RELAÇÃO ESTRUTURA QUÍMICA *VERSUS* ATIVIDADE BIOLÓGICA E INTERAÇÕES FÁRMACO *VERSUS* ALVO MOLECULAR DE ANTIDIABÉTICOS CONTEMPORÂNEOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Gabriel da Silva Carvalho,[1] Guilherme Santos Vasconcelos,[1] Nycolas Muller Teixeira de Oliveira,[1] Juçara Barga do Nascimento,[2] José Eduardo Pandini Cardoso Filho.[3]

[1]Acadêmicos do Curso de Farmácia da Universidade Santa Cecília (UNISANTA) - Rua Oswaldo Cruz, 277 - Boqueirão, Santos - SP, CEP: 11045-907, Tel.: (13) 3202-7100.
[2]Farmacêutica, Professora Mestra do Curso de Pós-graduação em Prescrição Farmacêutica e Farmacologia Clínica e Terapêutica da Universidade Santa Cecília (UNISANTA) - Rua Oswaldo Cruz, 277 - Boqueirão, Santos - SP, CEP: 11045-907, Tel.: (13) 3202-7100.
[3]Farmacêutico, Professor Doutor do Curso de Farmácia da Universidade Santa Cecília (UNISANTA) - Rua Oswaldo Cruz, 277 - Boqueirão, Santos - SP, CEP: 11045-907, Tel.: (13) 3202-7100.

Resumo

O diabetes melito é uma doença caracterizada pela ocorrência de altos níveis de açúcar no sangue, podendo ser dividida em tipo 1 e 2. O diabetes tipo 1 é caracterizado pela destruição das células beta (β) pancreáticas, tendo como tratamento convencional a reposição de insulina. O diabetes tipo 2 é multifatorial e possui como tratamentos convencionais medicamentos que promovem sensibilização dos tecidos à insulina e fármacos que estimulam as células β pancreáticas a produzirem insulina. Em resposta aos tratamentos convencionais, surgem os tratamentos contemporâneos, como os agonistas de GLP-1, inibidores da DPP-4 e inibidores da SGLT-2. Este trabalho tem como finalidade realizar um estudo de revisão bibliográfica narrativa da relação entre estrutura química *versus* atividade biológica e interações fármaco *versus* alvo molecular dos antidiabéticos contemporâneos mais utilizados das três classes terapêuticas mencionadas. Realizou-se um levantamento bibliográfico em bases de dados utilizando descritores em português e inglês para a obtenção de estudos pertinentes ao tema. Os resultados demonstraram que os fármacos estudados possuem interações bioquímicas e químicas que garantem seletividade e afinidade com seus alvos moleculares. A elucidação dessas tecnologias e mecanismos pode, futuramente, contribuir para o desenvolvimento de novos fármacos com potenciais terapêuticos e afinidades superiores aos atuais.

Palavras-chave: agonistas de GLP-1; inibidores da DPP-4; inibidores da SGLT-2; relação estrutura-atividade; química farmacêutica.

CHEMICAL STRUCTURE VERSUS BIOLOGICAL ACTIVITY RELATIONSHIP AND DRUG VERSUS MOLECULAR TARGET INTERACTIONS OF CONTEMPORARY ANTIDIABETICS: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW

Abstract

Diabetes mellitus is a disease characterized by the occurrence of high blood sugar levels, which can be divided into type 1 and 2. Type 1 diabetes is characterized by the destruction of pancreatic beta (β) cells, with the conventional treatment being insulin replacement. Type 2 diabetes is multifactorial and has as conventional treatments drugs that promote tissue sensitization to insulin and drugs that stimulate pancreatic β cells to produce insulin. In response to conventional treatments, contemporary treatments emerge, such as GLP-1 agonists, DPP-4 inhibitors and SGLT-2 inhibitors. The purpose of this work is to carry out a narrative bibliographic review study of the relationship between chemical structure versus biological activity and drug versus molecular target interactions of the most used contemporary antidiabetics of the three mentioned therapeutic classes. A bibliographic survey was carried out in databases using descriptors in Portuguese and English to obtain studies relevant to the topic. The results showed that the studied drugs perform biochemical and chemical interactions that guarantee selectivity and affinity with molecular targets. The elucidation of these technologies and mechanisms can, in the future, be used for the development of new drugs with therapeutic potential and affinities superior to the current ones.

Keywords: GLP-1 agonists; DPP-4 inhibitors; SGLT-2 inhibitors; structure-activity relationship; pharmaceutical chemistry.

INTRODUÇÃO

O diabetes melito é um distúrbio caracterizado por níveis elevados de glicose no sangue.[1] Segundo a SBD (Sociedade Brasileira de Diabetes), "*o diabetes é uma doença crônica na qual o corpo não produz insulina ou não consegue empregar adequadamente a insulina que produz*."[2]

O diagnóstico do diabetes inclui um padrão de parâmetros, dentre eles: (1) níveis de glicose plasmática, em jejum, igual ou maior que 126 mg/dL e (2) hemoglobina glicada (exame essencial para caracterizar o controle glicêmico por períodos maiores que 90 dias) maior ou igual que 6,5%. Para o diagnóstico adequado da doença, os exames sanguíneos, principalmente o de glicemia em jejum, devem ser repetidos regularmente. Como a hemoglobina glicada não demonstra variações significantes em um intervalo curto de tempo entre um exame e outro, é indicado que o paciente repita, no dia seguinte, a coleta do exame glicemia em jejum, caso os níveis de glicose plasmática tenham sido superiores a 126mg/dL.[3,4]

O diabetes é classificado em duas categorias gerais: o tipo 1, também chamado de diabetes melito insulinodependente, e o tipo 2, também conhecido como diabetes melito não-insulinodependente. O tipo 1 caracteriza-se pela destruição das células beta (β) pancreáticas, podendo ser subdividido em: tipo 1A, onde a doença é provocada por processos imunológicos capazes de destruir as respectivas células, impedindo a secreção de insulina; e o tipo 1B, que é idiopático, ou seja, não está relacionado com distúrbios imunológicos. A doença do tipo 2 é ocasionada por diversas desordens

caracterizadas pela hiperglicemia crônica, associada a determinados fatores, tais como redução na produção de insulina para suprir toda a condição do organismo e, também, em virtude da dessensibilização das células que captam glicose a partir da sinalização de insulina.[2,3]

Sobre a prevalência do diabetes, cerca de 5 a 10% das pessoas com a doença desenvolve a do tipo 1, enquanto que 90% desenvolve a do tipo 2. O diabetes tipo 1 surge, comumente, entre a infância e a adolescência, enquanto o tipo 2 manifesta-se, principalmente, em adultos, embora crianças também sejam suscetíveis a adquirirem tal condição.[2,3]

As características do diabetes tipo 1 e 2 estão relacionadas em uma comparação, conforme quadro 1.

Quadro 1 – Comparação entre o diabetes tipo 1 e 2.[3]

	Diabetes tipo 1	Diabetes tipo 2
Idade de início	Geralmente antes dos 20 anos	Geralmente depois de 30 anos
Tipo de início	Súbito; sintomático (poliúria, polidipsia, desidratação), geralmente com cetoacidose grave	Gradativo; geralmente sutil; assintomático em muitos casos
Peso corporal habitual	Normal; é comum ocorrer emagrecimento recente	Sobrepeso
História familiar	< 20%	> 60%
Gêmeos homozigóticos	50% de concordância	90% de concordância
Correlação com HLA	Sim	Não
Lesões das ilhotas	Inicial: inflamação; Tardio: atrofia e fibrose	Tardio: fibrose, amiloide
Massa de células β	Acentuadamente reduzida	Normal ou ligeiramente reduzida
Nível de insulina circulante	Acentuadamente reduzido	Alto ou normal
Tratamento clínico	Necessidade absoluta de insulina	Geralmente não é necessário usar insulina, este hormônio pode ser necessário nos estágios mais avançados. Nos casos típicos, a perda de peso atenua a doença

Legenda: HLA: Antígeno Leucocitário Humano

TRATAMENTOS CONVENCIONAIS PARA O DIABETES MELITO

Dentre os tratamentos medicamentosos convencionais para o diabetes melito, estão os hipoglicemiantes orais e a insulinoterapia.

