigo recebido em 30 de Agosto e publicado em 07 de Novembro de 2024

### REVISÃO DE LITERATURA

#### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma condição crônica de alta prevalência na população que impacta de maneira significativa tanto na saúde física, quanto na psicossocial. O tratamento tem avançado consideravelmente com a introdução de novas opções medicamentosas que aprimoram o controle glicêmico e diminuem as complicações associadas a essa doença. **OBJETIVO:** O objetivo principal deste trabalho é realizar uma revisão abrangente da literatura científica recente sobre as novas opções terapêuticas disponíveis para o tratamento do DM2. **MÉTODO:** A pesquisa incluiu um total de 9.350 artigos das bases de dados MEDLINE/PubMed, Cochrane Library, Scopus e Latindex, focando especificamente no DM2, com o uso de descritores específicos e bem definidos. Os critérios de inclusão foram publicações revisadas por pares a partir do ano de 2015, em inglês, priorizando estudos clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises, além de uma avaliação rigorosa da qualidade metodológica dos trabalhos. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Ressalta-se que os avanços significativos no tratamento do diabetes tipo 2, enfatizando o uso de agonistas do receptor de GLP-1, como liraglutida, dulaglutida e semaglutida, ajudam a melhorar o controle glicêmico, promovem a perda de peso e diminuem as complicações cardiovasculares e renais. Também foi analisado que os inibidores de SGLT-2, favorecem a excreção de glicose pelos rins e têm efeitos positivos sobre a pressão arterial e a função renal. Além disso, novas terapias promissoras, como antagonistas do receptor NMDA e inibidores de KCC2, estão sendo investigadas por seu potencial em melhorar a sensibilidade à insulina e prevenir o desenvolvimento do DM2. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** Os agonistas do GLP-1 e os inibidores da SGLT-2 demonstram uma eficácia considerável na redução da glicemia e no manejo das complicações associadas ao diabetes tipo 2, e a combinação desses tratamentos está sendo explorada para otimizar ainda mais os resultados clínicos, enquanto novas terapias continuam em desenvolvimento, prometendo avanços significativos no futuro do tratamento do DM2.

**Palavras-chave:** Diabetes, Tratamento, Agonistas, Terapias, Avanços.

## PHARMACOLOGICAL ADVANCES IN TYPE 2 DIABETES: A REVIEW OF RECENT MEDICATIONS

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic condition with high prevalence in the population that significantly impacts both physical and psychosocial health. Treatment has advanced considerably with the introduction of new drug options that improve glycemic control and reduce complications associated with this disease.

**OBJECTIVE:** The main objective of this study is to perform a comprehensive review of the recent scientific literature on the new therapeutic options available for the treatment of T2DM. **METHOD:** The search included a total of 9,350 articles from the MEDLINE/PubMed, Cochrane Library, Scopus and Latindex databases, focusing specifically on T2DM, using specific and well-defined descriptors. Inclusion criteria were peer-reviewed publications from 2015 onwards, in English, prioritizing randomized clinical trials, systematic reviews and meta-analyses, in addition to a rigorous assessment of the methodological quality of the studies. **RESULTS AND DISCUSSION:** It is noteworthy that significant advances in the treatment of type 2 diabetes, emphasizing the use of GLP-1 receptor agonists, such as liraglutide, dulaglutide and semaglutide, help to improve glycemic control, promote weight loss and reduce cardiovascular and renal complications. It was also analyzed that SGLT-2 inhibitors favor glucose excretion by the kidneys and have positive effects on blood pressure and renal function. In addition, new promising therapies, such as NMDA receptor antagonists and KCC2 inhibitors, are being investigated for their potential to improve insulin sensitivity and prevent the development of DM2. **FINAL CONSIDERATIONS:** GLP-1 agonists and SGLT-2 inhibitors demonstrate considerable efficacy in reducing blood glucose and managing complications associated with type 2 diabetes, and the combination of these treatments is being explored to further optimize clinical outcomes, while new therapies continue to be developed, promising significant advances in the future of T2DM treatment.

