

Disciplina: FARMACOLOGIA

Professor: Edilberto Antonio Souza de Oliveira (www.easo.com.br)

Ano: 2008

APOSTILA Nº 06

INSULINA E FÁRMACOS HIPOGLICEMIANTES ORAIS

Introdução

A doença Diabetes mellitus (ou melito) tem grande importância mundial. Sua evolução cursa com variedades, e, heterogêneas manifestações clínicas, sendo caracterizado por alterações no metabolismo glicídico, lipídico e protéico.

A equipe multidisciplinar que atende o paciente diabético, composta por diferentes profissionais de saúde, como Enfermeiros, Biomédicos, e, Fisioterapeutas, tem papel fundamental no controle da doença, proporcionando importantes orientações ou procedimentos quanto à prevenção das complicações cardiovasculares, visando a promoção da saúde, e, da qualidade de vida, além de acompanhar a adesão ao esquema terapêutico proposto farmacológico, e, não farmacológico.

A Organização Mundial de Saúde estabeleceu o dia 14 de novembro como o “Dia Mundial do Diabetes” devido à incidência mundial da doença que afeta cerca de 5 a 8% da população constituindo um sério problema de Saúde Pública.

A doença Diabetes mellitus também denominada Diabete melito (DM) é conceituada como **doença crônica degenerativa caracterizada por anormalidades no metabolismo dos hidratos de carbono, proteínas e gorduras devido à absoluta deficiência na secreção de insulina e/ou redução do seu efeito biológico.**

Assim, pode resultar da incapacidade (absoluta ou relativa) do pâncreas em secretar insulina, assim como da diminuição da ação insulina (em transportar glicose para o interior da célula) ou resistência à insulina, tendo em vista que a insulina estimula a utilização da glicose periférica, levando a hiperglicemia. Considerada a mais comum das doenças endócrinas caracteriza-se por anormalidades metabólicas e por complicações em longo prazo que afetam os olhos, os rins, os nervos e os vasos sanguíneos. Dados estatísticos têm revelado que possivelmente 80% das pessoas com a patologia poderão ter óbito devido a uma doença cardiovascular.

No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, a Hipertensão Arterial, e, o Diabetes Mellitus constituem os principais fatores de risco para as doenças do aparelho circulatório. Entre suas complicações mais frequentes encontram-se o infarto agudo do miocárdio, o acidente vascular cerebral, a insuficiência renal crônica, a insuficiência cardíaca, as amputações de pés e pernas, a cegueira definitiva, os abortos, e, as mortes perinatais.

No organismo humano, o nível de glicemia é controlado por um sistema de retroalimentação entre o fígado, o músculo, o tecido adiposo, e, as ilhotas pancreáticas tendo a **insulina** como principal hormônio regulador.

A palavra insulina tem origem do latim *insula* significando "ilha", e, associada ao sufixo *ina* que corresponde à "natureza de", sendo produzido pelas células beta das ilhotas de Langerhans, no pâncreas, e, consistindo em uma pequena proteína de duas cadeias polipeptídicas (A e B) ligadas por duas pontes de sulfeto intermoleculares.

A cadeia A da insulina possui 21 aminoácidos, e, a cadeia B com 30 aminoácidos totalizando a insulina com 51 aminoácidos (inicialmente a insulina é produzida sob a forma de pré-pró-insulina com 109 aminoácidos, sendo rapidamente convertida, ainda nas ilhotas do pâncreas, em pró-insulina com 86 aminoácidos, sofrendo transformações até alcançar a forma da insulina que é liberada para a corrente sanguínea).

Cerca de um quinto da insulina armazenada no pâncreas de um adulto que corresponde a cerca de 5 mg é secretado diariamente. A insulina é o principal hormônio regulador do nível

da glicemia através de um sistema de retroalimentação entre o fígado, o tecido muscular e o tecido adiposo, e, as ilhotas pancreáticas.

O receptor da insulina consiste em uma glicoproteína transmembrana (um grande complexo glicoproteico), e, enquanto em cada hemácia existe cerca de 40 receptores de insulina, em cada célula do hepatócito e do adipócito pode conter cerca de 300.000 receptores.

A insulina aumenta a captação de glicose (nas células musculares e adiposas) e a síntese de glicogênio (no fígado). Diminui a glicogenólise, e, a gliconeogênese (diminui a formação de glicose a partir do glicogênio, das gorduras e das proteínas), e, a degradação das proteínas no fígado. No músculo, a insulina também estimula a captação de aminoácidos, e, aumenta a síntese de proteínas.

Nas células adiposas diminui (ou inibe) a lipólise, aumenta a síntese de glicerol, e, conseqüentemente aumenta a síntese de triglicérides e de ácidos graxos. Nas células musculares aumenta a captação de aminoácidos e a síntese de proteínas. Foi identificado um transportador denominado Glut-4 nas células musculares e adiposas estimulado pela insulina que aumenta a captação e metabolismo da glicose.

Existe a tendência para o aumento do quantitativo de pacientes devido ao alargamento da longevidade, e, às mudanças de hábitos atribuídas à crescente urbanização. Estima-se a existência de oito milhões de brasileiros que necessitam de orientações específicas para o planejamento e mudanças de hábitos alimentares, e, no estilo de vida, pois, a ocorrência de Diabetes mellitus em um grupo populacional está ligada, principalmente, a fatores socioeconômicos e culturais, tais como: urbanização, hábitos alimentares, estilo de vida sedentário, stress e, também, à conhecida predisposição familiar.

