

CURSO EM DIABETES *MELLITUS*

UNIDADE 2 - Tratamento do diabetes *mellitus*

Tratamento medicamentoso: antidiabéticos orais

Os antidiabéticos orais são medicamentos que reduzem a glicemia, a fim de mantê-la em níveis normais: em jejum < 100 mg/dL e pós-prandial < 140 mg/dL (LERARIO *et al.*, 2010); GERSTEIN, *et al.*, 2008).

No momento do diagnóstico de diabetes 2 (DM2), além de orientar mudanças no estilo de vida (educação em saúde, alimentação e atividade física), o médico costuma prescrever um agente antidiabético oral (LERARIO *et al.*, 2010).

A escolha do medicamento é feita pelo médico e baseia-se nos seguintes aspectos: mecanismos de resistência à insulina (RI), falência progressiva das células produtoras de insulina (célula β), transtornos metabólicos (disglicemia, dislipidemia e inflamação vascular), complicações micro e macrovasculares. Além disto, considera o estado geral, peso e idade da pessoa com diabetes, presença de outras doenças, eficácia e custo do medicamento, risco de hipoglicemia, possíveis interações com outros medicamentos, reações adversas e contraindicações e a preferência do paciente (SBD, 2017).

Em relação à escolha de um segundo medicamento para pessoas com sintomas secundários à hiperglicemia, o tratamento com insulina já pode ser recomendado. Em caso de gestação, recomenda-se interromper o uso de antidiabéticos orais e substituí-los por insulina antes da gravidez ou imediatamente após o seu diagnóstico (SBD, 2017).

Os antidiabéticos serão classificados em **quatro categorias**:

- Os que aumentam a secreção de insulina (hipoglicemiantes);
- Os que não a aumentam (anti-hiperglicemiantes);
- Os que aumentam a secreção de insulina de maneira dependente da glicose, além de promover a supressão do glucagon;
- Os que promovem glicosúria (perda de glicose pela urina).

A tabela a seguir apresenta apenas uma relação parcial de alguns medicamentos, perfil e mecanismo de ação dos mesmos. Vale destacar que nem todos os medicamentos citados neste texto são fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) através da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME).