**Keywords:** Diabetes, Treatment, Agonists, Therapies, Advances.

Instituição afiliada – CENTRO UNIVERSITÁRIO DE PATOS DE MINAS (UNIPAM)

Autor correspondente: Daniela Silva Souza

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma enfermidade que cursa com alterações crônicas do metabolismo. A patologia é caracterizada pela deficiência absoluta ou relativa de insulina associada a graus variáveis de resistência à sua ação, bem como níveis elevados de glicose no sangue (Costa *et al.*, 2017). Essas alterações metabólicas resultam em hiperglicemia crônica e são influenciadas por uma séria de fatores genéticos e ambientais (Silveira e Pereira, 2023). Segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF, 2023), a prevalência do DM2 em adultos acima de 24 anos globalmente foi de aproximadamente 10,5% em 2021, sendo um total de 15,7 milhões de casos, representando um desafio de saúde pública. Já no Brasil a prevalência do DM2 foi estimada em cerca de 8,4% da população adulta, acima de 24 anos de idade, o que representa um grande desafio de saúde pública (Malerbi e Franco, 2019).

O DM2 não afeta apenas a saúde física, mas, também tem impactos significativos psicossociais e na qualidade de vida dos pacientes (Tan *et al.*, 2024). Os pacientes com DM2, frequentemente, enfrentam uma carga emocional substancial devido ao estigma da doença, preocupações com o manejo da dieta e medicações, e o medo de complicações a longo prazo, como doença cardiovascular, neuropatia, doença renal e retinopatia diabéticas (Gomes; Negrato; Bahia, 2019).

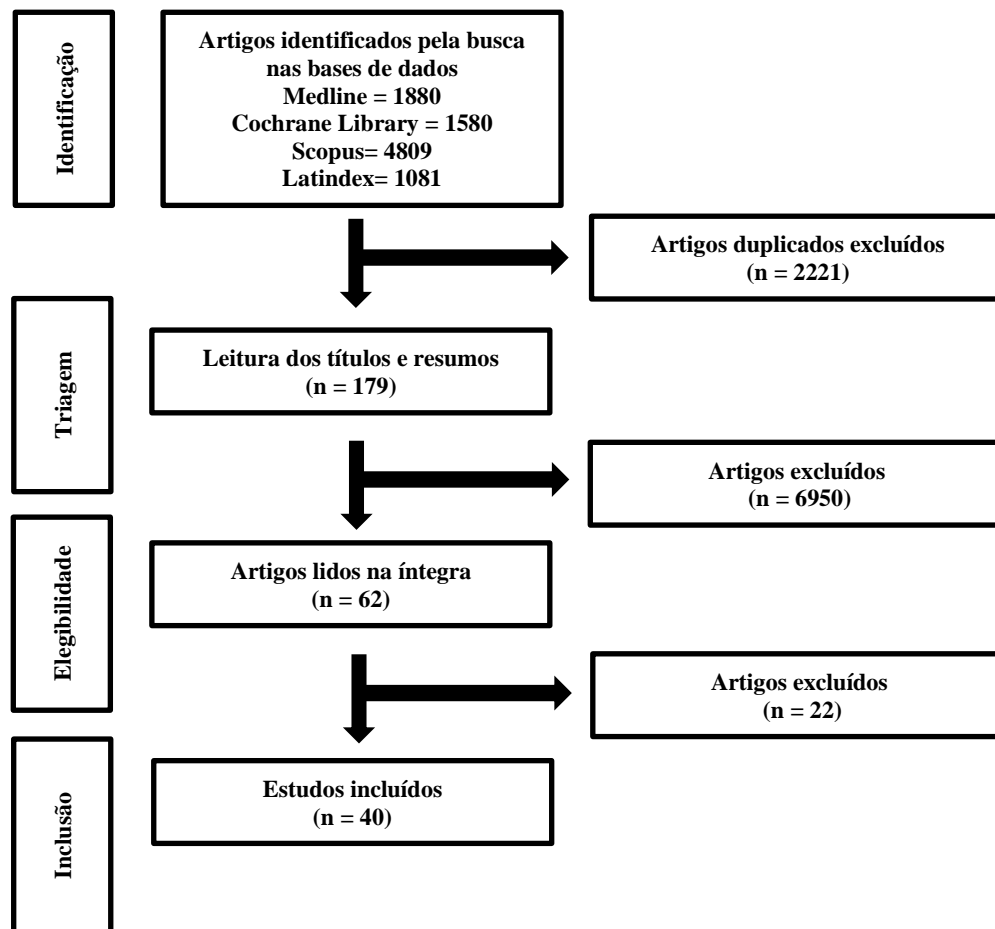
O tratamento do DM2 tem evoluído significativamente ao longo dos anos, com o surgimento de novas medicações que visam melhorar o controle glicêmico e reduzir complicações associadas à doença. Entre essas medicações recentes, destacam-se os análogos dos receptores do GLP1 (semaglutida, dulaglutida, liraglutida), análogos dos receptores do GLP1-GIP (tirzepatida) que pertencem à mesma classe terapêutica, e compartilham mecanismos de ação e benefícios potenciais no manejo do diabetes (Chahal *et al.*, 2023; Robinson; De Vore; Johnson, 2023). Outra classe de medicamentos destinados ao controle de DM2 são os inibidores do cotransportador de sódio-glicose no túbulo contorcido proximal (SGLT2) (Patel *et al.*, 2024).

