

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**Simplificar as terapêuticas na diabetes
mellitus tipo 2**

**O papel dos antidiabéticos orais de associação de dose
fixa**

Ana Teresa Ramos de Sousa Coutinho

Monografia orientada pelo Professor Doutor Artur Mendes Moura,
categoria Professor Auxiliar

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2023

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**Simplificar as terapêuticas na diabetes
mellitus tipo 2**

**O papel dos antidiabéticos orais de associação de dose
fixa**

Ana Teresa Ramos de Sousa Coutinho

**Trabalho final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pelo Professor Doutor Artur Mendes Moura,
categoria Professor Auxiliar

2023

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Artur Moura, pela disponibilidade e sábias diretrizes;

Às amigas que Coimbra me deu e que Lisboa aproximou, pelas palavras de incentivo e por nunca me deixarem baixar os braços;

Às minhas colegas de trabalho, pela paciência e pelas inúmeras folgas trocadas;

Ao Dr. Epifânio, amigo e bom conselheiro;

À minha família, pais e sogra, pelo incentivo e apoio incondicional nesta jornada, e ao meu marido, braço direito e descomplicador neste percurso, especialmente nos momentos de incerteza e desmotivação. Sem eles nada disto seria possível.

A todos o meu sincero obrigada.

Maria Inês e Manuel,

*"You're braver than you believe,
stronger than you seem, and
smarter than you think."*

Christopher Robin

Resumo

A diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) é uma doença crônica complexa e multifatorial que afeta milhões de pessoas. Caracteriza-se por hiperglicemias, condição que pode conduzir a complicações graves, afetando a qualidade de vida dos indivíduos. A prevalência da DMT2 tem aumentado de forma alarmante nas últimas décadas, em grande parte devido a fatores como envelhecimento da população, obesidade e estilos de vida sedentários.

O tratamento da DMT2 envolve geralmente medidas farmacológicas e não farmacológicas, onde se incluem alterações no estilo de vida, como dieta e exercício físico. A terapêutica inclui frequentemente antidiabéticos orais. Porém, a adesão aos regimes terapêuticos instituídos é muitas vezes baixa, o que pode ser atribuído a diversos fatores como complexidade dos esquemas terapêuticos, o custo dos medicamentos, efeitos adversos e falta de compreensão sobre a importância de manter um controlo metabólico adequado.

Neste contexto, as associações de antidiabéticos orais de dose fixa (FDC, do inglês *fixed-dose combination*) surgem como uma estratégia promissora para melhorar a adesão terapêutica e, conseqüentemente, atingir um melhor controlo glicémico. As FDC combinam dois ou mais agentes antidiabéticos numa única formulação, facilitando a administração e simplificando os esquemas posológicos.

Estudos revelaram que as FDC podem melhorar o controlo metabólico, reduzindo os níveis de HbA1c em doentes com DMT2, uma vez que têm o potencial de melhorar a adesão à terapêutica. As FDC permitem reduzir a carga diária de comprimidos, simplificando a rotina da toma de medicamentos, o que pode ser benéfico para aqueles que enfrentam dificuldades em cumprir o esquema posológico. Assim, ao simplificar os regimes terapêuticos, estas formulações promovem a adesão aos esquemas prescritos e constituem uma ajuda na obtenção de melhores resultados clínicos e conseqüentemente, melhor qualidade de vida. Porém, é importante salientar que as FDCs podem não se adequar a todos os doentes com DMT2, e a seleção da terapêutica deve ser adequada a cada indivíduo, com base nas suas características e necessidades.

Palavras-chave: diabetes *mellitus* tipo 2; associações de dose fixa; adesão; agentes hipoglicémicos

Abstract

The type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a complex and multifactorial chronic disease that affects millions of people worldwide. It consists in hyperglycemias, a condition that can lead to severe complications and impact patient's quality of life. The prevalence of T2DM has alarmingly increased in recent decades, largely due to factors such as population aging, increasing obesity and sedentary lifestyles.

Management of T2DM generally involves pharmacological and non-pharmacological measures, which includes lifestyle modifications such as diet and exercise. Pharmacotherapy often includes oral antidiabetic drugs. However, adherence to prescribed therapeutic regimens among patients with T2DM is often low, which can be attributed to a variety of factors like the complexity of treatment plans, medication costs, adverse effects, and a lack of understanding of the importance of maintaining adequate metabolic control.

In this context, fixed-dose combination (FDCs) of oral antidiabetic agents emerges as a promising strategy to improve therapeutic adherence and consequently achieve better glycemic control. FDCs combine two or more hypoglycemic drugs in a single pill, facilitating administration and simplifying dosing regimens.

Studies have revealed that FDCs can improve metabolic control by reducing HbA1c levels in patients with T2DM, as they have the potential to enhance therapeutic adherence. FDCs allow a reduction in the daily pill burden, easing de medication routine, which can be beneficial for those who struggle to comply with complex dosing schedules. By simplifying therapeutic regimens, these formulations promote adherence to the prescribed regimens and contribute to better clinical outcomes and improved quality of life. However, it is important to note that FDCs may not be suitable for all patients with T2DM, and treatment selection should be tailored to each individual based on their characteristics and needs.

Keywords: Type 2 Diabetes *mellitus*; fixed-dose combination; adherence; hypoglycemic agents

Abreviaturas

ADA – American Diabetes Association

ADO – antidiabéticos orais

AIM – autorização de introdução no mercado

ATP – adenosina trifosfato

CDT – *coadministered dual therapy*

DACV – doença aterosclerótica e cardiovascular

DGS – Direção Geral de Saúde

DMT1 – diabetes *mellitus* tipo 1

DMT2 – diabetes *mellitus* tipo 2

DPP-4 – dipeptidil peptidase 4

DRC – doença renal crónica

FDC – *fixed-dose combination*

GIP – *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*

GLP-1 – *glucagon-like peptide 1*

GLUTs – *glucose transporter 1*

HbA1c – hemoglobina glicada A1c

HDL – *high density lipoprotein*

iDPP-4 – inibidores da DPP-4

iSGLT-2 – inibidores do SGLT-2

K⁺ – potássio (ião)

LDC – *loose-dose combination*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PTOG – prova de tolerância oral à glicose

SGLT-2 – *sodium-glucose transport 2*

SPD – Sociedade Portuguesa de Diabetologia

Índice

Introdução	8
Diabetes <i>mellitus</i> : conceito e classificação	8
Prevalência	8
Fisiopatologia da DMT2	10
Manifestações clínicas e critérios de diagnóstico	12
Terapêutica Farmacológica: Classes de Antidiabéticos.....	12
Biguanidas.....	15
Sulfonilureias	15
Glinidas	16
Tiazolidinedionas.....	16
Inibidores da α -glicosidase	17
Agonistas do GLP-1.....	17
Inibidores da DPP-4.....	18
Inibidores do co-transportador de sódio-glicose.....	19
Insulinas e Análogos	20
Recomendações nacionais e internacionais	21
DGS - <i>Abordagem Terapêutica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto</i>	21
SPD – <i>Recomendações Nacionais para o tratamento da Hiperglicemia na Diabetes tipo 2</i>	22
NICE – <i>Type 2 Diabetes in adults: management</i>	23
ADA e EASD – <i>Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)</i>	24
Antidiabéticos orais de associação de dose fixa	26
Adesão à terapêutica	28
Objetivos	29
Materiais e Métodos.....	30
Resultados	31
Adesão à terapêutica na DMT2.....	31
Barreiras à Adesão à Terapêutica na DMT2.....	32
Adesão à terapêutica com antidiabéticos orais de associação de dose fixa	33
Discussão	35
Conclusão.....	38
Referências Bibliográficas	39

Índice de Figuras:

Figura 1: Gráfico da prevalência da diabetes em Portugal - 2019-2021.....	9
Figura 2 - Fisiopatologia da Diabete mellitus tipo 2.....	11
Figura 3 - Algoritmo de tratamento em diabéticos sem doença cardiovascular aterosclerótica, doença renal crónica ou insuficiência cardíaca	23

Índice de Tabelas:

Tabela 1 – Antidiabéticos não insulínicos disponíveis no mercado português em 2023	14
Tabela 2 – Combinações de dose fixa, aprovadas e disponíveis em Portugal, em 2023	27

Introdução

Diabetes *mellitus*: conceito e classificação

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a diabetes *mellitus* é uma doença crónica metabólica caracterizada pelos níveis elevados de glicose no sangue (hiperglicemia), o que a longo prazo conduz a danos cardiovasculares, retinopatias, nefropatias e neuropatias (1).

Esta doença pode ser classificada essencialmente em diabetes *mellitus* tipo 1 (DMT1) e diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2), apesar de existirem outros tipos de diabetes como a gestacional ou outros tipos específicos de diabetes, que correspondem a situações em que a doença é consequência de um processo etiopatogénico identificado. Estas situações incluem por exemplo anomalias genéticas das células β pancreáticas, anomalias genéticas na ação da insulina, patologias do pâncreas exócrino, endocrinopatias diversas ou diabetes induzida por químicos ou fármacos (2; 3).

Assim, a DMT1 é devida à destruição autoimune das células β do pâncreas, o que normalmente conduz a uma deficiência em insulina. Pode ocorrer em qualquer faixa etária. No entanto, este diagnóstico é mais comum em indivíduos com menos de trinta anos. Estes indivíduos, devido ao facto de possuírem uma produção endócrina deficitária de insulina, necessitam de terapia de reposição insulínica (3; 4; 2).

A DMT2 é causada por uma perda progressiva na secreção de insulina por parte das células β , o que geralmente acontece em contexto de diferentes níveis de insulinoresistência. Esta é a variante mais frequente, já que representa cerca de 90% de todos os casos de diabetes. Está associada à obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia (2; 3). A DMT2 será abordada mais adiante com mais detalhe.

