



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE FARMÁCIA

ALFREDO JOSÉ DO NASCIMENTO NETO

**ESTUDO QUÍMICO-FARMACÊUTICO DA AÇÃO HIPOGLICEMIANTE DE
FÁRMACOS SECRETAGOGOS**

Barreiras – BA

2022

ALFREDO JOSÉ DO NASCIMENTO NETO

**ESTUDO QUÍMICO-FARMACÊUTICO DA AÇÃO HIPOGLICEMIANTE DE
FÁRMACOS SECRETAGOGOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Federal do
Oeste da Bahia, como requisito parcial
para obtenção do Diploma de Graduação
no Curso de Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Stefânia Neiva Lavorato

Barreiras – BA

2022

FICHA CATALOGRÁFICA

N244 Nascimento Neto, Alfredo José do.

Estudo químico-farmacêutico da ação hipoglicemiante de fármacos secretagogos.
/ Alfredo José do Nascimento Neto – 2022.

87f.

Orientador: Prof. Dr^a Stefânia Neiva Lavorato.

TCC (Graduação) – Bacharelado em Farmácia. Universidade Federal do Oeste da Bahia. Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. Barreiras, BA, 2022.

1. Diabetes Mellitus. 2. Sulfonilureias. 3. Metiglinidas. 4. Canal K ATP. I. Lavorato, Stefânia Neiva. II. Universidade Federal do Oeste da Bahia - Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. III. Título.

CDD 616.04703

Biblioteca Universitária de Barreiras - UFOB

ALFREDO JOSÉ DO NASCIMENTO NETO

**ESTUDO QUÍMICO-FARMACÊUTICO DA AÇÃO HIPOGLICEMIANTE DE
FÁRMACOS SECRETAGOGOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Federal do
Oeste da Bahia, como requisito parcial para
obtenção do Diploma de Graduação no Curso
de Farmácia.

Aprovado em 08 de julho de 2022.

BANCA EXAMINADORA:

Stefania Neiva

Lavorato:0153522
4614

Assinado de forma digital por
Stefania Neiva
Lavorato:01535224614
Dados: 2022.07.08 16:19:22
-03'00'

Prof.^a Dr.^a Stefânia Neiva Lavorato
(Orientadora)



Documento assinado digitalmente
PABLINNY MOREIRA GALDINO DE CARVALHO
Data: 08/07/2022 16:28:23 -0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Prof.^a Dr.^a Pablinny Moreira Galdino de Carvalho
(Membro)

Prof. Dr. Lucas Lopardi Franco
Chefe do Departamento de Alimentos
e Medicamentos
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNIFAL-MG

Prof. Dr. Lucas Lopardi Franco
(Membro)

Dedico este trabalho ao meu afilhado, Noam Emanuel.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por sempre estar comigo, pois muitas coisas aconteceram em minha graduação: muitas coisas boas, outras nem tanto. Mas no final eu percebia que o que termina bem é bom, mas o que não termina bem é aprendizado, e com aprendizado a gente cresce muito! Sei que todos os meus caminhos estão traçados por Deus e que no final tudo termina bem.

Agradeço aos meus pais por todo o suporte para que eu conseguisse fazer uma graduação onde pude me dedicar satisfatoriamente. Por serem compreensivos e sempre terem respeitado meus momentos de estudo, sem que eu não precisasse nem pedir. Isso significa muita coisa e se cheguei até aqui, vocês chegaram junto.

Agradeço a minha orientadora, a professora Stefânia, por ter sido tão inspiradora até aqui. Ela me recebeu de braços abertos em uma pesquisa, no quarto semestre, antes mesmo de me conhecer como aluno e, desde lá, sempre trabalhamos juntos. Aprendi muito com ela, não apenas conteúdos, mas ensinamentos para vida que sempre levarei comigo. Sempre que eu lembrar do meu período de graduação, em qualquer aspecto, ela estará presente. Obrigado por toda atenção, carinho, cuidado e parceria que você depositou em mim até hoje.

Agradeço aos meus irmãos, cunhadas e sobrinhos por terem sido peças fundamentais em minha vida pessoal durante esse período. Muitas coisas aconteceram e vocês sempre estiveram comigo. Sem esse suporte, tudo teria ficado mais difícil.

Agradeço aos meus amigos. Eu não fiz a minha graduação sozinho, sempre tive comigo pessoas para compartilhar momentos, risadas, estudos, aflições, e muitas coisas que nem sei nomear. Alguns amigos chegaram primeiro, outros depois, mas todos tiveram um papel essencial em minha vida nesse período, dentro ou fora da universidade.

Por fim, agradeço a todos os professores que muito me ensinaram até aqui. Lembro de todos vocês, desde meu primeiro semestre, em 2017, até hoje, 2022. Não irei me formar lembrando de tudo que me ensinaram, pois sou humano, mas sei que tenho base para conseguir trilhar meu próprio caminho a partir daqui com muita segurança e profissionalismo. Minha eterna gratidão!

*"But if you never try, you'll never
know"*

Coldplay

RESUMO

Diabetes Mellitus é um distúrbio metabólico em que se observa um quadro de hiperglicemia persistente, devido à deficiência na produção de insulina, em sua ação ou em ambos os mecanismos. O cenário epidemiológico mostra que a *Diabetes Mellitus* tipo 2 predomina em aproximadamente 90% dos casos, estando, na maioria das vezes, acompanhada de outras patologias como hipertensão e dislipidemias, condição conhecida como síndrome metabólica. Entre as diversas classes de medicamentos usados na farmacoterapia da *Diabetes Mellitus* tipo 2, os secretagogos (sulfonilureias e metiglinidas) se destacam como aqueles capazes de estimular a secreção de insulina, sendo frequentemente prescritos. Os canais K_{ATP} são o alvo farmacológico dessas classes, podendo ser encontrados principalmente nas células β do pâncreas endócrino e nos tecidos cardíaco e vascular. Fisiologicamente, o canal é controlado pela relação entre a concentração de ATP/MgATP e ADP/MgADP no interior da célula. A inibição do canal provoca despolarização de membrana e influxo de cálcio, terminando na secreção das vesículas de insulina. As sulfonilureias e as metiglinidas inibem o canal e estimulam a secreção de insulina. Em estudos de relação estrutura-atividade, foi constatada a importância de determinados grupos para garantir maior seletividade dos fármacos pelos canais encontrados no pâncreas. O desenvolvimento das metiglinidas a partir das sulfonilureias trouxe ao mercado fármacos com ação mais rápida e com menos risco de gerar um possível evento cardiovascular. As informações sintetizadas neste trabalho foram obtidas a partir de buscas em plataformas digitais como PubMed, SciELO, LILACS e Google Acadêmico. A seleção de artigos ocorreu com o auxílio de palavras-chave específicas e etapas de inclusão ou exclusão dos textos pesquisados. Os artigos selecionados foram publicados preferencialmente a partir do ano de 2000 e utilizados para escrita desta revisão narrativa. Este trabalho reúne estudos mais recentes dos principais aspectos em torno desse tema, visando fomentar novas pesquisas para o desenvolvimento de novos candidatos a fármacos.

Palavras-chave: *Diabetes Mellitus*, sulfonilureias, metiglinidas, canal K_{ATP} , relação estrutura-atividade.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus is a metabolic disorder characterized by persistent hyperglycemia, due to a deficiency in insulin production, of its action or both mechanisms. The epidemiological scenario shows that type 2 *Diabetes Mellitus* predominates in approximately 90% of cases, being mostly accompanied by other pathologies such as hypertension and dyslipidemia, a condition known as metabolic syndrome. Among the different drug classes used in the pharmacotherapy of type 2 *Diabetes Mellitus*, secretagogues (sulfonylureas and metiglinides) stand out as those capable of stimulating insulin secretion, being frequently prescribed. K_{ATP} channels are the pharmacological target of these drugs and can be found mainly in β cells of the endocrine pancreas and in cardiac and vascular tissues. Physiologically, the channel is controlled by the ratio between the concentration of ATP/MgATP and of ADP/MgADP inside the cell. Inhibition of the channel causes membrane depolarization and calcium influx, ending the secretion of insulin vesicles. Sulfonylureas and metiglinides inhibit this channel and stimulate insulin secretion. Structure-activity relationship indicates the importance of certain groups to ensure greater drug selectivity by the channels found in pancreas. The development of metiglinides from sulfonylureas brought to the market drugs with faster action and with less risk of generating a possible cardiovascular event. The information summarized in this work was obtained from searches on digital platforms such as PubMed, SciELO, LILACS and Google Scholar. The selection of articles was guided by specific keywords and steps of inclusion or exclusion of the researched texts. The selected articles were preferably published from 2000 and they were used for writing this narrative review. This work brings together more recent studies of the main aspects around this topic, aiming to foster new research for the development of new drug candidates.

Key words: *Diabetes Mellitus*, sulfonylureas, metiglinides, K_{ATP} channel, structure-activity relationship.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABC	Cassete de ligação de ATP
ACR	Aldo-ceto redutase
ADH	Álcool desidrogenase
ADP	Adenosina difosfato
AGL	Ácidos graxos lívres
ALDH	Aldeído desidrogenase
Arg	Arginina
Asn	Asparagina
ATP	Adenosina trifosfato
cAMP	Adenosina monofosfato cíclico
Canal K_{ATP}	Canal de potássio controlado por ATP
cNBD	Domínio de ligação de nucleotídeos cíclicos
Cys	Cisteína
DDP	Dipeptidil peptidase
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DM2	<i>Diabetes Mellitus</i> tipo 2
Epac	Proteína de troca diretamente ativada cAMP
FDA	Food and Drug Administration
GIP	Peptídeo inibidor gástrico
GLP	Peptídeo semelhante ao glucagon
Glu	Ácido glutâmico
GLUT	Transportador de glicose
Gly/G	Glicina

HbA1c	Hemoglobina glicada
His	Histidina
IDF	International Diabetes Federation
IL	Interleucina
Ile	Isoleucina
IPZ	Insulina-protamina-zinco
Kcal	Quilocaloria
Kir	Unidade formadora de poros
Leu	Leucina
Met	Metionina
NBD	Domínio de ligação a nucleotídeos citosólicos
NBS	Sítio de ligação de nucleotídeos de adenina intracelular
NF	Fator de transcrição nuclear
NPA	Protamina neutra asparte
NPH	Protamina neutra Hagedorn
NPL	Protamina neutra lispro
OMS	Organização Mundial da Saúde
Phe	Fenilalanina
PPAI	Polipeptídeo amiloide das ilhotas
PPAR	Receptor ativado por proliferadores de peroxissomos
ROS	Espécies reativas de oxigênio
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
Ser	Serina
SGLT	Proteína de transporte sódio-glicose

SUR	Receptor de sulfonilureia
TAG	Triacilgliceróis
TGI	Trato gastrointestinal
Thr/T	Treonina
TMD	Domínios transmembranares
TNF	Fator de necrose tumoral
Trp	Triptofano
Tyr	Tirosina
UDPGA	Ácido uridina-5'-difosfo-a-D-glicurônico
UGT	UDP-glicuronosil-transferase
Val	Valina
VET	Valor energético total

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: (A) Número de mortes por qualquer causa em pacientes com DM2 entre 1998 e 2014. (B) Número de mortes por doença cardiovascular em pacientes com DM2 entre 1998 e 2013.....	23
Figura 2: (A) Ilhota de Langerhans em seu aspecto morfológico normal (Extraído de FOLLI <i>et al</i> , 2018). (B) Morfologia das ilhotas de Langerhans em estado avançado de DM2, com a deposição da massa amiloide (coloração avermelhada) substituindo as células β	27
Figura 3: Ulcerações no pé de pacientes com neuropatia crônica.....	30
Figura 4: Estruturas químicas das sulfonilureias.....	34
Figura 5: Estruturas químicas das metiglinidas.....	35
Figura 6: Estrutura química da metformina, representante das biguanidas..	35
Figura 7: Estrutura química da acarbose, representando dos inibidores da α -glicosidase.....	35
Figura 8: Estrutura química da pioglitazona, representante das glitazonas..	36
Figura 9: Estruturas químicas dos inibidores da SGLT-2.....	36
Figura 10: Estruturas químicas das gliptinas.....	36
Figura 11: procedimento realizado para a seleção de artigos sobre DM.....	43
Figura 12: procedimento realizado para a seleção de artigos sobre o canal K_{ATP}	44
Figura 13: procedimento realizado para a seleção de artigos sobre as sulfonilureias.....	44
Figura 14: procedimento realizado para a seleção de artigos sobre as metiglinidas.....	45
Figura 15: Esquema do mecanismo responsável pela secreção de insulina nas células β pancreáticas. O influxo de glicose nas células β pancreáticas provoca aumento da concentração de ATP, o que inibe o canal K_{ATP} e altera	

o potencial elétrico no interior da célula, gerando despolarização da membrana e abertura dos canais de Ca^{2+} voltagem-dependentes. O cálcio estimula a exocitose dos grânulos de insulina.....47

Figura 16: Vista extracelular do canal K_{ATP} de células β pancreáticas em humanos. Ao centro, de cor violeta, se destaca o canal formado pelas quatro subunidades de Kir6.2. Ligado a cada subunidade Kir6.2, está uma subunidade de SUR1, na cor verde água.....48

Figura 17: (A) Representação esquemática da organização dos canais K_{ATP} na membrana plasmática da célula β pancreática utilizando um modelo tridimensional de uma subunidade de Kir6.2 e SUR1. **(B)** Representação esquemática da organização dos canais K_{ATP} na membrana plasmática da célula β pancreática utilizando um modelo ilustrativo, evidenciando os domínios M1, M2 e citosólicos de Kir6.2 e os domínios TMD0, TMD1, TMD2, NBD1, NBD2 e a alça citosólica L0 de SUR1. **(C)** Representação esquemática dos NBD de SUR1 utilizando um modelo ilustrativo, evidenciando os locais de ligação dos nucleotídeos, os NBS1 e NBS2, em estados livre (esquerda) e em ligação com MgADP ou MgATP (direita).....50

Figura 18: Estrutura química da sulfonamida 2254 RP.....53

Figura 19: Estrutura química da sulfonilureia BZ 55 (carbutamida).....54

Figura 20: Esquema de desenvolvimento dos fármacos da classe das sulfonilureias. O composto 2254 RP foi o composto hit para o desenvolvimento da primeira representante da classe, a carbutamida. A partir da carbutamida, foram desenvolvidos os fármacos de 1ª geração e, mais tarde, os de 2ª geração. O grupo farmacofórico dos fármacos está em destaque na cor vermelha. Os nomes dos fármacos atualmente disponíveis no Brasil estão em destaque em negrito.....55

Figura 21: Principais aminoácidos do sítio ativo de SUR1 no canal K_{ATP} das células β pancreáticas envolvidos na interação com a glibenclamida. Destacado em vermelho Ser1238, que garante uma interação hidrofóbica com o fármaco essencial para a seletividade em SUR1.....56

Figura 22: Esquema ilustrando a ação geral das sulfonilureias sobre o mecanismo fisiológico de secreção insulínica, destacando seus dois principais alvos: o canal K_{ATP} e a proteína de troca diretamente ativada por cAMP isotipo 2A (Epac2A), essenciais para a geração do efeito farmacodinâmico da classe. Gs: proteína Gs; AC: adenilato ciclase.....	58
Figura 23: Representação dos principais pontos de interação entre as sulfonilureias, representadas pela glibenclamida (em vermelho), e o domínio ativo de Epac2A, cNBD-A (em preto).....	59
Figura 24: Rota metabólica da tolbutamida (ADH: álcool desidrogenase. ALDH: aldeído desidrogenase).....	63
Figura 25: Rota metabólica da tolazamida.....	64
Figura 26: Rota metabólica da acetoexamida (ACR: aldo-ceto redutase)....	65
Figura 27: Metabólitos da clorpropramida.....	65
Figura 28: Metabólitos da glibenclamida e glipizida.....	66
Figura 29: Rota metabólica da glimepirida.....	67
Figura 30: Metabólitos da gliclazida.....	68
Figura 31: Estrutura química da glibenclamida e da meglitinida. Em vermelho está destacada a porção não sulfonilureia preservada na meglitinida.....	69
Figura 32: Estrutura química da repaglinida, nateglinida e mitiglinida. Em vermelho se destaca o grupo carboxila, bioisótero do grupo sulfonilureia, que parece ser essencial para atividade.....	70
Figura 33: Principais resíduos de aminoácidos das regiões A e B do sítio ativo de SUR1 no canal K_{ATP} das células β pancreáticas envolvidos na interação com a repaglinida (A) e glibenclamida (B).....	71
Figura 34: Rota metabólica da repaglinida (UDPGA: ácido uridina-5'-difosfo-a-D-glicurônico. UGT: UDP-glicuronosil-transferase).....	74

Figura 35: Rota metabólica da nateglinida.....	75
---	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Resumo da classificação etiológica da DM.....	22
Quadro 2: Composição nutricional do plano alimentar indicado para pessoas com DM.....	32
Quadro 3: Classes farmacológicas de medicamentos hipoglicemiantes atualmente utilizados no Brasil e seus representantes, mecanismos de ação e efeitos gerados.....	32, 33, 34
Quadro 4: Análogos de insulina e insulinas disponíveis no Brasil.....	37
Quadro 5: Esquema terapêutico recomendado pela Sociedade Brasileira de Diabetes.....	39
Quadro 6: Variações de substituintes nas posições R ₁ e R ₂ no grupo farmacofórico das sulfonilureias.....	61

LISTA DE SÍMBOLOS

α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
κ	Capa
ω	Ômega

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Perfil farmacocinético das sulfonilureias de primeira geração.....62

Tabela 2: Perfil farmacocinético das sulfonilureias de segunda geração.....62

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	20
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	22
2.1	DIABETES MELLITUS: CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA E EPIDEMIOLOGIA.....	22
2.2	FISIOPATOLOGIA, SINTOMAS E COMPLICAÇÕES DA DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	24
2.3	TRATAMENTO DA <i>DIABETES MELLITUS</i> TIPO 2.....	30
2.3.1	Tratamento não medicamentoso.....	31
2.3.2	Tratamento medicamentoso.....	32
2.3.3	Insulinoterapia.....	37
2.3.4	Esquema terapêutico.....	38
2.4	OS SECRETAGOGOS.....	39
3	OBJETIVOS.....	41
3.1	OBJETIVO GERAL.....	41
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	41
4	METODOLOGIA.....	42
4.1	ESTRATÉGIAS DE PESQUISA.....	42
4.2	SELEÇÃO INICIAL E FINAL DO MATERIAL UTILIZADO.....	42
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	46
5.1	OS CANAIS DE POTÁSSIO CONTROLADOS POR ATP (canais K_{ATP}).....	46
5.2	AS SULFONILUREIAS.....	52
5.2.1	História e desenvolvimento.....	52
5.2.2	Mecanismo de ação e farmacodinâmica.....	56
5.2.3	Relação estrutura-atividade.....	59
5.2.4	Farmacocinética e metabolismo.....	62
5.3	AS METIGLINIDAS.....	68
5.3.1	História e desenvolvimento.....	68
5.3.2	Mecanismo de ação, farmacodinâmica e relação estrutura- atividade.....	70
5.3.3	Farmacocinética e metabolismo.....	72
6	CONCLUSÃO.....	77
	REFERÊNCIAS.....	78

1 INTRODUÇÃO

A *Diabetes Mellitus* tipo 2 (DM2) é definida como um “distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente, decorrente de deficiência na produção de insulina ou na sua ação, ou em ambos os mecanismos” (SBD, 2019). Quanto a deficiência na produção de insulina, fármacos secretagogos, pertencentes às classes químicas das sulfonilureias e metiglinidas, foram desenvolvidos e estão inseridos na terapia medicamentosa da DM2. Há uma estimativa no nível de prevalência de até 151 milhões de pessoas acometidas com DM2 em todo o mundo no ano de 2000. Em 2017, o Brasil estava entre os cinco países com mais diabéticos no mundo, havendo uma perspectiva de que essa posição se mantenha até 2045 (IDF, 2017 apud SBF, 2019; GLOVACI, FAN & WONG, 2019).

Dentre os fatores de risco envolvidos no desenvolvimento da DM2, a obesidade é um dos mais frequentes e diretamente associados aos mecanismos fisiopatológicos do distúrbio metabólico, pois frequentemente é acompanhada de resistência insulínica e intolerância a glicose (ENGIN, 2017). Quando ocorre resistência insulínica, as células β pancreáticas aumentam a produção e secreção do hormônio de forma compensatória, mas não é uma adaptação permanente, pois esses indivíduos tendem a possuir um microambiente inflamatório nas ilhotas de Langerhans do pâncreas (KUMAR, ABBAS & ASTER, 2013, DONATH, 2013). A associação entre o microambiente inflamatório e a formação de fibrilas amiloides, geradas por um polipeptídeo que também é produzido em excesso pelas células β nessa condição, causa estresse celular e apoptose, fazendo com que o pâncreas endócrino diminua gradativamente a capacidade de produzir e secretar insulina (FOLLI *et al*, 2018; WESTERMARK, 2011).

Quando um paciente chega nesse estado, os secretagogos normalmente são introduzidos na farmacoterapia. As sulfonilureias e metiglinidas se ligam à porção SUR1 do canal K_{ATP} presente na membrana das células β do pâncreas e inibem a abertura do canal. Esse mecanismo mantém a despolarização da membrana e influxo de cálcio por mais tempo, tendo como efeito final a liberação das vesículas de insulina (LV *et al.*, 2020). Esses compostos são fundamentais,

uma vez que permitem a elevação dos níveis plasmáticos de insulina de uma forma não invasiva, sem a necessidade da aplicação do hormônio por via subcutânea (SIMÓ & HERNÁNDEZ, 2002).

Os canais K_{ATP} inibidos pelos secretagogos também podem ser encontrados em outros locais do corpo humano, como nos tecidos cardíaco e vascular, mas com isotipos diferentes. Essa ação extra pancreática é particularmente delicada para pacientes com DM2, pois o distúrbio metabólico frequentemente está associado a outros como hipertensão arterial e dislipidemias, o que eleva o risco de um possível evento cardiovascular. Portanto, explorar as diferenças estruturais entre os sítios ativos de diferentes isotipos, bem como aspectos de relação estrutura-atividade dos compostos pode auxiliar no desenvolvimento de novos fármacos mais seletivos e seguros (VILAR, 2013; PROKS, DE WET & ASHCROFT, 2014).

Nesse contexto, o desenvolvimento das metiglinidas pode ser considerado um avanço promissor. As metiglinidas foram desenvolvidas a partir de técnicas de modificação estrutural utilizando a glibenclamida, uma sulfonilureia, como protótipo. A nova classe, assim como as sulfonilureias, também possui representantes com maior seletividade para o canal K_{ATP} pancreático, o que diminui o risco um evento cardiovascular, mas também possui um padrão cinético em sua farmacodinâmica mais rápido do que as sulfonilureias, o que diminui os riscos de hipoglicemia e mimetiza mais fielmente o efeito de secreção insulínica no período pós-prandial (SCHEEN, 2007; CULY & JARVIS, 2001; DING *et al.*, 2019).

Contudo, os fármacos disponíveis para as duas classes ainda podem – e devem – ser mais estudados para que ocorra o desenvolvimento de novos compostos com ação mais potente e segura, pois as sulfonilureias, enquanto uma classe mais antiga, é rica em compostos que podem ser utilizados para estudos mais aprofundados e as metiglinidas, uma classe mais recente, possui apenas três representantes, sendo que apenas dois são aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) (DORNHORST, 2001). Nesse contexto, este trabalho reúne estudos dos principais aspectos em torno desse tema, visando fomentar novas pesquisas para o desenvolvimento de novos candidatos a fármacos.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 DIABETES MELLITUS: CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA E EPIDEMIOLOGIA

A *Diabetes Mellitus* (DM), definida como “um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente, decorrente de deficiência na produção de insulina ou na sua ação, ou em ambos os mecanismos” pode ser desenvolvida através de diversos fatores, que definem a classificação da doença (**Quadro 1**) (SBD, 2019).

Quadro 1: Resumo da classificação etiológica da DM (Adaptado de SBD, 2019).

