

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC
CURSO DE FARMÁCIA
NICOLE BIALESKI DE SOUZA**

**EFEITO DAS INCRETINAS NO TRATAMENTO DO DIABETES
MELLITUS TIPO 2**

CRICIÚMA, NOVEMBRO DE 2012

NICOLE BIALESKI DE SOUZA

**EFEITO DAS INCRETINAS NO TRATAMENTO DO DIABETES
MELLITUS TIPO 2**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense como requisito parcial a obtenção do título de Farmacêutico.

Orientadora: Prof. Dr^a Silvia Dal Bó

CRICIÚMA, NOVEMBRO DE 2012

Dedico este trabalho ao meu querido e amado pai, que me inspirou a fazer esta pesquisa.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente meu marido Rodrigo e minha amada filha Sofia, que me entenderam nos momentos que precisei me ausentar para a elaboração deste trabalho e que contribuíram de alguma forma para que eu tivesse forças pra continuar perante todos os obstáculos, por isso e tudo mais eu amo muito vocês.

Agradeço a UNESCO e aos profissionais que atuam na Farmácia Solidária e na Clínica de Enfermagem que me cederam espaço físico para realizar as entrevistas com os pacientes e pela cordialidade com que me receberam. Agradeço especialmente a Tamara Simão Bosse, farmacêutica responsável pela Farmácia Solidária por todo o incentivo e ajuda que me prestou.

A minha orientadora que em todos os momentos foi prestativa e que me apoiou indescritivelmente desde a escolha do tema até a realização deste.

Aos meus familiares e amigos em especial Meline dos Santos Morais e Mayume Benincá que não mediram seus esforços para me ajudar com os pacientes.

Agradeço a Deus e a todos que sempre me incentivaram e estiveram ao meu lado na elaboração deste trabalho.

RESUMO

Objetivos: O objetivo desse trabalho é fazer uma revisão bibliográfica sobre a via das incretinas, investigar a aceitação dos novos medicamentos que atuam nesta via por parte dos pacientes e médicos e observar a relação custo-benefício do medicamento em estudo.

Metodologia: O estudo abrangeu 6 médicos endocrinologistas de Criciúma que possuem o registro dessa especialidade no Conselho Regional de Medicina e 40 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 do município de Criciúma que estavam fazendo o uso de medicamentos que atuam na via das incretinas, e que buscam os medicamentos nas Clínicas integradas da UNESC.

Resultados: As principais variáveis analisadas por parte dos médicos foram: conhecimento sobre o medicamento, indicação, benefícios, adesão ao tratamento e possíveis efeitos colaterais. As principais variáveis analisadas por parte dos pacientes foram: conhecimento sobre a doença, qual medicamento utiliza, relação custo-benefício do medicamento, e quais as principais vantagens que o tratamento proporciona.

Dos 6 médicos entrevistados 100% deles conhece os incretinomiméticos e indicariam para seus pacientes. Os principais motivos para sua indicação são: a) presença de poucos efeitos colaterais; b) menor risco de hipoglicemia; e c) melhor controle glicêmico. Em relação a adesão ao tratamento 67% afirmou que os pacientes aderem bem a terapia. Os efeitos colaterais relatados pelos médicos são raros ou de baixa incidência.

Dos pacientes entrevistados, a maioria desconhece a própria doença. O medicamento mais utilizado é a Sitagliptina e 70% dos pacientes afirmaram que o custo compensa o benefício. Os benefícios mais relatados foram diminuição e controle da glicemia.

Conclusão: A pesquisa demonstra os benefícios que os incretinomiméticos podem trazer aos pacientes com DM2 e que, apesar de todos os benefícios, o alto custo do medicamento ainda interfere na adesão ao tratamento. Porém, esse novo modelo de terapia traz novas perspectivas para o prognóstico da doença, melhorando a qualidade de vida do paciente.

Palavras-chave: Diabetes mellitus. Incretinomiméticos. Benefícios. Custo. Conhecimento.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DM- Diabetes mellitus

DM1 – Diabetes mellitus tipo 1

DM2 – Diabetes mellitus tipo 2

IR – Resistência à insulina

IGT – Intolerância à glicose

IP – Insulinopenia

HbA1C – Hemoglobina glicosilada

LADA - Diabetes auto-imune latente do adulto

GLP-1 – “Glucagon-like peptide-1” do inglês

GIP – “Glucose-dependent insulinotropic peptide” do inglês

DPP-4 – Dipeptidil-peptidase 4

NEP - Endopeptidase neutra

GAD 65 - Autoanticorpos antidescarboxilase do ácido glutâmico

TZD – Tiazolidinediona

PPARs – “Peroxisome Proliferator-Activated Receptors” do inglês

SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes

SBE – Sociedade Brasileira de Endocrinologia

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.	Conceito de diabetes	29
Figura 2.	Estratégia para controle da glicemia	30
Figura 3.	Medicamento utilizado	31
Figura 4.	Custo-benefício	31
Figura 5.	Tempo de uso do medicamento	32
Figura 6.	Associação de medicamentos	33
Figura 7.	Benefícios de uso	33
Figura 8.	Reações adversas	34
Figura 9.	Redução de peso	35
Figura 10.	Quantidade de kilos perdidos	35
Figura 11.	Facilidade na compra e aquisição do medicamento	36
Figura 12.	Conhecimento do mecanismo de ação	37
Figura 13.	Queda do nível de glicemia	38
Figura 14.	Conhecimento prévio sobre o medicamento	38
Figura 15.	Medicamentos indicados	40
Figura 16.	Adesão ao tratamento	41
Figura 17.	Medicamento usado para emagrecimento	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Indicação do medicamento	39
Tabela 2.	Benefícios para os pacientes	41
Tabela 3.	Combinação de medicamentos	43

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	11
2.	ASPECTOS GERAIS DO DIABETES MELLITUS	13
2.1	Fisiologia do Pâncreas.....	13
2.2	Secreção de insulina e glucagon	13
2.3	Conceito	14
2.4	Classificação	14
2.5	Diabetes mellitus tipo 1	14
2.6	Diabetes mellitus tipo 2	15
2.7	Diabetes LADA	16
2.8	Epidemiologia.....	16
3.	TRATAMENTO	18
3.1	Tratamento DM1	18
3.2	Tratamento DM2	18
4.	INCRETINAS	20
4.1	GLP-1	20
5.	INCRETINOMIMÉTICOS	22
5.1	Exenatida	23
5.2	Liraglutida	23
5.3	Sitagliptina	24
5.4	Saxagliptina	25
5.5	Linagliptina	25
5.6	Vildagliptina.....	25
5.7	Combinações	26
6.	METODOLOGIA.....	27
7.	RESULTADOS DOS PACIENTES	29
7.1	Conceito do diabetes mellitus	29
7.2	Estratégias para o controle da glicemia	30
7.3	Medicamento utilizado	30
7.4	Preço do medicamento e custo-benefício	31
7.5	Tempo de uso do medicamento	32

7.6	Associação de medicamentos	32
7.7	Benefícios de uso	33
7.8	Reações adversas	34
7.9	Redução do peso	34
7.9.1	Quantidade de quilos perdidos	35
7.10	Facilidade na compra e aquisição do medicamento	36
7.11	Conhecimento do mecanismo de ação	36
7.12	Queda do nível de glicemia	37
7.13	Conhecimento prévio sobre o medicamento	38
8.	RESULTADO DOS MÉDICOS	39
8.1	Conhecimento sobre as incretinas	39
8.2	Indicação do medicamento	39
8.3	Medicamentos indicados	40
8.4	Benefícios para os pacientes	40
8.5	Adesão ao tratamento	41
8.6	Efeitos colaterais	42
8.7	Medicamento usado para emagrecimento	42
8.8	Combinação de medicamentos	43
9.	DISCUSSÃO	44
10.	CONCLUSÃO	52
11.	REFERÊNCIAS.....	54
	APÊNDICES.....	63

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) já é considerado uma epidemia global e, apesar, de todos os avanços na sua terapia nos últimos anos, mais de 60% dos pacientes não conseguem um controle glicêmico adequado. No caso do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), se o controle glicêmico não é feito corretamente ocorre perda progressiva das células beta. Além disso, nestes pacientes, a primeira fase de secreção de insulina é quase ausente. Por isso muitos pesquisadores se concentraram para identificar novos mecanismos envolvidos na deterioração das células beta e novas drogas que podem melhorar o controle glicêmico. Nos mecanismos conhecidos de resistência à insulina (IR) de insulinopenia (IP) e inadequada regulação da secreção de glucagon deve-se adicionar um quarto mecanismo envolvido na fisiopatologia do diabetes mellitus tipo 2: o déficit de produção e /ou ação das incretinas (BAYÓN; BARRIGA; LITWAK, 2010,).

Uma das complicações mais bem conhecidas proveniente dos tratamentos antidiabéticos convencionais são a hipoglicemia e o ganho de peso. Por isso houve uma clara necessidade de terapias baseadas não só em ajustar o controle glicêmico, mas também os defeitos fisiopatológicos decorrentes da DM2 que são eles: resistência periférica à insulina, hiperinsulinemia, falha progressiva das células β pancreáticas e, principalmente secreção de insulina reduzida. (GARBER, 2012).

No início do século XIX foi criado um conceito que determinava que alguns fatores eram sintetizados pela mucosa intestinal decorrentes da ingestão de alimentos e que são capazes de estimular a liberação de substâncias proveniente do pâncreas e, assim, diminuir os níveis de glicose no sangue. O termo incretina foi utilizado para determinar estes fatores produzidos pela mucosa intestinal. Com o passar dos anos e a evolução do radioimunoensaio, a ligação entre o intestino e o pâncreas foi confirmada, e observou-se que a administração oral de glicose está associada há um aumento mais elevado dos níveis de insulina no plasma, quando comparada com a mesma quantidade de glicose administrada intravenosamente. Este fenômeno foi apelidado o efeito incretina (BAGGIO; DRUCKER, 2007).

As incretinas são hormônios produzidas pelo trato gastrointestinal e liberadas quando ocorre a ingestão de nutrientes e sua chegada no intestino, logo que são liberadas estimulam a

secreção de insulina e têm como principais hormônios o GIP (do inglês *Gastric Inhibitory Polypeptide* e o GLP-1 (do inglês Glucagon-like peptide-1) (CHACRA, 2006)

Os medicamentos que atuam de forma semelhante às ações do GLP-1 endógeno são conhecidos como incretinomiméticos e têm reduzido os níveis de hemoglobina glicosilada em pacientes com DM2. Conseqüentemente os incretinomiméticos também diminuem as glicemias pós-prandial e de jejum, diminuem a liberação de glucagon, e ainda reduzem significativamente o peso. Dentre os incretinomiméticos se encontram os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), eles aumentam os níveis de GLP-1 endógeno através da inibição da degradação enzimática do GLP-1 (DAVIDSON PARENTE; GROSS, 2008).

Este trabalho tem como objetivo avaliar o efeito das incretinas no tratamento do DM2 através de um levantamento bibliográfico sobre o funcionamento, utilidade e liberação desses hormônios, além de uma breve explicação sobre o desenvolvimento do DM e dos possíveis tratamentos para os pacientes com essa patologia. O presente trabalho também avalia através de questionários a expectativa dos pacientes com DM2 em relação aos efeitos do uso dos incretinomiméticos, dos seus benefícios e dos resultados esperados. E por fim avalia o conhecimento dos médicos endocrinologistas da região e o seu entendimento deste novo modelo de terapia.

Pelo grande número de medicamentos no mercado para o tratamento do DM2, e pela falta de adesão a terapia muitas vezes decorrente de efeitos colaterais oriundos do tratamento convencional, verificou-se a necessidade de avaliar o uso desses novos medicamentos que podem trazer benefícios e conseqüentemente melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

2. ASPECTOS GERAIS DO DIABETES MELLITUS

2.1 Fisiologia do pâncreas

A constituição do pâncreas envolve principalmente dois tipos de tecidos: os ácinos, que secretam o suco digestivo no duodeno, e as ilhotas de Langerhans que secretam insulina e glucagon no sangue. As ilhotas contêm três tipos celulares principais, as células *alfa*, *beta* e *delta*, que se diferenciam entre si devido às suas características morfológicas e de coloração. As células beta secretam insulina, as células alfa secretam glucagon e as células delta secretam somatostatina (GUYTON; HALL, 2006).

2.2 Secreção de insulina e glucagon

A glicose é liberada do fígado entre as refeições, portanto, quando ocorre um aumento da glicose sanguínea, conseqüentemente há uma estimulação para a secreção de insulina que, por sua vez, aumenta o transporte de glicose para o fígado, músculos e outras células afim de que a concentração sérica de glicose volte para o seu valor normal. A concentração de insulina aumenta quase 10 vezes dentro de 3-5 minutos depois da elevação da glicose no sangue. No entanto, essa é uma liberação imediata e, por isso, a taxa de secreção não é mantida e os níveis de insulina diminuem. O primeiro pico é necessário para a utilização da glicose proveniente da refeição e também para inibir a produção endógena de glicose depois da refeição. Após 15 minutos, a secreção da insulina aumenta pela segunda vez e atinge um novo nível depois de 2-3 horas. A segunda fase é menos intensa e mais prolongada, ao contrário da primeira que é mais aguda e curta. O glucagon age de forma oposta a insulina, quando os níveis de glicose estão baixos ele é secretado para aumentar a concentração da glicose sanguínea. (PORTE; PUPO, 1969, GUYTON; HALL, 2006.).

2.3 Conceito

O diabetes mellitus é consequência de uma secreção inapropriada de insulina pelas células beta do pâncreas, de defeitos na ação da insulina ou a associação desses dois distúrbios. Não é apenas uma única doença, e sim um grupo de distúrbios metabólicos com etiologias diversas, que apresentam em comum a hiperglicemia crônica que vem acompanhada de alterações no metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas. A hiperglicemia em longo prazo vem associada a alterações tissulares, denominadas complicações crônicas da diabetes (LOPES et al., 2006).

2.4 Classificação

A classificação do diabetes mellitus atualmente é feita de acordo com a sua etiologia e não com seu o tratamento, sendo elas: Diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, outros tipos específicos de diabetes, como o diabetes LADA e diabetes gestacional (CORONHO et al., 2001).