O tratamento mais efetivo do diabetes tipo 1 requer administração de insulina com dosagem suficiente para que o organismo do indivíduo possa metabolizar carboidratos, lipídeos e proteínas da forma mais próxima da fisiológica possível. A insulina promove o armazenamento de gordura e de glicose, duas fontes de energia, no interior das células-alvo e todas as formulações desse hormônio exógeno estimulam a captação de glicose nos tecidos-alvo. A insulina está disponível no mundo em diversas formulações com diferentes

tempos de ação, início, pico e duração efetiva.[5-8]

Já no diabetes tipo 2, a intervenção medicamentosa inclui uma gama de variedades de secretagogos e sensibilizadores de insulina que se demonstraram eficientes na manutenção da glicemia, sendo a metformina (classe das biguanidas) o fármaco de primeira escolha para tratamento, por evidenciar os melhores índices terapêuticos e eficácia clínica, geralmente prescrita como monoterapia. A metformina não possui seu mecanismo a nível molecular completamente esclarecido, mas sabe-se que ela age, principalmente, promovendo o aumento da sensibilidade de receptores para insulina em tecidos alvo. Quando a monoterapia de metformina não atinge o controle glicêmico ideal, é inserido ao tratamento fármacos da classe das sulfonilureias, medicamentos que promovem estímulo de secreção de insulina nas células β pancreáticas. De acordo com a progressão do quadro diabético, pode ocorrer a manutenção de dose diária, adição ou exclusão de medicamentos da terapia e introdução de insulinoterapia, esta última de menor frequência em casos de diabetes tipo 2.[3,9-13]

TRATAMENTOS CONTEMPORÂNEOS PARA O DIABETES TIPO 2

Com o advento dos avanços tecnológicos, e a descoberta de inúmeros alvos moleculares ligados direta ou indiretamente com a fisiopatologia do diabetes, surgiram múltiplas classes farmacológicas que visam participar como coadjuvantes de outras terapias já existentes ou até mesmo como monoterapia para o tratamento do diabetes tipo 2.[9]

Dentre as diversidades de classes, este trabalho pesquisou acerca dos agonistas de GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*, peptídeo-1 semelhante ao glucagon), inibidores da DPP-4 (dipeptidil peptidase 4) e os inibidores da SGLT-2 (cotransportador sódio-glicose 2).

Com relação aos agonistas de GLP-1, o primeiro, exenatida, foi aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*) para o tratamento do diabetes tipo 2 em 2005, nos EUA (Estados Unidos da América). Esses fármacos são agonistas dos receptores para GLP-1, uma incretina, hormônio produzido pelo trato gastrointestinal, secretado na porção íleo-distal do intestino delgado, em resposta à alimentação. Assim que o GLP-1 é secretado, ele atua em diversos receptores para GLP-1 presentes no corpo humano, mas o de maior relevância são os receptores presentes nas ilhotas de Langerhans, nas células β e α pancreáticas, onde promoverá maior liberação de insulina e diminuição da secreção de glucagon, respectivamente. Atua também auxiliando na proliferação de células β e reduzindo o nível de apoptose celular. Além desses mecanismos, o GLP-1 possui várias outras funções reguladoras de apetite: retarda o esvaziamento gástrico, estira a musculatura lisa estomacal, diminui a secreção ácida no estômago, reduz a motilidade intestinal e age em neurônios anorexígenos no núcleo arqueado do sistema nervoso central.[14-18]

Já sobre inibidores da DPP-4, o primeiro a ser aprovado para uso clínico nos EUA, pelo FDA, foi o sitagliptina em 2006. Possuem como mecanismo, como o próprio nome diz, inibir seletivamente e competitivamente a enzima dipeptidil peptidase do tipo 4, enzima responsável por degradar incretinas, como o GLP-1, no trato gastrointestinal, aqui entendido como um importante hormônio que atua no controle glicêmico, além de promoverem aumento dos níveis de insulina e diminuição do glucagon.[19,20]

Os inibidores do SGLT-2 são fármacos que atuam na reabsorção renal de glicose. Exercem a função de inibir o efeito da SGLT-2, proteína responsável por reabsorver a glicose filtrada dos glomérulos, presente nos segmentos S1 e S2 dos túbulos contorcidos proximais renais. Com isso, esses medicamentos promovem glicosúria, reduzindo os níveis séricos de glicemia, processo esse que age independente

da função das células β pancreáticas e sensibilidade insulínica. A grande vantagem dessa classe é que ela não promove hipoglicemia em comparação a outros antidiabéticos e seu uso tem sido estendido para a prevenção de eventos cardiovasculares.[18,21-24] O primeiro inibidor da SGLT-2 a ser aprovado pelo FDA para uso clínico nos EUA foi a canagliflozina, em 2013, mas o primeiro a ser descoberto e aprovado foi o dapagliflozina, em 2012 na Europa.[25,26]

Este trabalho tem como finalidade realizar análises teóricas de: (1) estrutura química *versus* atividade biológica e (2) interação fármaco *versus* alvo molecular, dos medicamentos contemporâneos mais utilizados para o tratamento do diabetes melito das três classes terapêuticas: agonistas de GLP-1, inibidores da DPP-4 e inibidores da SGLT-2.

MÉTODOS

O presente trabalho trata de revisão bibliográfica narrativa. A revisão narrativa é uma forma não sistematizada de revisar a literatura, onde a busca pelos estudos não exige o esgotamento das fontes de informações. Tal metodologia busca descrever ou discutir sobre o tema pesquisado.

Os termos de busca utilizados para o levantamento bibliográfico foram relacionados ao tema do trabalho, utilizando-se combinações de expressões e descritores, em português e em inglês, como "*SAR*" (sigla em inglês para *structure-activity relationship*, relação estrutura-atividade), "*Structure-activity relationship*", "*DPP-IV inhibitors*" (inibidores da DPP-IV), "*Sitagliptin"* (Sitagliptina), *"Vildagliptin"* (Vildagliptina), *"Alogliptin*" (Alogliptina), "*SGLT2 inhibitors*" (inibidores da SGLT2), "*Dapagliflozin"* (Dapagliflozina), *"Canagliflozin"* (Canaglilfozina), *"Empagliflozin*" (Empagliflozina), "*GLP1 agonists*" (agonistas de GLP1), "*GLP1 analogues*" (análogos de GLP1), "*Liraglutide"* (Liraglutida), *"Exenatide*" (Exenatida), *"Semaglutide"* (Semaglutida) nas bases PubMed (www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov), ResearchGate (www.researchgate.net), Google Acadêmico (www.scholar.google.com.br), ScienceDirect by Elsevier (www.sciencedirect.com), SciELO (www.scielo.br) e SpringerLink (www.link.springer.com).

Como critério de inclusão, selecionou-se os estudos que apresentavam informações sobre interações dos medicamentos aqui relacionados com seu alvo molecular, bem como sua relação de estrutura química e atividade biológica. Foram identificadas 207 publicações, destas, 46 compatíveis com o tema proposto no presente trabalho.

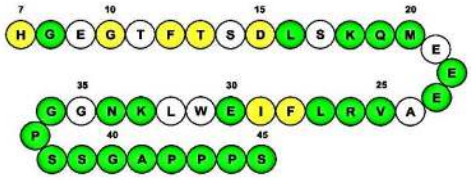
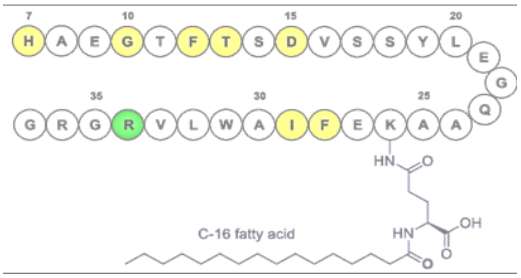
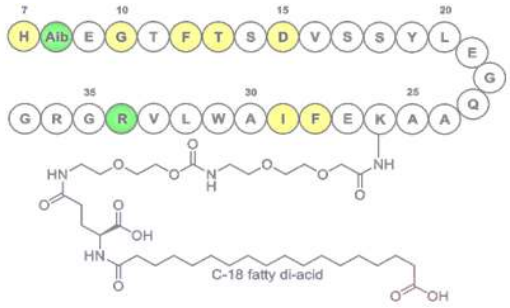
RESULTADOS

Para cada classe terapêutica foram selecionados três fármacos, onde estabeleceu-se como critérios de inclusão: a disponibilidade desses medicamentos no mercado nacional e, desses, os mais utilizados no país.

AGONISTAS DO RECEPTOR PARA PEPTÍDEO-1 SEMELHANTE AO GLUCAGON

Dos agonistas de GLP-1 foram estudados os seguintes: exenatida, liraglutida e semaglutida. O quadro 2 relaciona os fármacos, suas estruturas, fórmulas moleculares e observações pertinentes.

Quadro 2 – Relação dos agonistas de GLP-1 selecionados para o presente estudo.