Tipo de DM	Etiologia
1	Destruição autoimune (ou por outra causa idiopática) das células β pancreáticas
2	Deficiência na secreção e resistência à insulina de forma progressiva
3	Insuficiência da secreção de insulina pelas células β pancreáticas durante o período de gestação
4	Diabetes neonatal, mutações monogênicas ou secundária ao uso de medicamentos, infecções, endocrinopatias ou doenças do pâncreas exócrino

Quando ocorre deficiência na secreção de insulina de forma progressiva associada a resistência dos tecidos musculares, hepático e adiposo em sofrer a sua ação, a DM é classificada como sendo DM2, sendo esses efeitos gerados por predisposição genética e/ou estilo de vida. Essa classificação é a mais prevalente no mundo, podendo corresponder em até 90% de todos os casos (ZHENG, LEY & HU, 2017).

Atualmente, a DM2 se tornou um grande desafio para saúde pública em todo o mundo. Com o frequente aumento da população obesa, a doença tende a ter maior incidência com o passar dos anos, sendo que, além de todos os sintomas básicos e complicações microvasculares, suas complicações macrovasculares são um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como aterosclerose, que frequentemente são responsáveis pela maioria dos casos de óbito em pacientes diabéticos (GLOVACI, FAN & WONG, 2019).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a International Diabetes Federation (IDF), baseados nos dados mais recentes para cada estimativa, o número total de casos de DM cresce rapidamente com o passar dos anos:

Em 1964, se estimou que 30 milhões de pessoas tinham DM. Menos de 40 anos depois, a OMS estimou que haviam 171 milhões de pessoas vivendo com a doença. A IDF estimou que o nível global de prevalência em 2000 é de 151 milhões de pessoas, 194 milhões em 2003, 246 milhões em 2006, 285 milhões em 2009, 366 milhões em 2011 e 382 milhões em 2013 (OGURTSOVA *et al.*, 2017).

Por outro lado, em todo o mundo, a mortalidade relacionada à DM diminuiu com o passar dos anos, ainda que as complicações macrovasculares continuem sendo a principal causa de morte entre pacientes acometidos. De 1998 a 2014, a mortalidade por qualquer causa em pacientes diabéticos diminuiu em 69,6 por 10.000 habitantes (**Figura 1A**). Para as mortes por complicações macrovasculares, a doença cardiovascular (uma das complicações), a diminuição foi de 110,0 por 10.000 habitantes (**Figura 1B**) (RAWSHANI *et al.*, 2017).

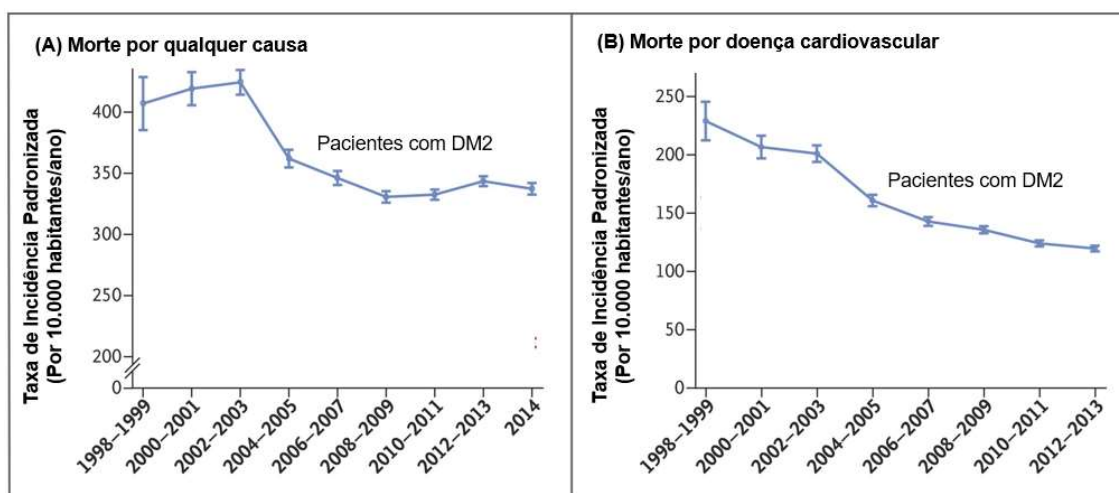


Figura 1: (A) Número de mortes por qualquer causa em pacientes com DM2 entre 1998 e 2014. (B) Número de mortes por doença cardiovascular em pacientes com DM2 entre 1998 e 2013 (Adaptado de RAWSHANI *et al.*, 2017).

De acordo com um estudo realizado pela IDF, em 2017 o Brasil era o quarto país com mais diabéticos no mundo, com um total de 12,5 milhões de casos (11,4-13,5 milhões), atrás apenas da China, Índia e dos Estados Unidos da América, havendo perspectiva de que até 2045 continue como sendo o quinto país com maior prevalência, totalizando 20,3 milhões de casos (18,6-22,1 milhões). Em 2013, se estima que 6,2% da população brasileira com 18 anos ou mais possuíam diabetes diagnosticado (IDF, 2017 apud SBD, 2019).

O índice de mortalidade por DM no Brasil, assim como no restante do mundo, é maior conforme avanço na idade. O número de mortes por 100 mil habitantes/ano na faixa etária de 0 a 29 anos é de 1,1; enquanto na faixa etária de 60 anos ou mais, o número sobe para 90,1 mortes. Considerando indivíduos de todas as idades, a mortalidade no Brasil é de 30,7 mortes por 100 mil habitantes/ano (SBD, 2019).

Enquanto a incidência da doença parece aumentar em todas as partes do mundo, sua mortalidade tende a diminuir, sendo um reflexo dos avanços da saúde pública, acesso à informação e evolução no conhecimento da doença e suas terapias, mas também demonstra a recusa da população em recorrer a hábitos mais saudáveis. Isso torna o perfil dos doentes cada vez mais heterogêneo e demonstra a importância de haver novas opções de tratamento (RAWSHANI *et al.*, 2017).

2.2 FISIOPATOLOGIA, SINTOMAS E COMPLICAÇÕES DA *DIABETES MELLITUS* TIPO 2

O desenvolvimento dos mecanismos fisiopatológicos que culminam na DM2 ocorre mediante a presença de fatores de risco como a obesidade e a predisposição genética, que devem interferir no metabolismo normal da glicose. A predisposição genética está relacionada a diversos genes variantes responsáveis por regular a secreção ou a sensibilidade a insulina, gerando polimorfismos associados ao DM2. Além disso, a epigenética também parece ser influente nos mecanismos patogênicos, uma vez que existem marcadores epigenéticos que podem alterar a expressão gênica sob influência de diversos fatores ambientais (ALAM *et al.*, 2019; PENG *et al.*, 2013). A obesidade, entretanto, está diretamente associada aos mecanismos causadores da doença,

sendo uma condição física frequentemente acompanhada de resistência insulínica, hipertensão, dislipidemias e intolerância a glicose, estado conhecido como síndrome metabólica. Nesses indivíduos, a resistência à insulina é o primeiro mecanismo patogênico a se manifestar (ENGIN, 2017).

A resistência insulínica é definida como uma variedade de defeitos funcionais na ação da insulina, que interferem em seu receptor dependente de fosforilação e nos demais componentes que colaboram com a transdução de sinal (KUMAR, ABBAS & ASTER, 2013). Em indivíduos obesos, a excessiva concentração de ácidos graxos livres (AGL) circulantes e os frequentes processos inflamatórios interferem na sinalização mediada pelo hormônio. Os AGL em excesso são depositados nos músculos e no tecido adiposo, onde precisam ser armazenados sob a forma de triacilgliceróis (TAG) ou oxidados na mitocôndria. Porém, o excesso de TAG e produtos secundários da oxidação lipídica são potenciais inibidores de proteínas fundamentais na sinalização insulínica (RACHEK, 2014).

Nos adipócitos, o armazenamento exacerbado de lipídeos atinge o limite celular e gera num quadro de hipóxia, o que estimula a infiltração de macrófagos e o início do processo inflamatório. A inflamação permite a liberação de fator de necrose tumoral α (TNF α), principal citocina responsável por inibir o receptor γ ativado por proliferadores de peroxissomos (PPAR γ), que em condições normais estimularia não somente a diferenciação de novos adipócitos (o que diminuiria a sobrecarga no tecido), como também a secreção de citocinas (adipocinas) que aumentariam a sensibilidade a insulina, como a adiponectina (SOBCZAK, BLINDAUER & STEWART, 2019).

Concomitantemente, a concentração de AGL também aumenta no interior de macrófagos e de células β , no pâncreas, mas a sobrecarga na oxidação lipídica faz com que sejam sintetizados lipídeos tóxicos, que interferem no metabolismo normal das organelas e causam disfunção mitocondrial e estresse do retículo endoplasmático liso, culminando na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). Os ROS em excesso ativam o inflamassomo, estimulando a produção da citocina pró-inflamatória interleucina (IL) 1 β , que se liga ao seu receptor de membrana e ativa o fator de transcrição nuclear κ B (NF- κ B). Isso estimula a secreção de uma diversidade de citocinas e quimiocinas, como IL-1 β , TNF α e IL-6, que se distribuem nos tecidos periféricos e atuam nos pontos de

sinalização da insulina, o que, a longo prazo, estabelece o quadro de resistência à insulina (BODEN, 2011; DONATH, 2013; RACHEK, 2014).

Nesse estágio, as células β pancreáticas tentam compensar a deficiência na ação da insulina decorrente da resistência dos tecidos periféricos aumentando a produção e secreção do hormônio, gerando um estado hiperinsulinêmico que, em alguns pacientes, é capaz de manter a normoglicemia por anos, mesmo após o desenvolvimento do quadro patológico (KUMAR, ABBAS & ASTER, 2013). Contudo, a adaptação das células β a esse cenário não é permanente, uma vez que essas células continuam secretando citocinas inflamatórias e quimiocinas que estimulam o recrutamento de macrófagos até ilhotas de Langerhans, onde potencializam o microambiente inflamatório (DONATH, 2013).

As complicações nas ilhotas de Langerhans pioram, uma vez que o polipeptídeo amiloide das ilhotas (PPAI) também é produzido em excesso e também armazenado nas vesículas de insulina dentro das células β . Os PPAI podem se agregar em fibrilas amiloides e romper a membrana da vesícula, formando pequenas massas que, em associação ao microambiente inflamatório, são responsáveis por gerar diversos sinais de estresse celular, como degranulação, vacuolização e núcleos com cromatina condensada, características cruciais de células apoptóticas. Após a apoptose, a massa amiloide apresenta resistência a degradação e persiste no ambiente extracelular, resultando no crescimento excessivo da massa amiloide (**Figura 2**). Esse é um aspecto morfológico presente na maioria dos pacientes diagnosticados com DM2 em estágio mais avançado (FOLLI *et al*, 2018; WESTERMARK, 2011).

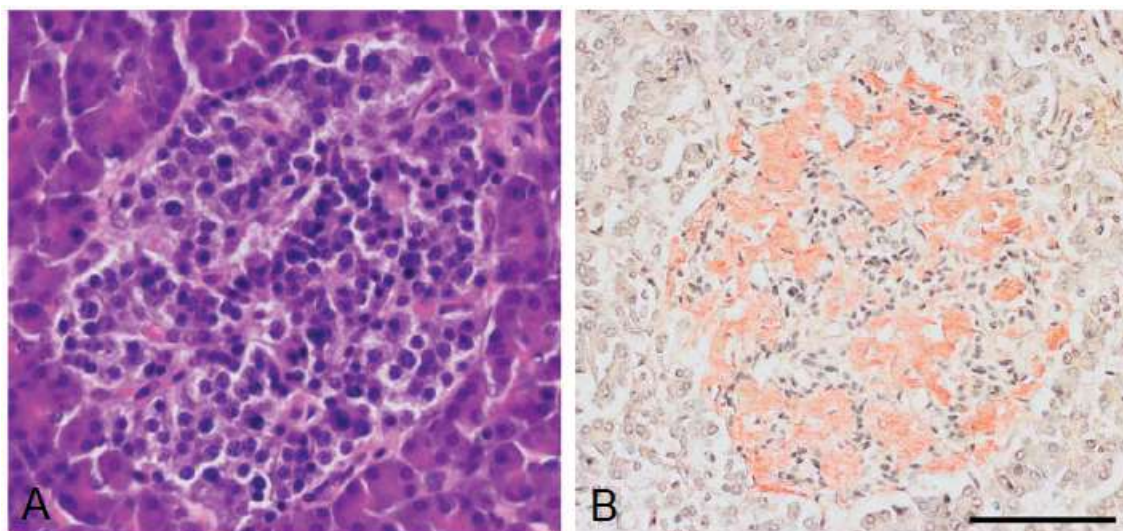


Figura 2: (A) Ilhota de Langerhans em seu aspecto morfológico normal (Extraído de FOLLI *et al.*, 2018). (B) Morfologia das ilhotas de Langerhans em estado avançado de DM2, com a deposição da massa amiloide (coloração avermelhada) substituindo as células β (Extraído de WESTERMARK, 2011).

Normalmente, os sintomas aparecem conforme os agentes patogênicos interferem no metabolismo normal de carboidratos, que no DM2 corresponde inicialmente ao quadro de resistência insulínica. A consequência inicial ao fato de tecidos dependentes de insulina não conseguirem absorver glicose é a diminuição dos efeitos anabólicos da insulina e a predominância dos efeitos catabólicos do glucagon, que além de ainda manter sua ação nos tecidos, também tem sua produção e secreção aumentada, conforme confirmam achados histopatológicos em pâncreas de pacientes diabéticos, onde ocorre um aumento no número de células α (WESTERMARK, 2011). Assim, os estoques de glicogênio começam a ser consumidos por glicogenólise, o número de ácidos graxos livres aumenta devido a lipólise no tecido adiposo e as proteínas musculares são catabolizadas, obrigando os tecidos a recorrerem à gliconeogênese e cetogênese como fonte energética. Esses efeitos desencadeiam frequentes sinais de fome mediados pelo hipotálamo por mecanismos ainda não bem compreendidos, mas que caracterizam um dos três principais sintomas da DM2, a polifagia, o que agrava ainda mais o estado hiperglicêmico (LI *et al.*, 2019).

Em condições normais, aproximadamente 160g de glicose são filtradas pelos glomérulos renais e reabsorvidas nos túbulos proximais do néfron pelos

transportadores do tipo SGLT-2 (proteína de transporte sódio-glicose 2) todos os dias, sendo que essa capacidade pode se exceder em até 450g de glicose diárias. Contudo, na condição de hiperglicemia crônica, a quantidade de glicose filtrada é superior ao valor excedente de reabsorção dos SGLT-2, criando um ambiente hiperosmolar no néfron que recruta moléculas de água excessivas, que também são eliminadas. Dessa forma, se estabelece o segundo principal sintoma: a poliúria (VALLON & THOMSON, 2016). Contudo, a perda excessiva de água rapidamente leva o diabético ao estado de desidratação, o que altera a osmolaridade sanguínea. A mudança logo é captada pelos osmorreceptores, que desencadeiam frequentemente sinais de sede, chegando ao terceiro principal sintoma: a polidipsia (MUSCOGIURI *et al.*, 2018).

O quadro clínico pode ser agravado, uma vez que nem todos os pacientes aumentam a ingesta de água em estado de desidratação. Quando os efeitos catabólicos do glucagon aumentam a taxa de lipólise no tecido adiposo, os ácidos graxos livres liberados se direcionam ao fígado, onde são oxidados em corpos cetônicos, contudo, devido à descompensação metabólica, a concentração de corpos cetônicos tende a ser maior do que a utilizada como fonte energética por tecidos como o cérebro, aumentando os índices de corpos cetônicos no sangue (cetonemia) e sua excreção pela urina (cetonúria). Essa situação pode ser percebida até externamente com odores exalados, como o hálito cetônico, que se assemelha ao de frutas podres. Contudo, quando o paciente não responde aos estímulos de sede, as cetonas se concentram no sangue e tendem a diminuir o seu pH, resultando em um quadro de cetoacidose metabólica com intensa desidratação, que é grave, pode levar ao coma e representa risco de vida (FAYFMAN, PASQUEL & UMPIERREZ, 2017; FRENCH, DONIHI & KORYTKOWSKI, 2019).

Uma parte das complicações a longo prazo da hiperglicemia crônica são geradas em células endoteliais da macrocirculação, aumentando o risco de trombose ou arteriosclerose, e da microcirculação, em algumas células dos rins, sistema nervoso e sistema visual, em resposta ao excesso de glicose, visto que são células que não dependem da ação da insulina para sua absorção e por isso a possuem em um nível anormalmente elevado em seus citoplasmas (KHALIL, 2017).

Os mecanismos patogênicos das complicações são variados e surgem devido ao aumento do metabolismo intracelular. Consequentemente, ocorre o aumento na concentração de intermediários da via glicolítica, como a diidroxiacetona-fosfato, que pode participar de reações paralelas e gerar outros compostos, como diacilgliceróis. Os compostos formados são capazes de modular positivamente a atividade de proteínas cinases, como a proteína cinase C, que frequentemente é associada à disfunção endotelial, interferência na permeabilidade vascular, apoptose, espessamento da membrana basal, angiogênese, entre outros processos. Também são gerados metabólitos tóxicos, como os radicais livres e os produtos finais da glicação avançada (reações entre carboidratos e proteínas), que são capazes de modificar diversas estruturas biológicas. Por fim, ocorre disfunção ou até morte das células endoteliais ou dos tecidos acometidos, podendo causar o surgimento das três principais complicações microvasculares: neuropatia, retinopatia e nefropatia (BARRETT *et al.*, 2017; BARBOSA, OLIVEIRA & SEARA, 2008).

Na neuropatia, os nervos periféricos sofrem hipóxia devido às lesões microvasculares e disfunção nas sinapses nervosas devido ao acometimento da bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$. As evidências da neuropatia envolvem a redução ou perda da sensibilidade superficial, e os indivíduos acometidos frequentemente sofrem de dor neuropática. Porém, a dor tende a diminuir conforme se evolui a perda da sensibilidade. Como consequência, os pacientes acometidos ficam mais propensos a lesões, uma vez que perdem a sensibilidade local. Contudo, essas lesões frequentemente evoluem a ulceração e infecção, como o pé diabético (**Figura 3**) que pode ser grave o suficiente para levar a amputação de todo o membro (KHALIL, 2017; SINGH, KISHORE & KAUR, 2014; VOLMER-THOLE & LOBMANN, 2016).



Figura 3: Ulcerações no pé de pacientes com neuropatia crônica (Extraído de BANDYK, 2019).

Na retinopatia, o acometimento da microcirculação e das células da retina pode gerar microaneurismas, hemorragias, manchas de algodão e anomalias microvasculares no interior da retina, como exsudatos, que são as principais causas responsáveis pela perda de visão em indivíduos diabéticos (LECHNER, O'LEARY & STITT, 2017). Na nefropatia, os danos ocorrem nas células mesangiais, que são células contráteis que se encontram entre os capilares glomerulares e regulam o fluxo sanguíneo. Esses danos estão frequentemente associados à hiperglicemia crônica e hipertensão, causando interferência na capacidade de filtração dos rins e gerando proteinúria. Com isso, ocorre perda progressiva da função renal (BHATTACHARJEE *et al.*, 2016; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013).

2.3 TRATAMENTO DA *DIABETES MELLITUS* TIPO 2

Os tratamentos atuais utilizados para o manejo da DM2 se baseiam em métodos não medicamentosos e medicamentosos, sendo que ambos são indicados concomitantemente na maioria das vezes. O tratamento não medicamentoso é indicado para prevenção e manejo da doença em seu estado inicial, enquanto as intervenções farmacológicas são feitas em quadros mais bem estabelecidos e/ou avançados (WEI *et al.*, 2018).

2.3.1 Tratamento não medicamentoso

As mudanças na alimentação consistem no tratamento não medicamentoso mais comum e necessário por possuir efeito direto sobre o controle glicêmico. Apesar disso, os pacientes também podem ser submetidos a outros métodos terapêuticos, como a acupuntura, cinesioterapia, psicoterapia, além de atividades físicas regulares (WEI *et al.*, 2018).

O acompanhamento nutricional especializado possui como foco o controle glicêmico, havendo evidências científicas que comprovam a sua eficácia na diminuição da HbA1c de 3 a 6 meses após o início. Existem diversas dietas populares que promovem esse efeito. A dieta pobre em carboidratos ou cetogênica é uma delas, sendo controversa entre os membros da comunidade científica, uma vez que possui grande restrição de carboidratos e vai contra as recomendações da OMS, que não indica que indivíduos adultos tenham uma ingestão diária inferior à 130g (CHESTER *et al.*, 2019; SBD, 2019). Também existe a dieta vegana, restrita a quaisquer produtos de origem animal, sendo mais drástica e possuindo uma adesão muito baixa, apesar das pessoas que seguem essa dieta como filosofia de vida possuírem controle glicêmico e saúde cardiovascular frequentemente satisfatórios (CHESTER *et al.*, 2019).

É evidente que os pacientes com DM2 possuem um perfil heterogêneo e não é totalmente correto afirmar que todas as dietas populares funcionem em todos os pacientes, tendo em vista que a quantidade diária de carboidratos necessários para um bom funcionamento metabólico é diferente. A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) recomenda, de forma geral, que um indivíduo diabético faça a ingestão de apenas 45 a 60% da quantidade de carboidratos recomendadas a um indivíduo saudável diariamente (**Quadro 2**) (SBD, 2019). Contornando essa situação, o acompanhamento realizado por profissionais de saúde capacitados trata o paciente de forma individualizada, como o acompanhamento nutricional e médico, que realiza um plano dietético levando em consideração todas as suas necessidades, limitações, preferências, estado psicológico e estado socioeconômico (KALRA, KALRA & SAHAY, 2019).

Quadro 2: Composição nutricional do plano alimentar indicado para pessoas com DM (Extraído de SBD, 2019).

Macronutrientes	Ingestão recomendada diária
Carboidratos	45 a 60%
Sacarose	Máximo 5 a 10% do VET*
Frutose	Não se recomenda adição aos alimentos
Fibra alimentar	Mínimo 14g/1000kcal, 20g/1000kcal
Gordura total	20 a 35% do VET; dar preferência para ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados; limitar saturados em até 10% e isenta de trans
Proteína	15 a 20% do VET
Micronutrientes	Ingestão recomendada diária
Vitaminas e minerais	Seguem as recomendações da população sem diabetes

* VET: valor energético total (considerar as necessidades individuais, utilizando parâmetros semelhantes aos da população sem diabetes, em todas as faixas etárias).

2.3.2 Tratamento medicamentoso

Atualmente, são utilizadas oito classes de hipoglicemiantes para o tratamento farmacológico da DM2 no Brasil: as sulfonilureias (**Figura 4**), metiglinidas (**Figura 5**), biguanidas (**Figura 6**), os inibidores da α -glicosidase (**Figura 7**), as glitazonas (**Figura 8**), os inibidores do SGLT-2 (**Figura 9**), gliptinas (**Figura 10**), e os incretinomiméticos. Seus representantes, mecanismos e o efeito gerado estão descritos no **Quadro 3**.

Quadro 3: Classes farmacológicas de medicamentos hipoglicemiantes atualmente legalizados para uso no Brasil e seus representantes, mecanismos de ação e efeitos gerados.