2.5 Diabetes mellitus tipo 1

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1), é resultante de uma destruição das células beta pancreáticas e como consequência a deficiência de insulina, esse tipo de diabetes está presente em 5 a 10% dos caso (LOPES et al., 2006). Na grande maioria dos casos, a destruição das células beta ocorre por autoimunidade, no entanto existem casos que não se encontram nessa classificação e são chamados de forma idiopática da DM1. Os marcadores da autoimunidade são os autoanticorpos antidescarboxilase do ácido glutâmico (GAD 65), anti-insulina e antitirosinafosfatases. O DM1 idiopático representa a minoria dos casos, e indivíduos com esse tipo de DM

podem chegar a desenvolver cetoacidose diabética e possuir graus variáveis de deficiência de insulina (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2009).

2.6 Diabetes mellitus tipo 2

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é a forma que predomina em todo o mundo, é responsável por 90-95% dos casos desta doença caracteriza-se por distúrbios na ação e secreção da insulina através de uma disfunção da célula beta pancreática, por uma produção excessiva de glicose pelo fígado e pela resistência à ação da insulina. Essa resistência à ação de insulina deve-se em grande parte à obesidade visceral, que na maioria das vezes está presente em pacientes com esse tipo de diabetes (PRADO; VALLE; RAMOS, 2005).

O DM2 ocorre em pessoas que são geneticamente predispostas, desde que essas sejam expostas a fatores ambientais que favoreçam o surgimento da doença. Sua prevalência aumenta com o decorrer da idade e é mais comum em mulheres. No entanto decorrente da obesidade frequente, as crianças têm sido diagnosticadas também com DM2 (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2000).

Atualmente são três os critérios para fazer o diagnóstico de DM2:

- Glicemia em qualquer momento do dia maior que 200 mg/dL, na presença de sintomas como poliúria, polidipsia, perda ponderal;
- Glicemia de jejum igual ou superior a 126 mg/dL em duas ocasiões;
- Glicemia após ingestão de 75 gramas de glicose superior a 200 mg/dL (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2009).

É indispensável lembrar que o jejum deve ser de no mínimo oito horas, e que o teste deve ser repetido para confirmar o diagnóstico. Valores de glicemia entre 100-126 mg/dL em jejum, e 140-200 mg/dL após ingestão de 75 gramas de glicose indica tolerância a glicose

diminuída (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2009, SUPLICY; FIGHERA; ZANATTA, 2010).

Em 2009 a utilização da hemoglobina glicosilada (HbA1C) apareceu como escolha para monitorar e diagnosticar o diabetes mellitus. A explicação é que a HbA1C avalia a exposição do paciente à glicemia nos últimos 3 meses que é o tempo de sobrevivência das hemácias. Os critérios para o diagnóstico da DM2 são:

- HbA1C maior que 6,5% em duas amostras diferentes;
- HbA1C entre 6-6,5% em pacientes com alto risco de desenvolver a doença (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2009).

2.7 Diabetes LADA

Há outro tipo de diabetes que também afeta a população mundial, ela é definida por pacientes diabéticos na faixa dos 25 anos que não necessitam de insulina inicialmente, mas que apresentam autoanticorpos contra as células-beta e progressão mais rápida para insulino-dependência. Ela é conhecida como diabetes auto-imune latente do adulto (LADA) (CAL SOLARI et al., 2008). Cerca de 20% dos pacientes diagnosticados com diabetes tipo 2 podem ter LADA, e a contribuição para esse fator parece estar refletida nos títulos de GADA, que são anticorpos antidescarboxilase do ácido glutâmico (BRAHMKSHATRIYA et al., 2012).

2.8 Epidemiologia

Acredita-se que o número de pessoas com diabetes no mundo chegue a 300 milhões em 2025 (KING; AUBERT; HERMAN, 1998, ZIMMET; ALBERTI; SHAW, 2001). No entanto estudos mais recentes já mostram que a estimativa de pessoas com diabetes em 2030 chegue a 552 milhões, o que equivale diagnosticar três indivíduos com diabetes a cada 10 segundos até

2030. Por isso tornou-se um dos problemas mais importantes de saúde pública (KOZAK; TJOTA; CLOSE, 2012).

A América do Sul e a América Central possuem juntos 20 países e territórios. Os países e territórios da região têm perfis semelhantes de distribuição de idade com cerca de 20% da população estimada em mais de 50 anos. Este número deverá aumentar para perto de 30% até 2030. Estima-se que 25,1 milhões de pessoas dessa região, ou 8,7% da população adulta, tem diabetes. Ao longo dos próximos 20 anos, o número deverá aumentar em cerca de 60% para quase 40 milhões de pessoas. Além disso, as estimativas atuais indicam mais de 15,1 milhões de pessoas, ou 5,2% da população adulta, tem intolerância à glicose (IGT). O Brasil tem o maior número de pessoas com diabetes, cerca de 12,4 milhões, seguido pela Colômbia, Venezuela e Argentina. Estima-se que 5.500 crianças desenvolveram diabetes tipo 1 em 2011. No total, 36.100 crianças da América do Sul e a América Central com idade inferior a 15 anos têm diabetes tipo 1. A maioria das crianças com diabetes tipo 1 estão no Brasil com cerca de 25.200 crianças (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2011).

Em 2011, houve 227.000 mortes atribuíveis ao diabetes entre os adultos. Mais da metade (58%) destas mortes ocorreram em pessoas com mais de 60 anos, e mais em mulheres (124.000) em comparação aos homens (103.000). O Brasil teve, de longe, o maior número de mortes com 121.000 (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2011).

A epidemia de diabetes é creditada em grande parte pelo sedentarismo, a obesidade e a migração das populações rurais para as cidades (MUST et al., 1999, MAINOUS III et al., 2007).

3. TRATAMENTO

3.1 Tratamento DM1

O tratamento do DM1 é baseado na insulinoterapia, administrada no mínimo 2 vezes ao dia em pacientes típicos. Geralmente há uma associação de insulina de ação curta e insulina de ação intermediária (GREENSPAN; STREWLER, 2000). Além disso, se faz necessário uma dieta pobre em carboidratos e lipídios, concomitante com exercício físico e monitorização glicêmica (CORONHO et al., 2001).

3.2 Tratamento DM2

Já o tratamento para DM2 inclui: educação alimentar com dieta e restrições alimentares, mudanças no estilo de vida como suspensão do fumo, aumento da atividade física e se necessário o uso de medicamentos (BRANDÃO NETO; DIEHL, 2008). Muitas vezes se faz presente os hipoglicemiantes orais que tem como função baixar os níveis de glicemia no sangue (GREENSPAN; STREWLER, 2000). São eles:

- Secretagogos de insulina, que compreendem as sulfoniluréias e as glinidas.

Eles estimulam a secreção pancreática de insulina ligando-se à canais de potássio na membrana celular da célula beta, diminuindo a permeabilidade do íon. Isso provoca despolarização da membrana e secreção dos grânulos de insulina que estavam armazenados (LOPES et al., 2006). As sulfoniluréias produzem uma ação hipoglicemiante mais prolongada em comparação com as glinidas e tem como exemplos a glibenclamida, clorpropamida, glimepirida entre outros. Nateglinida e repaglinida são exemplos de glinidas. (OLIVEIRA; MILECH, 2004, apud SUPPLY; FIGHERA; ZANATTA, 2010).

- Agentes que não aumentam a secreção de insulina, compreendem a acarbose, as biguanidas e as glitazonas.

As biguanidas, tendo como principal exemplo a metformina, aumentam a sensibilidade dos tecidos periféricos (principalmente o fígado) à ação insulínica melhorando a hiperglicemia (PRADO; VALLE; RAMOS, 2005).

A acarbose é um inibidor da alfa-glucosidase, atuando de forma que retarda a digestão de oligossacarídeos em monossacarídeos, pela inibição de enzimas na borda em escova do intestino delgado. Como resultado há uma diminuição da concentração de glicose no sangue (BRANDÃO NETO; DIEHL, 2008).

As glitazonas (tiazolinedionas) diminuem a resistência periférica à ação da insulina por meio de receptores nucleares denominados PPARs (peroxisome proliferator-activated receptors), que levam a um aumento da expressão dos transportadores de membrana da glicose (CORONHO et al., 2001).

- Agentes que aumentam a secreção de insulina glicose-dependente e reduzem a secreção de glucagon. Esses agentes são uma nova classe de medicamentos cuja ação se baseia no efeito das incretinas (AMORI; LAU; PITTAS, 2007).

4. INCRETINAS

As incretinas são hormônios secretados pelas células endócrinas localizadas no epitélio do intestino delgado. Existem dois hormônios principais: o GLP-1 (do inglês glucagon-like peptide-1) e o GIP (do inglês glucose-dependent insulintropic peptide). O GLP-1 é o mais importante na patogenia do DM-2 (TAMBASCIA et al., 2007). Embora as incretinas sejam liberadas após o consumo de nutrientes, as refeições que contém carboidratos e lípidios são as que mais estimulam a secreção da GIP. As incretinas desempenham um papel importante na modulação da resposta das ilhotas de Langerhans e potencializam a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas decorrente do aumento dos níveis de glicemia após ingestão de alimentos (ARODA; HENRY, 2004).

Em pessoas saudáveis 70% da secreção de insulina estimulada pela ingestão de glicose ocorre através da liberação das incretinas. A denominação “efeito incretina” se refere a um aumento da resposta de insulina à glicose, e este efeito econtra-se reduzido ou ausente em pacientes com DM2. (GERICH, 2010, apud LIMA, 2012).

4.1 GLP-1

O GLP-1 é clivado do pró- glucagon intestinal e secretado das células L do íleo e do cólon, depois da ingestão oral de nutrientes e é rapidamente inativado através da clivagem pela enzima dipeptidil-peptidase 4 (DPP-4) (CHACRA, 2006). Ele atua inibindo a secreção de glucagon, retarda o esvaziamento gástrico e funciona como um regulador da saciedade levando a uma diminuição da glicose circulante. (SCHWARTZ et al., 1996, FLINT et al., 1998, RAYNER et al., 2001). Estudos *in vivo* não em humanos e estudos *in vitro* relatam ainda que ele promove a proliferação das células beta e reduz a apoptose (DACHICOURT et al., 1997, FARILLA et al., 2002).

Os pacientes com DM2 possuem resposta insulíntrica deficiente à administração exógena de GIP, no entanto possuem resposta preservada ao GLP-1 exógeno. Isso nos mostra que os diabéticos tipo 2 têm baixas concentrações de GLP-1 endógeno mas respondem ao GLP-1 exógeno secretando insulina. Esse tipo de confirmação sustenta o potencial tratamento com GLP-1 em pacientes DM2 (CHACRA, 2006).

O defeito das incretinas no DM2 parece ser decorrente de duas causas:

- Redução da secreção de GLP-1;
- Efeitos insulíntricos excessivamente deteriorados do GIP

(HOLST; GROMADA, 2004).

O efeito prejudicado das incretinas leva à uma redução significativa da secreção de insulina estimulada pela ingestão de nutrientes, gerando uma hiperglicemia pós-prandial considerável (ARODA; HENRY, 2004).

5. INCRETINOMIMÉTICOS

Para o novo modelo de tratamento baseado nas incretinas foram criadas os incretinomiméticos que são os análogos e os agonistas do GLP-1, os quais apresentam ações farmacológicas semelhantes às do próprio GLP-1 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007). O análogo do GLP-1 é a liraglutida (Victoza[®], Novo Nordisk) e o agonista do GLP-1 é a exenatida (Byetta[®], Eli Lilly Pharmaceuticals) (AMORI; LAU; PITTAS, 2007).

Outra estratégia importante é aumentar o tempo de meia-vida do GLP-1 endógeno que é rapidamente degradado pelas enzimas DPP-4 e NEP (endopeptidase neutra), enzimas que estão presentes nas células das maiorias dos tecido incluindo células do aparelho gastrointestinal, fígado, rins, linfócitos e células endoteliais. (DRUCKER; NAUCK, 2006). Sendo assim, foi criado também uma forma de aumentar o efeito da incretina através da inativação da enzima que degrada o GLP-1, a DPP-4, conseqüentemente aumentando o tempo de ação do próprio GLP-1 endógeno. Esses medicamentos são conhecidos como inibidores da DPP-4. São as gliptinas, Sitagliptina (Januvia[®]), Vildagliptina (Galvus[®]), Linagliptina (Trayenta[®]), Saxagliptina (Onglyza[®]) (GREEN; FLATT; BAILEY, 2006, RUSSEL-JONES; GOUGH, 2012, VILSBOLL; GARBER, 2012). Porém os níveis de GLP-1 endógeno obtidos pela utilização de Inibidores da DPP-4 são menores do que aqueles fornecidos pela administração farmacológica de GLP-1 (BARNETT, 2009).

Sendo assim, afim de utilizar o GLP-1 para terapia de diabetes tipo 2, há duas opções atualmente disponíveis:

1. Agonistas de receptores de GLP-1 (ou GLP-1 miméticos) como compostos injetáveis;
2. E inibidores da DPP-4 (ou potenciadores das incretinas) como substâncias ativas oralmente (DRUCKER; NAUCK, 2006).

5.1 Exenatida

A exenatida foi o primeiro agonista de GLP-1 aprovado para o tratamento do DM2 em combinação com metformina e / ou uma sulfonilureia em doentes que não conseguiram alcançar os objetivos terapêuticos com esta medicação oral (GALLWITZ, 2010). Ela melhora o controle glicêmico principalmente por redução da hiperglicemia pós-prandial, com uma modesta redução nos níveis de glicemia de jejum. Uma característica proeminente de DM2 é uma redução dramática na primeira fase de secreção de insulina. (FEHSE et al., 2005).

O uso concomitante de exenatida com insulina não tem sido estudado e, portanto, não pode ser recomendada. A exenatida é administrada por via subcutânea, através de um dispositivo de aplicação (caneta); a dose inicial é de 5 µg duas vezes por dia, administrado dentro de 60 minutos antes do café da manhã e do jantar. A exenatida produz resultados consistentes e significativos na perda de peso e auxilia a redução da HbA1c (AMORI; LAU; PITTAS, 2007).

5.2 Liraglutida

A liraglutida é um análogo sintético do GLP-1, e provoca diversas ações que regulam a glicose similar à ação do GLP-1 endógeno. Ela suprime a glicemia pós-prandial, reduz a glicemia de jejum, aumenta a primeira fase de secreção de insulina após refeições e suprime a produção pós-prandial de glucagon. Ela também reduz em até 0,8% a hemoglobina glicosilada, se comparado com um placebo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES- RBM, 2007, VILSBOLL et al., 2007).

