

# FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DO DIABETES



Leticia Veras Costa Lotufo

Departamento de Farmacologia

Email: [costalotufo@gmail.com](mailto:costalotufo@gmail.com)

# OBJETIVO:

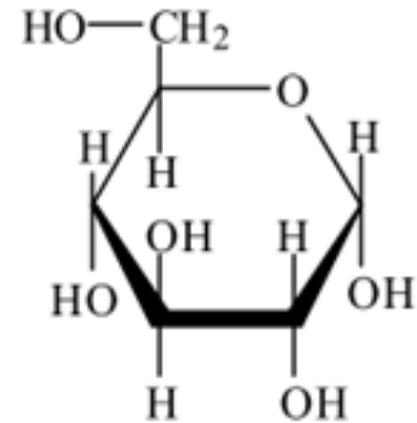
- *Fornecer os fundamentos para a compreensão do controle da glicemia e do diabetes mellitus, bem como das bases farmacológicas da ação dos fármacos utilizados no tratamentos do diabetes, incluindo as principais classes, mecanismo de ação, farmacocinética e efeitos adversos*

# PLANO DE AULA:

- Controle da Glicemia
  - Papel dos hormônios pancreáticos
  - Outros fatores
- Diabetes
  - Sintomas
  - Epidemiologia
- Tratamento Farmacológico
  - Insulina
  - Biguanidas
  - Sulfoniluréias
  - Outros fármacos

# GLICOSE

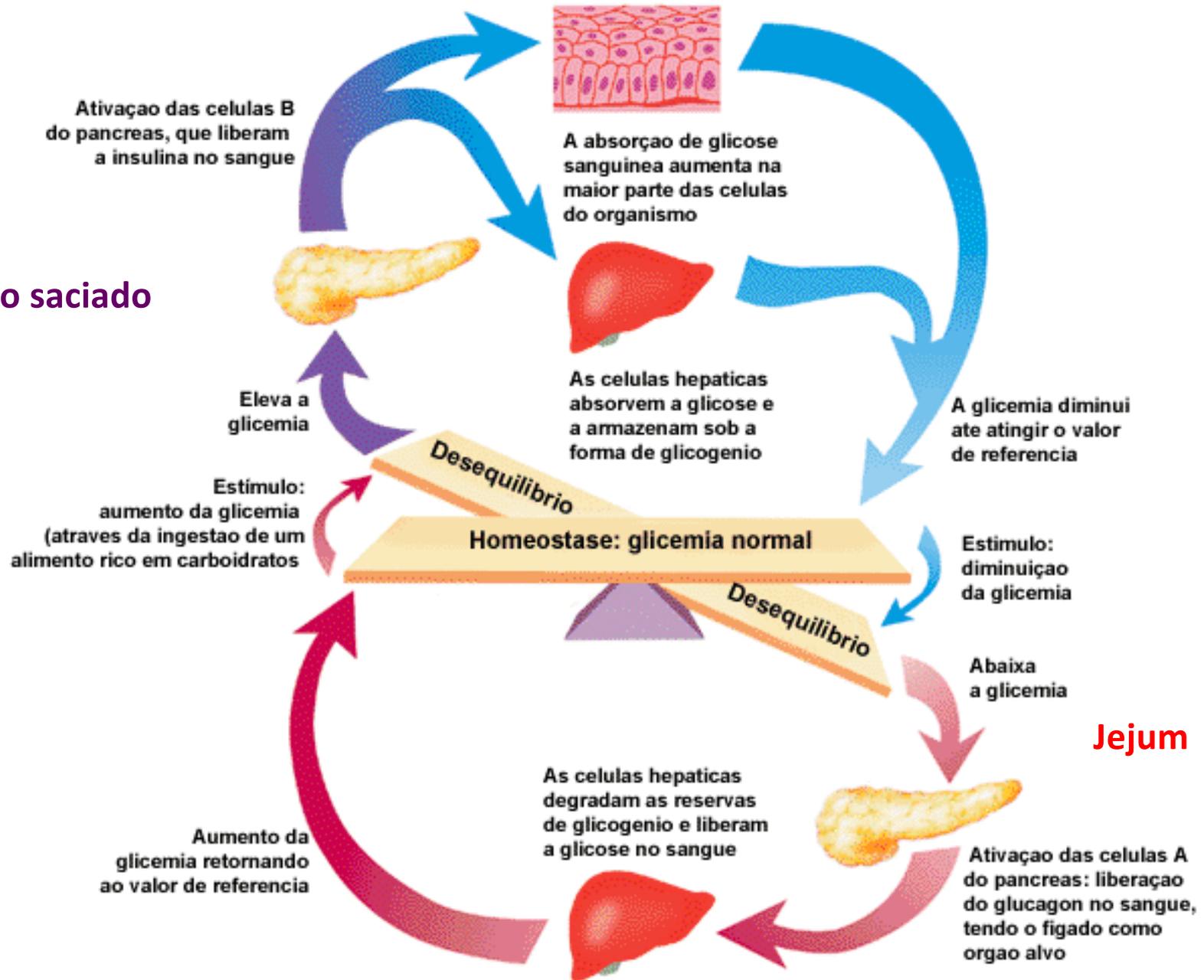
- Principal fonte de energia metabólica
- Fonte de energia **obrigatória** para o cérebro
- Glicemia – níveis séricos de glicose
  - Normais: até 99 mg/dL
  - Glicemia de jejum inapropriada: de 100 a 126 mg/dL
  - Diabéticos: acima de 126 mg/dL
- Homeostasia da glicose
  - Ingestão intermitente
  - Estoque/mobilização



Glicose

# CONTROLE DA GLICEMIA

Estado saciado



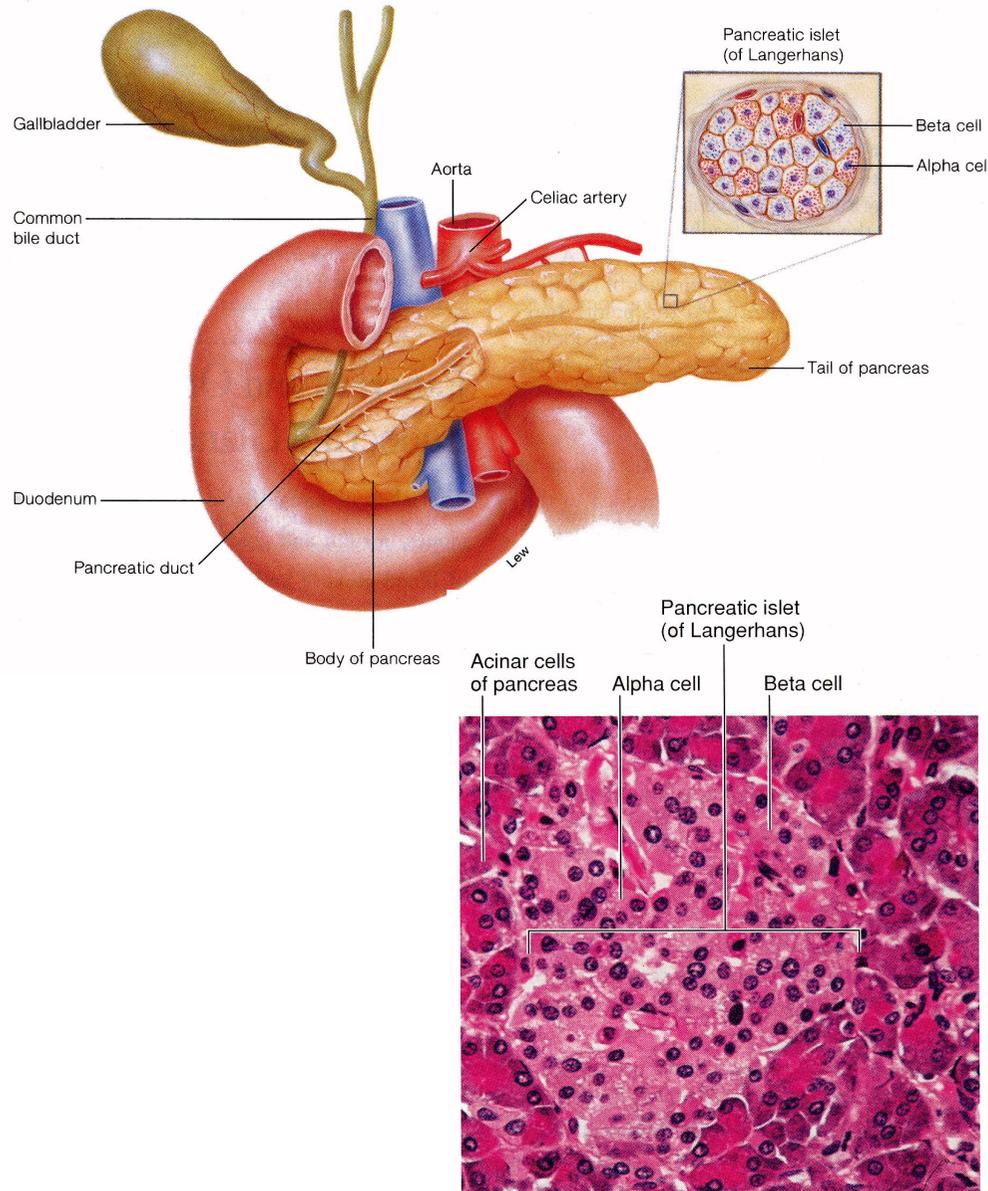
Jejum

# CONTROLE DA GLICEMIA

Hormônio	Principais ações	Principais estímulos para secreção	Principal efeito
<b>Principal hormônio regulador</b>			
Insulina	↑ captação de glicose ↑ Síntese do glicogênio ↓ Glicogenólise ↓ Gliconeogênese	Elevação aguda da glicemia Incretinas (GIP e GLP-1)	↓ Glicemia
<b>Principais hormônios contrarreguladores</b>			
Glucagon	↑ Glicogenólise ↑ Glicogênese	Hipoglicemia (i.e. glicemia < 3mmol/L) por ex. Exercício, estresse, refeições com alto teor de proteínas	↑ Glicemia
Epinefrina	↑ Glicocorticóides		
Glicocorticóides	↓ captação de glicose ↑ Gliconeogênese ↓ captação e utilização da glicose		
Hormônio do crescimento	↓ Captação de glicose		

# HORMÔNIOS PANCREÁTICOS

## Ilhotas de Langerhans

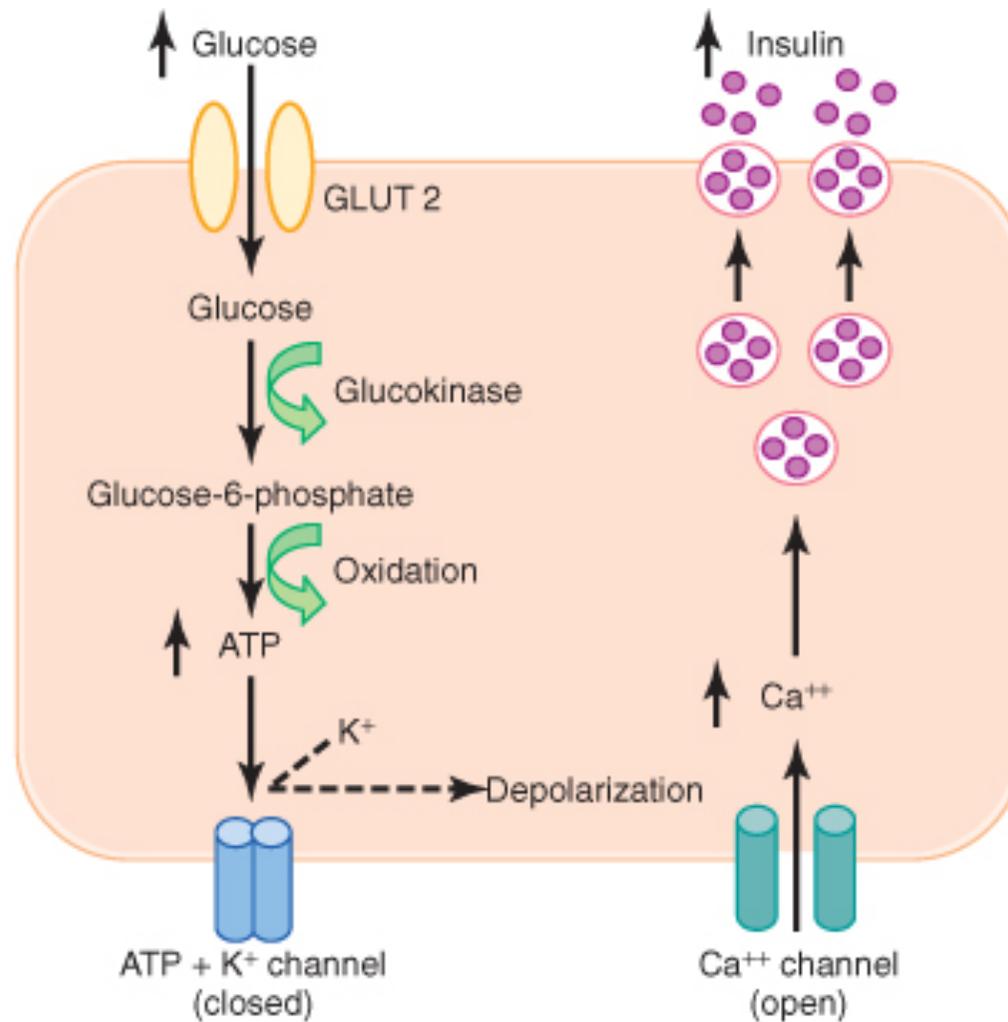


- 1 milhão de ilhotas
- 2500 cels./ilhota
- 4 tipos de células:
  - $\beta$ - 60% - insulina e amilina
  - $\alpha$  - 25% - glucagon
  - $\gamma$  - 10% - somatostatina
  - PP – < 2% - polipeptídeo pancreático