CLASSE FARMACOLÓGICA	REPRESENTANTES DA CLASSE	MECANISMO DE AÇÃO	EFEITO GERADO
Sulfonilureias	Clorpropamida, Glipizida, Glibenclamida, gliclazida e glimepirida	Se ligam à porção SUR1 do canal K_{ATP} presente na membrana das células β pancreáticas, impedindo que este se abra ⁽¹⁾	Mantimento da despolarização da membrana das células β pancreáticas, que causa o influxo de íons cálcio e estimula a liberação de insulina ⁽¹⁾

Metiglinidas	Repaglinida e nateglinida	Se ligam a porção SUR1 do canal K_{ATP} presente na membrana das células β pancreáticas, impedindo que este se abra (2,3,4)	Mantimento da despolarização da membrana das células β pancreáticas, que causa o influxo de íons cálcio e estimula a liberação de insulina, de forma mais branda que nas sulfonilureias (2,3,4)
Biguanidas	Metformina	Ação ainda não tão bem compreendido, mas estudos revelam que seu principal mecanismo hipoglicêmico é a inibição da gliconeogênese (5)	Diminuição na produção de glicose endógena (5)
Inibidores da α -glicosidase	Acarbose	Inibe a α -glicosidase e a α -amilase (6)	Impede que resíduos maiores de açúcar sejam convertidos em moléculas de glicose no intestino, diminuindo sua absorção (6). Pode retardar ou reverter o avanço da doença em pré-diabéticos (7)
Glitazonas	Pioglitazona	Ativação dos PPARs (8)	Estimulam a secreção de outras moléculas de ação sensibilizantes de insulina nos hepatócitos, miócitos e adipócitos, como as adipocinas (8)
Inibidores da SGLT-2	Dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina	Inibem os transportadores do tipo SGLT-2, do túbulo proximal do néfron (4,9)	Impedem a reabsorção de glicose pelos rins, sendo que essa passa a ser excretada em maior quantidade pela urina (glicosúria) (4,9)
Gliptinas	Sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina e alogliptina	Inibem a atividade da dipeptidil peptidase-4 (DDP-4), responsáveis por inibir o	Aumento no nível de GLP-1 no plasma, com consequente aumento de

		peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) (10)	insulina e diminuição dos níveis de glucagon. Também aumentam o número de células β nas ilhotas do pâncreas (10)
Incretinomiméticos	Exenatida, liraglutida, lixisenatida, dulaglutida e semaglutida	Reproduzem o efeito fisiológico do GLP-1 (4)	Aumento no nível de GLP-1 no plasma, com consequente aumento de insulina e diminuição dos níveis de glucagon. Também aumentam o número de células β nas ilhotas do pâncreas (4)

(1) LV *et al.*, 2020; (2) HANSEN, 2002; (3) MEHANNA, 2013; (4) SBD, 2019; (5) RENA, HARDIE & PEARSON, 2017; (6) OBOH *et al.*, 2016; (7) MOELANDS *et al.*, 2018; (8) GOMES, 2006; (9) VALLON & THOMSON, 2016; (10) SCHEEN, 2015.

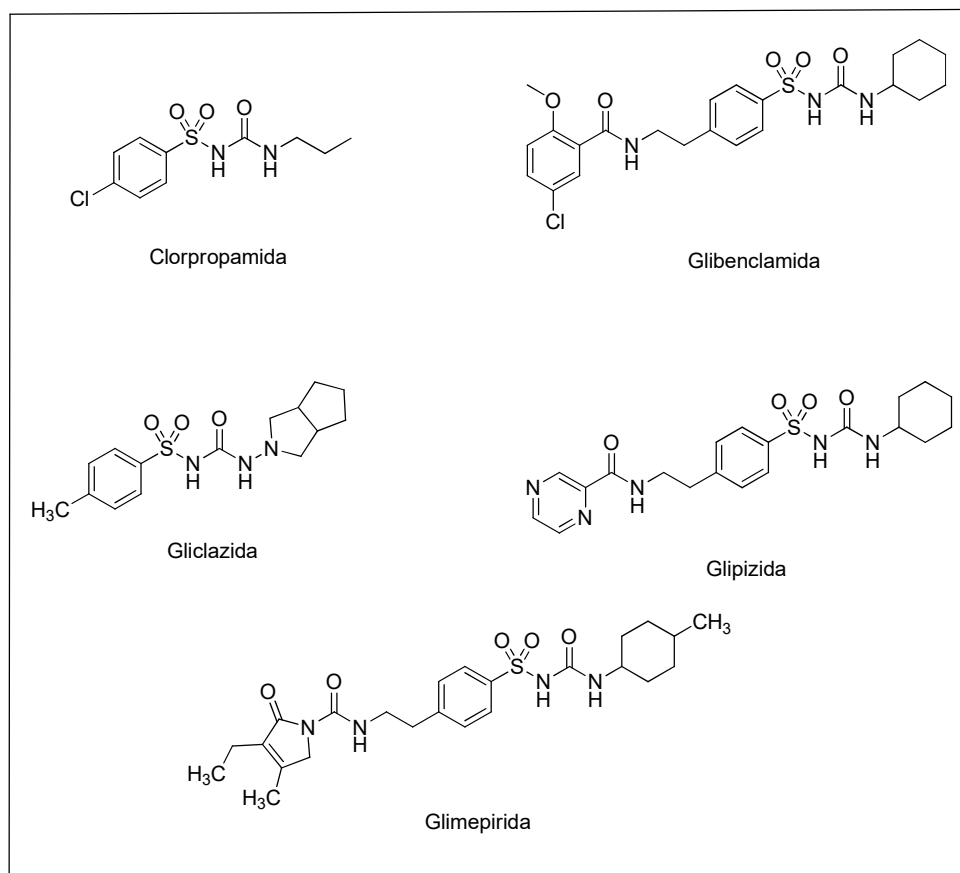


Figura 4: Estruturas químicas das sulfonilureias.

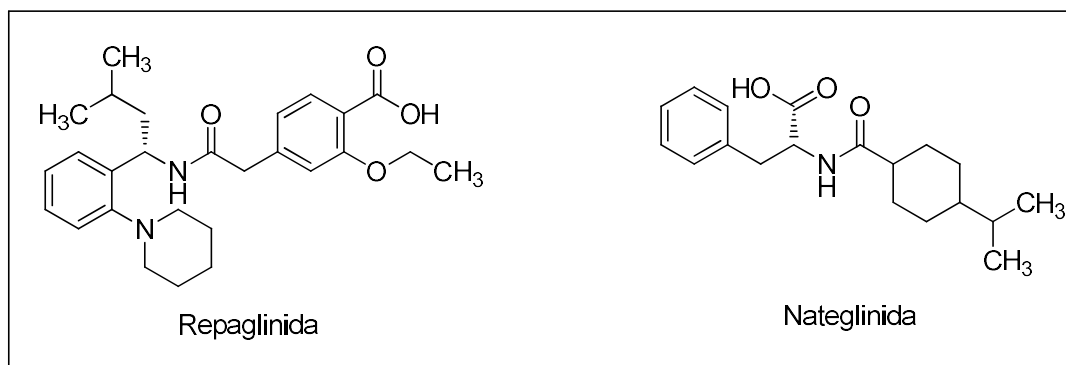


Figura 5: Estruturas químicas das metiglinidas.

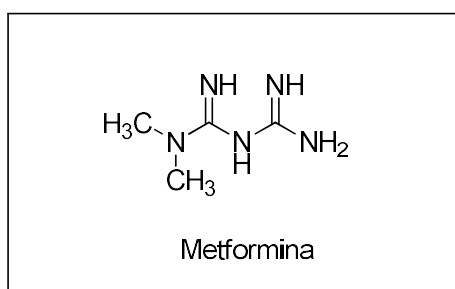


Figura 6: Estrutura química da metformina, representante das biguanidas.

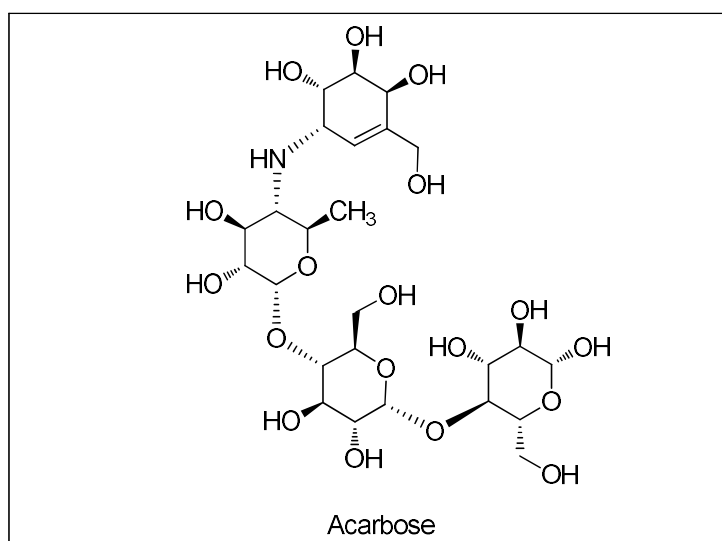


Figura 7: Estrutura química da acarbose, representando dos inibidores da α -glicosidase.

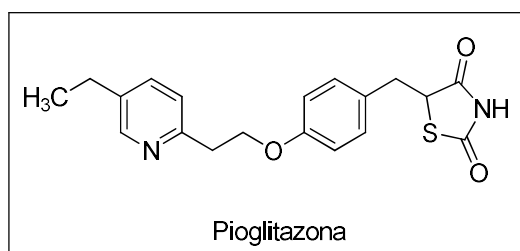


Figura 8: Estrutura química da pioglitazona, representante das glitazonas.

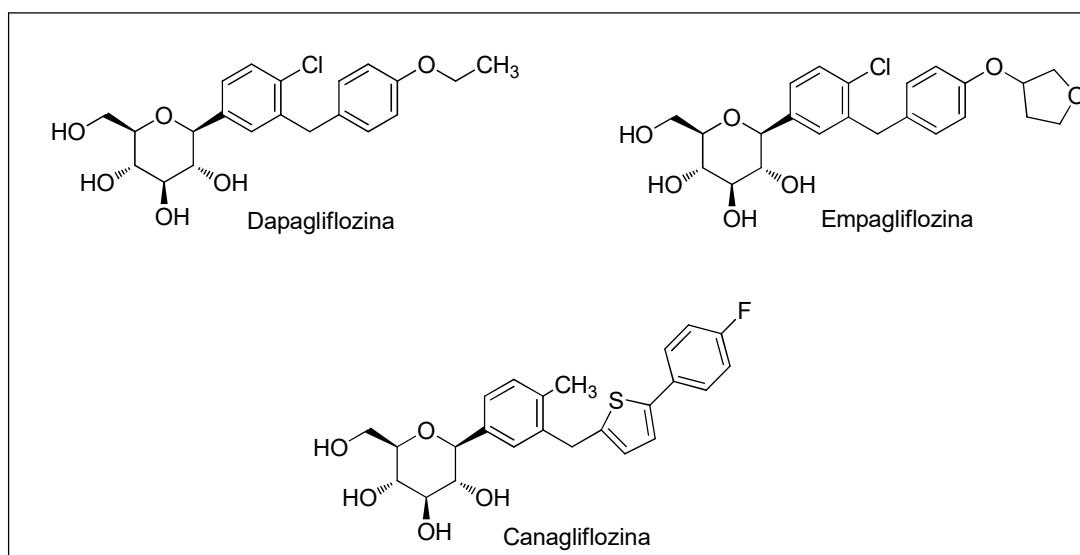


Figura 9: Estruturas químicas dos inibidores da SGLT-2.

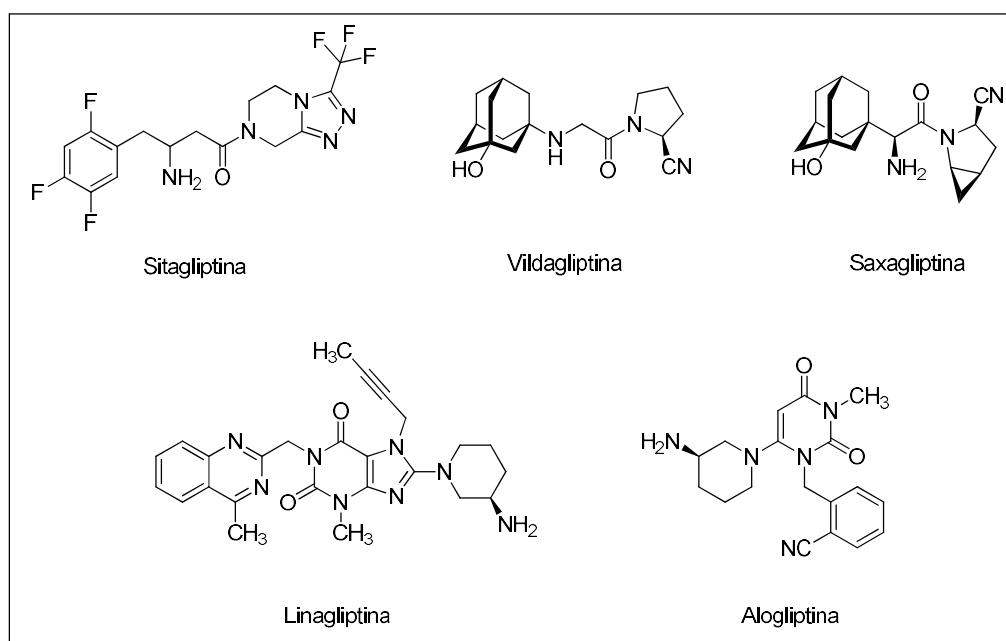


Figura 10: Estruturas químicas das gliptinas.

2.3.3 Insulinoterapia

A insulina também pode fazer parte do tratamento da DM2, a depender do estado de descompensação metabólica do paciente. À medida que o número de células β nas ilhotas do pâncreas vão diminuindo, a introdução da insulina no tratamento se torna mais conveniente. O objetivo da insulinização é reproduzir os níveis fisiológicos do hormônio: os momentos de picos observados no período pós-prandial e a insulina basal, que se mantém mais constante durante os dias. Para isso, diversas insulinas e análogos de insulina estão disponíveis para o tratamento no Brasil (**Quadro 4**) (SHARMA *et al.*, 2019).

Quadro 4: Análogos de insulina e insulinas disponíveis no Brasil (SBD, 2019).

Insulina	Pico	Uso	Ação
Regular	Sim	Prandial	Curta
Lispro	Sim	Prandial	Rápida
Asparte	Sim	Prandial	Rápida
Glulisina	Sim	Prandial	Rápida
NPH	Sim	Basal	Intermediária
NPL	Sim	Disponível somente nas formas bifásicas	Intermediária
NPA	Sim	Disponível somente nas formas bifásicas	Intermediária
Detemir	Sim	Basal	Intermediária
Glargina U100	Atenuado	Basal	Longa
Degludeca	Não	Basal	Ultralonga
Glargina U300	Não	Basal	Ultralonga
NPH/regular 70/30	Duplo	Basal- <i>plus</i> e basal- <i>bolus</i>	Bifásica
NPL/lispro 75/25	Duplo	Basal- <i>plus</i> e basal- <i>bolus</i>	Bifásica
NPL/lispro 50/50	Duplo	Basal- <i>plus</i> e basal- <i>bolus</i>	Bifásica
NPA/asparte 70/30	Duplo	Basal- <i>plus</i> e basal- <i>bolus</i>	Bifásica

NPH: protamina neutra Hagedorn; NPL: protamina neutra lispro; NPA: protamina neutra asparte.

Os modelos disponíveis com ação curta e rápida (regular, lispro, asparte e glulisina) são utilizados no período prandial, de forma a mimetizar o pico de insulina proporcionado pelo pâncreas em seu estado pleno. Por outro lado, as insulinas de ação intermediária (NPH, NPL, NPA, detemir), apesar de possuírem

pico, simulam um modelo mais basal, de forma a serem utilizadas constantemente em combinações com insulinas de ação curta ou rápida para estabelecer um modelo bifásico, proporcionando uma curva mais longa (*basal-plus*) mas com um pico evidente (*basal-bolus*), que se assemelha ainda mais com o esquema fisiológico. Por fim, as insulinas de ação longa e ultralonga (glargina U100, degludeca e glargina U300), possuem um pico atenuado ou não possuem, de forma que sozinhas não são capazes de suprir a demanda de glicose no período pós-prandial. Contudo, permanecem na circulação do paciente por períodos superiores a 24 horas (SBD, 2019).

2.3.4 Esquema terapêutico

A Sociedade Brasileira de Diabetes utiliza os esquemas mais recentemente desenvolvidos dentro ou fora do Brasil por instituições especializadas em diabetes para propor um esquema terapêutico a ser utilizado pelos médicos em território nacional, como recomendação geral, sendo que os prescritores devem atender às demandas individuais de cada paciente. Além disso, a conduta deve ser alterada caso as metas terapêuticas não sejam alcançadas. As recomendações mais recentes foram informadas no algoritmo de publicado pela SBD em 2019 (**Quadro 5**) (SBD, 2019).

Quadro 5: Esquema terapêutico recomendado pela Sociedade Brasileira de Diabetes (Adaptado de SBD, 2019; SBD, 2019).

CONDIÇÃO CLÍNICA DO PACIENTE	ESTADO FISIOPATOLÓGICO	CONDUTA DE TRATAMENTO
Glicose em jejum entre 100 e 126mg/dL e HbA1c entre 5,7 e 6,5%	Resistência insulínica discreta e sem dano pancreático	Mudanças no estilo de vida, na tentativa de reverter ou retardar o avanço da doença (recomendação também realizada em pacientes com a DM2 estabelecida)
Glicose em jejum entre 126 e 199mg/dL e HbA1c superior à 6,5% e inferior a 7,5% apresentando sintomas leves ou ausentes	Resistência insulínica estabelecida e sem dano pancreático	Iniciar o tratamento farmacológico com metformina. Em casos de resistência ao medicamento, realizar a monoterapia de gliptina, incretinomimético ou inibidor da SGLT-2
Glicose de jejum entre 200 e 299mg/dL e HbA1c entre 7,5% e 9,0% sem apresentar sintomas graves	Resistência insulínica estabelecida e dano pancreático discreto, com diminuição na produção de insulina	Associar o primeiro agente hipoglicemiante a um segundo, normalmente um secretagogo (sulfonilureia ou metiglinida). Também pode ser associado um secretagogo a um sensibilizante de insulina (glitazona). Nessa fase também pode se iniciar a aplicação de insulina basal
Glicemia em jejum superior à 300mg/dL e HbA1c superior a 9,0% apresentando perda de peso ou sintomas graves	Resistência insulínica e dano pancreático estabelecidos, com perda considerável na produção de insulina	Associar o primeiro e o segundo agente hipoglicemiante a um terceiro (incretinomimético ou gliptina) ou iniciar a insulinoterapia
Glicemia em jejum superior à 300mg/dL e HbA1c superior a 9,0% apresentando perda de peso ou sintomas graves	Resistência insulínica e dano pancreático estabelecidos, com grande perda na produção de insulina	Insulinização plena, associando uma insulina basal a uma prandial, ou as formas de pico duplo. Podem ser associados a agentes sensibilizadores, incretinomiméticos e inibidores da SGLT-2

2.4 OS SECRETAGOGOS

As sulfonilureias e metiglinidas são as duas classes de hipoglicemiantes de ação secretagoga que desempenham uma função primordial em pacientes diabéticos com um pâncreas funcional. O mecanismo de ação comum a ambas as classes adquire relevância fundamental conforme avança o estado

fisiopatológico dos pacientes. No início do tratamento, quando ainda não há dano pancreático, é consenso na comunidade científica que essas classes não sejam prescritas, pois aumentar a secreção de insulina acima dos níveis normais aumenta consideravelmente os riscos de hipoglicemia. Contudo, conforme vai havendo dano pancreático e declínio nos níveis sanguíneos de insulina, os secretagogos conseguem reverter esse decréscimo de forma não invasiva ao paciente, considerando que a outra maneira seria a aplicação de insulina, normalmente administrada por via subcutânea, enquanto os secretagogos estão disponíveis em formas farmacêuticas de uso oral. Isso explica o motivo pelo qual esses fármacos são recomendados, de forma geral, como segunda opção na farmacoterapia de pacientes diabéticos, salvo particularidades individuais que devem ser analisadas por seus médicos previamente à prescrição (SBD, 2019; SBD, 2019). Uma importante condição de risco que pode induzir o prescritor a adotar uma outra segunda opção de tratamento é a condição cardiovascular do paciente, uma vez que as células cardíacas e vasculares também possuem o alvo biológico dos secretagogos, o canal K_{ATP} , o que aumenta o risco de um possível evento cardiovascular. Contudo, existem sulfonilureias com maior seletividade aos canais presentes nas células β pancreáticas, além de as metiglinidas possuírem normalmente efeitos mais brandos que as sulfonilureias, incluindo os efeitos colaterais e adversos (PEREIRA, AMATO, & CASULARI, 2017). Essas diferenças são relacionadas à estrutura química de cada fármaco e em como ele interage com o seu alvo, o que exige uma boa compreensão a respeito dos grupos farmacofóricos, dos efeitos gerados *in vivo* a partir de modificações estruturais e das características do seu alvo biológico (EL-ZAHABI et al., 2019). Dessa forma, unir as informações mais recentes a respeito desse tema pode facilitar seu acesso a pesquisadores da área e estimular o desenvolvimento de novos análogos em ambas as classes, além explorar outras novas, como ocorreu com as próprias metiglinidas, que foram desenvolvidas a partir da glibenclamida (LV, et al., 2020). Com isso, poderia ser criado um cenário promissor a pacientes com risco cardiovascular, que podem representar de 70 a 90% dos pacientes diagnosticados com DM2, usufruindo a potencialidade dessas classes em condições de tratamento mais seguras (VILAR, 2013).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Trazer os dados mais recentes sobre os aspectos químico-farmacêuticos que envolvem o efeito hipoglicemiante de fármacos secretagogos de insulina, afim de fomentar a pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Abordar características estruturais e mecanísticas do canal K_{ATP} pancreático sob ação fisiológica e farmacológica;
- Discutir a geração de efeitos colaterais relacionados a ação dos fármacos secretagogos em canais K_{ATP} extra pancreáticos;
- Descrever o processo de descoberta e desenvolvimento dos fármacos da classe das sulfonilureias e metiglinidas;
- Descrever o mecanismo de ação dos fármacos secretagogos;
- Descrever a farmacodinâmicas das sulfonilureias e metiglinidas e destacar principais diferenças quanto a interação com o canal K_{ATP} entre as duas classes;
- Descrever a farmacocinética e o metabolismo dos fármacos secretagogos;
- Abordar aspectos estruturais e mecanísticos que ainda podem ser utilizados para o desenvolvimento de novos fármacos.

4 METODOLOGIA

Este trabalho é uma revisão de literatura do tipo narrativa, onde inicialmente, foram sintetizadas informações sobre temas relacionados a DM, como classificação, dados epidemiológicos, fisiopatologia e terapias medicamentosa e não medicamentosa. Em continuidade, a coleta de dados se procedeu especificamente sobre os fármacos secretagogos (sulfonilureias e metiglinidas) e seu alvo biológico (canais K_{ATP} pancreáticos). A síntese final dos dados ocorreu após serem elaboradas estratégias de pesquisa, seleção inicial do material pesquisado, seleção final do material pesquisado e a redação.

4.1 ESTRATÉGIAS DE PESQUISA

Os textos utilizados para o desenvolvimento deste trabalho foram obtidos a partir de buscas em plataformas digitais como PubMed, SciELO, LILACS e Google Acadêmico, além de também ter sido utilizada a diretriz mais recente da Sociedade Brasileira de Diabetes e livros selecionados. Os artigos selecionados foram publicados a partir do ano de 2000, com exceção de trabalhos de pesquisa originais que convenientemente foram citados. Não houveram critérios de admissão de artigos de acordo com a língua, sendo selecionados artigos em inglês, português, alemão, entre outras. As principais palavras-chave utilizadas para a seleção inicial de artigos sobre DM foram: *etiology, epidemiology, pathophysiology, symptoms* e *complications*. Para o canal K_{ATP} foram: *structure, physiology, mechanism, isotypes, SUR1* e *Kir6.2*. Para sulfonilureias e metiglinidas foram: *discovery, mechanism of action, pharmacodynamics, structure-activity relationship, pharmacokinetics* e *metabolism*.

4.2 SELEÇÃO INICIAL E FINAL DO MATERIAL UTILIZADO

Para seleção inicial foram avaliados os títulos e os resumos dos artigos disponíveis para cada palavra-chave, sendo avaliado no máximo 500 artigos para cada pesquisa. Aqueles que condiziam com o tema da pesquisa foram selecionados e submetidos aos três seguintes critérios de inclusão: 1) publicados

a partir de 2000, sendo selecionado sempre o mais recente quando houvesse mais de uma publicação disponível; 2) texto completo disponível; 3) apresentar dados confiáveis e confirmadamente condizente com a palavra-chave pesquisada. Os artigos que não atendiam a algum desses critérios não foram utilizados e, aqueles que atendiam aos três critérios de inclusão foram utilizados para seleção final. Na seleção final, foi realizada uma leitura dos artigos para escolha de informações que seriam incluídas no texto. Um resumo do processo de seleção de artigos pode ser observado na **Figura 11** para os dados sobre DM, **Figura 12** sobre canal K_{ATP} , **Figura 13** sobre as sulfonilureias e **Figura 14** sobre as metiglinidas. A contabilização dos artigos refere-se à soma dos achados nas plataformas supracitadas.