O objetivo deste artigo é realizar uma revisão da literatura científica recente acerca do uso das novas opções medicamentosas na terapêutica do DM2.

## METODOLOGIA

Realizou-se uma pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados acadêmicas, como MEDLINE/PubMed, Cochrane Library, Scopus e Latindex, utilizando descritores segundo o MeSH Terms relacionados ao DM2: “diabetes tipo 2”, “type 2 diabetes mellitus”, “pharmacological treatment”, “new approaches”, “efficacy”, “safety”, “liraglutide”, “semaglutide”, “dulaglutide”, “NMDA”. Foram encontrados 9350 artigos. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados em periódicos revisados por pares, a partir do ano de 2015, textos completos, estudos do tipo clínico randomizado, ensaios clínicos controlados, revisões sistemáticas e meta-análises publicados em inglês. Foi realizada a avaliação da qualidade dos trabalhos, embasada em critérios como a qualidade metodológica, considerando a randomização, cegamento, amostra e métodos de análise.

Figura 1 - Fluxograma da busca e inclusão dos artigos.



Fonte: Adaptado do *Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analyses (PRISMA)*. Page *et al.*, 2021.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 1. Agonistas do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon 1 (AGLP1)

O GLP1 é um peptídeo produzido pelas células L do intestino em resposta à ingestão de alimentos. O GLP1 tem por função estimular a produção de insulina pelas células  $\beta$  do pâncreas, inibir a produção de glucagon pelas células  $\alpha$  do pâncreas, lentificar o esvaziamento gástrico e estimular a produção dos peptídeos sacietógenos no hipotálamo. Os receptores de GLP-1 (GLP-1R) são expressos em vários tecidos do corpo humano, desempenhando papéis cruciais no metabolismo e na regulação da glicose. No pâncreas, os GLP-1R estão localizados principalmente nas células  $\beta$  das ilhotas de Langerhans (Challa *et al.*, 2012). A ativação desses receptores pelas incretinas,  $\beta$  como o GLP-1 e o GIP, estimula a secreção de insulina de maneira dependente da glicose, essencial para o controle glicêmico pós-prandial (Drucker, 2018). Os GLP-1R também estão presentes no tecido cardíaco, onde podem ter efeitos cardioprotetores. Nos rins, os GLP-1R podem influenciar a função renal e a excreção de sódio, ajudando a regular a pressão arterial. GLP-1R também estão expressos em menor grau nestes tecidos, onde podem desempenhar funções diversas relacionadas ao metabolismo e à inflamação (Nauck *et al.*, 2009).

Além do pâncreas, os receptores de GLP-1 são encontrados em outros tecidos e órgãos. Os GLP-1R estão presentes em várias regiões do cérebro, como o hipotálamo, onde participam na regulação do apetite e da saciedade (Campbell *et al.*, 2023). No sistema digestório, os GLP-1R ajudam a retardar o esvaziamento gástrico, contribuindo para a redução dos níveis de glicose pós-prandiais (Challa *et al.*, 2012).

Os agonistas do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon 1 (AGLP-1) são uma classe de medicamentos que ganhou destaque no tratamento da DM2. Os AGLP-1, da mesma forma que o GLP1 endógeno, estimulam a secreção de insulina de forma dependente da glicose, inibem a secreção de glucagon, retardam o esvaziamento gástrico e promovem a saciedade (Chameroy *et al.*, 2016). Além da melhora do controle glicêmico, os agonistas do GLP-1 têm sido associados a uma série de benefícios adicionais, incluindo a redução de desfechos cardiovasculares e renais (Chahal *et al.*, 2023).

Os efeitos colaterais mais comuns associados ao uso dos AGLP1 incluem náuseas, vômitos e distúrbios gastrointestinais, que tendem a ser leves a moderados e diminuem ao longo do tempo de uso (Astrup *et al.*, 2009; Blonde A *et al.*, 2014). No entanto, como com qualquer medicação, é importante monitorar os pacientes quanto a eventos adversos e tomar medidas apropriadas em caso de ocorrência. Os representantes da classe são: liraglutida, semaglutida e a dulaglutida.

