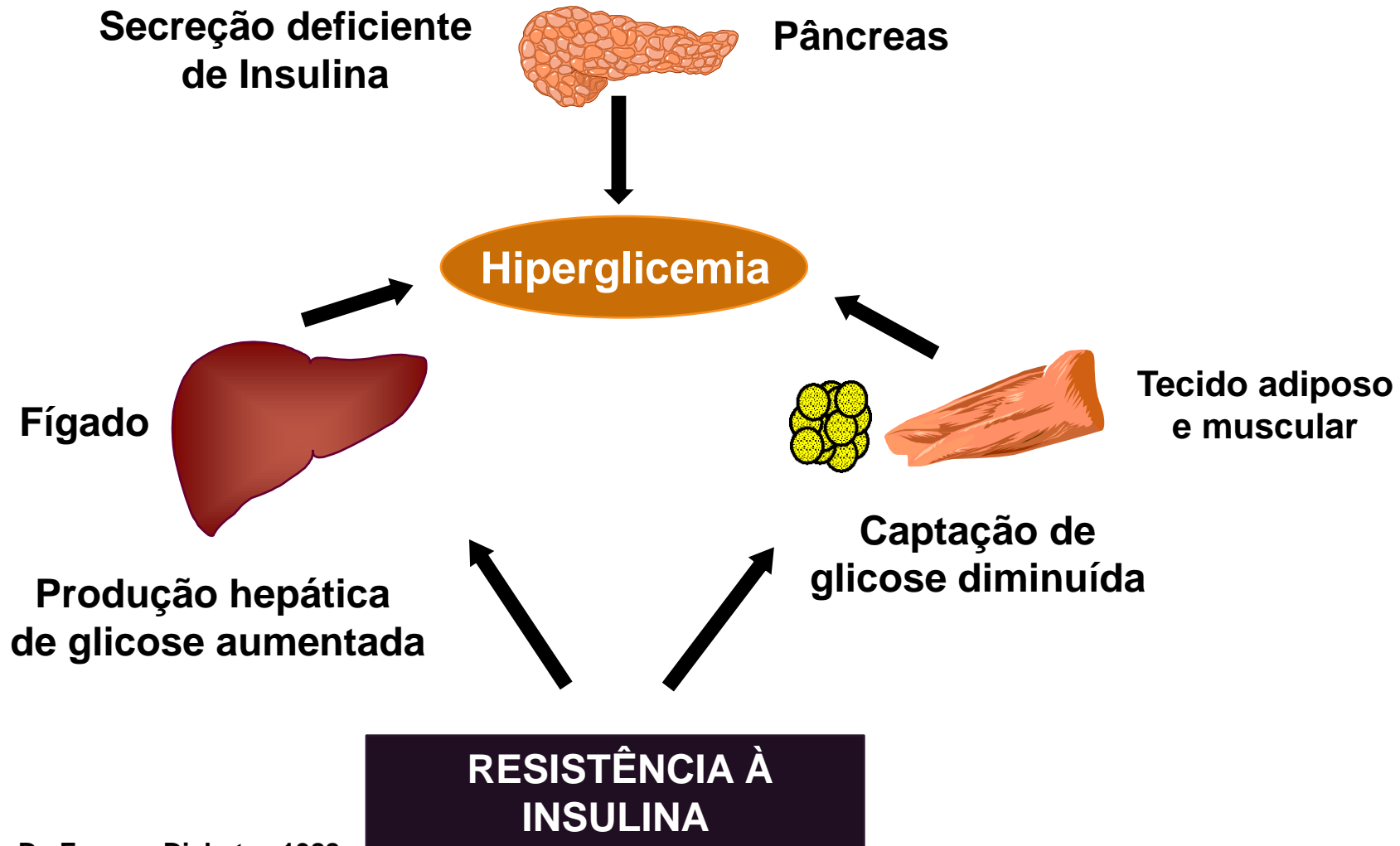




TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS: DROGAS ORAIS

Profa. Dra. Maria Cristina Foss-Freitas

DEFEITOS METABÓLICOS NO DM TIPO 2



Antidiabéticos Orais

- Classes:
 - Secretagogos de insulina
 - Sulfoniluréias
 - Glinidas
 - Terapia baseada em Incretinas*
 - Sensibilizadores de Insulina
 - Metformina
 - Glitazonas
 - Inibidores da α -glicosidase
 - Acarbose