Figura 11: procedimento realizado para a seleção de artigos sobre DM.

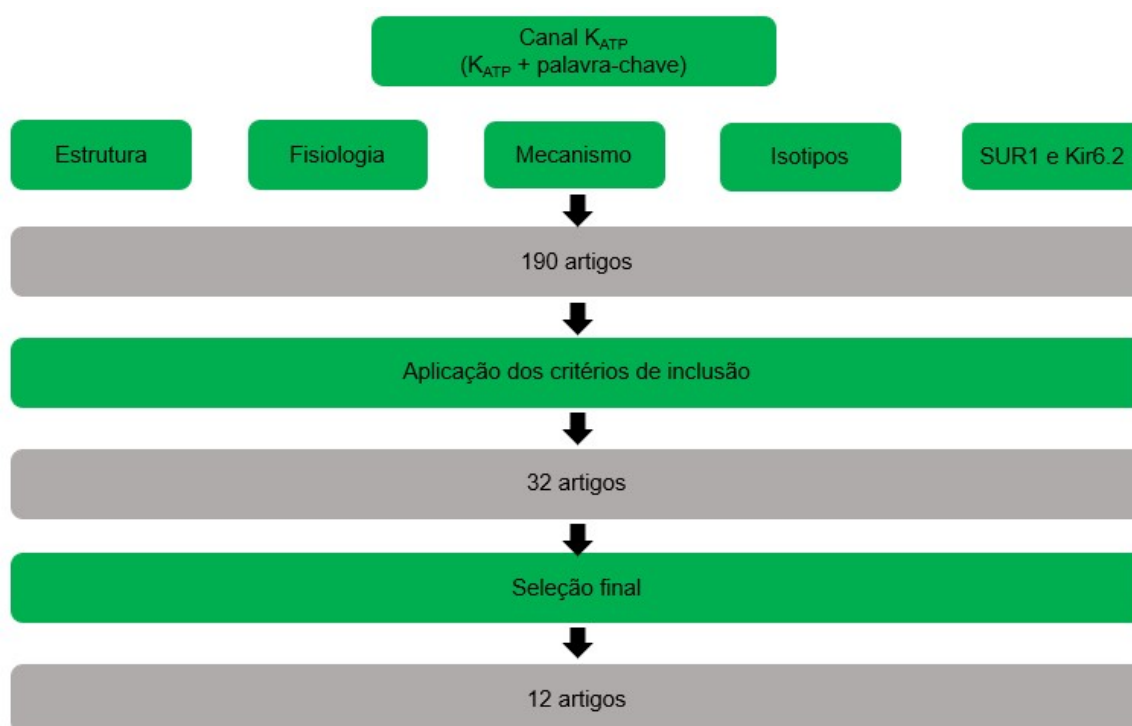


Figura 12: procedimento realizado para a seleção de artigos sobre o canal K_{ATP}.

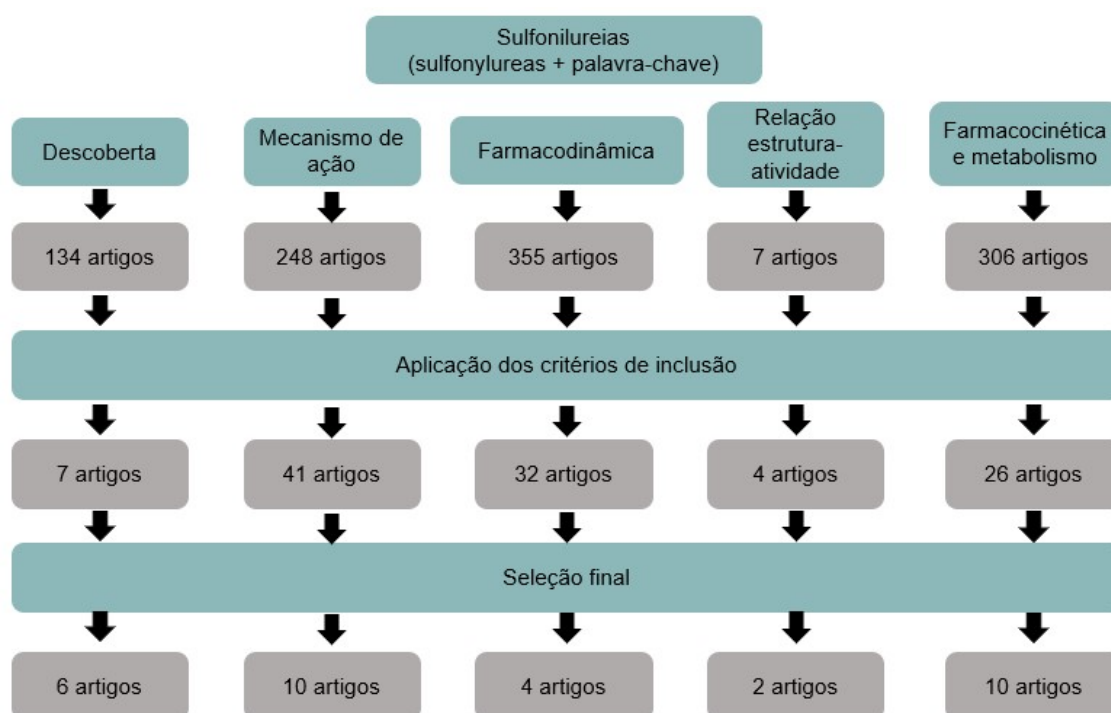


Figura 13: procedimento realizado para a seleção de artigos sobre as sulfonilureias.

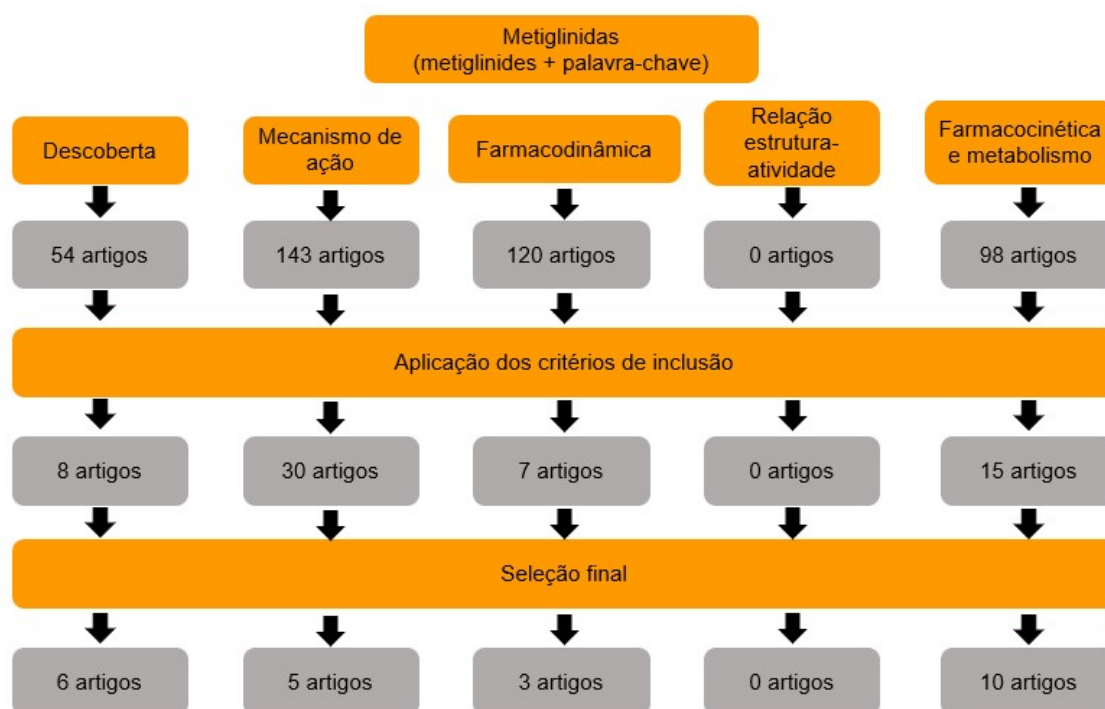


Figura 14: procedimento realizado para a seleção de artigos sobre as metiglinidas.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 OS CANAIS DE POTÁSSIO CONTROLADOS POR ATP (CANAIS K_{ATP})

Os canais K_{ATP} são proteínas do tipo canal iônico sensíveis a adenosina trifosfato (ATP). Atualmente, essas proteínas são mais conhecidas por seu papel essencial no mecanismo de secreção insulínica, sendo encontradas na membrana de células β presentes no pâncreas endócrino (ilhas de Langerhans). Também são o alvo biológico dos fármacos de ação secretagoga, as sulfonilureias e as metiglinidas. Contudo, esses canais também estão presentes no tecido vascular, nos tecidos musculares liso, esquelético e cardíaco e no tecido neural, mas o isotipo é variável (COLBURN *et al.*, 2020; PULJUNG, 2018).

O funcionamento dos canais K_{ATP} ocorre mediante a relação da concentração entre ATP e ADP (adenosina difosfato) no interior da célula. Dessa forma, a atividade do canal é inibida no período pós-absortivo, no qual a concentração de glicose, principal fonte de energia para produção de ATP, aumenta na circulação sanguínea e é igualmente alta em alguns órgãos, principalmente naqueles em que não há necessidade da intermediação da insulina para absorção da glicose, como é o caso do pâncreas. Na superfície das células β , nas ilhas de Langerhans do pâncreas, o transportador de glicose 2 (GLUT-2) transporta a glicose para o interior da célula, onde é rapidamente convertida em glicose-6-fosfato. Feito isso, se inicia o processo de glicólise que termina em formação de ATP, na fosforilação oxidativa. Quando os níveis de ATP aumentam, ocorre a inibição dos canais K_{ATP} , promovendo uma alteração do potencial elétrico no interior da célula que gera despolarização da membrana plasmática, o que provoca a abertura dos canais de Ca^{2+} voltagem-dependentes. O influxo de cálcio provoca o aumento da concentração do íon no interior da célula, expondo proteínas presentes nas membranas das vesículas de insulina que possuem grande afinidade com proteínas presentes na membrana plasmática. Dessa forma, as vesículas se aproximam da membrana das células β até que haja a interação entre as proteínas e fusão entre as membranas,

terminando na exocitose da insulina (**Figura 15**) (CHOCHRANE & SHYNG, 2019).

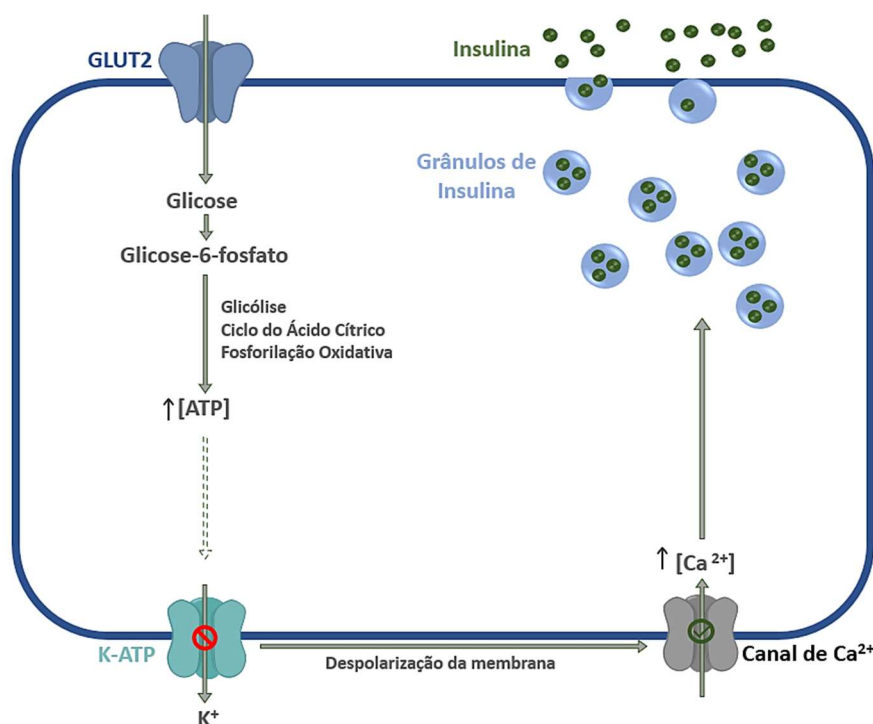


Figura 15: Esquema do mecanismo responsável pela secreção de insulina nas células β pancreáticas. O influxo de glicose nas células β pancreáticas provoca aumento da concentração de ATP, o que inibe o canal K_{ATP} e altera o potencial elétrico no interior da célula, gerando despolarização da membrana e abertura dos canais de Ca^{2+} voltagem-dependentes. O cálcio estimula a exocitose dos grânulos de insulina (Adaptado de FRAGA *et al.*, 2012).

Os efeitos anabólicos gerados pela ação da insulina provocam a diminuição da concentração de glicose no sangue, o que diminui os níveis de ATP nas células β pancreáticas e aumentam a concentração de ADP em relação à de ATP, cessando a inibição do canal K_{ATP} e normalizando o efluxo de K^+ , o que interrompe a despolarização da membrana e fecha os canais de cálcio, interrompendo a secreção de insulina (CHOCHRANE & SHYNG, 2019).

Os canais de K_{ATP} são canais intermembranares, formados internamente por quatro unidades formadoras de poros (Kir), os quais são encontrados como isotipos Kir6.1 ou Kir6.2. Associado a cada Kir, há uma subunidade do receptor de sulfonilureia (SUR), os quais são encontrados como isotipos SUR1, SUR2A

ou SUR2B. Os canais de K_{ATP} das células β pancreáticas são formados pelos isotipos Kir6.2 e SUR1. As quatro subunidades de Kir6.2 formam o poro, pelo qual ocorre a passagem dos íons K^+ , e as subunidades SUR1 associadas modulam a atividade do poro (**Figura 16**) (PULJUNG, 2018).

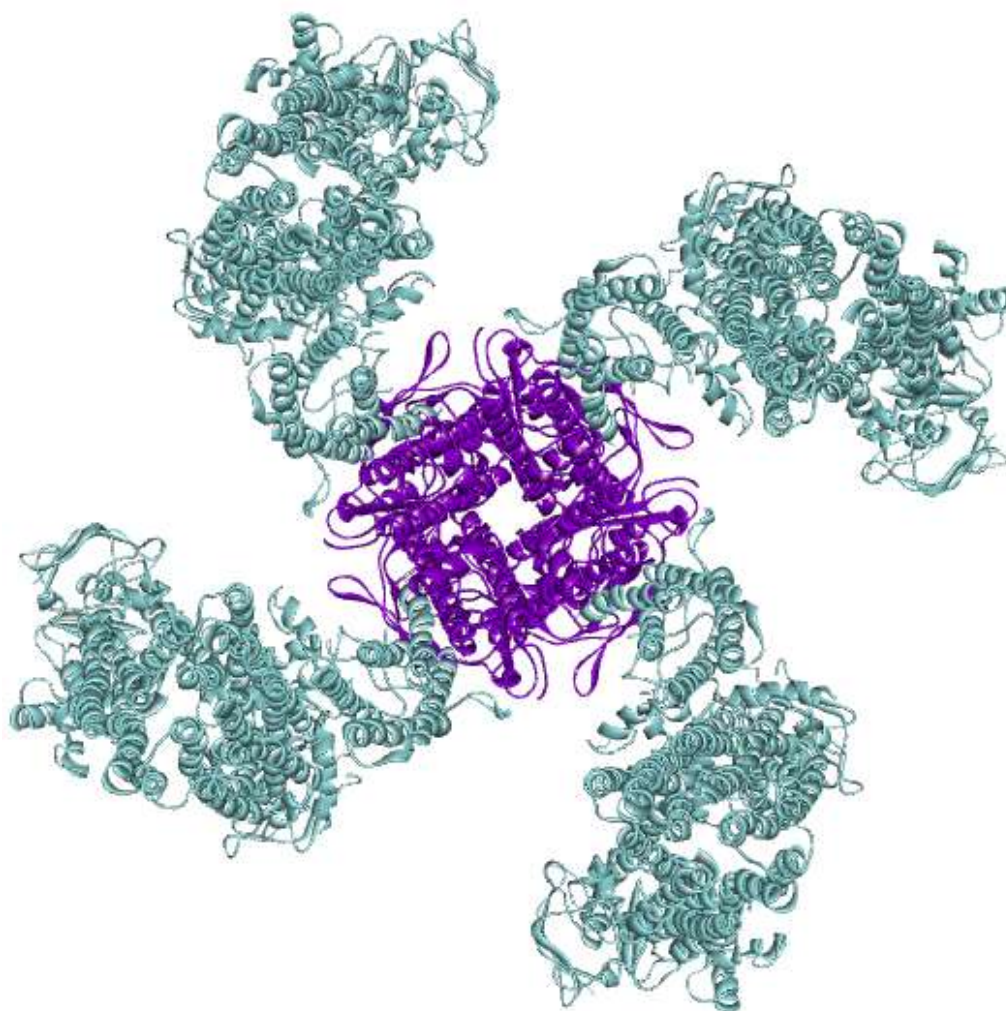


Figura 16: Vista extracelular do canal K_{ATP} de células β pancreáticas em humanos. Ao centro, de cor violeta, se destaca o canal formado pelas quatro subunidades de Kir6.2. Ligado a cada subunidade Kir6.2, está uma subunidade de SUR1, na cor verde água (PDB ID: 5WUA).

Nas **Figuras 17A e 17B** tem-se uma representação esquemática de como um canal K_{ATP} se organiza ao longo da membrana plasmática de células β pancreáticas, por uma perspectiva longitudinal, sendo que na **Figura 17A** são apresentadas as subunidades em modelo tridimensional. A porção transmembranar de Kir6.2 é formada por duas hélices conhecidas como M1 e

M2 e a porção citosólica pelos domínios C-terminal e N-terminal, como pode ser visto na **Figura 17B**. As interações entre os aminoácidos da porção citosólica de Kir6.2 formam um domínio em forma de cesta que, assim como o poro, sofre modificações conformacionais quando inibido ou estimulado, permitindo ou não a passagem dos íons K^+ . A hélice do poro contém uma sequência de aminoácidos do tipo *TXGXG* altamente conservada, que garante a permeação de forma seletiva de íons K^+ por esses canais. Além disso, existe um local de ligação no Kir6.2 para o ATP (principalmente) e ADP, de característica inibitória. O SUR1 pertence a uma família de proteínas transportadoras conhecida como cassete de ligação de ATP (ABC) e são chamadas dessa forma pela sua conhecida interação com substâncias da classe das sulfonilureias. Ele possui dois domínios transmembranares (TMD) de seis hélices (TMs), conhecidos como TMD1 e TMD2, cada um seguido por um domínio de ligação a nucleotídeos citosólicos (NBD), nomeados NBD1 e NBD2. Os NBD são dimerizados e formam dois locais de ligação para nucleotídeos citoplasmáticos conhecidos como NBS, sendo que o NBS1 parece funcionar como um elemento estrutural que permite a dimerização (local degenerado) e o NBS2 parece ser um direcionador para a abertura do poro (local de consenso) (**Figura 17C**). Após a dimerização dos NBD, ocorre uma mudança conformacional em SUR1, que ativa o canal Kir6.2 de forma alostérica, promovendo a reabertura do poro e realocação dos domínios citosólicos. O SUR1 ainda possui outro domínio transmembranar de cinco hélices, TMD0, próximo ao Kir6.2 que se conecta ao TMD1 através de uma grande alça citosólica conhecida como L0. O TMD0 e L0 parecem estabilizar o local de ligação do ATP no sítio inibitório de Kir6.2 (**Figura 17B**) (MARTIN, SUNG & SHYNG, 2019; MARTIN, *et al.*, 2019; PIPATPOLKAI, *et al.*, 2020; PULJUNG, 2018; VEDOVATO, ASHCROFT & PULJUNG, 2015).

O mecanismo que elucida todos os processos do funcionamento do canal K_{ATP} ainda não é bem compreendido por diversos fatores. Não se sabe ao certo como ocorre a influência dos NBD sobre os TMD, a definição funcional do TMD0 ou a influência do SUR1 sobre o poro de Kir6.2, considerando que são proteínas estruturalmente dissociadas. Contudo, algumas hipóteses foram levantadas com base em estudos experimentais (VEDOVATO, ASHCROFT & PULJUNG, 2015).

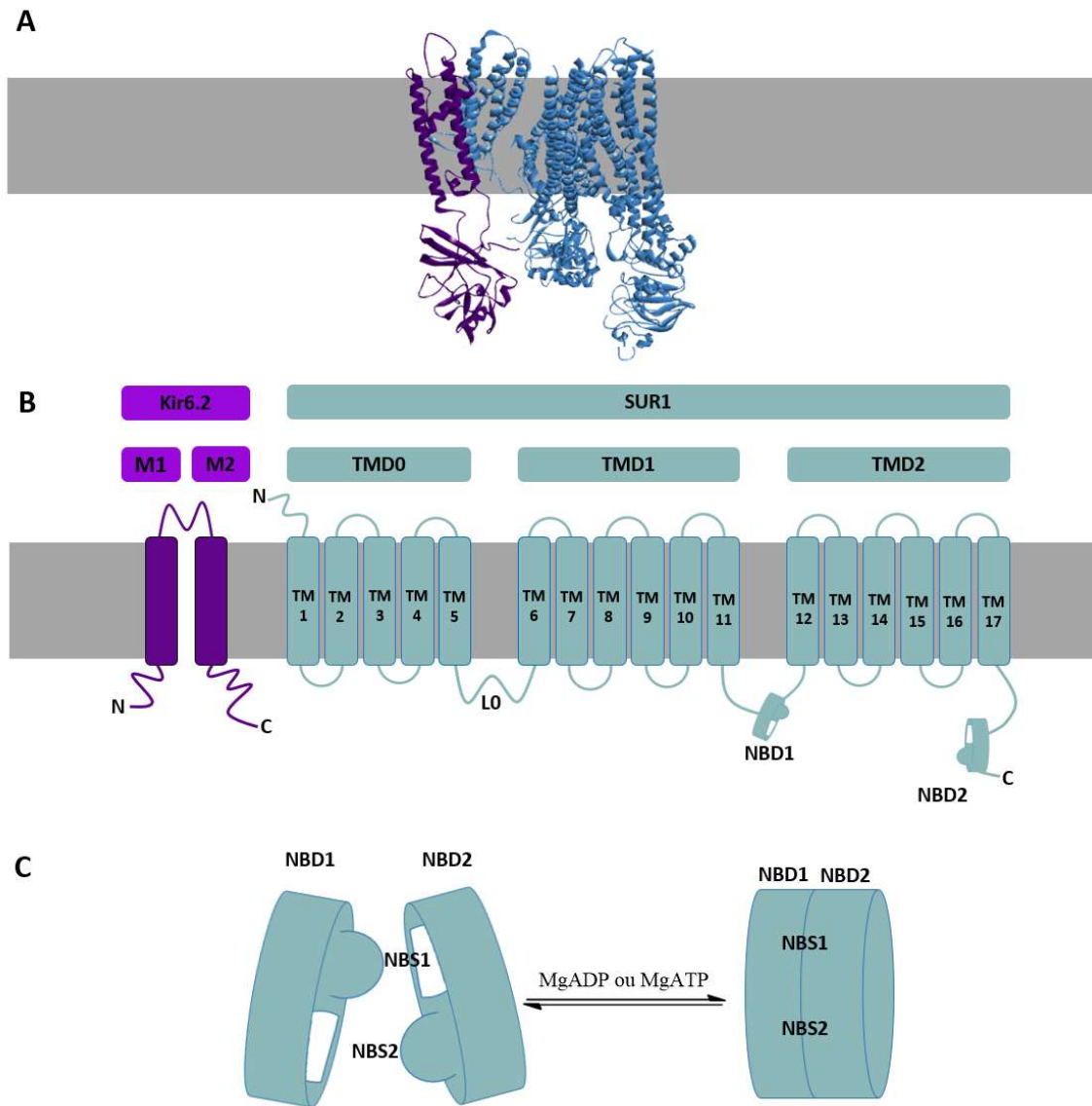


Figura 17: (A) Representação esquemática da organização dos canais K_{ATP} na membrana plasmática da célula β pancreática utilizando um modelo tridimensional de uma subunidade de Kir6.2 e SUR1 (PDB ID: 5WUA). **(B)** Representação esquemática da organização dos canais K_{ATP} na membrana plasmática da célula β pancreática utilizando um modelo ilustrativo, evidenciando os domínios M1, M2 e citosólicos de Kir6.2 e os domínios TMD0, TMD1, TMD2, NBD1, NBD2 e a alça citosólica L0 de SUR1. **(C)** Representação esquemática dos NBD de SUR1 utilizando um modelo ilustrativo, evidenciando os locais de ligação dos nucleotídeos, os NBS1 e NBS2, em estados livre (esquerda) e em ligação com MgADP ou MgATP (direita) (Adaptado de PULJUNG, 2018; VEDOVATO, ASHCROFT & PULJUNG, 2015).