### 1.1. Liraglutida

Aprovada pelo FDA em 2010, a liraglutida é um incretinomimético desenvolvido para o tratamento de DM2, uma vez reconhecidos seus mecanismos antidiabetogênicos no pâncreas. Essa substância sintética representa 97% de homologia com seu análogo, o GLP-1 (Pi-Sunyer *et al.*, 2015). A liraglutida tem sido associada à melhora da sensibilidade à insulina e à preservação da função das células beta pancreáticas em pacientes com DM2 (Nauck *et al.*, 2009). Sua forma de liberação prolongada contribui para uma exposição consistente à medicação ao longo do tempo, o que pode ajudar a manter a perda de peso e o controle glicêmico de forma sustentada (Astrup *et al.*, 2009).

A maioria das medicações da classe GLP-1 requer ajustes em casos de disfunção renal moderada a grave, sendo uma exceção a liraglutida, que não necessita de ajustes significativos. A liraglutida é administrada por via subcutânea e possui uma meia-vida longa (Fontes *et al.*, 2023). É bem tolerada e apresenta um perfil de segurança favorável (Ampudia-Blasco *et al.*, 2010).

### 1.2. Dulaglutida

A dulaglutida teve aprovação pelo FDA em 2014, subcutâneo, meia vida de 4 a 7 dias (meia-vida já dá ideia de tempo), permitindo seu uso semanal, sendo efetiva no controle glicêmico em pacientes com DM2 (Blonde a *et al.*, 2014). Um ensaio clínico randomizado controlado por placebo avaliou a eficácia e segurança da dulaglutida em pacientes com DM2 e observou reduções significativas na hemoglobina glicada (HbA1c) em, até, 1,8%. A dulaglutida, em outro trabalho) 1,5 mg proporcionou uma redução média de HbA1c de, aproximadamente, 1,5% ao longo de 26 semanas. Outros estudos confirmam reduções semelhantes, geralmente variando entre 1,5% e 1,8%, dependendo da dosagem e duração do tratamento (Patel *et al.*, 2023).

Gerstein *et al.* (2019), observaram uma redução de eventos cardiovasculares em pacientes com DM2 em ensaios clínicos randomizados controlados com dulaglutida. Os estudos mostraram redução de 12% no risco relativo de eventos cardiovasculares adversos maiores, que inclui morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal, em comparação com o placebo. Esse benefício foi observado ao longo de um período médio de acompanhamento de 5,4 anos.

Além de redução dos desfechos cardiovasculares, os estudos mostraram redução das hospitalizações por insuficiência cardíaca e redução da progressão da doença renal em pessoas com DM2. Em geral, a dulaglutida é bem tolerada e apresenta um perfil de segurança favorável (Arrarte *et al.*, 2020; Gerstein *et al.*, 2019; Rodrigues *et al.*, 2018).

### 1.3. Semaglutida

A semaglutida, aprovada pelo FDA em 2017, tem sido associada à melhora da função das células  $\beta$  pancreáticas e à redução do risco de eventos cardiovasculares em pacientes com DM2 (Drucker, 2018; Marso *et al.*, 2016). É bem tolerada e apresenta um perfil de segurança favorável. Sua formulação de liberação prolongada (aplicação semanal) e longo tempo de meia vida, contribui para uma exposição consistente à medicação ao longo do tempo, o que pode ajudar a manter o controle (Ahrén *et al.*, 2017).

No entanto, a semaglutida apresenta necessidade de monitoramento em pacientes com comprometimento renal (Patel *et al.*, 2024). Raros casos de câncer de tireoide têm sido observados em estudos em animais (Chahal *et al.*, 2023).

## 2. Inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2

Os cotransportadores de sódio do tipo 2 (SGLT2) estão presentes na parte proximal dos túbulos contorcidos proximais dos rins. Eles reabsorvem a glicose e o sódio filtrados pelos glomérulos evitando a perda destes. Os indivíduos diabéticos apresentam glicosúria aumentada pois a concentração de glicose no sangue ultrapassa o limiar renal de reabsorção renal (em torno de 180 mg/dl) (Monami *et al.*, 2021).