* oral e subcutâneo

Sensibilizadores de Insulina

Biguanidas - Metformina

Metformina

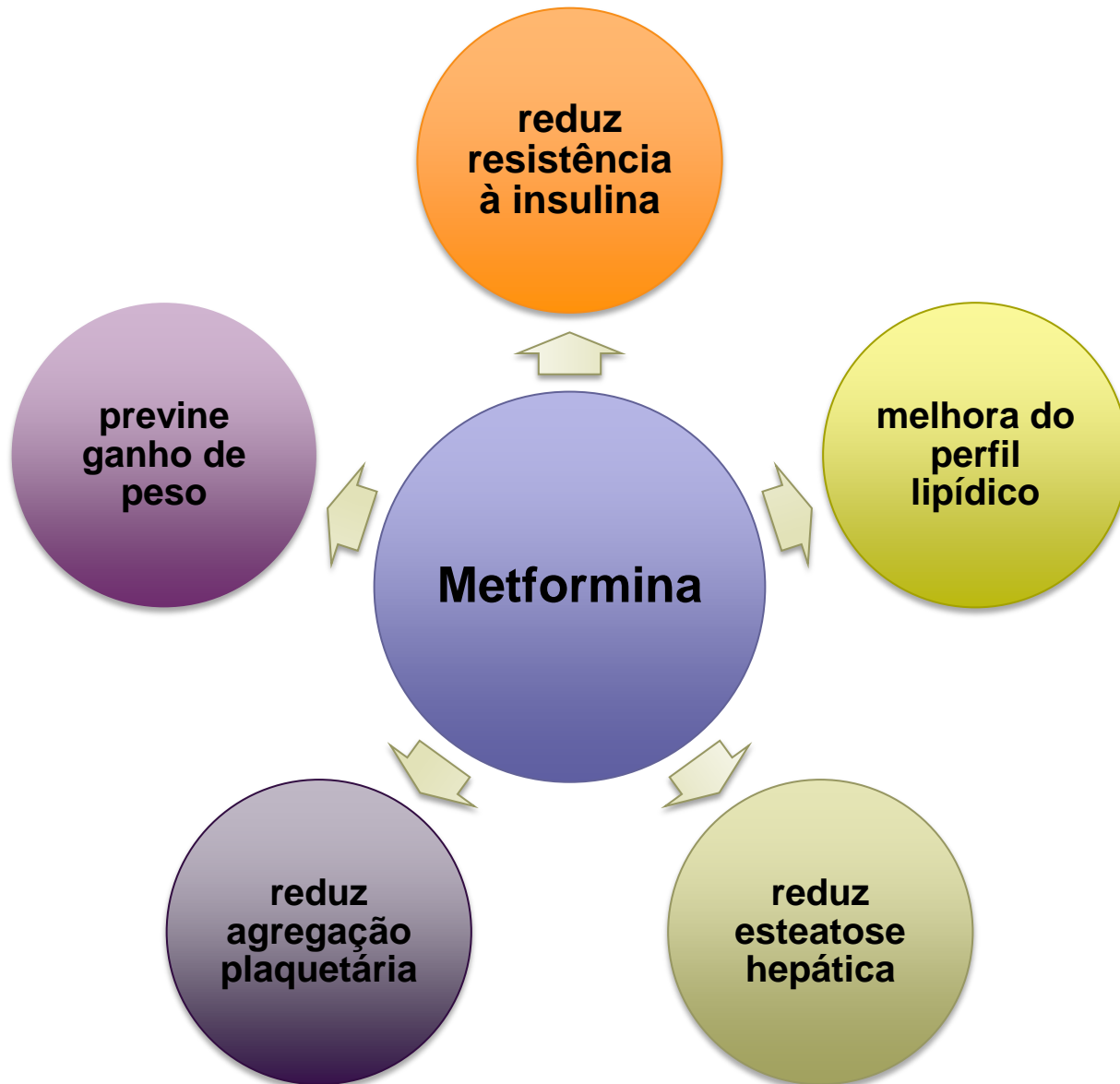
- ❖ Classe das biguanidas, derivadas das guanidinas
- ❖ **Mecanismo de ação**
 - Supressão da produção hepática de glicose e redução da glicogenólise
 - Aumento da captação muscular de glicose dependente de insulina
 - Aumento na utilização intestinal de glicose
 - Ação na oxidação de ácidos graxos e na hipertrigliceridemia

