

RESUMO

FARMACOTERAPIA DA DIABETES MELLITUS E HIPOGLICEMIANTES

FARMACOTERAPIA DA OBESIDADE

A evolução para o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ocorre ao longo de um período de tempo variável, passando por estágios intermediários que recebem a denominação de glicemia de jejum alterada e tolerância à glicose diminuída. Tais estágios seriam decorrentes de uma combinação de resistência à ação insulínica e disfunção de célula beta. No diabetes mellitus tipo 1 (DM1), o início geralmente é abrupto, com sintomas indicando de maneira contundente a presença da enfermidade.

Atualmente são três os critérios aceitos para o diagnóstico de DM com utilização da glicemia:

- Sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal acrescidos de glicemia casual > 200 mg/dl. Compreende-se por glicemia casual aquela realizada a qualquer hora do dia, independentemente do horário das refeições.
- Glicemia de jejum \geq 126 mg/dl (7 mmol/l). Em caso de pequenas elevações da glicemia, o diagnóstico deve ser confirmado pela repetição do teste em outro dia.
- Glicemia de 2 horas pós-sobrecarga de 75 g de glicose > 200 mg/dl.

MEDICAMENTOS (POSOLOGIA MÍNIMA E MÁXIMA EM mg)	MECANISMO DE AÇÃO	REDUÇÃO DA GLICEMIA DE JEJUM (mg/dl)	REDUÇÃO DE HBA1C (%)	CONTRAINDICAÇÃO	EFEITOS COLATERAIS	OUTROS EFEITOS BENÉFICOS
SULFONILUREIAS						
Clorpropamida 125 a 500 Glibenclamida 2,5 a 20 Glipizida 2,5 a 20 Gliclazida 40 a 320 Gliclazida MR 30 a 120 Glimepirida 1 a 8 Uma a duas tomadas/dia	Aumento da secreção de insulina	60-70	1,5-2	Gravidez, insuficiência renal ou hepática	Hipoglicemia e ganho ponderal (clorpropamida favorece o aumento de peso e não protege contra retinopatia)	
METIGLINIDAS						
Repaglinida 0,5 a 16 Nateglinida 120 a 360 Três tomadas/dia	Aumento da secreção de insulina	20-30	1-1,5	Gravidez	Hipoglicemia e ganho ponderal discreto	Redução do espessamento médio intimal carotídeo (repaglinida)

BIGUANIDAS

Metformina 1.000 a 2.550 Duas a três tomadas/dia	Reduz a produção hepática de glicose com menor ação sensibilizadora da ação insulínica	60-70	1,5-2	Gravidez, insuficiências renal, hepática, cardíaca, pulmonar e acidose grave	Desconforto abdominal, diarreia	Diminuição de eventos cardiovasculares Prevenção de DM2 Melhora do perfil lipídico Diminuição do peso
---	--	-------	-------	--	---------------------------------	--

INIBIDORES DA ALFAGLICOSIDASE

Acarbose 50 a 300 Três tomadas/dia	Retardo da absorção de carboidratos	20-30	0,5-0,8	Gravidez	Meteorismo, flatulência e diarreia	Diminuição de eventos cardiovasculares Prevenção de DM2 Redução do espessamento médio intimal carotídeo Melhora do perfil lipídico
---------------------------------------	-------------------------------------	-------	---------	----------	------------------------------------	---

GLITAZONAS

Pioglitazona 15 a 45 Uma tomada/dia	Aumento da sensibilidade à insulina em músculo, adipócito e hepatócito (sensibilizadores da insulina)	35-65*	0,5-1,4*	Insuficiência cardíaca classes III e IV Insuficiência hepática Gravidez	Retenção hídrica, anemia, ganho ponderal, insuficiência cardíaca e fraturas	Prevenção de DM2 Redução do espessamento médio intimal carotídeo Melhora do perfil lipídico Redução da gordura hepática
--	---	--------	----------	---	---	--