Liraglutida é uma opção atraente em pacientes obesos, devido ao seu efeito no peso corporal e baixo risco de hipoglicemia. No entanto, a segurança em longo prazo ainda não foi estabelecida. (PIYA; TAHRANI; BARNETT, 2008). Essa perda de peso pode ser explicada pelo o efeito da saciedade que a liraglutida provoca o que a torna então ideal para pacientes obesos e que possuem DM2 (FRIAS; EDELMAN, 2007, apud SISSON, 2011). Além disso, seu efeito

favorável sobre a pressão arterial e esteatose hepática é encorajador, ainda que maiores estudos sejam necessários. Teoricamente, a liraglutida pode ser um agente útil no diabetes precoce ou pré-diabetes por interromper ou retardar a progressão de falhas das células beta, e por ajudar a manter a glicemia normal. (PIYA; TAHRANI; BARNETT, 2008).

Por sua vez a liraglutida isolada ou em combinação com agentes antidiabéticos orais, além de retardar a progressão das falhas nas células beta pancreáticas, apresentou melhorias nas suas funções (MADSBAD et al., 2004). A administração da liraglutida é subcutânea, a aplicação inicia-se com 600µg de dose única diariamente, o preço das canetas para uso no tratamento da diabetes tipo 2 variam aproximadamente entre R\$ 250,00 a R\$375,00 dependendo da quantidade de solução. Em comparação com a exenatida, liraglutida reduz mais HbA1c e está associada com menos eventos hipoglicêmicos leves e náuseas menos persistente (CHAPLIN; AHMAD, 2009).

5.3 Sitagliptina

A DPP-4 é um outro alvo para a terapia de pacientes com DM2, pois esta enzima é responsável pela degradação de GLP-1 endógeno que tem uma meia-vida de aproximadamente 2 minutos. Em 2006, o FDA dos EUA aprovou a sitagliptina, o primeiro inibidor da DPP-4 (AMORI; LAU; PITTAS, 2007, ALEXANDER et al., 2008). A sitagliptina é administrada oralmente na dose recomendada de 100 mg e atualmente está indicada como adjuvante à dieta e exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2. A formulação de um único comprimido de combinação de sitagliptina e metformina foi aprovada pelo FDA dos EUA em 2007 (ALEXANDER et al., 2008).

A sitagliptina inibe aproximadamente 80% da atividade da DPP-4, produzindo um aumento de duas vezes do GLP-1. Com isso aumenta a estimulação da secreção de insulina, inibe a secreção de glucagon, e diminui parâmetros do controle glicêmico. Ao contrário dos agonistas de GLP-1, sitagliptina e outros inibidores da DPP-4 não têm se mostrado importantes para reduzir o esvaziamento gástrico ou acelerar a perda de peso (DRUCKER; NAUCK, 2006, TRIPLITT et al., 2007).

5.4 Saxagliptina

A saxagliptina foi recentemente aprovada pelo FDA. Em um estudo controlado com placebo em 401 pacientes com DM2 e HbA1c igual ou superior a 7,0% a \leq 10,0%, a monoterapia de 6 meses com saxagliptina 10 mg/dia reduziu a HbA1c em 0,54% (KLONOFF, 2010, RUSSEL-JONES; GOUGH, 2012).

5.5 Linagliptina

A linagliptina é o mais recente inibidor da DPP-4 a ser licenciado, e foi aprovada na Europa e nos EUA em 2011 para uso em monoterapia quando a metformina é contra-indicada ou em combinação com metformina para o tratamento de DM2. Linagliptina 5 mg em combinação com metformina melhora significativamente o controle glicêmico e, em monoterapia, reduz até 1,1% a HbA1c. A linagliptina também melhora a função das células β (TASKINEN et al., 2011).

5.6 Vildagliptina

A vildagliptina é um potente e seletivo inibidor da DPP-4. A droga demonstrou eficácia quando administrada como monoterapia ou em combinação com outros antidiabéticos ou insulina. Pacientes nas quais a dose de metformina é limitada e o tratamento com outros antidiabéticos é inviável por causa do aumento da probabilidade de hipoglicemia torna-se necessário a escolha de outras drogas (CRYER, 2008).

O benefício de monoterapia com vildagliptina em pacientes com hiperglicemia leve foi avaliada numa série de estudos que mostram os efeitos positivos do tratamento sobre o controle da glicose e a função das células β (DEJAGER; SCHWEIZER; FOLEY, 2012).

5.7 Combinações

Portanto coletivamente, estas novas medicações administradas em combinação com outros agentes antidiabéticos como metformina, sulfoniluréias e/ou tiazolidinedionas (TZDs), podem ajudar a recuperar a homeostase glicêmica de pacientes com DM2 não-controlados, o que propõe um novo modelo de tratamento que possibilita aos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 uma melhor qualidade de vida (DAVIDSON; PARENTE; GROSS, 2008).

As várias evidências recentes no desenvolvimento do DM mudaram enormemente o tratamento dos pacientes, o que possibilitou a introdução de novos medicamentos no mercado. Apesar do custo elevado, esses medicamentos têm mostrado melhores benefícios se comparados com os antigos antidiabéticos orais, além de proporcionar um melhor controle dos níveis glicêmicos e consequentemente da HbA1C, que nos últimos anos se mostrou importante no diagnóstico do DM. Outro fator benéfico é que ao contrário de outros antidiabéticos, essa nova classe que atua nas incretinas, ao invés do ganho de peso, há uma perda significativa do mesmo. No entanto é importante ressaltar que sem atividade física e alimentação balanceada o controle da glicemia continuará inadequado.

Sendo assim, este trabalho objetiva-se a investigar a aceitação dos novos medicamentos por parte dos pacientes e médicos, observar a relação custo-benefício e entender o seu mecanismo de ação.

6. METODOLOGIA

O presente trabalho foi realizado com o objetivo de avaliar o efeito das incretinas no tratamento dos pacientes com DM2, assim como seus benefícios e suas expectativas. E também avaliar o conhecimento dos médicos endocrinologistas sobre este novo modelo de terapia.

A importância do trabalho justifica-se em analisar os dados obtidos e avaliar o resultado do uso dos incretinomiméticos.

O maior interesse em pesquisar os resultados do uso dessa medicação é nos benefícios que esse tratamento pode gerar em comparação a terapia convencional.

Foi realizado um estudo transversal, utilizando-se metodologia qualitativa, onde todas as medições são realizadas em único momento, favorecendo a compreensão em profundidade sobre padrões de uso de antidiabéticos mais modernos entre a população a ser analisada, percepção de benefícios, riscos e custos.

O estudo abrangeu os médicos endocrinologistas de Criciúma que possuem o registro dessa especialidade no Conselho Regional de Medicina e os pacientes com diabetes mellitus tipo 2 do município de Criciúma que estavam fazendo o uso de medicamentos que atuam na via das incretinas, e que buscam os medicamentos nas Clínicas integradas da UNESC.

O número de médicos a serem entrevistados é o total de médicos endocrinologistas da cidade de Criciúma que aceitaram participar do estudo, o que correspondeu a 6 médicos de um total de 9 médicos endocrinologistas do município. O número de pacientes a serem entrevistados, para que a amostra fosse estatisticamente representativa, foi determinado a partir da equação citada por PINTO *et al* 2000, seguindo a seguintes equação:

$$n = \sqrt{N} + 1$$

n = Tamanho da amostra a ser calculado

N = Tamanho da amostra (cálculo estimado a partir do número de pacientes que buscam insulina na clínica de enfermagem da UNESC)

Cálculo para tamanho da mostra (**n**):

$$n = \sqrt{1200} + 1$$

$$n = 36$$

Foram entrevistados no total 40 pacientes durante os meses de setembro e outubro de

2012.

Todos eram pacientes diabéticos que buscavam insulina na clínica de enfermagem e usavam um dos medicamentos da pesquisa ou que iam à farmácia solidária a procura do respectivo medicamento do estudo.

Os dados obtidos serão apresentados por meio de estatísticas descritivas digitados no programa Excel – 2007 e analisados através de gráficos.

Serão incluídos todos os indivíduos que aceitaram participar do estudo. Serão excluídos aqueles que não forem usuários dos medicamentos em questão. Em tempo; é importante salientar que o estudo não implica em riscos para os pacientes. Além disso, como dito anteriormente, a identidade dos participantes será preservada.

A coleta de dados foi realizada através de um questionário para os médicos (APÊNDICE I) e um para os pacientes (APÊNDICE II). Estes questionários possuíam perguntas simples, de questões abertas ou fechadas, que avaliam o conhecimento sobre a utilização de medicamentos que atuam na via das incretinas, e todos os seus potenciais riscos e efeitos no tratamento do diabetes mellitus tipo 2.

Os participantes receberam uma breve explicação sobre os objetivos do trabalho e foram convidados a responder os questionários de forma voluntária, anônima, não remunerada e com fins científicos. Foi entregue antes do questionário um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE III), que foi assinado pelos participantes.

7. RESULTADOS DOS PACIENTES

7.1 Conceito do diabetes mellitus

Foi questionado aos pacientes o que eles entendiam por diabetes, a Figura 1 mostra os resultados.

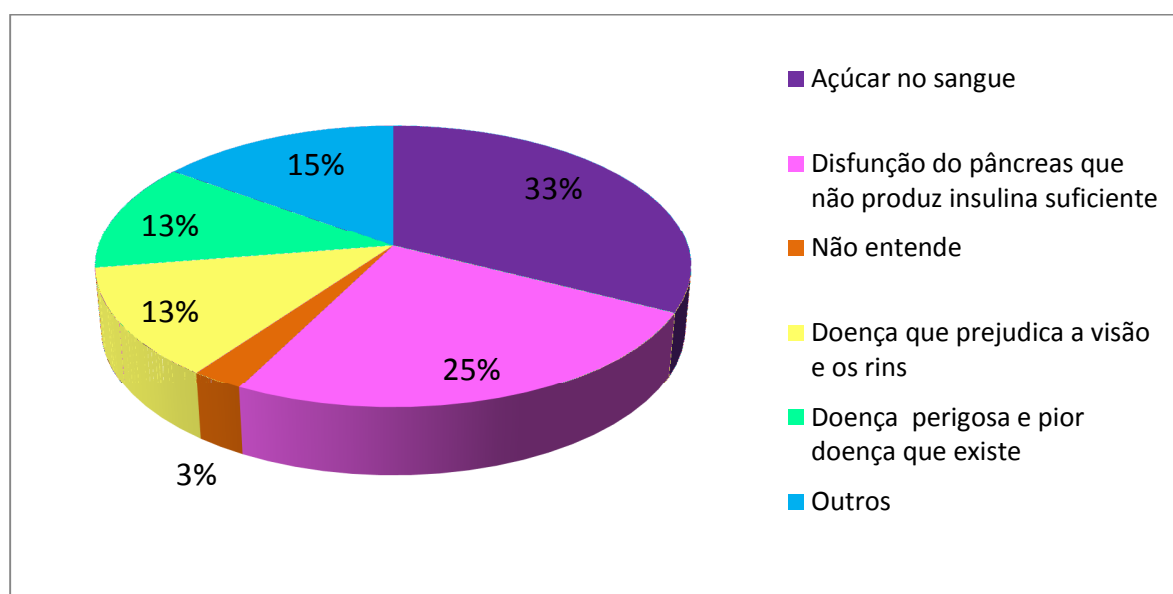


Figura 1 – Conceito de diabetes

FONTE: Dados da pesquisadora

Dos pacientes que responderam ter outros conceitos, as respostas foram as seguintes: “É uma doença que se sente mal, dá um desânimo”, ou “Doença que dá dor nas pernas e cansaço”.

7.2 Estratégias para o controle da glicemia

Quando questionados sobre quais estratégias utilizavam para controle da glicemia além dos medicamentos, as respostas obtidas foram as seguintes (Figura 2):

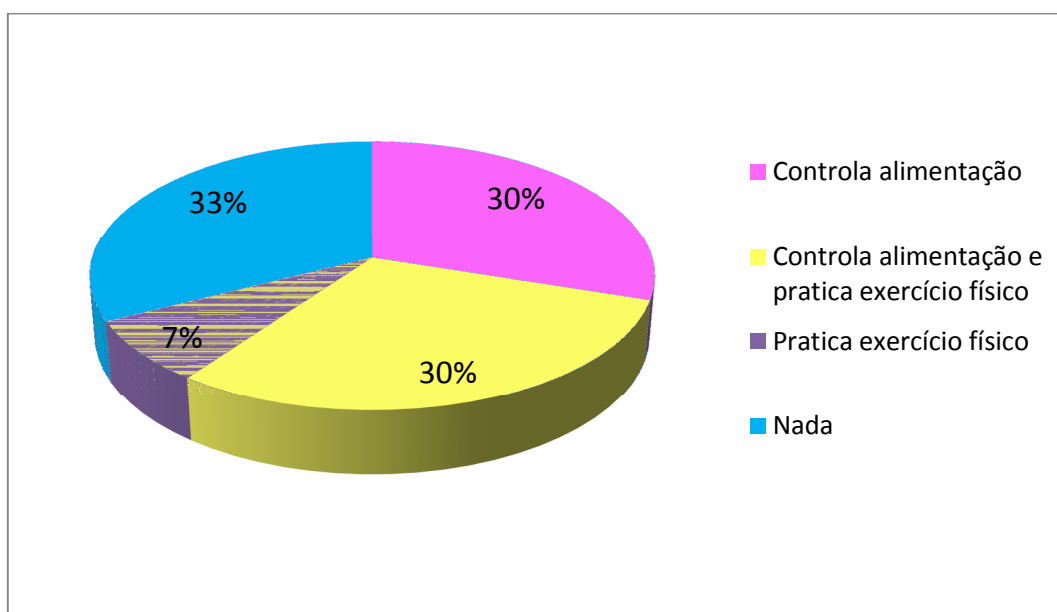


Figura 2 – Estratégia para controle da glicemia

FONTE: Dados da pesquisadora

7.3 Medicamento utilizado

A Figura 3 representa qual dos medicamentos que atuam na via da incretinas é utilizado pelos pacientes.