Metformina

❖ Indicações

- Falha com terapia não farmacológica
- Pode ser associada a qualquer outra medicação para tratar o DM2
- Boa escolha para pacientes que precisam perder peso ou vulneráveis à hipoglicemia

Metformina



CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DA METFORMINA

Mecanismo de ação	Diminui produção de glicose hepática
Dependente de	Presença de insulina
Potência	Diminui HbA _{1c} 1% a 2%
Dose	1 a 3x/dia
Efeitos adversos	Náusea, epigastralgia, diarreia
Risco principal	Acidose láctica (rara)
Contra-indicações	Falência renal ou hepática; hipóxia

Comprimidos de 500 e 850mg

Metformina XR: 500/750/1.000mg

Nota: Em monoterapia não produz hipoglicemia

METFORMINA

Melhores candidatos	Todos os pacientes com hiperglicemia leve
Não recomendada em	> 80 anos ClCr < 30ml/min ICC Doença hepática
Dose de início	500 mg/dia
Ajuste de dose	Semanal, se necessário e tolerada

Metformina

❖ Efeitos colaterais

– Acidose láctica

- 0,03 casos/1000 pacientes/ano. Fatal em 50% dos casos

– Gastrointestinais

- geralmente são transitórios
 - remitem com a redução da dose
 - são minimizados pelo aumento gradual da dose e administração junto às refeições
- Redução discreta da absorção de vitamina B12

Sensibilizadores de Insulina

*Tiazolidinedionas /
Glitazonas*

Tiazolinedionas / Glitazonas

■ Pioglitazona

- Agonista dos receptores PPAR- γ
 - Regulação da expressão de genes envolvidos no metabolismo de lipídios e carboidratos
 - O receptor PPAR- γ é expresso principalmente no tecido adiposo
- No tecido adiposo estimula a lipogênese, provocando redução dos ácidos-graxos livres
- A redução dos níveis plasmáticos de ácidos graxos livres melhora a sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos

GLITAZONAS

Benefícios

Tecido Adiposo

↑ diferenciação dos adipócitos
Melhora as adipocinas

Macrófagos

↓ inflamação

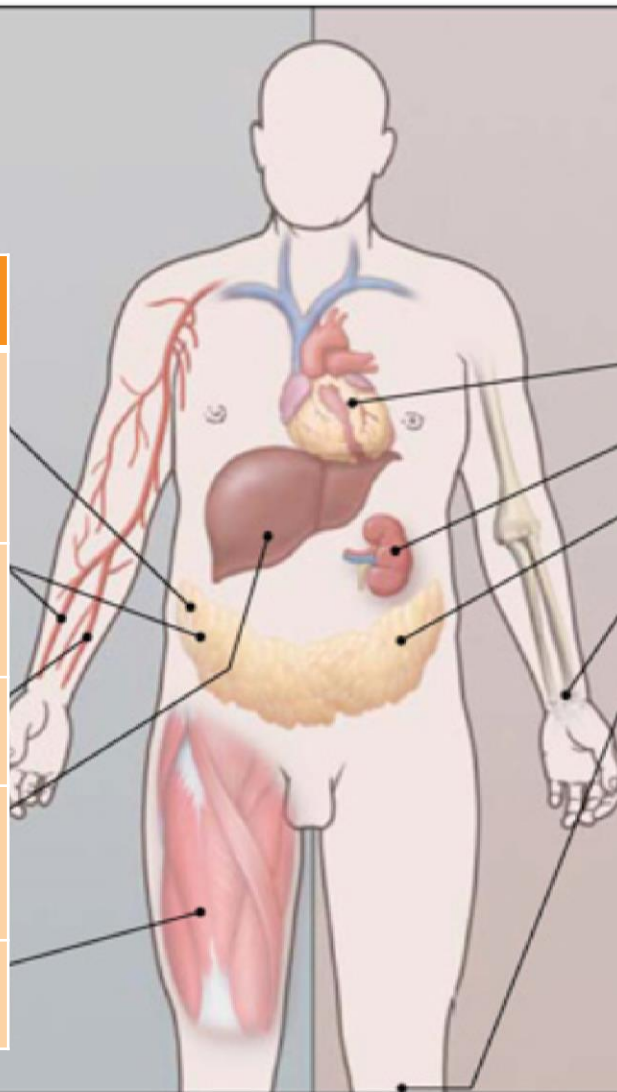
Melhora na função do endotélio

Fígado

↓ produção de glicose
↓ estatose

Músculo

↑ sensibilidade à insulina



GLITAZONAS

Efeitos Adversos

Insuf. Cardíaca Congestiva

Retenção Hídrica

Ganho de peso

Fraturas

Edema

Outros efeitos

Melhora do perfil lipídico

Tiazolinedionas / Glitazonas

❖ Contra-indicações:

- Insuficiência hepática
- Insuficiência cardíaca
- Insuficiência renal terminal
- Gravidez e lactação
- Crianças

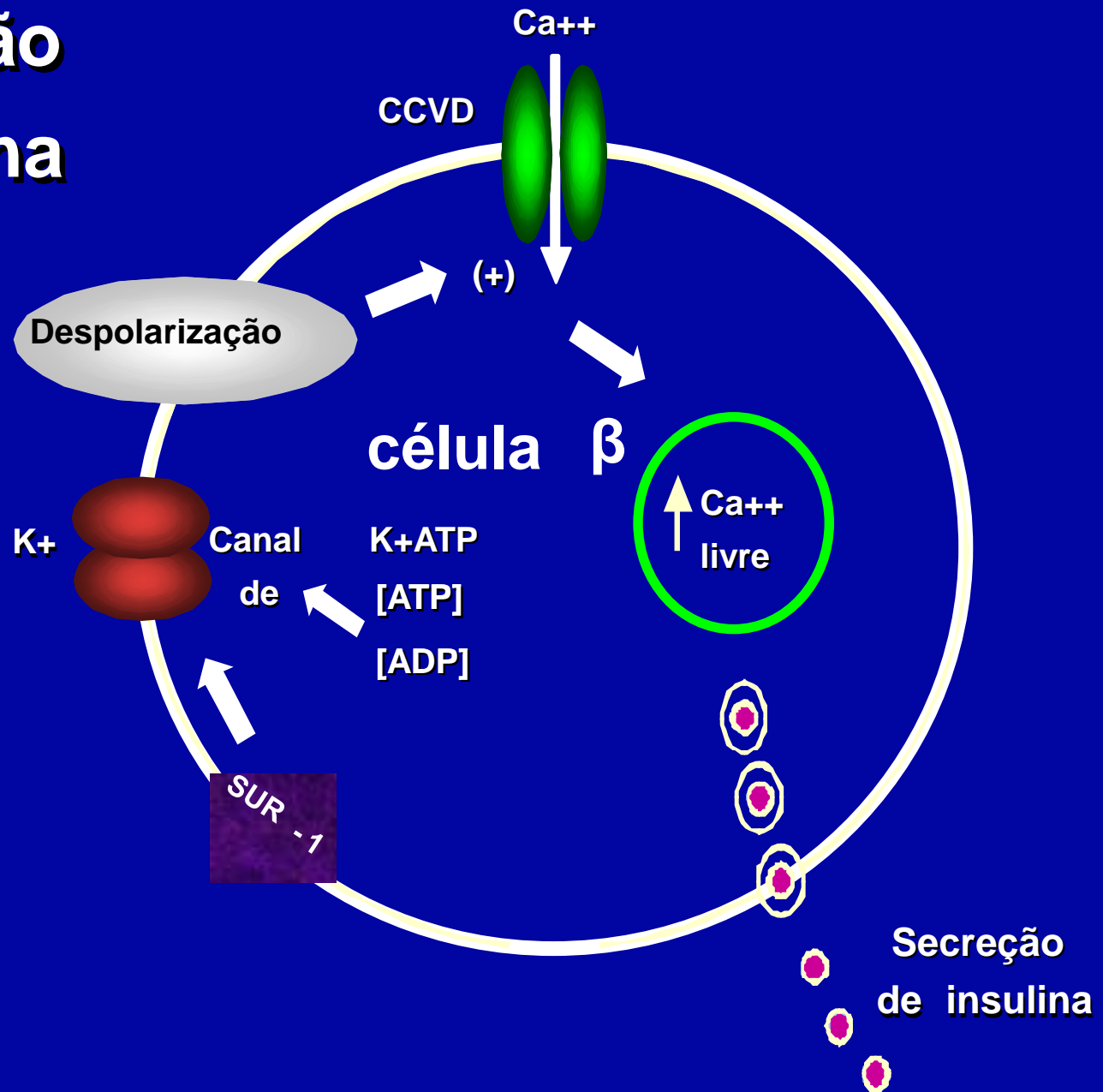
Secretagogos de Insulina

Sulfoniluréias

SULFONILURÉIAS

- usadas no tratamento do DM2 > 50 anos
- ↓ HbA1c – 1,5%
- Podem não ser útil em indivíduos magros e com deficiência na secreção de insulina
- Principais efeitos colaterais
 - Hipoglicemia
 - Ganho de peso

↑↑ Secreção de insulina



SULFONILURÉIAS

GERAÇÃO	PRINCÍPIO ATIVO	DOSE/COMP
PRIMEIRA GERAÇÃO	Clorpropamida	250
SEGUNDA GERAÇÃO	Glibenclamida	5mg
	Glipizida	5mg
	Gliclazida	30/60mg
TERCEIRA GERAÇÃO	Glimepirida	1/2/3/4mg