(INIBIDORES DA DPP-IV) GLIPTINAS

Sitagliptina 50 ou 100 Uma ou duas tomadas/dia Vildagliptina 50 Duas tomadas/dia Saxagliptina 2,5 ou 5 Uma tomada/dia Linagliptina 5 Uma tomada/dia	Aumento do nível de GLP-1, com aumento da síntese e secreção de insulina, além da redução de glucagon	20*	0,6-0,8	Hipersensibilidade aos componentes do medicamento	Os eventos adversos mais comuns verificados nos ensaios clínicos foram faringite, infecção urinária, náusea e cefaleia	Aumento da massa de células beta em modelos animais Segurança e tolerabilidade Efeito neutro no peso corporal
--	---	-----	---------	---	--	---

MIMÉTICO E ANÁLOGO DO GLP-1						
<p>Exenatida 5 e 10 mcg Uma injeção antes do desjejum e outra antes do jantar pela via SC</p> <p>Liraglutida 0,6, 1,2 e 1,8 Uma injeção ao dia sempre no mesmo horário SC</p> <p>Uma vez ao dia, independente do horário da refeição</p>	<p>Efeitos acima relatados em resposta a dose farmacológica do análogo do GLP-1 com ação</p>	<p>30*</p>	<p>0,8-1,2</p>	<p>Hipersensibilidade aos componentes do medicamento</p>	<p>Hipoglicemia principalmente quando associado a secretagogos</p> <p>Náusea, vômitos e diarreia</p>	<p>Aumento da massa de células beta em modelos animais</p> <p>Redução de peso</p> <p>Redução da pressão arterial sistólica</p>

INIBIDORES DA SGLT2						
<p>Dapagliflozina 5 a 10 10 uma vez ao dia, em qualquer horário</p> <p>Empagliflozina 10 a 25 10 a 25, uma vez ao dia, em qualquer horário</p> <p>Canagliflozina 100 a 300 100 a 300, uma vez ao dia, em qualquer horário</p>	<p>Inibidor de SGLT2 Em túbulo proximal renal</p>	<p>30*</p>	<p>0,5-1</p>	<p>Não deve ser usado em pacientes com disfunção renal moderada a grave (com taxa de filtração glomerular estimada persistentemente inferior a 45 mL/min/1,73 m² - MDRD ou depuração de creatinina persistentemente menor ou igual a 60 mL/min - Cockcroft-Gault)</p>	<p>Infecção genital</p> <p>Infecção urinária</p> <p>Poliúria</p>	<p>Perda de peso</p> <p>Redução de PAS</p>

- **Sulfonilureias**

- Mecanismo de ação

- Antagonismo do canal de K_{ATP} da célula β pancreática
 - Despolarização da membrana celular
 - Secreção de insulina
 - Uso crônico: infraregulação

- **Glinidas**

- Mecanismo de ação

- Mecanismo de ação idêntico ao das sulfonilureias
 - Rapidamente absorvido pelo TGI
 - Meia vida: 1 horas (níveis sanguíneos máximos em 1h)
 - Uso pré-prandial em múltiplas doses
 - Metabolismo hepático (90%) e renal (10%)

- Excreção renal
- Reações adversas semelhantes às das sulfonilureias
- **Biguanidas**
- Metformina (Dimefor®)
 - Mecanismo de ação
 - Aumento da atividade da *proteínocinase dependente de AMP* (AMPK)
 - AMPK estimula oxidação de AG, captação de glicose e reduz o metabolismo oxidativo
 - Reduz a lipogênese
 - Reduz a gliconeogênese
 - Resultado
 - ↑ armazenamento muscular de glicogênio
 - ↓ produção hepática de glicose
 - ↑ sensibilidade à insulina
 - ↓ glicemia
 - Efeitos secundários
 - Redução da absorção intestinal de glicose
 - Diminuição do apetite
 - Perda de peso
 - Diminuição dos níveis de LDL e VLDL
 - Aumento dos níveis de HDL
 - Melhora a captação e uso periférico da glicose
 - **Fármaco de 1ª escolha para novos diabéticos**
- **Glitazonas (Tiazolidinadionas)**
- Pioglitazona
 - Mecanismo de ação
 - Agonista do receptor γ ativado por proliferação peroxissomal (PPAR γ)
 - Receptor hormonal nuclear
 - Regulação do metabolismo da glicose e dos lipídios
 - Expresso principalmente no tecido adiposo
 - ↑ captação da glicose mediada pela insulina em 30 a 50%
 - Efeitos no metabolismo lipídico
 - Deslocamento dos triglicerídeos para os tecidos adiposos
 - Deslocamento dos depósitos de gordura viscerais para os subcutâneos
 - Redução da lipólise
 - ↓ níveis plasmáticos de triglicerídeos em 10 a 15%