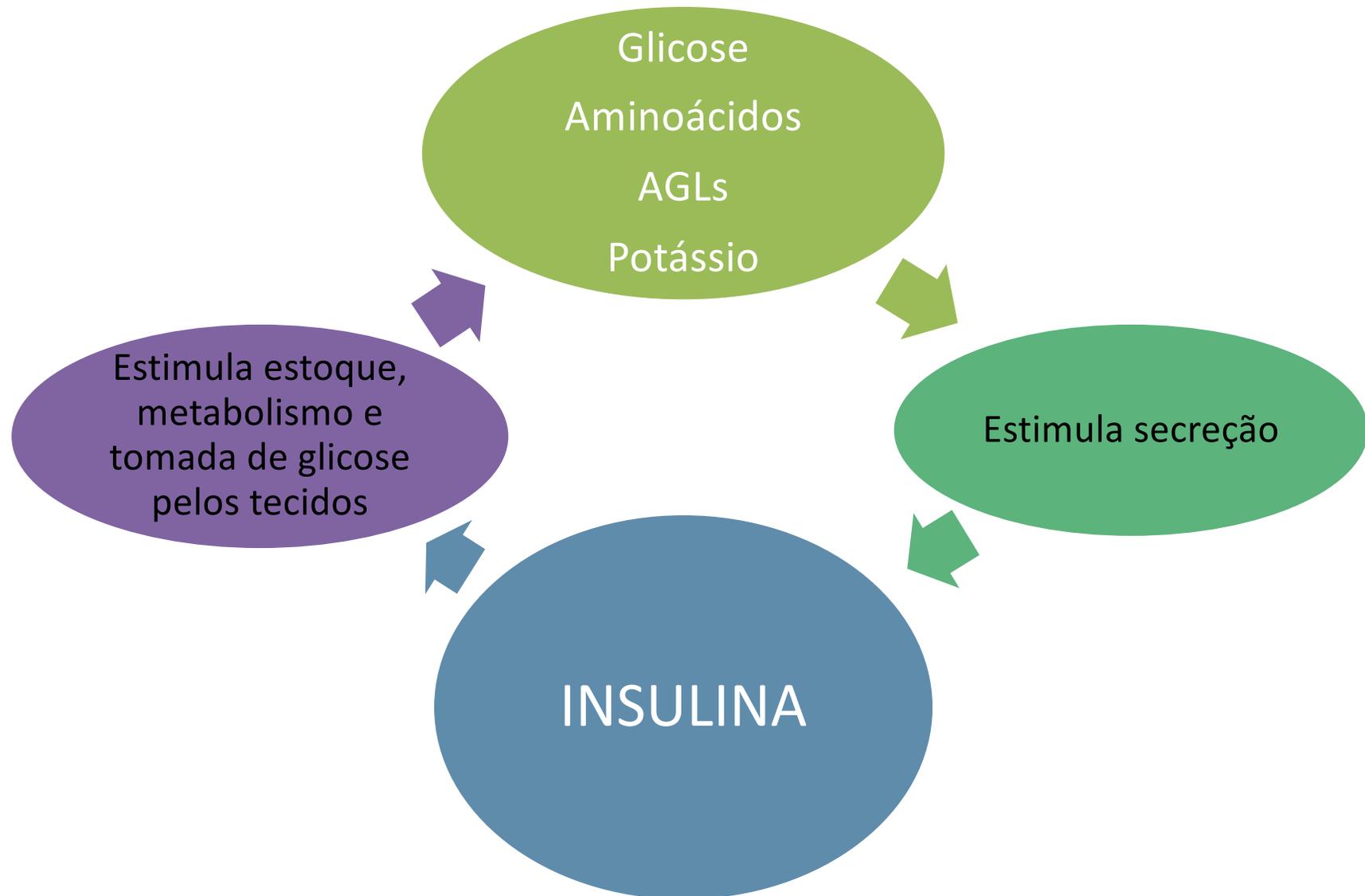


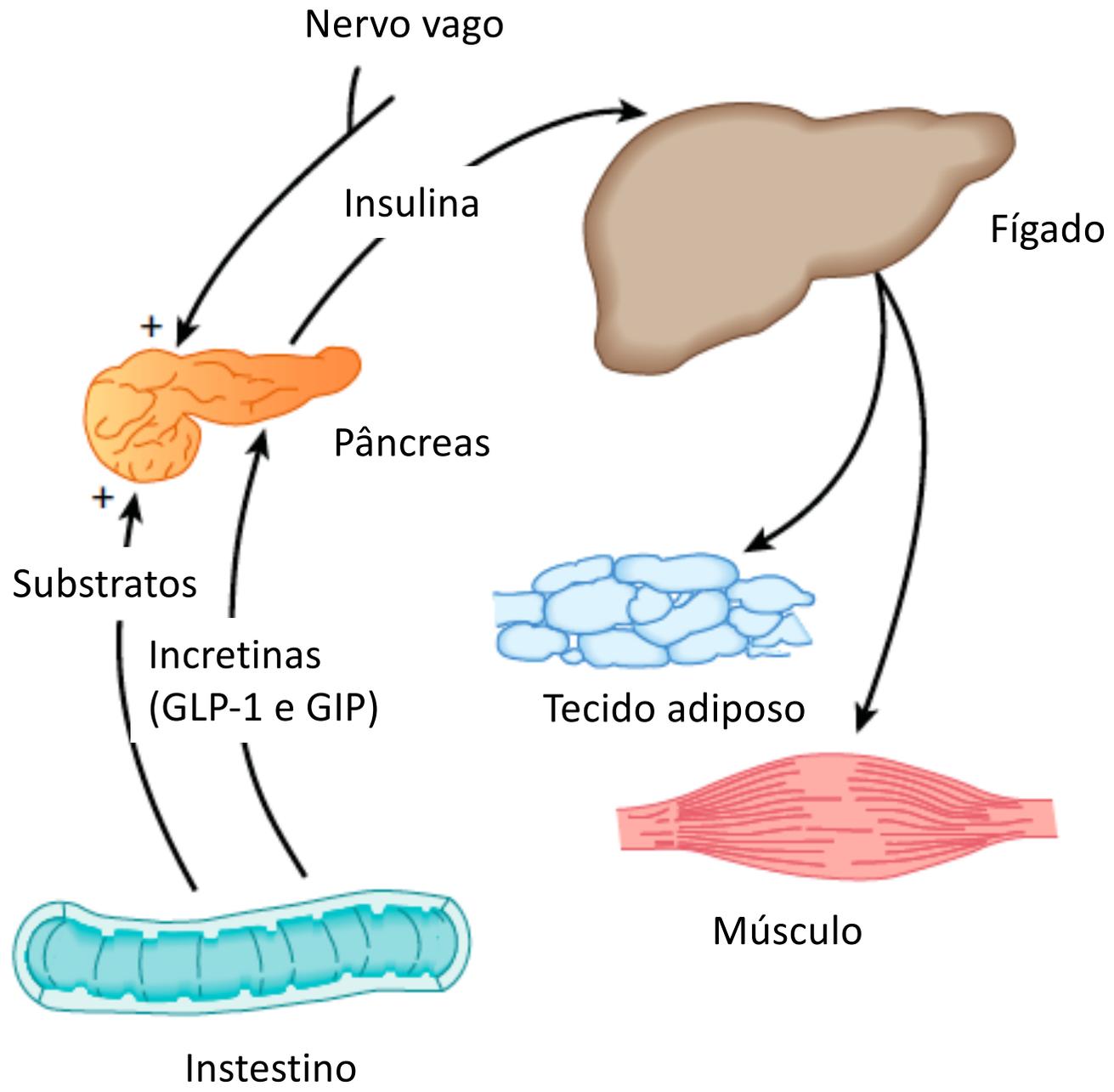
# INSULINA – CONTROLE DA SÍNTESE

## Papel da glicose



# INSULINA – FEEDBACK DE CONTROLE





# Insulina vs. Carboidratos:

- Fígado: influxo
  - síntese de glicogênio
  - glicólise
  - Gliconeogênese
- Músculo: influxo
  - 20 a 50% oxidação
  - Demais – síntese do glicogênio
- Tec. Adiposo: influxo
  - triglicerídeos

# Insulina vs. gorduras

- Tec. Adiposo: lipase hormônio-sensível
  - AMPc e PKA
  - Lipólise e liberação de corpos cetônicos
- Músculo: Anticetogênico
- Fígado: Anticetogênico, Lipogênico
  - Colesterol
  - Triglicerídeos

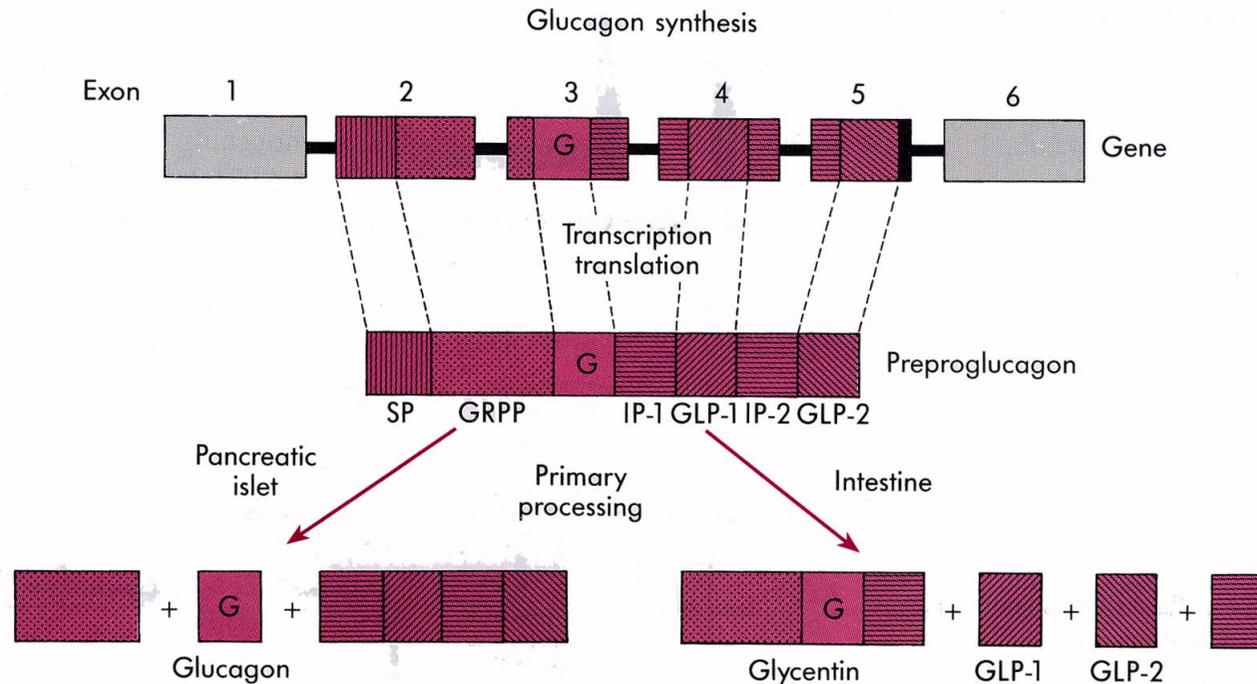
# Insulina vs. Proteínas

- Aumenta tomada de proteínas e aas por todos os tecidos
- Inibe proteólise – hormônio anabólico

# INSULINA – ações a longo prazo

- Desenvolvimento fetal
- Estimula a proliferação
- Crescimento e desenvolvimento somático e visceral
- Preocupação com uso prolongado

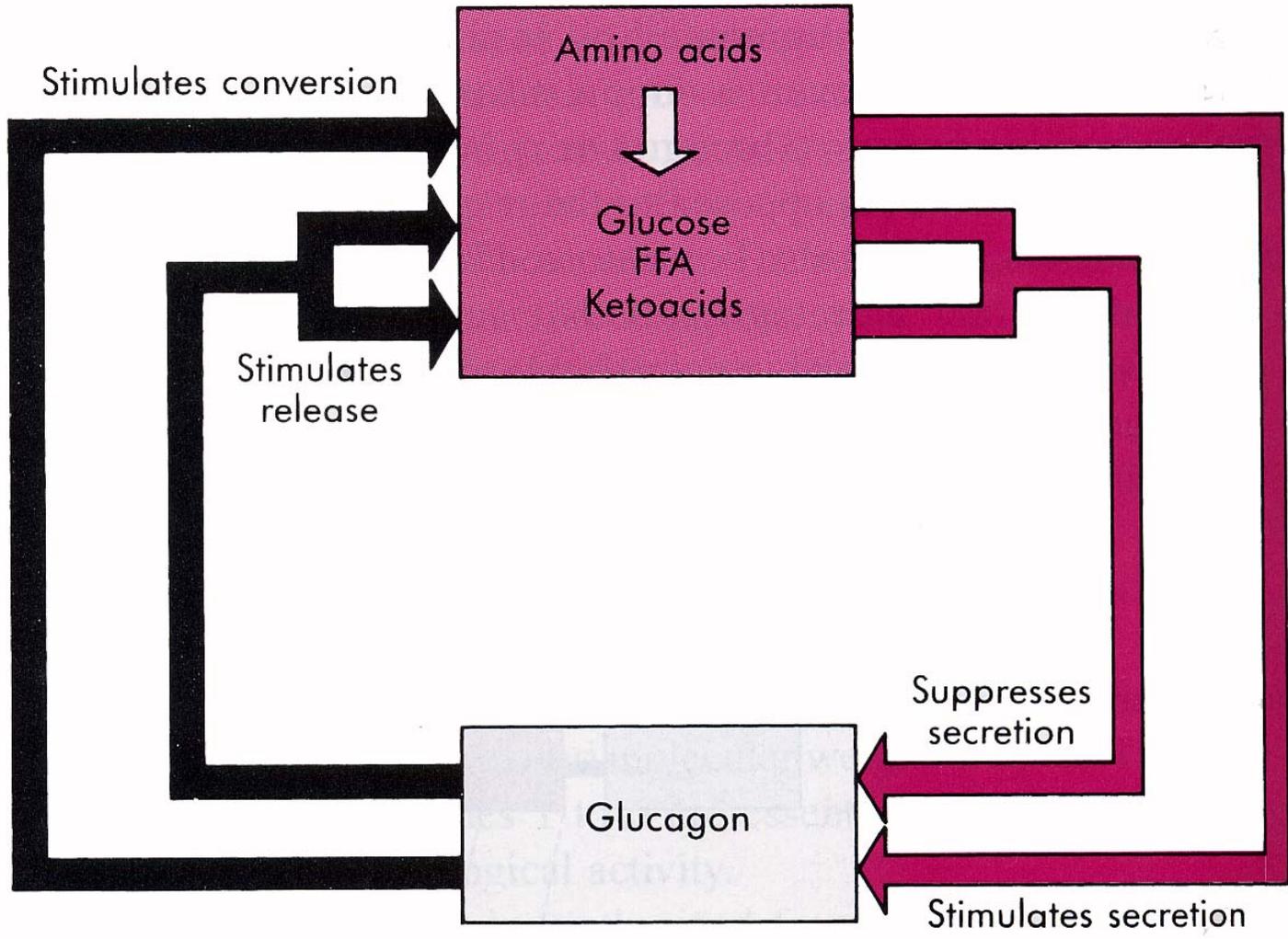
# Síntese do Glucagon



29 aas; PM = 3500

Região N-terminal (aas 1 a 6):

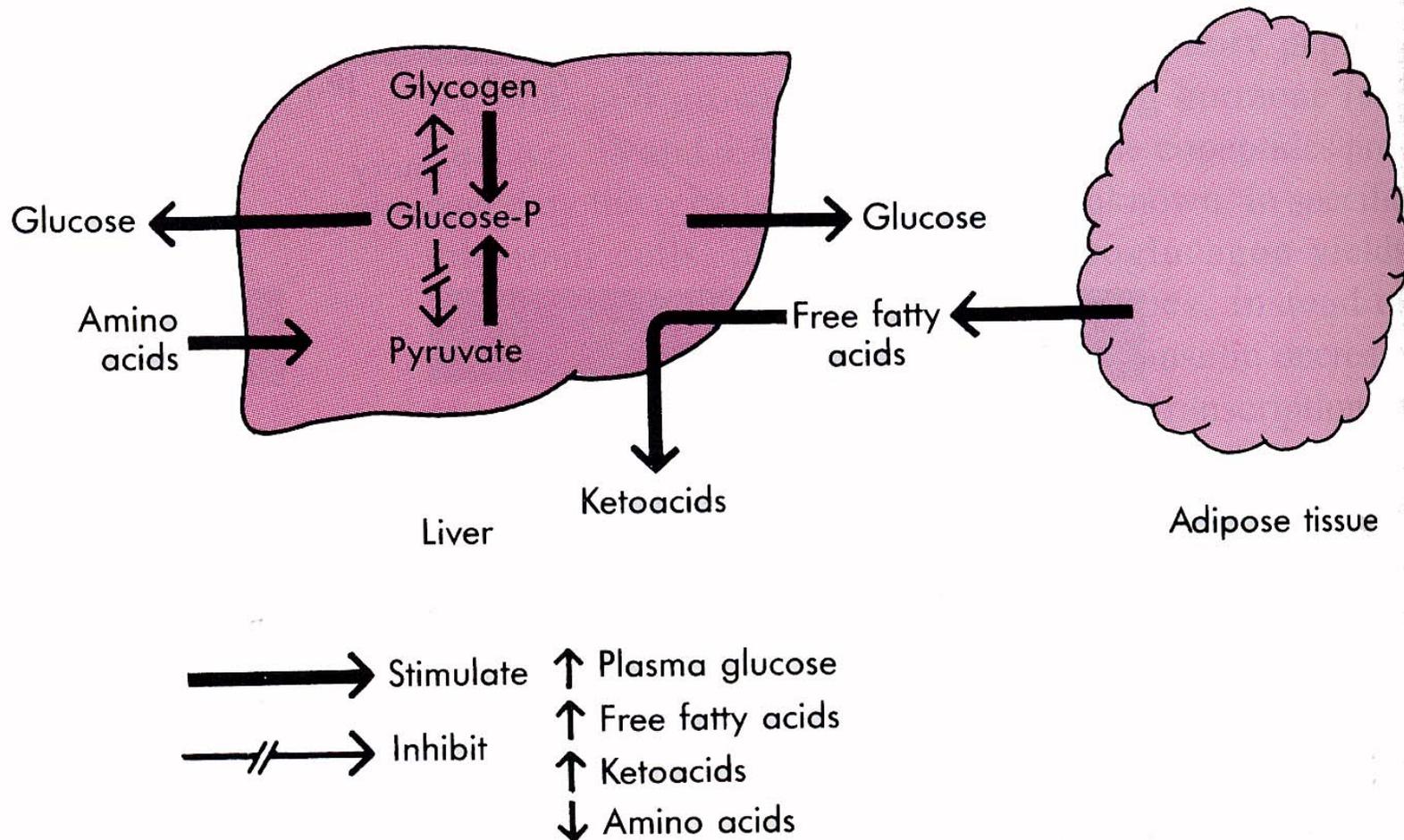
- ligação no receptor
- atividade



# Regulação da secreção:

- glicose - 2-4 x glucagon
- glicose - 50% glucagon
- Insulina – potencia os efeitos da glicose
- proteínas e aas - glucagon
- AG - glucagon

# Efeito do glucagon sobre os substratos metabólicos:



# Ações no fígado:

- Aumenta glicogenólise (Fosforilase do glicogênio)
- Inibe sintase do glicogênio
- Estimula gliconeogênese
- Aumenta extração de aas
- Inibe glicólise
- Aumenta mobilização de AG.