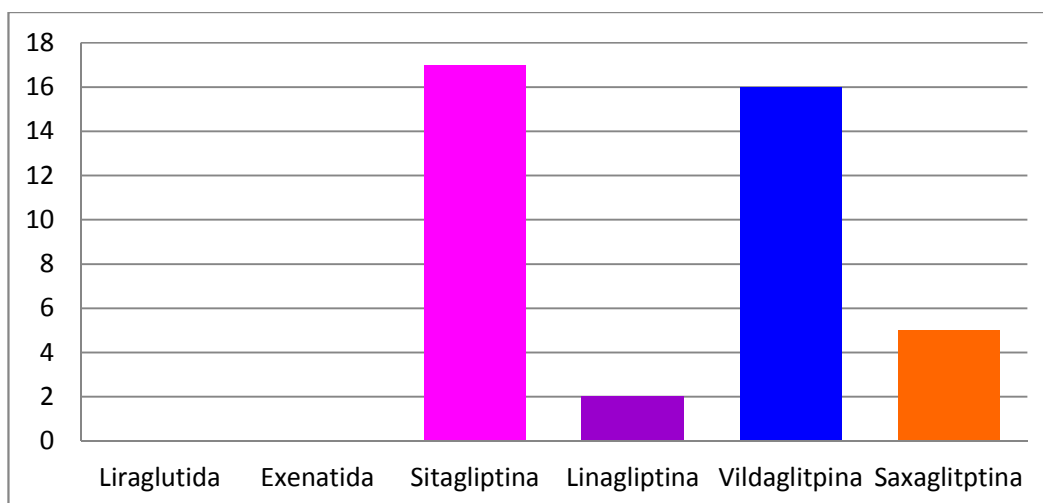


Figura 3 – Medicamento utilizado

FONTE: Dados da pesquisadora

7.4 Preço do medicamento e custo-benefício

Quando questionados sobre o preço do medicamento, os 40 pacientes (100%) responderam que pagam entre 100-200 reais. Ao serem questionados se o custo do medicamento compensa o benefício as respostas foram as seguintes (Figura 4):

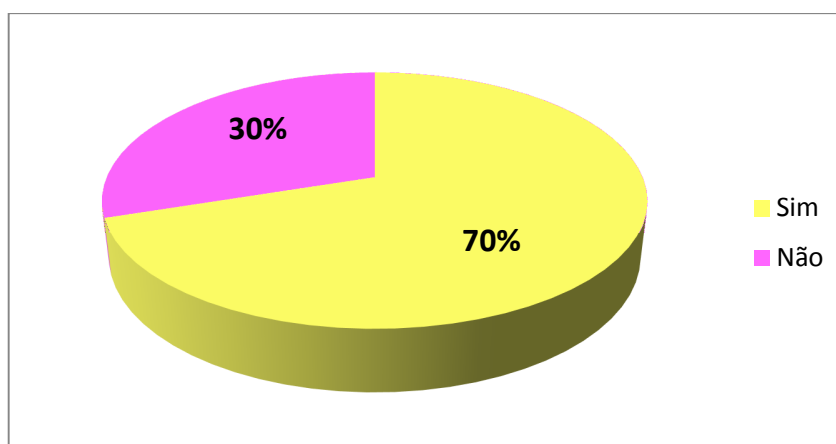


Figura 4 – Custo-benefício

FONTE: Dados da pesquisadora

7.5 Tempo de uso do medicamento

A Figura 5 representa há quanto tempo o paciente faz o uso do medicamento em questão.

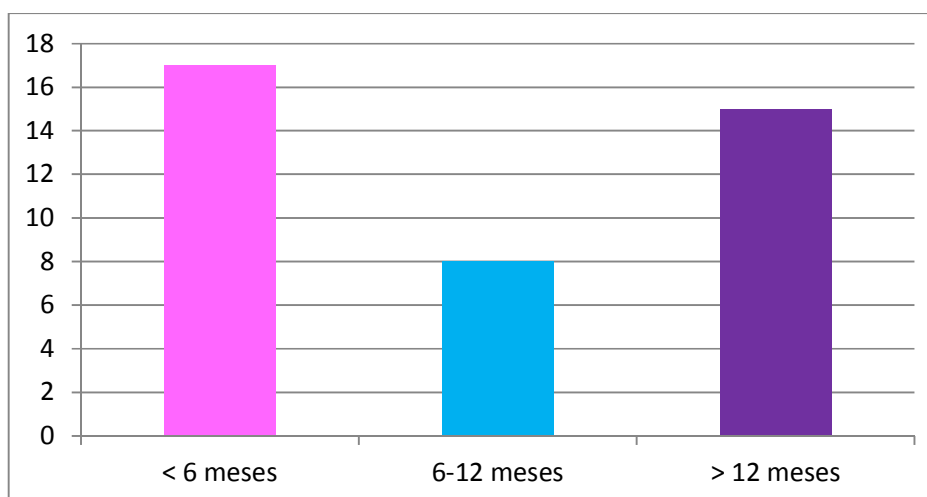


Figura 5 – Tempo de uso do medicamento

FONTE: Dados da pesquisadora

7.6 Associação de medicamentos

A maioria dos pacientes entrevistados disseram que usavam outros medicamentos para diabetes além da classe de medicamentos em estudo. A Figura 6 representa quais os outros medicamentos utilizados.

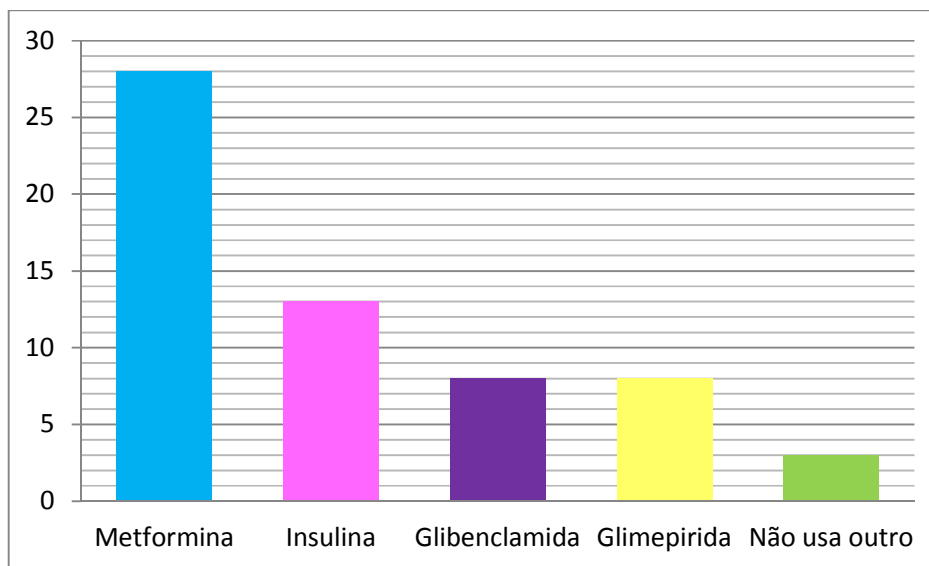


Figura 6 – Associação de medicamentos
 FONTE: Dados da pesquisadora

7.7 Benefícios de uso

A Figura 7 mostra os principais benefícios relatados pelos pacientes com o uso dos incretinomiméticos.

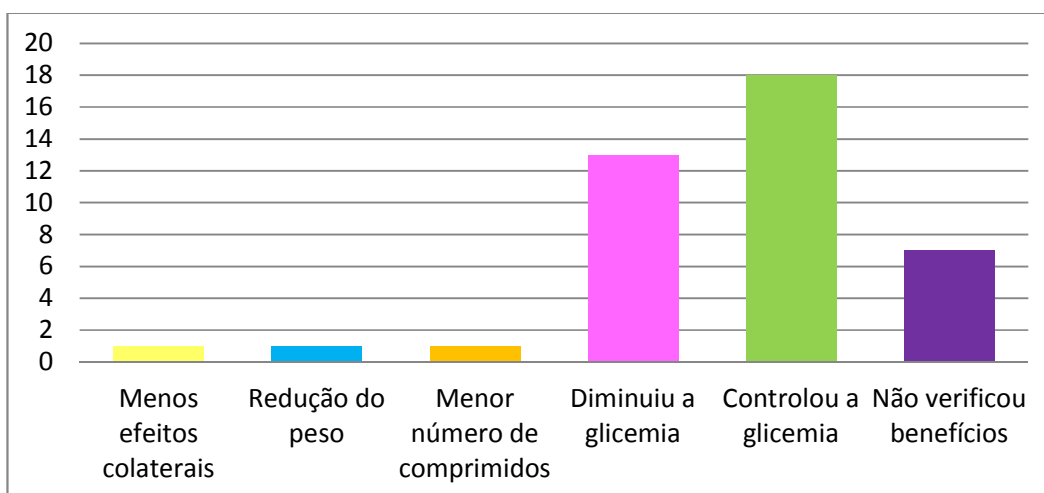


Figura 7 – Benefícios de uso
 FONTE: Dados da pesquisadora

7.8 Reações adversas

Quando questionados se tiveram alguma reação indesejada ao uso do medicamento os resultados obtidos foram os seguintes (Figura 8):

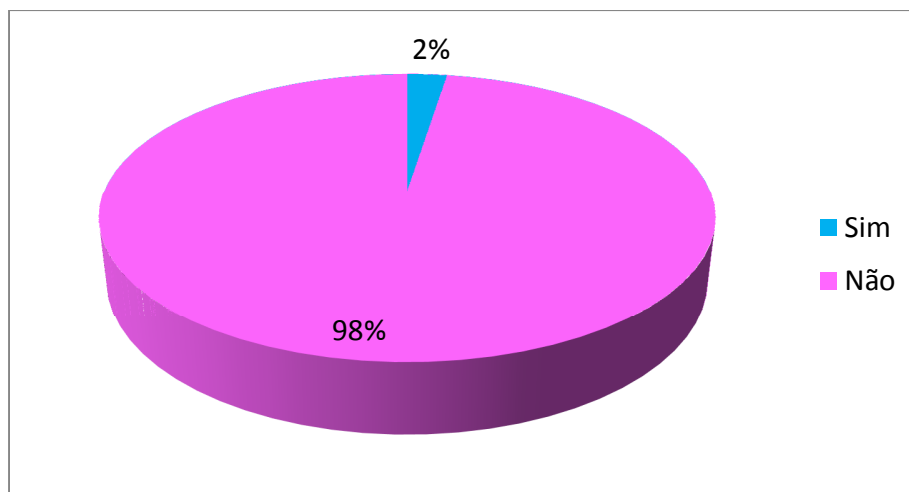


Figura 8 – Reações adversas

FONTE: Dados da pesquisadora

7.9 Redução do peso

Levando em consideração a redução do peso durante o tratamento, foi questionado aos pacientes se perderam ou não peso, a Figura 9 elucida a questão.

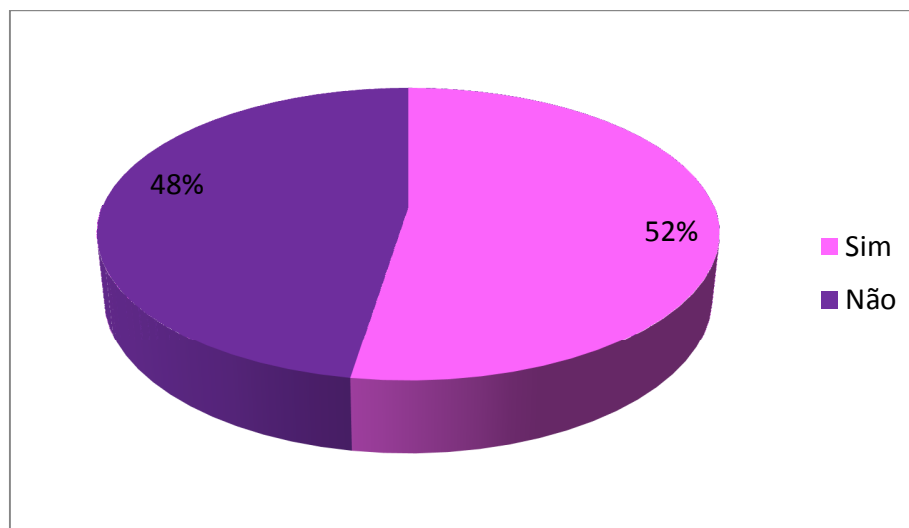


Figura 9 – Redução do peso
FONTE: Dados da pesquisadora

7.9.1 Quantidade de quilos perdidos

A Figura 10 mostra a quantidade de quilos perdidos aos pacientes que responderam sim a questão anterior.

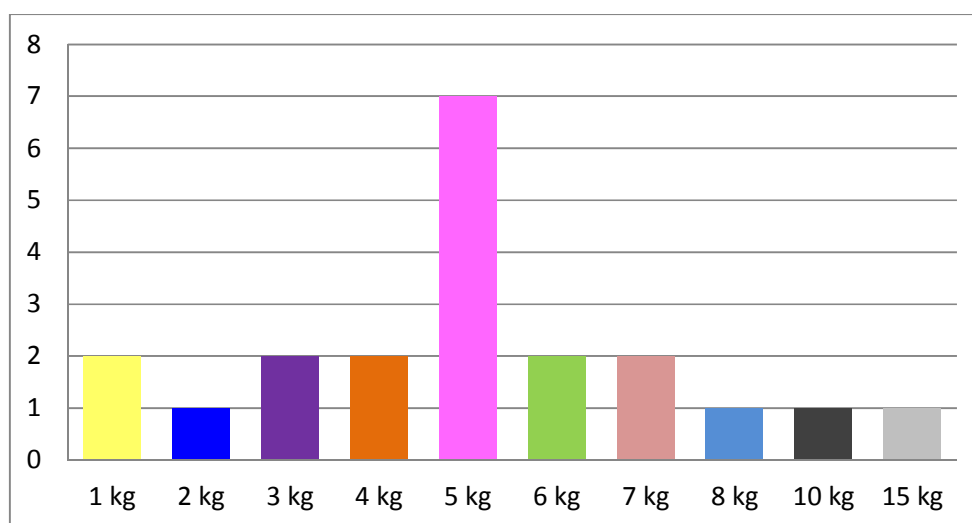


Figura 10 – Quantidade de quilos perdidos
FONTE: Dados da pesquisadora

7.10 Facilidade na compra e aquisição do medicamento

A Figura 11 mostra a posição dos pacientes ao responderem se conseguiam comprar ou adquirir o medicamento facilmente.

