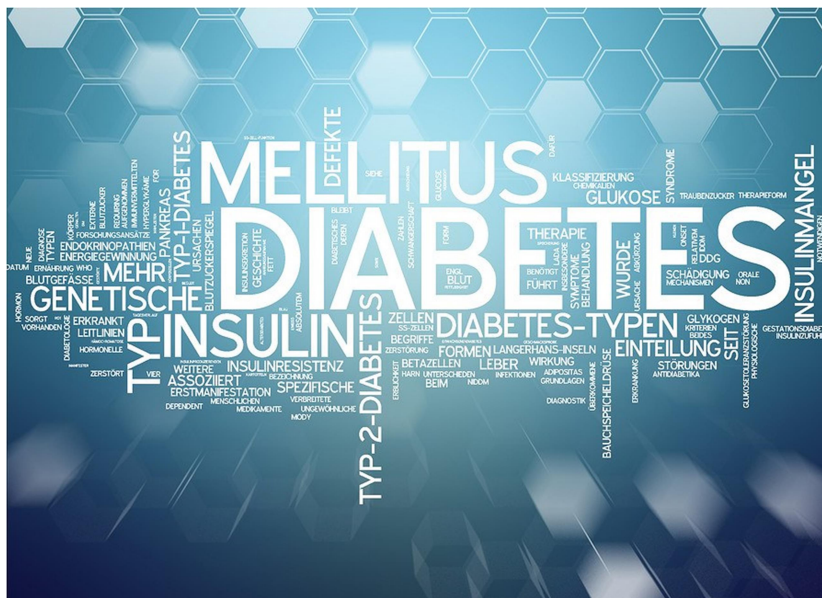


Medicamentos orais no tratamento da Diabetes *Mellitus*

INTRODUÇÃO



Quando os pacientes são diagnosticados com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) junto com as medidas que orientam modificações adequadas no seu estilo de vida (educação em saúde, alimentação e atividade física), o médico em geral prescreve um agente antidiabético oral. Na indicação da medicação oral, os mecanismos de resistência à insulina (RI), a falência progressiva da célula beta, os múltiplos transtornos metabólicos (dislipidemia e inflamação vascular) e as repercussões micro e macrovasculares que acompanham a história natural do DM2 também devem ser objetivos lembrados.

Estudos epidemiológicos sustentam a hipótese de uma relação direta e independente entre os níveis sanguíneos de glicose e a doença cardiovascular (DCV). Nesse sentido, a ausência de um limiar glicêmico em indivíduos diabéticos e a persistência dessa relação em não diabéticos sugerem que a glicemia é uma variável contínua de risco, da mesma forma que outros fatores de risco cardiovascular.

Um dos objetivos essenciais no tratamento do DM2 deve ser a obtenção de níveis glicêmicos tão próximos da normalidade quanto é possível alcançar na prática clínica.

Terapêutica Farmacológica



São substâncias que, quando ingeridas, têm a finalidade de baixar a glicemia e mantê-la normal (jejum <100 mg/dl e pós-prandial <140 mg/dl).

De acordo com o mecanismo de ação principal, os antidiabéticos orais podem ser separados em:

1. **Sulfonilureias e glinidas:** incrementam a secreção pancreática de insulina
2. **Inibidores das alfa-glucosidases:** reduzem a velocidade de absorção de glúcidos
3. **Biguanidas:** diminuem a produção hepática de glucose
4. **Glitazonas:** aumentam a utilização periférica de glucose
5. **Medicamentos com ação parecida com a do GLP-1**
6. **Inibidores da enzima dipeptidilpeptidase 4 (DPP-4).**
7. **Inibidor de SGLT2**

Com finalidade prática, os antidiabéticos serão classificados em quatro categorias:

1. Os que aumentam a secreção de insulina (hipoglicemiantes).
2. Os que não aumentam a secreção da insulina (anti-hiperglicemiantes).
3. Os que aumentam a secreção de insulina de forma dependente de glucose, além de promover a supressão do glucagon.
4. Os que promovem glicosúria (sem relação com a secreção de insulina).

QUADRO 1 Tratamento da DM2

MEDICAMENTOS (dosagens em mg)	MECANISMO DE AÇÃO	REDUÇÃO DA GLICEMIA DE JEJUM	REDUÇÃO DE HBA1C (%)	CONTRA- INDICAÇÕES	EFEITOS SECUNDÁRIOS	Outros efeitos benéficos/ Interações	
SULFONILUREIAS							
Glibenclamida 2,5 a 20 (Daonil e em associação com Metformina: Glucovance)	Aumento da secreção de insulina (Liga-se ao canal de K ⁺ → encerramento do canal → despolarização → promove o influxo de Ca ²⁺ → liberação de insulina pelas células β- pancreáticas)	60-70	1,5-2	Gravidez, insuficiência renal ou hepática	Hipoglicemia, Aumento de peso, Reações alérgicas, Alterações hematológicas e gastro-intestinais	Interações: corticosteroides, diuréticos da ansa e tiazídicos, contracetivos orais (antagonismo do efeito hipoglicemiante), antagonistas β-adrenérgicos, AINEs (potenciação do efeito hipoglicemiante), barbitúricos, álcool, rifampicina (indutores enzimáticos)	
Gliclazida LM 30 a 90 (Diamicon)							
Glimepirida 1 a 4							
Posologia		20-30	1-1,5	Gravidez			
1 a 2 x/dia							
BIGUANIDAS							
Metformina 500 a 1000 (Risidon, Glucophage, Stagid e em associações)	Reduz a produção hepática de glicose com menor ação sensibilizadora da ação insulínica (Atuam no pós- receptor das células- alvo (fígado, tecido adiposo, músculo esquelético) ↓ da resistência à insulina, para que consiga entrar nas células)	60-70	1,5-2	Gravidez, insuficiência renal, hepática, cardíaca, pulmonar e acidose grave	Distúrbios GI (náuseas, vômitos, flatulência, anorexia), má absorção de ácido fólico e vitamina B12, reações alérgicas (prurido, urticária, erupção cutânea)	Diminuição de eventos cardiovasculares Prevenção de DM2 Melhora do perfil lipídico Diminuição do peso	
Posologia							
2 a 3 x/dia							
INIBIDORES DA ALFAGLICOSIDASE							
Acarbose 50 a 100	Atraso da absorção de HC → ↓ da concentração de insulina pós-prandial → atenuação da elevação da glicemia	20-30	0,5-0,8	Gravidez, lactação, transtornos crônicos de digestão e absorção, doença do intestino grosso	Flatulência, aerofagia, diarreia, distensão abdominal	Diminuição de eventos cardiovasculares Melhora do perfil lipídico	
Posologia							
3 x/dia						Prevenção de DM2	