Os inibidores dos SGLT2 (ISGLT2) bloqueiam a reabsorção de glicose e sódio nos rins, promovendo aumento da excreção urinária de glicose e reduzindo dos níveis de glicose no sangue (Esteban-Jiménez *et al.*, 2018). A reabsorção de glicose pelos SGLT2 se faz acoplada à reabsorção de sódio. Por isso, os ISGLT2 são capazes de aumentar, também a excreção de sódio. Inúmeros estudos, nos últimos anos, mostraram de forma inequívoca que além do controle glicêmico, os ISGLT2 também reduzem desfechos cardiovasculares e renais. A maioria dos ISGLT2 não requer ajustes em disfunções renais leves, mas devem ser evitados em pacientes com função renal severamente comprometida (Zinman *et al.*, 2015; Monami *et al.*, 2021; Ptaszynska *et al.*, 2013).

### 2.1. Canagliflozina

A canagliflozina foi aprovada pelo FDA em 2013 (Yang *et al.*, 2014). Estudos como o CANVAS (*Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*) e o CREDENCE (*Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation*), confirmaram os benefícios cardiovasculares e renais dos inibidores do SGLT-2, como a canagliflozina, em pacientes com DM2 (Neal *et al.*, 2017; Perkovic *et al.*, 2019). Estudos

como o de Chao (2011) demonstram efeitos favoráveis na pressão arterial, incluindo uma redução da pressão arterial sistólica e diastólica em pacientes com e sem hipertensão arterial pré-existente (Heerspink *et al.*, 2019).

## 2.2. Dapagliflozina

Aprovada em 2013 pelo FDA, a dapagliflozina atua de maneira semelhante à empagliflozina e canagliflozina, promovendo a excreção de glicose na urina e reduzindo a glicemia (Wiviott *et al.*, 2019). Estudos clínicos demonstraram que a dapagliflozina melhora o controle glicêmico e reduz a pressão arterial em pacientes com DM2 (McMurray *et al.*, 2019).

Estudo DECLARE-TIMI 58, liderado por Wiviott *et al.* (2019), investigou os efeitos da dapagliflozina em pacientes com DM2 e fatores de risco cardiovascular ou doença cardiovascular estabelecida. Os resultados mostraram uma redução significativa na hospitalização por insuficiência cardíaca e nos eventos renais adversos, embora a redução nos eventos cardiovasculares maiores não tenha sido tão pronunciada quanto a observada no DECLARE-TIMI 58 (feito com a dapagliflozina) (Wiviott *et al.*, 2019), demonstraram que os ISGLT-2 reduzem o risco de eventos cardiovasculares adversos em pacientes com DM2, incluindo morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral.

## 2.3. Empagliflozina

A empagliflozina, lançada em 2014 pelo FDA, tem o mesmo mecanismo de ação de sua classe (Liakos *et al.*, 2014). Além disso, a empagliflozina também tem sido associada a benefícios cardiovasculares e renais em pacientes com DM2 (Frampton, 2018).

O estudo EMPA-REG OUTCOME, conduzido por Zinman *et al.* (2015), demonstrou que a empagliflozina reduziu significativamente o risco de eventos cardiovasculares adversos, incluindo morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal, em pacientes com DM2 e alto risco cardiovascular. Esses resultados sublinham a importância da empagliflozina não apenas no controle glicêmico, mas também na proteção cardiovascular (EMPA-Kidney Collaborative Group, 2023).

## 3. Perspectiva de novas drogas

Nos últimos 5 anos, diversos estudos têm demonstrado novas perspectivas de segurança e eficácia (Petersen *et al.*, 2024). A mais recente droga NDMA (N-metil-D-aspartato), ainda em fase de pesquisa combina um análogo do GLP-1 com um antagonista do receptor NDMA, não estando ainda disponível no mercado, demonstraram melhorias significativas na sensibilidade à insulina e na homeostase da glicose (Petersen *et al.*, 2024; Zhang *et al.*, 2023; Li *et al.*, 2022; Huang *et al.*, 2023). O NDMA melhora a função mitocondrial e aumenta o gasto energético em tecidos adiposos, reduzindo o acúmulo de lipídeos no fígado (Kim *et al.*, 2022; Patel *et al.*, 2023). Chen *et al.* (2023) observaram em estudo a capacidade do NDMA melhorar a saúde metabólica através da modulação da flora intestinal.

Em alguns estudos, a ativação do receptor NMDA está associada à inflamação crônica e estresse oxidativo, que são fatores contribuintes para a resistência à insulina e a progressão do diabetes tipo 2 (Huang *et al.*, 2023; Zhang *et al.*, 2023). Antagonistas do receptor NMDA podem ajudar a reduzir a neuroinflamação e o estresse oxidativo, potencialmente melhorando a função endotelial e a sensibilidade à insulina (Petersen *et al.*, 2024).

