

Fármacos para o tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2: interferência no peso corporal e mecanismos envolvidos

Drugs of the treatment of type 2 diabetes mellitus: interference with body weight and mechanisms involved

Ana Karine de Andrade SOUZA¹  0000-0001-8701-2060

Igor César Roque de ARAÚJO¹  0000-0002-5106-4536

Fernando de Sousa OLIVEIRA¹  0000-0003-0841-3574

RESUMO

A quantidade de pessoas obesas vem crescendo significativamente em todo o mundo. Esse fato representa um risco para o aumento do número de portadores de diabetes *mellitus* tipo 2. A farmacoterapia do diabetes pode alterar o peso corporal, auxiliando tanto na perda como no ganho ponderal. Diante disso, o objetivo do presente trabalho foi revisar os fármacos utilizados no tratamento da diabetes tipo 2 que podem interferir no peso corporal, a fim de auxiliar os profissionais na orientação de indivíduos portadores da doença. Para tanto, foi realizada uma revisão integrativa nas bases de dados: SciELO, *Scholar Google*, *PubMed*, BVS e Portal de Periódicos Capes, a partir de trabalhos publicados entre 2010 e 2019. Observou-se que as biguanidas, os inibidores da α -glicosidade, os análogos de incretinas, os análogos da amilina e os inibidores do cotransportador de sódio/glicose acarretam perda de peso. Por outro lado, as sulfonilureias, as meglitinidas e as glitazonas conferem ganho de peso ao paciente. Sendo assim, a prescrição desses fármacos deve ser feita de maneira individualizada.

Palavras-chave: Antidiabéticos. Atenção farmacêutica. Farmacoterapia. Pessoal de saúde.

¹ Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Curso de Graduação em Farmácia. *Campus Cuitê*, Acesso Profa. Maria Anita Furtado Coelho, s/n., Olho D'Água da Bica, 58175-000, Cuitê, PB, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: FS OLIVEIRA. E-mail: <fernandoufcg@hotmail.com>.

Como citar este artigo/How to cite this article

Souza AKA, Araújo ICR, Oliveira FS. Fármacos para o tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2: interferência no peso corporal e mecanismos envolvidos. *Rev Ciênc. Méd.* 2021;30:e215075. <https://doi.org/10.24220/2318-0897v30e2021a5075>



ABSTRACT

Obesity has been growing significantly worldwide, representing a risk for the increase of type 2 diabetes mellitus. The pharmacotherapy of diabetes can alter body weight, aiding in weight loss as well as in weight gain. Therefore, the objective of the present study was to review studies on the drugs used in type 2 diabetes that may interfere with body weight, in order to assist professionals in guiding individuals with diabetes. For this, an integrative review was performed in the SciELO, Scholar Google, PubMed, VHL, and Portal of Capes journals databases, considering works published between 2010 and 2019. We observed that biguanides, α -glucosidase inhibitors, analogues of incretins, amylin analogues, and sodium / glucose co-transporter inhibitors lead to weight loss. On the other hand, sulphonylureas, meglitinides, and glitazones confer weight gain. Therefore, the prescription of these drugs should be made in an individualized fashion.

Keywords: Hypoglycemic Agents. Drug therapy. Pharmaceutical care. Health personnel.

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença complexa, caracterizada principalmente pelo aumento de gordura corporal. É considerada uma epidemia mundial e um dos mais importantes problemas de saúde pública da atualidade, estando diretamente relacionada a complicações cardiovasculares e hipertensão arterial, entre outras doenças graves [1]. É classificada como uma das principais causas de morte evitável. Seu índice de acometimento vem crescendo na sociedade moderna, causado por mudanças dos hábitos de vida da população, graças à industrialização, principalmente na produção de alimentos, tecnologias de transporte, influência da mídia e o uso do computador nas horas de lazer, acarretando má alimentação e sedentarismo. Isso implica na necessidade de novas políticas de promoção, prevenção e recuperação da saúde [2].

A obesidade, principalmente andróide, constitui-se em um importante fator de risco para desencadeamento não só do diabetes *mellitus* como também da síndrome metabólica, devido à promoção de hiperinsulinemia, lipotoxicidade e glicotoxicidade, as quais afetam o funcionamento das células β pancreáticas e toda a homeostase metabólica do organismo. O desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 relacionado à obesidade tem como principal colaboradora a inflamação do tecido adiposo, o qual sofre modificações metabólicas, como aumento de lipólise e elevação de migração e/ou diferenciação de células imunitárias inflamatórias residentes no tecido adiposo. Consequentemente, tem-se o desenvolvimento de resistência à ação da insulina de forma sistêmica [3].

O diabetes *mellitus* tipo 2 é uma enfermidade que está se agravando em todo o mundo em razão do envelhecimento e do estilo de vida adotado pela população. É uma doença metabólica caracterizada por hiperglicemia e associada a complicações como disfunções de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, cérebro, coração e vasos sanguíneos. Pode resultar em defeitos de secreção e/ou resistência à ação da insulina. Apesar de existirem vários tipos específicos de diabetes, os tipos 1 e 2 são os mais conhecidos. No diabetes *mellitus* tipo 2, observa-se uma incapacidade de absorção de glicose pelos tecidos do organismo, ocasionada por uma resistência à ação da insulina. Isso faz com que as células β pancreáticas aumentem a produção de insulina, o que, em longo prazo, contribui para a exaustão celular [4].