A diabetes gestacional corresponde a uma anomalia no metabolismo da glicose, documentado pela primeira vez durante o segundo ou terceiro trimestre de gestação (2; 3).

Prevalência

O número de pessoas com diabetes aumentou de 108 milhões em 1980 para 422 milhões em 2014, sendo a principal causa de cegueira, falência renal, ataques cardíacos e

amputações de membros inferiores. A OMS estima que, em 2019, 2 milhões de mortes estejam diretamente relacionadas com a diabetes ou com a doença renal devida à diabetes. Além disso, tanto o número de casos como a sua prevalência têm aumentado de forma constante nas últimas décadas (1).

De acordo com o Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes, em 2021 a prevalência estimada desta doença na população portuguesa entre os 20 e os 79 anos (intervalo que compreendia 7,8 milhões de indivíduos) foi de cerca 14,1%, ou seja, mais de 1 milhão de portugueses naquela faixa etária tinha diabetes (5). Com base no mesmo relatório, também nesta doença o envelhecimento da população tem impacto, já que para a mesma faixa etária (20-79 anos), entre 2009 e 2021, houve um aumento de 2,4% na prevalência da diabetes. Além disso, o mesmo relatório conclui que existe uma diferença significativa na prevalência da Diabetes entre homens e mulheres, sendo que existem mais homens portugueses com diabetes, que mulheres (Fig1), e que existe um forte aumento da prevalência desta doença com a idade (5).

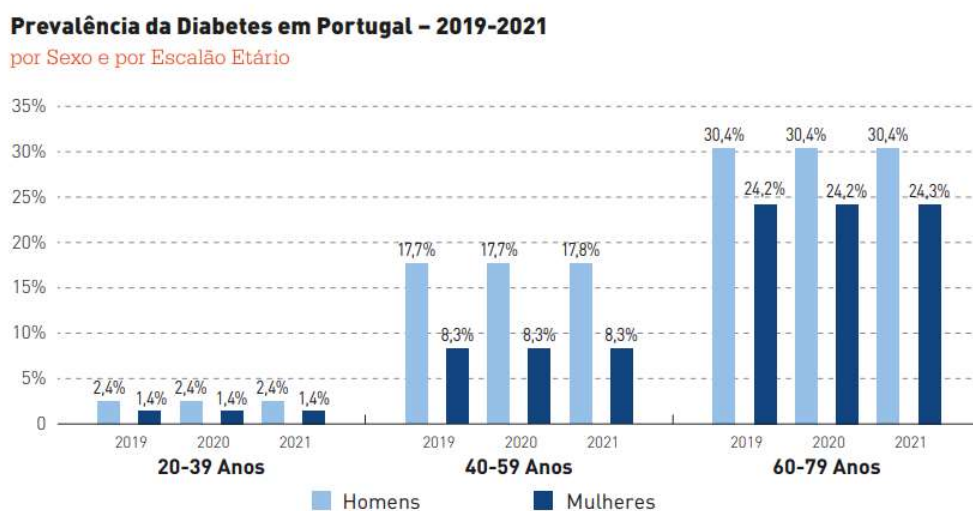


FIGURA 1: GRÁFICO DA PREVALÊNCIA DA DIABETES EM PORTUGAL - 2019-2021
(Fonte: Relatório Anual do Observatório para a Diabetes – Os Anos de 2019, 2020, 2021)

A OMS refere ainda que em 2021 lançou uma iniciativa global que aspira a melhorias na prevenção e no tratamento desta doença, com um foco particular nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, uma vez que é precisamente nestes países que a prevalência da Diabetes está a aumentar mais rapidamente (1).

Fisiopatologia da DMT2

A DMT2 é um distúrbio metabólico progressivo e complexo, caracterizado pela coexistência de deficiências em vários órgãos, incluindo resistência à insulina no músculo esquelético e no tecido adiposo, declínio progressivo na secreção de insulina pelo pâncreas, produção aumentada de glicose pelo fígado, entre outras (6). A resistência à insulina bem como a secreção anormal de insulina desempenham papéis de relevo na DMT2. Acredita-se que a resistência à insulina ocorra antes de qualquer problema na secreção daquela hormona. Porém, a DMT2 apenas se desenvolve quando a secreção de insulina se torna inadequada. Estudos têm revelado que a fisiopatologia da DM em grupos étnicos como asiáticos, africanos ou latino-americanos é um pouco diferente da de indivíduos com ascendência europeia, apesar de ainda não estar totalmente esclarecida. De uma forma geral, a população latina tende a ter maior resistência à insulina enquanto em grupos asiáticos tendem a ter maior disfunção nas células β pancreáticas. Os últimos parecem desenvolver DMT2 mais precocemente e com um índice de massa corporal mais baixo (4).

É importante fazer algumas considerações genéticas, uma vez que a DMT2 tem uma forte componente genética. Por exemplo, indivíduos em que um dos progenitores tenha DMT2, têm risco aumentado de desenvolver esta doença. Este risco sobe para 40% se ambos os pais tiverem DMT2. A resistência à insulina, demonstrada pela redução da utilização da glicose nos músculos esqueléticos, está presente em muitos familiares de primeiro grau de pessoas com DMT2. Esta é uma doença multifatorial uma vez que, além da suscetibilidade genética, fatores ambientais como obesidade, má nutrição e inatividade física, também influenciam o fenótipo. O ambiente intrauterino e o peso à nascença aumentado ou reduzido também influenciam na predisposição para esta doença (4).

Os genes que predisõem para a DMT2 ainda não foram totalmente identificados, mas existem estudos que identificaram genes que estão relacionados com um risco relativamente pequeno para a DMT2. O mais relevante é uma variante do gene do fator de transcrição *7-like 2* que tem sido associado à DMT2 em várias populações e à tolerância diminuída à glicose. Estudos genéticos identificaram múltiplos genes que aumentam o risco para a DMT2, mas o seu efeito é relativamente pequeno. Esses genes estão envolvidos na função e desenvolvimento dos ilhéus pancreáticos ou mesmo na

secreção de insulina. Por enquanto, e apesar de a suscetibilidade genética para a DMT2 estar a ser investigada, ainda não é possível utilizar uma combinação de genes para prever a DMT2 (4).

Como já foi referido, a DMT2 é caracterizada não só pela secreção inadequada de insulina e pela resistência insulínica, mas também pela produção excessiva de glicose hepática e pelo metabolismo anormal de gorduras (Fig.2). De facto, a obesidade visceral é muito comum nesta doença. Durante as etapas iniciais deste distúrbio metabólico, a tolerância à glicose permanece praticamente normal, apesar da resistência à insulina, uma vez que as células β pancreáticas compensam, aumentando a produção insulínica. No entanto, e à medida que a hiperinsulinemia compensatória e a resistência à insulina progredem, os ilhéus pancreáticos de certos indivíduos são incapazes de manter a produção aumentada de insulina. Como consequência, desenvolve-se a tolerância diminuída à glicose, que se caracteriza por aumentos nos valores de glicemia pós-prandial. Assim, a contínua redução na secreção de insulina e o aumento na produção de glicose hepática, conduzem a hiperglicemias em jejum e ao aparecimento da diabetes. Ocorre eventualmente falência das células β e, provavelmente, devido à produção inadequada de insulina, o glucagon é secretado em excesso pelas células α pancreáticas, aumentando mais ainda a produção de glicose hepática. Importa referir que, embora a resistência à insulina e a secreção diminuída de insulina estejam ambas na génese da DMT2, a contribuição relativa de cada tem uma grande variabilidade individual (4; 6; 7).



FIGURA 2 - FISIOPATOLOGIA DA DIABETE MELLITUS TIPO 2

FONTE: ADAPTADO DE CIRCADIAN ETIOLOGY OF TYPE 2 DIABETES, 2018

Manifestações clínicas e critérios de diagnóstico

A DMT2 é clinicamente silenciosa na maioria das situações, e é diagnosticada frequentemente em exames de rotina ou o decurso de um internamento por outra causa. Porém frequência urinária, sede, fome (mesmo depois de ter comido), cansaço extremo, visão turva, dormência ou dor, são sintomas e sinais comuns na DMT2, apesar de poderem ser muito ligeiros, ao ponto de passar despercebidos (2; 3).

De acordo com a DGS e a ADA (*American Diabetes Association*), o diagnóstico da DMT2 é feito com base nos seguintes parâmetros e valores para plasma venoso (3):

- a) Glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL ou
- b) Sintomas clássicos + glicemia ocasional ≥ 200 mg/dL ou
- c) Glicemia ≥ 200 mg/dL às 2h na PTOG com 75g de glicose ou
- d) Hemoglobina glicada A1c (HbA1c) $\geq 6,5\%$.

É importante referir que, numa pessoa que não apresente sintomatologia, o diagnóstico não deve ser realizado com base em apenas um valor anormal de glicemia em jejum ou de HbA1c, devendo pois ser confirmado com uma segunda análise após uma a duas semanas (3; 2).

A DGS aconselha ainda a utilização de um único parâmetro para o diagnóstico. Porém, caso haja avaliação simultânea de glicémia em jejum e de HbA1c, e se ambos os parâmetros obtiverem valores de diagnóstico, este fica confirmado. Se os valores forem discordantes, o parâmetro cujo valor se encontre alterado deve ser repetido numa análise posterior (3).

Terapêutica Farmacológica: Classes de Antidiabéticos

As recomendações para o tratamento da DMT2 envolvem abordagens farmacológicas e não farmacológicas. Uma terapia farmacológica e não farmacológica adequada podem ajudar no controlo dos níveis de glicose no sangue, tanto na DMT1 como na DMT2, diminuindo a longo prazo o risco de desenvolvimento de complicações, tais como aterosclerose prematura, glomeruloesclerose, proteinúria, retinopatia, neuropatias periféricas com ulcerações e gangrena das extremidades (6; 8).