Outros sugerem que a disfunção do receptor NMDA pode impactar negativamente a função endotelial e a regulação da glicose. Antagonistas do receptor NMDA poderiam teoricamente melhorar a função endotelial e, assim, contribuir para a melhora no controle glicêmico (Li *et al.*, 2022). Ainda, embora mais indireto, a regulação da neurotransmissão glutamatérgica pode influenciar mecanismos relacionados ao apetite e ao metabolismo, o que pode ter implicações para a gestão do peso corporal e, portanto, para o controle do diabetes tipo 2 (Petersen *et al.*, 2024).

#### 4. Desenvolvimento e Perspectivas Futuras

Estudos tem analisado a eficácia e segurança de inibidores de KCC2 (K-Cl cotransportador tipo 2), também conhecidos como PATAS (*Protein-Associated Transporter Inhibitors*). Esse novo medicamento, chamado PATAS, que "reprograma" a maneira como as células de gordura utilizam a insulina, atacando um dos principais mecanismos que levam à resistência à insulina. Este tratamento, que ainda está em fase de pesquisa, pode ser administrado por injeção ou potencialmente por um adesivo, e poderia não apenas tratar, mas também prevenir o DM2 (Marion e Zimmet, 2022).

O KCC2 é um transportador que regula o fluxo de cloro ( $\text{Cl}^-$ ) e potássio ( $\text{K}^+$ ) para fora das células. Embora sua principal função seja em neurônios, há evidências emergentes sugerindo um papel indireto no metabolismo da glicose e na função das células de gordura. O KCC2 é responsável pelo efluxo de cloro e potássio das células, ajudando a manter o equilíbrio iônico e o potencial de membrana. Em neurônios, a inibição de KCC2 pode levar a uma maior excitabilidade sináptica, que é utilizada para tratar condições neurológicas. No contexto das células de gordura (adipócitos), a função do KCC2 e seu papel são menos diretos, mas a regulação do potencial de membrana pode influenciar o comportamento celular (Marion e Zimmet, 2022).

Ainda, os inibidores de KCC2 alteram a homeostase de cloro e potássio dentro das células, sendo capazes de influenciar a função celular e a resposta ao sinal de insulina. A alteração na concentração de cloro e potássio pode impactar a ativação de vias de sinalização intracelular e a eficácia da insulina (Jones e Thompson, 2020). O efeito indireto dos inibidores de KCC2 nas células de gordura pode estar relacionado à modulação do ambiente celular e das vias metabólicas associadas ao transporte de glicose. Com a inibição de KCC2, as células podem experimentar mudanças no equilíbrio iônico que afetam a translocação de transportadores de glicose, como o GLUT4, para a membrana celular. Isso pode aumentar a captação de glicose e melhorar a sensibilidade à insulina (Marion e Zimmet, 2022).

Em adipócitos, o KCC2 e outros transportadores iônicos influenciam a regulação do metabolismo lipídico e a resposta à insulina. A inibição de KCC2 pode alterar a dinâmica iônica, afetando como as células de gordura utilizam a insulina para metabolizar glicose e lipídios. Embora os mecanismos exatos ainda estejam sendo





estudados, essas mudanças podem resultar em uma melhor utilização da insulina e uma melhoria no perfil metabólico (Jones e Thompson, 2020).

A Terapia com Anticorpos Contra GIP é essa uma abordagem inovadora que envolve o uso de anticorpos monoclonais para bloquear o GIP, um hormônio envolvido na regulação da glicose. A pesquisa sugere que essa estratégia possa melhorar o controle glicêmico em pacientes com DM2, abrindo caminho para novos tratamentos (Janssen, 2023).

Ademais, o uso combinado de inibidores de SGLT-2 e agonistas de GLP-1 tem sido cada vez mais estudado como uma abordagem eficaz para o tratamento de DM2. Essa combinação pode proporcionar benefícios adicionais, como maior redução da glicemia, perda de peso e redução do risco de eventos cardiovasculares e renais (Patel et al., 2024).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os agonistas do GLP-1 e os inibidores da SGLT-2 têm mostrado eficácia significativa na redução da glicemia e benefícios cardiovasculares e renais. A combinação desses medicamentos tem sido estudada como uma estratégia eficaz para diminuir o risco de complicações graves, como insuficiência cardíaca, doenças cardiovasculares e doenças renais. Além disso, novas medicações estão sendo exploradas, prometendo melhorar ainda mais o manejo do DM2. A evolução contínua das terapias para DM2 oferece benefícios significativos na qualidade de vida dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