Fármaco	Estrutura química[27]	Fórmula molecular e nome químico (IUPAC) condensado*[28,29]	Observações
Exenatida		$C_{184}H_{282}N_{50}O_{60}S$ H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2	Derivado da exendina-4. Aprovado em 2005 nos EUA.[29]
Liraglutida		$C_{172}H_{265}N_{43}O_{51}$ H-His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys(1)-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Arg-Gly-Arg-Gly-OH. palmitoyl-Glu(1)-OH	Análogo ao GLP-1 endógeno. Aprovado em 2009 na Europa.[29]
Semaglutida		$C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$ H-His-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys(1)-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Arg-Gly-Arg-Gly-OH. AEEAc(2)-AEEAc(1). 17-carboxiheptadecanoil-Glu(2)-OH.**	Análogo ao GLP-1 endógeno. Aprovado em 2017 nos EUA.[28]

* O nome químico IUPAC das drogas acimas não foi demonstrado devido sua grande extensão.
** Adaptado de Al Musami et al.[29]

Os fármacos agonistas do receptor para GLP-1 estão divididos em duas classes: (1) drogas cujas estruturas se baseiam na exendina-4, peptídeo isolado da saliva do Monstro-de-Gila, um lagarto venenoso nativo do sudoeste dos EUA; e (2) fármacos estruturalmente semelhantes ao GLP-1 endógeno. Ao interagirem como agonistas em receptores para GLP-1 presentes nas células β pancreáticas, esses fármacos promovem sua alteração conformacional, ativando a proteína G e, por fim, aumentando a expressão do segundo mensageiro AMPc (Adenosina Monofosfato cíclico) e cálcio intracelular. O aumento do cálcio iônico no interior dessas células resulta no estímulo da exocitose de insulina, conforme os níveis de glicose circulantes variam.[30-33]

O peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) possui duas formas biologicamente ativas, o GLP-1-(7-37) e o GLP-1-(7-36) (figura 1). O GLP-1-(7-36) (figura 2) é a forma mais predominante no homem. Na maioria das literaturas, essas moléculas são referidas apenas como GLP-1.[34]

GLP-1-(7-36) amide
H-A-E-G-T-F-T-S-D-V-S-S-Y-L-E-G-Q-A-A-K-E-F-I-A-W-L-V-K-G-R-NH_2

GLP-1-(7-37)
H-A-E-G-T-F-T-S-D-V-S-S-Y-L-E-G-Q-A-A-K-E-F-I-A-W-L-V-K-G-R-G-NH_2

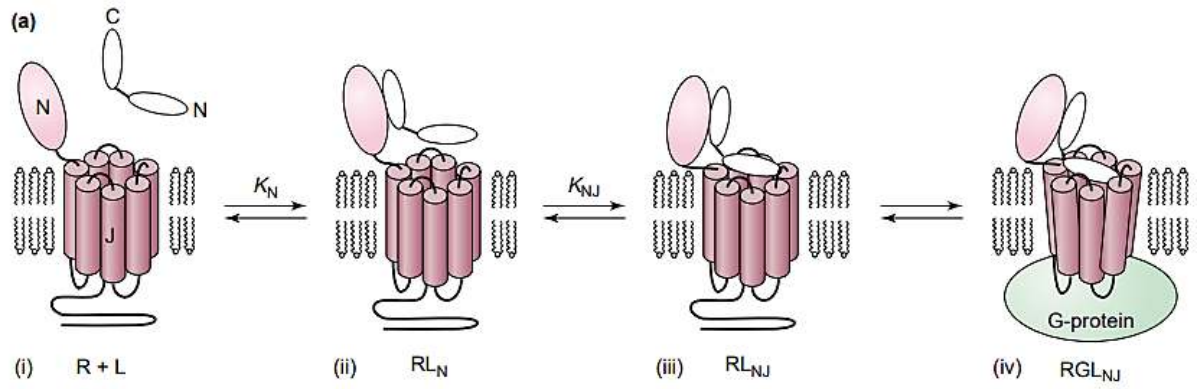
Figura 1 – Sequência de aminoácidos do GLP-1-(7-36) e GLP-1-(7-37).[34]



Figura 2 – Sequência de aminoácidos mais detalhada do GLP-1-(7-36).[28]

Os primeiros estudos de relação estrutura-atividade do GLP-1 endógeno, realizados por Suzuki et al.[35], demonstraram que a histidina N-terminal é um aminoácido importante para o perfil insulinotrópico de GLP-1. Anos mais tarde, com os avanços da biologia molecular, outros grupos de pesquisa realizaram esses estudos utilizando receptores de GLP-1 de roedores e humanos e a essencialidade do resíduo de histidina foi confirmada, porém as interações moleculares não foram totalmente compreendidas. Posteriormente, outros grupos de pesquisadores realizaram um tipo de estudo chamado de "varredura de alanina" em todo o GLP-1, substituindo cada um de seus aminoácidos pela alanina (Ala), possibilitando, assim, a identificação dos aminoácidos mais importantes para a interação com o receptor. Foi observado que os aminoácidos His7, Gly10, Phe12, Thr13, Asp15, Phe28, e Ile29 da porção N-terminal são essenciais na interação com o receptor, enquanto os aminoácidos His7, Gly10, Asp15 e Phe28 da porção C-terminal são importantes para a ativação deste.[33-37]

O receptor para GLP-1 foi clonado, pela primeira vez, em 1992 a partir de ilhotas pancreáticas de ratos e no ano seguinte, em 1993, o receptor humano foi clonado. A clonagem do receptor indicou uma sequência de 463 resíduos, demonstrando uma semelhança com os receptores para secretina, paratormônio e calcitonina. Tais receptores formaram uma nova família no grupo dos GPCRs (*G protein-coupled receptor*, receptores acoplados à proteína G) denominada "Família B" (semelhante ao receptor de secretina). Os GPCRs da família B possuem um domínio N-terminal extracelular de 100-150 resíduos, que estão conectados ao domínio central da membrana integral (ou domínio J). Esses receptores ligam seus peptídeos por meio de um mecanismo denominado de "modelo de dois domínios", onde a porção C-terminal do peptídeo liga-se ao domínio N-terminal, um modelo de ligação de alta afinidade, enquanto que a porção N-terminal do ligante liga-se ao domínio J, interação essa que ativa o receptor, estimulando a sinalização intracelular. A ilustração dessa interação peptídeo-receptor está expressa na figura 3.[36-39]



NOTA: (i) a região C-terminal do peptídeo L liga-se ao domínio N-terminal do receptor, formando RL_N (ii). A interação C-terminal + domínio N-terminal aumenta a possibilidade da região N-terminal do ligante se ligar ao domínio J, permitindo que uma fraca interação ocorra entre essas duas superfícies, resultando na formação do RL_{NJ} (iii). A interação do ligante no domínio J aumenta a interação do receptor com a proteína G (iv), formando RGL_{NJ}. Essa interação com a proteína G resulta, provavelmente, da mudança conformacional do domínio J.
Legenda: R: receptor; L: ligante; N: N-terminal; C: C-terminal.

Figura 3 – Interação fármaco-receptor de um peptídeo com um GPCR de família B.[39]

Estudos demonstraram que a ligação do exendina-4 ao receptor para GLP-1 era diferente da ligação de GLP-1. Levantou-se a hipótese, em estudos iniciais, de que a afinidade do exendina-4 com o receptor era independente do domínio central do ligante e que sua interação com o domínio N-terminal não era dependente de seu próprio N-terminal (parte que interage com o domínio central), além de proporem que a afinidade de exendina-4 pelo domínio N-terminal do receptor era superior em relação à afinidade do GLP-1. Um modelo de interação foi proposto para explicar as diferenças de ligações entre os agonistas com a sugestão de que o exendina-4 realizava interações adicionais (denominada de "interação Ex"), onde Runge et al.[40,41] propuseram que tais interações se dava pela sua característica estrutural única de helicidade aumentada em relação ao GLP-1, promovendo mais afinidade ao domínio N-terminal do que o peptídeo-1 semelhante ao glucagon. Resultados de estudos sugerem que a afinidade diferencial dos ligantes ao domínio N-terminal é parcialmente explicada por resíduos de aminoácidos diferentes na estrutura central dos peptídeos (Leu10 e Gly30 de exendina-4 e Val16 e Arg36 de GLP-1), pela helicidade superior de exendina-4 e interações distintas por resíduos divergentes específicos na parte C-terminal dos ligantes (Glu15-Gly30 de exendina-4 e Glu21-Arg36 de GLP-1). Claramente, o mecanismo completo de ligação desses agonistas de maneira diferenciada ao receptor para GLP-1 é mais complexo do que se imagina.[36,39-45]