De acordo com o mais recente relatório da Organização Mundial de Saúde, estima-se que 422 milhões de adultos viviam com diabetes em 2014 e que a sua prevalência global era de 8,5% nos adultos, sendo

responsável por 3,7 milhões de mortes em 2012. Embora seja difícil estimar separadamente a prevalência do diabetes tipo 1 e 2, a maioria da população que convive com diabetes sofre do tipo 2 [5].

O tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2 compreende medidas não farmacológicas e farmacológicas. As medidas não farmacológicas incluem: educação continuada em saúde, modificações no estilo de vida, reorganização dos hábitos alimentares, prática de atividade física, redução do peso quando necessário, monitorização dos níveis glicêmicos e diminuição ou abolição do fumo e consumo de álcool, quando for o caso. Essas mudanças, às vezes consideradas drásticas, tanto no estilo de vida pessoal quanto familiar, dificultam o controle da doença apenas com as medidas não medicamentosas. A maioria dos pacientes necessita de medicamentos em seu tratamento [6]. A fidelidade ao tratamento é fundamental para o controle dos sintomas do diabetes *mellitus*, uma vez que, quando não tratado adequadamente, os sintomas podem se agravar e contribuir para a manifestação de outras doenças, como problemas cardíacos e visuais, acidente vascular cerebral, insuficiência renal e lesões de difícil cicatrização [7].

Tendo em vista o tratamento farmacológico do diabetes *mellitus* tipo 2 e o fato da alteração de peso corporal ser um fator associado a essa enfermidade, o objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão sobre os fármacos antidiabéticos utilizados no diabetes tipo 2 que podem ocasionar ganho ou perda de peso. Esta revisão foi elaborada na perspectiva de auxiliar os profissionais de saúde a orientarem melhor o tratamento de indivíduos que convivem com o diabetes, aumentando o conhecimento dos profissionais e a qualidade de vida da população.

INTERFERÊNCIA DOS ANTIDIABÉTICOS NO PESO CORPORAL

Atualmente, existem numerosas classes de medicamentos para controlar a hiperglicemia pós-prandial: biguanidas, secretagogos de insulina, tiazolidinonas, inibidores da α -glicosidase, análogos de GLP 1, inibidores de DPP-4, pramlantida e inibidores do cotransporte de sódio e glicose intestinais, que permitem ajustes na terapia, normoglicemia e sucesso do tratamento do diabetes tipo 2 com risco reduzido de complicações [8]. Entretanto, todo esse cenário se anula diante da não adesão ao tratamento farmacológico, uma vez que o público prevalente que convive com a diabetes *mellitus* tipo 2 é de indivíduos com idade mais avançada e que, na maioria das vezes, necessitam de supervisão para um tratamento correto.

Dessa forma, o tratamento farmacológico apresenta diversas opções terapêuticas. Os fármacos podem ser utilizados isoladamente ou em associações, de acordo com a condição clínica de cada paciente. Não sendo suficiente a administração de uma substância para o controle glicêmico, o tratamento pode ser feito com a associação de outros antidiabéticos. Ademais, considera-se que os medicamentos são a principal tecnologia empregada no tratamento do diabetes e, por isso, faz-se necessário o monitoramento dos remédios utilizados pelos pacientes, visto que a polifarmacoterapia é prática frequente, principalmente por idosos, o que pode acarretar o uso incorreto de medicamentos e, conseqüentemente, ocasionar efeitos indesejáveis ou agravar a doença de base [9,10].

Os antidiabéticos podem, por sua vez, interferir diretamente na perda ou ganho de peso corporal e algumas vezes são utilizados em pacientes com sobrepeso. No entanto, podem ocasionar alguns efeitos indesejáveis graves, como qualquer fármaco utilizado para fins diferentes daqueles para os quais foram devidamente prescritos. Sendo assim, segue a descrição dos efeitos, no peso corporal, dos fármacos utilizados no tratamento do diabetes tipo 2. A descrição foi desenvolvida dividindo-se as informações pela classe farmacológica, incluindo os principais dados e exemplos de fármacos de cada classe, o mecanismo de ação

e a relação desse mecanismo na interferência do ganho ou perda de peso, bem como os efeitos indesejáveis que podem acompanhar o efeito ponderal.

O uso das biguanidas como fármacos para o manejo clínico do diabetes *mellitus* tipo 2 teve início no século passado. A metformina é um fármaco tradicionalmente utilizado como um agente antidiabético para adultos e crianças maiores de 10 anos, sendo um dos mais prescritos. Esse fármaco é utilizado em doses que variam de 250 a 1.000mg duas vezes ao dia. A metformina é administrada por via oral, apresenta absorção incompleta e lenta pela parte superior do intestino delgado. Possui uma taxa de biotransformação em torno de 10%, sendo excretada, predominantemente, pelo trato urinário, de forma muito rápida e inalterada [11]. Seu mecanismo estimula a proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina, que diminui a produção hepática de glicose, reduz a absorção de glicose intestinal e aumenta a sensibilidade à insulina por meio da melhoria da captação e uso de glicose periférica. Além disso, inibe a lipogênese e pode diminuir a ingestão de alimentos por efeito supressor do apetite [12].

Esse fármaco apresenta a capacidade de alterar o metabolismo lipídico, resultando na redução de triglicerídeos plasmáticos e ácidos graxos livres por causa da inibição da lipólise. Esse efeito também é associado a diminuição do colesterol total e lipoproteína de baixa densidade, assim como aumento modesto do colesterol carregado por lipoproteínas de alta densidade. A metformina diminui a absorção gastrointestinal de glicose e causa uma redução no peso do paciente por apresentar um efeito anorexígeno e lipolítico [11].