# OUTROS FATORES

- **Somatostatina:**

- Produzida pelas células D das ilhotas
- inibe a secreção de insulina e glucagon
- Ocreotida é um análogo de ação prolongada – para alívio de sintomas de vários tumores endócrinos gastroenteropancreáticos e acromegalia.

- **Amilina:**

- Presente na células  $\beta$  - Co-secretada com a insulina
- Inibe esvaziamento gástrico e a secreção de insulina
- Depósitos de amilina no pâncreas de pacientes de *Diabetes mellitus*

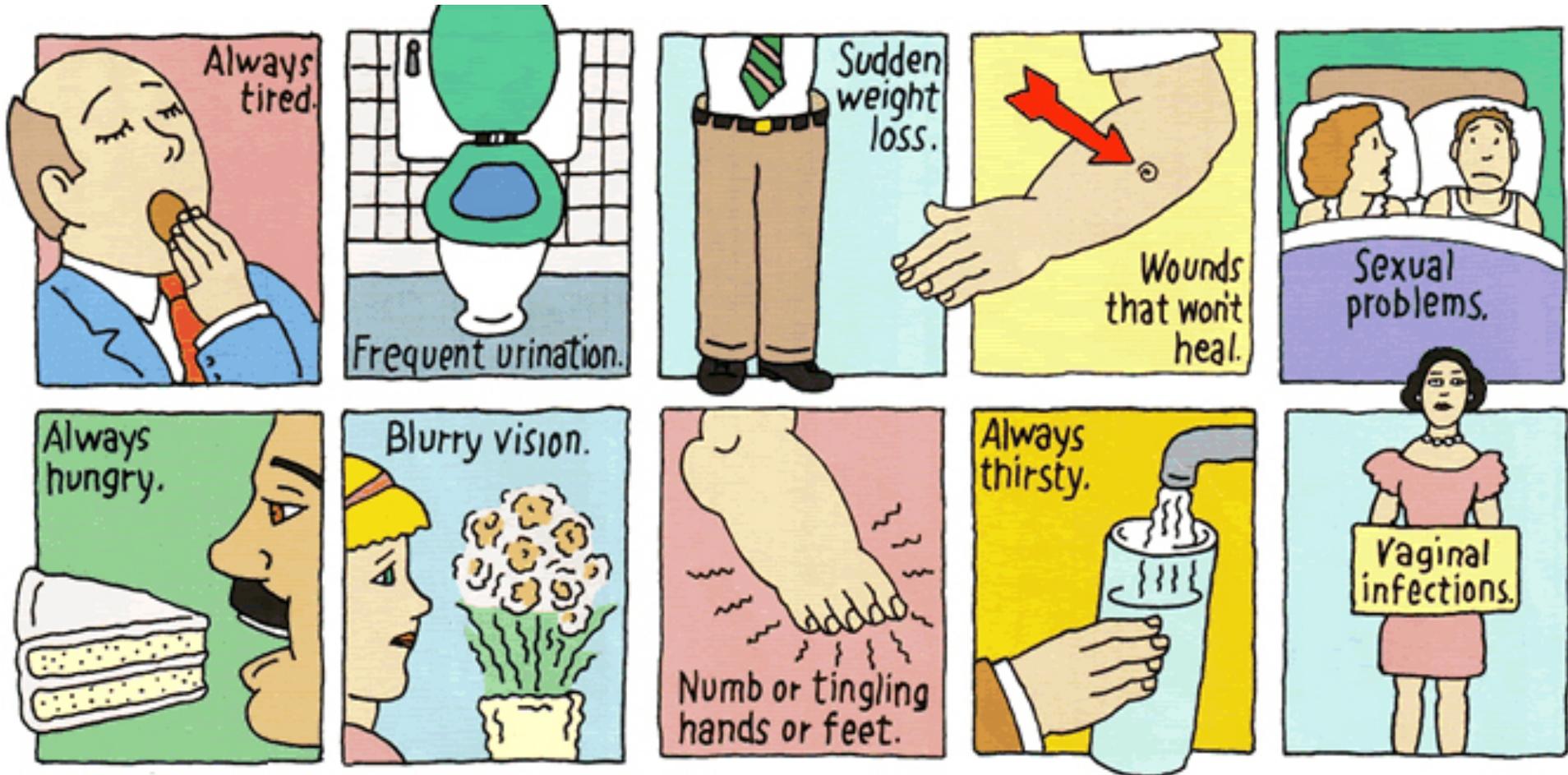
# OUTROS FATORES

- **Incretinas:**
  - GLP-1 (peptídeo glucagon símile-1) e GIP (peptídeo inibidor gástrico) – produzidos e liberados no intestino
  - Funções:
    - Estimulam a secreção de insulina
    - Inibem a secreção de glucagon
    - Retardam o esvaziamento gástrico
    - Relacionados a saciedade
  - A liberação de GLP-1 e GIP após a refeição gera um estímulo precoce à liberação de insulina antes de absorção da glicose.

# Diabetes Mellitus

- é um distúrbio metabólico crônico causado por elevadas concentrações de glicose no sangue – hiperglicemia, causadas frequentemente por deficiência de insulina combinada com resistência a insulina

# DIABETES - SINTOMAS



# CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO:

---

Sintomas de diabetes e nível de glicemia aleatório de  $\geq 200$  mg/dl

Glicose plasmática em jejum de  $\geq 126$  mg/dl

Glicose plasmática de 2h  $\geq 200$  mg/dl durante um teste de tolerância à glicose oral

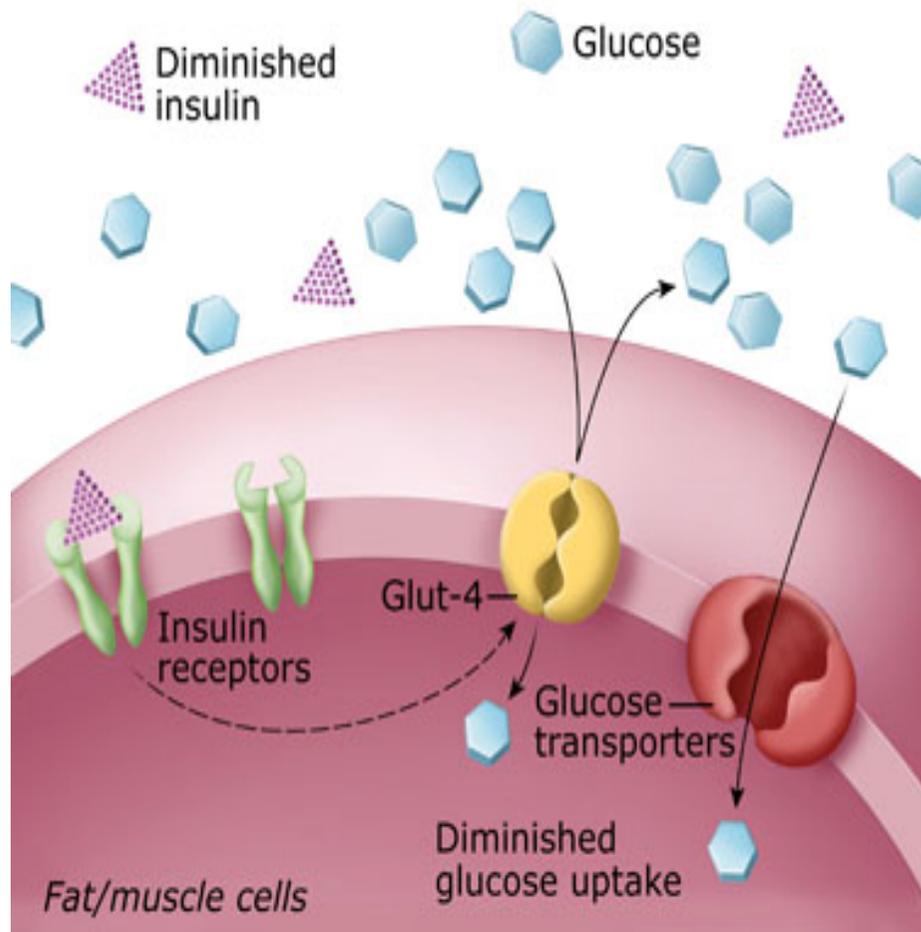
HbA<sub>1c</sub>  $\geq 6,5\%$

# TIPOS DE DIABETES:

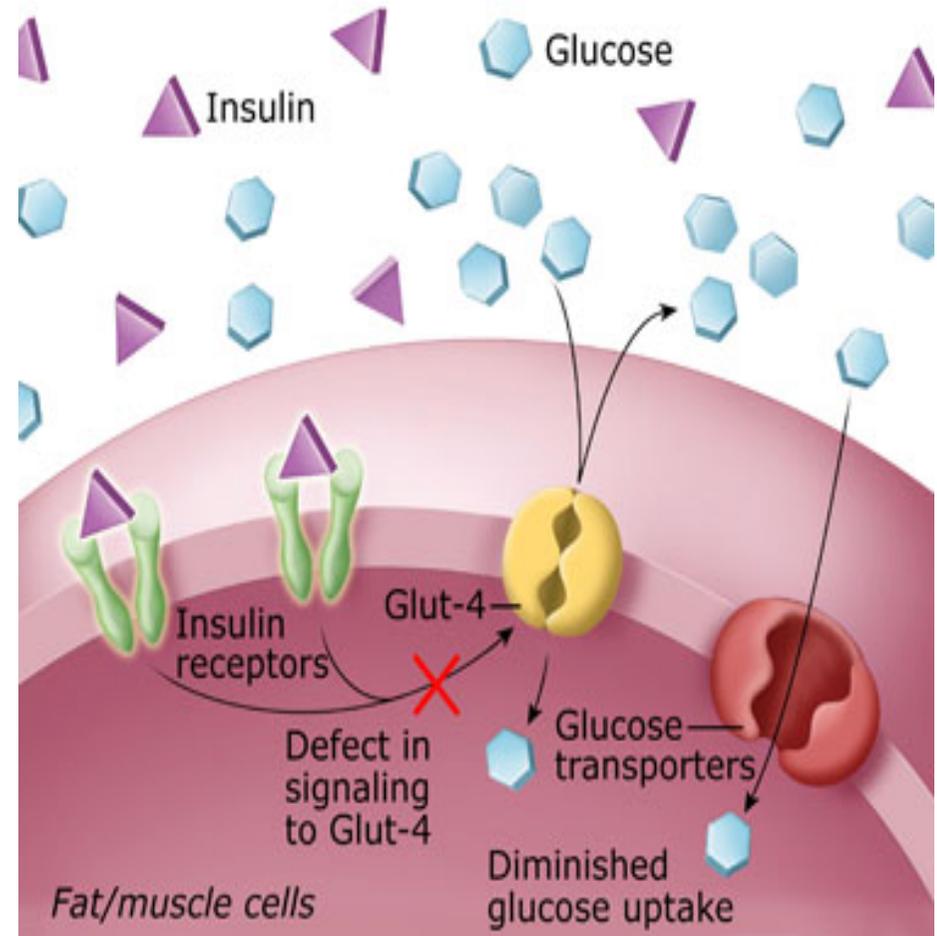
- **Diabetes tipo 1 ou insulino-dependente:** com deficiência absoluta de insulina. Natureza autoimune, aparece em criança e adultos jovens.
- **Diabetes tipo 2 ou não insulino-dependente:** com deficiência relativa de insulina associada a uma redução da sensibilidade da sua ação (resistência a insulina). Aparecem na idade adulta e geralmente associada a obesidade

# TIPOS DE DIABETES:

Type 1 Diabetes: Insufficient Insulin



Type 2 Diabetes: Insulin Resistance



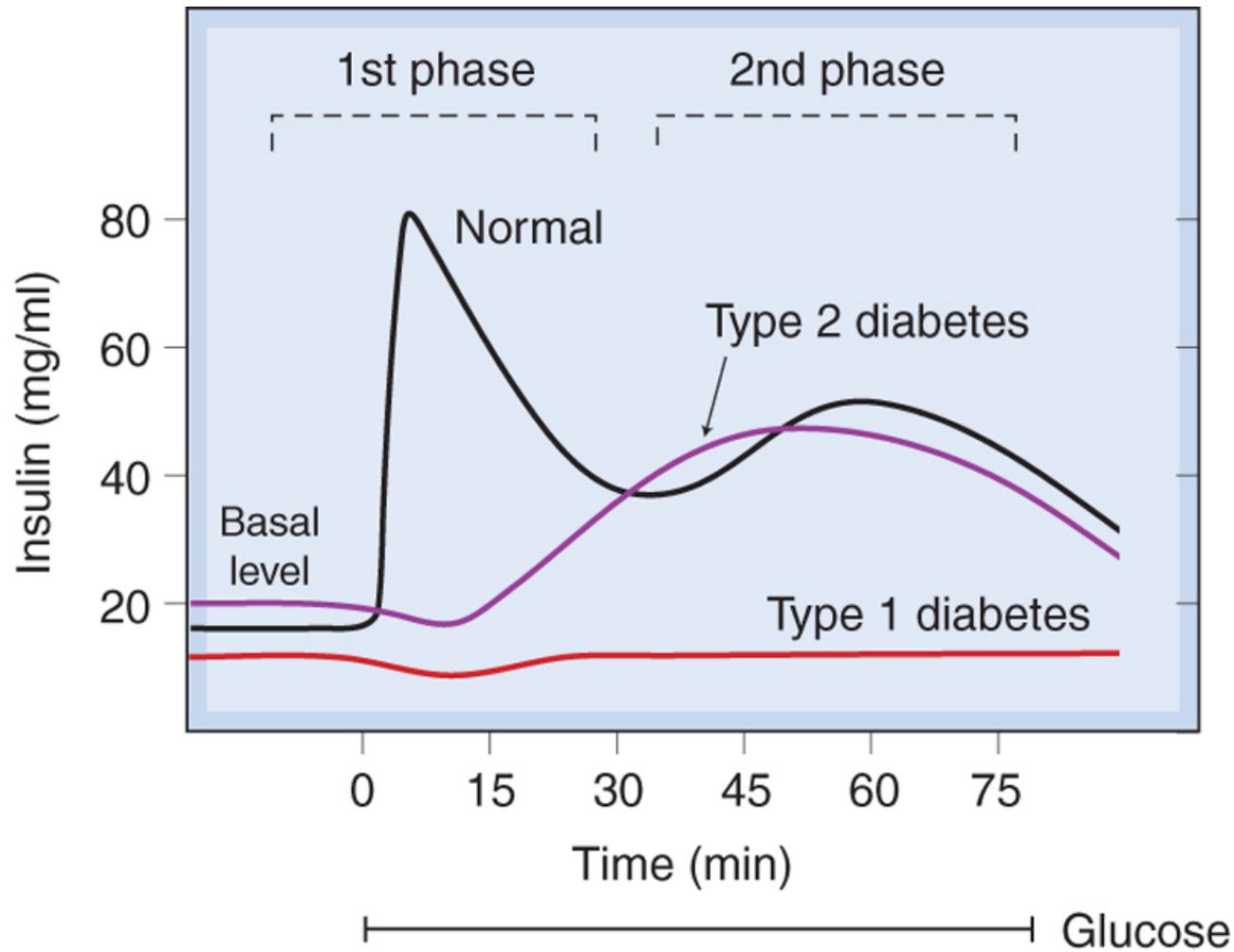
# PATOGÊNESE: Diabetes tipo 1

- 5 -10% dos casos
- Relacionada à destruição auto-imune das células  $\beta$
- Risco genético (40-50%) – genes HLA (human leukocyte antigens) de classe II
- Vários outros loci conferem susceptibilidade
- Estímulo iniciador – infecção viral???