Sobre as características de estrutura-atividade dos fármacos escolhidos, entre os incretinomiméticos derivados da exendina existe a exenatida, molécula composta por 39 aminoácidos em sua estrutura, com taxas de 53% de similaridade com relação ao GLP-1. Sua principal característica é a substituição do aminoácido Ala por Gly na posição 2 (8 no GLP-1), tornando-a resistente à atividade inibitória da DPP-4. Possui tempo de meia vida curto, em torno de duas a quatro horas em administração via subcutânea, sendo necessário aplicar duas vezes ao dia para manutenção da terapia.[30-32,46]

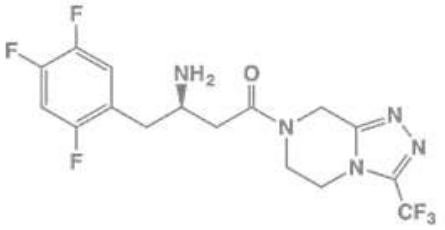
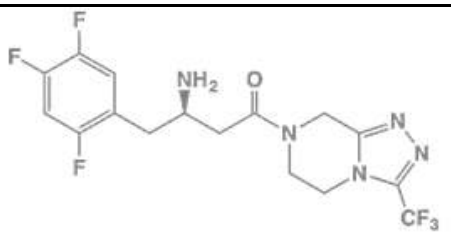
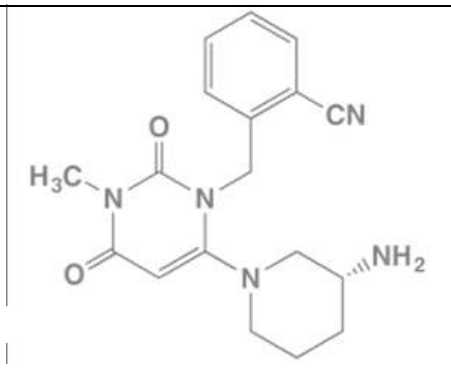
Na segunda divisão, análogos de GLP-1, estão a liraglutida e a semaglutida. A liraglutida possui 97% de semelhança estrutural à incretina, seu diferencial se encontra na adição do ácido palmítico C-16 intermediado pela γ-glutamina (γ-Glu) à Lys na posição 20 (26 no GLP-1) e na

substituição da Lys na posição 28 (34 no GLP-1) pela Arg. A presença do ácido palmítico à estrutura promove ligação reversível à albumina plasmática, prevenindo a ação da enzima DDP-4, aumentando o tempo de meia-vida do fármaco para 10 horas. A semaglutida foi projetada após o bom desempenho nos ensaios clínicos da exenatida e liraglutida, com o objetivo de criar uma droga que pudesse ser administrada uma vez por semana. Tendo como base aperfeiçoar a molécula da liraglutida, foi substituído a Ala da posição 2 (8 no GLP-1) pelo ácido indolbutírico (Aib), aumentando a resistência à atividade da DPP-4 e a afinidade pelo receptor para GLP-1; e para agregar o grande potencial de ligação para a albumina sérica e o receptor incretínico, adicionou-se um diácido graxo C18 adjunto do ligante γ-Glu à posição 20 (26 no GLP-1) e substituiu-se a Lys da posição 28 (34 no GLP-1) por Arg para prevenir interação do diácido com o sítio errado.[30,32,47-49]

INIBIDORES DA ENZIMA DIPEPTIDIL PEPTIDASE 4

Dos inibidores da DPP-4 foram selecionados: sitagliptina, vildagliptina e alogliptina. O quadro 3 relaciona os fármacos, suas estruturas, fórmulas moleculares e nomes químicos e observações pertinentes.

Quadro 3 – Relação dos inibidores de DPP-4 selecionados para o presente estudo.

Fármaco	Estrutura química[50]	Fórmula molecular e nome químico (IUPAC)[28]	Observações[51]
Sitagliptina		$C_{16}H_{15}F_6N_5O$ (3*R*)-3-amino-1-[3-(trifluorometil)-6,8-di-hidro-5H-[1,2,4]triazol[4,3-a]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona	Inibidor reversível e de ligação lenta. 2ª geração. Aprovado em 2006 nos EUA.
Vildagliptina		$C_{17}H_{25}N_3O_2$ (2*S*)-1-[2-[(3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrila	Inibidor reversível e covalente. 1ª geração. Aprovado em 2008 na Europa.
Alogliptina		$C_{18}H_{21}N_5O_2$ 2-[[6-[(3*R*)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxopirimidin-1-il]metil]benzonitrila	Inibidor reversível de longa ação. 3ª geração. Aprovado em 2010 no Japão.

Os inibidores de DPP-4 são classificados em diversos grupos por suas características químicas e funcionais, porém uma classificação por geração foi instituída por Gwaltney e Stafford[52] com base em sua eficácia e segurança. Geldern e Trevillyan[51] refinaram, posteriormente, a classificação, instituindo primeira, segunda e

terceira geração considerando os fatores seletividade, eficácia, segurança e várias outras características importantes reunidas na fase pré-clínica e na fase 1. A primeira geração possui perfil mais modesto de seletividade contra isoenzimas, enquanto que a terceira tem perfil mais seletivo e pode inibir em até 90% a atividade da enzima.[51-53]

Sobre a classificação envolvendo características químicas, os inibidores da DPP-4 podem ser (1) inibidores do tipo não-peptidomiméticos (que não imitam peptídeos, como alogliptina) e (2) inibidores do tipo peptidomiméticos, este último se ramificando em dois subtipos: (2.1) inibidores do tipo substrato (que se assemelham à enzima DPP-4) ou (2.2) inibidores do tipo não substrato (que não se assemelham à enzima). Os do tipo substrato (2.1) se subdividem em (2.1.1) "baseados na glicina", (2.1.2) "baseados na prolina" e (2.1.3) "isósteros"; enquanto os do tipo não substrato são apenas (2.2.1) "baseados na β-alanina". Os inibidores do tipo substrato (vildagliptina, por exemplo) são mais comuns que os do tipo não substrato (sitagliptina, por exemplo) e os não-peptidomiméticos (alogliptina). O quadro 4 representa um esquema para melhor compreender as classificações dos inibidores da DPP-4. Vale ressaltar que existem outras classificações e divisões para os diferentes inibidores da DPP-4, porém foram destacados apenas os que serão discutidos no estudo.[51]

Quadro 4 – Classificações dos inibidores da DPP-4 presentes no estudo.[51]

Fármaco	Tipo	Subtipo	Baseados
Alogliptina	Inibidores do tipo não-peptidomiméticos	-	-
Vildagliptina	Inibidores do tipo peptidomiméticos	Inibidores do tipo substrato	Baseados na glicina
			Baseados na prolina*
			Isósteros*
Sitagliptina		Inibidores do tipo não substrato	Baseados na β-alanina

* Com exceção da vildagliptina.

A potência e a seletividade de todos os inibidores da DPP-4 são mediadas por ligações com os resíduos das bolsas** S1, S2 e S2 estendida da enzima. A bolsa S1 é composta por uma tríade catalítica, um orifício de oxiânion e resíduos hidrofóbicos; a bolsa S2 também possui vários resíduos hidrofóbicos; a bolsa S2 estendida possui resíduos que media a seletividade dos fármacos sobre outras as isoenzimas.[51,54]

Os inibidores do tipo substrato (por exemplo vildagliptina) possuem semelhanças de prolina no sítio P1 e esse sítio, na maioria das vezes, está ligado a um grupo eletrofílico, que se liga à tríade catalítica da bolsa S1, enquanto o sítio P2 se liga à bolsa S2 (figura 4). O grupo eletrofílico do sítio P1 interage com a hidroxila da serina catalítica da enzima e comumente esse grupo eletrofílico é uma nitrila, que pode se ligar com a serina, formando um imidato, ou pode ser um ácido borônico ou difenilfosfonato.[51,55,56]

A vildagliptina é um inibidor da DPP-4 do tipo substrato baseada na glicina derivada das cianopirrolidinas. Esses derivados possuem dois tipos de interações significativas com a enzima DPP-4: (1) a nitrila na posição da ligação cindível, que é uma ligação covalente que pode ser clivada por uma enzima, forma uma ligação covalente e reversível com a hidroxila da serina da enzima, formando um aduto imidato;