A inibição do canal K_{ATP} ocorre por intermédio do ATP (principalmente) e ADP intracelular em ligação com os sítios inibitórios presentes em Kir6.2. Por outro lado, as atividades do canal são retomadas e/ou mantidas por meio de MgATP e MgADP intracelular, em ligação com os NBS de SUR1, principalmente NBS2. Quando a célula não está trabalhando no período pós-absortivo, a concentração de MgATP e MgADP citosólico é maior porque a concentração de ATP e ADP no citosol é proporcional a concentração de magnésio, permitindo assim sua associação, o que diminui a concentração de suas formas livres. O ADP possui uma afinidade menor ao Mg^{2+} que o ATP, por isso MgADP é encontrado predominantemente na mitocôndria, onde a concentração de Mg^{2+} é dez vezes maior que no citosol. Contudo, apesar de MgATP ser encontrado de forma equivalente em ambos os compartimentos celulares e a concentração de MgADP ser menor no citosol, o MgADP ainda é a principal responsável pela abertura do poro do canal K_{ATP} , considerando que a constante de afinidade do MgADP para os NBS é quase 14 vezes maior que a do MgATP, além de que o ATP do MgATP é hidrolisado a ADP no NBS2 (e por isso é chamado de local de consenso; NBS1, chamado de local degenerado, não apresenta atividade catalítica). Dessa forma, no período pós-absortivo, a concentração de ATP livre é muito maior que a de MgATP, tornando a força inibitória maior que a estimuladora sobre o canal K_{ATP} , o que provoca a inibição do canal (GOUT, *et al.*, 2014; VEDOVATO, ASHCROFT & PULJUNG, 2015; PULJUNG, 2018).

O canal K_{ATP} possui locais de ligação para sulfonilureias e metiglinidas, de alta e baixa afinidade, contudo, a localização exata e os modelos de interação entre os fármacos e os sítios ativos ainda não são totalmente conhecidos, mas algumas hipóteses são discutidas. É sabido que o sítio de alta afinidade envolve os domínios TM5, TM6, TM7, TM15 e TM16 (não obrigatoriamente) de SUR1. O domínio N-terminal de Kir6.2 também parece ser importante na ligação da glibenclamida (entre as sulfonilureias) e da repaglinida (entre as metiglinidas). Em Kir6.2 também existem locais de interação com as sulfonilureias, mas de baixa afinidade (DE WET & PROKS, 2015).

As sulfonilureias e metiglinidas também possuem ação extra pancreática quando os fármacos dessas classes interagem com os canais de K_{ATP} presentes no tecido cardíaco e vascular, que podem gerar efeitos colaterais. Em cardiomiócitos, o canal K_{ATP} é formado por Kir6.2 e SUR2A, mas existem poucos

efeitos colaterais de sulfonilureias e metiglinidas no coração. Isso acontece porque os canais ficam fechados em condições onde a concentração de oxigênio e glicose estão normais, mas se abrem em resposta a isquemia e hipóxia transitória (que existe no momento da contração do músculo cardíaco em decorrência da diminuição do fluxo sanguíneo). Durante essa rápida isquemia, a concentração de MgADP no interior da célula muscular cardíaca aumenta consideravelmente (e por isso ocorre a abertura do canal), e os fármacos não conseguem gerar um efeito inibitório considerável. Esse mecanismo é conhecido como pré-condicionamento isquêmico, sendo ele uma forma da célula se proteger contra um determinado período de isquemia sem sofrer danos relevantes. Não se sabe ao certo o como os canais K_{ATP} cardíacos participam do mecanismo de pré-condicionamento isquêmico, mas se sabe que os fármacos secretagogos, principalmente as sulfonilureias, podem interferir nesse processo e gerar danos às células cardíacas (PROKS, DE WET & ASHCROFT, 2014; SUCCI *et al.*, 2010). Estudos mais aprofundados acerca desse mecanismo é relevante para a geração de fármacos com ação cardioprotetora, podendo as sulfonilureias e as metiglinidas, representadas por fármacos que conhecidamente podem interagir com SUR2A, servirem como protótipo para o desenvolvimento de novos fármacos. Atualmente, a nicotinamida (vitamina B3) é um composto com atividade cardioprotetora que atua modulando positivamente a expressão de SUR2A (MAHDI & JOVANOVIC, 2022).

5.1 AS SULFONILUREIAS

5.1.1 História e desenvolvimento

A história das sulfonilureias se inicia em 1933, quando o médico endocrinologista francês, Auguste Loubatières, iniciou suas pesquisas no laboratório de fisiologia da Montpellier Medical School, na França, que já possuía fama pelos trabalhos científicos sobre DM experimental desenvolvidos por Emmanuel Hédon e Louis Hédon. Inicialmente, o interesse de Loubatières era centrado no desenvolvimento de uma nova preparação de insulina de longa duração, a insulina-protamina-zinco (IPZ), mas a partir de 1942, durante a Segunda Guerra Mundial, muitos casos de febre tifoide passaram a ser

diagnosticados na clínica de doenças infecciosas da universidade, devido à escassez de alimentos, que obrigava as pessoas a se alimentarem com alimentos deteriorados e contaminados por microrganismos. Nesse cenário, o especialista em infectologia da Montpellier Medical School, Marcel Janbon, realizava o tratamento da febre tifoide com uma nova sulfonamida denominada 4-amino-*N*-(5-isopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzenosulfonamida (2254 RP) (**Figura 18**), que estava sendo estudada para elucidação de seus efeitos farmacológicos (LOUBATIÈRES-MARIANI, 2007).

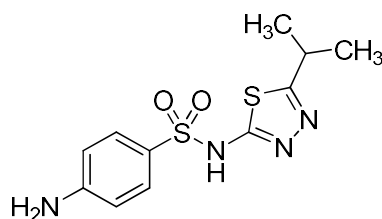


Figura 18: Estrutura química da sulfonamida 2254 RP.

Contudo, Janbon observou, entre os pacientes em tratamento, algumas reações adversas, como convulsões, coma prolongado e queda de glicose no sangue. Motivado a interpretar esses efeitos, Janbon informou Loubatières, que rapidamente se interessou e iniciou os testes em animais com a substância 2254 RP (LOUBATIÈRES-MARINI, 2007). Nos estudos realizados por Loubatières de 1942 a 1946, ele observou que a administração da sulfonamida em um cão de jejum resultou em hipoglicemia em níveis proporcionais à concentração da substância administrada (quando maior a dose, mais intensa a hipoglicemia), além de que, após 24h, os níveis de glicose ainda não haviam atingido os valores normais. Loubatières refez os experimentos administrando 2254 RP por via subcutânea ou intramuscular em um cão despancreatizado e verificou que não houve alteração nos níveis de glicose do sangue e, por isso, adotou a hipótese de que o pâncreas era necessário para a ação hipoglicemiante e que a sulfonamida agia sobre as ilhotas de Langerhans. Posteriormente, o pesquisador produziu crises convulsivas em cães pela administração do composto e observou que esses sintomas podiam ser revertidos se injetado glicose rapidamente, mas que se a injeção de glicose fosse administrada demoradamente, as sequelas eram irreversíveis. Esse efeito foi o mesmo que o

médico observou após o uso prolongado da IPZ em cães, o que o fez confirmar que a ação hipoglicemiante era gerada com o estímulo da 2254 RP no pâncreas endócrino e promoção da secreção de insulina (LOUBATIÈRES, 1955).

As pesquisas desenvolvidas por Loubatières chamaram a atenção da comunidade científica que, assim como ele, buscavam entender aspectos de relação estrutura-atividade para o desenvolvimento de novas substâncias. Em setembro de 1955, o pesquisador havia isolado substâncias derivadas estruturalmente de 2254 RP, mas optou por não as divulgar até que fosse comprovado, por meio de testes clínicos, a segurança para uso em humanos. Contudo, um mês depois, os pesquisadores alemães Franke e Fuchs (1955) publicaram o resultado do seu primeiro estudo clínico sobre a substância BZ 55 (carbutamida) (**Figura 19**), uma sulfonamida associada a um derivado de ureia que também apresentou ação hipoglicemiante e se mostrou segura para administração em humanos, sendo a primeira substância descrita da classe das sulfonilureias (LOUBATIÈRES, 1955; LOUBATIÈRES, 1957; FRANKE & FUCHS, 1955).

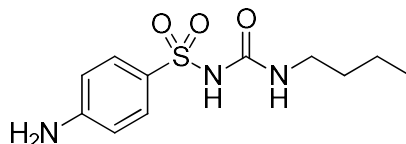


Figura 19: Estrutura química da sulfonilureia BZ 55 (carbutamida).

A carbutamida foi utilizada como protótipo para o desenvolvimento de novas substâncias, o que ocorreu dentro dessa mesma década e levou ao desenvolvimento de fármacos da classe das sulfonilureias de 1ª geração. O primeiro fármaco dessa classe foi a tolbutamida, aprovado para uso clínico em 1956, na Alemanha. Logo em seguida, ocorreu a aprovação da clorpropamida, tolazamida e a acetoxamida. Atualmente, o único fármaco ainda legalizado para uso no Brasil é a clorpropamida (mas sua produção foi descontinuada pelas indústrias); os demais foram descontinuados após o desenvolvimento das sulfonilureias de 2ª geração. A 2ª geração é representada por glipizida, glibenclamida, gliclazida e glimepirida, lançadas a partir de 1984 (CONCEIÇÃO, SILVA & BARBOSA, 2017). Um resumo do histórico do desenvolvimento das sulfonilureias pode ser observado na **Figura 20**.

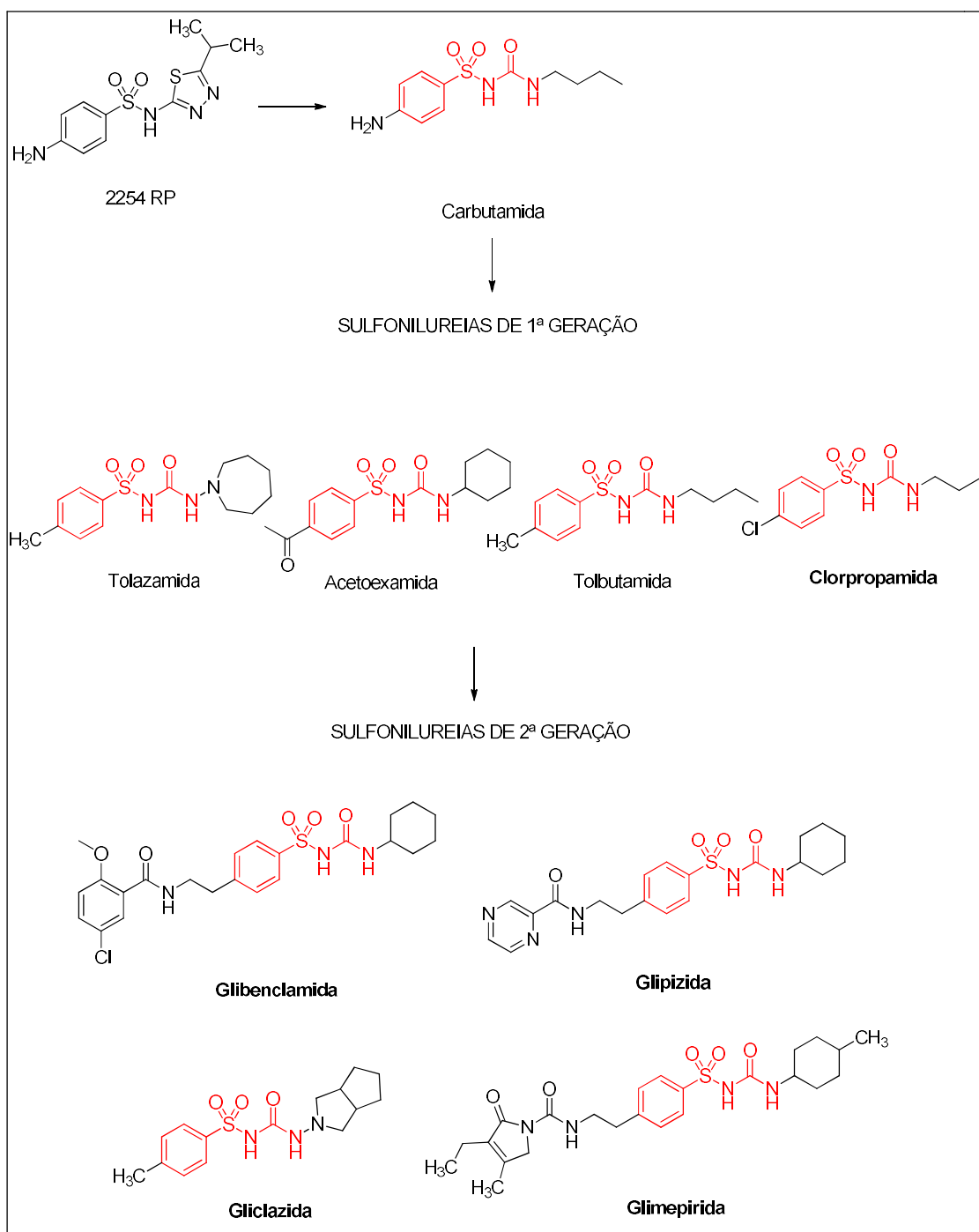


Figura 20: Esquema de desenvolvimento dos fármacos da classe das sulfonilureias. O composto 2254 RP foi o composto hit para o desenvolvimento da primeira representante da classe, a carbutamida. A partir da carbutamida, foram desenvolvidos os fármacos de 1ª geração e, mais tarde, os de 2ª geração. O grupo farmacofórico dos fármacos está em destaque na cor vermelha. Os nomes dos fármacos atualmente disponíveis no Brasil estão em destaque em negrito.

5.2.2 Mecanismos de ação e farmacodinâmica

As sulfonilureias exercem sua atividade interagindo com os sítios de alta afinidade do canal de K_{ATP} presentes em SUR1. A glibenclamida se acomoda entre resíduos de aminoácidos presentes em TM7, TM8 e TM11 de um lado e TM15 e TM17 de outro. Os aminoácidos presentes nessas regiões são conservados entre SUR1 e SUR2A, com exceção de Ser1238 e Thr1242 em SUR1 que, em SUR2A, são Tyr1238 e Ser1242, respectivamente. Como a glibenclamida não é capaz de inibir canais K_{ATP} contendo SUR2A, é sugestivo que esses resíduos estejam envolvidos no sítio ativo. Nesse contexto, Puljung (2018) avaliou, a nível molecular, em um modelo tridimensional, as interações entre a glibenclamida e receptores de sulfonilureia contendo Ser1238 ou Tyr1238, e constatou que o grupo cicloexila da glibenclamida se posiciona próximo ao resíduo de Ser1238 (**Figura 21**), e que a mesma acomodação não ocorre quando Tyr1238 está presente. Esse fato pode ser um indicativo de que grupos volumosos nessa posição podem ser essenciais para uma interação mais seletiva aos canais do pâncreas, que possuem a isoforma SUR1 (PULJUNG, 2018).

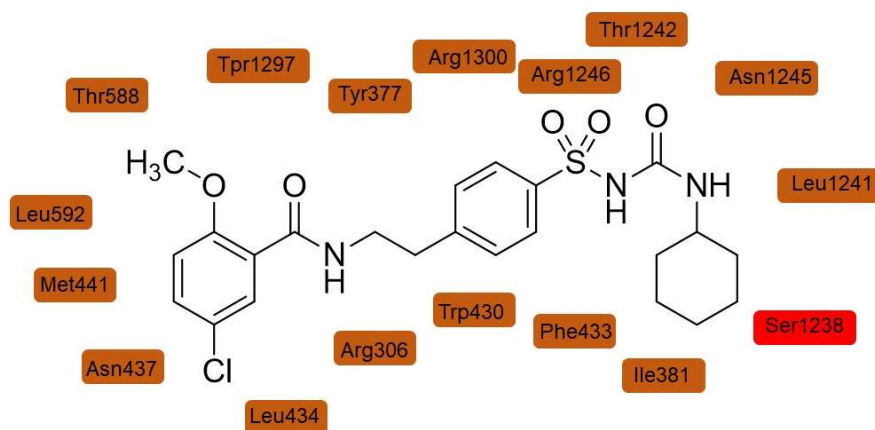


Figura 21: Principais aminoácidos do sítio ativo de SUR1 no canal K_{ATP} das células β pancreáticas envolvidos na interação com a glibenclamida. Destacado em vermelho Ser1238, que garante uma interação hidrofóbica com o fármaco essencial para a seletividade em SUR1 (Adaptado de DING *et al.*, 2019).

O sítio de baixa afinidade presente em Kir6.2 é ativado por sulfonilureias apenas em altas concentrações e, por isso, não apresenta relevância terapêutica. A interação entre os fármacos e o sítio de alta afinidade permite alterações conformacionais no canal de K_{ATP} que gera o fechamento de Kir6.2. Além de inibir diretamente o canal, as sulfonilureias suprimem o efeito ativador gerado pelo MgADP induzindo a separação dos NBDs. Como a regulação do canal K_{ATP} ocorre por meio do equilíbrio entre o bloqueio em Kir6.2 gerado por ATP e a ativação em SUR1 gerada MgADP, a supressão do mecanismo ativador potencializa o efeito inibitório e provoca um fechamento completo do canal. Nesse sentido, as sulfonilureias ainda dependem do aumento na concentração de ATP para promover seu efeito inibitório máximo, o que pode sugerir que o efeito secretagogo diminui de forma progressiva a diminuição na concentração de glicose (RORSMAN & ASHCROFT, 2018; DE WET & PROKS, 2015).

As sulfonilureias não possuem os canais K_{ATP} como único alvo biológico hipoglicêmico. Sabe-se que a maioria delas (exceção à glicazida) também se ligam à proteína de troca diretamente ativada por cAMP (Epac) em sua isoformas 2A (Epac2A) presentes no interior das células β pancreáticas. Essas proteínas são potencializadoras da secreção de insulina por intermédio da sinalização do cAMP. Fisiologicamente, a ativação da Epac2A ocorre mesmo antes da glicose atingir concentração suficiente para estimular a secreção de insulina pelo pâncreas via canal K_{ATP} . Na verdade, a secreção se inicia sob o estímulo do GLP-1 e do peptídeo inibidor gástrico (GIP), conhecidos como incretinas, que são secretados por células L e K enteroendócrinas na presença de glicose no lúmen intestinal. As incretinas se ligam aos seus receptores específicos nas membranas das células β pancreáticas acoplados a proteína Gs, que ativa a adenilato ciclase e estimula produção de cAMP. O cAMP ativa a Epac2A se ligando ao domínio de ligação de nucleotídeos cíclicos (cNBD), mais especificamente o cNBD-B, por quem o cAMP apresenta maior afinidade. Após ativada, Epac2A ativa Rap1, uma pequena GTPase da família das proteínas Ras, que desempenham papéis específicos na regulação de muitos processos celulares, como o tráfego de vesículas de insulina. Esse mecanismo, portando, potencializa a secreção de insulina mediada por glicose de forma que, se suprimido, a secreção é diminuída (**Figura 22**) (SANDOVAL & D'ALESSIO, 2015; SHIBASAKI, *et al.*, 2014; SHAH, *et al.* 2019).

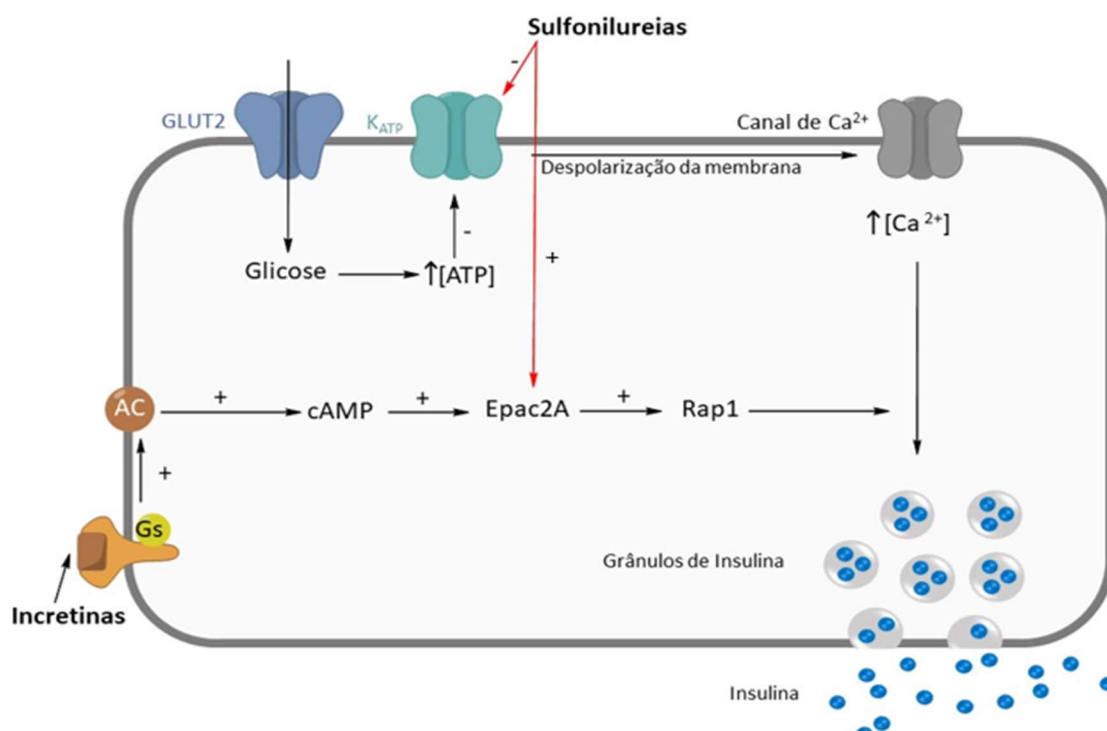


Figura 22: Esquema ilustrando a ação geral das sulfonilureias sobre o mecanismo fisiológico de secreção insulínica, destacando seus dois principais alvos: o canal K_{ATP} e Epac2A, essenciais para a geração do efeito farmacológico da classe. Gs: proteína Gs; AC: adenilato ciclase. (Adaptado de SHIBASAKI, *et al.*, 2014).