A abordagem terapêutica na DMT2 tem como objetivo eliminar sintomas relacionados com a hiperglicemia, reduzir ou eliminar o risco de complicações micro e macrovasculares de longo prazo e permitir ao doente diabético ter qualidade de vida (4).

Um dos pilares do controlo da hiperglicemia na diabetes passa pela mudança de estilo de vida, o que inclui o aumento da atividade física e cuidado com a alimentação, principalmente entre os doentes obesos, cuja diminuição de peso é essencial. Uma alimentação saudável é bastante benéfica para doentes com diabetes, levando a uma melhoria nos seus perfis glicémico e lipídico, na tensão arterial e no controlo do peso. Porém, e porque não há uma fórmula geral para uma alimentação adequada no doente diabético, deve-se iniciar a intervenção com uma educação alimentar, conhecendo os seus hábitos e preferências e determinando posteriormente os objetivos a aplicar a cada caso (6).

A terapêutica não farmacológica *per si* revela-se frequentemente insuficiente e a intervenção farmacológica assume um papel, não só necessário, como crucial.

Os antidiabéticos orais (ADOs) são os medicamentos mais usados no tratamento da DMT2, estando reservados para tratamento da doença estável no adulto sem complicações de cetoacidose. Durante algum tempo, considerou-se que deveriam ser introduzidos preferencialmente após a falência das abordagens não farmacológicas. Porém, as *guidelines* nacionais e internacionais preconizam uma instituição da terapêutica farmacológica em fases mais precoces. A intervenção terapêutica na diabetes pretende alcançar a ausência de sintomas de descompensação aguda, a diminuição de complicações tardias micro e macrovasculares e a melhoria da manutenção da qualidade de vida. Os vários antidiabéticos possuem diferentes mecanismos de ação, sendo por isso agrupados em diferentes classes farmacoterapêuticas (9; 10).

De acordo com o prontuário terapêutico, em 2023 existem oito classes de antidiabéticos aprovadas para o controlo da hiperglicemia em doentes com diabetes, e que podem ser enquadrados em quatro grupos dependendo do seu mecanismo de ação: 1) sensibilizam os tecidos à insulina (biguanidas e tiazolidinonas); 2) secretagogos de insulina (sulfonilureias, glinidas, agonistas GLP-1 e inibidores da DPP-4); 3) inibidores da α -

glicosidase intestinal; 4) inibidores do SGLT-2. Para além, destes antidiabéticos existem ainda as preparações de insulina (4; 8; 9).

Os diferentes antidiabéticos não insulínicos disponíveis no mercado português, em 2023, encontram-se sumariados na Tabela 1.

TABELA 1 – ANTIDIABÉTICOS NÃO INSULÍNICOS DISPONÍVEIS NO MERCADO PORTUGUÊS EM 2023

Mecanismo de ação	Grupo Farmacoterapêutico	Nome do Fármaco
Aumentam a sensibilidade dos tecidos à insulina	Biguanidas	Metformina
	Tiazolidinedionas	Pioglitazona
Estimulação da produção de insulina	Sulfonilureias	Glibenclamida
		Glimepirida
		Gliclazida
		Glipizida
	Glinidas	Nateglinida
	Inibidores da DPP-4 (Gliptinas) (Prologam a ação da GLP-1)	Linagliptina
		Sitagliptina
		Saxagliptina
		Alogliptina
	Inibição da α -glicosidase intestinal	
Inibição do SGLT-2	Dapaglifozina	
	Empagliflozina	
	Canagliflozina	
Análogos da GLP-1 (injetáveis)	Dulaglutido	
	Exenatido	
	Liraglutido	
	Semaglutido	

DPP-4: Dipeptidil peptidase 4; **GLP-1:** Péptido semelhante ao glucagon 1 (*glucagon-like peptide 1*); **SGLT-2:** co-transportador 2 Sódio-glucose (*Sodium-Glucose Transport protein 2*)

Devido aos diferentes mecanismos de ação, estas classes podem ter efeitos aditivos, podendo assim atuar em diferentes fases da patologia.

Biguanidas

Atualmente, a única biguanida utilizada no controlo da DMT2 é a metformina. Esta molécula tem um efeito anti-hiperglicemiante, permitindo reduzir a glicose plasmática basal e pós-prandial. Importa referir que não produz hipoglicemias uma vez que não estimula a secreção de insulina. A metformina pode aumentar a sensibilidade dos tecidos à insulina, através de três mecanismos de ação: 1) por redução da produção de glicose hepática; 2) por inibição da gliconeogénese e da glicogenólise no músculo e aumentando consequentemente a sensibilidade à insulina, melhorando assim a captação e utilização da glicose periférica; 3) retardando a absorção da glicose a nível intestinal. A metformina estimula também a síntese de glicogénio intracelular atuando ao nível da glicogénio-sintetase, e aumenta a capacidade de transporte de todos os tipos de transportadores de glicose na membrana (GLUTs) conhecidos. A metformina é amplamente utilizada em clínica, com um papel importante e bem estabelecido no controlo da DMT2 e para o qual existe já uma agenda de pesquisa bastante limitada (11; 12; 13).

Sulfonilureias

As sulfonilureias são uma das classes mais antigas de antidiabéticos ainda disponíveis e juntamente com a metformina fazem parte dos mais prescritos mundialmente (14).

O efeito clinicamente mais relevante das sulfonilureias é induzir a libertação de insulina de forma independente da glicose. Este efeito é conseguido através da inibição do fluxo de Potássio nos canais de Potássio ATP-dependentes. Estes canais estão amplamente distribuídos pelo corpo, e caracterizam-se por serem compostos por quatro unidades de potássio (K) e quatro recetores de sulfonilureias). Nas células β pancreáticas, aqueles canais estão tipicamente abertos, permitindo a saída de K^+ , e a consequente polarização das membranas celulares. Consequência do metabolismo da glicose, ao haver um aumento da glicose sanguínea, aumenta também a ligação de ATP às porções

citoplasmáticas dos canais. Este evento, conduz ao fecho dos canais de potássio ATP-dependentes das células β , despolariza as membranas e abre os canais de cálcio regulados por voltagem, estimulando a fusão das vesículas de insulina com a membrana celular. As sulfonilureias ligam-se aos recetores, mimetizando o ATP, e assim, fechando os canais e despolarizando as membranas, o que estimula a fusão das vesículas de insulina com a membrana celular (14; 15). Resumindo, os fármacos pertencentes a este grupo afetam os potenciais de membrana, após ligação a locais específicos nas células β pancreáticas. O aumento da concentração cálcio intracelular, conduz à fusão das vesículas contendo insulina com a membrana celular, resultando na secreção de insulina para fora das células pancreáticas (15).

Estes agentes, além de estimularem a secreção endógena de insulina pelas células β pancreáticas, aumentam a sensibilidade dos tecidos para a insulina (15).

Deste grupo fazem parte a glimepirida, gliclazida, glibenclamida e glipizida (8).

Glinidas

O único ADO pertencente a este grupo é a nateglinida. Esta, à semelhança da classe anterior, é também um estimulante da secreção de insulina. Porém, e ao contrário das sulfonilureias, estes agentes podem atuar rapidamente mas a sua duração de ação é curta, e, por isso é aconselhável que sejam tomados imediatamente antes da refeição. Assim, consegue-se mimetizar a atividade normal da insulina após as refeições (4; 16; 15).

A nateglinida, também considerada um derivado da fenilalanina, está aconselhada para terapêutica em combinação com a metformina, na DM2 não controlada, quando a segunda se verifica insuficiente (8).

Tiazolidinedionas

As tiazolidinedionas, também conhecidas por glitazonas, conduzem a uma sensibilidade aumentada à insulina por parte das células hepáticas, adiposas e músculo-esqueléticas animais. De facto, as glitazonas têm efeitos no tecido adiposo por reduzirem os triglicéridos hepáticos e promoverem uma redistribuição da gordura

visceral. Os níveis de insulina diminuem com a utilização destes agentes, indicando uma diminuição na resistência insulínica. As glitazonas, para além de reduzirem a glicémia em jejum e os valores de HbA1c, também estão associadas a um aumento da HDL e a um ligeiro aumento de peso (4; 17).

Neste grupo de ADO apenas se encontra disponível a pioglitazona, sozinha ou em formulações combinadas. Este agente encontra-se indicado na terapêutica para a DMT2 em adultos intolerantes ou com contra-indicações para a metformina, e reduz a produção hepática de glicose para além de aumentar a eliminação periférica da glicose, no caso de resistência à insulina (18).

Inibidores da α -glicosidase

Os fármacos inibidores da α -glicosidase reduzem a hiperglicemia pós-prandial, retardando a absorção da glicose. De facto, estes fármacos, onde se inclui apenas a acarbose, inibem de forma competitiva, reversível e dose-dependente as α -glucosidases intestinais, retardando assim a digestão dos hidratos de carbono, reduzindo a sua absorção e condicionando conseqüentemente o atraso e redução dos níveis de glicémia pós-prandial. Assim, quando tomados antes de cada refeição, diminuem a absorção local da glicose, inibindo a nível intestinal a enzima que divide os oligossacáridos nos açúcares mais simples, conseqüentemente reduzindo os níveis de glicemia pós-prandial. A acarbose, apesar de permitir a redução das doses de outros ADO, não os substitui (4; 8; 19).

Agonistas do GLP-1

Estes agentes estimulam a secreção de insulina, atuando como agonistas do recetor GLP-1 (péptido 1 glucagon-*like*) ou aumentando os níveis de GLP-1 endógeno. O GLP-1 é um péptido intestinal conhecido por desempenhar um papel relevante na homeostase da glicose. Para além dos efeitos do GLP-1 no metabolismo da glicose, estes agentes suprimem também o glucagon e atrasam o esvaziamento gástrico. Desta forma, os agonistas do GLP-1 não causam aumentam de peso, pelo contrário a maioria dos doentes experimenta uma diminuição do peso bem como do apetite. Daí que a perda de

peso nalguns doentes com DMT2, seja um efeito atrativo dos medicamentos que atuem a este nível (20; 21).