AHRÉN, B. et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. **The Lancet. Diabetes & Endocrinology**, v. 5, n. 5, p. 341–354, maio 2017. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(17\)30092-X/abstract](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(17)30092-X/abstract)

AMPUDIA-BLASCO, F. J. et al. Liraglutida en el tratamiento de la diabetes tipo 2: recomendaciones para una mejor selección de los pacientes, desde una visión multidisciplinar. **Avances en Diabetología**, v. 26, n. 4, p. 226–234, 1 ago. 2010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1134323010640033>

ARRARTE, V. et al. Selección de lo mejor del año 2019 en riesgo vascular y rehabilitación cardíaca. **REC: CardioClinics**, v. 55, p. 18–24, 1 mar. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2605153219302298>



ASTRUP, A. et al. Effect of liraglutide in combination with metformin on glycemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in subjects with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 32, n. 1, p. 84-90, 2009.

BLONDE A, L., et al. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). **Diabetes Care**, v. 37, n. 8, p. 2149-2158, 2014.

BLONDE B, L., et al. Efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg in individuals with overweight or obesity and type 2 diabetes treated with basal insulin: the SCALE Insulin randomized controlled trial. **Diabetes Care**, v. 37, n. 6, p. 1556-1563, 2014.

CHAHAL, H., et al. Efficacy and safety of semaglutide in type 2 diabetes management: A comprehensive review. **Diabetes Therapy**, v. 14, n. 1, p. 123-136, 2023.

CHALLA, T. D., et al. Regulation of adipocyte formation by GLP-1/GLP-1R signaling. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 287, n. 9, p. 6421–6430, 24 fev. 2012. Disponível em: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(20\)61128-0/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(20)61128-0/fulltext)

CHAMEROY, K. A., et al. Comparison of Plasma Active Glucagon-Like Peptide 1 Concentrations in Normal Horses and Those With Equine Metabolic Syndrome and in Horses Placed on a High-Grain Diet. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 40, p. 16–25, 1 maio 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0737080615300460>

CHAO, E. C. Canagliflozin. **Drugs of the Future**, v. 36, n. 5, p. 351, 2011. Disponível em: <https://access.portico.org/Portico/auView?auId=ark:%2F27927%2Fpjb78x4bw9>

CAMPBELL, J. E. et al. GIPR/GLP-1R dual agonist therapies for diabetes and weight loss-chemistry, physiology, and clinical applications. **Cell Metabolism**, v. 35, n. 9, p. 1519–1529, 5 set. 2023. Disponível em: [https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131\(23\)00269-3?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1550413123002693%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131(23)00269-3?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1550413123002693%3Fshowall%3Dtrue)

CHEN, Y., et al. The impact of NDMA on gut microbiota and metabolic health in mice. **Frontiers in Microbiology**, v. 14, 2023.

COSTA, A. F., et al. Carga do diabetes mellitus tipo 2 no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, n. 2, 2017.

DRUCKER, D. J. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. **Cell Metabolism**, v. 27, n. 4, p. 740–756, 3 abr. 2018. Disponível em: [https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131\(18\)30179-7?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1550413118301797%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131(18)30179-7?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1550413118301797%3Fshowall%3Dtrue)



EMPA-Kidney Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 388, n. 2, p. 117–127, 11 jan. 2023. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2204233>

ESTEBAN-JIMÉNEZ, O.; NAVARRO-PEMÁN, C.; URIETA-GONZÁLEZ, L. Seguridad de los iSGLT-2. Revisión de las reacciones adversas notificadas a nivel nacional. **Medicina de Familia. SEMERGEN**, v. 44, n. 1, p. 23–29, 1 jan. 2018. Disponível em: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-seguridad-los-isglt-2-revision-las-S1138359317303027>

FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES (IDF). Diabetes em Brasil. 2023.

FONTES, M. O. C., et al. Diabetes Tipo 2 e Doenças Cardiovasculares: Estratégias de Prevenção e Tratamento. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 5, n. 5, p. 3539–3542, 21 nov. 2023. Disponível em: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/885>

FRAMPTON, J. E. Empagliflozin: a review in type 2 diabetes. **Drugs**, v. 78, p. 1037-1048, 2018.

GERSTEIN, H. C., et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. **The Lancet**, v. 394, n. 10193, p. 121–130, 13 jul. 2019. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)31149-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)31149-3/abstract)

GOMES, M. B., NEGRATO, C. A., & BAHIA, L. R. Situação do diabetes mellitus no Brasil e suas complicações. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 63, n. 5, p. 387-392, 2019.