Secretagogos de Insulina

Glinidas

GLINIDAS

Definição

Secretagogos de Insulina

Drogas

**Repaglinida
Nateglinida**

**Mecanismo de
Ação**

- Similar às SU através dos canais de K^+
- Absorção rápida: 15 min pós-administração
- Pico de ação e duração mais curtos

Secretagogos de Insulina

Incretinomiméticos

Peptídeos Intestinais:



INCRETINAS

GIP

- Peptídeo de 42 aa
- Produzido pelas células K no duodeno

GLP-1

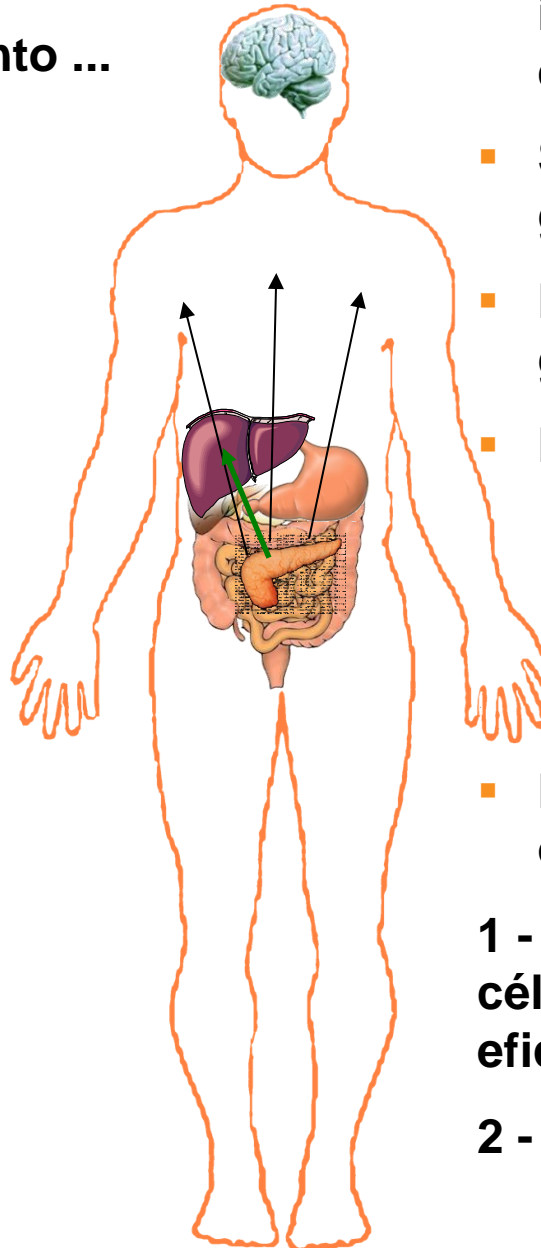
- Peptídeo de 30 aa
- Produzido pelas células L do íleo distal

Ações do GLP-1 em humanos

Após ingestão de alimento ...



GLP1 é secretado pelas células L do intestino...