FÁRMACO	PERFIL E MECANISMO DE AÇÃO
<ul style="list-style-type: none"> • Biguanidas: - metformina (Glifage®, outros) 	<p>Atua na resistência à insulina pela redução da produção hepática e aumento da captação intestinal de glicose.</p> <p>Vantagens: Não causa hipoglicemia. Pode promover discreta perda de peso. A FDA já aprova a metformina para insuficiência renal crônica moderada. Pode ser benéfico em pessoas com disfunção hepática. Experiência extensa com a droga. Redução relativamente maior da HbA1c. Diminuição de eventos cardiovasculares. Prevenção de DM2. Melhora do perfil lipídico. Diminuição do peso.</p> <p>Desvantagens: Desconforto abdominal, diarreia e náusea. A apresentação de liberação prolongada diminui estes efeitos. Deficiência de vitamina B12. Risco de acidose láctica (raro). Necessita cautela no pré e no pós-operatório e em exames de imagem com contraste.</p> <p>Contraindicação: Gravidez, insuficiência renal, insuficiências hepática, cardíaca ou pulmonar e acidose grave.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Inibidores do SGLT-2: - dapagliflozina (Forxiga®), - empagliflozina (Jardiance®), - canagliflozina (Invokana®) 	<p>Impede a reabsorção de glicose renal por meio da inibição das proteínas SGLT2. Promoção de glicosúria.</p> <p>Vantagens: Podem ser utilizados em qualquer estágio do DM2. Baixo risco de hipoglicemia. Perda de peso (2-3 kg) e redução da pressão arterial sistólica. Redução de eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes com DCV (empagliflozina).</p> <p>Desvantagens: Risco aumentado de hipotensão se associados a diuréticos, infecções genitais e do trato urinário; aumento do LDL-c e da creatinina; cetoacidose diabética.</p> <p>Contraindicação: Disfunção renal moderada a grave.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • pioglitazona (Actos®, Piotaz®, Pioglit®, Stanglit®) 	<p>Combate a resistência à insulina, aumentando a sensibilidade do músculo, tecido gorduroso e fígado à ação da insulina.</p> <p>Vantagens: Prevenção de DM2. Redução do espessamento das artérias carótidas. Melhora perfil lipídico. Redução da gordura hepática. Rara hipoglicemia. Redução maior da HbA1c. Redução dos triglicérides.</p> <p>Desvantagens: Pode promover ganho de peso e retenção hídrica, aumentando o risco de insuficiência cardíaca. Também pode aumentar o risco de fraturas. Retenção de líquido, anemia, ganho ponderal, insuficiência cardíaca e fraturas.</p> <p>Contraindicação: Insuficiência cardíaca (III e IV) e hepática; Gravidez.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • sulfonilureias: - clorpropamida (Diabinese®) - gliclazida (Diamicon MR®, Azukon MR®) - glibenclamida (Daonil®) - glimepirida (Amaryl®) - outros 	<p>Estimulam a produção endógena de insulina pelas células beta do pâncreas, com ação média a prolongada (8-24 horas).</p> <p>Vantagens: Controle da glicemia de jejum e de 24 horas. Experiência extensa com as drogas. Segurança cardiovascular (gliclazida). Redução do risco de complicações microvasculares. Redução relativamente maior da HbA1c.</p> <p>Desvantagens: Hipoglicemia (Clorpropamida e glibenclamida) e ganho de peso (clorpropamida). Clorpropamida não protege contra retinopatia).</p> <p>Contraindicação: Gravidez, insuficiência renal ou hepática.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • glinidas: - repaglinida (Posprand®, Prandin®) - nateglinida (Starlix®) 	<p>Estimulam a produção endógena de insulina pelas células beta do pâncreas, com duração de ação rápida (1-3 horas).</p> <p>Vantagens: controle da hiperglicemia pós-prandial. A repaglinida é mais potente que a nateglinida. Redução do espessamento das carótidas (repaglinida). Flexibilidade de dose.</p> <p>Desvantagens: ganho de peso discreto, hipoglicemia e redução do condicionamento cardíaco pós-isquêmico. Hipoglicemia.</p> <p>Contraindicação: Gravidez</p>

<p>• incretinomiméticos:</p> <p>Mimético e análogo do GLP-1 (agonistas do receptor de GLP-1):</p> <ul style="list-style-type: none"> - exenatida (Byetta®) - - liraglutida (Victoza®) - - lixisenatida (Lyxumia®) - - dulaglutida (Trulicity®) - - exenatida de liberação lenta (Bydureon®) <p>Gliptinas (inibidores da DPP-IV):</p> <ul style="list-style-type: none"> - vildagliptina (Galvus®) - sitagliptina (Januvia®) - saxagliptina (Onglyza®) - linagliptina (Trayenta®) - alogliptina (Nesina®) 	<p>Estímulo das células beta, de forma dependente de glicemia, para aumentar a síntese de insulina e o efeito redutor sobre a ação das células alfa do pâncreas, reduzindo a produção de glucagon; ambas as ações de forma dependente da glicemia. Os inibidores da DPP-IV são para uso oral.</p> <p>Vantagens: Aumento da massa de células β em modelos animais. Redução do peso. Redução da pressão arterial sistólica. Rara hipoglicemia. Redução da variabilidade da glicose pós-prandial. Redução de eventos cardiovasculares e da mortalidade em pacientes com DCV (liraglutida).</p> <p>Desvantagens: Hipoglicemia. Náusea, vômitos e diarreia. Aumento da frequência cardíaca. Risco de pancreatite aguda.</p> <p>Contraindicação: Hipersensibilidade aos componentes do medicamento.</p> <hr/> <p>Estímulo das células beta, de forma dependente de glicemia, para aumentar a síntese de insulina e o efeito redutor sobre a ação das células alfa do pâncreas, reduzindo a produção de glucagon; ambas as ações de forma dependente da glicemia. Os agonistas do receptor de GLP-1 são injetáveis.</p> <p>Vantagens: Aumento da massa de células β em modelos animais. Segurança e tolerabilidade. Efeito neutro no peso corporal. Rara hipoglicemia.</p> <p>Desvantagens: Angioedema e urticária. Risco de pancreatite aguda. Aumento das internações por insuficiência cardíaca (saxagliptina e alogliptina).</p> <p>Contraindicação: Hipersensibilidade aos componentes do medicamento.</p>
--	--