Estes medicamentos estão disponíveis em formulações injetáveis, diárias, bi-diárias ou semanais, e podem ser usados em terapia combinada com outros ADOs como metformina, sulfonilureias ou glitazonas. O tratamento com estes agonistas do GLP-1 deve ser iniciado com uma dose baixa para minimizar os efeitos adversos iniciais (4).

Atualmente existem três agonistas do recetor GLP-1 disponíveis em Portugal: exenatido, liraglutido, dulaglutido e semaglutido (8).

Inibidores da DPP-4

A inibição da enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) tem sido explorada como alternativa terapêutica para a DMT2, inibindo a degradação de GLP-1 nativo e consequentemente aumentando os seus níveis. Nenhum inibidor da DPP-4 (iDPP-4) possui *per si* capacidade de baixar a glicose. Ao invés, a sua capacidade anti-hiperglicémica é secundária à inibição da atividade catalítica da DPP-4. No entanto, e apesar de todos estes agentes atuarem da mesma forma, diferem entre si a nível farmacológico e terapêutico (21; 22).

Atualmente, acredita-se que o principal mediador do efeito terapêutico desta classe seja o GLP-1, uma vez que este é considerado um substrato fisiológico da DPP-4. De facto, os níveis deste péptido aumentam após a inibição da DPP-4. Para além disso, o polipéptido insulínico dependente de glucose (GIP, *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) é também um substrato fisiológico da DPP-4, e a sua concentração aumenta quando a atividade daquela enzima é inibida. Desta forma, embora o GLP-1 desempenhe um papel importante, há evidências de que o GIP também contribui para o efeito hipoglicémico dos inibidores da DPP-4 (22).

Um dos benefícios desta classe de ADOs prende-se com o facto de serem bastante biodisponíveis oralmente e de uma forma geral bem tolerados. Podem ser tomados a qualquer altura do dia, independentemente do horário das refeições. Devido aos seus mecanismos de ação insulínico e glucagónstáticos, os iDPP-4 podem ser usados isoladamente ou em combinação com outros agentes no controlo da DMT2. Para além disso, o facto de, de uma forma geral não estarem associados a interações

medicamentosas e o facto de serem moléculas de pequena dimensão, facilitou o seu uso em formulações de dose fixa juntamente com outros ADO como metformina, iSGLT2 e pioglitazona (22).

Uma vez identificada a enzima DPP-4 como alvo terapêutico, foram desenvolvidos inibidores como a vildagliptina, a saxagliptina, a sitagliptina, a alogliptina e a linagliptina. Os cinco iDPP-4 referidos encontram-se disponíveis em Portugal (8; 22).

Inibidores do co-transportador de sódio-glicose

Estes fármacos, os mais recentes ADO para o tratamento da DM2, diminuem a glicemia por inibirem seletivamente um co-transportador que é expresso quase exclusivamente no túbulo contornado proximal do rim – o co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT-2). A inibição deste co-transportador, faz com que a reabsorção de glicose seja também inibida, reduzindo assim o seu limiar renal, e conduzindo a um aumento da excreção urinária de glicose (glicosúria) e sódio. Daqui resulta uma diurese osmótica e uma diminuição do volume intravascular. Desta forma, estes agentes têm um mecanismo de ação independente da insulina, atuando especificamente no rim (4; 8; 23).

Sob condições normais, toda a glicose filtrada sobre reabsorção nos túbulos renais e, portanto, nenhuma glicose deverá estar presente na urina. Os SGLT-2, que se encontram no segmento inicial do túbulo proximal, são responsáveis por reabsorver cerca de 80 – 90% da glicose filtrada. Para além disso, os SGLT-1, que se encontram noutros segmentos do mesmo túbulo, reabsorvem os restantes 10 a 20%. Desta forma, a glicose que pode eventualmente “escapar” aos SGLT-2 é reabsorvida pelos SGLT-1. Quando a concentração de glicose plasmática excedo os 130mg/dL, a glicose filtrada é excretada. Estudos têm demonstrado que indivíduos com diabetes apresentam níveis elevados de limiar renal para glicosúria e uma capacidade aumentada de reabsorção renal de glicose, mesmo tendo um bom controlo glicémico. Esta atividade aumentada é principalmente devida ao aumento da expressão de SGLT-2 nas células tubulares. Este mecanismo representa uma adaptação aos valores sistematicamente elevados de glicose plasmática e parece contribuir para a patogénese multifatorial da hiperglicemia em indivíduos com diabetes (23; 24).

A utilização de metformina, glitazona, sulfonilureias, glinidas ou iDPP-4, tem sido associada a reduções nas complicações microvasculares, contudo não se tem observado um efeito relevante ao nível das complicações macrovasculares. Por outro lado, a classe anterior (agonistas do GLP-1) e os inibidores do co-transportador de sódio-glucose 2 demonstraram efeitos cardioprotetores (24).

Desta classe fazem parte a empaglifozina, dapagliflozina e a canagliflozina, que estão disponíveis em Portugal em formulações únicas ou combinadas (8; 25).

Insulinas e Análogos

A insulina, hormona polipeptídica de estrutura complexa, desempenha um papel essencial na regulação dos hidratos de carbono, lípidos e no metabolismo proteico. Atualmente, pode ser biossintética quando é obtida através de tecnologia de ADN recombinante a partir de *Escherichia coli*, ou semissintética quando é obtida por modificação enzimática (4; 8).

Devido ao facto de ser inativada por enzimas gastrointestinais, a insulina é injetável, sendo a via subcutânea a eleita (4; 8).

As preparações insulínicas disponíveis diferem quanto ao seu início de ação, duração de ação e tempo necessário para atingir a sua concentração máxima. Assim, podem ser classificadas em insulinas de ação ultrarrápida ou ultracurta, rápida ou de curta duração de ação, de ação intermédia, de longa duração de ação, ou de ação lenta ou ultralenta. São exemplos de insulinas de ação rápida as insulinas lispro, aspárticas e glulisinas. Já a insulina regular é de duração de ação curta, e a NPH (*neutral protamine Hagedorn*) é intermédia. As insulinas detemir e glargina são de ação prolongada. A miscibilidade de algumas insulinas permite a produção de preparações insulínicas combinadas, com variações na duração de ação (4; 8).

Recomendações nacionais e internacionais

A natureza progressiva da DMT2 leva à necessidade de um controlo constante, sendo frequentemente necessários ajustes terapêuticos ou instituir mesmo um regime terapêutico alternativo, quando o anterior falha o objetivo. Assim, têm vindo a ser publicadas orientações e recomendações, nacionais e internacionais, para a abordagem farmacológica na DMT2. Estas orientações propõem-se a melhorar as decisões clínicas, tornando-as mais consistentes com as evidências científicas.

O controlo glicémico adequado é fundamental para prevenir complicações associadas à doença. A adesão à terapêutica torna-se crucial, a par com as medidas não farmacológicas, no controlo efetivo da DMT2.

A nível nacional, abordar-se-ão as recomendações da Direcção-Geral da Saúde (DGS) através da norma 052/2011, atualizada em 2015, *Abordagem terapêutica farmacológica na diabetes mellitus tipo 2 no adulto*, e as *Recomendações Nacionais para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2*, propostas pela Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD) e atualizadas em 2018. A nível internacional, este trabalho focar-se-á nas orientações do organismo público britânico *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e nas recomendações conjuntas da *American Diabetes Association* (ADA) e da *European Association for the Study of Diabetes* (EASD).

DGS - Abordagem Terapêutica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto

Em 2015, a DGS atualizou a norma *Abordagem Terapêutica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no adulto*. Esta norma estabelece que a escolha dos antidiabéticos deve ter em conta as características do doente, nomeadamente no que concerne à sua suscetibilidade aos efeitos colaterais, ao mecanismo de ação e às diferentes ações metabólicas dos fármacos, no perfil de efeitos colaterais dos fármacos (nomeadamente risco de aumento de peso e hipoglicemias), custo e disponibilidade dos mesmos. Refere também que na associação de ADO, os mecanismos de ação devem ser complementares (26).

A mesma norma define três critérios para iniciar insulino terapia: hiperglicemia marcadamente sintomáticas e/ou glicemias elevadas na ordem dos 300 - 35mg/dL e/ou HbA1c >10%. Caso estes critérios não sejam cumpridos, recomenda que se inicie terapêutica oral com metformina. Se existir intolerância ou contraindicação para o uso

da primeira linha, a norma sugere a utilização de uma sulfonilureia (gliclazida, glimepirida ou glipizida), ou, se houver histórico de hipoglicemia (<70 mg/dL), hipoglicemia grave ou contraindicação para esta classe (mais de 75 anos e potencial de risco particularmente na presença de comorbilidades ou profissões de risco), deve ser considerada a utilização de acarbose ou de um iDPP-4 (26).

A terapia dupla é recomendada se o controlo glicémico for inadequado ao fim de três meses com a monoterapia. Desta forma, se a HbA1c for superior a 9% deve-se adicionar insulina; caso seja inferior, a norma sugere a adição de uma sulfonilureia como segundo fármaco, preferencialmente. Porém, em situações de intolerância ou contraindicação para aquela classe, deve ponderar-se a adição de um ADO alternativo: nateglinida (em pessoas com estilo de vida inconstante), acarbose, um iDPP-4, ou pioglitazona (se houver marcada resistência à insulina) (26).