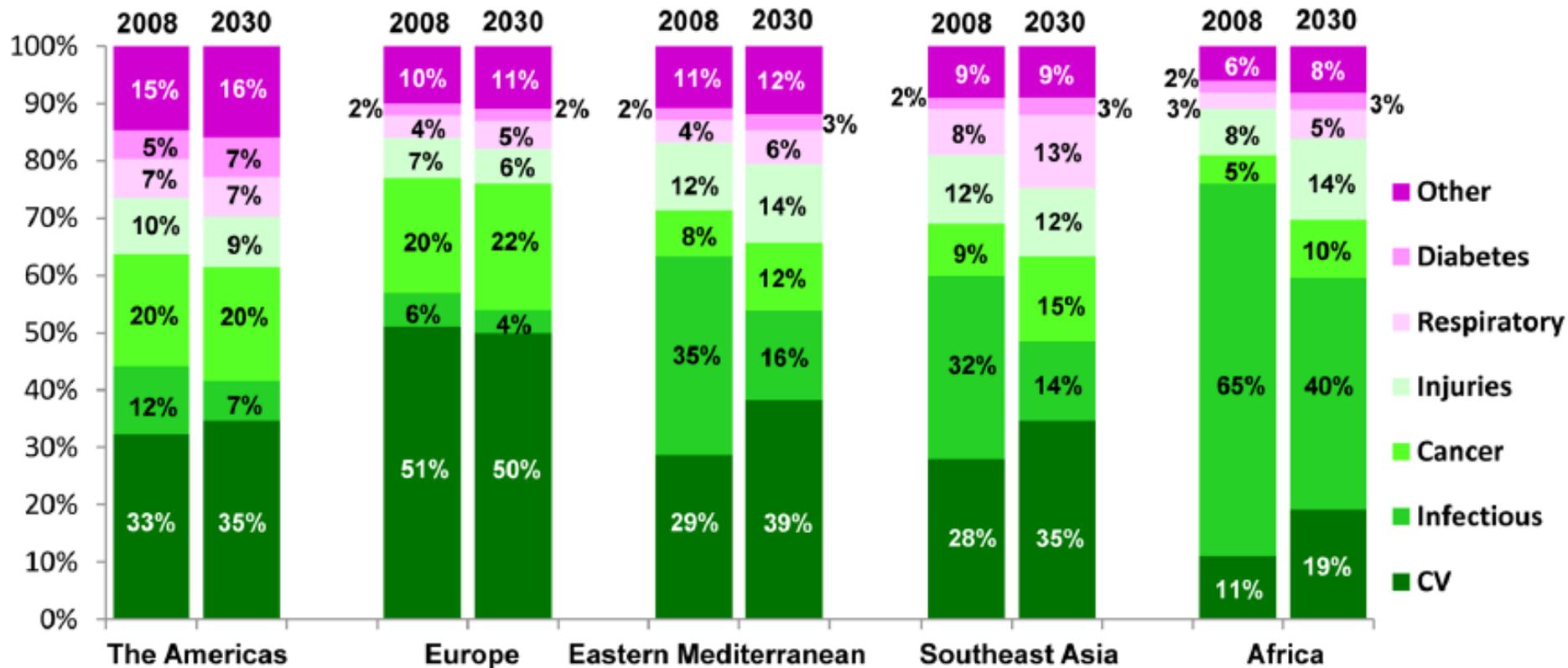
# PATOGÊNESE: Diabetes tipo 2

- Sobre-peso e obesidade – 80% dos indivíduos
- Forte componente genético – herança multigênica complexa

# CURVA GLICÊMICA



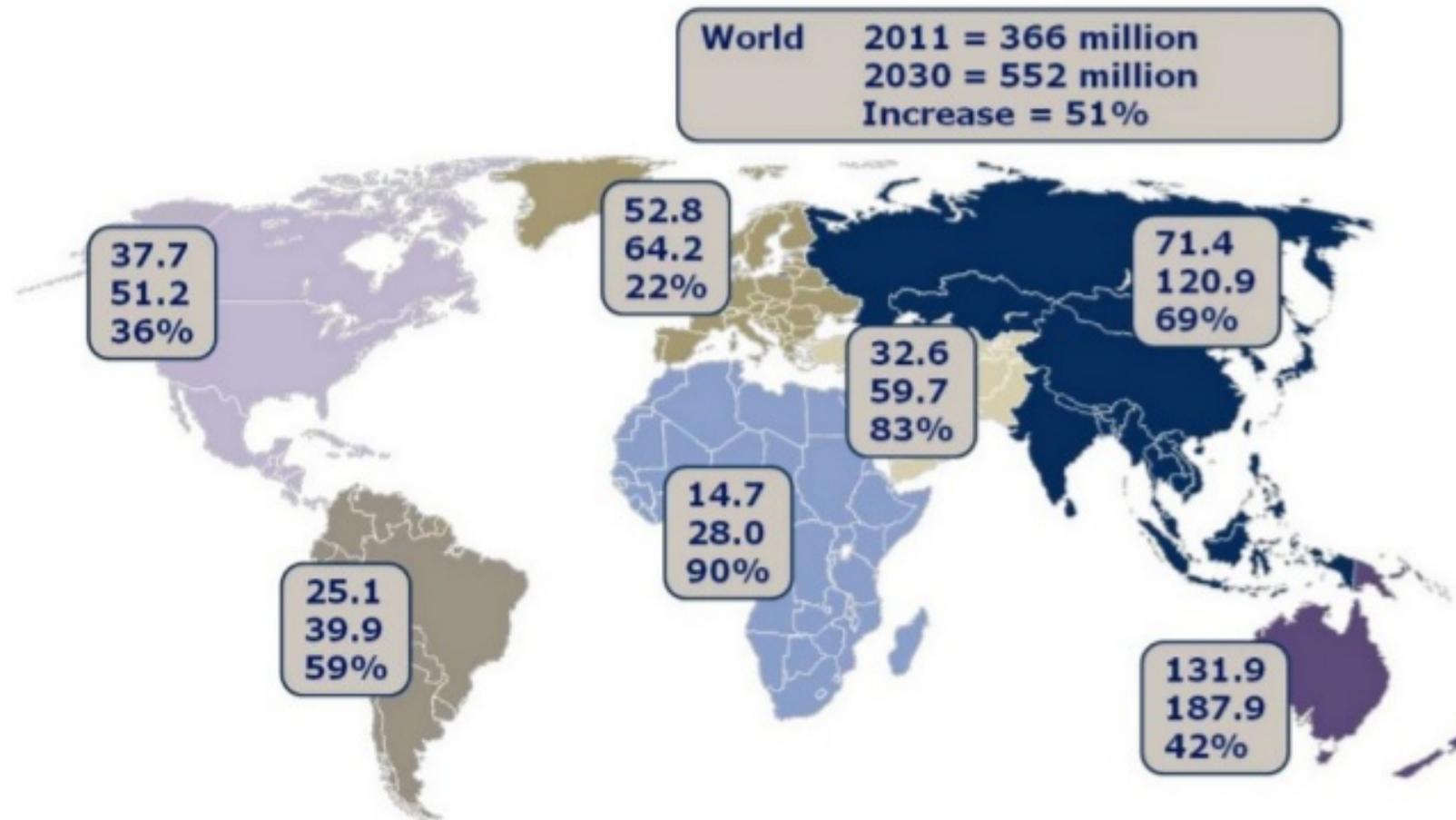
# EPIDEMIOLOGIA



**TIPO 2 – ALTA CORRELAÇÃO COM A OBESIDADE!**

# EPIDEMIOLOGIA

## The Diabetes Epidemic: Global Projections, 2010–2030



# COMPLICAÇÕES:

- Agudas: cetoacidose diabética e estado hiperosmolar hiperglicêmico
- Crônicas:
  - Microvasculares: retinopatia, nefropatia e neuropatia
  - Macrovasculares: aumentos dos eventos relacionados a aterosclerose, como infarto agudo do miocárdio e AVC.

# TRATAMENTO DO DIABETES

A

- **Dieta e Exercício**  
(Tratamento básico)

B

- **Terapia com hipoglicemiantes orais**

C

- **Terapia com insulina**  
(Essencial no tipo I)

# TRATAMENTO DO DIABETES

```
graph TD; A[TRATAMENTO DO DIABETES] --> B[CONTROLE GLICÊMICO:]; A --> C[TRATAMENTO DAS CONDIÇÕES ASSOCIADAS:]; A --> D[TRIAGEM PARA TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES DO DIABETES:];
```

## CONTROLE GLICÊMICO:

- Dieta/Estilo de vida
- Exercício
- Medicamentos

## TRATAMENTO DAS CONDIÇÕES ASSOCIADAS:

- Dislipidemia
- Hipertensão
- Obesidade
- Doenças CV

## TRIAGEM PARA TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES DO DIABETES:

- Retinopatia
- Doença CV
- Nefropatia
- Neuropatia
- Outras complicações

# METAS DA TERAPIA PARA O DIABETES:

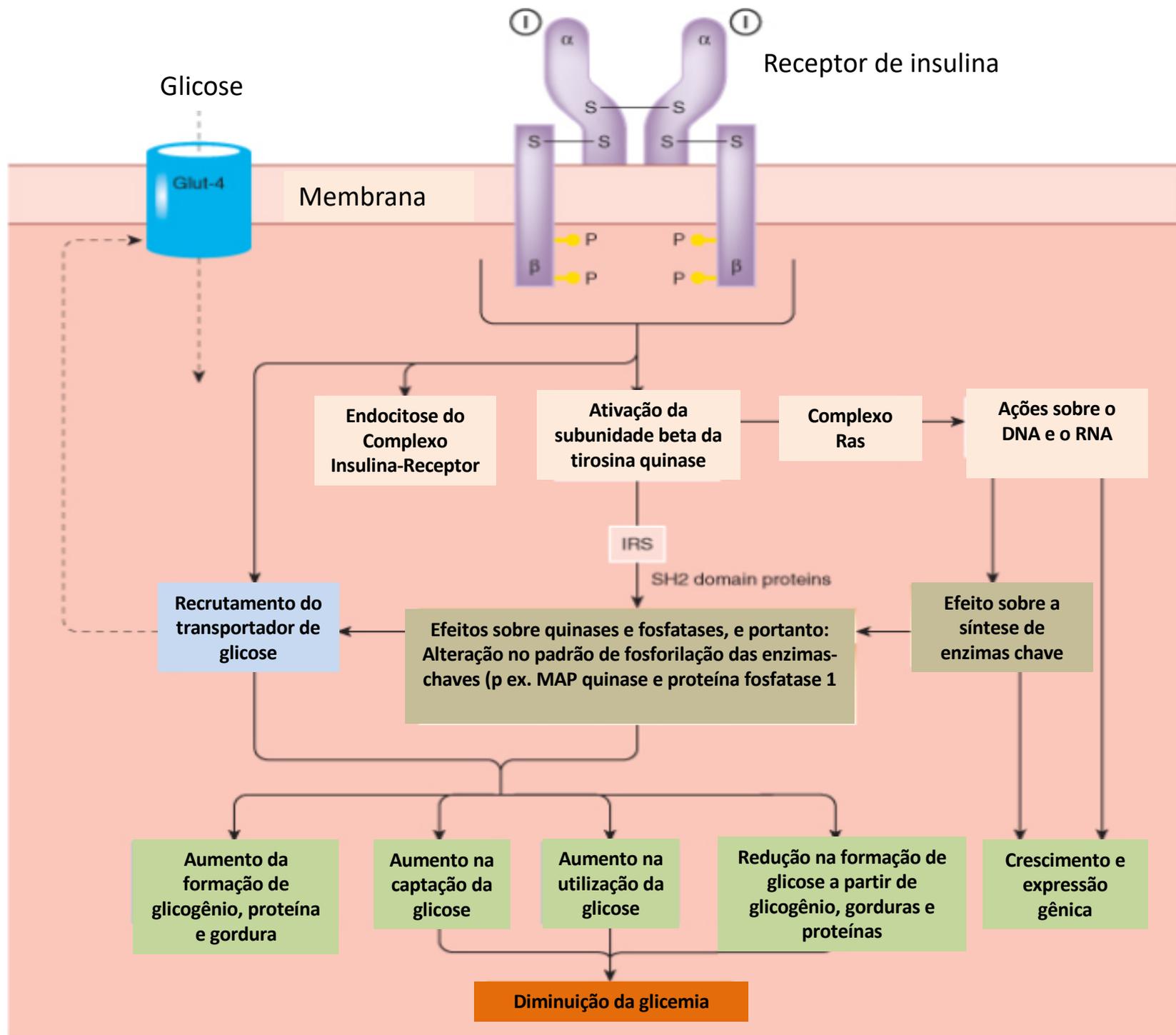
ÍNDICE	META
CONTROLE GLICÊMICO	
A1C	< 7,0%
Glicose pré-prandial	70 -130 mg/dL
Pico pós-prandial	< 180 mg/dL
Pressão Arterial	< 130/80
Lipídeos	
LDL	< 100 mg/dL
HDL	> 40 mg/dL
Triglicerídeos	< 150 mg/dL

# DIETA E EXERCÍCIO

- Tratamento básico para a maioria dos casos, visando:
  - ❖ Controle de peso
  - ❖ Controle da glicemia
  - ❖ Dislipidemias associadas
- Exercícios aumentam a sensibilidade à insulina