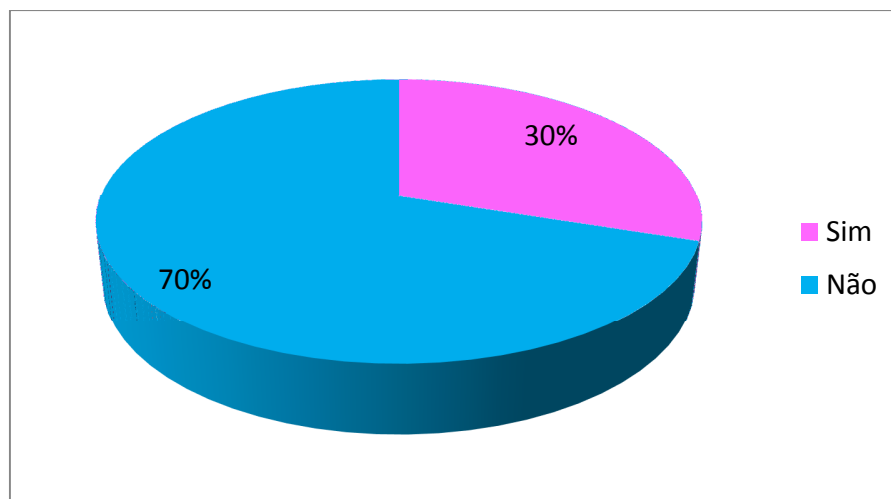


Figura 11 – Facilidade na compra e aquisição do medicamento

FONTE: Dados da pesquisadora

7.11 Conhecimento do mecanismo de ação

Foi questionado aos pacientes se sabiam como o medicamento agia no organismo. A Figura 12 responde o questionamento.

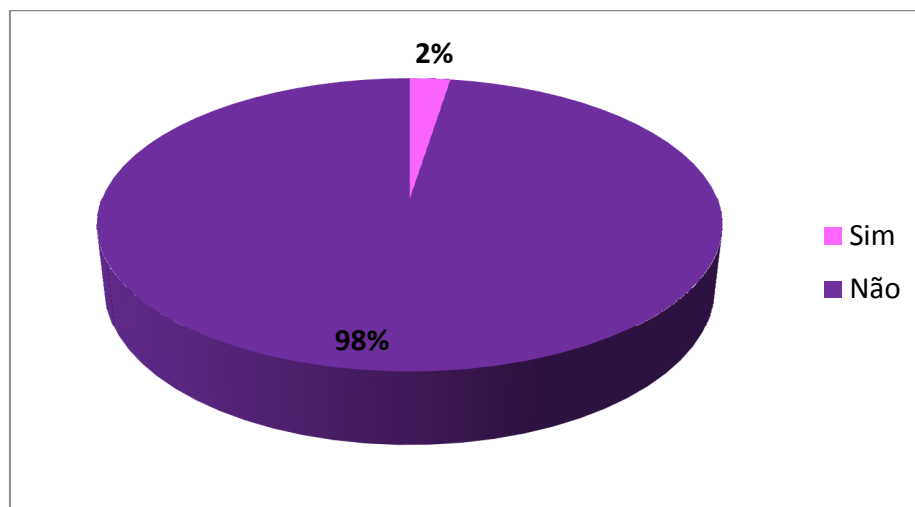


Figura 12 – Conhecimento do mecanismo de ação

FONTE: Dados da pesquisadora

7.12 Queda do nível de glicemia

Foi questionado aos pacientes qual o nível de glicemia possuíam antes e depois do tratamento com o medicamento do estudo. Com base nesses dados foi realizado um cálculo para a obtenção do percentual da diminuição dos níveis de glicemia.

Exemplo: Paciente que antes do tratamento apresentava glicemia de 320 mg/dL e após o tratamento apresentou glicemia de 160 mg/dL, através de uma regra de 3 simples chegou-se ao resultado de uma diminuição de 50% da glicemia. A figura 13 mostra os resultados.

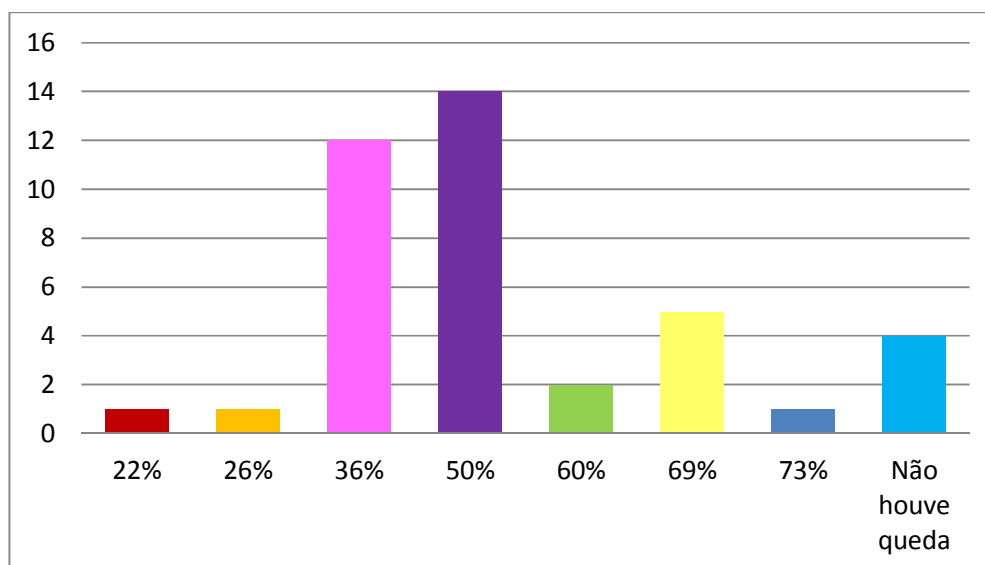


Figura 13 – Queda do nível de glicemia
 FONTE: Dados da pesquisadora

7.13 Conhecimento prévio sobre o medicamento

Ao questionar aos pacientes se já haviam ouvido falar do medicamento antes de utilizá-lo, as respostas foram as seguintes (Figura 14):

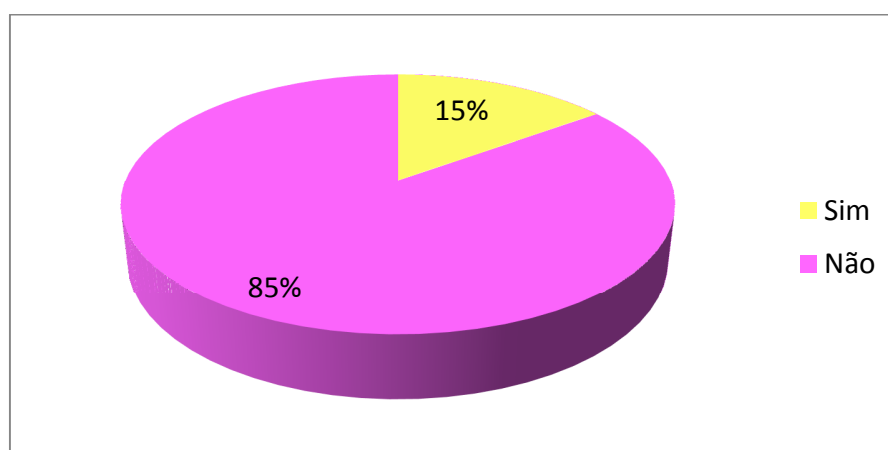


Figura 14 – Conhecimento prévio sobre o medicamento
 FONTE: Dados da pesquisadora

8. RESULTADO DOS MÉDICOS

8.1 Conhecimento sobre as incretinas

Foi questionado aos médicos se tinham conhecimento sobre os medicamentos que atuam na via das incretinas e quais os medicamentos conheciam. Todos os médicos entrevistados afirmaram ter conhecimento, e os medicamentos citados foram: Liraglutida, Exenatida, Sitagliptina, Vildagliptina, Linagliptina e Saxagliptina.

8.2 Indicação do medicamento

Quando questionados se indicariam esse tipo de medicamento aos pacientes com DM2, todos os médicos responderam que sim. Os principais motivos por indicarem esse medicamento seguem na tabela 1.

PRINCIPAIS MOTIVOS PARA INDICAÇÃO	
Eficazes no controle da glicemia	Menor risco de hipoglicemia
Poucos efeitos colaterais	Reduzem a HbA1c
Não provocam ganho de peso	Eficazes na diminuição da glicemia de jejum e pós prandial
Reduzem o peso	Medicamento seguro
Ideal para pacientes com disfunção renal ou hepática	

Tabela 1 – Indicação do medicamento

Fonte: Dados da pesquisadora

8.3 Medicamentos indicados

A Figura 15 mostra o número de médicos que indicariam os medicamentos em estudo.

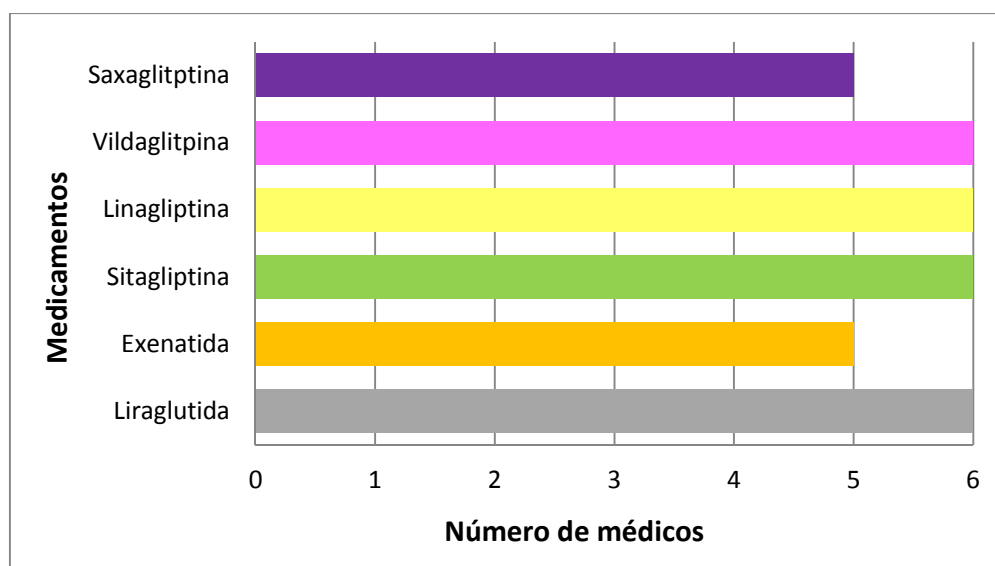


Figura 15 – Medicamentos indicados

FONTE: Dados da pesquisadora

8.4 Benefícios para os pacientes

A tabela 2 mostra os principais benefícios para os pacientes de acordo com os médicos.

PRINCIPAIS BENEFÍCIOS PARA OS PACIENTES	
Melhora do perfil glicêmico	Baixo risco de hipoglicemia
Menos efeitos colaterais	Não ganho de peso
Facilidade posológica	Melhora no controle metabólico
Redução de peso	
Controle da diabetes mellitus	

Tabela 2 – Benefícios para os pacientes

Fonte: Dados da pesquisadora

8.5 Adesão ao tratamento

Foi questionado aos médicos se os pacientes apresentam uma boa adesão ao tratamento. A Figura 16 responde ao questionamento.

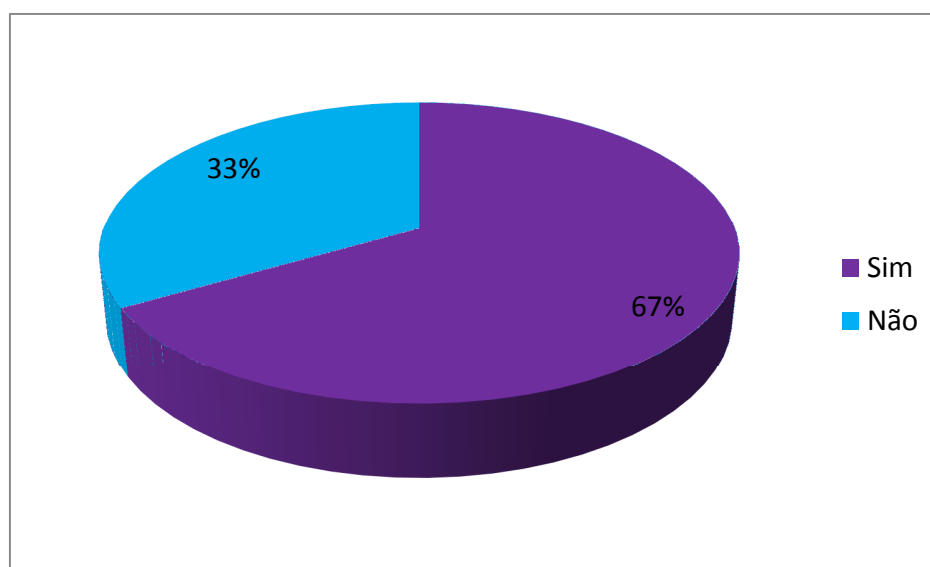


Figura 16 – Adesão ao tratamento

FONTE: Dados da pesquisadora

Os médicos que responderam sim, citaram que a boa adesão se deve a baixa incidência de efeitos colaterais, melhora da doença e facilidade posológica. Os médicos que responderam

não, citaram que a falta de adesão ao tratamento é decorrente do custo elevado do medicamento e o não fornecimento pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

8.6 Efeitos colaterais

Ao serem questionados sobre quais os efeitos colaterais os pacientes poderiam ter usando a medicação, os 6 médicos responderam que os efeitos colaterais são raros, porém podem ocorrer náuseas e dor abdominal. Ao serem questionados se o emagrecimento pode ser considerado um efeito colateral benéfico 5 médicos responderam que sim.

8.7 Medicamento usado para emagrecimento

Foi questionado aos médicos se eles prescreviam os incretinomiméticos para auxiliar o emagrecimento de pacientes não diabéticos. A Figura 17 mostra os resultados.

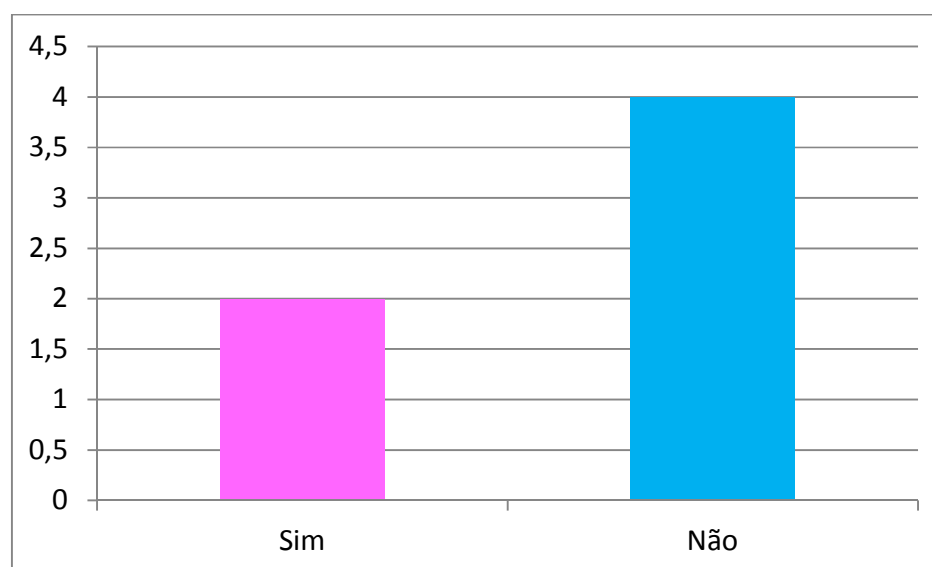


Figura 17 – Medicamento usado para emagrecimento

FONTE: Dados da pesquisadora

8.8 Combinação de medicamentos

Foi questionado aos médicos se a combinação dessa nova classe de medicamentos com outros antidiabéticos orais pode melhorar a clínica do paciente. Todos os médicos responderam que sim, a clínica do paciente melhora com a combinação. Quando questionados por que, obteve-se o seguinte resultado (tabela 3).

RESULTADOS GERADOS COM A COMBINAÇÃO DOS MEDICAMENTOS	
Menor variabilidade glicêmica	Somas dos efeitos em vias metabólicas diferentes
Menor necessidade de insulina quando associados a uma biguanida ou sulfoniluréia	Reduzem a HbA1c
Atua em outros mecanismos da fisiopatologia da DM	Redução de peso
Bloqueia a secreção de glucagon e estimula a secreção de insulina	Abordagem dos mecanismos fisiopatológicos da doença
Age em diferentes vias dos demais antidiabéticos e por isso tem ação sinérgica	

Tabela 3 – Combinação de medicamentos

Fonte: Dados da pesquisadora

9. DISCUSSÃO

Sendo o diabetes uma doença que traz severas complicações, é importante que o paciente diabético entenda a sua doença e seja instruído corretamente em como tratá-la, para que se tenha uma boa adesão ao tratamento e para que o paciente saiba os reais riscos do não uso da medicação e das terapias coadjuvantes.

O diabetes mellitus requer cuidado clínico e educação contínua para prevenir as complicações. Desse modo, o paciente com diabetes deve ter um cuidado integral. A educação terapêutica continuada é essencial para informar, motivar e fortalecer a pessoa e a família (PACE et al., 2006).

Neste estudo percebeu-se que a grande maioria dos pacientes com diabetes ainda não sabem exatamente o conceito sobre a sua doença. Apenas 25% mostrou compreender totalmente a sua patogênia. 33% que responderam que diabetes é açúcar no sangue tem um conhecimento parcial do que é o diabetes. Outro estudo (PACE et al., 2006) realizado no interior paulista obteve resultados semelhantes aos encontrados nesta pesquisa. O estudo ainda afirma que o conhecimento sobre a doença é uma das variáveis para o controle metabólico e que o baixo nível de escolaridade da população pode limitar o entendimento. Como neste estudo não foi questionado o nível de escolaridade dos participantes, não há como ter certeza que este fator influenciou no resultado. Alguns pacientes quando questionados alegaram que o médico nunca lhe explicou como a doença ocorria.

Do mesmo modo 98% dos pacientes relataram não saber como o medicamento funciona fisiologicamente. Alguns disseram que nunca tiveram interesse em saber e outros afirmaram que o médico nunca lhe explicou. Segundo um estudo (GIMENES et al., 2006) mostrou que a falta de entendimento do paciente sobre a medicação prescrita pode causar resultados não satisfatórios na terapia. O mesmo estudo afirma que a orientação para os pacientes diabéticos que fazem o uso de hipoglicemiantes orais deve dispor do nome comercial do medicamento, seu mecanismo de ação, dose e horário de administração, manejo da hipoglicemia e a importância do gerenciamento das atividades terapêutica para conseguir um bom controle glicêmico.

Na análise do resultado, foi encontrado um valor teoricamente alto (33%) de pacientes que não utilizavam nenhuma outra estratégia para o controle do diabetes. Desses

pacientes, a maioria era composta de idosos que alegaram ter outros problemas de saúde que os impossibilitavam de praticar exercícios físicos, como artrose e osteoporose. Em relação ao controle da alimentação, 60% relataram que fazem adequadamente. Apesar de ser um número significativo, se analisarmos todo o cuidado necessário que é preciso para que o diabetes não gere outras complicações, esse número se torna irrisório perto dos 40% que não utilizam a dieta como terapia adjuvante, o que é preocupante. Essa perspectiva deve-se ao fato de que segundo um estudo, a reeducação alimentar é uma das mudanças de estilo de vida mais desafiadoras para os pacientes diabéticos (OLIVEIRA et al., 2011). Outro estudo (PONTIERI; BACHION, 2010) mostrou que a terapia alimentar recomendada pelos médicos e nutricionistas para pacientes diabéticos é visto como algo que proíbe, e por isso se torna um empecilho para os pacientes.

Em relação a qual medicamento da classe dos incretinomiméticos era utilizado, 17 pacientes relataram usar a Sitagliptina (Januvia®), e 16 pacientes afirmaram usar a Vildagliptina (Galvus®). Esse número alto em relação a esses dois medicamentos pode se dar ao fato de que Sitagliptina e a Vildagliptina são os mais doados para a farmácia solidária. Como a maior parte da pesquisa foi realizada nessa farmácia, os altos números podem se refletir nisso. Nenhum paciente relatou usar Liraglutida (Victoza®) e o Exenatida (®). Esse resultado pode ser decorrente do preço dos medicamentos. Por serem injetáveis e adaptados com dispositivos de aplicação, são mais caros que os administrados oralmente e podem custar até R\$ 400,00. Como a maioria dos pacientes que buscam medicamentos na farmácia solidária são economicamente carentes, não tivemos demanda para essas duas medicações, pois muitas vezes o médico não acha viável prescrever esse tipo de medicamento, visto que o paciente não terá condições de comprar.

Com relação ao preço dos medicamentos referidos neste estudo, os participantes relataram que varia entre 100 e 200 reais. A média dos preços confirmado em tabela por várias farmácias é de R\$170,00. Muitos ainda comentaram que, fazendo um cadastro com o laboratório que fabrica o medicamento, se conseguem um desconto de até 50% na compra da medicação.

O presente estudo demonstrou que 70% dos pacientes acreditam que apesar do preço elevado, os benefícios compensam o custo. Alguns pacientes relataram que é a única classe de medicamentos que lhe faz bem e que o tratamento com metformina causa problemas gastrointestinais. De acordo com a SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (2007), além

desses efeitos colaterais, a metformina ainda é contraindicada para pacientes com insuficiência renal, hepática, cardíaca e pulmonar.

O estudo ainda mostra que a maioria dos pacientes faz o uso destes medicamentos a menos de 6 meses, isso pode responder porque 7 pacientes não verificaram os benefícios que o medicamento pode trazer, pois alguns entrevistados estavam fazendo a terapia há menos de 2 meses. No entanto dos 7 pacientes que afirmaram não ter tido benefícios, 4 tiveram uma diminuição dos níveis da glicemia em jejum. O que nos remete que esses pacientes não consideraram ou não relacionaram a queda da glicemia como benefício válido. A grande maioria relatou que como benefício teve o controle da glicemia, seguido pela diminuição da mesma. No entanto, vale ressaltar que 1 paciente relatou dois benefícios: a redução dos efeitos colaterais e a diminuição de peso.

De acordo com BARNETT (2009) esses agentes 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. Sabe-se que a monoterapia com agentes antidiabéticos orais convencionais muitas vezes não consegue alterar o declínio progressivo na função das células- β do DM2. Estudos (TRIPLITT et al., 2007) indicam que a monoterapia é frequentemente insuficiente para sustentar os níveis de HbA1c ao longo do tempo. Por isso, muitas vezes é utilizado a combinação de medicamentos. No presente estudo verificou-se que além do incretinomimético, 28 pacientes tomavam em associação a metformina, 13 tomavam a insulina e 8 a glimepirida e/ou a glibenclamida.

Outro estudo (KLONOFF, 2010) mostra que durante uma análise de prescrições em consultórios médicos americanos entre 1994 e 2007, a metformina era 54% prescrita e as sulfoniluréias 34%. Acredita-se que o número elevado de associações com a metformina é que apesar dos efeitos colaterais que ela possa trazer, é um dos medicamentos mais seguros e eficazes. BARNETT (2009) afirma que a sitagliptina adicionada a metformina teve uma menor incidência de hipoglicemia quando comparado em associação com a glimepirida. Ele ainda afirma que a metformina em associação com a sitagliptina é capaz de realizar um controle glicêmico, que não é possível observar com o uso somente da metformina.

Apenas 2% dos entrevistados relataram ter tido alguma reação adversa ao medicamento, isso confirma um estudo realizado por TRIPLITT et al (2007) que afirmam que com sitagliptina os efeitos colaterais são raros e os distúrbios gastrointestinais são incomuns. Para a vildagliptina foi relatado que a tolerabilidade gastrointestinal tem sido superior à metformina.

De acordo com estudo realizado por DAVIDSON, PARENTE, GROSS em 2008 a sitagliptina não reduziu e nem aumentou o peso corporal se mantendo neutro. Ainda no mesmo estudo, com a vildagliptina mostrou uma pequena redução do peso corporal dos participantes. No entanto neste presente estudo mostrou que 52% dos pacientes afirmaram ter perdido peso significativo. Sabe-se que o liraglutida e o exenatida são capazes de provocar uma perda de peso substancial de aproximadamente 5 kg ao longo do tratamento (GALLWITZ, 2010), porém essa perda é difícil com os outros medicamentos. Acredita-se que o elevado número de pacientes que afirmou ter perdido peso considerável foi decorrente da restrição alimentar associada com o medicamento e com a prática de atividades físicas, e não apenas do uso isolado do medicamento. Visto que 30% dos pacientes declararam controlar a alimentação e 30% aliam o controle da alimentação com atividades físicas regulares. Esse resultado é possível, pois as incretinas aumentam a secreção de insulina, retardam o esvaziamento gástrico o que dá a sensação de saciedade e redução do apetite (KLONOFF, 2010).

Como já mencionado, os valores dos medicamentos variam entre 100 e 200 reais, por isso, 70% dos pacientes relataram não conseguir comprar ou adquirir o medicamento com facilidade. Alguns pacientes afirmaram que quando não conseguem o medicamento na farmácia solidária, interrompem o tratamento, pois não tem dinheiro suficiente para comprá-lo. Ou quando utilizam em combinação a metformina, dão continuidade só a ela na terapia. Nesse caso cabe ao médico perguntar ao paciente na hora da prescrição se ele conseguirá dar continuidade ao tratamento independente do preço do medicamento.

Neste estudo também foi avaliado os níveis de glicemia, que demonstraram ter uma diminuição significativa com o tratamento em questão. Houve uma queda de 50% da glicemia em 14 pacientes, seguido de uma queda de 36% em 12 pacientes. Cinco pacientes ainda relataram ter uma queda de 69%, o que é uma diminuição considerável, visto que esses pacientes apresentavam uma glicemia superior a 300 mg/dL antes do tratamento e após o tratamento apresentaram uma glicemia inferior a 110 mg/dL. De acordo com a SOCIEDADE BRASILEIRA

DE DIABETES (SBD), 2007, tanto a glicemia de jejum quanto a glicemia pós-prandial contribuem para a diminuição da HbA1c. Diversos estudos realizados mostram que a glicemia pós-prandial cai cerca de 50 mg/%, o que corresponde aproximadamente a 33%, enquanto que a glicemia de jejum apresenta queda de 20 mg/%, o que corresponde aproximadamente a 17%. Em comparação com a SBD este estudo demonstrou uma maior queda da glicemia, esse resultado pode ser decorrente da associação dos incretinomiméticos com outras classes de hipoglicemiantes, que através de sinergismo provocam uma maior diminuição da glicose plasmática.

Num estudo controlado com placebo, vildagliptina 100 mg por via oral, administrada diariamente durante 4 semanas em pacientes com DM2 e dieta controlada aumentou significativamente os níveis de GLP-1 e reduziu a hiperglicemia pós-prandial, a glicemia de jejum e os níveis de glicose em 24 horas (BAGGIO; DRUCKER, 2007).

Em relação ao conhecimento sobre o medicamento antes de utilizá-lo, 85% dos pacientes afirmaram não saber da existência deste. Os 15% que afirmaram ter conhecimento foi decorrente do uso por algum familiar ou amigo. Esse número elevado de desconhecimento pode ser pelo fato de que essa classe de medicamentos foi a poucos anos inserida no Brasil. Do mesmo modo foi avaliado o conhecimento dos médicos sobre os medicamentos que atuam na via das incretinas, e todos os médicos afirmaram já ter conhecimento sobre esse novo modelo de terapia e que já prescrevem para seus pacientes.

Um estudo de 18 semanas (TRIPLITT et al., 2007), envolvendo 521 pacientes com DM2, pode comprovar alguns dos motivos de indicação dos incretinomiméticos (controle realizado com placebo). Este estudo mostrou que reduções de HbA1c foram significativamente maiores em pacientes com valores mais elevados de HbA1c de base. Com doses de 100 mg por dia, HbA1c foi reduzido em 0,4% e 1,2% em pacientes com valores de linha de base HbA1c de $<8\%$ e ≥ 9 . O mesmo estudo quando compara sitagliptina e glipizida mostra que episódios de hipoglicemia foram menores com sitagliptina (5% contra 32%). E os pacientes tratados com glipizida tiveram ganho de peso quando comparados com a sitagliptina.