O tratamento com terapia tripla é aconselhado se na pessoa medicada com dois ADO, após três a seis meses, o controlo metabólico permanecer inadequado, e tenha sido confirmada a adesão à terapêutica. Assim, e dependendo da redução do nível de HbA1c pretendido deve adicionar-se insulina (se o objetivo for uma redução superior a 1%) ou um terceiro ADO (se se pretender uma redução inferior a 1%) (26).

Importa referir, que de acordo com esta norma, a terapêutica com iDPP-4 ou glitazonas só deve ser continuada se o doente obtiver uma resposta metabólica favorável, com uma redução nos valores de HbA1c de, pelo menos, 0,5% ao fim de seis meses (26).

SPD – Recomendações Nacionais para o tratamento da Hiperglicemia na Diabetes tipo 2

A SPD, com base na posição conjunta ADA/EASD, atualizou em 2019 as suas recomendações para o tratamento da hiperglicemia na DMT2 (27).

Relativamente à terapêutica farmacológica inicial, a SPD recomenda igualmente a metformina como fármaco de primeira linha, sempre que não existam contraindicações para o seu uso (27).

A progressão para a terapêutica dupla é aconselhada se não for atingido o valor alvo de HbA1c, decorridos três a seis meses. Porém, neste caso a SPD não refere qualquer preferência por nenhuma das outras classes de ADO, introduzindo inclusive novas

classes (como os iSGLT-2 ou os agonistas GLP-1), sendo que a escolha do segundo fármaco depende de fatores específicos da pessoa com diabetes e/ou da doença (27). Se três a seis meses após o início da terapêutica dupla, o objetivo para o nível de HbA1c não for atingido, deve-se prosseguir para a terapêutica tripla (Fig.3) (27).

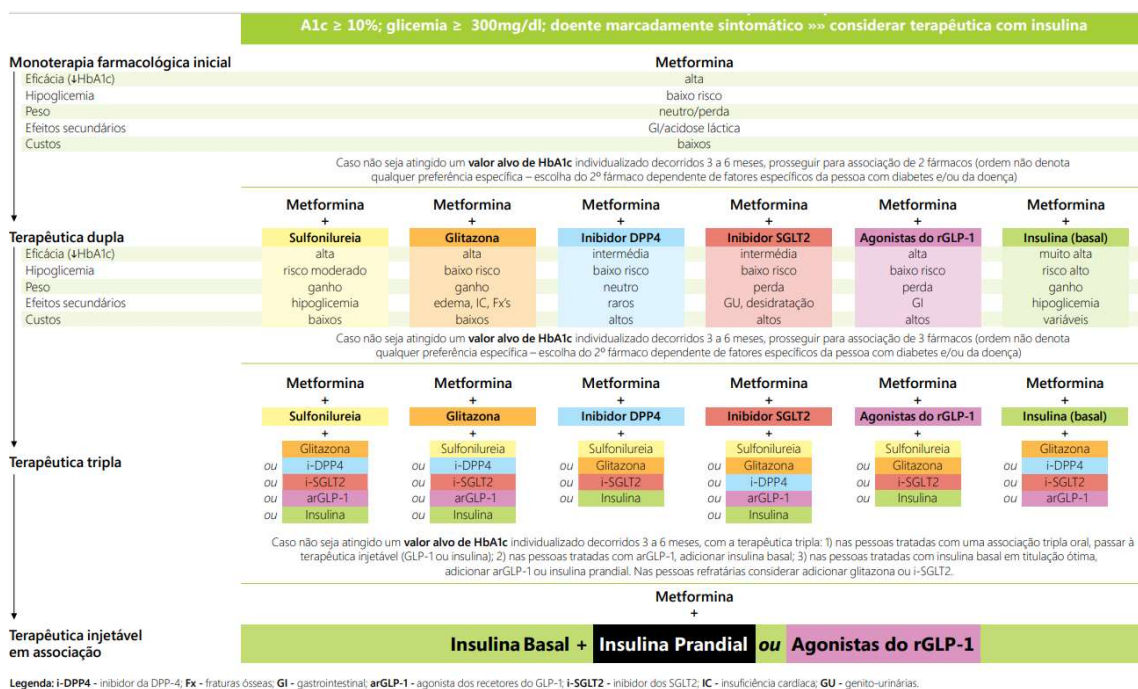


FIGURA 3 - ALGORITMO DE TRATAMENTO EM DIABÉTICOS SEM DOENÇA CARDIOVASCULAR ATÉROESCLERÓTICA, DOENÇA RENAL CRÓNICA OU INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Fonte: “Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 – Atualização 2018/2019 com Base na Posição Conjunta ADA/EASD”

NICE – Type 2 Diabetes in adults: management

As recomendações mais recentes da *National Institute for Health and Care Excellence* no que diz respeito à terapêutica farmacológica, referem a metformina como fármaco de primeira linha em adultos com DMT2. Se o doente sentir efeitos gastrointestinais, deve ser considerada metformina de libertação modificada, que não é comercializada em Portugal. Contudo, se existir contraindicação para a metformina, ou se esta não for tolerada, deve ser considerado um iDPP-4, a pioglitazona, uma sulfonilureia, ou nalguns casos, um iSGLT-2 (28).

A primeira intensificação do tratamento ocorre se a terapêutica inicial não permitir controlar os níveis de HbA1c. Desta forma, à metformina deverá ser adicionada um iDPP-4, a pioglitazona, uma sulfonilureia, ou um iSGLT-2. Porém se a metformina estiver contraindicada ou não for tolerada, e não se conseguir um controlo glicémico adequado com a terapia dupla, deve ser introduzida insulina (28).

Se a terapêutica dupla com metformina e outro fármaco não permitir o controlo glicémico deve ser considerada ou terapêutica tripla ou terapêutica com insulina. Para a terapêutica tripla, estas recomendações sugerem que se adicione um iDPP-4, uma sulfonilureia, a pioglitazona ou um iSGLT-2. No caso desta terapêutica tripla com metformina e dois outros agentes não ser efetiva, tolerada ou estar contraindicada, deve ser considerada a substituição de um dos agentes por um agonista GLP-1, caso os indivíduos possuam um índice de massa corporal igual ou superior a 35kg/m², ou inferior mas em que a terapia com insulina não seja possível (28).

ADA e EASD – Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

As recomendações conjuntas da ADA e da EASD, publicadas em 2018, foram atualizadas face às novas evidências científicas no respeitante essencialmente a novas classes de antidiabéticos e a situações particulares de comorbilidades, como doença cardiovascular (DCV) ou doença renal crónica (DRC). As novas recomendações também dão maior ênfase aos determinantes sociais de saúde, incluindo aqueles relacionados com atividade física e sono. Para além disso, a gestão do peso tem também um papel de relevo nas novas recomendações, fazendo parte de uma abordagem holística no tratamento da DMT2 (29).

A metformina tem sido recomendada como terapêutica de primeira linha, em conformidade com todas as recomendações já analisadas. No entanto, há uma aceitação geral de que outras abordagens também podem ser apropriadas. Por exemplo, quando existe risco elevado de doença cardiovascular, insuficiência cardíaca ou doença renal, ou mesmo doença cardiovascular já estabelecida, os agonistas GLP-1 e os iSGLT-2 devem ser considerados (29).

Tradicionalmente, tem sido defendida uma abordagem terapêutica passo-a-passo, na qual um novo medicamento seria adicionado à terapia existente. E, neste sentido, estas *guidelines* referem que, como proposto no relatório anterior, outros agentes podem ser adicionados à metformina ou utilizados quando esta está contraindicada ou não é tolerada. Porém, as evidências mais recentes dão suporte a uma abordagem mais proativa, combinando agentes hipoglicemiantes logo desde as fases iniciais da doença. De facto, o uso precoce de combinações de antidiabéticos permite um controlo glicémico mais rigoroso que a monoterapia (29).

Assim, apresentam-se de seguida as orientações do relatório de 2018 para a gestão da hiperglicemia na DMT2.

Estas recomendações estabelecem que:

- a) Se houver doença aterosclerótica e cardiovascular (DACV) ou doença renal crónica (DRC) deve ser adicionado um agonista GLP-1 e/ou um iSGLT-2;
- b) Se aquelas duas comorbilidades não existirem e houver uma necessidade de minimizar a hipoglicemia, deve ser adicionado um iDPP-4, ou um agonista GLP-1, ou um iSGLT-2 ou uma glitazona;
- c) Se não houver DACV ou DRC mas houver necessidade de controlar ou diminuir o peso, então sugere-se a adição de um agonista GLP-1 e/ou de um SGLT-2;
- d) Se o custo da terapêutica constituir um papel importante, deve-se adicionar à metformina uma sulfunilureia ou uma glitazona (30).

Se os níveis de HbA1c continuarem acima do limite no doente com DACV ou DRC, ou se os agonistas GLP-1 ou os iSGLT-2 não forem tolerados, deve ser considerada uma opção com segurança cardiovascular demonstrada como a outra classe que ainda não tenha sido usada (GLP-1 ou iSGLT-2), um iDPP-4, uma glitazona, sulfunilureia ou insulina basal (30).

No caso de não se verificarem comorbilidades, mas os níveis de HbA1c continuarem acima dos limites impostos, sugere-se a adição de um iSGLT-2 ou glitazona ao iDPP-4 em uso; um SGLT-2 ou glitazona ao agonista GLP-1; um agonista GLP-1, ou iDPP-4 ou glitazona ao iSGLT-2; ou a adição de iSGLT-2, ou iDPP-4 ou GLP-1 à glitazona. Se o controlo glicémico permanecer inadequado, recomenda-se a adição de agentes com mecanismos de ação complementares, à semelhança do descrito no nível anterior (30).

Se no doente diabético com necessidade de controlo de peso, não forem atingidos os objetivos para os níveis de HbA1c com um agonista GLP-1 ou com um iSGLT-2 então sugere-se a adição do outro (iSGLT-2 ou agonista GLP-1), e se o controlo metabólico continuar inadequado a terapêutica deve ser intensificada com um iDPP-4, preferencialmente (30).

