

16 de Agosto de 2007.

Professor José Guilherme

Antidiabéticos orais

A maioria dos pacientes com diabetes tipo II é obeso, possui resquício de pâncreas funcionando, em alguns momentos a insulina pode ser normal e até mesmo um pouco aumentado. O que acontece em muitos casos é uma má resposta em receptores periféricos e/ou em segundos mensageiros.

O paciente deve ser analisado quanto a comorbidades: hipertensão, obesidade, etc. O que pode levar à síndrome metabólica.

As formas mais leves da diabetes tipo II nem sempre a terapia farmacológica é necessária. Pode ser utilizado a dieta, exercício físico regular, etc. Quanto mais tarde o medicamento for iniciado, melhor para o paciente.

As opções mais baratas são a sulfonil-uréia ou a metformina, inicialmente isoladamente, a seguir, elas podem ser combinadas para evitar doses altas das drogas individualmente. Outra opção mais moderna é a glitazona, com custo um pouco mais elevado, que são eficazes isoladamente ou associadas a sulfonil-uréia ou a biguanida.

O ideal é utilizar um único medicamento.

I. Secretagogos de insulina

Substâncias que aumentam a secreção de insulina e que, provavelmente, possuem como principal efeito a reversão do fenômeno de resistência à insulina.

Existem há 3 ou 4 décadas.

A) Sulfonil-uréias (SU)

Podem ser divididas em gerações.

As de primeira e segunda dividem-se em três aspectos: as de primeira geração são mais baratas e com mais efeitos adversos. Também possuem características farmacológicas que exigem $\frac{3}{4}$ tomadas diárias, o que é ruim para o paciente.

Estrutura química

Mecanismo de ação

As SU atuam de diversas maneiras:

- 1) NA membrana das células beta do pâncreas, inibem canais de potássio (são canais fisiologicamente inibidos por ATP) → despolarização da membrana → aumento do influxo de cálcio → liberação de insulina.
- 2) Nos tecidos periféricos, melhoram a responsividade dos receptores de insulina.

Representantes do grupo

Primeira geração: tolbutamida, clorpropamida (Diabinese, etc). Devem ser abandonadas.

Segunda geração: glipizida (Minidiab), glibenclamida (Daonil, etc), glicazida (Diamicon), glimepirida (Amaryl).

Emprego clínico

Diabetes mellitus tipo II (eficácia em aproximadamente 70% dos casos, após 1 ano).

Efeitos adversos

Ocorrem em aproximadamente 4% dos pacientes, e incluem: hipoglicemia, leucopenia, icterícia, alergias, anemia, vômito, hiponatremia, arritmias (prolongamento do QTc).

As não-SU possuem efeitos adversos menos graves e frequentes. As não-SU possuem como efeitos adversos: hipoglicemia, diarréia, ganho de peso. Assim, pacientes com insuficiência renal (ou hepática) importante podem levar ao acúmulo de SU (gerando toxicidade) e devem receber não-SU.

Contra-indicações

Insuficiência renal importante (usar não-SU).

Insuficiência hepática grave.

Gravidez.

Lactação.

Gravidez e lactação são contra-indicações relativas: não há efeito teratogênico, mas há alteração da glicemia do feto. Opta-se por outras drogas como a metformina, a arcabose, etc.

Diabetes dependente de insulina.

B) Não-SU: nos últimos anos foram desenvolvidas substâncias que agem de maneira parecida com as SU, mas com estruturas diferentes destas. Exemplos: nateglinida e rapaglinide.

Existe próximo ao canal de potássio inibido pelo ATP um receptor para as sulfonil-uréias (sítio específico para uma molécula exógena ou endógena) para as não-SU. Assim, ao se ligar a esse receptor ocorre bloqueio do canal de potássio → gera despolarização → influxo de cálcio → exocitose de insulina.

As não-SU regulam melhor a liberação de insulina ao aporte de glicose. Admite-se que seja pela restauração da liberação da fase precoce de insulina: a infusão venosa de glicose em indivíduo não-diabético mostra que logo após a infusão há um pico inicial de liberação de insulina, a seguir, volta ao normal, e, posteriormente, há uma fase tardia de elevação de insulina. O paciente com diabetes perde a capacidade de liberar a insulina precoce e perde a possibilidade de controlar a glicemia pós-prandial.

As não-SU são o dobro do preço da sulfonil-uréia.

As não-SU possuem estrutura da uréia, mas não possuem enxofre.

As não-SU possuem farmacocinética não afetada por disfunção renal. Isto é uma grande vantagem porque boa parte dos diabéticos possuem comprometimento do parênquima renal.

Possuem como alvo a restauração da fase precoce da liberação de insulina.

II. Biguanidas: metformina

Protótipo: metformina (Metformina, Glucophage, Dimefor).

Obs: outros representantes são a fenformina (Debei; obsoleta) e a buformina.

Mecanismo de ação e efeitos farmacológicos

São drogas antidiabéticas orais que não requerem células beta responsivas para atuarem (embora sua atuação completa exija uma certa quantidade de insulina endógena).