- Estimula secreção de insulina glicose-dependente
- Suprime a secreção de glucagon
- Retarda o esvaziamento gástrico
- Reduz ingestão alimentar

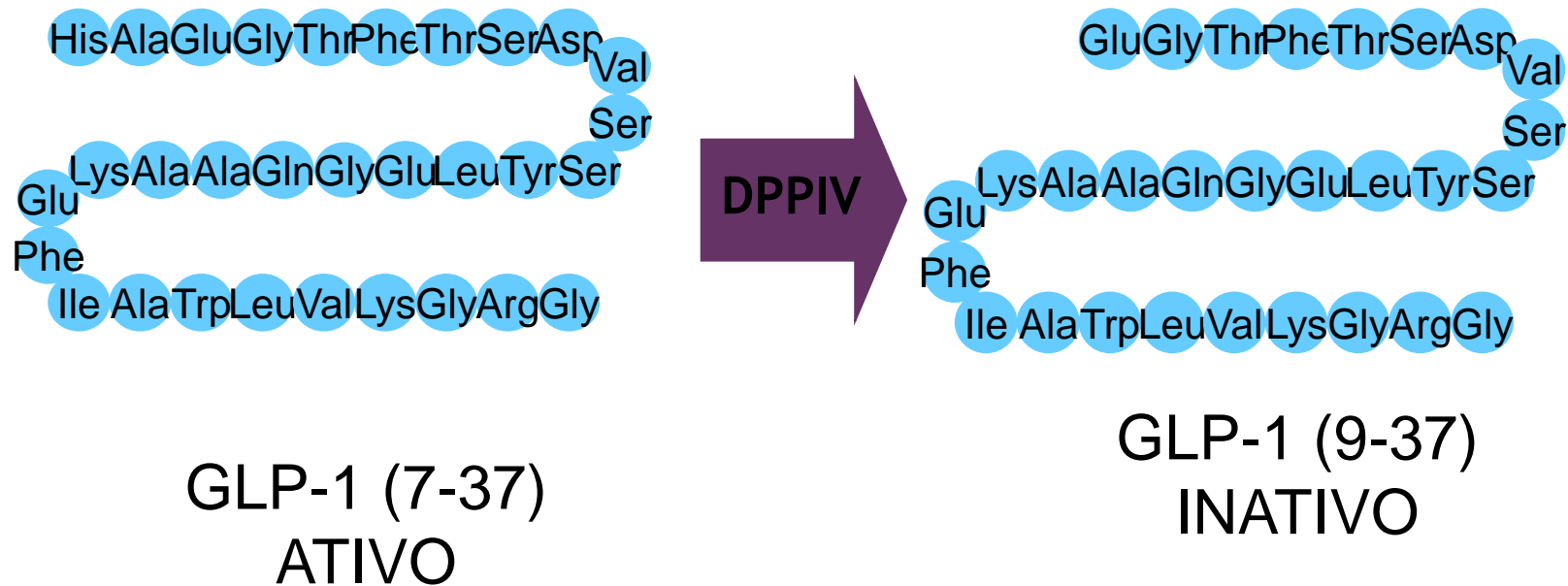
▪ Efeitos de longo prazo observados:

1 - Aumento da massa de células β e manutenção da eficiência das células β

2 - \downarrow Apoptose

Mas há um problema ...

GLP-1 tem meia-vida curta (1,5 min)