** Tradução livre para "pocket", nomenclatura relacionada à estrutura da enzima.[51]

(2) a amina básica, pois todas as cianopirrolidinas possuem amina básica, seja esta primária ou secundária, forma pontes salinas (combinação de ligação de hidrogênio e ligação iônica) com regiões carregadas negativamente na superfície da enzima. Na vildagliptina, a porção cianopirrolidina ocupa a bolsa S1 e seu grupo nitrila é estabilizado pela Ser630 catalítica por meio da formação de um aduto imidato e o nitrogênio desse imidato forma ligações de hidrogênio com a cadeia lateral de Tyr547; a porção hidrofóbica da molécula ocupa a bolsa S2 e a hidroxila da adamantila forma ligações de hidrogênio com His126 e Ser209; o grupo carbonila da molécula faz ligação de hidrogênio com Asn710 e a amina secundária é estabilizada pela formação de ponte salina com Glu205 e Glu206 (figura 5). A vildagliptina possui meia-vida curta (mais ou menos duas horas), sendo necessário sua administração duas vezes ao dia.[28,51,56-58]

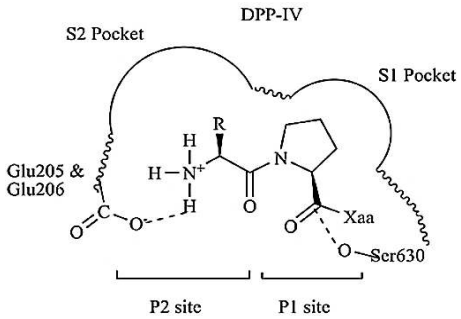


Figura 4 – Interação fármaco x alvo molecular de inibidores da DPP-4 do tipo substrato.[51]

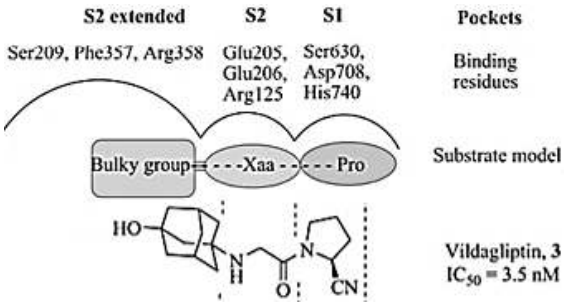


Figura 5 – Interação do fármaco vildagliptina com o alvo molecular.[51]

Dentre os inibidores da DPP-4 do tipo não substrato está a sitagliptina. Esses inibidores não se parecem com a enzima e possuem ligação reversa no sítio ativo. Nesse modelo, a porção aromática do fármaco ocupa a bolsa S1; o grupo triazolpiperazina interage com um Phe357 da bolsa S2 estendida e o grupo trifluorometil interage com Arg358 e Ser209 dessa mesma bolsa, interação que garante a seletividade; o grupo amino do fármaco faz ponte salina com Glu205 e Glu206 da bolsa S2 e forma ligação de hidrogênio com Tyr662 vindo da bolsa S1; a carbonila faz ponte de hidrogênio via molécula de água com Tyr547. Essas interações estão elucidadas na figura 6 e 7. A sitagliptina possui tempo de meia-vida que varia entre 8 e 14 horas e doses únicas diárias inibem marcadamente e de maneira dose-dependente o DPP-4.[51,56,59]

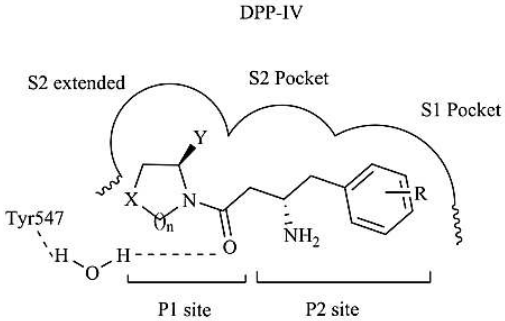


Figura 6 – Interação fármaco x alvo molecular de inibidores da DPP-4 do tipo não substrato.[51]

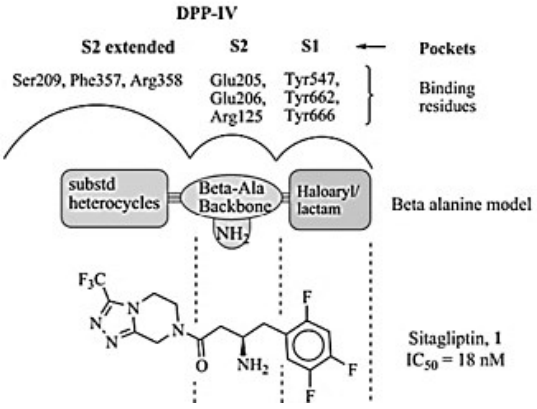


Figura 7 – Interação do fármaco sitagliptina com o alvo molecular.[51]

Dos inibidores da DPP-4 não-peptidomiméticos, a alogliptina é a protagonista. A alogliptina é um fármaco inibidor da DPP-4 derivado da xantina à base de quinazolinona, que possui alta seletividade para a DPP-4 contra outras isoproteases. O grupo cianobenzil da alogliptina se liga na bolsa S1 da enzima, onde interage com Arg125 e a porção aminopiperidina ocupa a bolsa S2, onde o grupo amino interage com Glu205 e Glu206 por meio de uma ponte salina. A carbonila faz ligação de hidrogênio com uma amina secundária da cadeia principal de Tyr631 da enzima, sendo essa interação, segundo estudos, uma das mais importantes e cruciais para a seletividade. Por fim, a fração uracila faz uma interação com uma Tyr547 da bolsa S1 (figuras 8 e 9). Tudo isso confere potências e seletividades superiores ao fármaco. A alogliptina possui aproximadamente 21 horas de meia-vida e taxas de inibição de DPP-4 que variam entre 94 e 99% com doses únicas diárias.[51,56,60,61]

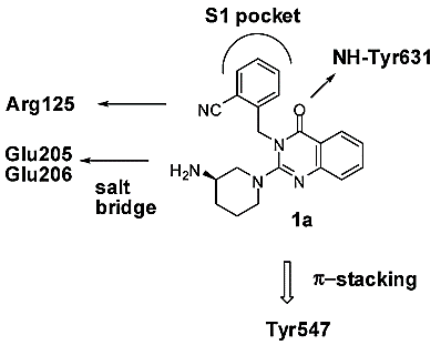


Figura 8 – Interação do fármaco alogliptina, não-peptidomimético, com seu alvo molecular.[60]

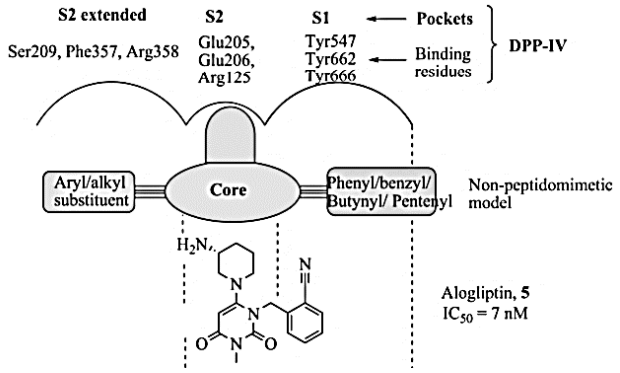


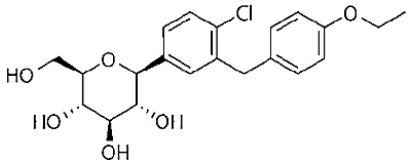
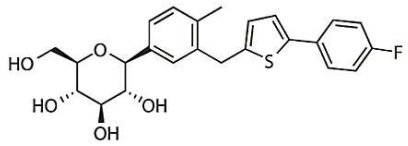
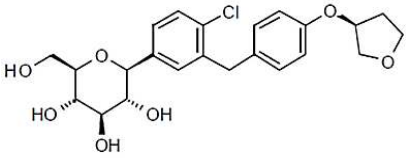
Figura 9 – Interação do fármaco alogliptina, não-peptidomimético, com seu alvo molecular.[51]

Fisiologicamente, a enzima DPP-4 é inibida, comumente, por substâncias dipeptídeas semelhantes aos produtos dipeptídeos resultantes da clivagem dessa própria enzima.[55]

INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR SÓDIO-GLICOSE 2

Foram selecionados três inibidores de SGLT-2 no presente estudo: dapagliflozina, canagliflozina e empagliflozina. O quadro 5 relaciona os fármacos, suas estruturas, fórmulas moleculares e nomes químicos e observações pertinentes.

Quadro 5 – Relação dos inibidores de SGLT-2 selecionados para o presente estudo.