A ativação do Epac2A mediado por sulfonilureias não ocorre no mesmo domínio utilizado pelo cAMP. Estudos experimentais utilizando outras isoformas da Epac indicaram que a interação existente com as sulfonilureias ocorre apenas na isoforma 2A, sugerindo que a interação dos fármacos ocorra em domínios únicos da isoforma 2A: o cNBD-A e o RA. Em uma simulação de docking molecular, foi prevista uma interação entre os fármacos e os resíduos Cys105, Gly114, Ser116, His124 e Arg141 no domínio cNBD-A e os resíduos Asn715 e Glu719 no domínio RA, por meio de ligação de hidrogênio. A interação dos fármacos com o resíduo de His124 presente no domínio de cNBD-A parece ser importante para ativação do Epac2A, porque não é observada no caso da glicazida, o que possivelmente justifica o motivo da não ativação pelo fármaco. Glibenclamida e glimepirida interagem com o domínio por meio de quatro pontos de interação, que envolvem os resíduos de Cys105, Gly114, His124 e Ser116

(**Figura 23**), e conseguem ativá-lo em concentrações mais baixas. Porém, a tolbutamida é capaz de realizar interações apenas com três resíduos do cNBD-A: Gly114, His124 e Ser116, sendo assim necessária uma dose mais elevada desse fármaco para a ativação do Epac2A (SHIBASAKI, *et al.*, 2014; SHIBASAKI, *et al.*, 2013).

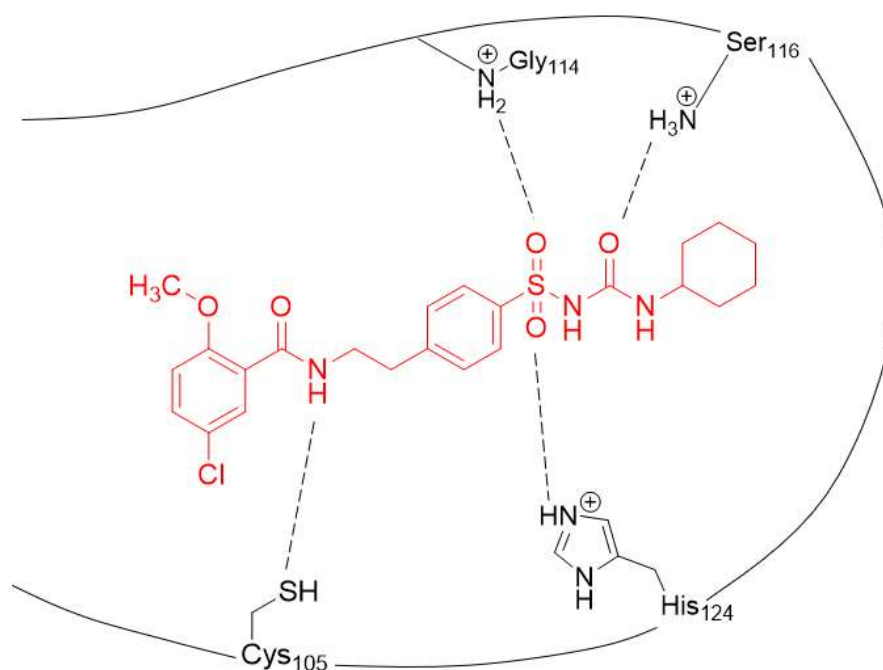


Figura 23: Representação dos principais pontos de interação entre as sulfonilureias, representadas pela glibenclamida (em vermelho), e o domínio ativo de Epac2A, cNBD-A (em preto) (Adaptado de SHIBASAKI, *et al.*, 2013).

5.2.3 Relação estrutura-atividade

As sulfonilureias apresentam variações estruturais em seu grupo farmacofórico nas posições R₁ e R₂, sendo que R₁ se localiza na posição *para* do anel aromático, por ser a orientação de maior relevância na geração da ação hipoglicemiante (**Quadro 6**). Nas sulfonilureias de primeira geração, existe substituintes lipofílico em R₁, sendo eles metila, acetila e cloro, grupos que se contribuem para o aumento da atividade hipoglicemiante. Outros substituintes nessa posição, não necessariamente que incrementam a lipofilia do composto, também foram associados ao aumento de atividade, sendo eles os grupos bromo, amino, metiltio e trifluorometila. Em R₂ pode ser encontrado grupos

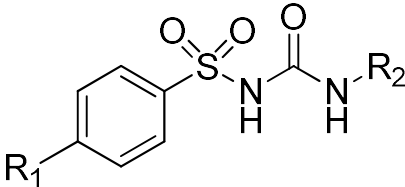
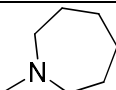
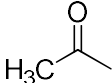
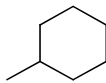
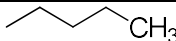
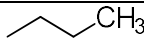
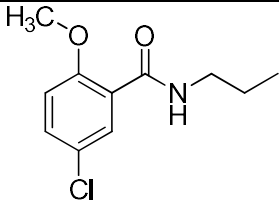
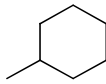
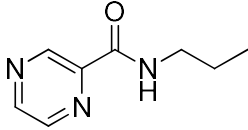
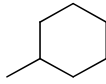
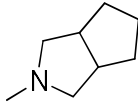
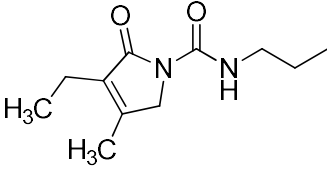
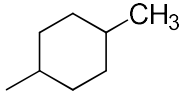
lipofílicos de maior volume, como etila, butila, ciclohexila e um heterociclo nitrogenado de sete membros. Esses substituintes em R₂ se mostraram importantes na seletividade para os canais de K_{ATP} do pâncreas por possuir uma interação mais seletiva com SUR1. Em um estudo publicado por Meyer *et al.* (1999), se constatou uma seletividade de 300 a 500 vezes maior da glibenclamida (que, da mesma forma como as sulfonilureias de primeira geração, possui um grupo volumoso em R₂) ao SUR1, mas, ao substituir o grupo ciclohexila por um grupo metila, a seletividade foi reduzida significativamente (LEMKE & WILLIAMS, 2013; MEYER *et al.*, 1999).

Apesar das variações na estrutura das sulfonilureias de primeira geração serem importantes para a geração da atividade hipoglicemiante, ainda são necessárias altas doses para que esses fármacos exerçam ação nos canais de K_{ATP} pancreáticos, o que aumenta a probabilidade de também haver ação nos canais de K_{ATP} presentes nos tecidos cardíaco e vascular relacionado a sua interação com as porções SUR2A e SUR2B, respectivamente, gerando os efeitos adversos. Além disso, esses compostos possuem um tempo de meia-vida que pode atingir até 36h, o que aumenta essa probabilidade, além do risco de hipoglicemia (MEYER *et al.*, 1999; GREEN & FEINGLOS, 2006).

As sulfonilureias de segunda geração surgiram a partir da necessidade do desenvolvimento de fármacos mais potentes e com meia-vida plasmática mais curta (LEMKE & WILLIAMS, 2013). A partir disso, foram desenvolvidas a glibenclamida (1966), glipizida (1969) e a glimepirida (década de 1990). A glicazida foi desenvolvida em 1966 e também é considerada de segunda geração, mas seu padrão estrutural se assemelha mais às sulfonilureias de primeira geração. A principal alteração existente nas sulfonilureias de segunda geração está em R₁, com a introdução do grupo β-arilcarboxiamidoetila visto na glibenclamida, glipizida e glimepirida, que está relacionado a um grande aumento de afinidade aos SUR, responsável por tornar esses fármacos de 50 a 100 vezes mais potentes, com meia-vida plasmática de 1 a 4h e ação durante até 24h após a administração. Nos estudos de relação estrutura-atividade desenvolvidos por Meyer *et al.* (1999), foi observado que o nitrogênio ácido da sulfonamida no grupo farmacofórico assume a forma aniônica em pH fisiológico e é essencial para interação com os subtipos SUR1, SUR2A e SUR2B. O padrão de seletividade para os canais SUR1 não foi alterado com a introdução do grupo

β -arilcarboxiamidoetila em R_1 e continua sendo relacionada ao grupo volumoso em R_2 (MEYER *et al.*, 1999; LEMKE & WILLIAMS, 2013).

Quadro 6: Variações de substituintes nas posições R_1 e R_2 no grupo farmacofórico das sulfonilureias.

GRUPO FARMACOFÓRICO		
		
SULFONILUREIAS DE PRIMEIRA GERAÇÃO		
	R_1	R_2
Tolazamida	H ₃ C-	
Acetoexamida		
Tolbutamida	H ₃ C-	
Clorpropamida	Cl-	
SULFONILUREIAS DE SEGUNDA GERAÇÃO		
	R_1	R_2
Glibenclamida		
Glipizida		
Gliclazida	H ₃ C-	
Glimepirida		

5.2.4 Farmacocinética e metabolismo

As sulfonilureias são absorvidas no intestino e são amplamente distribuídas, sendo mais de 85% delas ligadas a proteínas plasmáticas, tendo a albumina como a principal proteína envolvida. O metabolismo ocorre principalmente no fígado e a excreção é majoritariamente renal, mas também podem ser eliminadas nas fezes auxiliadas pela bile (principalmente a glibenclamida) (DEACON & LEOVITZ, 2016; LEMKE & WILLIAMS, 2013). Os dados mais detalhados de perfil farmacocinético das sulfonilureias estão descritos nas **Tabela 1** e **Tabela 2**.

Tabela 1: Perfil farmacocinético das sulfonilureias de primeira geração (DEACON & LEOVITZ, 2016; LEMKE & WILLIAMS, 2013).

SULFONILUREIA	Tolazamida	Acetoexamida	Tolbutamida	Clorpropamida
DOSE EQUIVALENTE (mg)	250	500	1000	250
MEIA VIDA (horas)	7	6-8	6,5	36
DURAÇÃO (horas)	12-14	12-18	6-12	Até 60
EXCREÇÃO RENAL (%)	85	60	100	80-90

Tabela 2: Perfil farmacocinético das sulfonilureias de segunda geração (DEACON & LEOVITZ, 2016; LEMKE & WILLIAMS, 2013; AL-OMARY, 2017).

SULFONILUREIA	Glibenclamida	Glipizida	Gliclazida	Glimepirida
DOSE EQUIVALENTE (mg)	5	5	80	2
MEIA VIDA (horas)	1,5-3	4	10-12	2-3
DURAÇÃO (horas)	24	24	24	24
EXCREÇÃO RENAL (%)	50	68	70	40

Também é possível notar a diferença na potência dos representantes da primeira e da segunda geração. A gliclazida, apesar de mais potente que os de primeira geração, possui uma potência inferior aos outros fármacos de segunda geração, possivelmente relacionado a ausência do grupo β -arilcarboxiamidoetila

ligado a porção R₁ do grupo farmacofórico que, como discutido, é importante no aumento da potência dessas substâncias (MEYER *et al.*, 1999).

Os metabólitos das sulfonilureias são gerados por enzimas do CYP450, principalmente (DEACON & LEBOVITZ, 2016). A isoforma CYP2C9 (membro do complexo enzimático da CYP450 da família 2, subfamília C e membro 9) é importante para geração de metabólitos, sendo que polimorfismos no gene CYP2C9 aumentam o risco de hipoglicemia em paciente que fazem o uso desses fármacos (MOSIKIANM, DOLGORUKOVA & ZALEVSKAYA, 2016). A principal via de metabolismo da tolbutamida é iniciada com uma oxidação benzílica, gerando o álcool correspondente. O composto intermediário é oxidado por desidrogenases até a formação do derivado de ácido benzoico inativo (**Figura 24**). A oxidação benzílica acontece rapidamente, o que explica o tempo de ação mais curto em relação as outras sulfonilureias de primeira geração (**Tabela 1**) (LEMKE & WILLIAMS, 2013).

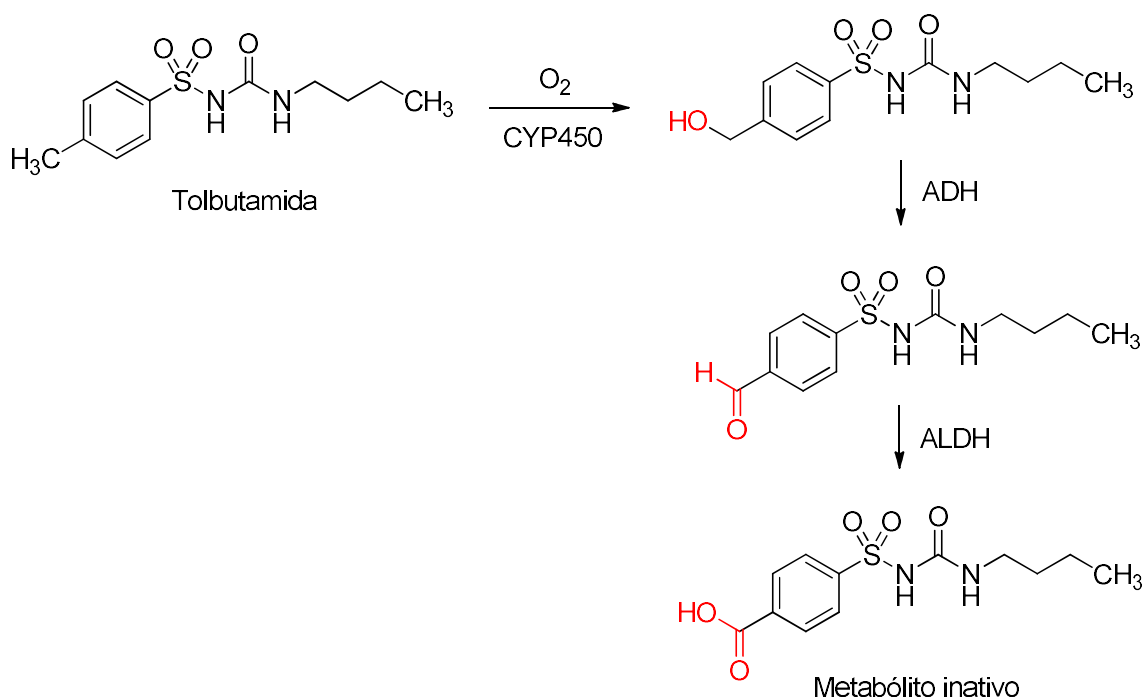


Figura 24: Rota metabólica da tolbutamida (ADH: álcool desidrogenase. ALDH: aldeído desidrogenase).

Na tolazemida também é gerado o derivado de oxidação benzílica no metabolismo, da mesma forma como descrito para tolbutamida. Contudo, como descrito na **Tabela 1**, a tolazemida possui um maior tempo de ação em relação

a tolbutamida, mesmo com tempos de meia-vida semelhantes, o que se explica devido a geração de um derivado ativo, produto de hidroxilação no anel alifático (**Figura 25**) (THOMAS *et al.*, 1978; LEMKE & WILLIAMS, 2013).

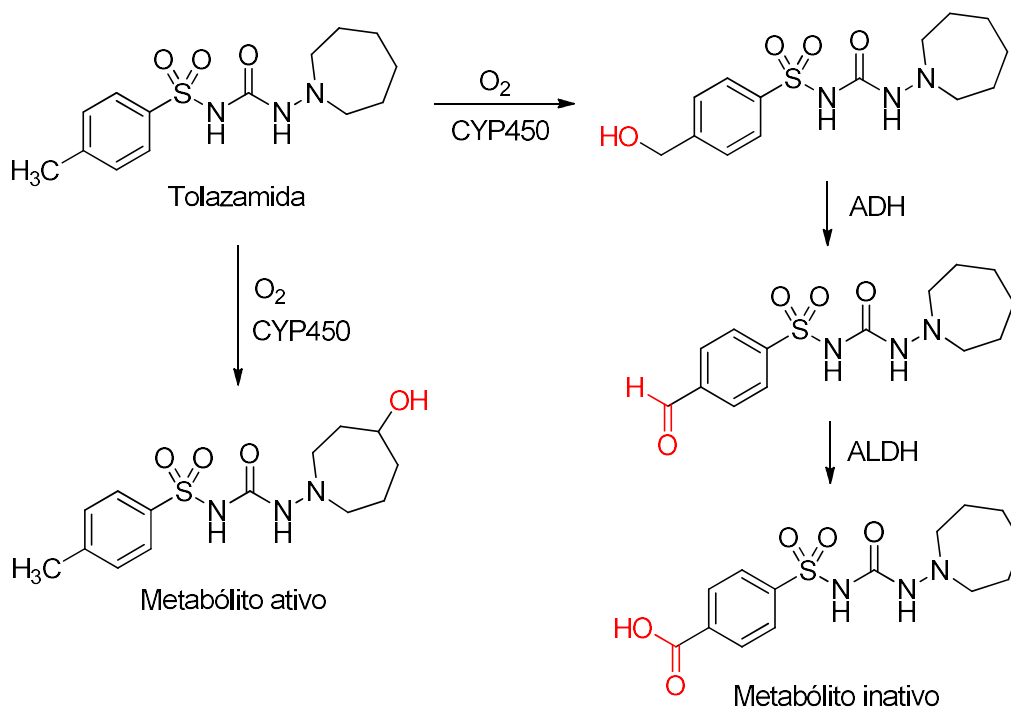


Figura 25: Rota metabólica da tolazamida.

No metabolismo da acetoxamida ocorre a redução da cetona e a geração do álcool correspondente, gerando um metabólito menos ativo. O metabólito inativo é gerado após oxidação na posição 4 do grupo cicloexila (**Figura 26**). Da mesma forma que ocorre com a tolazamida, a acetoxamida também possui um tempo de meia-vida próximo ao da tolbutamida, mas a duração de ação é maior devido a geração de um metabólito ainda ativo (**Tabela 1**) (LEMKE & WILLIAMS, 2013).

A clorpropamida, dentre todas as sulfonilureias, é a que possui um tempo de meia-vida mais elevado, o que também aumenta seu tempo de ação e está relacionado a uma maior tendência na geração de efeitos adversos (**Tabela 1**). Isso ocorre porque os principais produtos metabólicos encontrados para a clorpropamida são derivados de oxidação ω e $\omega-1$ do grupo *N*-propila (**Figura 27**), que são formados muito lentamente no metabolismo humano.

Aproximadamente 20% do fármaco excretado pela urina é encontrado em sua forma inalterada (LEMKE & WILLIAMS, 2013).

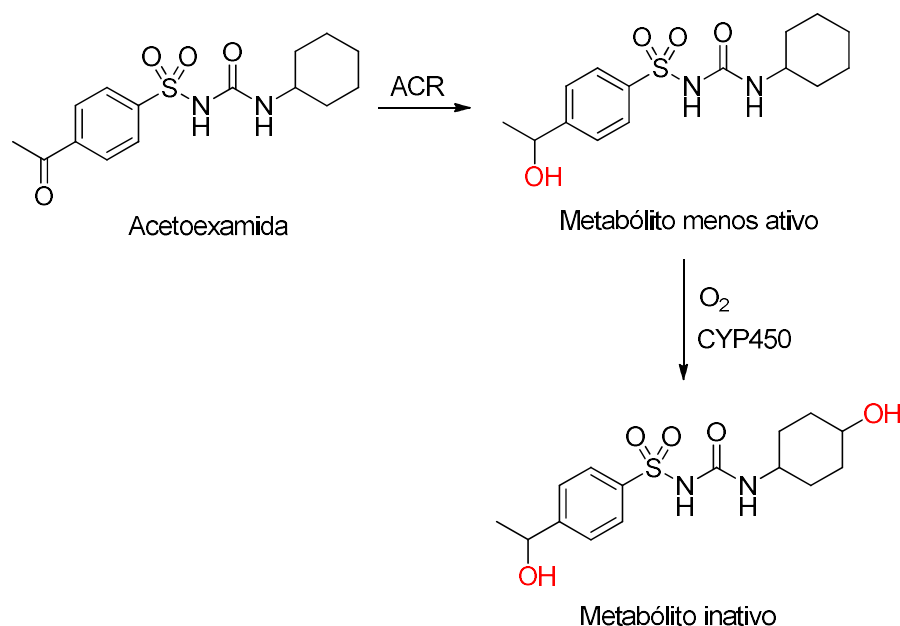


Figura 26: Rota metabólica da acetoxexamida (ACR: aldo-ceto redutase).

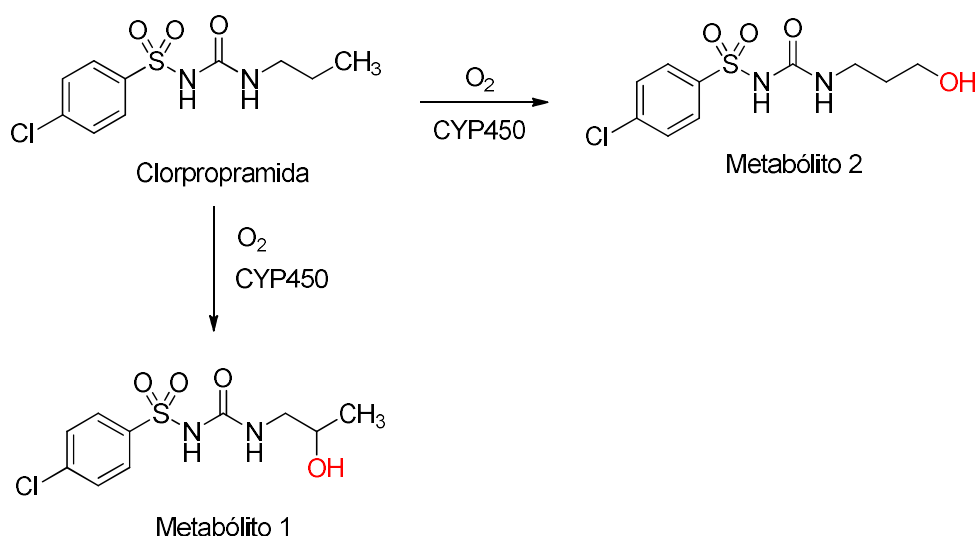


Figura 27: Metabólitos da clorpropamida.

Como observado na **Tabela 1**, o tempo de meia vida das sulfonilureias de segunda geração são mais curtos (exceto a glicazida que é estruturalmente semelhante às de primeira geração). A glibenclamida e a glipizida são rapidamente metabolizadas nos derivados de hidroxilação 1 e 2 ou no derivado 3 (**Figura 28**), que pode ser gerado através de hidrólise da amida seguida de

acetilação. (LEMKE & WILLIAMS, 2013). A CYP2C9 parece ter importância significativa no metabolismo desses fármacos (YANG *et al.*, 2018).

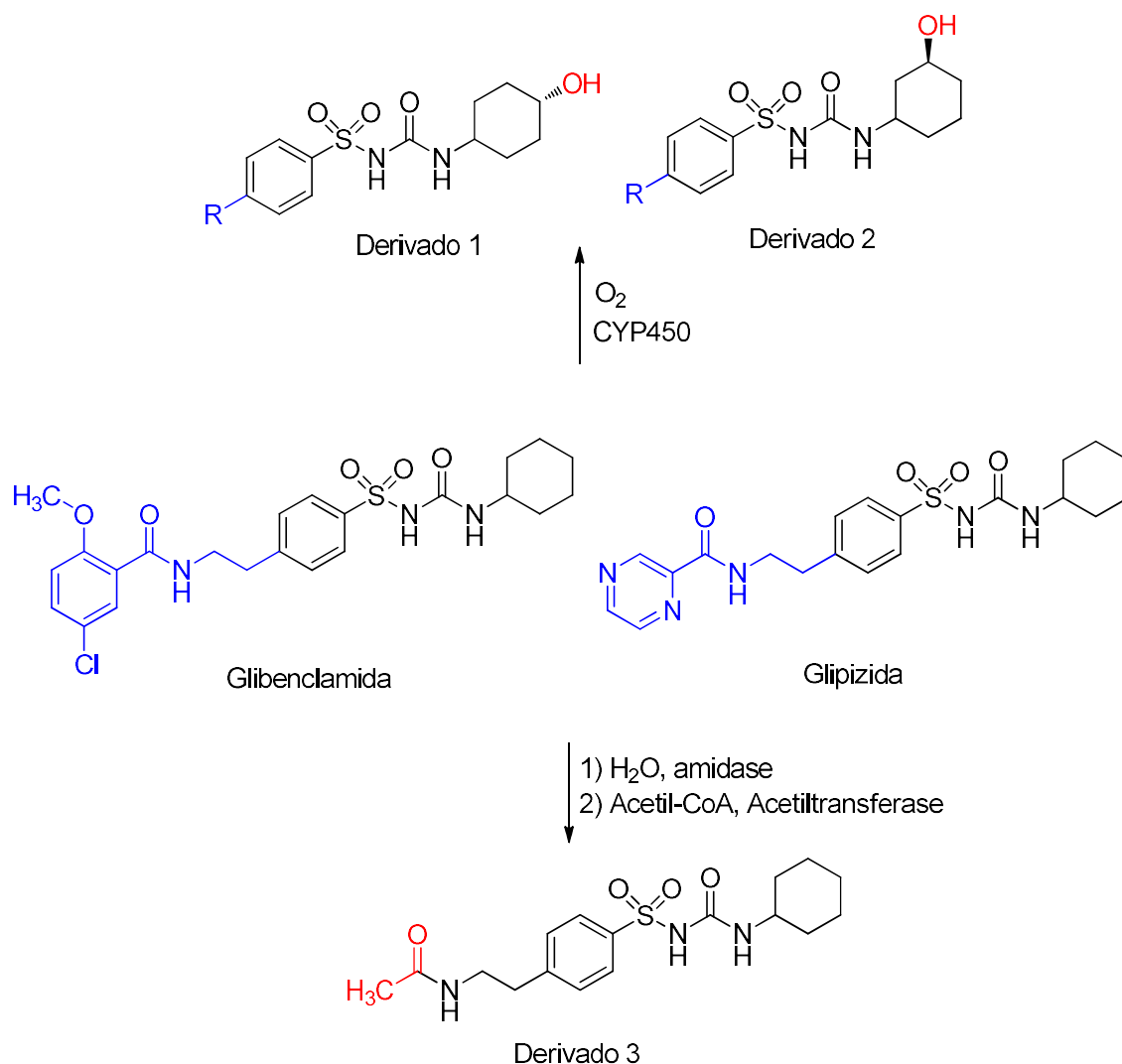


Figura 28: Metabólitos da glibenclamida e glipizida.