MEDICAMENTOS (dosagens em mg)	MECANISMO DE AÇÃO	REDUÇÃO DA GLICEMIA DE JEJUM (mg/dl)	REDUÇÃO DE HBA1C (%)	CONTRA- INDICAÇÕES	EFEITOS SECUNDÁRIOS	Outros efeitos benéficos/ Interações
GLITAZONAS						
Pioglitazona 15 a 45 (Actos e em associação)	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	Cancro da bexiga, ↑ do peso, fratura óssea, distúrbios visuais, infecções do aparelho respiratório superior Retenção hídrica, anemia, insuficiência cardíaca e fraturas	Prevenção de DM2 (preserva as células beta) Melhora do perfil lipídico Redução da gordura hepática Melhoram o fluxo do miocárdio
Posologia						
1 x/dia						
GLIPTINAS (INIBIDORES DA DPP-IV)						
Sitagliptina 25, 50 ou 100 (Januvia, Xelevia em associação com metformina Efficib, Janumet, Velmetia)	Aumento do nível de GLP-1, com aumento da síntese e secreção de insulina, além da redução de glucagon (Inibição da DPP-4 → libertação das incretinas naturais → estimulação da libertação de insulina pelo pâncreas)	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 Redução da Hb1Ac
Posologia: 1 a 2x/dia						
Vildagliptina 50 (Galvus, Jalra, em associação com metformina Eucreas, Icandra, Zomarist)						
Posologia: 2x/dia						
Saxagliptina 5 (Onglyza, em associação Komboglyze) Posologia: 1 a 2x/dia						
Linagliptina 5 (Trajenta, em associação com metformina Jentadueto) Posologia: 1 a 2 x/dia						
MIMÉTICO E ANÁLOGO DO GLP-1						
Exenatido 2 mcg (Bydureon)	Mimetização das incretinas naturais libertadas no intestino, após ingestão de alimentos → estimulação da libertação de insulina pelo pâncreas e inibição do glucagon	30*	0,8-1,2	Hipersensibilidade aos componentes do medicamento	Risco de pancreatite, risco acrescido de hipoglicemia (em associação com sulfonilureias)	Aumento da massa decélulas beta em modelos animais Redução de peso (Uso limitado a obesos com DM tipo 2) Redução da pressão arterial sistólica
Posologia: 1 injeção subcutânea, 1 x/semana						
Liraglutida 0,6 (Saxenda e Victoza)						
Posologia: 1 injeção sc 1x/ dia sempre no mesmo horário						

QUADRO 1 Tratamento do DM2 (continuação)

MEDICAMENTOS (dosagens em mg)	MECANISMO DE AÇÃO	REDUÇÃO DA GLICEMIA DE JEJUM (mg/dl)	REDUÇÃO DE HbA1C (%)	CONTRA- INDICAÇÕES	EFEITOS SECUNDÁRIOS	Outros efeitos benéficos/ Interações
INIBIDORES DA PROTEÍNA DE TRANSPORTE SGLT2						
Dapagliflozina 5 a 10 (Forxiga e em associação com metformina Xigduo, Ebymect) Posologia: 1x/dia Empagliflozina 10 a 25 (Jardiance e em associação com Metformina Synjardy) Posologia: 10 a 25 mg 1x/dia, em qualquer horário Canagliflozina 100 a 300 (Invokana e em associação com metformina Vokanamet) 100 a 300 1x/dia	Inibição/bloqueio do transportador SGLT-2 → impedem a recaptção de glicose no túbulo proximal do nefrónio → ↑ da excreção de glicose e água na urina → ↓ glicemia	30*	0,5-1	Insuficiência renal	Hipoglicemia Infecções urinárias Efeito diurético (desidratação e hipotensão, quando associado a tiazidas)	Perda de peso Redução de PAS

* Reduções médias da glicemia de jejum e da HbA1c para monoterapia. No caso de terapia combinada, pode ocorrer efeito sinérgico, com potencialização da redução dos níveis glicémicos.

A escolha do medicamento deve ter em conta:

- O estado geral do paciente e as comorbilidades presentes (complicações do diabetes ou outras complicações).
- Os valores das glicemias de jejum e pós-prandial e da HbA1c.
- O peso e a idade do paciente.
- As possíveis interações com outros medicamentos, reações adversas e contraindicações.