Outro estudo (DEJAGER; SCHWEIZER; FOLEY, 2012) mostra que o tratamento com vildagliptina reduz clinicamente e significativamente a HbA1c em cerca de 1%, não promove ganho de peso e não demonstra risco de hipoglicemia. No entanto foi verificado que os pacientes com HbA1c basal $> 8,0\%$ tiveram duas vezes mais reduções da HbA1c com o uso da

vildagliptina do que os pacientes que apresentavam HbA1c basal < 8,0%. Ainda nesse estudo foram avaliados os efeitos colaterais da vildagliptina em relação à metformina. O grupo metformina apresentou o dobro de pacientes que experimentaram efeitos adversos gastrointestinais, o mesmo grupo teve uma incidência de 3-4 vezes maior de náuseas, diarreia e dor abdominal. Da mesma maneira outros estudos (IWAMOTO et al., 2010) realizados em pacientes japoneses confirmam que a vildagliptina reduziu a HbA1c em 0,95% a partir de uma linha de base de 7,9%. Sua eficácia foi superior ao da voglibose e também teve uma melhor tolerabilidade gastrointestinal.

Outra indicação citada foi o uso dessa classe por pacientes com insuficiência renal. Neste caso é importante saber que a vildagliptina pode ser usada sem medo, independente do funcionamento dos rins. A insuficiência renal gera uma limitação de uso de vários antidiabéticos orais e é bastante comum embora muitas vezes passe despercebida. (DEJAGER; SCHWEIZER; FOLEY, 2012).

Após análise desses estudos, é possível perceber porque os médicos prescrevem esse tipo de medicamento, pois possuem diversos efeitos benéficos. Assim como um dos motivos para indicação, um dos principais benefícios é o baixo risco de hipoglicemia. A prevenção de hipoglicemia é de extrema importância, principalmente em pacientes idosos, onde o risco de hipoglicemia é maior e as consequências são mais severas. Além disso, os idosos com DM2 são mais suscetíveis a outros riscos, que incluem insuficiência renal, depressão e o aumento da possibilidade de uma interação medicamentosa decorrente da polifarmácia (DEJAGER; SCHWEIZER; FOLEY, 2012). Por isso os incretinomiméticos se tornam uma boa opção, pois apresentam um baixo risco de hipoglicemia.

Outros benefícios relatados pelos médicos neste estudo se assemelham com os motivos das indicações aqui já citados. Após análise dos resultados, verificou-se que 1 médico não indicaria os medicamentos exenatida e saxagliptina. Os motivos pela não indicação não foram citados porém, uma possível justificativa da não indicação da saxagliptina seja o potencial risco para interações medicamentosas diferente da sitagliptina e da vildagliptina (LOTIFY et al., 2011). Em relação ao exenatida a justificativa pode ser decorrente dos efeitos colaterais, pois quando comparado ao liraglutida, possui pior tolerabilidade em relação às náuseas. E quanto à administração, o liraglutida é realizado uma vez ao dia, enquanto que o exenatida é duas vezes ao dia. Por serem medicamentos injetáveis, duas vezes ao dia se torna desagradável. Há também a

questão de que o liraglutida tem maior controle glicêmico, quando comparado ao exenatida. Além disso reduz mais significativamente a HbA1c (RUSSEL-JONES; GOUGH, 2012).

Quando se trata da adesão ao tratamento 67% dos médicos responderam que os pacientes aderem bem à terapia devido aos seus benefícios. No entanto os outros 33% dos médicos levaram em conta o preço do medicamento e não os seus benefícios quando se trata de adesão. De acordo com esses médicos, o alto custo do medicamento é um motivo que leva o paciente a abandonar o tratamento.

Um estudo realizado nos EUA e no Canadá mostrou que as sulfoniluréias são mais rentáveis quando comparadas com os inibidores da DPP-4. E que o crescimento do uso dos inibidores da DPP-4 em relação aos medicamentos convencionais gera um aumento financeiro considerável. No entanto, estudos realizados em países Europeus afirmam que a sitagliptina e a saxagliptina poderiam ser opções mais econômicas quando comparadas com a sulfoniluréia associada à metformina (KARAGIANNIS et al., 2012). Por isso o custo deve ser considerado na decisão terapêutica, para que o paciente consiga levar adiante o tratamento correto.

Os efeitos colaterais relatados pelos médicos foram sobre o liraglutida e o exenatida que podem causar náuseas e vômitos. DAVIDSON, PARENTE, GROSS (2008) ainda afirmam que diarreia pode acontecer com o uso do exenatida. Um estudo realizado com liraglutida mostra que esses sintomas tendem a ser exacerbados na primeira semana e depois diminuem. O estudo ainda mostrou que apenas 5% ou menos dos pacientes desistiram da pesquisa por causa dos efeitos colaterais (SISSON, 2011).

O emagrecimento também foi relatado como um efeito colateral, porém benéfico. BODE (2012) afirma que com o uso do liraglutida pode haver uma redução de até 3,4 kg. Do mesmo modo, mas com o exenatida associada à metformina, TAHRANI, PIYA, BARNETT (2009) relatam que pode ocorrer uma redução de até 3kg após 30 semanas de uso e de até 5,3 kg com 82 semanas de uso. Em virtude desses relatos, 2 médicos afirmaram prescrever esses medicamentos para pacientes obesos não diabéticos. Outro médico respondeu que não prescreve esse tipo de medicação para pacientes obesos não diabéticos, pois ainda não foi liberado seu uso com esses fins pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia (SBE).

Segundo relatos médicos, a combinação dessa classe de medicamentos com outros antidiabéticos orais tem melhorado a clínica do paciente. Como já visto, a maioria dos pacientes utiliza metformina associado ao incretinomimético, tanto que hoje já existe formulações que

prevêm este tipo de associação, como o Janumet® (Sitagliptina+Metformina) e o Galvusmet® (Vildagliptina+Metformina).

LOTFY et al. (2011) afirma que a combinação de vildagliptina com outros agentes hipoglicemiantes como a metformina, melhoram o controle glicêmico, RUSSEL-JONES; GOUGH (2012) declara que a linagliptina possui uma melhora significativa no controle glicêmico quando combinada com a metformina, assim como a saxagliptina em terapia combinada proporcionou reduções significativas na HbA1c quando comparada a monoterapia.

Como pode ser visto há muitos estudos que confirmam o uso dos incretinomiméticos como benéficos no tratamento do DM2. No entanto uma das dificuldades é o preço do medicamento que se diminuir com certeza trará muito mais benefícios.

10. CONCLUSÃO

Com base na pesquisa, as seguintes conclusões foram observadas:

- A maioria dos pacientes com diabetes não compreendem o conceito da sua doença, no entanto uma boa parte sabe a importância de uma alimentação adequada.
- Percebe-se que mesmo o medicamento tendo um alto custo, os pacientes priorizam o seu uso, pois ele os proporciona um melhor controle glicêmico e uma diminuição da HbA1c.
- Nem todos os pacientes conseguem comprar o medicamento quando não adquirem por doação. Por isso é preciso avaliar cada paciente individualmente antes de prescrever, pois apesar de todos os benefícios, o custo do medicamento influencia na terapia.
- É possível notar que os efeitos colaterais são poucos ou raros e que a redução de peso é muito comum, assim como os níveis de glicemia que tiveram uma diminuição significativa.
- O mecanismo de ação é pouco ou nada conhecido pelos participantes e quanto ao conhecimento dos médicos sobre os incretinomiméticos obteve-se um resultado positivo.
- A indicação para esse tipo de tratamento mostrou-se eficaz perante diversos fatores, que levam a uma melhora significativa na terapia do paciente. Os resultados mostraram que os medicamentos são seguros e que é possível usá-los como alternativa para pacientes que possuem outras patologias como insuficiência renal e hepática.
- O não ganho de peso foi um resultado muito relatado pela classe médica, assim como o baixo risco de hipoglicemia.
- A indicação desse tipo de medicamento para uso com fins de emagrecimento, teve um resultado satisfatório, visto que esse modelo de terapia ainda não foi aprovado pela SBE.
- A adesão ao tratamento teve um resultado diferente do esperado, pois imaginava-se que os médicos fossem dar mais importância ao custo dos medicamentos, o que nos mostraria uma baixa adesão. No entanto eles responderam de acordo com seus benefícios e com a facilidade posológica que a terapia proporciona, e os resultados obtidos foram que os pacientes apresentam alta adesão ao tratamento.
- Mesmo com tantos benefícios algumas dúvidas ainda precisam de resposta como a sua utilização em longo prazo já que é um medicamento relativamente novo e a possibilidade

de uma modificação no curso da doença. Seria possível impedir a transformação de uma tolerância à glicose ao DM2?

- Apesar das diversas dúvidas que ainda possam surgir, sabe-se que esses novos agentes proporcionam aos médicos novos mecanismos de ação para o tratamento do DM2, com benefícios adicionais que alcançam metas glicêmicas controladas não obtidas com outro tipo de tratamento, tudo isso com o intuito de proporcionar ao paciente um melhor prognóstico da sua patologia.

11. REFERÊNCIAS

ALEXANDER, G. C; SEHGAL, N. L; MOLONEY, R. M; STAFFORD, R. S. **National trends in treatment of type 2 diabetes mellitus, 1994-2007.** Arch Intern Med.; 168(19): 2088–2094. October 2008.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION: **Type 2 diabetes in children and adolescents.** Diabetes Care, volume 23, number 3, March 2000.

AMORI, R.E; LAU, J; PITTAS, G.A. **Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: Systematic Review an Meta-analysis.** JAMA, Vol 298, N° 2, 2007.

ARODA, Vanita R; HENRY, Robert R. **Incretin Hormones in Diabetes and Metabolism.** 2004. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewprogram/3075> acessado em 30 de julho de 2012.

BAGGIO, Laurie L; DRUCKER, Daniel J. **Biology of Incretins: GLP-1 and GIP.** Gastroenterology 132:2131–2157, 2007.

BARNETT, Anthony H. **New treatments in type 2 diabetes: a focus on the incretin-based therapies.** Clinical Endocrinology 70, 343–353, 2009.

BAYÓN, Claudia; BARRIGA, Mercedes A; LITWAK, León. **Incretinas, Incretinomiméticos, Inibidores de DPP IV – 1er parte.** Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo, Vol 47, nº1. 2010.

BODE, Bruce. **An overview of the pharmacokinetics, efficacy and safety of liraglutide.** Diabetes research and clinical practice, 5401; Pages 16, 2012.

BRANDÃO NETO, Rodrigo Antônio; DIEHL, Leandro Arthur. . **Principais temas em endocrinologia para residência médica.** São Paulo: Medcel, 2008. 288 p.

BRAHMKSHATRIYA, Priyanka P; MEHTA, Anita A; SABOO, Banshi D; GOYAL, Ramesh K. **Characteristics and Prevalence of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA).** International Scholarly Research Network, ISRN Pharmacology, volume 2012, Article ID 580202, 8 pages, 2012.

CALSOLARI, Maria R; ROSÁRIO, Pedro W. S; REIS, Janice S; SILVA, Saulo C; PURISCH, Saulo. **Diabetes Auto-Imune Latente do Adulto ou Diabetes Melito Tipo 2 Magro?** Arq Bras Endocrinol Metab. 52/2, 2008.

CHACRA, Antonio R. **Efeito fisiológico das incretinas.** Adv Stud Med. 6(7B): S613-617, 2006.

CHAPLIN, Steve; AHMAD, Aftab. **Liraglutide: new GLP-1 analogue for uncontrolled type 2 diabetes.** Prescriber december, 2009.

CORONHO, Victor. **Tratado de endocrinologia e cirurgia endócrina.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. 1535 p.

CRYER, Philip E. **The Barrier of Hypoglycemia in Diabetes.** DIABETES, volume 57, 2008.

DACHICOURT, N; SERRADAS, P; BAILBE, D; KERGOAT, M; DOARE, L; PORTHA, B. **Glucagon-like peptide-1(7-36)-amide confers glucose sensitivity to previously glucose-incompetent beta-cells in diabetic rats: in vivo and in vitro studies.** Journal of Endocrinology 155, 369–376, 1997.

DAVIDSON, Jaime A; PARENTE, Erika B; GROSS, Jorge L. **Incretin Mimetics and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors: Innovative Treatment Therapies for Type 2 Diabetes.** Arq Bras Endocrinol Metab 52/6, 2008.

DEJAGER, Sylvie; SCHWEIZER, Anja; FOLEY , James E. **Evidence to support the use of vildagliptin monotherapy in the treatment of type 2 diabetes mellitus.** Vascular Health and Risk Management volume 8, 339-348, 2012.

DRUCKER, Daniel. J; NAUCK, Michael. A. **The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes.** Lancet, vol 368, November 2006.

FARILLA, Loredana; HUI, Hongxiang; BERTOLOTTA, Cristina; KANG, Elizabeth; BULOTTA, Angela; Di Mario Umberto; PERFETTI, Ricardo. **Glucagon-like peptide-1 promotes islet cell growth and inhibits apoptosis in Zucker diabetic rats.** Endocrinology, 143(11):4397–4408, November 2002.

FEHSE, Frauke.; TRAUTMANN, Michael.; HOLST, Jen, J; HALSETH, Amy, E; NANAYAKKARA, Nuwan; NIELSEN, Loretta, L; FINEMAN, Mark. S; KIM, Dennis. D; NAUCK, Michael. A. **Exenatide augments first- and second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes.** The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 90(11):5991–5997, 2005.

FLINT, Anne; RABEN, Anne; ASTRUP, Arne; HOLST, Jens-J. **Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans.** J Clin Invest volume 101, number 3, 515–520. 1998.

FRIAS, Juan, P; EDELMAN, Steven, V. **Incretins and their role in the management of diabetes.** Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2007.

GALLWITZ, Baptist. **The evolving place of incretin-based therapies in type 2 diabetes.** Pediatr Nephrol 25:1207–1217, 2010.

GARBER, Alan J. **Current challenges in type 2 diabetes.** Diabetes, Obesity and Metabolism 14 (Suppl. 2): 1–3, 2012.

GERICH, J. **DPP-4 inhibitors: What may be the clinical differentiators?** Diabetes research and clinical practice, 90, pp: 131-140, 2010.