- ↑ níveis de HDL
- **Análogos do GLP-1**
 - Mecanismo de ação
 - Incretinas naturais: GLP-1 e GIP
 - ↓ glucagon
 - ↑ insulina
 - ↓ ingestão de alimentos
 - Retarda o esvaziamento gástrico
 - Metabolizada pela DPP-4 (dipeptidil peptidase IV)
 - Agonistas do receptor de GLP-1
 - Receptores expressos nas células β , SNP, SNC, coração, sistema vascular, rins, pulmões e mucosa GI
 - ↑ biossíntese de insulina
 - Dependente da concentração de glicose
- **Inibidores da DPP-4 (Gliptinas)**
 - Mecanismo de ação
 - Inibição da DPP-4
 - Enzima inativa a GLP-1 e GIP
 - Reduz a atividade em mais de 95% por 12 horas
 - Reduzem os níveis de HbA1c em 80%
- **Inibidores da alfa-glicosidase**
 - Mecanismo de ação
 - ↑ liberação de GLP-1
 - ↓ absorção intestinal de amido
 - ↓ absorção intestinal de dextrina
 - ↓ absorção intestinal dos dissacarídeos
 - Inibição da α -glicosidase da borda em escova do intestino

Insulina no tratamento do diabetes

- Hormônio produzido no pâncreas, especificamente nas células beta-pancreáticas das Ilhotas de Langerhans.
- O principal fator responsável pela síntese e secreção de insulina são os níveis de glicemia plasmática.
- Ação: Principal hormônio que controla o metabolismo.
- A insulina facilita a captação e o armazenamento de glicose, reduzindo de forma aguda os níveis de glicemia.

Insulinas no DM1

- O uso de insulina deve ser instituído assim que o diagnóstico de DM1 for realizado.

- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) demonstrou que:
- O tratamento intensivo com 3 ou mais doses diárias de insulina de ações diferentes ou sistema de infusão contínua de insulina , reduziu a ocorrência de complicações crônicas do DM.
- Diminuição de 76% dos casos de retinopatia
- 60% dos casos de neuropatia

39% dos casos de nefropatia diabética

Insulinas no DM2

- Diretriz: “ A terapêutica com insulina deve ser iniciada quando a despeito de doses máximas de duas ou três drogas orais utilizadas, o paciente mantiver níveis de HbA1c maior que 7%.
- Também deve ser iniciada quando o paciente apresentar sintomas de hiperglicemia graves ou níveis de glicose muito elevados (acima de 300 mg/dl) , ou perda de peso significativo, ou presença de cetonúria.
- As insulinas:
- Constituem a base do tratamento de praticamente todos os pacientes com DM1 e muitos pacientes com DM2.
- Pode ser administrada via IM ou IV, mas a longo prazo a via de escolha é a SC.
- Podem ser classificadas como: ação curta, intermediária e longa, quanto ao tipo de preparação, e humana, bovina ou suína, ou uma mistura de bovina ou suína de acordo com a espécie.
- Insulinas basais: NPH, NPL, glargina e detemir (análogos de ação prolongada).

Insulinas de ação rápida ou curta:

- Rápido início de ação, e tempo de ação curto.
- *São soluções de insulina zíncica cristalina regular (injeção de insulina).*
- *Deve ser injetada 30-45 minutos antes das refeições.*

Análogos da insulina de ação curta:

- Insulina lispro e aspart
- São absorvidos 3 vezes mais rápido que a insulina humana.
- Elevação plasmática mais rápida dos níveis de insulina, com resposta hipoglicêmica precoce.
- Aplicar 15 minutos antes de uma refeição.

Insulina de ação intermediária:

- Dissolução mais gradual quando administrada pela via SC , ou seja, sua duração é mais longa.
- Ex: Insulina Protamina Neutra de Hagedorn (NPH) e Insulina Lenta (suspensão insulina zíncica).
- As insulinas intermediárias humanas têm início de ação mais rápido e duração mais curta que as suínas.
- Geralmente são administradas 1x/dia antes do desjejum ou 2x/dia.