Solução

- ✓ Inibição da DPP-IV
- ✓ Homólogos do GLP-1 com meia vida mais longa

Incretinomométicos

Homólogos ao GLP-1

Exenatide

Análogos ao GLP-1

Liraglutide

SUBCUTÂNEO

Inibidores do DPP-IV

Sitagliptina

Vildagliptina

Saxagliptina

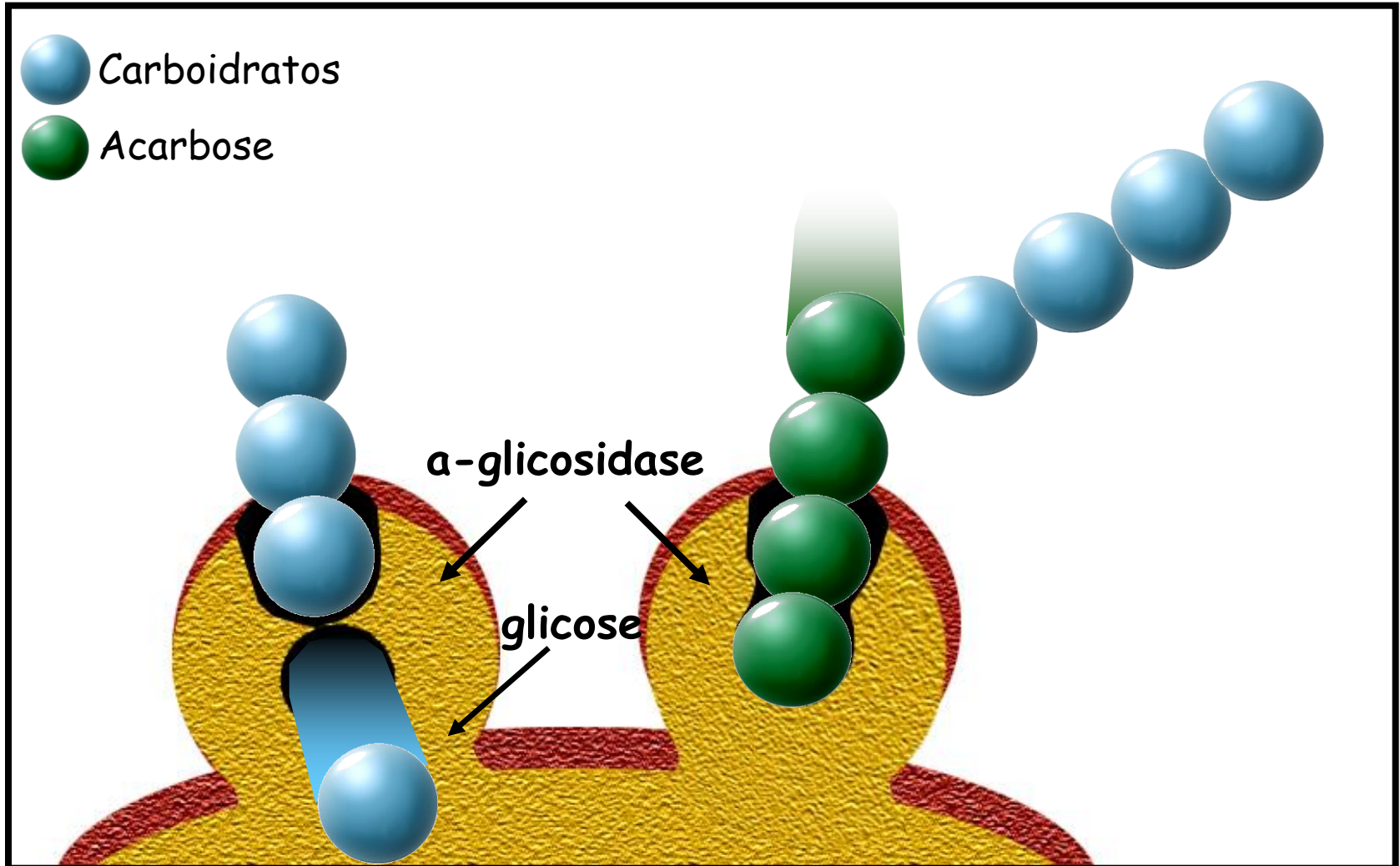
Linagliptina

ORAL

INIBIDORES DAS α GLICOSIDADES

ACARBOSE

MECANISMO DE AÇÃO DA ACARBOSE



Acarbose

❖ Uso clínico

- Deve ser usado nos primeiros minutos de cada uma das três maiores refeições
- Iniciar com doses pequenas

❖ Indicações

- Hiperglicemia pós-prandial
- Contra-indicações a outras drogas

Tabela 6 – EFICÁCIA COMPARATIVA DAS INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS PARA A REDUÇÃO DOS NÍVEIS DE A1C

Estratégia/Fármaco	Redução esperada na A1C (%)
<ul style="list-style-type: none">• Redução do peso e aumento da atividade física• Metformina• Insulina em terapia adicional• Sulfonilureia• Glitazonas• Agonistas do GLP1• Inibidores da DPP-4• Inibidores da alfa-glicosidase• Glinidas	1,0 – 2,0 1,0 – 2,0 1,5 – 3,5 1,0 – 2,0 0,5 – 1,4 0,5 – 1,0 0,5 – 0,8 0,5 – 0,8 0,5 – 1,5

Fonte: Nathan DM et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203.

FIM