# INSULINOTERAPIA

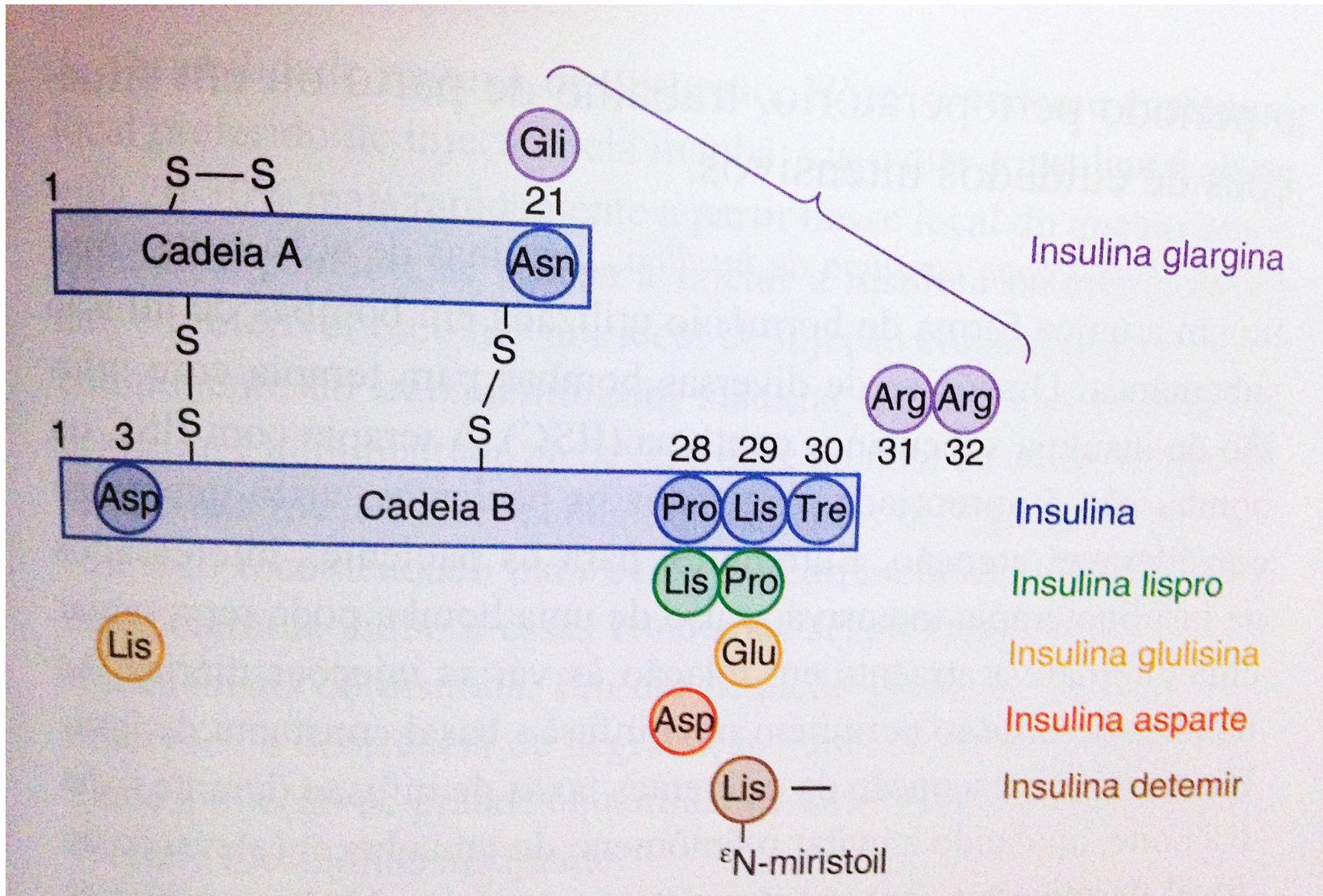
- Essencial no tratamento do diabetes tipo 1
- Utilizada em 1/3 dos pacientes – tipo 2
- A insulina exerce seus efeitos fisiológicos descritos anteriormente
- Produzida por DNA recombinante
- Administração parenteral
  - subcutânea
  - Endovenosa ou intramuscular - emergência



# TIPOS DE INSULINA

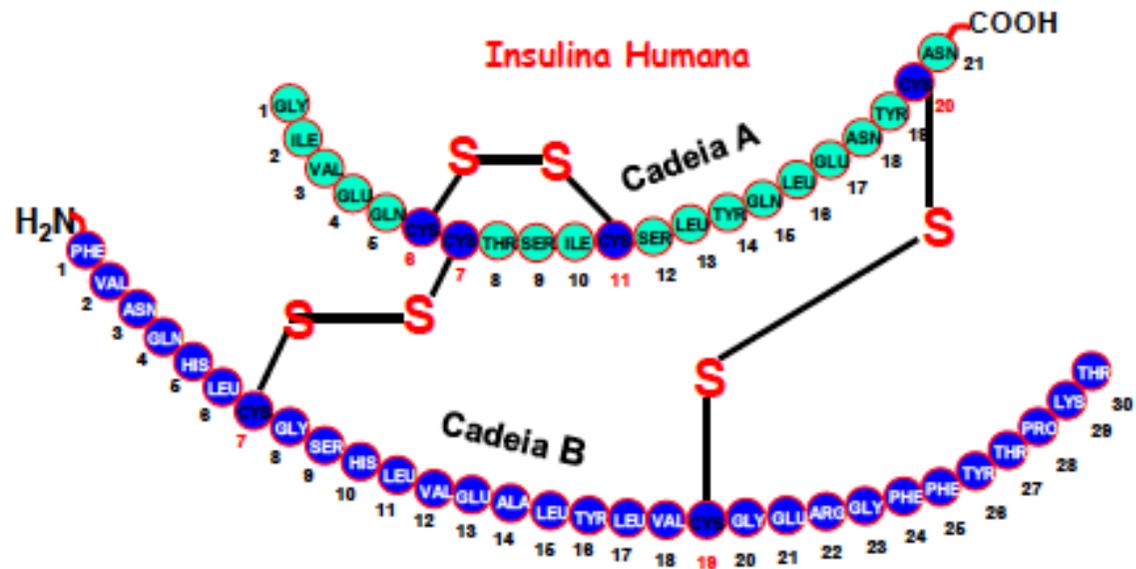
<b>Ação</b>	<b>Tipo de Insulina</b>	<b>Início</b>	<b>Pico de ação</b>	<b>Duração efetiva</b>	<b>Duração máxima</b>
<b>Ultra-Rápida</b>	Lispro	< 15 min	0,5-1,5 h	2-4 h	4-6 h
	Glulisina	5-10min	30-90min	±5h	ND
	Aspart	5-10 min	1-3 h	3-5 h	4-6 h
<b>Rápida</b>	Regular	0,5-1 h	2-3 h	3-6 h	6-10 h
<b>Intermediária</b>	NPH	2-4 h	4-10 h	10-16 h	14-18 h
<b>Longa</b>	Detemir	2 h	Dose dependente	Dose dependente	Dose dependente
	Glargina	2 h	Não tem	24 h	24 h

# TIPOS DE INSULINA



# INSULINA REGULAR

- Moléculas associadas na forma de hexâmeros em solução aquosa – retarda a absorção
- Deve ser injetada 30-45 min antes da refeição



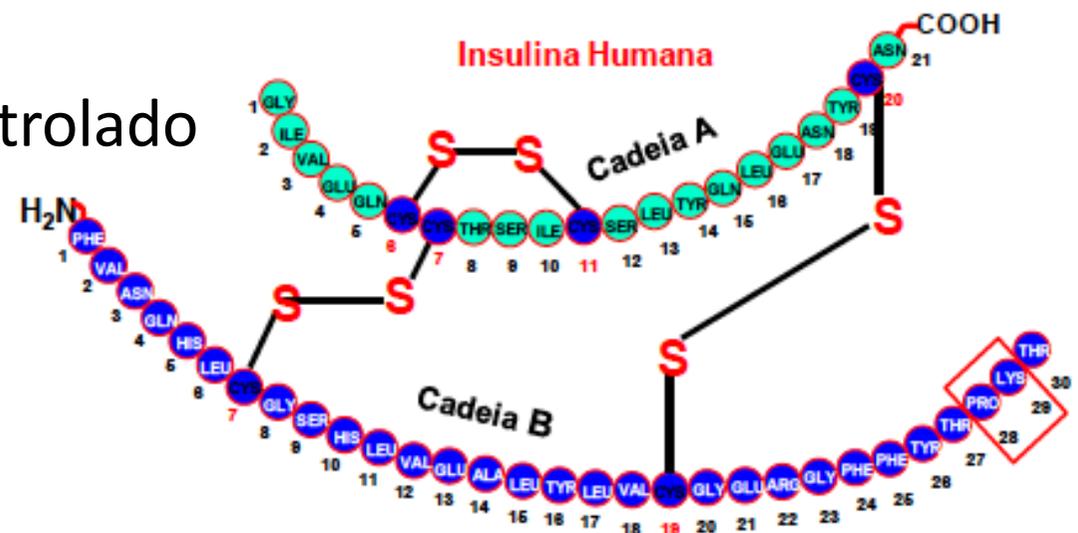
# INSULINA ULTRARÁPIDA

- Lispro, Aspartato, Glulisina
- Configuração monomérica – facilita absorção
- Absorção em 15 min
- Vantagens:
  - Prevalência de hipoglicemia reduzida
  - Controle da glicemia controlado pela A1C melhora significativamente

Lys Pro Insulina lispro  
28 29

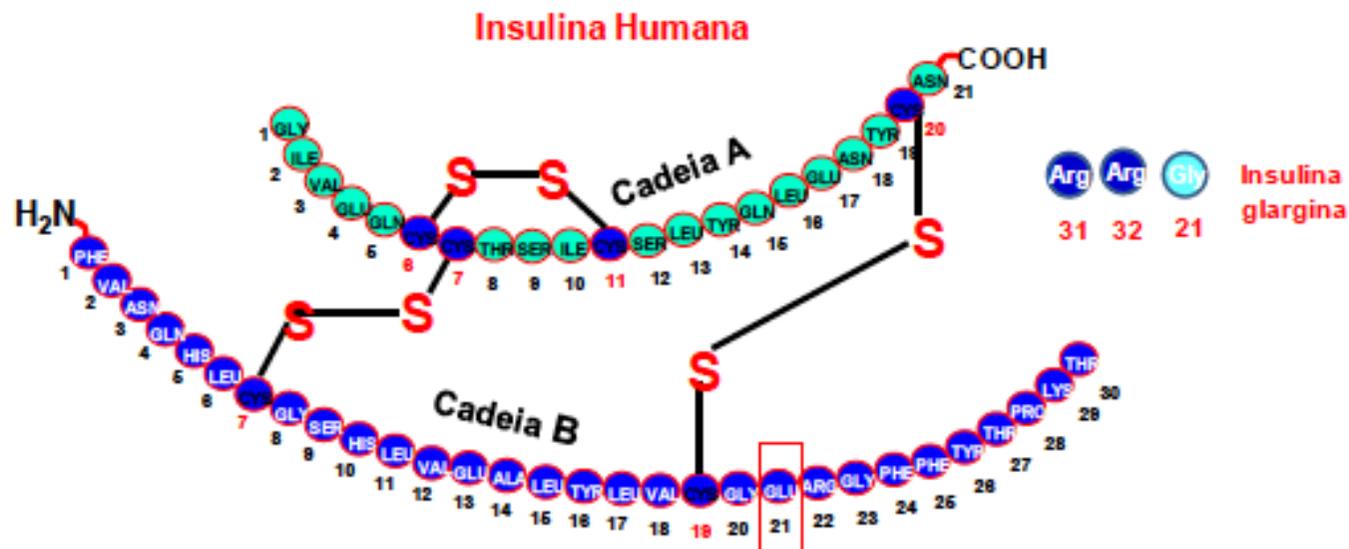
Asp Insulina asparto  
28

Lis Glu Insulina glulisina  
23 29

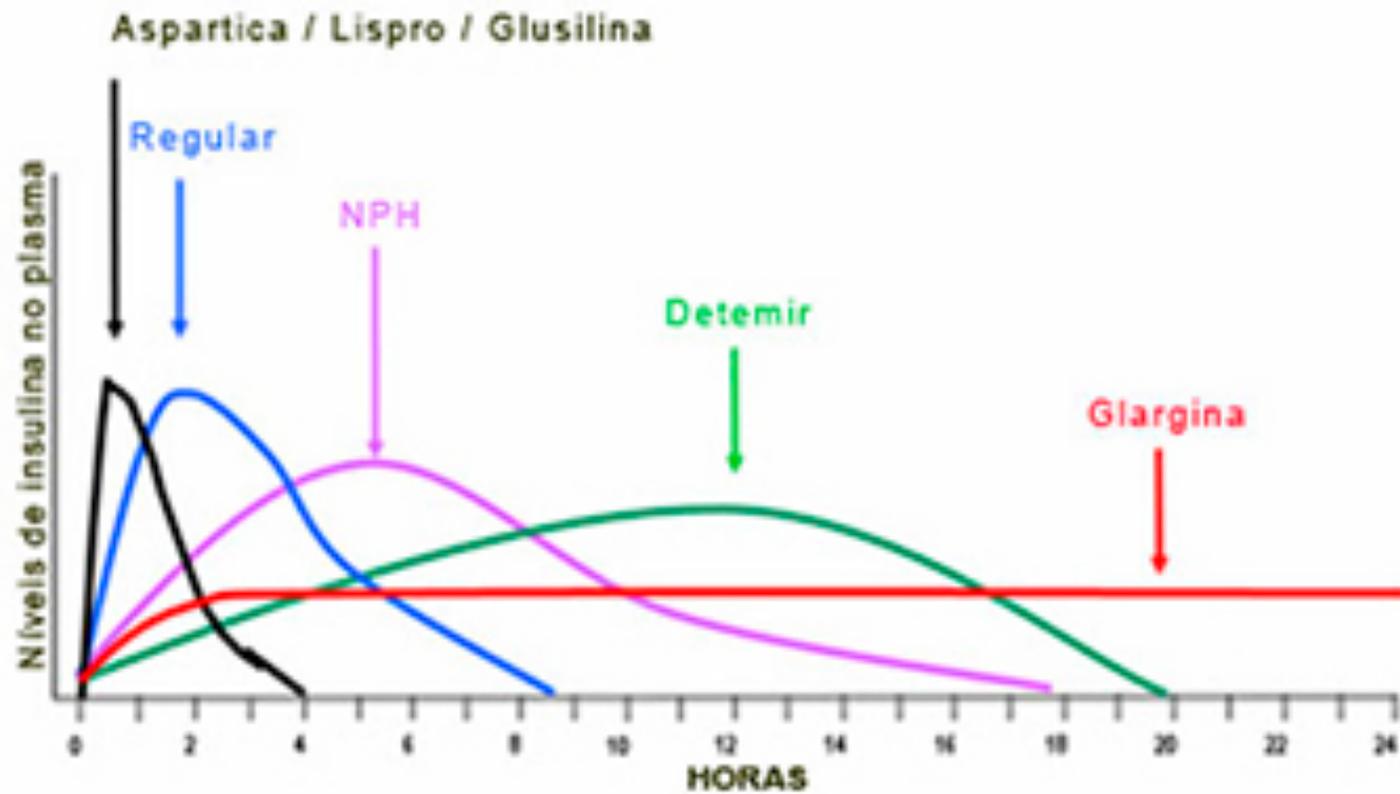


# INSULINA DE AÇÃO LONGA

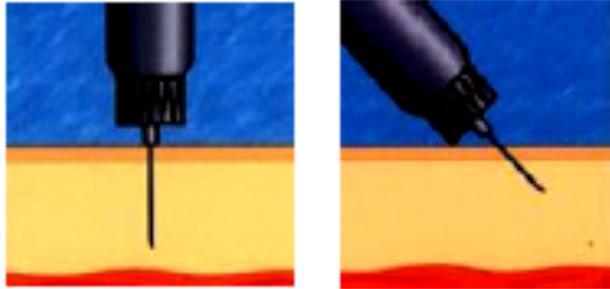
- NPH: insulina nativa complexada com zinco e protamina – dissolução gradual – ação prolongada
- Glargina – duas alterações estruturais- pH 4,0 – estabiliza hexâmero
- Detemir – ligação a uma cadeia de ácido graxo – possibilita ligação a albumina



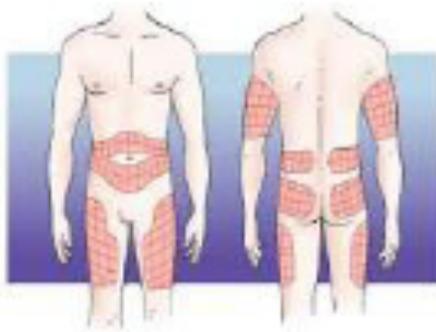
# TIPOS DE INSULINA



# FORMAS DE ADMINISTRAÇÃO



Subcutânea – Aplicação em ângulo de 45 a 90°, evitando lesão no músculo



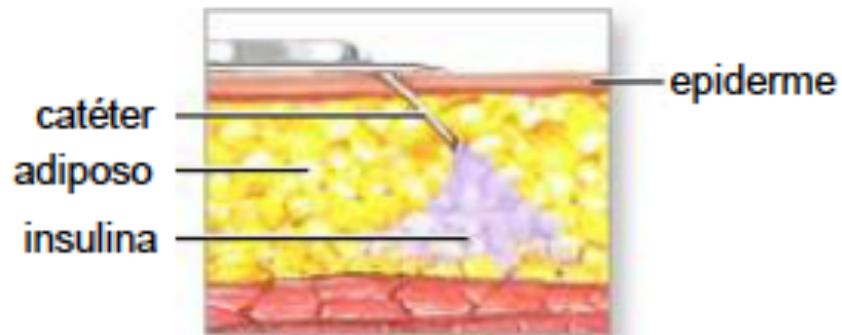
Rodízio - para evitar lesão e baixa absorção

# FORMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Injetores portáteis - Caneta de insulina



Bombas de infusão subcutânea contínua



- Infusão basal e programação personalizada
- Insulina regular e asparto
- Sensor de glicose – medida da glicose intersticial
- Deficiência insulina e cetoacidose – interrupção acidental, problemas mecânicos

# INSULINA

- Efeitos adversos:
  - Principal: hipoglicemia
  - Pode causar dano cerebral
  - Tratamento: administração de glicose (oral ou endovenosa) –
  - Uso de glucagon - Tratamento da hipoglicemia em pacientes inconscientes (os quais não conseguem ingerir líquidos)

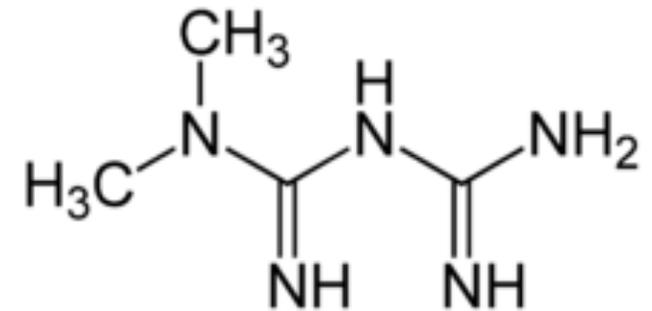
# HIPOGLICEMIANTE ORAIS:

- Dividem-se em:
  - Biguanidas
  - Glitazonas
  - Sulfoniluréias
  - Outros fármacos que estimulam a secreção de insulina
  - Inibidores da  $\alpha$ -glicosidase

# BIGUANIDAS

## METFORMINA

- Originalmente encontrada na Arruda-de-bode (*Galega officinalis*)
- Efeito sobre a glicemia foi descrito em 1957 por Sterne.



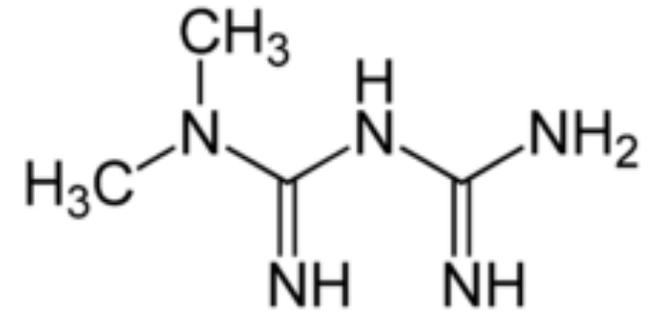
# BIGUANIDAS

## METFORMINA

- Ações:
  - Reduzem produção hepática de glicose (gliconeogênese)
  - Reduzem resistência à insulina (↑ captação de glicose)
  - Reduzem absorção de carboidratos
  - Aumentam oxidação de ácidos graxos
  - Reduz níveis circulantes de LDL e VLDL

# BIGUANIDAS

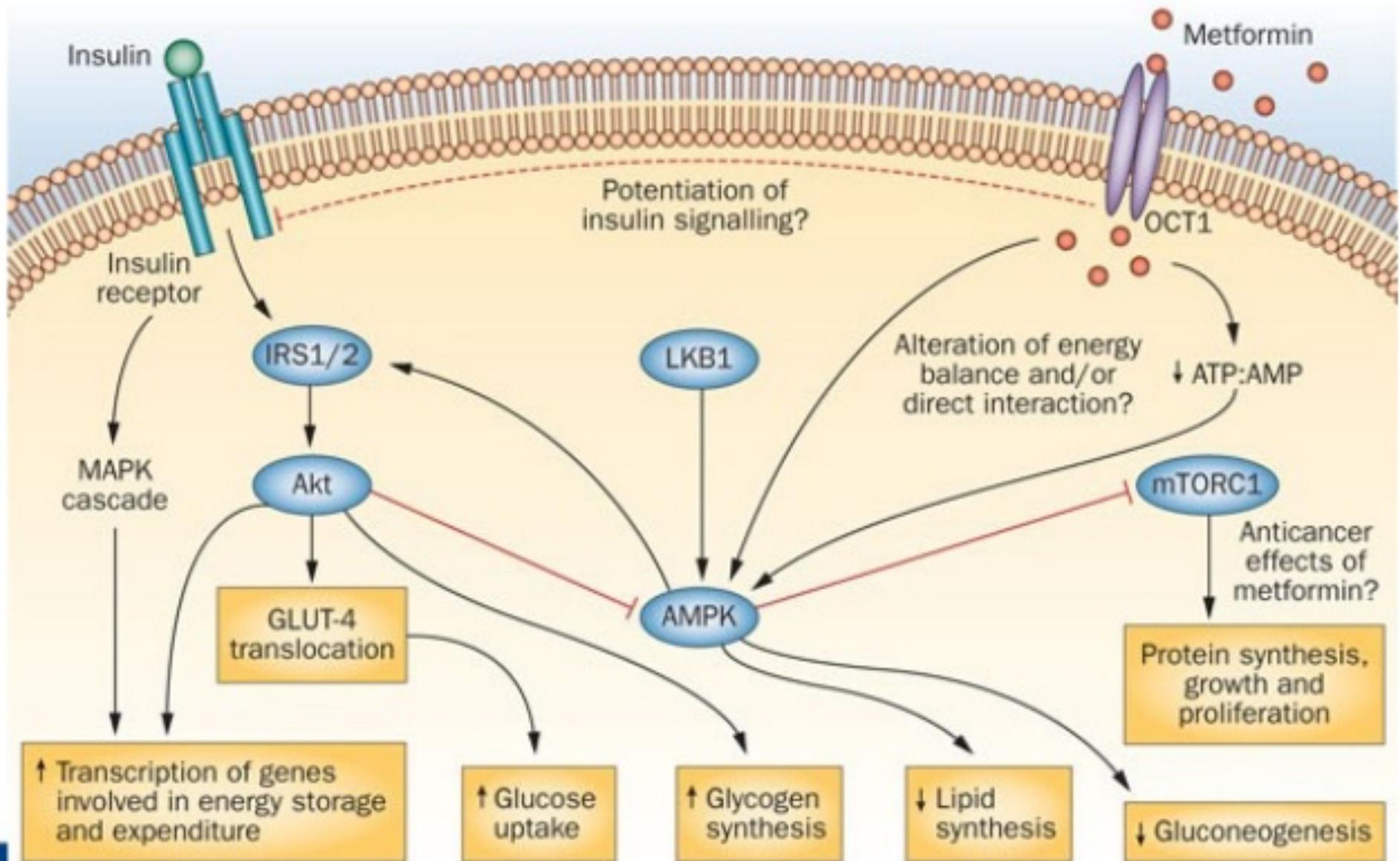
## METFORMINA



- Mecanismo de ação: ativação de proteína quinase ativada por AMP (AMPK) – modula genes relacionados a gliconeogênese

# BIGUANIDAS

## METFORMINA



# BIGUANIDAS

## METFORMINA

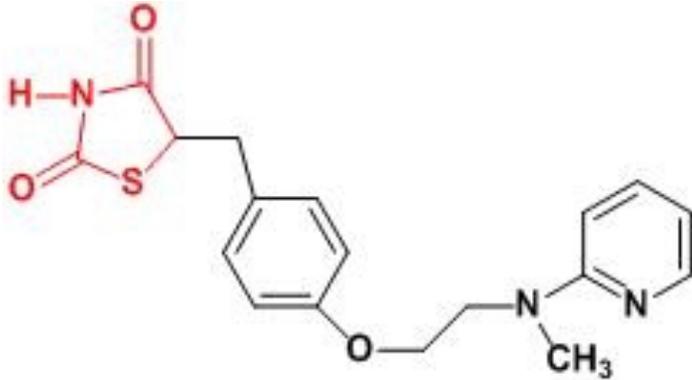
- Farmacocinética:
  - Biodisponibilidade de 40-60%
  - Absorção gastrointestinal 6 horas
  - Alimentos diminuem absorção em 30-40%
  - Eliminação renal (tubular) entre 4 e 8 h. 20-30% eliminada inalterada nas fezes
  - Contraindicações: acidose metabólica, dht, insuficiência hepática, IAM, pancreatite, alcoolismo

# BIGUANIDAS

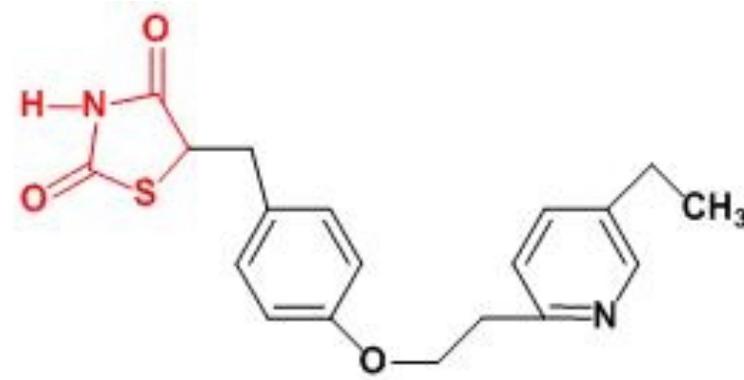
## METFORMINA

- Uso clínico: primeira linha nos pacientes com diabetes tipo 2 obesos
- Efeitos indesejáveis:
  - Distúrbios gastrintestinais: Anorexia, diarreia, náusea
  - Não deve ser administrada em pacientes com doença renal – acidose láctica (fatal)

# TIAZOLIDINADIONAS (GLITAZONAS)



**ROSIGLITAZONA**  
**AVANDIA®**



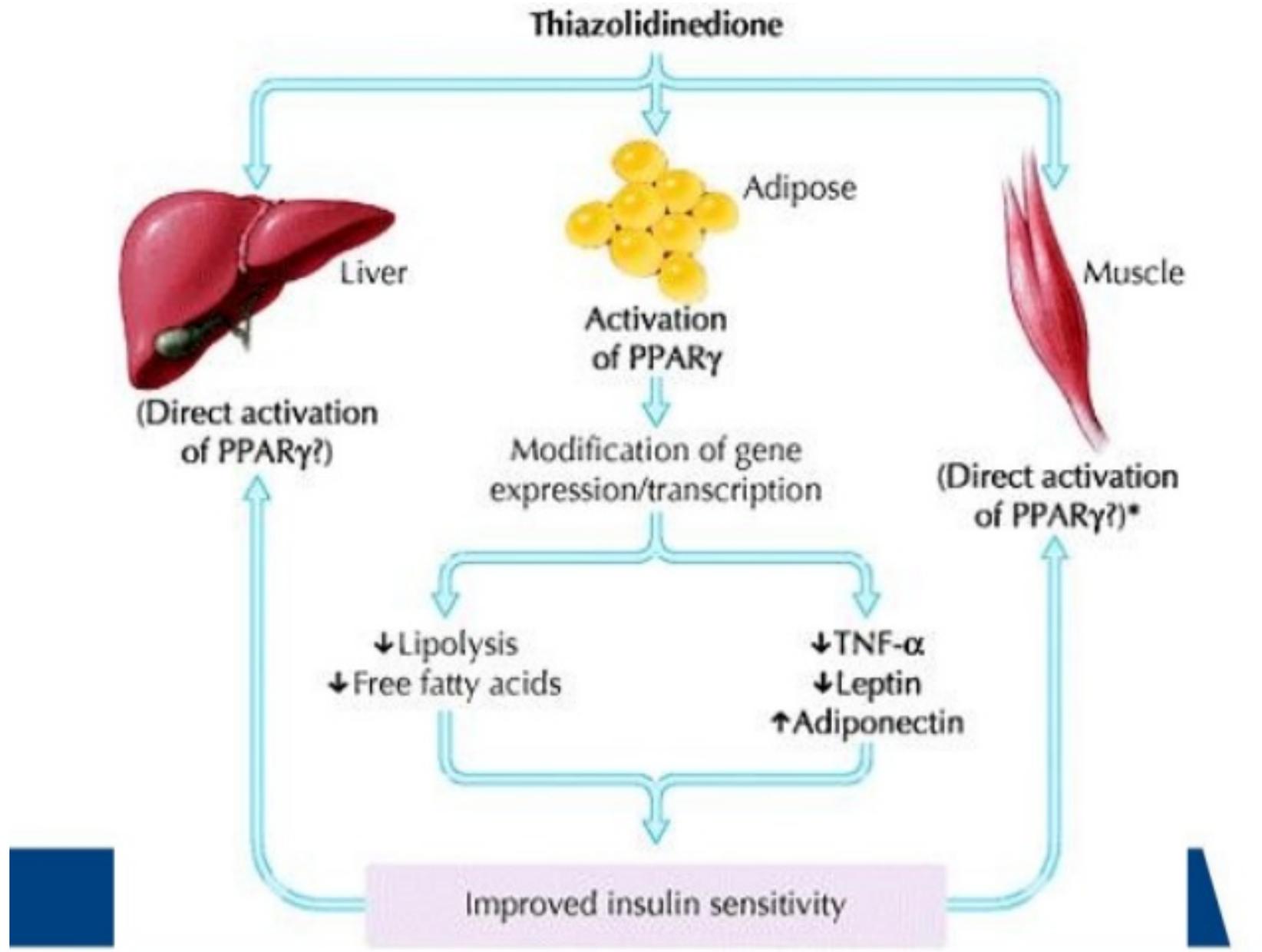
**PIOGLITAZONA**  
**ACTOS®**

- Ações:
  - Reduzem a produção hepática de glicose
  - Aumentam captação de glicose pelo músculo – reduz resistência à insulina

# TIAZOLIDINADIONAS (GLITAZONAS)

- Mecanismo de ação:
  - Ligam-se no receptor- $\gamma$  ativado por proliferadores de peroxissomo PPAR- $\gamma$
  - Receptor presente principalmente no tecido adiposo, mas tem no músculo e fígado
  - Promove diferenciação nos adipócitos
  - Aumenta lipogênese
  - Aumenta captação de glicose e ácidos graxos

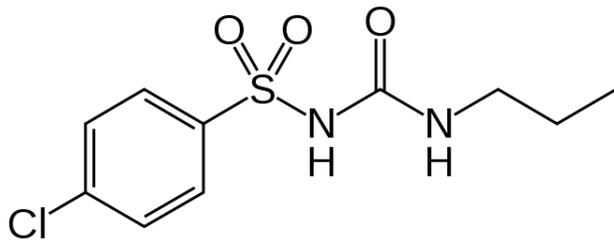
# THIAZOLIDINADIONAS (glitazonas)



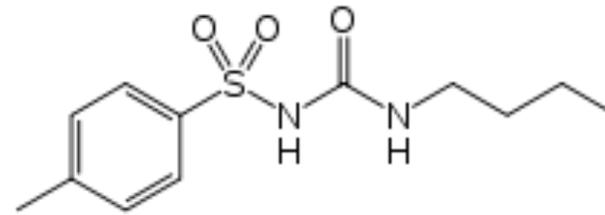
# TIAZOLIDINADIONAS (glitazonas)

- Farmacocinética:
  - Pico plasmático em 2 horas
  - Circula ligada a proteínas plasmáticas (>99%)
  - Metabolismo hepático (CYP2C e CYP3A4)
  - Eliminação biliar
- Usos clínicos:
  - Diabetes tipo 2
- Efeitos indesejáveis:
  - Hepatotoxicidade (ciglitazona e troglitazona)
  - Ganho ponderal e retenção hídrica

# SULFONILURÉIAS



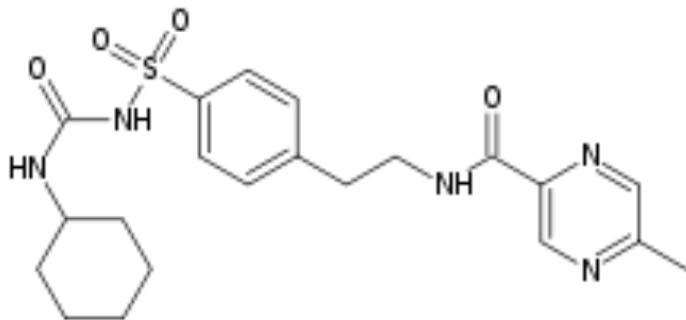
CLORPROPAMIDA



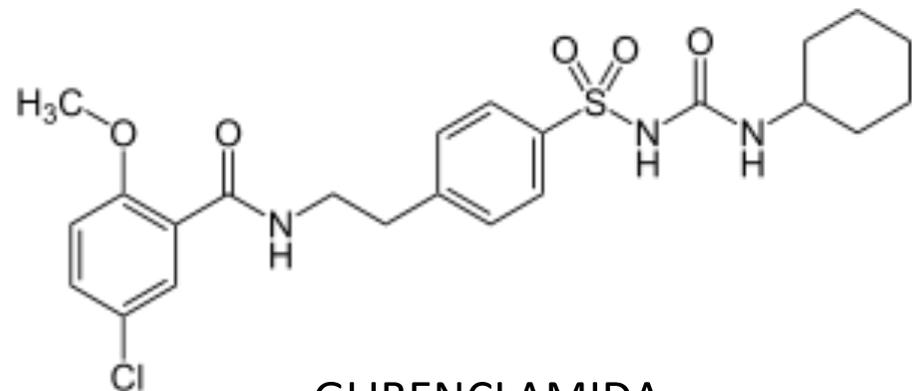
TOLBUTAMIDA

1a geração

2a geração



GLIPIZIDA

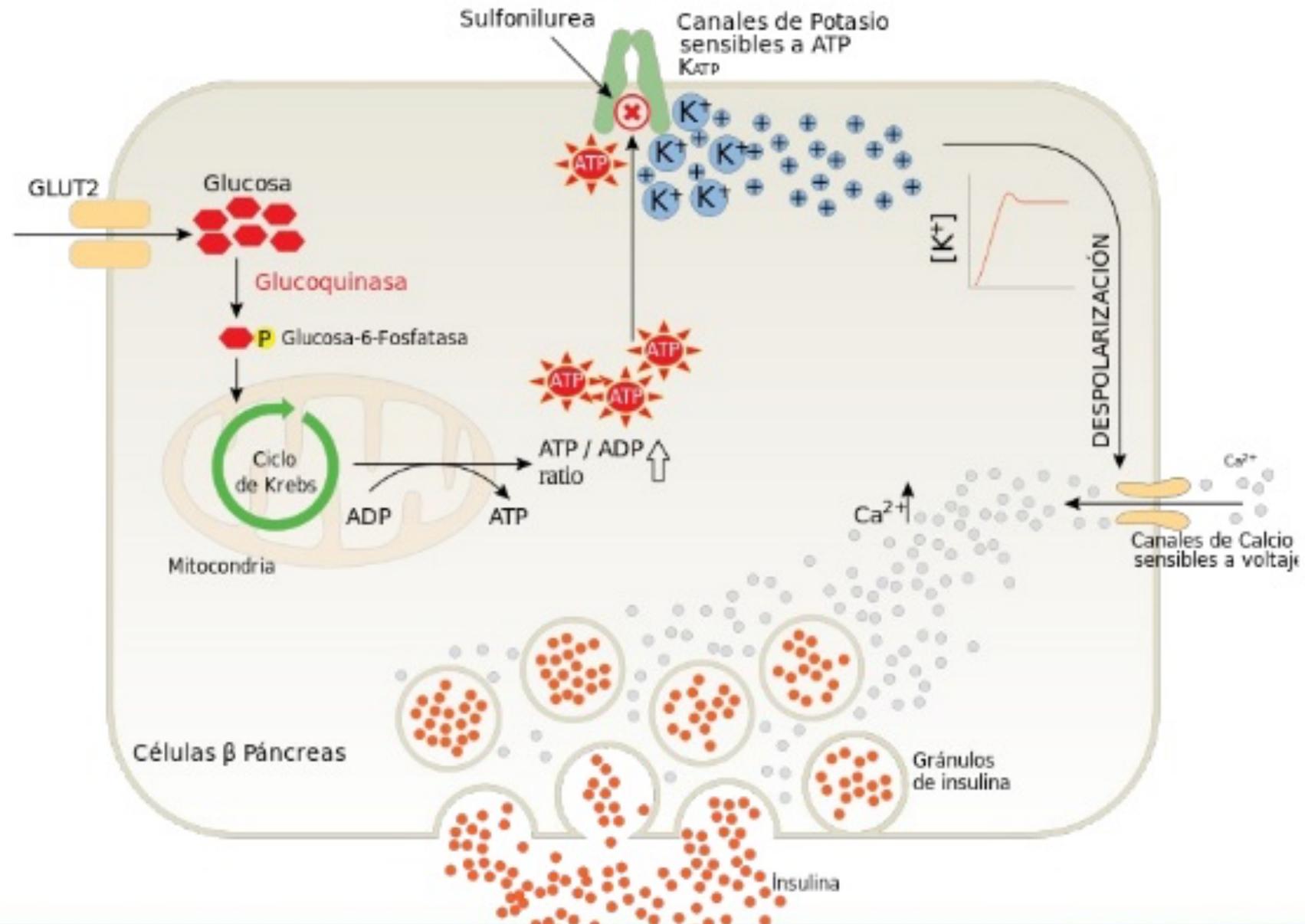


GLIBENCLAMIDA

# SULFONILURÉIRAS

- Mecanismo de ação
  - Age nas células  $\beta$
  - Estimula secreção de insulina
  - Atua no canal de potássio sensível ao ATP
- Uso clínico: diabetes tipo 2

# SULFONILURÉIRAS



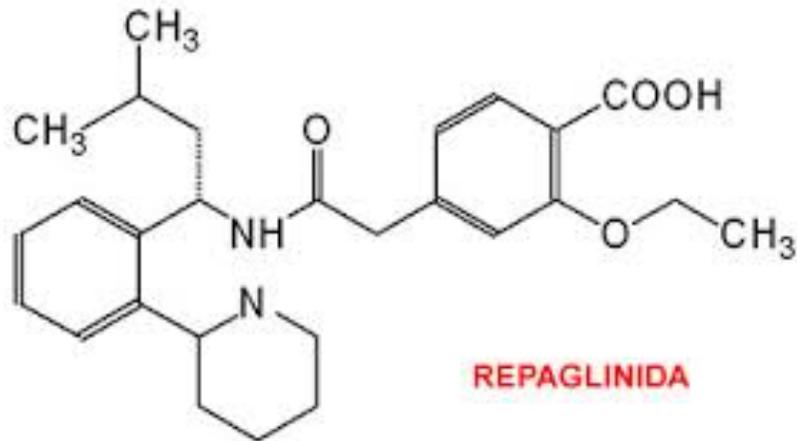
# SULFONILURÉIAS - Farmacocinética

Fármaco	Potência Relativa	Duração da ação e Meia-vida (horas)	Farmacocinética
tolbutamida	1	6-12 (4)	Parte do fármaco é convertida no fígado em hidroxitolbutamida, pouca ativa; parte sofre carboxilação a um composto inativo Eliminação renal
Gibenclamida	150	18-24 (10)	Parte do fármaco é oxidada no fígado formando produtos moderadamente ativos, eliminados na urina; 50% são eliminados inalterados nas fezes
Glipizida	100	16-24 (7)	Atinge níveis plasmáticos máximos em 1 h; a maior parte é metabolizada no fígado a produtos inativos, os quais são eliminados na urina; 12% são eliminados nas fezes

# SULFONILURÉIAS

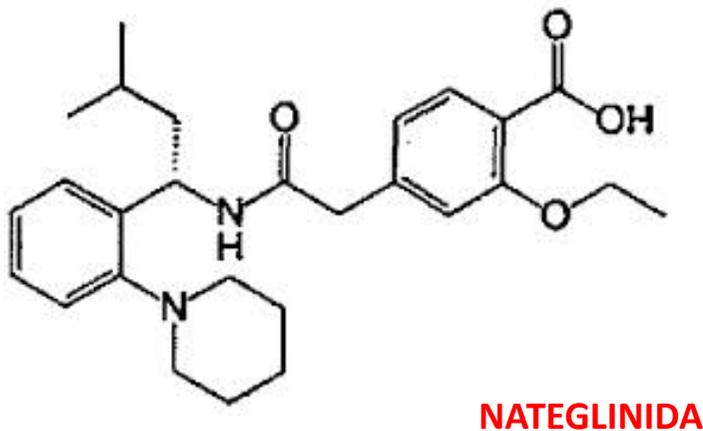
- Efeitos indesejáveis:
  - Mais comum: hipoglicemia
  - Ganho ponderal
  - Efeitos cardiovasculares
- Interações:
  - Anti-inflamatórios não esteroidais
  - Álcool
  - Inibidores da MAO
  - Antibacterianos

# MODULADORES DOS CANAIS DE $K_{ATP}$ NÃO SULFONILURÉIAS



## REPAGLINIDA:

- Secretagogo da insulina da classe das meglitinida
- Absorção oral, metabolização hepática
- Declínio de eficácia



## NATEGLINIDA:

- Secretagogo da insulina derivado da d-fenilalanina
- Absorção oral, metabolização hepática
- Inibe elevação da glicemia pós-prandial
- Mais eventos hipoglicêmicos

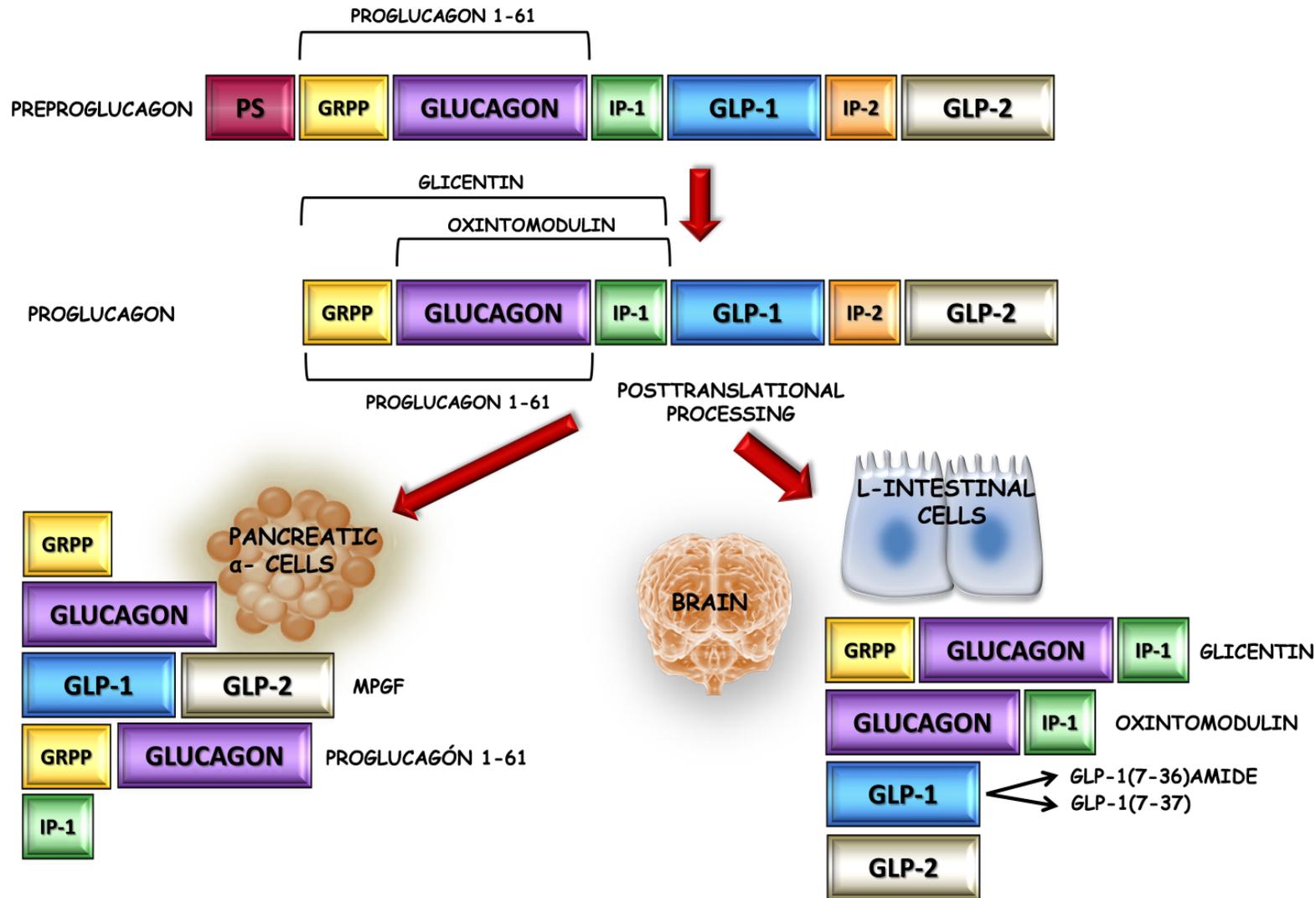
# INIBIDORES DA $\alpha$ -GLICOSIDASE

- **Arcabose** – retarda a absorção de carboidratos
- **Uso clínico:**
  - Portadores de diabetes tipo 2 com controle ineficiente pela dieta e outros agentes
  - Obesos
- **Efeitos adversos:**
  - Flatulência
  - Fezes amolecidas ou diarreia
  - Dor abdominal

# RESUMINDO...

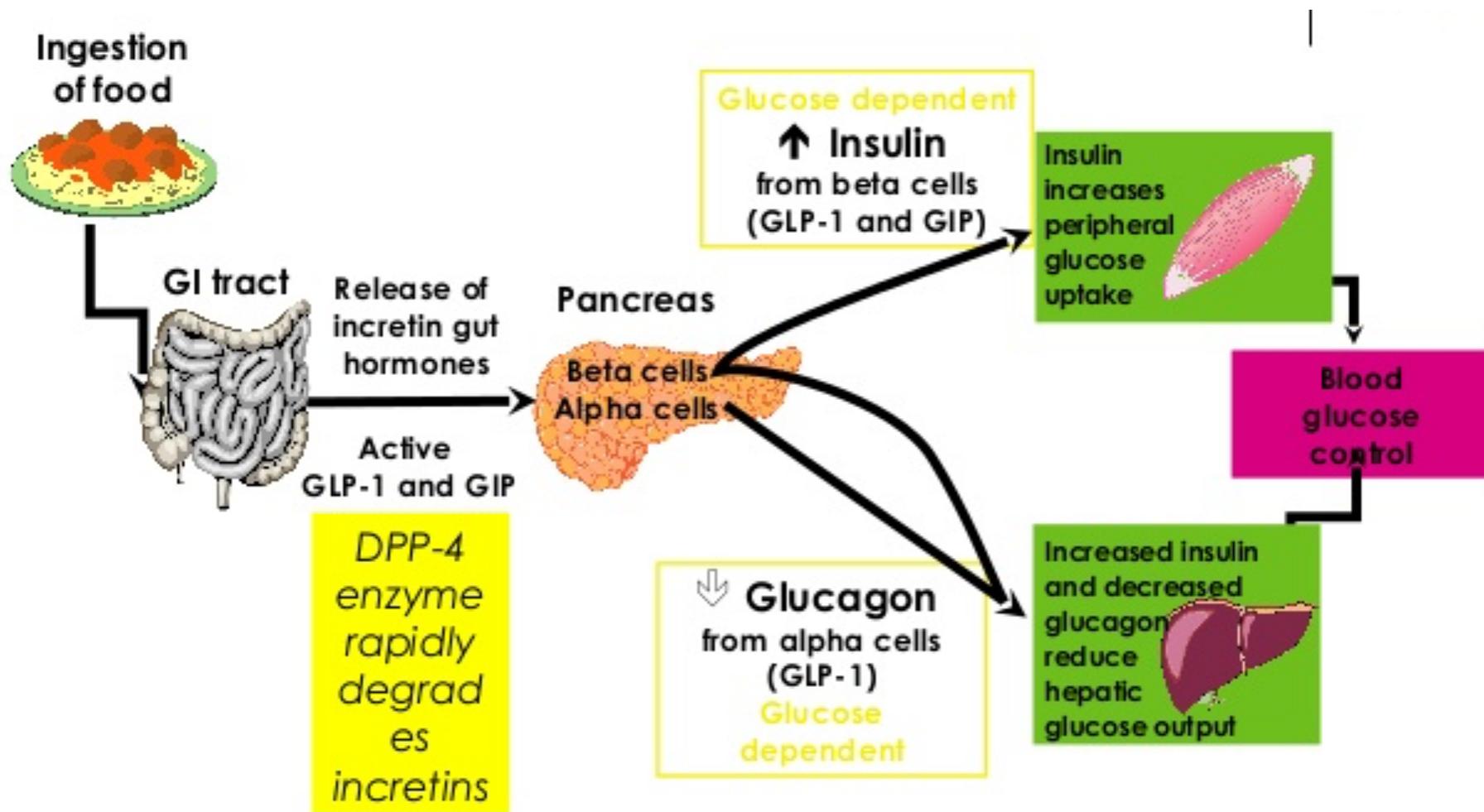
Classe	Fármaco	Mecanismo de ação
Biguanidas	Metformina	Inibe gliconeogênese
Sulfoniluréias	Tobultamida Glibenclamida Glipzida	Aumenta liberação de insulina
Tiazolidinedionas	Pioglitazona Rosiglitazona	Aumenta tomada de glicose pelo músculo esquelético
Inibidores da alfa-glicosidases	Acarbose	Diminui absorção de açúcar no intestino
Glitinidas	Repaglinida Nateglinida	Aumenta liberação de insulina