A glimepirida é metabolizada principalmente pela CYP2C9 e gera um derivado de hidroxilação ainda ativo (**Figura 29**), mas que não é significativo na duração de ação do fármaco. Em seguida, o álcool gerado da hidroxilação no derivado ativo é oxidado em ácido carboxílico gerando, enfim, o derivado inativo (LEMKE & WILLIAMS, 2013).

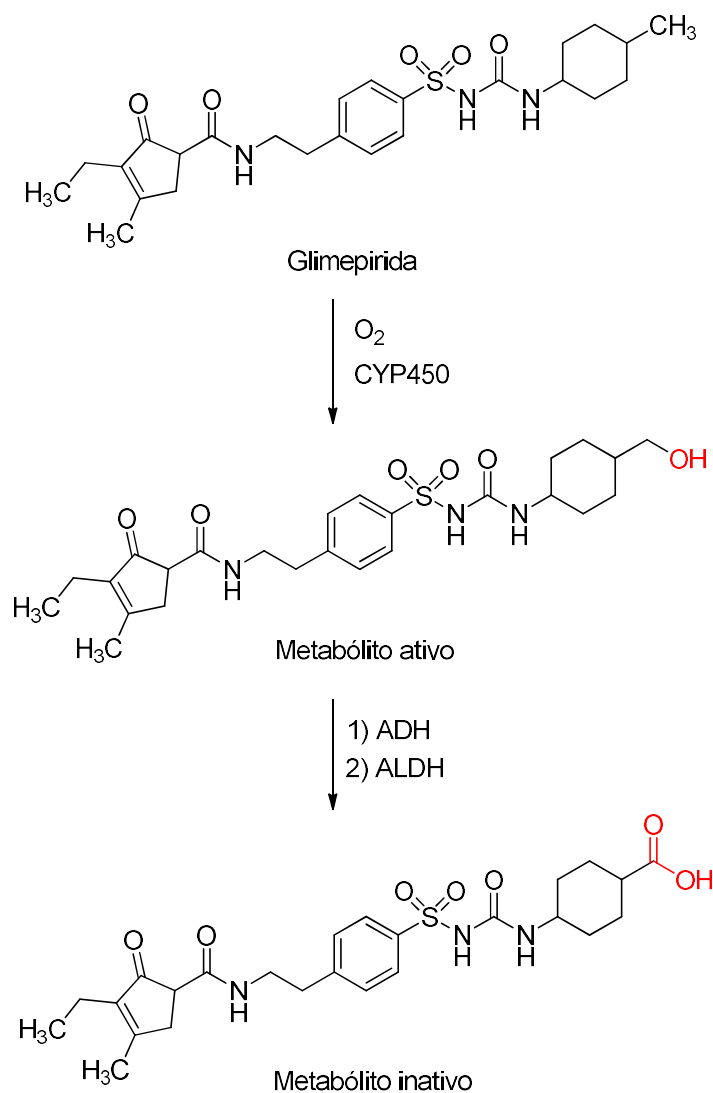


Figura 29: Rota metabólica da glimepirida.

Por fim, a glicazida possui dois principais metabólitos inativos formados por hidroxilação e *N*-oxidação. O principal derivado de hidroxilação é gerado por oxidação benzílica, que em seguida é oxidado até a formação do ácido carboxílico correspondente (derivado 1) (**Figura 30**). O *N*-óxido formado (derivado 2) provavelmente é gerado por oxidação no heteroátomo de nitrogênio presente no sistema cíclico, pois possui os elétrons mais disponíveis que os dos nitrogênios do grupo farmacofórico (AL-OMARY, 2017).

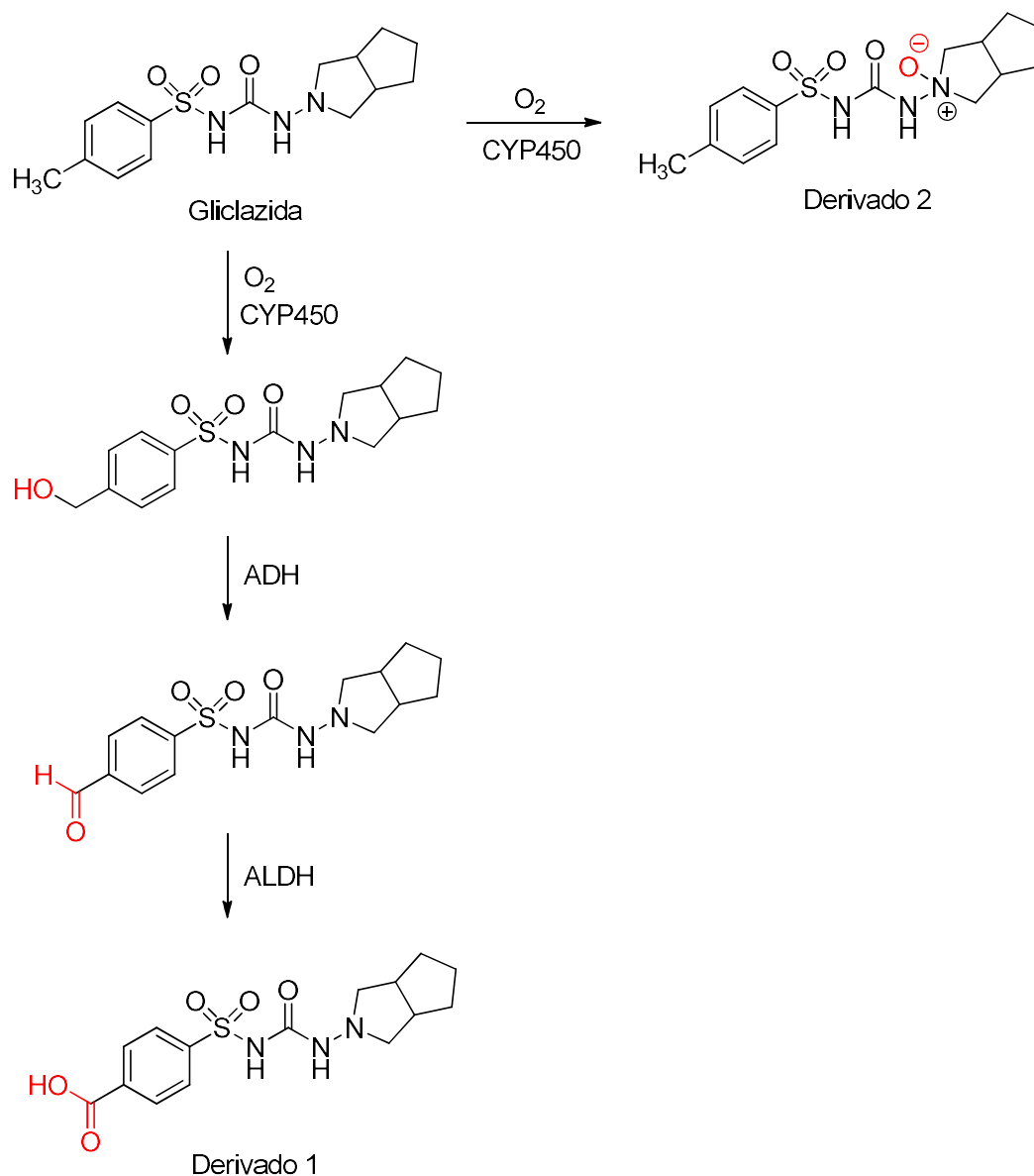


Figura 30: Metabólitos da gliclazida.

5.3 AS METIGLINIDAS

5.3.1 História e desenvolvimento

As metiglinidas surgiram a partir do estudo da atividade hipoglicemiante de derivados estruturais das sulfonilureias, nesse caso, tendo como base a glibenclamida. Em 1978, foi publicado um estudo por Geisen e colaboradores, no qual foi constatado que a porção não sulfonilureia da glibenclamida possuía atividade hipoglicemiante (GEISEN *et al.*, 1978). Mais tarde, esse composto passou a ser chamado de meglitinida (**Figura 31**) (DORNHORST, 2001). Ainda,

é possível observar que os pesquisadores mantiveram, na meglitinida, as características ácidas do grupo sulfonilureia (grupo farmacofórico) da glibenclamida ao substituí-lo por seu bioisóstero não clássico carboxila.

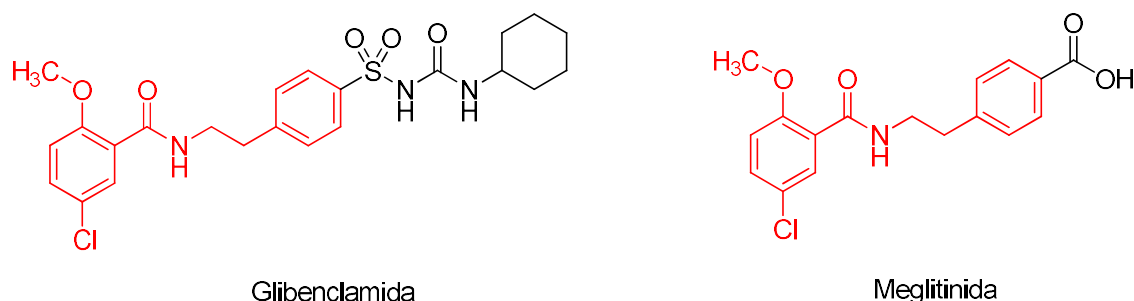


Figura 31: Estrutura química da glibenclamida e da meglitinida. Em vermelho está destacada a porção não sulfonilureia preservada na meglitinida.

Logo em seguida, pesquisadores de outros países iniciaram estudos de derivados da meglitinida em busca de novos compostos hipoglicemiantes e possíveis candidatos a fármacos. A repaglinida (**Figura 32**), primeiro fármaco a representar a nova classe química, foi descoberta na Alemanha em 1993 e aprovada em 1997 pela FDA (DORNHORST, 2001). Pouco tempo depois, em 2000, a nateglinida (**Figura 32**) foi aprovada pela FDA, se tornando o segundo fármaco a representar as metiglinidas (HALAS, 2001). Uma terceira metiglinida, a mitiglinida (**Figura 32**) foi desenvolvida e chegou a ser aprovada para uso no Japão em 2004, mas somente a repaglinida e a nateglinida são aprovadas pela FDA atualmente (PHILLIPPE, H. & WARGO, K., 2013).

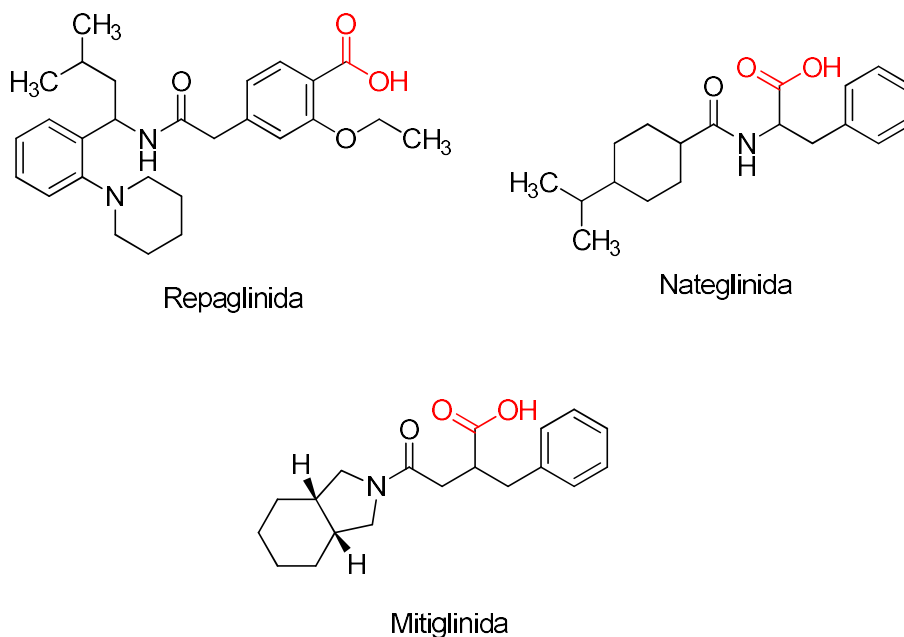


Figura 32: Estrutura química da repaglinida, nateglinida e mitiglinida. Em vermelho se destaca o grupo carboxila, bioisóstero do grupo sulfonilureia, que parece ser importante para manutenção da atividade.

5.3.2 Mecanismo de ação, farmacodinâmica e relação estrutura-atividade

O efeito hipoglicemiante gerado pelas metiglinidas ocorre da mesma forma como foi descrito no caso das sulfonilureias: por meio da inibição dos canais K_{ATP} nas células β pancreáticas, o que estimula a liberação de vesículas de insulina do interior da célula (LV *et al.*, 2019).

Para avaliar a interação fármaco-receptor, Ding *et al.* (2019) propôs um modelo preparado por crio-microscopia eletrônica de mutantes da subunidade de SUR1 coexpressa com Kir6.2 em interação com a repaglinida e comparou com a interação que ocorre com a glibenclamida. Após estudos de relação estrutura-atividade das sulfonilureias e das metiglinidas, foi constatado que os fármacos possuem duas regiões de interação no sítio ativo de SUR1 denominadas “A” e “B” (**Figura 33**). A região “A” é onde está localizado o resíduo de Ser1238, discutido anteriormente como fundamental no bolso hidrofóbico que acomoda o grupo cicloexila da glibenclamida e garante seletividade do composto para o isotipo SUR1. A região “B” é aquela que acomoda o grupo β -arilcarboxiamidoetila das sulfonilureias e que, no caso das metiglinidas, foi avaliada como, também, um possível bolso hidrofóbico essencial

para atividade da repaglinida, mas sem relação com seletividade. O bolso hidrofóbico é formado pelos resíduos de Met441, Leu592, Val596, Phe433, Trp430, Leu434, Tyr377 e Ile381.

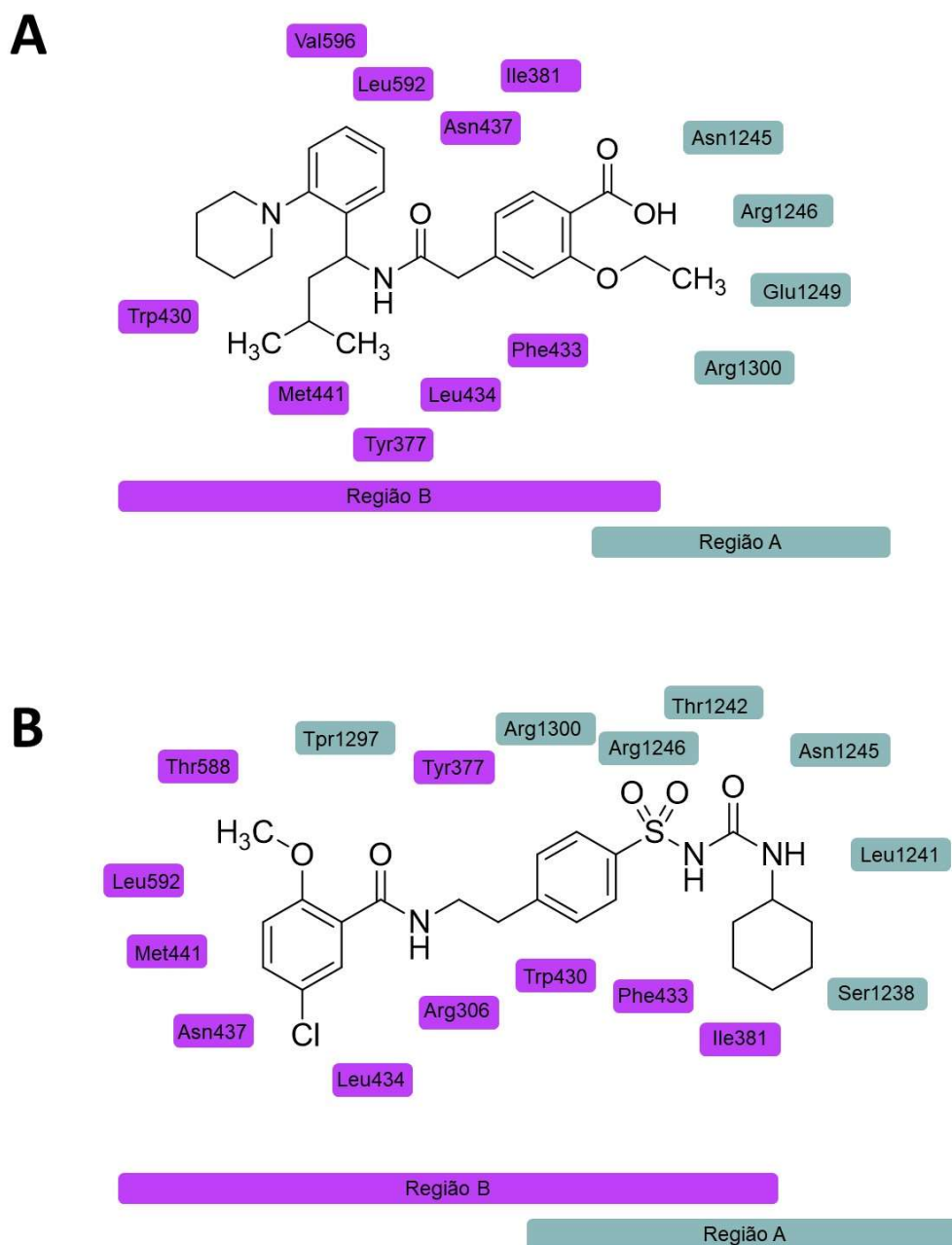


Figura 33: Principais resíduos de aminoácidos das regiões A e B do sítio ativo de SUR1 no canal K_{ATP} das células β pancreáticas envolvidos na interação com a repaglinida (A) e glibenclamida (B) (Adaptado de DING *et al.*, 2019).

Em sua pesquisa, Ding *et al.* (2019) ainda avaliou a importância dos resíduos de Arg1246 e Arg1300. Os resíduos, carregados positivamente, interagiriam tanto com grupo carboxila das repaglinida em sua forma ionizada, quanto com o grupo sulfonilureia da glibenclamida. Após analisar os isotipos de SUR1 mutantes para estes aminoácidos, o pesquisador notou que não ocorreu inibição do canal K_{ATP} para nenhum dos fármacos. Considerando que a porção sulfonilureia da glibenclamida representa seu grupo farmacofórico, é sugestivo que o grupo carboxila das metiglinidas também seja importante na geração da atividade hipoglicemiante.

No caso da nateglinida, foi observado que sua porção hidrofóbica interage com a região A do sítio ativo em SUR1, diferentemente do observado para a repaglinida. Como esperado, a nateglinida possui maior seletividade pelo isotipo SUR1, enquanto a repaglinida é menos seletiva e interage também com os isotipos SUR2A e SUR2B, presentes, respectivamente, nos canais de K_{ATP} dos tecidos cardíaco e vascular. A mitiglinida interage com SUR1 explorando as mesmas regiões de interação que a nateglinida e, por isso, o composto também é mais seletivo para SUR1 (LV *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2017). Esses dados podem ser avaliados para a geração de novas substâncias. A utilização de técnicas de modificação molecular, como a hibridação molecular, permitiria a geração de compostos que ocupem a região A como a glibenclamida e nateglinida e a região B como a repaglinida, visando explorar aminoácidos específicos de SUR1, podendo gerar candidatos a fármacos que representem uma nova geração ou nova classe de secretagogos mais potentes e seguros (DING *et al.*, 2019).

5.3.3 Farmacocinética e metabolismo

A repaglinida é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal (TGI) e o efeito hipoglicemiante é observado após cerca de 1h da administração, quando o fármaco atinge sua concentração máxima. A biodisponibilidade do composto é de 63%, sendo que 98% da porção absorvida é distribuída ligada à albumina. A meia vida é de aproximadamente 1h, logo, após atingir a concentração máxima, sua concentração plasmática diminui até o fim do efeito farmacológico, o que ocorre após aproximadamente 5h. O metabolismo é hepático e ocorre por meio das enzimas do complexo CYP450. Aproximadamente 90% da repaglinida é

excretada nas fezes por meio da bile, predominantemente em sua forma metabolizada (SCHEEN, 2007; CULY & JARVIS, 2001).

Dois dos principais metabólitos da repaglinida são formados a partir da hidroxilação da piperidina, gerando um composto intermediário que se equilibra entre a forma em que a piperidina está conservada e a forma em que o anel está aberto, expondo um grupo aldeído. O aldeído é oxidado por uma ALDH, gerando o ácido carboxílico correspondente (metabólito 1). Após a formação do ácido carboxílico, a amina aromática sofre uma *N*-desalquilação, gerando uma anilina não substituída (metabólito 2). O metabólito 3 é gerado a partir de uma glicuronidação do grupo carboxila da repaglinida (**Figura 34**) (SCHEEN, 2007; SALL, HOUSTON & GALETIN, 2012).

A nateglinida, assim como a repaglinida, é rapidamente absorvida no TGI, mas o efeito hipoglicemiante gerado após a inibição do canal K_{ATP} ocorre três vezes mais rapidamente que com a repaglinida (aproximadamente 15-20 minutos). A biodisponibilidade oral do composto é de 72%, sendo que 98% da porção absorvida é distribuída ligada à albumina. O composto atinge sua concentração máxima no plasma em aproximadamente 1h (o que sugere que o efeito farmacológico se inicie antes do fármaco atingir sua concentração máxima) e a sua meia vida é de aproximadamente 1:30h, sendo eliminada após aproximadamente 6h. O metabolismo também é hepático e ocorre por meio das enzimas do complexo CYP450. Aproximadamente 80% da nateglinida é excretada pela urina, predominantemente em sua forma metabolizada. Um achado relevante é que nateglinida não apenas promove uma inibição do canal K_{ATP} três vezes mais rápido em comparação com a repaglinida, como também se dissocia do sítio ativo cerca cinco vezes mais rápido, o que promove uma resposta rápida e curta semelhante ao próprio padrão fisiológico de liberação de insulina pós-prandial (HALAS, 2001; HU, BOETTCHER & DUNNING, 2003).