Se o custo for importante para a decisão terapêutica, e com a sulfunilureia ou a glitazona não se atingir o controlo glicémico, então recomenda-se a adição de uma glitazona ou uma sulfunilureia. Porém, se estes agentes forem insuficientes para atingir os objetivos, então deve ser considerada terapêutica insulínica, ou um iDPP-4 ou um iSGLT-2, de custos mais baixos (30).

Antidiabéticos orais de associação de dose fixa

A natureza progressiva e heterogénea da DMT2 torna frequentemente necessário o uso de vários agentes anti-hiperglicemiantes em combinação (31; 32). Estes antidiabéticos podem ser administrados separadamente ou em formulações de dose fixa (FDC, *fixed-dose combinations*). De facto, os vários ensaios de bioequivalência atestam que a biodisponibilidade das formulações FDC é comparável quando os mesmos agentes são tomados simultaneamente em separado (33; 34; 35; 36; 37).

Assim, existem no mercado formulações de dose fixa que associam 2 agentes antidiabéticos num único comprimido. Estas associações contêm substâncias com mecanismos de ação complementares (38). Na tabela 2 encontram-se as associações de antidiabéticos orais comercializadas em Portugal em 2023.

TABELA 2 – COMBINAÇÕES DE DOSE FIXA, APROVADAS E DISPONÍVEIS EM PORTUGAL, EM 2023

Fonte: <http://www.extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml> e [Prontuário Terapêutico online \(infarmed.pt\)](#)

Classe	Composição	Dosagens disponíveis (mg)
Biguanida + iDPP-4	Metformina + Alogliptina	850/12,5
		1000/12,5
	Metformina + Linagliptina	850/2,5
		1000/2,5
	Metformina + Saxagliptina	850/2,5
		1000/2,5
	Metformina + Sitagliptina	850/50
		1000/50
	Metformina + Vildagliptina	850/50
		1000/50
Biguanida + SU	Metformina + Glibenclamida	500/2,5
Biguanida + iSGLT-2	Metformina + Dapagliflozina	850/5
		1000/5
	Metformina + Empagliflozina	850/5
		850/12,5
		1000/5
		1000/12,5
	Metformina + Ertugliflozina	1000/2,5
		1000/7,5
Metformina + Canagliflozina	1000/50	
Biguanida + TZD	Metformina + Pioglitazona	850/15
SU + TZD	Glimepirida + Pioglitazona	2/30
		4/30
TZD + iDPP-4	Pioglitazona + Alogliptina	30/12,5
		30/25
iDPP-4 + iSGLT-2	Linagliptina + Empagliflozina	5/10
		5/25
	Saxagliptina + Dapagliflozina	5/10

iDPP-4: inibidores da dipeptidil peptidase – 4; SU: sulfonilureia; iSGLT-2: inibidores do cotransportador de Sódio-Glicose; TZD: tiazolidinedionas

Adesão à terapêutica

A adesão à medicação é definida como o “grau em que um doente age de acordo com o regime de dosagem e intervalo prescritos” (39). De facto, a OMS define a adesão à terapêutica em situação de cronicidade, como comportamentos que incluam seguir a terapêutica, uma dieta, ou um estilo de vida, que corresponda às recomendações dos prestadores de cuidados de saúde (40).

De uma forma geral, o conceito de adesão à terapêutica é complexo, em grande parte devido à imensa variedade de métodos de medição existentes. Estes métodos de avaliação podem ser classificados como subjetivos ou objetivos. Os primeiros dizem respeito à adesão reportada pelos doentes; os métodos objetivos estão relacionados com a contagem de comprimidos, registos de farmácia, monitorização eletrónica e resultados clínicos. Os métodos de avaliação da adesão podem também ser considerados diretos ou indiretos. Assim, a observação direta da terapia, a medição de níveis de fármaco/metabolitos ou de marcadores biológicos são considerados métodos diretos. Já questionários feitos aos doentes, os diários destes, contagem de comprimidos, renovação de prescrições e monitorização eletrónica de medicamentos, são métodos indiretos. A avaliação das consequências da terapêutica e a medição de marcadores fisiológicos, bem como a avaliação da resposta clínica dos doentes, são também considerados métodos indiretos (41; 42).

No entanto, o grau de adesão à terapêutica pode ser expresso pelo Índice de Posse de Medicamento (MPR, *medication possession ratio*) e pela Proporção de Dias Cobertos (PDC, *proportion of days covered*). O primeiro baseia-se na razão entre o fornecimento de medicamentos dispensados e o número de dias antes do doente interromper a terapêutica. O segundo é a razão entre o número de dias de fornecimento coberto por uma reposição da prescrição, durante um intervalo de tempo específico, e o número total de dias no mesmo período. Ambos os índices resultam em razões inferiores a um, quando não há adesão. Porém, considera-se uma boa adesão à terapêutica quando se obtêm razões iguais ou superiores a 0,8 (39).

Objetivos

Este trabalho teve por objetivo principal compreender de que forma os antidiabéticos orais de associação de dose fixa podem constituir uma estratégia para a promoção da adesão à terapêutica. Assim, pretende-se analisar se a adesão à terapêutica constitui um problema para controlo glicémico dos doentes com DMT2, e se pode ser melhorada com a utilização de associações de dose fixa de antidiabéticos orais.

Materiais e Métodos

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica de Janeiro a Junho de 2023, de estudos sobre a adesão à terapêutica na diabetes *mellitus* tipo 2 com antidiabéticos orais, assim como no regime de antidiabéticos orais de associação de dose fixa, na base de dados Pubmed. Na pesquisa, também foram incluídos estudos que abordassem as barreiras encontradas na adesão à terapêutica. Foram aceitos estudos em inglês. Da pesquisa foram excluídos todos os estudos com data anterior a 2010. Foram selecionadas as palavras-chave relevantes para esta pesquisa de acordo com a *Medical Subject Heading* (MeSH): diabetes *mellitus* tipo 2, associações de dose fixa, adesão e agentes hipoglicêmicos. A base de dados científica Pubmed foi escolhida devido à sua relevância e acesso a artigos científicos de diversas áreas.

Resultados

Adesão à terapêutica na DMT2

Uma melhor adesão à terapêutica está associada a um melhor controlo metabólico, melhor qualidade de vida e menores taxas de hospitalização. A não adesão tem impactos económicos significativos. Contudo, a adesão inadequada à terapêutica é comum em doentes com DMT2 (39; 40; 41; 43; 44).

Zhang *et al* constataram no seu estudo que cerca de 59,8% dos doentes com DMT2 não aderiram à medicação. Também Raum *et al* verificaram que as taxas de não adesão entre homens e mulheres com DMT2 foram de 24% e 23%, respetivamente. Além disso, observou-se ainda um controlo glicémico deficiente em doentes que reportaram não-adesão em relação àqueles que reportaram adesão (41).

Um outro estudo conduzido em Espanha entre 2019 e 2020, revelou que 49,5% dos indivíduos em estudo demonstrou fraca adesão ao tratamento com antidiabéticos não insulínicos (39).

Teng *et al* concluíram numa meta-análise que pelo menos um terço dos doentes malaios com DMT2 tomou menos que a quantidade prescrita de medicamentos (45).

Vários estudos observaram que afro-americanos sofrem de maior carga de diabetes, hipertensão e doenças renais que os seus homólogos caucasianos. Além disso, estudos referem que aquele grupo experimenta piores resultados associados àquelas condições crónicas, incluindo uma probabilidade superior de amputação de membros inferiores, riscos superiores de retinopatia diabética e de hospitalizações por controlo glicémico inadequado, que os seus pares caucasianos. Esta disparidade é em parte devida a maiores barreiras encontradas na gestão da diabetes e dos outros problemas crónicos por parte dos doentes afro-americanos, incluindo uma adesão inadequada à terapêutica (42).

A adesão à terapêutica é um fator importante que, como já foi referido, influencia o controlo metabólico. Portanto, investigar os fatores associados à adesão terapêutica em doentes com DMT2 é essencial para o desenvolvimento de programas que melhorem a adesão e promovam melhorias metabólicas (41).

Barreiras à Adesão à Terapêutica na DMT2

Nam *et al* estudaram os obstáculos enfrentados no controlo da diabetes e referem que os resultados clínicos refletem contribuições não só da falta de gestão por parte dos indivíduos com DMT2, mas também por parte do prestador de cuidados de saúde ao não iniciar ou intensificar a terapia de forma adequada. A mesma revisão divide estas barreiras em fatores relacionados com o doente e fatores relacionados com os prestadores de cuidados de saúde. Os fatores relacionados com os doentes incluem:

- Atitudes e crenças;
- Conhecimento;
- Cultura/etnia/língua: A cultura influencia as crenças, as atitudes, conhecimento e comportamento de um indivíduo, e por isso pode afetar a gestão pessoal da doença;
- Adesão à terapêutica: Os regimes terapêuticos com uma toma diária possuíam maiores taxas de adesão que os regimes com duas tomas diárias. Além disso, as monoterapias tinham também melhores taxas de adesão que os regimes politerapêuticos (46).

O mesmo estudo refere que fatores relacionados com os prestadores de cuidados englobam:

- Atitudes, crenças e conhecimento dos médicos;
- Relação entre prestadores de cuidados de saúde e doentes;
- Sistema de saúde (46).

O estudo conduzido em Espanha, entre 2019 e 2020, mostrou também que um dos motivos para a descontinuação do tratamento foi a sua intensificação com outro fármaco antidiabético (42,6%), que era estatisticamente mais elevada no grupo com fraca adesão à terapêutica (51,2% *versus* 9,1%). Além disso, o mesmo estudo concluiu que cerca de 11,8% descontinuou o tratamento devido a efeitos adversos gastrointestinais e 3,9% devido a reações adversas do trato urogenital. A hipoglicemia também se revelou um motivo para a descontinuação, reportada essencialmente no grupo com menor adesão (39).