Fármaco	Estrutura química[62]	Fórmula molecular e nome químico (IUPAC)[28]	Observações[26]
Dapagliflozina		$C_{21}H_{25}ClO_6$ (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenil]-6-(hidroximetil)oxano-3,4,5-triol	Aprovado em 2012 na Europa.
Canagliflozina		$C_{24}H_{25}FO_5S$ (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[3-[[5-(4-fluorofenil)tiofen-2-il]metil]-4-metilfenil]-6-(hidroximetil)oxano-3,4,5-triol	Aprovado em 2013 nos EUA.
Empagliflozina		$C_{23}H_{27}ClO_7$ (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-cloro-3-[[4-[(3S)-oxolan-3-il]oxifenil]metil]fenil]-6-(hidroximetil)oxano-3,4,5-triol	Aprovado em 2014 nos EUA.

Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2, também denominados gliflozinas, são fármacos que possuem um glicídio em sua estrutura e uma aglicona. A parte aglicona é composta por dois anéis separados por um espaçador, normalmente o carbono (figura 10). Antes de chegarem às gliflozinas, o primeiro inibidor da SGLT-2 descoberto foi a florizina (figura 11), um O-glicosídeo encontrado em plantas, principalmente nas cascas das raízes de macieiras, conhecido por induzir glicosúria. Posteriormente, entretanto, descobriu-se que a florizina não inibia seletivamente a SGLT-2, mas também a SGLT-1, uma proteína envolvida em outros processos fisiológicos, cuja inibição levaria a efeitos colaterais gastrointestinais, como diarreia e desidratação, além do que por tratar de um O-glicosídeo, a florizina é rapidamente metabolizada no trato intestinal pela β-glicosidase. Para superar esse obstáculo, diversas modificações estruturais foram feitas até se alcançar, por acidente, o primeiro inibidor da SGLT-2, a dapagliflozina, um C-glicosídeo, mais estável no intestino delgado.[26,63-65]

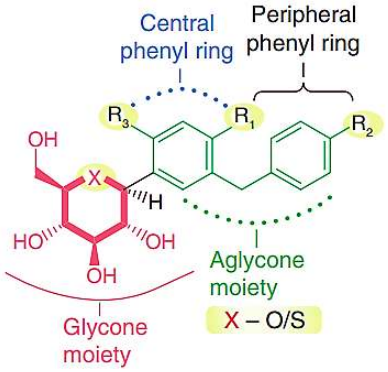


Figura 10 – Estrutura geral das gliflozinas.[64]

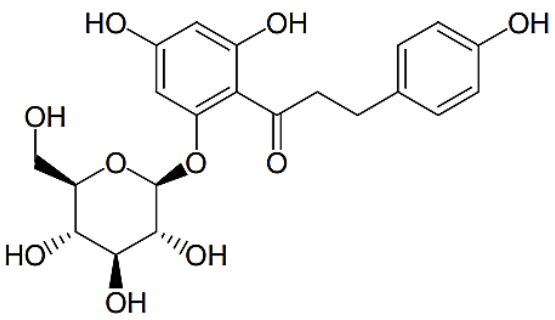


Figura 11 – Estrutura química da florizina, o primeiro inibidor conhecido da SGLT-2.[64]

Em razão da estrutura cristalina do SGLT-2 humano não ser plenamente elucidada, a relação estrutura-atividade das gliflozinas não é completamente esclarecida.[66]

Diversos indícios mostram que os fármacos interagem com SGLT-1 e SGLT-2 no sítio de ligação da glicose, conforme proposto pela primeira vez por Alvarado.[67] (1) a ligação dos fármacos aos SGLTs é competitiva com a glicose; (2) os fármacos e a glicose ligam-se aos SGLTs somente na presença de sódio; (3) alterações na porção de açúcar altera a potência dos fármacos; (4) modificações no anel de glicose produzem mudanças (derivados 2-desoxi e 3-desoxi-açúcar são inibidores muito fracos de SGLT-2). A fração de açúcar desses medicamentos parece interagir com o sítio de ligação de glicose de SGLT-1 e SGLT-2, mas a seletividade dessa ligação é colaborativa e depende da química da porção de açúcar e da aglicona dessas substâncias, indicando que o alvo possui elementos de ligação específicos duplos.[68,69]

Estudos realizados com galacto-dapagliflozina (figura 12) demonstraram que no SGLT-1, tanto a glicose quanto a galactose são transportadas com a mesma cinética, porém no SGLT-2, a galactose é um substrato pobre para seu transporte, indicando que o sítio de ligação de SGLT-2 possa ser mais restrito que o sítio de ligação de SGLT-1.[68]

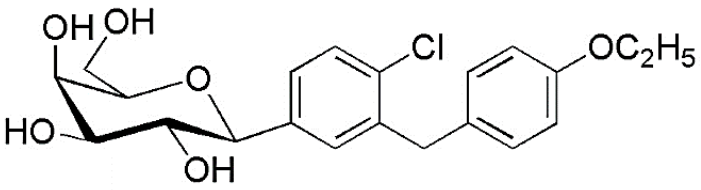


Figura 12 – Estrutura química da galacto-dapagliflozina.[68]

Sobre os substituintes, a posição R1 da porção aglicona das gliflozinas é responsável por alterar significativamente a potência e a seletividade do composto. Na medida em que a porção dos substituintes nessa posição aumenta, a atividade do fármaco é retardada. A posição R2 é responsável também por alterar a potência, que aumenta na presença de grupos lipofilicos removedores de elétrons (halogênios) ou fracos doadores de elétrons (etóxi). Aumentar o comprimento da cadeia da posição R2 aumenta a potência inibitória do fármaco e perda de seletividade sobre o SGLT-1. Estudos propõem o aumento da potência pela substituição de R2 por sistemas contendo nitrogênio (tiazol, piridina etc). Substituições na posição R3 favorecem grupos doadores de elétrons fracos. Caso R3 possuir um grupo doador de elétrons fraco (hidroxila ou um metóxi, por exemplo), a substituição de R2 pode ser um grupo doador de elétrons potente, como metil ou etil.[64,65]

O dapagliflozina apresenta em sua posição R1 da aglicona o cloro e em sua posição R2 o grupo etóxi. O cloro é um aceptor de elétrons do anel benzênico e não é um átomo espacialmente grande, o que gera um composto potente, em soma com o grupo etóxi, que também aumenta a potência do fármaco. O dapagliflozina possui meia-vida média de 12,9h e é um medicamento seguro que não possui interações medicamentosas relevantes com antidiabéticos ou agentes cardiovasculares.[64,70]

O canagliflozina apresenta o grupo metil em sua posição R1, o flúor na posição R2 e o tiofeno como espaçador dos anéis da aglicona. O grupo metil e o flúor nas posições *para* dos anéis são essenciais para o efeito inibitório do fármaco e o tiofeno na estrutura mostra boas propriedades

físico-químicas que podem ser melhoradas para a síntese de outras moléculas, porém o fármaco demonstra a mesma atividade antidiabética do dapagliflozina. Possui uma meia-vida média de 10 a 13h, não sendo superior à dapagliflozina nesse parâmetro. O perfil farmacocinético do fármaco observado em estudos com pacientes portadores de diabetes melito determina que o regime de administração de apenas uma vez ao dia seja suficiente para atingir os efeitos terapêuticos desejados.[64,71-73]

O empagliflozina apresenta cloro em sua posição R1, como a dapagliflozina, que gera um composto potente, porém apresenta em sua posição R2 o 3-fenoxitetra-hidrofurano, que diminui a atividade do composto, mas reduz a morte cardiovascular e a insuficiência cardíaca.[64]

Após análise cuidadosa, alguns estudos determinaram as características gerais sobre a relação estrutura-atividade das gliflozinas: (1) o anel benzênico ligado diretamente à porção de glicose é mantido em todas as gliflozinas, demonstrando que essa propriedade é fundamental para manter a atividade inibitória de SGLT-2; (2) dentre os heteroátomos acrescentados na aglicona, apenas O, Cl, F e S foram tolerados, enquanto N e outros heteroátomos comuns utilizados demonstraram ser prejudicial à atividade inibitória de SGLT-2; (3) a substituição do átomo de oxigênio do anel pirano pelo átomo de enxofre aumenta a inibição do SGLT-2, entretanto, ajustar a sexta posição da glicona (hidroximetil) para uma fração tiometil reduz a atividade mas aumenta a seletividade para SGLT-2 (alterar a fração da sexta posição com grupos volumosos tende a exibir perda de atividade).[63,64,74]

DISCUSSÃO

A presente revisão demonstrou que os fármacos pertencentes às três classes estudadas realizam mecanismos bioquímicos e químicos com interação que garantem seletividade e melhor afinidade nos alvos moleculares.