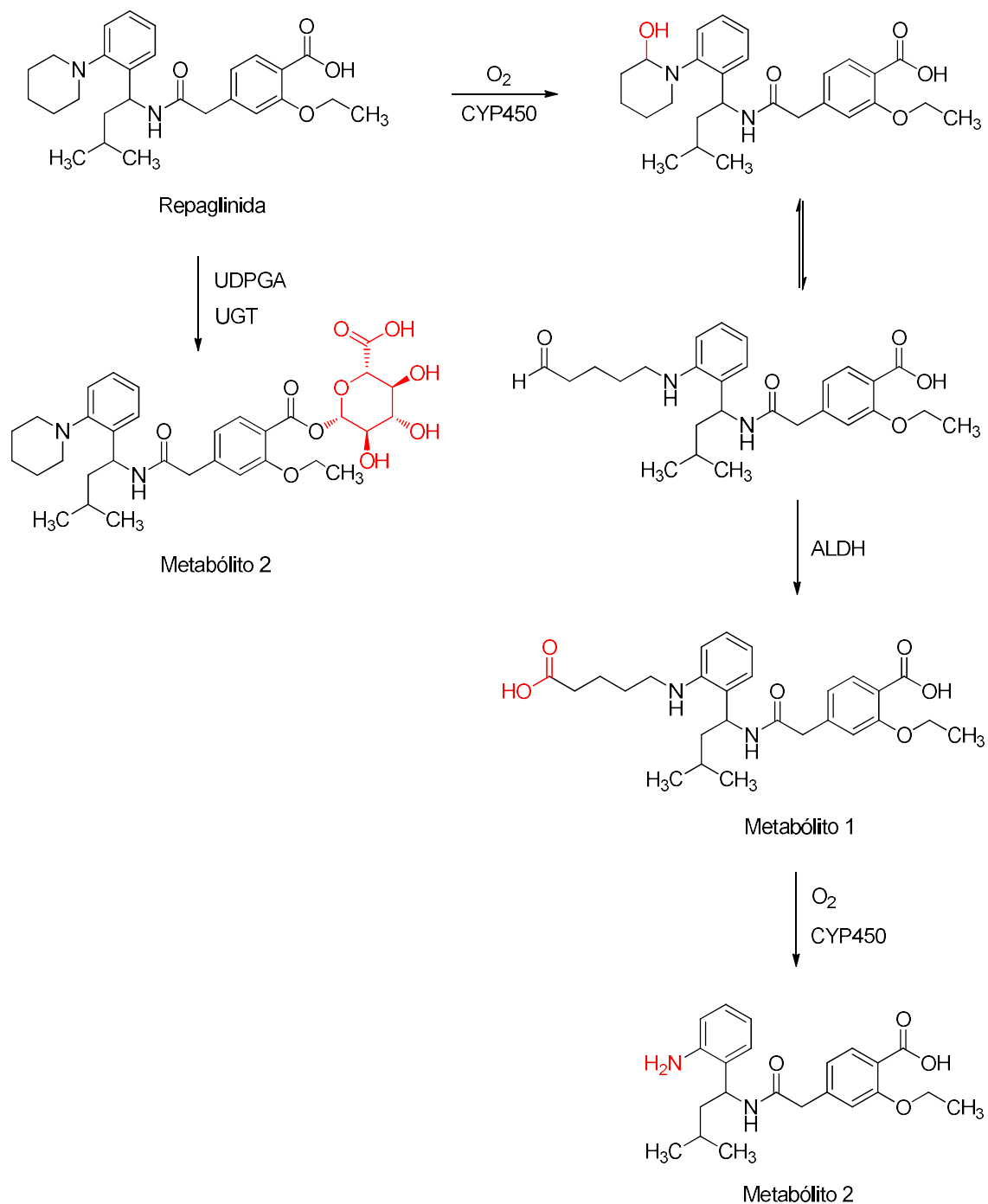


Figura 34: Rota metabólica da repaglinida (UDPGA: ácido uridina-5'-difosfo-a-D-glicurônico. UGT: UDP-glicuronosil-transferase).

Os principais metabólitos da nateglinida são derivados de hidroxilação do grupo isopropila ligada ao grupo cicloexano (metabólito 1 e metabólito 3), que podem sofrer uma nova hidroxilação para geração do metabólito 4. Dentre os metabólitos excretados na urina, também é encontrado um derivado onde há a geração de uma insaturação no grupo isopropila (metabólito 2). A insaturação

pode ser oxidada para a formação de um anel oxirano, que posteriormente pode ser hidrolisado para a formação do metabólito 4. O metabólito 5 pode ser formado a partir de uma glicuronidação do grupo carboxila da nateglinida (**Figura 35**) (WEAVER, *et al.* 2001; LEMKE & WILLIAMS, 2013).

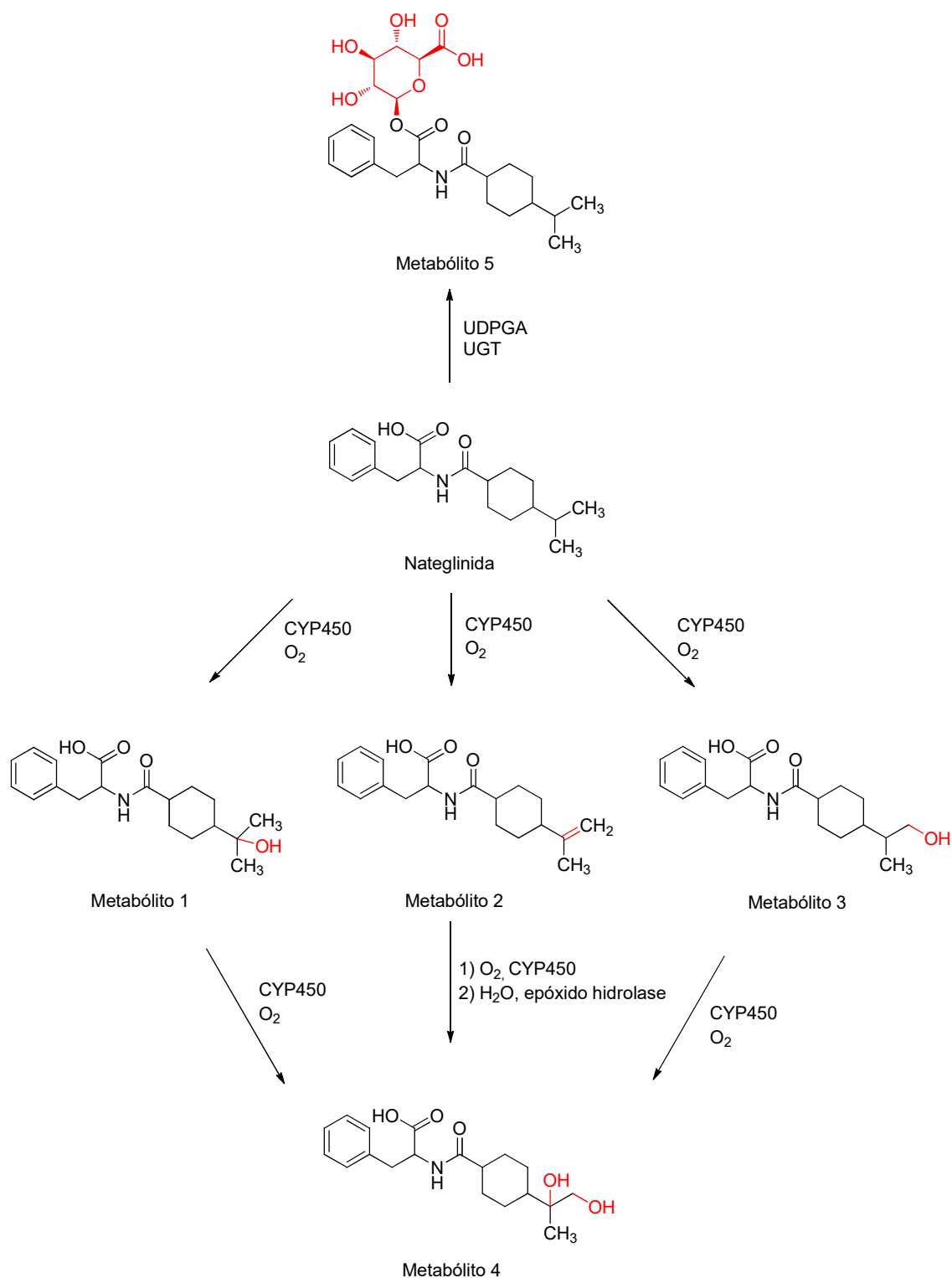


Figura 35: Rota metabólica da nateglinida.

A mitiglinida, da mesma forma que a nateglinida, é rapidamente absorvida e o início de sua ação ocorre entre 15-20 minutos após a administração. O tempo de meia-vida é de aproximadamente 1:20h. O principal metabólito (cerca de 74%) encontrado até o momento é um derivado de glicuronidação do grupo carboxila. A mitiglinida é predominantemente excretada pela urina em sua forma metabolizada (PHILLIPPE & WARGO, 2013).

6 CONCLUSÃO

As informações apresentadas neste trabalho são demonstrações de como as sulfonilureias e as metiglinidas ainda podem ser exploradas para o desenvolvimento de fármacos e, por isso, importantes para a química medicinal e para saúde da população, considerando a prevalência da DM2. As sulfonilureias, apesar de serem compostos antigos, ainda são utilizadas como base de pesquisa para o entendimento do funcionamento dos canais de K_{ATP} e para o desenvolvimento de novos derivados, como ocorreu para o surgimento das metiglinidas, além de ainda serem amplamente prescritas e recomendadas pela SBD na farmacoterapia de DM2. Enquanto isso, as metiglinidas são uma classe que possui três representantes, onde apenas dois são aprovados pela FDA, que possuem características promissoras do ponto de vista clínico, além de possuir características estruturais que permitiram uma nova visão sobre o sítio ativo de SUR1 e abriu novas possibilidades para o desenvolvimento de fármacos secretagogos mais seguros e eficazes. A interação desses fármacos com outros isotipos do receptor K_{ATP} , como ocorre com o canal presente nos cardiomiócitos, também pode ser explorado para o desenvolvimento de fármacos cardioprotetores derivados de sulfonilureias ou metiglinidas. Estudos mais aprofundados sobre as metiglinidas são necessários para definir melhor sua relação estrutura-atividade. A pequena quantidade de fármacos aprovados nessa classe demonstra que muito ainda pode ser explorado.

REFERÊNCIAS

- ALAM, F. et al. Current Genetic and Epigenetic Insights into Type 2 Diabetes Mellitus. **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets**, v. 19, n. 6, p. 717–718, 2019.
- AL-OMARY, F. Gliclazide. **Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology**. v.42, 2017.
- BANDYK, D. F. The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment. **Seminars in Vascular Surgery**, v. 31, n. 2–4, p. 43–48, 2019.
- BARBOSA, J. H. P.; OLIVEIRA, S. L.; SEARA, L. T. E. O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 6, p. 940–950, 2008.
- BARRETT, E. J. et al. Diabetic microvascular disease: An endocrine society scientific statement. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 102, n. 12, p. 4343–4410, 2017.
- BHATTACHARJEE, N. et al. Mechanistic insight of diabetic nephropathy and its pharmacotherapeutic targets: An update. **European Journal of Pharmacology**, v. 791, p. 8–24, 2016.
- BODEN, G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**, v. 18, n. 2, p. 139–143, 2011.
- CHESTER, B. et al. The effects of popular diets on type 2 diabetes management. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 35, n. 8, 2019.

CHOCHRANE, V.; SHYNG, S. Leptin-induced Trafficking of K ATP Channels : A Mechanism to Regulate Pancreatic β -cell Excitability and Insulin Secretion. **International Journal of Molecular Sciences**. 2019.

COLBURN, T. D. et al. Vascular ATP-sensitive K⁺ channels support maximal aerobic capacity and critical speed via convective and diffusive O₂ transport. **Journal of Physiology**, v. 598, n. 21, p. 4843–4858, 2020.

CONCEIÇÃO, R.; SILVA, P.; BARBOSA, M. L. C. Drugs for the treatment of type II diabetes: A visit to the past and a look to the future. **Revista Virtual de Quimica**, v. 9, n. 2, p. 514–534, 2017.

CULY, C.; JARVIS, B. Repaglinide. **A Review of its Therapeutic Use in Type 2 Diabetes Mellitus**, v. 61, p. 1625-1660, 2001.

DEACON, C. LEBOVITZ, E. Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas. **Diabetes, Obesity and Metabolism**. v. 18, p. 333-347, 2016.

DE WET, H.; PROKS, P. Molecular action of sulphonylureas on K_{atp} channels: a real partnership between drugs and nucleotides. **Biochem. Soc. Trans.** v. 43, p. 901-907, 2015.

DING, D. *et al.* The structural basis for the binding of repaglinide to the pancreatic k_{atp} channel. **Cell reports**, v. 27, n. 6, p. 1848-1857.

DONATH, M. Y. Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 15, n. S3, p. 193–196, 2013.

DORNHORST, A. Insulinotropic meglitinide analogues. **Lancet**, v. 358, 2001.

EL-ZAHABI, M.A. *et al.* Design, synthesis, molecular modeling and anti-hyperglycemic evaluation of phthalimide-sulfonylurea hybrids as PPAR γ and SUR agonists. **Bioorganic Chemistry**, v. 92, 2019.

ENGİN, A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. **Obesity and Lipotoxicity, Advances in Experimental Medicine and Biology**, p. 1-17, 2017.

FAYFMAN, M.; PASQUEL, F. J.; UMPIERREZ, G. E. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. **Medical Clinics of North America**, v. 101, n. 3, p. 587–606, 2017.

FOLLI, F. *et al.* Pancreatic islet of Langerhans' cytoarchitecture and ultrastructure in normal glucose tolerance and in type 2 diabetes mellitus. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 20, n. May, p. 137–144, 2018.

FRAGA, P. *et al.* A interface entre o diabetes mellitus tipo II e a hipertensão arterial sistêmica: aspectos bioquímicos. **Cadernos UniFOA**. Ed. 20, 2012.

FRANKE, H.; FUCHS, J. Ein neues antidiabetisches Prinzip. **DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift**, v. 80, n. 40, p. 1449–1452, 1955.

FRENCH, E. K.; DONIHİ, A. C.; KORYTKOWSKI, M. T. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: Review of acute decompensated diabetes in adult patients. **The BMJ**, v. 365, 2019.

GEISEN, K. *et al.* Acylaminoalkyl substituted benzoic and phenylalkane acids with hypoglycaemic properties. **Arzneimittel-Forschung**, v. 28, n. 7, 1978.

GLOVACI, D.; FAN, W.; WONG, N. D. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. **Current Cardiology Reports**, v. 21, n. 4, p. 1–8, 2019.

GOMES, M. Glitazonas e síndrome metabólica: Mecanismos de ação, fisiopatologia e indicações terapêuticas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 271–280, 2006.

GOUT, E. et al. Interplay of Mg^{2+} , ADP, and ATP in the cytosol and mitochondria: Unravelling the role of Mg^{2+} in cell respiration. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 111, n. 43, p. E4560–E4567, 2014.

GREEN, J.; FEINGLOS, M. Are sulfonylureas passé?. **Current Diabetes Reports**. v. 6, p. 373-377, 2006.

HALAS, C. Nateglinide. **American Journal Of Health-System Pharmacy**, v. 58, n. 13, 2001.

HANSEN, A. M. K. et al. on the Human β -Cell Sulphonylurea Receptor 1. **Channels**, p. 2789–2795, 2002.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica: texto e atlas**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

KALRA, S.; KALRA, B.; SAHAY, R. Indications for formula medical nutrition therapy in diabetes. **JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 69, n. 6, p. 908–910, 2019.

KHALIL, H. Diabetes microvascular complications—A clinical update. **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews**, v. 11, p. S133–S139, 2017.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. Robbins Patologia Básica. 9 ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2013.

LECHNER, J.; O'LEARY, O. E.; STITT, A. W. The pathology associated with diabetic retinopathy. **Vision Research**, v. 139, p. 7–14, 2017.

LEMKE, T.; WILLIAMS, D. **Foye's principles of medicinal chemistry**. Lippincott Williams & Wilking. Ed. 7, 2013.

LI, J. Y. *et al.* Altered R-spondin 1/CART neurocircuit in the hypothalamus contributes to hyperphagia in diabetes. **Journal Neurophysiol.** 2019.

LIU, S. *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of oral itiglinide on glucose lowering health chinese volunteers. **BMC Pharmacol Toxicol**, v. 13, n. 54, 2017.

LOUBATIÈRES, A. The hypoglycemic sulfonamides: history and development of the problem from 1942 to 1955. **Annals of the New York Academy of Sciences**. p. 4–11, 1955.

LOUBATIÈRES, A. The Mechanism of Action of the Hypoglycemic Sulfonamides: a Concept Based on Investigations in Animals and in Human Beings. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 71, n. 1, p. 192–206, 1957.

LOUBATIÈRES-MARIANI, MM. The Discovery of hypoglycemic sulfonamides. **Journal de la Societe de Biologie**. v. 201, n. 2, p. 121-125, 2007.

LV, W. *et al.* Mechanisms and Characteristics of Sulfonylureas and Glinides. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 1, p. 37–56, 2020.

MAHDI, H.; JOVANOVIĆ, A. Sur2A as a base for cardioprotective therapeutic strategies. **Molecular biology reports**, 2022.

MARTIN, G. M. *et al.* Mechanism of pharmacochaperoning in a mammalian KATP channel revealed by cryo-EM. **eLife**, v. 8, p. 1–26, 2019.

MARTIN, G. M.; SUNG, M. W.; SHYNG, S. L. Pharmacological chaperones of ATP-sensitive potassium channels: Mechanistic insight from cryoEM structures. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 502, p. 110667, 2020.

MEHANNA, A. Antidiabetic agents: Past, present and future. **Future Medicinal Chemistry**, v. 5, n. 4, p. 411–430, 2013.

MEYER, M. *et al.* Structural requirements of sulphonylureas and analogues for interaction with sulphonylurea receptor subtypes. **British Journal of Pharmacology**. v. 128, p. 27-34, 1999.

MOELANDS, S. *et al.* Pioglitazone for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at risk for the development of type 2 diabetes mellitus. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, 2018.

MOSIKIANM, A.; DOLGORUKOVA, A.; ZALEVSKAYA, A. Possible approaches to CYP2C9-guided prescription of sulfonylureas in Russia. **Pharmacogenomics**. v. 17, n. 18, p. 2115-2126, 2016.

MUSCOGIURI, G. *et al.* Water intake keeps type 2 diabetes away? Focus on copeptin. **Endocrine**, 2018.

OBOH, G. *et al.* Influence of gallic acid on α -amylase and α -glucosidase inhibitory properties of acarbose. **Journal of Food and Drug Analysis**. v. 24, n. 3, p. 627-634, 2016.

OGURTSOVA, K. *et al.* IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 128, p. 40–50, 2017.

PENG, S. et al. TCF7L2 gene polymorphisms and type 2 diabetes risk: A comprehensive and updated meta-analysis involving 121 174 subjects.

Mutagenesis, v. 28, n. 1, p. 25–37, 2013.

PEREIRA, M.; AMATO, A.; CASULARI, L. Tratamento do diabetes melito tipo 2: ainda existe lugar para as sulfonilureias?. **Prática Médica**. v. 51, n. 34, 2017.

PHILLIPPE, H.; WARGO, K. Mitiglinide for type 2 diabetes treatment. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 14, n. 15, 2133-2144, 2013.

PIPATPOLKAI, T. et al. New insights into KATP channel gene mutations and neonatal diabetes mellitus. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 16, n. 7, p. 378–393, 2020.

PROKS, P.; WET, H.; ASHCROFT, F. Sulfonylureas suppress the stimulatory action of Mg-nucleotides on Kir6.2/SUR1 but not Kir6.2/SUR2A KATP channels: a mechanistic study. **Journal of General Physiology**, v. 144, n. 5, p. 469-486, 2014.

PULJUNG, M. C. Cryo-electron microscopy structures and progress toward a dynamic understanding of KATP channels. **Journal of General Physiology**, v. 150, n. 5, p. 653–669, 2018.

RACHEK, L. I. Free fatty acids and skeletal muscle insulin resistance. **Progress in Molecular Biology and Translational Science**, v. 121, ed. 1. 2014.

RAWSHANI, A. et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 15, p. 1407–1418, 2017.

RENA, G.; HARDIE, D. G.; PEARSON, E. R. The mechanisms of action of metformin. **Diabetologia**, v. 60, n. 9, p. 1577–1585, 2017.

RORSMAN, P.; ASHCROFT, F. Pancreatic b-cell eletrical activity and insulin secretion: of mice and men. **Physiol Rev.** v. 98, p. 117-214, 2018.

SALL, C.; HOUSTON, B.; GALETIN, A. A comprehensive assessment of repaglinide metabolic pathways: impact of choice of in vitro system and relative enzyme contribution to in vitro clearance. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 40, n. 7, p. 1279-1289, 2012.

SANDOVAL, D.; D'ALESSIO, D. Fisiologia dos peptídeos de proglucagon: papel do glucagon e GLP-1 na saúde e na doença. **Physiologic Reviews.** v. 95, n. 2, p. 513-548, 2015.

SCHEEN, A. J. A review of gliptins for 2014. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 16, n. 1, p. 43–62, 2015.

SCHEEN, A. J. Drug-drug and food-drug pharmacokinetic interactions with new insulinotropic agents repaglinide and nateglinide. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 46, n. 2, p. 93-108, 2007.

SHAH, S. *et al.* Ras and rap1: a tale of two GTPases. **Seminars in Cancer Biology**. v. 54, p. 29-39, 2019.

SHARMA, A. K. *et al.* Insulin analogs: Glimpse on contemporary facts and future prospective. **Life Sciences**, v. 219, p. 90–99, 2019.

SHIBASAKI, T. *et al.* Antidiabetic Sulfonylureas and cAMP Cooperatively Activate Epac2A. **Science Signaling**, v. 6, n. 298, p. 1–10, 2013.

SHIBASAKI, T. *et al.* Cooperation between cAMP signalling and sulfonylurea in insulin secretion. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 16, p. 118–125, 2014.

SIMÓ, R.; HERNÁNDEZ, C. Tratamiento de la diabetes mellitus: objetivos generales y manejo en la práctica clínica. **Revista Española de Cardiología**. v. 55, n. 8, p. 845-860. 2002.

SINGH, R.; KISHORE, L.; KAUR, N. Diabetic peripheral neuropathy: Current perspective and future directions. **Pharmacological Research**, v. 80, p. 21–35, 2014.

SOBCZAK, A. I. S.; BLINDAUER, C. A.; STEWART, A. J. Changes in plasma free fatty acids associated with type-2 diabetes. **Nutrients**, v. 11, n. 9, p. 1–42, 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Atualização da Diretriz Brasileira de Diabetes. **Clannad**. 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Conduta terapêutica no diabetes tipo 2: algoritmo SBD. 2019.

SUCCI, J. *et al.* O pré-condicionamento isquêmico influencia a contratilidade ventricular na cirurgia sem extracorpórea. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, n. 3, 2010.

THOMAS, R. *et al.* Metabolic fate of tolazamide in man and in the rat. **Journal of Medicinal Chemistry**. v. 21, n. 8, 1978.

VALLON, V.; THOMSON, S. C. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. **Diabetologia**, v. 60, n. 2, p. 215–225, 2017.

VEDOVATO, N.; ASHCROFT, F. M.; PULJUNG, M. C. The Nucleotide-Binding Sites of SUR1: A Mechanistic Model. **Biophysical Journal**, v. 109, n. 12, p. 2452–2460, 2015.

VILAR, L. **Endocrinologia Clínica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

VOLMER-THOLE, M.; LOBMANN, R. Neuropathy and diabetic foot syndrome. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 6, 2016.

WEAVER, M. *et al.* Pharmacokinetics and metabolism of nateglinide in humans. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 29, n. 4, p. 415-421, 2001.

WEI, J. *et al.* Research Progress on Non-Drug Treatment for Blood Glucose Control of Type 2 Diabetes Mellitus. **Chinese Journal of Integrative Medicine**, v. 24, n. 10, p. 723–727, 2018.

WESTERMARK, P. Amyloid in the islets of Langerhans: Thoughts and some historical aspects. **Uppsala Journal of Medical Sciences**, v. 116, n. 2, p. 81–89, 2011.

YANG, F. *et al.* OATP1B3 (699G>A) and CYP2C9*2, *3, significantly influenced the transport and metabolism of glibenclamide and glipizide. **Scientific Reports**. v. 8, 2018.

ZHENG, Y.; LEY, S. H.; HU, F. B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 2, p. 88–98, 2017.