Outro estudo concluiu que a adesão à terapêutica era superior nas mulheres, comparativamente aos homens. Menor percentagem de adesão foi registada nos

indivíduos com educação secundária (27,3%), em relação a indivíduos com educação primária ou terciária ou sem educação formal. Porém, mesmo estes três grupos ficaram abaixo dos 50% no que respeita à adesão à terapêutica (43).

Adesão à terapêutica com antidiabéticos orais de associação de dose fixa

Vários estudos referem uma associação positiva entre a adesão à terapêutica e o controlo glicémico. De facto, a adesão e, conseqüentemente os níveis de HbA1c pioram com o aumento do número de tomas diárias (31; 32; 38; 47; 48).

Böhm *et al* utilizaram dados do mundo real com o objetivo de analisar a adesão à terapêutica entre indivíduos com terapia FDC e indivíduos com regime LDC, e demonstraram que a adesão aumentou de forma significativa no grupo com regime FDC (49). Também, Han *et al* compararam a eficácia glicémica e a adesão à terapêutica entre FDC e terapias duplas coadministradas (CTD, *coadministered dual therapies*) numa meta-análise, e verificaram que, de facto, o tratamento com FDCs estava associado a níveis mais baixos de HbA1c e a melhores resultados na adesão terapêutica, relativamente aos regimes onde se administraram CDTs. Contudo, à data do estudo, verificaram que o uso de FDCs era baixo e correspondia a cerca de 8% de todos os agentes anti-hiperglicémicos prescritos nos EUA. Além disso, em doentes a tomar pelo menos dois agentes antidiabéticos, o uso de FDCs representou 26% das prescrições. De uma forma geral, as conclusões deste estudo fornecem um forte apoio à utilização de FDCs na gestão da DMT2. Porém, mostraram também que existia uma grande lacuna ao nível do tratamento e prescrição (50).

Böhm *et al* em 2022 estudaram os efeitos económicos da terapia com FDC versus LDC na DMT2 e verificaram que embora as formulações de dose fixa tenham aumentado os gastos farmacêuticos específicos a curto prazo, esse aumento não gerou diferenças significativas nos custos totais de saúde, do ponto de vista dos sistemas de saúde. Já da perspectiva do doente, esta opção terapêutica pode ser a abordagem preferencial, já que permite reduzir os seus gastos (51).

Alguns estudos referem que as principais vantagens de formulações de dose fixa incluem uma melhoria da adesão do doente diabético ao esquema terapêutico, redução

do número de comprimidos diário e de erros na terapêutica, um efeito sinérgico entre os compostos que constituem a FDC, melhoria do controlo glicémico, menores doses dos diferentes componentes e redução dos custos de tratamento e de produção do medicamento (32; 52; 53).

Kalra *et al* sugere que a falta de flexibilidade destas formulações em relação às LDC constitui a principal inconveniência para a sua utilização. Outra desvantagem inclui a necessidade de descontinuação de utilização da associação de dose fixa se o doente for alérgico a um dos componentes (53).

Discussão

Uma terapêutica farmacológica ótima para a DMT2 deve produzir uma diminuição robusta da HbA1c, um efeito favorável na atividade das células β pancreáticas, na tensão arterial e no peso corporal. Para além disso, devem ser utilizados fármacos seguros a longo prazo, sem risco de hipoglicemias e devem ser bem tolerados. Ora, nenhum fármaco tem conseguido cumprir estes requisitos de forma consistente quando usado em monoterapia, tornando-se necessárias instituir terapêuticas duplas e triplas, tornando o regime terapêutico mais complexo. A combinação de vários agentes antidiabéticos de forma a obter um melhor controlo da doença, está prevista nas várias recomendações analisadas para o tratamento da DMT2 (31; 32; 26; 27; 28; 29). No entanto, um grande número de comprimidos por dia constitui uma barreira à adesão terapêutica, dada a correlação entre complexidade do regime e fraca adesão (38; 52).

Desta forma, e uma vez que adesão constitui um fator importante no sucesso terapêutico e por conseguinte no controlo metabólico, quaisquer alterações ao regime que permitam facilitar a adesão dos doentes à terapia apresentam-se como vantajosas. Assim, estas alterações incluem diminuição do número de comprimidos diários ou a associação de vários agentes numa formulação única de dose fixa (38).

As associações de dose fixa (FDC) estão relacionadas a taxas mais elevadas de adesão à terapêutica em relação aos mesmos agentes usados em formulações separadas (*loose-dose combinations*, LDC) (38; 49; 54). Aliás, terapias de combinação de dose fixa que incluem dois ou mais fármacos com mecanismos de ação complementares são usadas no tratamento de várias patologias crónicas, como a hipertensão, e em doenças infecciosas, como a tuberculose ou a infeção por HIV, cujos regimes terapêuticos são muitas vezes complexos (38).

Neste contexto, as associações de antidiabéticos orais de dose fixa têm vindo a ser estudadas como uma potencial estratégia para melhorar a adesão e otimizar os resultados da terapêutica e levando a melhorias em saúde, devido à conveniência e simplificação de regimes terapêuticos proporcionada (31; 38). FDCs com mecanismos de ação complementares constituem uma oportunidade para atingir mais cedo um controlo glicémico adequado com melhoria na adesão terapêutica e diminuição de efeitos secundários (31).

São várias as FDC aprovadas em Portugal para o tratamento da DMT2. Estas FDC possuem mecanismos de ação complementares. Atualmente existem quinze FDC de ADO comercializados em Portugal (8; 25). As associações de dose fixa podem também oferecer benefícios adicionais, uma vez que os diferentes agentes possuem mecanismos de ação diferentes. Desta forma, pode existir sinergismo entre os diferentes agentes o que pode culminar numa melhoria adicional no controlo glicémico. É, no entanto, importante avaliar individualmente cada caso e ter em consideração fatores como o perfil individual de cada doente e as suas preferências, de forma a melhor selecionar a abordagem terapêutica. Porém, apesar das claras vantagens das FDCs, é importante salientar que estas formulações não permitem a flexibilidade das LDC, e, talvez por isso, o seu uso ainda seja baixo na prática clínica (53). Além da falta de flexibilidade no ajuste da dose, a dificuldade em repor um dos componentes da FDC pode constituir uma desvantagem. A seleção da FDC mais adequada bem como as doses iniciais da associação devem ser consideradas cuidadosamente, uma vez que os ajustes nas doses e a posologia não são tão flexíveis quantos nas LDC.

É importante referir que, frequentemente, os fármacos não têm um desempenho tão bom na prática clínica quanto nos ensaios clínicos, que são a base para o AIM. Esta diferença entre benefício-risco foi denominada por lacuna de eficácia-efetividade. Sendo eficácia definida como a medida em que um determinado medicamento tem capacidade de produzir o efeito pretendido em circunstâncias ideais, é avaliada através de ensaios clínicos. Por outro lado, pode definir-se efetividade como o grau em que um medicamento atinge o efeito pretendido, em condições normais da prática clínica (55; 56). Apesar da lista de antidiabéticos disponíveis ser extensa, estudos controlados e aleatorizados que permitam comparar a sua eficácia diretamente entre si são escassos (57). Assim, mais raros se tornam os estudos que comparem a eficácia e a efetividade de associações de dose fixa com os mesmos agentes administrados em formulações separadas. A disponibilidade de dados do mundo real para explorar o verdadeiro impacto da implementação da terapia combinada, fornece informações importantes para a literatura científica sobre este assunto. Mais, no futuro seria interessante avaliar a efetividade no mundo real destas formulações, comparando os resultados com a administração concomitante dos mesmos agentes em separado. De facto, estudos de efetividade, comparando as FDC com a toma a administração simultânea dos mesmos

agentes, são muito escassos, mas são importantes por forma a observar os resultados no controlo metabólico.

Ao permitirem melhorar o controlo glicémico dos doentes, estas formulações podem reduzir o impacto económico da DMT2, reduzindo os custos associados ao tratamento de complicações associadas à doença e hospitalizações (49).

Conclusão

Este trabalho teve por objetivo reunir informação sobre antidiabéticos orais de associação de dose fixa e compreender de que forma estes agentes podem constituir uma mais-valia para a promoção da adesão à terapêutica na DMT2.

A adesão à terapêutica é frequentemente baixa, resultando num controlo metabólico deficiente e num maior risco de complicações. Desta forma, compreender as barreiras que dificultam a adesão à terapêutica é essencial para que se possam desenvolver estratégias eficazes que culminem na melhoria da adesão dos doentes, promovendo assim um melhor controlo da diabetes.

Desta forma, as associações de dose fixa de antidiabéticos orais surgem como uma opção promissora para melhorar a adesão à terapêutica e alcançar melhores resultados no controlo glicémico, uma vez que vários estudos demonstraram que as FDC simplificam as rotinas terapêuticas e reduzem o número de comprimidos diário. Ao simplificar os regimes de tratamento, facilitam o cumprimento da prescrição médica, conduzindo a melhores resultados clínicos e a uma melhoria na qualidade de vida dos indivíduos com DMT2. Estas formulações demonstram ser tão eficazes quanto a toma separada, em simultâneo, dos mesmos agentes.

Em suma, este trabalho pretendeu abordar de forma abrangente a problemática da DMT2, a sua contínua prevalência, as dificuldades na adesão às terapêuticas e o potencial que os antidiabéticos orais de associação de dose fixa têm. Estas formulações podem desempenhar um papel de relevo na adesão à terapêutica.