A proteína quinase ativada por AMP (AMPK) também é um possível alvo da metformina, sendo estimulada pelo exercício físico e ativada pelo aumento da razão AMP/ATP. Acredita-se que por meio da ativação da AMPK pela metformina ocorre a translocação do GLUT-4 do sarcoplasma para membrana da célula muscular, proporcionando a captação de glicose pelo músculo esquelético [13]. A metformina aumenta a sensibilidade à insulina ao elevar a atividade da tirosinaquinase do receptor da insulina, contribuindo para a translocação do GLUT-4 e a atividade do glicogênio sintase. Essas ações causam redução da produção de glicose hepática, aumento da captação de glicose e síntese de glicogênio muscular com consequente redução da glicemia [14].

Estudos sobre a metformina demonstraram que, ao invés da perda de peso induzida por uma dieta hipocalórica, a metformina diminui o tecido adiposo, mas não a massa corporal magra, ocasionada por uma diminuição do apetite, uma vez que a metformina possui um fator anoréxico primário. Pacientes com obesidade grave apresentam maior capacidade de perder peso do que pacientes com obesidade relativamente leve, sendo a metformina eficaz como agente redutor de peso independente da idade ou do sexo do paciente. Pode-se então sugerir que a metformina, quando administrada em pacientes obesos em doses suficientemente elevadas, é um medicamento benéfico para redução de peso. A eficácia da metformina como agente redutor de peso não se limita aos pacientes resistentes à insulina, embora se possa esperar uma maior perda de peso se esses pacientes apresentarem sinais bioquímicos de resistência à insulina antes do tratamento com metformina. A metformina não provoca hipoglicemia em indivíduos que não possuem diabetes [15]. Pelo seu efeito redutor de peso corporal, a metformina é especialmente indicada para indivíduos com diabetes e excesso de peso, se apresentando também benéfica para mulheres com IMC igual ou superior a 25 kg/m² e síndrome do ovário policístico quando as opções terapêuticas restantes falham. Como efeitos indesejáveis, pode causar acidose láctica, diarreia, flatulência, náuseas e vômito [16].

As sulfonilureias foram os primeiros antidiabéticos de administração oral disponíveis para venda a surgirem, nos anos 50. As primeiras a surgirem foram a tolbutamida, a clorpropamida, a acetohexamida, a carbutamida e a tolazamida, que hoje têm somente importância histórica e deixaram de ser comercializados

no Brasil e em várias partes do mundo. Logo em seguida foram desenvolvidas sulfonilureias de 2ª geração, como a glibenclamida, a glicazida, a glimepirida e a glipizida, ainda amplamente utilizadas por apresentarem menos interações medicamentosas e efeitos indesejáveis [17].

As sulfonilureias são fármacos que reduzem a glicemia sanguínea por estimulação da liberação de insulina pelas células β do pâncreas, por isso são, também, denominados fármacos secretagogos de insulina. O principal alvo dessa classe é o receptor de sulfonilureia, que se localiza no canal de potássio sensível à adenosina trifosfato. A inibição desse canal leva à despolarização da membrana celular e facilita o influxo de cálcio para a célula, que por sua vez promove a exocitose dos grânulos de insulina [18].

A glibenclamida, uma das principais sulfonilureias, é rapidamente absorvida a partir do trato gastrointestinal, com uma duração de ação de 24 horas, meia-vida de 10 horas e pico de resposta com a secreção de insulina a partir de 2 a 3 horas após a administração oral. Cerca de 99% da glibenclamida liga-se às proteínas do soro, sendo metabolizada no fígado e resultando em metabólitos inativos ou fracamente ativos. É eliminada, em média, 50% por via biliar e 50% na urina. O efeito hipoglicemiante da glibenclamida pode ser aumentado quando utilizada juntamente com doses elevadas de salicilatos, haloperidol, bezafibrato, cloranfenicol e captopril, entre outros, reduzido por interação com diuréticos, goma de guar, corticosteroides, estrogênios, barbitúricos e rifampicina [19].

A glibenclamida é um fármaco de baixo custo; entretanto, diferente da metformina, provoca ganho ponderal pela estimulação da produção de insulina. A incidência de hipoglicemia é de duas a três vezes maior do que a associada a outros anti-hiperglicemiantes que não sejam a insulina, especialmente nos pacientes com prejuízo da função renal e em idosos, embora o risco absoluto de eventos graves seja baixo [17]. Os efeitos indesejáveis desses fármacos incluem hipoglicemia, esgotamento funcional das células β pancreáticas, risco cardiovascular, além do ganho de peso característico das sulfonilureias [20].

Meglitinidas são secretagogos que estimulam a liberação de insulina pelo pâncreas por interação com o canal de potássio sensível a ATP nas células β pancreáticas. No entanto, por ligarem-se a uma parte diferente do receptor de sulfonilureia, possuem um tempo de ação mais curto, sendo necessário um nível mais alto de glicemia para induzirem secreção de insulina. A repaglinida e a nateglinida são exemplos desses agentes. Embora possam ser utilizadas como monoterapia ou com outros fármacos (por exemplo, metformina), não devem ser associadas com sulfonilureias devido a similaridade de ação. Esses fármacos são prescritos principalmente para diminuir a glicemia pós-prandial [21].

A repaglinida é rapidamente absorvida após administração oral sua concentração plasmática máxima é atingida cerca de 30 a 60 minutos após a administração. Os níveis plasmáticos desse fármaco diminuem rapidamente, sendo eliminados de 4 a 6 horas depois. Sua biodisponibilidade é de 63% e a meia-vida é de aproximadamente 1 hora, metabolizada pelo citocromo P450 e eliminada rapidamente pelo trato biliar. Seus metabólitos não são biologicamente ativos e não apresentam efeito redutor da glicemia [22].