Os agonistas do GLP-1 utilizam, principalmente, do mecanismo bioquímico chamado de "modelo de dois domínios" para a interação com o receptor para GLP-1 presente nas células β pancreáticas. Essa interação tem como mecanismo a ligação da porção C-terminal do medicamento com o domínio N-terminal do alvo molecular, conexão esta que garante elevada seletividade e afinidade do fármaco com seu destino. O restante do ligante interage com o domínio central do receptor, gerando mudança conformacional que leva à ativação da proteína G e, posteriormente, exocitose de insulina pela célula.

Os inibidores de DPP-4 são fármacos que possuem potência e seletividade mediadas pela interação de determinados pontos de sua estrutura química com regiões presentes na enzima, regiões essas intituladas de "bolsas" (tradução livre). Os medicamentos dessa classe são subdivididos em várias classificações químicas que os diferencia, principalmente, na seletividade para DPP-4 e não para outras isoproteases da mesma família.

Os inibidores de SGLT-2 não possuem sua relação estrutura-atividade completamente esclarecida pois a estrutura cristalina do SGLT-2 humano não está totalmente elucidada. Indícios mostram que a fração de açúcar desses fármacos interage com sítios específicos para glicose no alvo e a seletividade da ligação destes, assim, é colaborativa e necessita também da porção aglicona, indicando que o alvo talvez possua dois sítios de ligação específicos.

CONCLUSÃO

Os antidiabéticos contemporâneos são fármacos inovadores e que revolucio-

naram o atual manejo do diabetes melito tipo 2, conferindo segurança, comodidade posológica, excelentes respostas clínicas e mecanismos moleculares diversificados e singulares.

A revisão bibliográfica da análise de estrutura-atividade e interação fármaco-receptor desses medicamentos demonstrou que eles interagem de maneira seletiva com o alvo molecular, a partir de diversos mecanismos bioquímicos e químicos para garantir seu correto ancoramento à molécula de destino.

Os avanços tecnológicos são processos essenciais para a evolução e desenvolvimento de novos fármacos. Este trabalho revisou e relacionou as principais interações dos fármacos com os alvos moleculares, evidenciando as diferentes tecnologias e mecanismos moleculares de ligação e estrutura-atividade que podem ser utilizadas, futuramente, para o desenvolvimento de novas moléculas com potenciais terapêuticos e afinidades superiores às atuais, visando, assim, o avanço positivo no tratamento e manejo do diabetes melito tipo 2.

REFERÊNCIAS

1. Hammer GD, McPhee SJ. Fisiopatologia da doença. 7ª. ed. Porto Alegre: AMGH, 2016. Português.
2. Sociedade Brasileira de Diabetes [Internet]. Diabetes; [Acesso em 27 Mar 2022]. Disponível em: https://diabetes.org.br/.
3. Grossman SC, Porth CM. Fisiopatologia. 9ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. Português.
4. Barcelos LF, Aquino JL. Tratado de análises clínicas. 1ª. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2018. Português.
5. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. 12ª. ed. Porto Alegre: AMGH; 2012. Português.
6. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiologia médica. 13ª. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2017. Português.
7. Katzung BG, Trevor AJ. Farmacologia básica e clínica. 13ª. ed. Porto Alegre: AMGH; 2017. Português.
8. Peterson GE. Intermediate and long-acting insulins: a review of NPH insulin, insulin glargine and insulin detemir. Curr Med Res Opin. 2006;22:2613-9.
9. Araújo LMB, Britto MM dos S, Porto da Cruz TR. Tratamento do Diabetes Mellitus do Tipo 2: Novas Opções. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2000;44:509-18.
10. Baker C, Retzik-Stahr C, Singh V, Plomondon R, Anderson V, Rasouli N. Should metformin remain the first-line therapy for treatment of type 2 diabetes? Ther Adv Endocrinol Metab. 2021;12:1-13.
11. Rovaris DL, Grohe R, Santos B, Perassolo MS, de Andrade FM. Metformina e Diabetes Melito tipo 2: passado, presente e farmacogenética. Clin Biomed Res. 2010;30:382-90.
12. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde, Coordenação-geral de Gestão de Tecnologias em Saúde, Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Relatório de Recomendação - Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: Diabete Melito Tipo 2. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.
13. da Conceição RA, da Silva PN, Barbosa MLC. Fármacos para o Tratamento do Diabetes Tipo II: Uma Visita ao Passado e um Olhar para o Futuro. Rev Virtual Quim. 2017;9:514-34.
14. Drugs.com [Internet]. Exenatide Monograph for Professionals; c2022 [Atualizado em 21 Jun 2021, Acesso em 29 Mar 2022]. Disponível em:

https://www.drugs.com/monograph/exenatide.html.
15. Brunton S. GLP-1 receptor agonists vs. DPP-4 inhibitors for type 2 diabetes: is one approach more successful or preferable than the other? Int J Clin Pract. 2014;68:557-67.
16. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. Molecular Metabolism. 2021;46:1-26.
17. Costa IM, de Almeida JD, da Costa KM, Jardim LFS, Rosa MJ dos S, Pifano PP et al. Uso de análogos de GLP-1 no tratamento da obesidade: uma revisão narrativa / Use of GLP-1 analogues in treatment of obesity: a narrative review. Brazilian Journal of Health Review. 2021;4:4236-47.
18. Brown E, Heerspink HJL, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. The Lancet. 2021;398:262-76.
19. FDA - Food & Drug administration. Drug Approvals and Databases [Internet]. Drug Approval Package: Januvia (Sitagliptin Phosphate) NDA #021995. [Acesso em 30 Mar 2022]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021995s000TOC.cfm.
20. Thornberry NA, Gallwitz B. Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;23:479-86.
21. Fathi A, Vickneson K, Singh JS. SGLT2-inhibitors; more than just glycosuria and diuresis. Heart Fail Rev. 2020;26:623-42.
22. Anderson SL, Marrs JC. Dapagliflozin for the Treatment of Type 2 Diabetes. Ann Pharmacother. 2012;46:590-8.
23. Lan NSR, Fegan PG, Yeap BB, Dwivedi G. The effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on left ventricular function: current evidence and future directions. ESC Heart Failure. 2019;6:927-35.
24. Sociedade Brasileira de Cardiologia [Internet]. Dapaglifozina reduz desfechos clínicos em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida [Acesso em 29 Mai 2022]. Disponível em: https://www.portal.cardiol.br/post/dapaglifozina-reduz-desfechos-cl%C3%ADnicos-em-pacientes-com-ic-com-fra%C3%A7%C3%A3o-de-eje%C3%A7%C3%A3o-reduzida
25. FDA - Food & Drug administration. Drug Approvals and Databases [Internet]. Drug Approval Package: Invokana (canagliflozin) Tablets NDA 204042Orig1s000. [Acesso em 11 Abr 2022]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204042Orig1s000TOC.cfm.
26. Haider K, Pathak A, Rohilla A, Haider MR, Ahmad K, Yar MS. Synthetic strategy and SAR studies of C-glucoside Heteroaryls as SGLT2 Inhibitor: A Review. Eur J Med Chem. 2019;184:111773.
27. Chen H, Lu Y, Shi S, Zhang Q, Cao X, Sun L et al. Design and Development of a New Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist to Obtain High Oral Bioavailability. Pharm Res. 2022;39:1891-906.
28. PubChem. The PubChem Project [Internet]. National Library of Medicine; 2022. [Acesso em 17 Jul 2022]. Disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/
29. Al Musaimi O, Al Shaer D, de la Torre BG, Albericio F. 2017 FDA Peptide Harvest. Pharmaceuticals. 2018;11:42.
30. Ahrén B. GLP-1 for type 2 diabetes. Exp Cell Res. 2011;317:1239-45.
31. Sharma D, Verma S, Vaidya S, Kalia K, Tiwari V. Recent updates on GLP-1 agonists: Current advancements & challenges. Biomed Pharmacother. 2018;108:952-62.