GLP-1: peptídeo semelhante a glucagon 1; SGLT2: inibidor do cotransportador de sódio/glicose

Fonte: adaptado de Diretrizes da SBD e Posicionamento Oficial da SBD nº 2/2018.

De acordo com o quadro clínico que pessoa com diabetes apresentar, segue as seguintes recomendações:

Em caso de DM2 associado à obesidade, hipertrigliceridemia, baixo colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c), hipertensão arterial, entre outros fatores da resistência à insulina: recomenda-se medicamentos anti-hiperglicemiantes, que melhoram a sensibilidade da insulina e melhor controle metabólico, evitando ganho de peso excessivo.

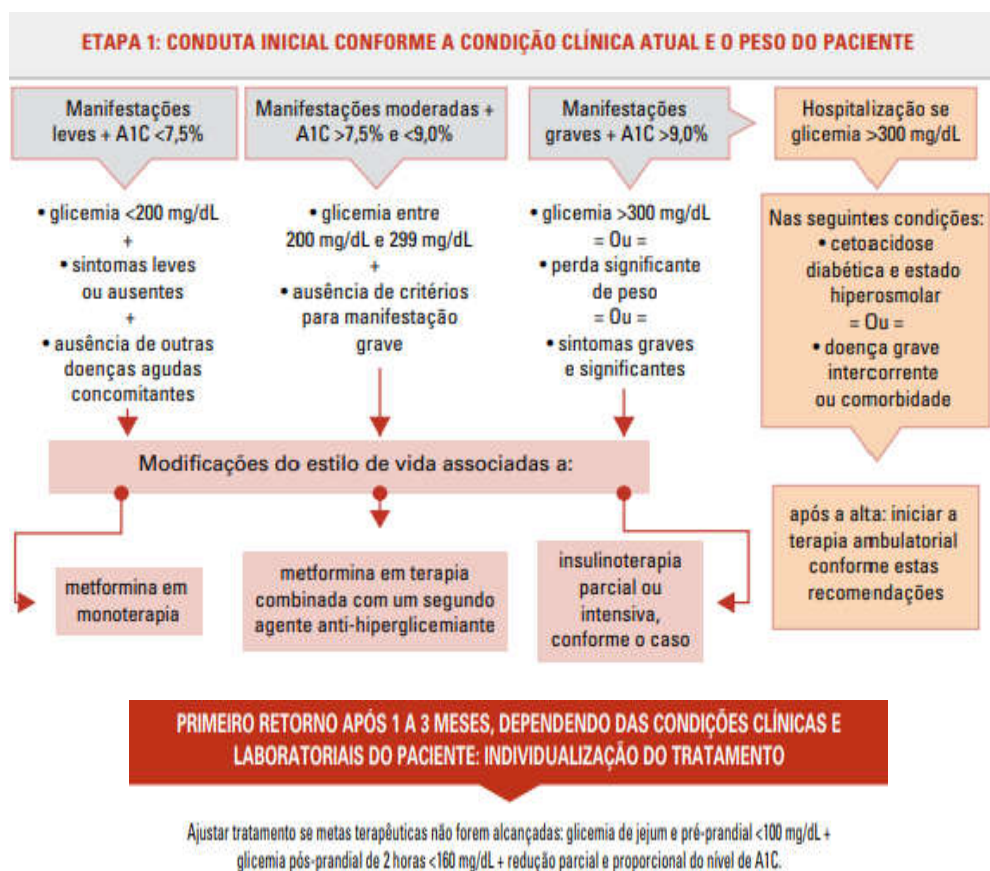
Se obeso com controle inadequado em uso de apenas um medicamento ou combinação oral, a associação de injetáveis exenatida, liraglutida, lixisenatida ou dulaglutida pode ajudar na melhora do controle e na perda de peso.