Quando comparada às sulfonilureias de segunda geração, a repaglinida causa menor hipoglicemia e ganho de peso. Já a nateglinida apresenta reabsorção rápida e é bem indicada quando os níveis de glicose em jejum estão moderadamente elevados. Como efeitos indesejáveis causam tontura, infecção do trato respiratório superior, dor e pequeno ganho de peso [23].

Sendo assim, tanto as sulfonilureias quanto as meglitinidas são secretagogos de insulina e estão associadas ao risco de hipoglicemia e aumento de peso. As sulfonilureias são mais utilizadas que as meglitinidas não apenas pelo custo mais baixo como também por terem meia-vida mais longa [24].

As tiazolidinedionas ou glitazonas (rozigliptazona, troglitazona e pioglitazona) são antidiabéticos que ativam o receptor PPAR- γ e cujas propriedades incluem a melhora da resistência à insulina e a diminuição da

glicemia em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2. Mesmo em baixas concentrações, mostram seus efeitos benéficos nos tecidos adiposo, muscular e hepático. A ativação do PPAR- γ por tiazolidinedionas aumenta a sensibilidade dos adipócitos à insulina, provavelmente devido a um efeito direto sobre os genes que codificam qualquer um dos componentes da sinalização hormonal, aumentando a deposição de lipídios e diminuindo a liberação de ácidos graxos. Os resultados benéficos das tiazolidinedionas são atribuídos a um efeito primário no metabolismo do tecido adiposo, que se reflete nos tecidos musculares e hepáticos. Como efeitos das tiazolidinedionas, ocorre remodelamento do tecido adiposo e diferenciação de adipócitos do tecido celular subcutâneo, produzindo pequenos adipócitos sensíveis à insulina, ao mesmo tempo em que a apoptose de adipócitos viscerais é ativada. Além disso, provocam um aumento na degradação dos triglicerídeos circulantes e sua deposição no tecido adiposo [25].

Contudo, esses fármacos diminuem a secreção do Fator de Necrose Tumoral α (TNF- α) e Interleucina 6 (IL-6), que agravam o quadro de resistência à insulina. O TNF- α é uma citocina multifuncional, relacionada à inflamação, apoptose, citotoxicidade, produção de outras citocinas como IL-1 e IL-6 e indução de resistência à insulina. Com relação aos adipócitos, o TNF- α age diretamente em processos dependentes de insulina, incluindo a homeostase do metabolismo de carboidratos e de lipídeos, inibindo a lipogênese e estimulando a lipólise, tendo papel importante como regulador no acúmulo de gordura no tecido adiposo [26].

As tiazolidinedionas são metabolizadas pelo fígado, promovem anemia, edema, ganho de peso e expansão do volume plasmático. O uso desses fármacos está comumente associado a graves efeitos adversos que resultaram na remoção de diversos representantes do mercado farmacêutico. A troglitazona foi proibida por causar hepatotoxicidade, retenção renal de sódio e consequente retenção generalizada de líquidos e culminando em um significativo risco de falência cardíaca congestiva, sendo esses os efeitos indesejáveis mais importantes dessa classe. O tratamento com tiazolidinedionas está associado ao ganho de peso, retenção de líquido e ao aumento do risco de acidentes cardiovasculares nos pacientes, limitando seu emprego clínico [27].

Os fármacos inibidores da α -glicosidase foram introduzidos no mercado no final dos anos 1990. Seus representantes acarbose, voglibose e miglitol inibem as α -glicosidases na borda em escova intestinal, enzimas responsáveis por metabolizar carboidratos complexos em unidades menores no intestino, retardando, assim, a absorção dos carboidratos. Estudos também demonstram seu efeito poupador de insulina quando ingeridos pouco antes das refeições, pois aumentam a secreção do peptídeo semelhante ao glucagon do tipo 1 (GLP-1) que, por sua vez, inibe a liberação do polipeptídeo inibidor gástrico (GIP), sendo efetivos na redução do pico de glicemia pós-prandial e do peso corporal [28].

O maior representante dessa classe é a acarbose, cujo uso é limitado graças aos efeitos colaterais gastrointestinais causados e por ser pouco eficiente na diminuição da hemoglobina glicada (HbA1c). Raramente causa hipoglicemia e tende a diminuir o peso do paciente. Os efeitos colaterais incluem diarreia, flatulência, cólica, desconforto e distensão abdominal. A metformina e a acarbose potencializam o efeito das sulfonilureias, minimizam o ganho de peso e a hiperinsulinemia e, quando utilizadas em dose máxima, diminuem a glicemia de jejum em 25-30% e a HbA1c em 0,8-1,3%, melhoram o perfil lipídico e não aumentam a incidência de hipoglicemia. As contraindicações incluem os transtornos crônicos da digestão e absorção intestinal, ulceração do cólon, obstrução intestinal parcial, gravidez, lactação e insuficiências hepática ou renal [29]. A perda ponderal em pacientes acontece, porém apresenta-se de maneira discreta [30].

O GLP1 e o GIP, chamados de incretinas, são peptídeos secretados no intestino delgado em resposta à glicose alimentar. Antes da ingestão de carboidratos, as incretinas estimulam a secreção de insulina pelas células β pancreáticas e diminuem a secreção de glucagon. Além disso, atrasam o esvaziamento gástrico, reduzindo a glicemia pós-prandial, e causam saciedade e redução do peso corporal. Esses mediadores possuem

uma meia-vida curta de 2-3 minutos e são inativados pela enzima dipeptidilpeptidase 4 (DPP-4). A ação mais poderosa ocorre através do GLP1 [31].

Em virtude da meia-vida do GLP-1 endógeno, agonistas de receptor de incretinas foram desenvolvidos com um perfil de ação mais longo. Dado seu efeito no nível central para promover a saciedade, não é de surpreender que seus efeitos colaterais comuns incluam sintomas gastrointestinais como náusea, diarreia e vômito [32]. A liraglutida é um análogo sintético do hormônio GLP-1 utilizada no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2. O medicamento é administrado uma vez ao dia por via subcutânea e tem meia-vida de 8 a 12 horas. Esse fármaco diminui a HbA1c em aproximadamente 1,5%. Ao contrário de outros antidiabéticos, a hipoglicemia é rara se administrada isoladamente [33].

Em indivíduos obesos não diabéticos com pré-diabetes tratados com incretinomiméticos, observou-se uma diminuição da ingestão calórica com perda de peso e melhora na tolerância à glicose. A combinação desses fármacos com insulina parece ser uma opção segura no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2. Esses análogos possuem uma série de efeitos fisiológicos que estão associados com controle glicêmico, melhoria da função das células β , redução de peso e diminuição da HbA1c. O perfil de segurança dos incretinomiméticos é promissor, uma vez que o efeito adverso mais comum são náuseas, sendo resolvido ao fim de algumas semanas. Apresentam uma grande vantagem para pacientes obesos, visto terem um efeito positivo sobre o peso corporal, contribuindo para o seu decréscimo em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 [34].

Os agonistas de GLP-1 são especialmente indicados para pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 e obesidade. Além dos efeitos gastrointestinais, também induzem a natriurese. As perdas digestivas e renais (especialmente em pacientes tratados com diuréticos ou inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona) podem causar uma contração do volume extracelular, levando pacientes com disfunção renal prévia a uma deterioração da função renal [35].

Inibidores da DPP-4 ou gliptinas representam uma classe de agentes anti-hiperglicêmicos orais que bloqueiam a inativação da incretina, nomeadamente GLP-1 e GIP, e, portanto, afetam o controle da glicose através de vários mecanismos, incluindo o aumento da secreção de insulina dependente de glicose, redução do esvaziamento gástrico, redução do glucagon pós-prandial e da ingestão de alimentos [36].

O mecanismo de ação das gliptinas consiste em evitar a inativação do GLP-1, aumentando e prolongando os efeitos da liberação endógena desse hormônio, além de aumentar a exposição e, por conseguinte, seus efeitos sobre as ilhotas pancreáticas. Como resultado do efeito inibitório da enzima, as gliptinas demonstraram uma eficácia anti-hiperglicêmica notável em modelos experimentais de diabetes e em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, melhorando substancialmente o jejum e o controle glicêmico pós-prandial [37].

Existem apresentações farmacológicas orais desses bloqueadores (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina e linagliptina) que podem ser utilizadas como monoterapia e/ou combinados com metformina para aumentar o efeito antidiabético. As gliptinas, ao estimular a secreção de insulina de uma maneira dependente da glicose, apresentam um risco muito baixo de hipoglicemia, apesar do alto custo e da falta de conhecimento sobre efeitos indesejáveis tardios. Com isso, é necessário mais tempo de avaliação, apesar de não ter sido comprovado, até o momento, que possam afetar a ocorrência de acidentes cardiovasculares ou evitá-los. Os inibidores de DPP-4 não alteram o peso corporal, por isso passaram a ocupar um lugar privilegiado no tratamento antidiabético, além de não causarem hipoglicemia e de poderem ser combinados com qualquer outro medicamento atualmente utilizado [38,39]. Sendo assim, esses fármacos não aumentam o risco de ocorrer hipoglicemia, reduzem a disfunção endotelial e apresentam efeito neutro sobre o peso do paciente [40].

A amilina é um hormônio proteico sintetizado pelas células β e cossecretado com a insulina em resposta a várias condições metabólicas. As concentrações plasmáticas de amilina dependem das condições metabólicas, tendo níveis reduzidos ou ausentes em indivíduos que possuem diabetes [41].

A pramlintida é um análogo da amilina que diminui a glicemia pós-prandial em 50% em pacientes com diabetes tipo 2 tratados com insulina. O mecanismo está relacionado à diminuição do esvaziamento gástrico e à supressão de glucagon, melhorando modestamente a HbA1c, com perda de peso de 2 a 2,5 kg. Seu uso tem sido associado a casos graves de hipoglicemia. Além de retardar o conteúdo gástrico e inibir a liberação pós-prandial de glucagon, é um modulador central do apetite que regula a ingestão de alimentos. A pramlintida causa perda de peso e seu principal efeito colateral são náuseas [42,43].

Em pessoas sem diabetes, o nível de filtração diária de glicose renal é de cerca de 180g no túbulo contornado proximal por meio de transportadores passivos (GLUT) e ativos, chamados de cotransportadores de sódio e glicose (SGLT). Dos seis cotransportadores ativos conhecidos, os do tipo 1 (SGLT-1) e 2 (SGLT-2) são os mais importantes. O primeiro inibidor descoberto foi o florizina. Por não ser seletivo, tem efeitos gastrointestinais graves e má biodisponibilidade. Os inibidores seletivos do SGLT-2 atuais não possuem esses efeitos colaterais devido a sua especificidade para receptores ao nível renal, e seu mecanismo de ação consiste na prevenção de reabsorção de glicose nos túbulos do néfrons [28]. Dessa forma, com aumento da excreção de glicose na urina, a glicemia diminui. É importante mencionar que esses transportadores são independentes de insulina, então seu potencial para causar hipoglicemia é mínimo [44].

Essa nova classe de fármacos tem se demonstrado bem tolerada, segura e eficaz no controle da glicemia em indivíduos que convivem com diabetes, além de minimizar significativamente os danos microvasculares associados à hiperglicemia crônica. Ademais, a glicosúria causa perda calórica significativa (aproximadamente 200-300Kcal/dia), resultando em consequente perda de peso no paciente em tratamento, e a diurese osmótica leve induzida por essa mesma glicosúria resulta em redução sutil da pressão arterial, sendo vantajosa para pacientes diabéticos hipertensos [45,46]. A canagliflozina foi o primeiro inibidor seletivo de SGLT-2 a ser aprovado pelo *Food and Drug Administration* para uso terapêutico e sua principal limitação é o aumento leve a moderado da incidência de infecções genitourinárias [27].

Contudo, diversas classes de fármacos utilizadas em indivíduos que convivem com diabetes *mellitus* tipo 2 possuem efeito sobre o ganho ou perda ponderal. É importante considerar que esse efeito depende da forma como cada fármaco é utilizado, incluindo as doses, frequência de uso e associações com outros antidiabéticos. O Quadro 1 categoriza as classes de antidiabéticos disponíveis na prática clínica, os exemplos de fármacos, seus efeitos na alteração ponderal e as principais referências encontradas neste trabalho.

Quadro 1 – Efeito dos antidiabéticos sobre o peso corporal e principais referências.

1 de 2

Referências	Classe	Fármacos	Efeito
Cominato <i>et al.</i> [12] Magalhães <i>et al.</i> [16]	Biguanidas	Metformina	Perda ponderal
Pereira <i>et al.</i> [17] Gomes <i>et al.</i> [20]	Sulfonilureias	Clorpropamida Glibenclamida Glicazida Glipizida Glimepirida	Ganho ponderal
Guardado-Mendoza <i>et al.</i> [22] Alves <i>et al.</i> [24]	Meglitinidas	Nateglinida Repaglinida	Baixo ganho ponderal
González-Mujica [25] Lacerda <i>et al.</i> [26] Conceição <i>et al.</i> [27]	Glitazonas	Rosiglitazona Pioglitazona Troglitazona	Ganho ponderal

Quadro 1 – Efeito dos antidiabéticos sobre o peso corporal e principais referências.

2 de 2

Referências	Classe	Fármacos	Efeito
Kalra [28] Domecq <i>et al.</i> [30]	Inibidores da α -glicosidade	Acarbose Miglitol Vogliboza	Discreta perda ponderal
Ríos [31] Ochoa & García [32] Rodríguez <i>et al.</i> [34]	Análogos de incretinas	Exenatida Liraglutida Delaglutida	Considerável perda ponderal
Gómez-Huelgas <i>et al.</i> [38] Zárate <i>et al.</i> [39] Sansone MPS [40]	Gliptinas	Sitagliptina Vidgliptina Saxagliptina Linagliptina	Sem efeito
White Junior [42] Sanamé <i>et al.</i> [43]	Análogos de amilina	Pramlintida	Perda ponderal
Wilding [45] Kahn <i>et al.</i> [46]	Inibidores do cotransporte Na ⁺ /glicose	Canagliflozina Dapagliflozina Empagliflozina Ertugliflozina	Perda ponderal

Fonte: Elaborado pelos autores.

CONCLUSÃO

O número de pessoas com sobrepeso vem crescendo bastante na sociedade, levando a um maior desenvolvimento do diabetes *mellitus* tipo 2 na população mundial. A obesidade é um problema de saúde que leva a várias limitações, tanto ao nível biológico como psicossocial. Ao longo dos anos, a pesquisa de novos fármacos e a melhoria dos já existentes para o tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2 vem crescendo continuamente, visando o desenvolvimento de moléculas com um potencial terapêutico maior e mais seguro para o paciente.

De acordo com a pesquisa realizada, várias classes farmacológicas utilizadas como antidiabéticos interferem no peso corporal. As biguanidas, os inibidores da α -glicosidade, os análogos de incretinas, os análogos da amilina e a mais recente classe, os inibidores do cotransportador de sódio e glicose intestinal, acarretam perda de peso, sendo recomendadas para pacientes que convivem com o diabetes tipo 2 e que apresentam sobrepeso ou mesmo obesidade. Esses fármacos podem, inclusive, serem utilizados para auxiliar na diminuição de apetite e no tratamento do excesso de peso. Entretanto, o paciente necessita de um acompanhamento médico, nutricional e farmacêutico adequado, pois alguns não possuem indicação terapêutica para essa finalidade, com o uso *off label*.

Os secretagogos de insulina do tipo sulfonilureias e meglitinidas e as glitazonas conferem ganho de peso ao paciente. Sendo assim, são contraindicados para indivíduos com sobrepeso ou obesidade. Conforme a literatura pesquisada, as gliptinas não possuem efeito significativo sobre o peso corporal.

Diante dessas considerações, os fármacos utilizados no tratamento de diabetes *mellitus* tipo 2 devem ser prescritos de maneira individualizada, atendendo às características sintomáticas de cada paciente, principalmente levando-se em conta o perfil metabólico e ponderal.

CONTRIBUIÇÕES

AKA SOUZA e ICR ARAÚJO participaram da concepção e desenho, análise e interpretação dos dados e aprovação da versão final do artigo. FS OLIVEIRA participou da concepção e desenho, análise e interpretação dos dados, revisão e aprovação da versão final do artigo.