32. Arulmozhi DK, Portha B. GLP-1 based therapy for type 2 diabetes. Eur J Pharm Sci. 2006;28:96-108.
33. Manandhar B, Ahn J-M. Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Analogs: Recent Advances, New Possibilities, and Therapeutic Implications. J Med Chem. 2014;58:1020-37.
34. Jones LH, Price DA. Medicinal Chemistry of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists. IN: Lawton G, Witty DR. Progress in Medicinal Chemistry. 1ª. ed, v. 52. United Kingdom: Elsevier; 2013. p. 45-96.
35. Suzuki S, Kawai K, Ohashi S, Mukai H, Yamashita K. Comparison of the Effects of Various C-Terminal and N-Terminal Fragment Peptides of Glucagon-Like Peptide-1 on Insulin and Glucagon Release from the Isolated Perfused Rat Pancreas. Endocrinology. 1989;125:3109-14.
36. Donnelly D. The structure and function of the glucagon-like peptide-1 receptor and its ligands. Br J Pharmacol. 2012;166:27-41.
37. Zhang H, Qiao A, Yang D, Yang L, Dai A, de Graaf C et al. Structure of the full-length glucagon class B G-protein-coupled receptor. Nature. 2017;546:259-64.
38. Griffith DA, Edmonds DJ, Fortin J-P, Kalgutkar AS, Kuzmiski JB, Loria PM et al. A Small-Molecule Oral Agonist of the Human Glucagon-like Peptide-1 Receptor. J Med Chem. 2022;65:8208-26.
39. Hoare SRJ. Mechanisms of peptide and nonpeptide ligand binding to Class B G-protein-coupled receptors. Drug Discov Today. 2005;10:417-27.
40. Runge S, Schimmer S, Oschmann J, Schiødt CB, Knudsen SM, Jeppesen CB et al. Differential Structural Properties of GLP-1 and Exendin-4 Determine Their Relative Affinity for the GLP-1 Receptor N-Terminal Extracellular Domain. Biochemistry. 2007;46:5830-40.
41. Runge S, Thøgersen H, Madsen K, Lau J, Rudolph R. Crystal Structure of the Ligand-bound Glucagon-like Peptide-1 Receptor Extracellular Domain. J Biol Chem. 2008;283:11340-7.
42. Al-Sabah S, Donnelly D. The Primary Ligand-Binding Interaction At The Glp-1 Receptor Is Via The Putative Helix Of The Peptide Agonists. Protein & Peptide Letters. 2004;11:9-14.
43. de Maturana RL, Donnelly D. The glucagon-like peptide-1 receptor binding site for the N-terminus of GLP-1 requires polarity at Asp198 rather than negative charge. FEBS Lett. 2002;530:244-8.
44. Mann R, Nasr N, Sinfield J, Paci E, Donnelly D. The major determinant of exendin-4/glucagon-like peptide 1 differential affinity at the rat glucagon-like peptide 1 receptor N-terminal domain is a hydrogen bond from SER-32 of exendin-4. Br J Pharmacol. 2010;160:1973-84.
45. Underwood CR, Garibay P, Knudsen LB, Hastrup S, Peters GH, Rudolph R et al. Crystal Structure of Glucagon-like Peptide-1 in Complex with the Extracellular Domain of the Glucagon-like Peptide-1 Receptor. J Biol Chem. 2009;285:723-30.
46. Li C, Cai X, Dai Y, Liu C, Bi X, Zhou J et al. Novel lipid side chain modified exenatide analogs emerged prolonged glucoregulatory activity and potential body weight management properties. Bioorg Med Chem. 2019;27:115070.
47. Lau J, Bloch P, Schäffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. J Med Chem. 2015;58:7370-80.
48. Kalra S, Sahay R. A Review on Semaglutide: An Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist in Management of Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Ther. 2020;11:1965-82.
49. Knudsen LB, Lau J. The Discovery and Development of Liraglutide and

Semaglutide. Frontiers in Endocrinology. 2019;10:1-32.
50. Arulmozhiraja S, Matsuo N, Ishitsubo E, Okazaki S, Shimano H, Tokiwa H. Comparative Binding Analysis of Dipeptidyl Peptidase IV (DPP-4) with Antidiabetic Drugs - An Ab Initio Fragment Molecular Orbital Study. PLoS ONE. 2016;11:1-15.
51. Kushwaha RN, Haq W, Katti SB. Sixteen-Years of Clinically Relevant Dipeptidyl Peptidase-IV (DPP-IV) Inhibitors for Treatment of Type-2 Diabetes: A Perspective. Curr Med Chem. 2014;21:1-33.
52. Gwaltney SL, Stafford JA. Inhibitors of dipeptidyl peptidase 4. IN: Doherty AM, Bock MG, Desai MC, Overington J, Plattner JJ, Stamford A et al. Annual reports in medicinal chemistry. 1ª. ed, v. 40. San Diego: Elsevier; 2005. p. 149-65.
53. Geldern TW, Trevillyan JM. "The next big thing" in diabetes: clinical progress on DPP-IV inhibitors. Drug Dev Res. 2006;67:627-42.
54. Li C, Lu W, Lu C, Xiao W, Shen X, Huang J et al. Identification of diverse dipeptidyl peptidase IV inhibitors via structure-based virtual screening. J Mol Model. 2012;18:4033-42.
55. Van der Veken P, Haemers A, Augustyns K. Prolyl Peptidases Related to Dipeptidyl Peptidase IV: Potential of Specific Inhibitors in Drug Discovery. Curr Top Med Chem. 2007;7:621-35.
56. Biftu T, SinhaRoy R. DPP-4 Inhibitors. IN: Chackalamannil S, Rotella D, Ward SE. Comprehensive Medicinal Chemistry III. 3ª. ed. Amsterdam: Elsevier; 2017. p. 512-55.
57. Peters J-U. 11 Years of Cyanopyrrolidines as DPP-IV Inhibitors. Curr Top Med Chem. 2007;7:579-95.
58. He Y-L. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Vildagliptin. Clin Pharmacokinet. 2012;51:147-62.
59. Herman G, Stevens C, Vandyck K, Bergman A, Yi B, Desmet M et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sitagliptin, an inhibitor of dipeptidyl peptidase IV, in healthy subjects: Results from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with single oral doses. Clin Pharmacol Ther. 2005;78:675-88.
60. Feng J, Zhang Z, Wallace MB, Stafford JA, Kaldor SW, Kassel DB et al. Discovery of Alogliptin: A Potent, Selective, Bioavailable, and Efficacious Inhibitor of Dipeptidyl Peptidase IV. J Med Chem. 2007;50:2297-300.
61. Cada DJ, Levien TL, Baker DE. Alogliptin. Hosp Pharm. 2013;48:580-92.
62. Shaffner J, Chen B, Malhotra DK, Dworkin LD, Gong R. Therapeutic Targeting of SGLT2: A New Era in the Treatment of Diabetes and Diabetic Kidney Disease. Frontiers in Endocrinology. 2021;12.
63. Cai W, Jiang L, Xie Y, Liu Y, Liu W, Zhao G. Design of SGLT2 Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes: A History Driven by Biology to Chemistry. Medicinal Chemistry. 2015;11:317-28.
64. Manoj A, Das S, Ramachandran AK, Alex AT, Joseph A. SGLT2 inhibitors, an accomplished development in field of medicinal chemistry: an extensive review. Future Med Chem. 2020;12:1961-90.
65. Chen Z-H, Wang R-W, Qing F-L. Synthesis and biological evaluation of SGLT2 inhibitors: *gem*-difluoromethylenated Dapagliflozin analogs. Tetrahedron Lett. 2012;53:2171-6.
66. Chang C-Y, Ho Y, Lin S-J, Liu H-L. Discovery of Novel N-Glycoside and Non-Glycoside hSGLT2 Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Journal of Diabetes Mellitus. 2019;9:77-104.
67. Alvarado F. Hypothesis for the interaction of phlorizin and phloretin with

membrane carriers for sugars. Biochim Biophys Acta. 1967;135:483-95.
68. Hummel CS, Lu C, Liu J, Ghezzi C, Hirayama BA, Loo DDF et al. Structural selectivity of human SGLT inhibitors. Am J Physiol Cell Physiol. 2012;302:C373-82.
69. Idris I, Donnelly R. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug. Diabetes Obes Metab. 2009;11:79-88.
70. Kasichayanula S, Liu X, LaCreta F, Griffen SC, Boulton DW. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dapagliflozin, a Selective Inhibitor of Sodium-Glucose Co-transporter Type 2. Clin Pharmacokinet. 2013;53:17-27.
71. Devineni D, Polidori D. Clinical Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Drug–Drug Interaction Profile of Canagliflozin, a Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitor. Clin Pharmacokinet. 2015;54:1027-41.
72. Park E-J, Kong Y, Lee JS, Lee S-H, Lee J. Exploration of SAR regarding glucose moiety in novel C-aryl glucoside inhibitors of SGLT2. Bioorg Med Chem Lett. 2011;21:742-6.
73. Cuypers J, Mathieu C, Benhalima K. SGLT-2-inhibitors: a novel class for the treatment of type 2 diabetes introduction of sglt2-inhibitors in clinical practice. Acta Clin Belg. 2013;68:287-93.
74. Putapatri SR, Kanwal A, Banerjee SK, Kantevari S. Synthesis of novel l-rhamnose derived acyclic C-nucleosides with substituted 1,2,3-triazole core as potent sodium-glucose co-transporter (SGLT) inhibitors. Bioorg Med Chem Lett. 2014;24:1528-31.

CONFLITO DE INTERESSE

Não há.