HEERSPINK, H. J., et al. Effects of canagliflozin on kidney function in patients with type 2 diabetes mellitus: a post hoc analysis of pooled data from randomized controlled trials. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 21, n. 10, p. 2391-2398, 2019.

HUANG, X., et al. NDMA as a novel therapeutic agent for type 2 diabetes management. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 25, n.1, p. 53-63, 2023.

JANSSEN PHARMACEUTICALS. Development of Monoclonal Antibodies Targeting GIP for Glycemic Control in Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, v. 46, n.3, p. 523-534, 2023.

JONES, R. M.; THOMPSON, T. P. Inhibition of KCC2 and its implications for glucose metabolism and insulin signaling. **Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 7, p. 3452-3463, 2020.

KIM, S. Y., et al. NDMA enhances mitochondrial function and energy expenditure in adipose tissue. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 188, p. 109889, 2022.



LIAKOS, A., et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 16, n. 10, p. 984-993, 2014.

MALERBI, D. A., & FRANCO, L. J. The Brazilian Diabetes Society Study Group (SBD): clinical and laboratory profile of patients with type 2 diabetes in Brazil. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 11, n. 1, p. 1-12, 2019.

MARSO, S. P., et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 4, p. 311-322, 2016.

MARION, V., & ZIMMET, P. PATAS: A Peptide Drug Rebooting Fat Cells for Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes. **Journal of Diabetes**, v. 11, n. 2, p. 301-312, 2022.

MCMURRAY, J. J., et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. **New England Journal of Medicine**, v. 381, p. 21, p. 1995-2008, 2019.

MONAMI, M., et al. Cardiovascular safety of dulaglutide: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. **International Journal of Cardiology**, v. 328, p. 26-32, 2021.

NAUCK, M., et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 32, n. 1, p. 84-90, 2009.

NEAL, B., et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 7, p. 644-657, 2017.

PATEL, R., et al. The role of NDMA in modulating lipid metabolism in diabetic mice. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 112, p. 109078, 2023.

PATEL, R., et al. Liraglutide for weight management in type 2 diabetes: An updated perspective." **Obesity and Metabolism**, v. 18, n. 2, p. 210-225, 2024.

PATEL, R., et al. Combination therapy with SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 38, n. 5, p. 107967, 2024.

PERKOVIC, V., et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 7, n. 10, p. 765-775, 2019.

PETERSEN, J., et al. GLP-1-directed NMDA receptor antagonism for obesity treatment. **Nature**, v. 629, n. 8014, p. 1133-1141, maio 2024. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41586-024-07419-8>



PI-SUNYER, X., et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 1, p. 11-22, 2015.

PTASZYNSKA, A. et al. Effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors. **Postgraduate Medicine**, v. 125, n. 3, p. 181–189, maio 2013. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3810/pgm.2013.05.2667>

ROBINSON, C., DE VORE, M., & JOHNSON, R. Dulaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Latest evidence and clinical use. **Journal of Diabetes Research**, 2023.

RODRIGUES, B. M.; MARIÚBA, C. B. A atenção farmacêutica na avaliação da segurança e da eficácia do uso off-label de dulaglutida no tratamento do sobrepeso e obesidade. **Revista Saúde em Foco**, 2018. Disponível em: [https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/11/097\\_A\\_ATEN%C3%87%C3%83O\\_FARMAC%C3%87%C3%87AUTICA\\_NA\\_AVALIA%C3%87%C3%83O\\_DA\\_SEGURAN%C3%87A-.pdf](https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/11/097_A_ATEN%C3%87%C3%83O_FARMAC%C3%87%C3%87AUTICA_NA_AVALIA%C3%87%C3%83O_DA_SEGURAN%C3%87A-.pdf)

SILVEIRA, A. L. & Pereira, M. G. Diabetes mellitus tipo 2: Resistência e deficiência de insulina. **Revista de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 45, n. 3, p. 123-130, 2023.

WIVIOTT, S. D., et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 4, p. 347-357, 2019.

YANG, X. P., et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. **European journal of clinical pharmacology**, v. 70, p. 1149-1158, 2014.

ZHANG, L., et al. Effects of NDMA on glucose metabolism and insulin sensitivity in obese rats. **Journal of Metabolic Disorders**, v. 29, n. 2, p. 113-121, 2023.

ZINMAN, B., et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 22, p. 2117-2128, 2015.