REFERÊNCIAS

1. Machado C, Rosa FMM, Linhares RV, Quaresma JCV, Carvalho DP, Bráulio VB, et al. Análise do perfil da composição corporal e dermatoglífico de mulheres obesas mórbidas. *Rev Bras Obes Nutr Emagr*. 2019;13(77):3-12.
2. Almeida LM, Campos KFC, Randow R, Guerra VA. Estratégias e desafios da gestão da atenção primária à saúde no controle e prevenção da obesidade. *Rev Gestão Saúde*. 2017;8(1):114-39.
3. Gomes BF, Accardo CM. Mediadores imunoinflamatórios na patogênese do diabetes *mellitus*. Einstein (São Paulo). 2019;17(1):1-5. https://dx.doi.org/10.31744/einstin_journal/2019RB4596.
4. Corrêa PCC, Farias LM, Lima GG, Souza AR, Feitoza AR, Moura ADA, et al. Percepção de portadores atendidos na estratégia saúde da família sobre diabetes *mellitus* tipo 2. *Rev Enferm UFPE On Line*. 2017;11(4):1645-51. <https://dx.doi.org/10.5205/reuol.9763-85423-1-SM.1104201712>.
5. Carvalho D, Nunes JS, Raposo JF, Medina JL, Castro JJ, Carrilho F. Agonistas dos receptores do GLP-1 no tratamento da diabetes tipo 2. *Rev Port Diabetes*. 2016;11(4):154-66.
6. Rossi VEC, Silva AL, Fonseca GSS. Adesão ao tratamento medicamentoso entre pessoas com diabetes *mellitus*. *Rev Enferm Cent O Min*. 2015;5(3):1820-30. <https://doi.org/10.19175/recom.v5i3.890>.
7. Oliveira KR, Santos FS, Colet CF. Adesão ao tratamento medicamentoso pelos portadores de diabetes *mellitus* atendidos em uma unidade básica de saúde no município de Ijuí/RS: um estudo exploratório. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2010;31(3):223-7.
8. Benítez A, Benítez G, Barriocanal L, Bueno E, Caballero A, Cañete F, et al. Importancia del control glucémico posprandial en el paciente con diabetes *mellitus* tipo 2. *An Fac Cienc Méd (Asunción)*. 2015;48(1):83-100. [https://doi.org/10.18004/anales/2015.048\(01\)83-100](https://doi.org/10.18004/anales/2015.048(01)83-100).
9. Carvalho FD, Artuzo FSC, Chrysostomo TN, Andrade RCG. Influência do seguimento farmacoterapêutico sobre o tratamento medicamentoso de diabetes *mellitus* tipo 2 no Brasil: revisão sistemática. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2011;2(2):5-10.
10. Ramos CM, Vieira SV, Mascarenhas RG, Mascarenhas M. Estudo de revisão sobre a interferência de hipoglicemiantes orais no exame químico de urina. *Rev Bras Multidiscip*. 2015;18(2):15-27. <https://doi.org/10.25061/2527-2675/ReBraM/2015.v18i2.325>.
11. Neto EMR, Marques LARV, Ferreira MAD, Lobo PLD, Girão Junior FJ, Camarão GC, et al. Metformina: uma revisão da literatura. *Saúde Pesq*. 2015;8(2):355-62. <https://doi.org/10.17765/2176-9206.2015v8n2p355-362>
12. Cominato L, Konstanyner T, Lima APSB, Conforti DB, Bittencourt LK, Oliveira MRM, et al. Efeitos da metformina no tratamento da obesidade e na resistência à insulina em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática. *Rev Unilus Ens Pesq*. 2015;12(27):49-55.
13. Santos SKLS, Silva AEL, Araújo GG. Ingestão de carboidrato e metformina associados ao exercício. *Acta Bras Mov Hum*. 2014;4(2):29-53.
14. Antunes MM, Bazotte RB. Efeitos da metformina na resistência insulínica: aspectos fisiopatológicos e mecanismo de ação farmacológica. *SaBios Rev Saúde Biol*. 2015;10(3):105-12.
15. Seifarth C, Schehler B, Schneider HJ. Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013;121(1):27-31. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1327734>.
16. Magalhães AR, Ferreira AV, Mendes JE. Uso da metformina ajustada à função renal: uma revisão baseada na evidência. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2015;10(2):182-5. <https://doi.org/10.1016/j.rpedm.2015.03.001>.
17. Pereira MI, Amato AA, Casulari LA. Tratamento do diabetes melito tipo 2: ainda existe lugar para as sulfonilureias? *Brasília Méd*. 2014;51(3.4):291-5. <https://doi.org/10.14242/2236-5117.2016v51n34a293p291>.
18. Baldoni AO, Guillarducci NV, Soares AC, Araújo MGF. Secretagogos de insulina: riscos cardiovasculares e hipoglicêmicos. *Rev Eletrônica Farm*. 2014;11(4):1-5. <https://doi.org/10.5216/ref.v11i4.32046>.
19. Gómez AJB, Morales JRZ, Morales MAR, Valdivia AT. Evaluación de la calidad de tabletas de glibenclamida de patente com tabletas de glibenclamida intercambiables de venta em la ciudad de Guanajuato. *Jóvenes Cienc*. 2016;2(1):66-70.
20. Gomes F, Vasconcelos P, Pacheco P. Abordagem diagnóstica e terapêutica da diabetes *mellitus* no doente com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2017;12(1):98-105.
21. Grant JS, Graven LJ. Progressing from metformin to sulfonilureas or meglitinides. *Workplace Health Saf*. 2016;64(9):433-39. <https://doi.org/10.1177/2165079916644263>.
22. Guardado-Mendoza R, Prioretta A, Jiménez-Ceja LM, Sosale A, Folli F. The role of nateglinide and repaglinide, derivatives of meglitinide, in the treatment of type 2 diabetes *mellitus*. *Arch Med Sci*. 2013;9(5):936-43. <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.34991>.