É essencial continuar a desenvolver intervenções e abordagens adaptadas ao sujeito, que possam melhorar a gestão da DMT2, garantindo melhor controlo glicémico e qualidade de vida.

Referências Bibliográficas

1. **WHO. World Health Organization.** <https://www.who.int>. [Online] WHO. [Cited: 3 Dezembro 2022.] https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1.
2. **American Diabetes Association.** Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2023, Vol. 46.
3. **DGS.** Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. *Norma da Direcção Geral de Saúde*. Lisboa : s.n., 14 Janeiro 2011.
4. **Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, et al.** *Harrison Principles of Internal Medicine*. 20th. s.l. : McGraw Hill Education, 2018. 20th edition.
5. **Observatório Nacional da Diabetes.** *Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes - Diabetes: Factos e Números - Os anos de 2019, 2020, 2021*. Lisboa : Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 2023.
6. **Unger J, Pakin CG.** Type 2 Diabetes: An Expanded View of Pathophysiology and Therapy. *Postgraduate Medicine*. 13 March 2015, Vol. 22, 3.
7. **Javeed N, , Matveyenko AV.** Circadian Etiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Physiology*. 2018, Vol. 33.
8. **INFARMED.** Prontuário Terapêutico. <https://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php>. [Online] [Cited: 6 Fevereiro 2023.] <https://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php>.
9. **Duarte-Ramos, Filipa.** Caracterização (Fármaco)Epidemiológica da Diabetes Tipo 2 em Portugal. Lisboa : Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, 2011.
10. **DGS.** Terapêutica da Diabetes Mellitus tipo 2: Metformina. *Norma da Direcção Geral de Saúde*. Lisboa : s.n., 2011.
11. **Rena G, Hardie DG, Pearson ER.** The mechanism of action of metformin. *Diabetologia*. 2017, 60.
12. **Foretz M, Guigas B, Bertrand L and Pollack M, et al.** Metformin: From mechanisms of action to therapies. *Cell metabolism*. 2014, 20.
13. **EMA.** Resumo das Características do Medicamento - Risidon. *Resumo das Características do Medicamento*.

14. **Thulé, Peter, Umpierrez, Guillermo.** Sulfonylureas: A new look at old therapy. *Curr Diab Rep* . 2014, Vol. 14.
15. **Ly W, Wang X, Xu Q, et al.** Mechanisms and Characteristics of Sulfonylureas and Glinides. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2020, Vol. 20, 1.
16. **EMA.** Resumo das Características do medicamento - Starlix. *Resumo das Características do medicamento*.
17. **HE, Lebovitz.** Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medication. *Current Diabetes Reports*. 2019, Vol. 19, 151.
18. **EMA.** Resumo das Características do medicamento - Pioglitazona. *Resumo das Características do medicamento*.
19. **EMA.** Resumo das Características do Medicamento - Acarbose. *Resumo das Características do Medicamento*.
20. **Tian L, Jin T.** The incretin hormone GLP-1 and mechanisms underlying its secretion. *J Diabetes*. 2016.
21. **Samson SL, Garber AJ.** A Plethora of GLP-1 Agonists: Decisions About What to Use and When. *Curr Diab Rep*. 2016.
22. **Deacon, Carolyn F.** Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2020, Vol. 16, 11.
23. **Scheen, André J.** SGLT2 Inhibitors: Benefit/Risk Balance. *Curr Diab Rep*. 2016.
24. **Tentolouris A, Vlachakis P, Tzeravini E et al.** SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019, Vol. 16.
25. **Infarmed.** Infomed. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml>. [Online] 2023. [Cited: 5 Janeiro 2023.]
26. **DGS.** Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto. *Norma da Direção Geral de Saúde*. Lisboa : s.n., 2015.
27. **Sociedade Portuguesa de Diabetologia.** Recomendações Nacionais da SPD para o tratamento da hiperglicemia na diabetes tipo 2 - atualização 2018/2019 com base na posição conjunta ADA/EASD. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2018. Vol. 13, 4.

28. **NICE - National Institute for Health Care Excellence.** Type 2 diabetes in adult: management. [Online] 2022. [Cited: 5 Março 2023.] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>.
29. **Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al.** Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2022. Vol. 45, 11.
30. **Davies MJ, D'Alessio DA, Franklin J et al.** Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018, Vol. 41.
31. **Schlosser, Robert.** Fixed-Dose and Fixed-Ratio Combination Therapies in Type 2 Diabetes. *Canadian Journal of Diabetes*. 2019, 43.
32. **Li L, Lian H.** Recent development of single preparations and fixed-dose combination tablets for the treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus: A comprehensive summary for antidiabetic drugs. *Arch. Pharm. Res.* 2016.
33. **Upreti VV, Keung CF, Boulton DW, et al.** Bioequivalence of Saxagliptin/Metformin Immediate Release (IR) Fixed-dose Combination Tablets and Single-Component Saxagliptin and Metformin IR Tablets in Healthy Adult Subjects. *Clin Drug Invest.* 2013, Vol. 33.
34. **Migoya EM, Miller JL, Gutierrez M, et al.** Bioequivalence of Sitagliptin/Metformin Fixed-Dose Combination and Concomitant Administration of Sitagliptin and Metformin in Healthy Adult Subjects. *Clin Drug Invest.* 2010, Vol. 30, 12.
35. **Kim S, Jang J, Shin D, et al.** Investigation of bioequivalence of a new fixed-dose combination of acarbose and metformin with the corresponding loose combination as well as the drug-drug interaction potential between both drugs in healthy adults male subjects. *J Clin Pharm Ther.* 2014, Vol. 39.
36. **Tang W, Engman H, Zhu Y, et al.** Bioequivalence and Food Effect of Dapagliflozin/Saxagliptin/Metformin Extended-Release Fixed-Combination Drug Products Compared With Coadministration of the Individual Components in Healthy Subjects. *Clin Ther.* 2019.

37. **Vakkalagadda B, Vetter ML, Rana J, et al.** Bioequivalence of saxagliptin/dapagliflozin fixed-dose combination tablets compared with coadministration of the individual tablets to healthy subjects. *Pharma Res Per.* 2015, Vol. 3, 6 .
38. **Harris, SB.** The power of two: an update on fixed-dose combinations for type 2 diabetes. *Expert Review of Clinical Pharmacology.* 2016.
39. **Vlacho B, Simarro FL, Mata-Cases M, et al.** Adherence to antidiabetic treatment among patients managed in primary care centres in Spain: the INTENSE study. *Primary Care Diabetes.* 2022, Vol. 16.
40. **Pourhabibi N, Mohebbi B, Sadeghi, R, et al.** Determinants of Poor Treatment Adherence among Patients with Type 2 Diabetes and Limited Health Literacy: A Scoping Review. *Journal of Diabetes Research.* 2022.
41. **Huang J, Ding S, Shuyuan X, et al.** Medication adherence and Associated Factors in Patients With Type 2 Diabetes: A Structural Equation Model. *Frontiers in Public Health.* 2021, Vol. 9.
42. **Desta R, Blumrosen C, Laferriere H, et al.** Interventions Incorporating Therapeutic Alliance to Improve Medication Adherence in Black Patients with Diabetes, Hypertension and Kidney disease: A Systematic Review. *Patient Preference and Adherence.* 2022, Vol. 16.
43. **Baah-Nyarkoh E, Alhassan Y, Dwomoh A, et al.** Medicated-related burden and adherence in patients with co-morbid type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Heliyon.* 2023, Vol. 9.
44. **Rea F, Savaré L, Valsassina V, et al.** Adherence to antidiabetic drug therapy and reduction of fatal events in elderly frail patients. *Cardiovascular Diabetology.* 2023, Vol. 22, 53.
45. **Teng CL, Chan CW, Wong PS.** Medication adherence of Persons with Type 2 Diabetes in Malaysia: A Scoping Review and Meta-Analysis. *Asean Endocrine Journal.* 2022, Vol. 37, 1.
46. **Nam S, Chesla C, Stotts NA, et al.** Barriers to diabetes management: Patient and provider factors. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2011, Vol. 93.

47. **Lokhandwala T, Smith N, Sternhufvud C, et al.** A retrospective study of persistence, adherence and health economic outcomes of fixed-dose combination versus loose-dose combination of oral anti-diabetes drugs. *Journal of Medical Economics*. 2015.
48. **Blonde, L, San Juan, ZT and Bolton, P.** Fixed-dose combination therapy in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Practice*. 2014. Vol. 20.
49. **Böhm AK, Schneider U, Aberle J, Stargardt T.** Regimen Simplification and medication adherence: Fixed-dose versus loose-dose combination therapy for type 2 diabetes. *Plos One*. 2021.
50. **Han S, Iglay K, Davies MJ, et al.** Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis. *Current Medical Research & Opinion*. 2012, Vol. 28, 6.
51. **Böhm AK, Schneider U, Stargardt T.** Economic Effects of Fixed-Dose Combination versus Loose-Dose Combination Therapy for Type 2 Diabetes. *Applied Health Economics and Health Policy*. 2022, Vol. 21.
52. **Bell, DSH.** Combine and conquer: advantages and disadvantages of fixed-dose combination therapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013.
53. **Kalra S, Das AK, Priya G, et al.** Fixed-dose combination in management of type 2 diabetes mellitus: Expert opinion from an international panel. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2020, Vol. 9, 11.
54. **Wei Q, Zhou J, Li H, et al.** Medication adherence with fixed-dose versus free-equivalent combination therapies: Systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2023.
55. **Marley, J.** Efficacy, effectiveness, efficiency. *Australian Prescriber*. 2000. Vol. 23, 6.
56. **Eichler HG, Abadie E, Breckenridge A, et al.** Bridging the efficacy–effectiveness gap: a regulator’s perspective on addressing variability of drug response. *Nature Reviews*. 2011. Vol. 10.

57. **Mearns, ES, *et al.*** Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Plos One*. 2015.