Seu exato mecanismo de ação não está ainda esclarecido. Entretanto, sabe-se que elas reduzem a absorção intestinal de glicose (efeito pouco importante clinicamente) e determinam efeitos insulino-símiles (parecem associados com a inibição da DPP-IV – enzima que metaboliza peptídeos endógenos que metabolizam a insulina. É um trabalho recente.) em diversos tecidos:

- a) aumento da captação de glicose (músculo esquelético) (tecido adiposo).
- b) Redução da gliconeogênese hepática.
- c) Estimulo da glicólise.

Adicional, a metformina reduz LDL e VLDL plasmáticas.

As biguanidas não aumentam a liberação de insulina. Assim, não causam hipoglicemia em indivíduos normais. Elas aumentam a sensibilidade à insulina.

Farmacocinética

A metformina é parcialmente absorvida pelo TGI. Meia vida plasmática = 2-3 horas. Excretada na urina, principalmente sob a forma inalterada.

Usos clínicos

DM tipo II. Pode ser associada a uma SU.

Efeitos adversos

Aproximadamente 20%: **náusea**, desconforto abdominal, **diarréia**, sensação de gosto metálico. Um efeito grave, mas raro, é a acidose láctica. Possível interação com contrastes radiológicos injetáveis (suspender a biguanida 2 dias antes).

Contra-indicações

Hepatopatia grave.

IC manifesta ou cardiopatia grave.

História pregressa de acidose láctica.

Insuficiência renal.

DPOC severa.

OBS: interromper TTM se, no seu curso, acontecer septicemia ou IAM.

A única droga que é utilizada é metformina (as demais estão proscritas, entre outros motivos, por ocasionar a acidose láctica). Apesar de antidiabéticas, não são hipoglicemiantes. São drogas muito antigas, cujas patentes já caducaram que por isso possuem são baratas.

III. Tiazolidinedionas (“glitazonas”)

Estas drogas destacam-se pela sua grande capacidade de reduzir o fenômeno de resistência à insulina. São preconizadas no TTM do DM II, isoladamente ou em associação a outro agente antidiabético oral.

A **troglitazona** foi a primeira droga deste grupo a ser usada clinicamente (1997), tendo sido abandonada (2000) por ser hepatotóxica. Os principais representantes em uso são: **rosiglitazona** (Avandia), **pioglitazona** (Actos) e englitazona. Há dúvidas quanto a sua segurança a longo-prazo (efeitos adversos cardiovasculares, anemia, edema, etc).

Mecanismo de ação proposto

As glitazonas estimulam a atividade transcricional dos PPAR γ (receptores ativados por proliferador de peroxissoma, tipo gama). Em consequência, são expressos diversos genes em vários tecidos (muscular, adiposo, etc), que codificarão enzimas participantes do metabolismo intermediário.

São fabricadas praticamente as mesmas enzimas que a insulina fabricaria: uma droga que por uma via paralela, imita a ação da insulina.

Os PPAR γ seriam participantes do controle do metabolismo intermediário, modulando a expressão gênica de RNAm.

IV. Inibidores da alfa-glicosidade

Conceito e mecanismo de ação

São drogas usadas por via oral, capazes de inibir reversivelmente a alfa-glicosidade intestinal, acarretando um retardo na digestão dos carboidratos da dieta.

Inibe uma enzima degradadora de açúcares impedindo a absorção. O problema é permitir que mais açúcar alcance o intestino grosso e seja fermentado por bactérias.

Representantes: **acarbose** (Glucobay), **miglitol**.

Estrutura química

A acarbose é um oligossacarídeo complexo, enquanto o miglitol é um análogo de monose (é mais potente que o acarbose).

Indicação clínica

São coadjuvantes no TTM medicamentoso de DM tipo II, em especial no paciente obeso.

Efeitos adversos

Foram relatados: desconforto abdominal, flatulência, diarreia, elevação das transaminases.

Contraindicações

Cetoacidose, cirrose, doença inflamatória intestinal.

Monstro de Gila (um réptil), do qual se extrai a exendin-4. A exenatide é uma versão sintética da exendina-4. Essa substância aumenta a liberação de insulina.

A liberação de insulina é maior quando a glicose é ingerindo por via oral do que quando ela é injetada parenteralmente. São hormônios gastrintestinais (peptídeos) que aumentam a liberação de insulina pelas células beta. São peptídeos degradados por dipeptidases (DPP).

Incretinomiméticos

As incretinas são hormônios intestinais insulíntrópicos. Natureza peptídica.

Exs: GLP-1 (glucagon-like peptide), GIP.

Efeito: dentre outros efeitos, as incretinas aumentam a liberação de insulina em resposta ao alimento.

Metabolismo: GLP-1 é rapidamente degradado pela DPP-IV (dipeptidil-peptidase tipo IV).

Incretinomiméticos: os incretinomiméticos diretos usualmente são agonistas dos receptores de GLP-1, resistentes à degradação enzimática (ex. exenatida. Byetta – vendidas em canetas injetoras). Os incretinomiméticos indiretos são os **inibidores da DPP-IV** (vildagliptina; P93/01).

Obs: parece que a metformina tem algum efeito inibitório sobre a DPP-IV. (Green et al, 2006).

Obs:

Sitagliptina (Januvia) → inibe DPP-IV. Também usado por via parenteral.