GIMENES, Heloisa Turcatto; ZANETTI, Maria Lúcia; OTERO, Liudmila Miyar; TEIXEIRA, Carla Regina de Souza. **O conhecimento do paciente diabético tipo 2 acerca dos antidiabéticos orais.** *Ciência, Cuidado e Saúde Maringá*, v. 5, n. 3, p. 317-325, set./dez. 2006.

GREEN, B; FLATT, P; BAILEY, C. **Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) inhibitors: a newly emerging drug class for the treatment of type 2 diabetes.** *Diabetes and Vascular Disease Research* 3: 159, 2006.

GREENSPAN, Francis S.; STREWLER, Gordon J. **Endocrinologia: básica & clínica.** 5. ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. 599 p.

GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. **Tratado de fisiologia médica.** 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. 973 p.

HOLST, Jens Juul; GROMADA, Jesper. **Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans.** *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287:E199-E206, 2004.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **Diabetes Atlas.** 5 ed. 2011. Disponível em: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/south-and-central-america> acessado em 15 de agosto de 2012.

IWAMOTO, Y; [KASHIWAGI](#), A; [YAMADA](#), N; [TERAO](#), S; [MIMORI](#), N; [SUZUKI](#), M; [TACHIBANA](#), H. **Efficacy and safety of vildagliptin and voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a 12-week, randomized, double-blind, active-controlled study.** *Diabetes Obesidade e Metabolismo*, 12(8): 700-708, 2010. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2916214/> acessado em 31 de outubro de 2012.

KARAGIANNIS, Thomas; PASCHOS, Paschalis; PALETAS, Konstantinos; MATTHEWS, David R; TSAPAS, Apostolos. **Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2**

diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ;344:e1369, 2012.

KING, Hilary; AUBERT, Ronald E.; HERMAN, William H. **Global burden of diabetes 1995-2025; prevalence, numerical estimates, and projections.** Diabetes care, volume 21, number 9, september 1998.

KLONOFF, David C. **Incretin Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus.** Adv Ther, 27(12):881-894, 2010.

KOZAK, Benjamin M; TJOTA, Melissa Y; CLOSE, Kelly L. **Journal of Diabetes News.** Volume 4. p 8–17, 2012.

LIMA, Ana Filipa L. R. **O papel dos inibidores da DPP-4 no tratamento da diabetes tipo II: uso terapêutico e perspectivas futuras.** Universidade Fernando Pessoa, Faculdade Ciências da Saúde, Porto 2012.

LOPES, Antonio Carlos et al. **Tratado de clínica médica.** Roca. Vol. II.São Paulo, 2006. 1871 p.

LOTFY, Mohamed; SINGH, Jaipaul; KALÁSZ, Huba; TEKES, Kornelia; ADEGHATE, Ernest. **Medicinal Chemistry and Applications of Incretins and DPP-4 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus.** The Open Medicinal Chemistry Journal, 2011, 5, (Supple 2-M4) 82-92.

MADSBAD, Sten. **Liraglutide, a Long-Acting Human Glucagon-Like Peptide-1 Analog, Given as Monotherapy Significantly Improves Glycemic Control and Lowers Body Weight Without Risk of Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes.** Diabetes care, volume 30, number 6, june 2007.

MADSBAD, Sten; SCHMITZ, Ole; RANSTAM, Jonas; JAKOBSEN, Grethe; MATTHEWS, David, R. **Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the longacting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial.** Diabetes Care 27:1335–1342, 2004.

MAINOUS III, A.G; BAKER, R.; KOOPMAN, R.J; SAXENA, S.; DIAZ, A.V; EVERETT, C.J, et al. **Impact of the population at risk of diabetes on projections of diabetes burden in the United States: an epidemic on the way.** Diabetologia 50:934–940, 2007.

MUST, A; SPADANO, J; COAKLEY, E.H; FIELD, A.E; COLDITZ, G; DIETZ, W.H. **The disease burden associated with overweight and obesity.** JAMA, volume 282, n° 16, 1999.

OLIVEIRA, J.E.P; MILECH, A. **Diabetes mellitus: clínica, diagnóstico e tratamento multidisciplinar.** São Paulo. Atheneu, 2004.

OLIVEIRA, Nunila Ferreira; MELLO E SOUZA, Maria Conceição Bernardo; ZANETTI, Maria Lúcia; SANTOS, Manoel Antônio. **Diabetes Mellitus: desafios relacionados ao autocuidado abordados em Grupo de Apoio Psicológico.** Rev Bras Enferm, Brasília 2011 mar-abr; 64(2): 301-7.

PACE, Ana Emilia; OCHOA-VIGO, Katia; CALIRI, Maria Helena; FERNADES, Ana Paula Morais. **O conhecimento sobre diabetes mellitus no processo de autocuidado.** Rev Latino-am Enfermagem 2006 setembro-outubro.

PINTO, Terezinha de Jesus Andreoli. **Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos.** São Paulo: Atheneu, 2000.

PIYA, Milan K; TAHRANI, Abd; BARNETT, Anthony H. **Liraglutide: a new option in the management of type 2 diabetes.** Future Prescriber volume 9 (2), 2008.

PONTIERI, Flavia Melo; BACHION, Maria Marcia. **Crenças de pacientes diabéticos acerca da terapia nutricional e sua influência na adesão ao tratamento.** Ciência & Saúde Coletiva, 15(1):151-160, 2010.

PORTE, D, Jr; PUPO, A.A. **Insulin Responses to Glucose: Evidence for a Two Pool System in Man.** The Journal of Clinical Investigation Volume 48:2309. 1969.

PRADO, Felicio Cintra do; VALLE, José Ribeiro do; RAMOS, Jairo de Almeida. **Atualização terapêutica 2005.** 23. ed São Paulo: Artes Médicas, 2007. 2242 p

RAYNER, Christopher, K; SAMSOM, Melvin; JONES, Karen, L; HOROWITZ, Michael. **Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control.** Diabetes Care, volume 24, number 2, February 2001.

RUSSELL-JONES, David; GOUGH, Stephen. **Recent advances in incretin-based therapies.** [Clinical Endocrinology. Accepted Articles](#), 2012.

SCHWARTZ, Joyce, G; GREEN, Gary, M; GUAN, Difui; MCMAHAN, C, Alex; PHILLIPS, William, T. **Rapid gastric emptying of a solid pancake meal in type II diabetic patients.** Diabetes Care, volume 19, number 5, May 1996.

SISSON, Evan M. **Liraglutide: Clinical Pharmacology and Considerations for Therapy.** Pharmacotherapy; 31(9):896–911, 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES-RBM. **Posicionamentos oficiais SBD: Novas perspectivas para o tratamento do diabetes tipo 2: incretinomiméticos e inibidores da DPP-IV.** Suplemento Especial nº 3, 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Novos lançamentos, novas tecnologias: Inibidores da DPPIV.** Volume 14 – número 03 - outubro 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes.** 3 ed São Paulo: A. Araújo Silva Farmacêutica, 2009.

SUPLICY, Henrique de Lacerda; FIGHERA, Tayane Muniz; ZANATTA, Leila Caroline Bianchet. **Diabetes mellitus.** Revista Brasileira de Medicina, 2010.

TAHRANI, Abd; PIYA, Milan K; BARNETT, Anthony H. **Management of type 2 diabetes:the GLP-1 pathway.** Future Prescriber volume 9 (3), 2009.

TAMBASCIA, Marcos. A; NETO, Bruno Geloneze; ELIASCHEWITZ, Freddy Goldberg; GROSS, Jorge Luiz. **Novas perspectivas para o tratamento do diabetes tipo 2: incretinomiméticos e inibidores da DPP-IV.** Revista Brasileira de Medicina, 2007.

TASKINEN, Marja - Riitta; ROSENSTOCK, Julio; TAMMINEN, Inari; KUBIAK, Roza; PATEL, Sanjay; DUGI, K. A; WOERLE, Hans-Juergen. **Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.** Diabetes, Obesity and Metabolism 13: 65–74, 2011.

THE INTERNATIONAL EXPERT COMMITTEE. **International expert committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes.** Diabetes Care, volume 32, number 7, July 2009.

TRIPLITT, Curtis; MCGILL, Janet B; PORTE JR, Daniel; CONNER, Christopher S. **The changing landscape of type 2 diabetes: the role of incretin-based therapies in managed care outcomes.** Supplement to Journal of Managed Care Pharmacy (*JMCP*) Vol. 13, No. 9, S-c, December 2007.

VILSBOLL, Tina; ZDRAVKOVIC, Milan; LE-THI, Tu; KRARUP, Thure; SCHMITZ, Ole; COURR`EGES, Jean-Pierre; VERHOEVEN, Robert; BUG`ANOV`A, Ingrid; MADSBAD, Sten. **Liraglutide, a Long-Acting Human Glucagon-Like Peptide-1 Analog, Given as Monotherapy Significantly Improves Glycemic Control and Lowers Body Weight Without Risk of Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes.** Diabetes care, volume 30, number 6, june 2007.

VILSBOLL, Tina; GARBER, Alan J. **Non-glycaemic effects mediated via GLP-1 receptor agonists and the potential for exploiting these for therapeutic benefit: focus on liraglutide.** Diabetes, Obesity and Metabolism 14 (Suppl. 2): 41–49, 2012.

ZIMMET, Paul; ALBERTI, K. G. M. M; SHAW, Jonathan. **Global and societal implications of the diabetes epidemic.** Nature vol 414, 13 December 2001.

APÊNDICE

APÊNDICE I**QUESTIONÁRIO AOS MÉDICOS:**

- 1) Tem conhecimento sobre os medicamentos que atuam na via das incretinas?
() Sim () Não. Se a resposta for SIM, quais medicamentos conhece?

- 2) Indicaria esse tipo de medicamento para os pacientes com diabetes mellitus tipo 2?
() Sim () Não. Porquê?

- 3) Quais desses medicamentos indicaria?
() Liraglutida (Victoza®)
() Exenatida (Byetta®)
() Sitagliptina (Januvia®)
() Vildagliptina (Galvus®)
() Linagliptina (Trayenta®)
() Saxagliptina (Onglyza®)

- 4) Quais benefícios para os pacientes essa classe de medicamentos pode gerar?

- 5) Os pacientes apresentam uma boa adesão ao tratamento?
() Sim () Não. Se a resposta for SIM ou NÃO, Porquê?

- 6) Quais efeitos colaterais os pacientes podem apresentar? Alguns desses efeitos podem ser benéficos, como o emagrecimento?

- 7) Prescreve esse medicamento para auxiliar o emagrecimento de pacientes não diabéticos?
() Sim () Não

- 8) A combinação dessa nova classe de medicamentos com outros antidiabéticos orais pode melhorar a clínica do paciente? Porquê?

APÊNDICE II**QUESTIONÁRIO AOS PACIENTES:**

- 1) O que você entende por diabetes?
- 2) Além dos medicamentos, quais estratégias você utiliza para controle da glicemia?
- 3) Quais desses medicamentos você usa ou usou?
 - () Liraglutida (Victoza[®])
 - () Exenatida (Byetta[®])
 - () Sitagliptina (Januvia[®])
 - () Vildagliptina (Galvus[®])
 - () Linagliptina (Trayenta[®])
 - () Saxagliptina (Onglyza[®])Sentiu alguma diferença do tratamento anterior, com o atual? Quais?
- 4) Quanta custa esse medicamento? O custo do medicamento compensa o benefício?
 - () Doação () Até 50 reais () 50-100 reais () 100- 200 reais () Acima de 200 reais
- 5) Quanto tempo faz ou fez o uso desse medicamento?
 - () < 6 meses () 6-12 meses () > 12 meses
- 6) Faz uso de outro medicamento para diabetes?
- 7) Quais os benefícios esse medicamento lhe trouxe?
- 8) Teve alguma reação indesejada a esse medicamento?
 - () Sim. () Não. Se a resposta for SIM, quais?
- 9) Houve perda de peso durante o tratamento?
 - () Sim () Não. Se a resposta for SIM, quantos kilos?

10) Consegue comprar ou adquirir o medicamento facilmente?

Sim Não. Porquê?

11) Sabe como funciona esse medicamento?

Sim Não

12) Qual o nível de glicemia apresenta normalmente sem o tratamento?

< 110 mg/dL 110-200 mg/dL 201-300 mg/dL > 300 mg/dL

13) Qual o nível de glicemia apresenta normalmente com o tratamento?

< 110 mg/dL 110-200 mg/dL 201-300 mg/dL > 300 mg/dL

14) Já havia ouvido falar desse medicamento antes de utilizá-lo?

Sim Não

APÊNDICE III

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO PARTICIPANTE

Estamos realizando um projeto de pesquisa referente ao projeto intitulado “**EFEITOS DAS INCRETINAS NO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2**”. O (a) sr(a). foi plenamente esclarecido de que participando deste projeto, estará participando de um estudo de cunho acadêmico, que tem como objetivos:

- Levantar dados do uso dessa classe de medicamentos;
- Avaliar a expectativa do paciente em relação aos efeitos do uso dessa classe;
- Avaliar a expectativa do paciente em relação aos benefícios do uso dessa classe;
- Avaliar os resultados do tratamento dos pacientes que utilizam essa classe de medicamentos;
- Avaliar o conhecimento da classe médica sobre o uso desses medicamentos.

Embora o (a) sr(a) venha a aceitar a participar neste projeto, estará garantido que o (a) sr (a) poderá desistir a qualquer momento bastando para isso informar sua decisão. Foi esclarecido ainda que, por ser uma participação voluntária e sem interesse financeiro o (a) sr (a) não terá direito a nenhuma remuneração. Desconhecemos qualquer risco ou prejuízos por participar dela. Os dados referentes ao sr (a) serão sigilosos e privados, preceitos estes assegurados pela Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, sendo que o (a) sr (a) poderá solicitar informações durante todas as fases do projeto, inclusive após a publicação dos dados obtidos a partir desta.

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em humanos e o protocolo é 05506312.9.0000.0119.

A coleta de dados será realizada pela acadêmica Nicole Bialeski de Souza (fone: [REDACTED]) da 8ª fase da Graduação de Farmácia da UNESC e orientada pela professora Silvia Dal Bó (fone: [REDACTED]) O telefone do Comitê de Ética é 3431.2723.

Criciúma (SC) ___ de _____ de 2012.

Assinatura do Participante