Insulinas de ação lenta:

- Ex: Insulina ultralenta (suspensão de insulina zíncica expandida) e suspensão de insulina zíncica com protamina (não é mais disponível nos EUA , devido a seu curso de ação prolongado e imprevisível).

- Início de ação muito lento e pico de ação prolongado e “plano”
- As doses são administradas 1 ou 2x/dia de acordo com os níveis da glicemia de jejum.

Análogos da insulina de ação longa:

- Insulina glargina e detemir: resulta em absorção previsível e prolongada a partir dos tecidos SC.
- Duração de aproximadamente 20 horas
- Não pode ser misturada com as insulinas de ação curta devido a seu Ph ácido.

Fatores que afetam a absorção de insulina:

- Local da injeção
- Tipo de insulina
- Fluxo sanguíneo subcutâneo
- Atividade muscular regional no local da injeção
- Volume e concentração da insulina injetada
- Profundidade da injeção

Recomendações para DM1:

- A dose diária total de insulina preconizada em indivíduos com DM1 com diagnóstico recente ou logo após diagnóstico de cetoacidose diabética varia de 0,5 a 1 U/kg/dia.
- Entretanto, alguns casos necessitam de doses maiores para a recuperação do equilíbrio metabólico.
- Essa dose diária depende da idade, peso corporal, estágio puberal, tempo de duração e da fase do diabetes, estado do local de aplicação, ingestão de alimentos e sua distribuição, automonitoramento da HbA1c, da rotina diária, da prática e intensidade de atividade física e de intercorrências (infecções).
- O tratamento intensivo clássico é o que utiliza duas doses de insulina neutral protamine Hagedorn (NPH) antes do café da manhã e antes de dormir, com três doses de insulina regular (antes do café da manhã, do almoço e do jantar).
- Uso dos análogos de insulina regular após as refeições, tem os mesmos efeitos da administração de insulina regular antes das refeições, diminuindo ainda o risco de hipoglicemia noturna, principalmente em crianças que muitas vezes não ingerem a quantidade total de carboidratos da refeição programada.
- É recomendado que se utilize a insulina glargina após os 6 anos de idade, em dose única (antes do café da manhã ou de dormir), mas segundo a diretriz, o horário de administração não tem se mostrado clinicamente significativo, podendo ser individualizado.
- Detemir foi aprovado em 2013 para uso em crianças a partir dos 2 anos.
- Ambas foram igualmente eficazes no controle glicêmico, com risco global de hipoglicemia comparável.

Recomendações para DM2:

- Uma única dose de insulina basal ao deitar é estratégia preferencial para início de insulino terapia no DM2 em uso de ADO's.
- A dose inicial recomenda para iniciar insulina basal em DM2 é de 10-15 U ou 0,2 U/kg/dia.
- O ajuste da dose de insulina pode ser feito de preferência pelo próprio paciente, em aumentos de 2 a 4 U (dependendo dos valores da glicemia de jejum) a cada 3 dias, até atingir o alvo de glicemia de jejum menor que 110 a 120 mg/dl.

- Paciente com DM2 em tratamento combinado com drogas orais e insulina basal, em que os controles glicêmicos ainda estão inadequados, deve-se partir para insulinização plena, em que podem ser utilizados os esquema convencional ou intensivo (de múltiplas doses).
- As combinações de doses fixas nas preparações pré-misturadas de insulina constituem uma maneira mais simples na introdução da insulino terapia no paciente DM2, mas não permitem o ajuste separado de cada um de seus componentes.

Infusão subcutânea contínua de insulina:

- Bomba de insulina : a insulina empregada é a de ação curta
- Exige cuidado especial
- Possíveis problemas mecânicos: falha da bomba, deslocamento da agulha, agregação da insulina na via de infusão e torção acidental do cateter de infusão
- Vantagens: substitui a necessidade de injeções repetidas diárias de insulina, permite uma infusão basal constante de insulina e fornece a opção de diferentes taxas de infusão durante o dia e a noite.

Efeitos adversos:

- Hipoglicemia
- Alergia e resistência à insulina
- Lipoatrofia e lipo-hipertrofia
- Edema por insulina

Obesidade

- Grave problema de saúde pública
- Proporções epidêmicas no mundo todo
- Relação entre obesidade e complicações para a saúde:
- DM2, dislipidemias, apneia do sono, doenças cardiovasculares e alta mortalidade.
- Obesidade abdominal mais relacionada ao risco de doenças graves e também à maior mortalidade do que a obesidade glúteo-femoral, independente da gordura corporal total.

Intervenção terapêutica:

- Redução maior ou igual a 1% do peso ponderal por mês, atingindo pelo menos 5% em 3 a 6 meses.
- A redução de 5 a 10% de peso reduz significativamente os fatores de risco para diabetes e doenças cardiovasculares.

Tratamento:

- Modificações do estilo de vida
- Orientação dietética
- Aumento da atividade física
- Mudanças comportamentais
- O uso de medicamentos está indicado quando:
- Houver falha do tratamento não farmacológico.
- Pacientes com IMC igual ou maior a 30 kg/m².
- IMC maior ou igual a 25 kg/m² associado a outros fatores de risco como HAS, DM2, hiperlipidemia, apneia do sono, osteoartrose, gota etc.

- Circunferência abdominal maior ou igual a 102 cm (homens) e 88 cm (mulheres).

Anfepramona

- Age no SNC aumentando a liberação de noradrenalina dentro da fenda sináptica dos neurônios hipotalâmicos estimulando receptores noradrenérgicos e inibindo a fome.
- Efeitos colaterais: boca seca, insônia, cefaleia, obstipação intestinal, irritabilidade e euforia. Geralmente são bem tolerados pelo paciente.
- Pode causar dependência física e psicológica, mas é raro.
- Doses indicadas: 50 a 100 mg de Anfepramona

Femproporex

- Inibidor do apetite de ação catecolaminérgica , que atua no SNC.
- Efeitos colaterais: boca seca (38-52%), insônia (15-37%), irritabilidade (13-19%), euforia (11%) e taquicardia (19%-21%). *Estes efeitos parecem ser atenuados com a continuidade do tratamento.*
- Doses indicadas: 25 a 50 mg.

Mazindol

- Derivado tricíclico, não anfetamínico, que tem ação no SNC, bloqueando a recaptção de noradrenalina nas terminações pré-sinápticas.
- Foi aprovado como droga anorexígena em 1973.
- Os principais efeitos colaterais observados foram: boca seca (25%), constipação (22%), náuseas (10%), distúrbios do sono (9%) e tonturas (8%). Quadros de agitação são raros e o potencial de abuso é baixo.
- Doses indicadas: 1 a 2 mg/dia.

Simbutramina

- Inibidor da recaptção de serotonina e da noradrenalina nas terminações nervosas do SNC, e esta ação tem efeitos anorexígenos e sacietógenos;
- Os efeitos colaterais mais comuns são: boca seca, obstipação, cefaleia e insônia, que ocorrem em 10 a 20% dos casos. Sintomas como irritabilidade, ansiedade, náuseas e taquicardia são menos frequentes.
- Em pacientes hipertensos, sua administração deve ser acompanhada com controles constantes dos níveis pressóricos e da frequência cardíaca **(A)**.
- A sibutramina é contraindicada em pacientes com história de doença cardiovascular, incluindo doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório, arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial periférica ou hipertensão não controlada (acima de 145/90 mmHg) **(A)**.
- A sibutramina está indicada para adultos até 69 anos de idade **(A)**. A sibutramina pode ser uma opção terapêutica nos casos de obesidade resistente ao tratamento não farmacológico, a partir dos 12 anos de idade, na ausência de hipertensão não controlada ou distúrbios psiquiátricos **(A)**.

Doses indicadas: 10 a 15 mg/dia

Orlistate

- Tem ação intestinal, age inibindo lipases pancreáticas , reduzindo em 30% a absorção das gorduras ingeridas, que são eliminadas com a excreção fecal.

- Efeitos adversos: fezes amolecidas, presença de óleo nas fezes, urgência fecal, incontinência fecal, flatulência e, menos frequentemente, dores abdominais e retais.
- Doses indicadas: O orlistate deve ser utilizado 3 vezes ao dia, antes ou até uma hora após as principais refeições, em cápsulas de 120mg **(A)** e de 60mg **(A)**.
- Pode ser utilizado a partir dos 12 anos.