23. Santos PSS, Soares Junior LAV. Medicina bucal: a prática na odontologia hospitalar. São Paulo: Santos; 2012.
24. Alves M, Pedrosa C, Freitas C, Rocha G, Albuquerque I, Duarte JS, et al. Orientação nutricional e da terapêutica farmacológica da diabetes após cirurgia bariátrica. Rev Port Endocrinol Diabetes Metab. 2019;14(1):58-67. <https://doi.org/10.26497/na190001>.
25. González-Mujica F. Drogas antidiabéticas diferentes de la insulina. Mecanismos de Acción. Vitae Acad Biomed Digit. 2016;1(66):1-22.
26. Lacerda MS, Malheiros GC, Abreu AOW. Tecido adiposo, uma nova visão: as adipocinas e seu papel endócrino. Rev Cient Fac Med Campos. 2016;11(2):25-31.
27. Conceição RA, Silva PN, Barbosa MLC. Fármacos para o tratamento do diabetes tipo II: uma visita ao passado e um olhar para o futuro. Rev Virtual Quím. 2017;9(2):514-34. <https://doi.org/10.21577/1984-6835.20170030>.
28. Kalra S. Sodium glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors: a review of their basic and clinical pharmacology. Diabetes Ther. 2014;5(2):355-66. <https://doi.org/10.1007/s13300-0140089-4>.
29. Suplicy HL, Fiorin D. Diabetes *mellitus* tipo 2. Rev Bras Med. 2012;69(1/2):32-40.
30. Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, Sonbol MB, Altayar O, Undavalli C, et al. Drugs commonly associated with weight change. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(2):363-70. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3421>.
31. Ríos FJO. Póngame una inyección que no me engorde. Sustitución de la insulina por un análogo del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1. Diabetes Práct. 2019;10(2):55-60. <https://doi.org/10.26322/2013.7923.1505400488.03>.
32. Ochoa MMF, García BH. Terapia complementaria a la Insulina en el tratamiento de niños y adolescentes con diabetes *mellitus* tipo 1-(DM1). Rev Chil Endo Diab. 2019;12(2):124-32.
33. Solverson KJ, Lee H, Doig CJ. Intentional overdose of liraglutide in a non-diabetic patient causing severe hypoglycemia. Can J Emerg Med. 2018;20(S2):61-3. <https://doi.org/10.1017/cem.2017.439>.
34. Rodríguez JH, Puig MEL, Elias-Calles LC. Medicamentos que favorecen la pérdida de peso y el control metabólico en las personas obesas con diabetes *mellitus* tipo 2. Rev Cuba Endocrinol. 2013;24(3):323-31.
35. García TN, Cabrera JC, Luciardi H. Hipogluce miantes orales y seguridad cardiovascular. Relación con la nefropatía diabética. Rev Fed Arg Cardiol. 2017;46(1):3-9.
36. Makrilakis K. The role of dpp-4 inhibitors in the treatment algorithm of type 2 diabetes *mellitus*: when to select, what to expect. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(15):1-20. <https://doi.org/10.3390/ijerph16152720>.
37. Zúñiga-Guajardo S, Rodríguez-Gutiérrez R, Yamamoto-Cuevas J, Juárez-Comboni SC. Comparación de la eficacia de los IDPP-4 actualmente disponibles y ventajas antihiperglucemiantes de linagliptina en pacientes con diabetes *mellitus* 2. Med Int Mex. 2015;31(4):441-53.
38. Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelão A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E. Documento de consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. Nefrología (Madrid). 2014;34(1):34-45. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.Nov.12369>.
39. Zárate A, Islas S, Saucedo R. Eficacia y efectos adversos de los antidiabéticos orales. Gac Méd Méx. 2014;150(1):5-7.
40. Sansone MPS. Actualización en medicamentos antidiabéticos y riesgo cardiovascular. Rev Urug Cardiol. 2016;31(3):522-46.
41. Guerreiro LH, Silva D, Sola-Penna M, Mizurini DM, Lima LMTR. Amylin induced hypoglycemia in mice. An Acad Bras Cienc. 2013;85(1):349-54. <https://dx.doi.org/10.1590/S0001-37652013005000011>.
42. White Junior JR. A brief history of the development of diabetes medications. Diabetes Spectr. 2014;27(2):82-6. <https://doi.org/10.2337/diaspect.27.2.82>
43. Sanamé FAR, Álvarez MLP, Figueredo EA, Estupiñan MR, Rizo YJ. Tratamiento actual de la diabetes *mellitus* tipo 2. Correo Cient Holguín. 2016;20(1):98-121.
44. Morales LFM, Leal JPM. Uso de inhibidores del cotransportador sódico glucosa-2 como tratamiento adyuvante a la insulina en pacientes diabéticos tipo 1. Rev Méd Sinergia. 2019;4(10):e281. <https://doi.org/10.31434/rms.v4i10.281>
45. Wilding JP. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose cotransporter 2 inhibitors. Metabolism. 2014;63(10):1228-37. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.06.018>.
46. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. Lancet. 2014;383(9922):1068-83. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62154-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62154-6).

Recebido: 28 agosto 2020

Aprovado 1 fevereiro 2021