Se sinais de insulinopenia, tais como hiperglicemia e perda de peso, significa um quadro mais descompensado da doença. Os medicamentos que promovem o aumento da secreção de insulina (secretagogos: sulfonilureias ou glinidas) são mais indicados, em monoterapia (uso de apenas um medicamento) ou em terapia combinada.

Se glicemia de jejum normal ou próxima do normal, mas com HbA1c acima do normal, está indicado o uso de anti-hiperglicemiantes (metformina ou glitazona), gliptinas, aqueles que atuem mais na glicemia pós-prandial (acarbose ou glinidas) ou aqueles que promovam glicosúria (inibidores de SGLT2: dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina), pois favorecem a perda de peso.

Quanto mais tempo de diabetes, maior a diminuição progressiva das células β pancreáticas secretoras de insulina, podendo a monoterapia falhar. Recomenda-se a associação de dois ou mais medicamentos, ou mesmo acrescentar um terceiro medicamento oral (SBD, 2017).

A SBD, em seu Posicionamento Oficial nº 2/2018, lista as 3 etapas para o tratamento do diabetes tipo 2, baseado no controle da glicemia.



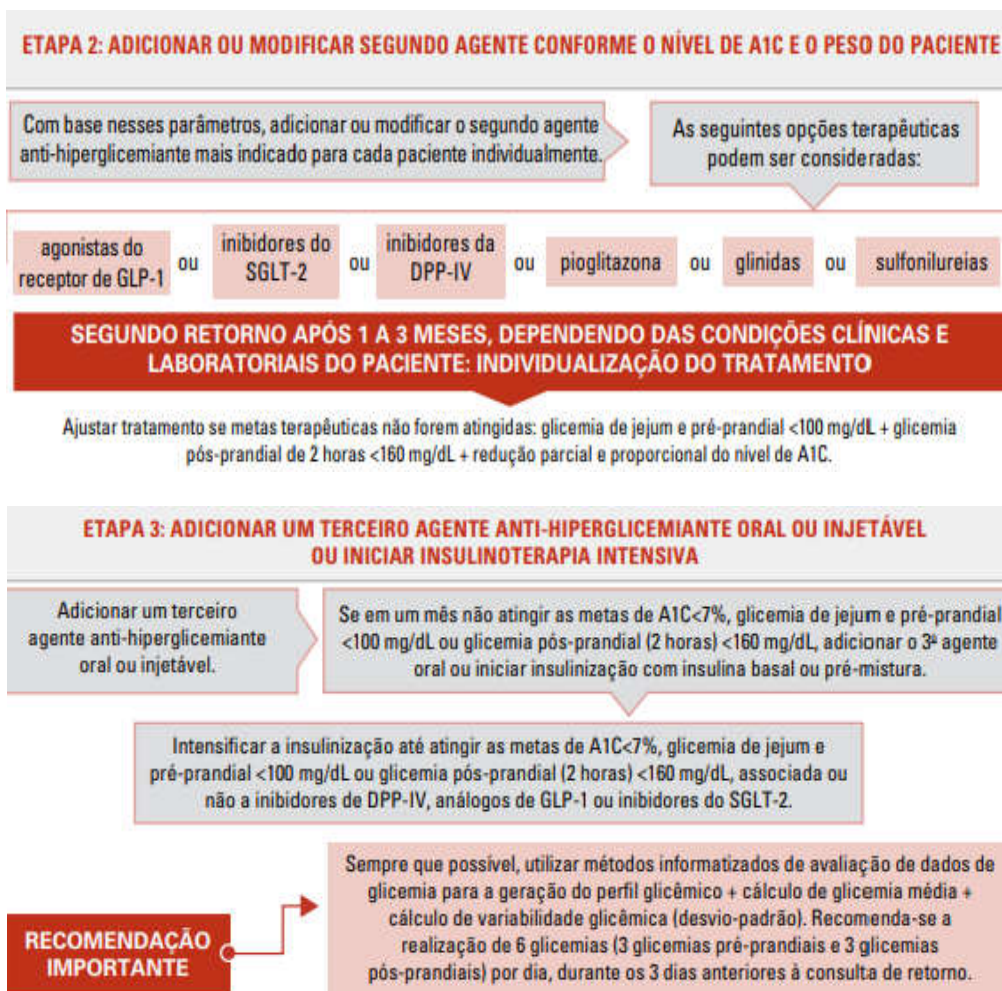
Resumindo a etapa 1, se a pessoa com diabetes apresentar:

Manifestações leves: quando a glicemia for inferior a 200 mg/dL, com sintomas leves ou ausentes estão indicados a modificação no estilo de vida e o medicamentos que não promovam aumento da secreção de insulina, principalmente se obesidade. Para pacientes com diagnóstico recente, as diretrizes das sociedades americana, europeia e brasileira de diabetes (ADA, EASD e SBD) são coincidentes nas recomendações iniciais de modificações do estilo

de vida associadas ao uso de metformina. No caso de intolerância à metformina, outros de ação prolongada podem ser úteis.

Manifestações moderadas: quando a glicemia de jejum for entre 200 mg/dL a 299 mg/dL na ausência de critérios para manifestações graves, iniciar modificações de estilo de vida e uso de metformina associada a outro agente hipoglicemiante. A indicação do segundo antidiabético dependerá do predomínio de resistência à insulina (RI) ou de deficiência de insulina/falência da célula β . O inibidor da DPP-4, a acarbose, os análogos do GLP-1, a glitazona e os inibidores de SGLT2 poderiam constituir a segunda ou a terceira medicação. Em paciente com perda de peso, poderiam ser combinadas uma sulfonilureia ou glinidas.

Manifestações graves: valores glicêmicos superiores a 300 mg/dL e manifestações graves (perda significativa de peso, sintomas graves e/ou cetonúria), deve-se iniciar uso de insulina imediatamente (LERARIO *et al.*, 2010; CHAMBERLAIN *et al.*, 2017; GARBER *et al.*, 2013).



Há necessidade de realização de testes de glicemia em situações de jejum, pré-prandial e pós-prandial. No entanto, a maioria dos pacientes que praticam automonitorização da glicemia realiza apenas os testes de glicemia de jejum ou pré-prandial. A Federação Internacional de Diabetes alerta que a hiperglicemia pós-prandial é um fator independente de risco para a doença macrovascular, além de risco das complicações como retinopatia, aumento da espessura da camada íntima média da carótida, estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial, redução do fluxo sanguíneo do coração, aumento do risco de câncer, além do comprometimento da função cognitiva em idosos com DM2 (SBD, 2018).

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) recomenda que a meta para a hemoglobina glicada (HbA1c) seja inferior a 7% (SBD, 2017). A tabela abaixo lista a potencial de redução da HbA1c em pessoas com diabetes tipo 2. Por exemplo, a metformina é capaz de reduzir a HbA1c em 1,21 %.

Tabela 1: Medicamentos e potencial de redução da hemoglobina glicada em pacientes com DM2

Fármaco utilizado	Redução média de A1C (%)
• Agonistas do receptor de GLP-1	-1,12
• Inibidores da DPP-IV	-0,74
• Inibidores da alfa-glicosidase	-0,72
• Glitazonas	-0,96
• Sulfonilureias	-0,77
• Glinidas	-0,64
• Metformina	-1,21
• Insulina	
- basal	-1,28
- bifásica	-1,91
- prandial	-1,08
- basal bolus	-1,22

Fonte: adaptado de SBD, 2018.

A Sociedade Brasileira de Diabetes afirma que, para ter sucesso no tratamento do diabetes, é necessário a implementação em conjunto de estratégias educacionais, de automonitorização e estratégias farmacológicas. Quando possível, o atendimento à pessoa com diabetes deve ser realizado por uma equipe interdisciplinar qualificada e com experiência prática em atividades de educação em saúde (SBD, 2018).

Referências: