

14 de Agosto de 2007.

Professor José Guilherme Pinheiro Pires.

## Insulinas e antidiabéticos orais

### Insulina

Atua em receptor próprio, receptor de membrana, é um tetrâmero. Interage com a subunidade alfa. Existe uma série de substratos dessa tirosina quinase que são fosforilados.

Efeitos da insulina:

- 1) Aumento da captação celular de glicose (músculo, tecido adiposo).
- 2) Estimulação da via glicolítica (músculo, fígado, etc).
- 3) Glicogênio: aumenta a síntese e diminui a degradação (fígado, músculo).
- 4) Aumento da síntese de ácidos graxos no fígado.
- 5) Lipídios no tecido adiposo: aumenta síntese de triacilglicerídeos + redução da lipase intracelular.
- 6) Redução da gliconeogênese hepática (tanto por menor aporte de AGs livres por inibição das enzimas envolvidas na gliconeogênese).
- 7) Aumento da síntese protéica (principalmente no músculo) e diminui catabolismo protéico (principalmente no fígado).
- 8) Redução do glucagon (hormônio hiperglicemiante).

Efeitos no sentido de diminuir a glicemia e aumentar a síntese protéica e deposição de lipídeo.

Tudo que a insulina endógena faz, a exógena também faz.

Dependendo de como a molécula de insulina é cristalizada, há uma variação quanto à latência e à duração de ação.

Enquanto o pâncreas só produz um tipo de insulina, existem mais de 20 tipos de medicamentos à disposição, isto porque, estas drogas não reproduzem com exatidão o ajuste de açúcar.

A insulina é produzida pela célula B do pâncreas. A glicose penetra através de transportadores. O metabolismo da glicose gera ATP que é inibidor fisiológico do canal de potássio. A inibição deste canal promove despolarização da célula. Assim, o canal de cálcio voltagem dependente da membrana se abre e deflagra a liberação excitotóxica de insulina.

### **Resposta de várias insulinas ao longo do tempo em relação à glicemia**

Insulina lispro: insulina de atuação rápida. É um análogo da insulina e não uma insulina propriamente dita porque há uma inversão de uma lisina com uma prolina.

Insulina regular (ou cristalina porque todas as insulinas da época eram leitosas e a única que era límpida era esta. Hoje não é mais assim e muitas outras insulinas também são claras).

As insulinas acima possuem duração de efeito curto.

Insulina NPH: duração de efeito intermediário.

Insulina ultralenta: de ação mais prolongada.

Duas novas insulinas surgiram nos últimos 5 anos. São insulinas de ação longa:

Insulina glargina (Lantus®).

Insulina Detemir (Levemir®).

Estas insulinas também não possuem pico de efeito. São importantes como coadjuvante no tratamento, principalmente à noite, período em que o indivíduo não está se alimentando. Durante o dia, período em que o indivíduo se alimenta e se exercita, as necessidades de insulina são maiores.

### **Farmacocinética**

#### **3 parâmetros farmacocinéticos são importantes:**

- Latência.
- Pico de efeito: em quanto tempo o efeito é máximo.
- Duração do efeito: determina a principal classificação.

**Duração curta:** não ultrapassam oito horas.

Insulina lispro, aspart e glulisina são insulinas de ação curta, mas se distinguem da regular por terem latência muito menor. A insulina regular também é de duração curta. Essas insulinas são ditas insulinas rápidas e possuem uma latência pequena.

**Duração intermediária:** 8-20 horas.

Insulinas lentas e NPH possuem duração de efeito praticamente igual.

Insulina NPH em língua inglesa é chamada de isophane, fazendo alusão ao fato de ser uma proteína de pH 7. A palavra isófana não existe.

**Duração longa:** mais do que 20 horas.

Insulinas ultralenta, glargina e detemir. Estas duas últimas não possuem pico de efeito e cobrem necessidade noturna de insulina.

O paciente do SUS possui acesso às insulinas regular e NPH. Hoje no Brasil, mais de 90% dos tratamentos de DMID envolvem essas duas.

Obs:

- 1) As insulinas lispro, aspart e glargina são chamadas “análogos de insulina”.
- 2) As insulinas regular, lispro e glargina têm aspecto límpido; as demais, aspecto leitoso.
- 3) As insulinas tradicionais podem ser de origem humana, porcina e bovina. A humana está mais barata e por isso vem sendo mais utilizada.
- 4) A apresentação tradicional é a de frasco-ampola com 100 UI/mL.
- 5) A cristalização com protamina aumenta a duração do efeito.
- 6) Diversas misturas estão disponíveis no mercado, como a “insulina 70/30” (70% NPH + 30% regular). Isso evita que o indivíduo compre dois produtos e tome duas agulhadas. No mercado mundial há mais de 20 misturas regulamentadas.

O indivíduo deve ser incentivado a comprar aquelas canetas (pen inject) em vez de levar seringas, agulhas e o vidro com insulina.

### Novas insulinas

Insulina lispro (Humalog ®): insulina de ação rápida em que há uma inversão entre uma prolina e uma lisina.

Insulina aspart (Novorapid ®): insulina em que há uma substituição entre uma prolina e um ácido aspártico.

Insulina glargine (Lantus ®): insulina em que há uma substituição entre uma argenina e uma glicina.

### Insulina inalatória (Exubera ®)

Nos últimos anos surgiu a insulina inalatória. Esta não resolve todos os problemas do DMID e não deve ser utilizada em quem tem asma, bronquite crônica, ex-fumantes e fumantes.

#### Vantagens:

- Atinge níveis de pico duas vezes mais rápido do que as injeções subcutâneas.
- Oferece estilo de vida mais flexível porque permite que imediatamente antes da alimentação, o indivíduo administre.
- Lembra mais a liberação fisiológica de insulina.
- Reduz a duração das hiperglicemias pós-prandiais.
- Parece estar relacionada a menos ganho de peso.
- Elimina necessidade de injeções pré-prandiais.

#### Desvantagens:

- Necessidade de administração maior porque a absorção não é completa do alvéolo para a corrente sanguínea.
- O custo é mais elevado.
- A maneira de calibrar a dose é menos precisa e não permite ajustes mais finos.

Analisar insulino terapia convencional (2 tomadas diárias) x insulino terapia intensiva (de 3 tomadas diárias).

- No esquema de 2 tomadas, pode-se fazer 2/3 da dose diária antes do café-da-manhã e 1/3 antes do jantar.

Pode-se usar uma mistura NPH + regular.

- Preconiza-se iniciar com 0,2 a 0,5 U/Kg/dia faz-se um aumento gradativo da dose, a intervalos de 2-3 dias, até chegar-se ao esquema adequado para o paciente.

### Reações adversas à insulina

1. **Hipoglicemia: sudorese, taquicardia e lipotímia.**
2. Reações de hipersensibilidade.

3. Atrofia cutânea localizada: problema estético e a fibrose acaba reduzindo a absorção.

### Causas de hipoglicemia por insulina

1. **Dose excessiva de insulina.**

2. Exercício físico inapropriado para a dose de insulina tomada.
3. Deixar de comer nos intervalos regulares, ou alimentar-se insuficientemente.
4. Uso concomitante de drogas capazes de potencializar o efeito da insulina.

Exs: beta-bloqueadores, etanol, andrógenos, mebendazol, cálcio, aminofilina, inibidores da ECA (efeito geralmente benéfico, no paciente hipertenso), salicilatos, lítio, sulfonamidas.

### Drogas com efeito hiperglicemiante

- **Simpatomiméticos.**
- **Corticosteróides:** são diabetogênicos.
- Marijuana.
- Bloqueadores de cálcio.
- Fenitoína.
- **Tiazídicos.**
- Contraceptivos.
- Anti-H2.
- Diazóxido.

### Estudo do tratamento no Diabetes tipo II

#### Agentes antidiabéticos orais

Não são utilizados no Diabetes tipo I.

No Diabetes tipo II são utilizados principalmente os agentes orais, excepcionalmente usa-se insulina.

1. **Secretagogos:** estimulam exocitose de insulina pela célula beta (ainda há resíduo de células beta funcionais). O grande problema do DMNID é a resistência à insulina e estas drogas até eliminam a resistência.

- A) **Sulfonil-uréias**

- B) **Não-sulfonil-uréias**

2. **Biguanidas**

Única droga é a metformina.

3. **Tiazolidinedionas (popularmente chamada de glitazonas porque o nome termina em glitazonas).**

4. **Inibidores da alfa-glicosidase.**