# AGENTES BASEADOS NO GLP-1

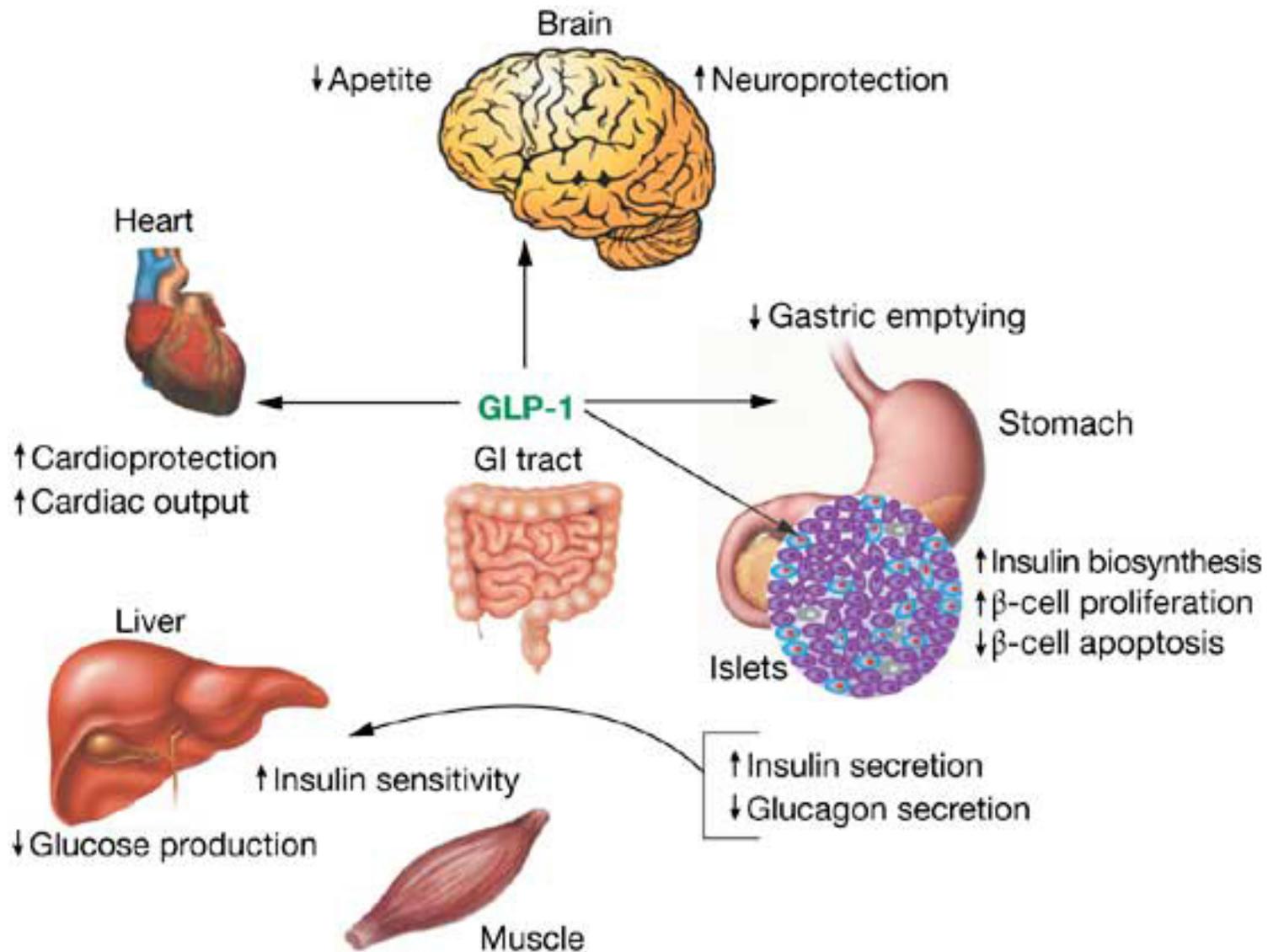


- **Incretinas:** são hormônios produzidos no intestino após a ingestão de alimentos com a função de estimular a produção de insulina dependente de glicose pelas células  $\beta$  (GLP-1 e GIP).

# INCRETINAS E O CONTROLE GLICÊMICO



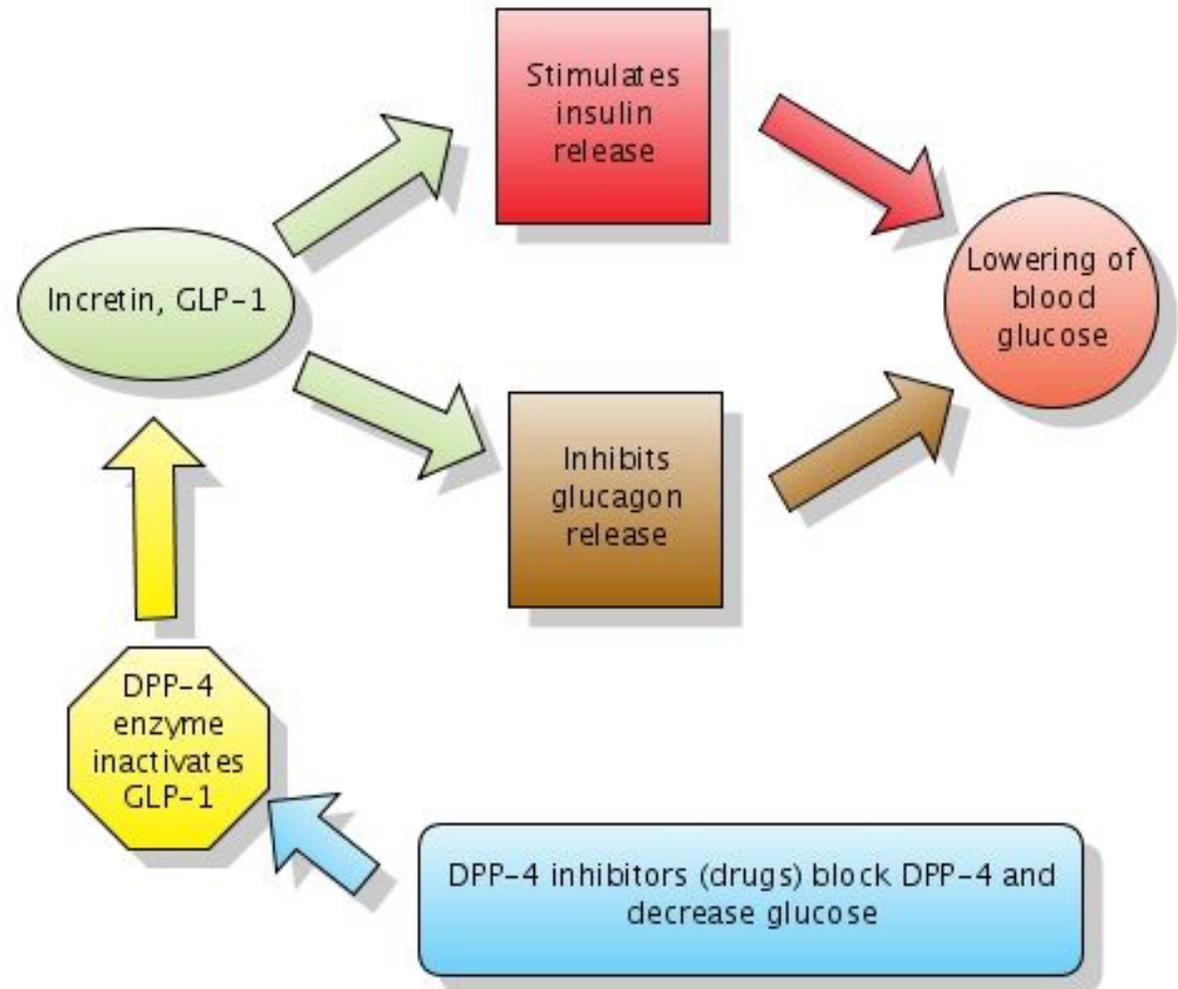
# FUNÇÕES DAS INCRETINAS:



<http://insulinnation.com/treatment2/medicine-drugs/incretins-under-siege-dont-jump-to-conclusions/>

# RACIONAL DA TERAPIA

- Agonistas de GLP-1
- Inibidores de Enzima DPP-4



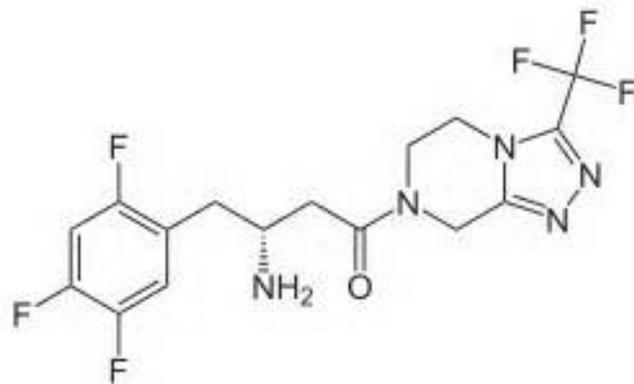
# MIMETIZADORES DAS INCRETINAS

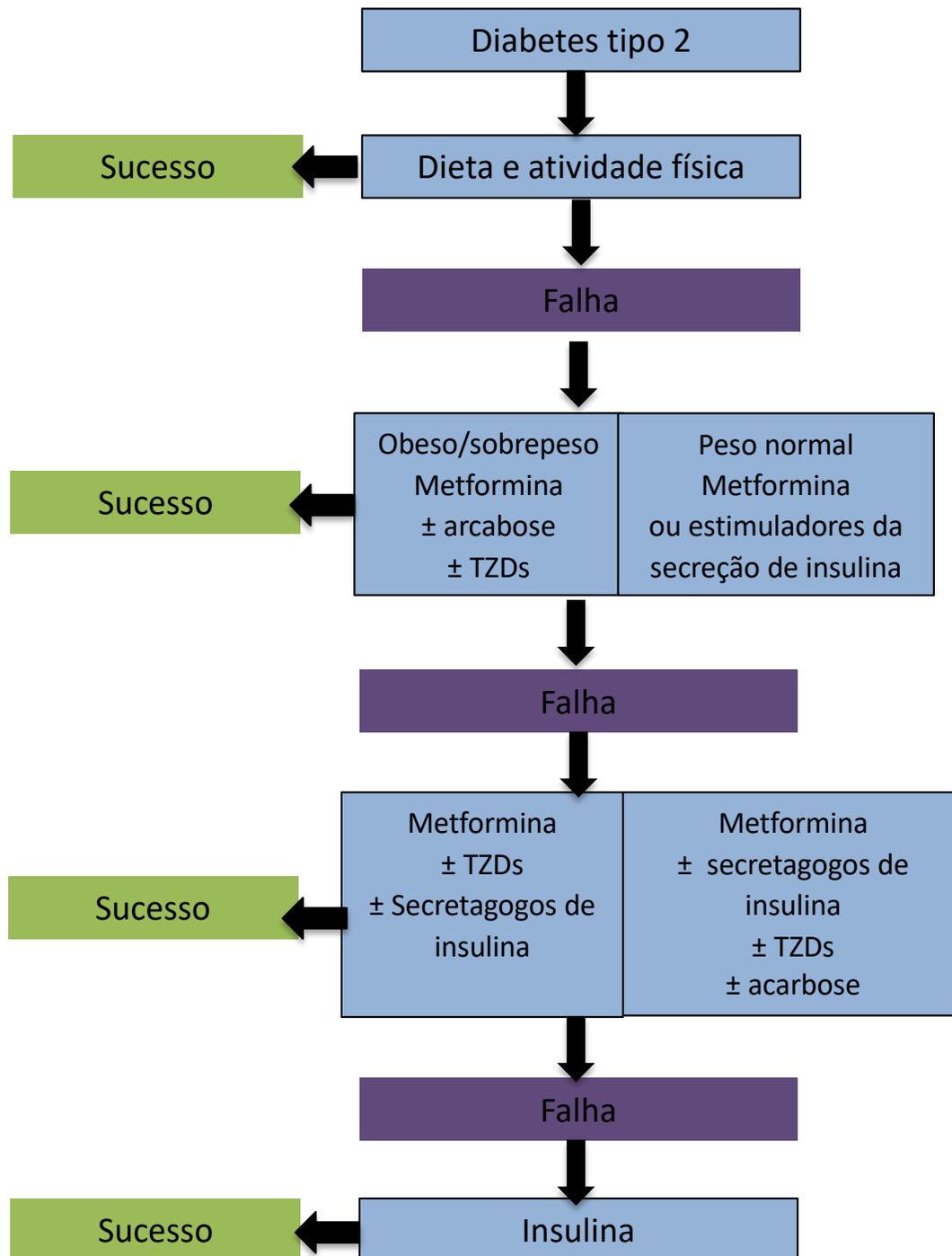
- Exenatida – uma **exendina-4** sintética - mimetiza os efeitos do GLP-1
- Administração subcutânea
- Pode causar hipoglicemia e diversos efeitos gastrintestinais
- Risco de pancreatite



# GLIPTINAS:

- Ex: sitagliptina e vildagliptina
- Inibem competitivamente a enzima dispeptil-peptidase-4 (DPP-4)
- Potencializam os efeitos das incretinas endógenas (GIP e GLP-1)
- Tratamento de diabetes tipo 2
- São bem toleradas e não interferem no peso corporal





# Tratamento do Diabetes Tipo 2

# REFERÊNCIAS

- Bibliografia básica:
  - Rang HP *et al.* Rang & Dale Farmacologia. 7a. Edição. Elsevier, 2012.
  - Brunton LL *et al.* (Ed). As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman. 12a. Edição. AMGH Editora, 2012.
  - Katzung BG *et al.* Farmacologia Básica e Clínica. 11a. edição. McGraw Hill – Artmed, 2013.
  - Minneman KP & Wecker L. Brody – Farmacologia Humana. 4a edição. Elsevier, 2006.