Classificação da doença Diabetes mellitus.

Segundo a International Diabetes Center, atualmente, a doença Diabetes mellitus ou Diabete melito é classificada como **Tipo 1**, e, **Tipo 2**, (embora alguns autores classifiquem também como Diabete melito insulino-dependente ou DMID, e, Diabete melito não insulino-dependente ou DMNID), **Diabetes secundário**, **Diabetes gestacional**, **Diabetes desnutricional**.

A doença **Diabetes mellitus Tipo 1** (DM Tipo 1) possui características peculiares, sendo mais freqüente em jovens (com idade de início inferior a 30 anos, iniciando freqüentemente entre a idade de 10 a 15 anos), sendo a origem relacionada em noventa por cento dos casos a doença auto-imune, ou seja, possui anticorpos circulantes contra as células Beta do pâncreas, sendo atribuída, segundo alguns autores aos vírus que provoca a doença Caxumba (parotidite infecciosa), a rubéola, e, ao vírus Coxsackie, desde que tenha fatores genéticos predisponentes.

A definição de Diabetes tipo 1 deve ser reservada (segundo alguns autores) aos indivíduos que apresentam falência na secreção de insulina por destruição autoimune das células beta, e, apresentam positividade para os antígenos de histocompatibilidade DR3 e ou DR4, e, sendo encontrados anticorpos anti-ilhotas, anti-insulina, anti-proteínas, e, outros anticorpos.

Nesse tipo a sintomatologia é aguda causando polidipsia (sede excessiva), polúria (urinar muito), e, polifagia (apetite exagerado).

A causa da morte mais freqüente em pacientes do tipo1 é insuficiência renal.

A doença **Diabetes mellitus Tipo 2** (DM Tipo 2) constitui a forma mais comum da doença, e, ocorre com maior freqüência após os 40 anos de idade (em obeso, e, não obeso) relacionando-se também a fatores genéticos, entretanto, a maioria dos casos está ligada à resistência a insulina, e, a obesidade, sendo freqüente a associação com a obesidade abdominal.

A principal etiologia para a mortalidade, e, grande morbidade dos diabéticos do tipo 2 é a aterosclerose, e, que freqüentemente acomete também pacientes diabéticos do tipo 1.

A causa da morte mais freqüente em pacientes do tipo2 é o Infarto agudo do miocárdio.

PREPARAÇÕES DE INSULINA

Para o tratamento de pacientes com Diabete melito (Tipo 1) insulina é isolada do pâncreas bovino e suíno, mas, a insulina humana está substituindo no tratamento. Esta insulina humana vem sendo produzida através da alteração genética de uma cepa especial de *Escherichia coli* com o gene da insulina humana. Assim, a insulina humana sintetizada com recursos da tecnologia do DNA recombinante, vem substituindo a insulina bovina e suína. Também já tem sido obtida a insulina através da técnica de DNA recombinante utilizando *Saccharomyces cerevisiae*.

Em relação a estrutura química, a insulina suína é a mais próxima da humana, com diferença de apenas um aminoácido.

No uso da insulina, um dos principais problemas é evitar as amplas variações observadas nas concentrações plasmáticas, e, conseqüentemente, na glicemia, por exemplo, a hipoglicemia também é um efeito indesejável porque pode causar lesão cerebral. Com o objetivo de evitar este problema, foram pesquisadas e surgiram várias formulações de insulina que variam no seu efeito máximo e na duração da ação.

A insulina U100 contendo 100 unidades/ml é a concentração mais utilizada, embora existam outras concentrações disponíveis.

Atualmente, temos três tipos de preparações de insulina:

- 1 – Preparações de insulina de ação curta ou rápida;
- 2 - Preparações de insulina de ação intermediária;
- 3 - Preparações de insulina de ação prolongada.

Como a insulina é um hormônio polipeptídico, não pode ser administrado por via oral porque no trato gastrointestinal é digerida por proteases e outras enzimas digestivas.

Preparações de ação curta ou rápida

Também chamada de **insulina-regular** ou **insulina insulina-zinco cristalina solúvel** ou **insulina cristalina**. Tem sido a insulina preferida no diabetes descompensado em que esteja associado a situações como infecções, choque e trauma cirúrgico.

A insulina, em qualquer forma de apresentação, não deve ser administrada por via oral devido tratar-se de uma proteína, e, conseqüentemente, degradada pelas enzimas digestivas.

A via de administração de todas as preparações de insulina deve ser sempre a via subcutânea, com exceção apenas em caso de emergência hiperglicêmica, em que pode ser usada a via venosa, neste caso, utilizando a insulina tipo regular. Portanto, em caso de cirurgia e/ou cetoacidose, somente a preparação de ação curta pode ser administrada por via intravenosa ou intramuscular. Por via subcutânea, deve ser administrada 30 (trinta) minutos antes da refeição, pois, seu início de ação se faz em 30 minutos, e, atinge o pico máximo em duas a quatro horas, e, termina seu efeito em seis a oito horas. A dosagem é individualizada e ajustada de acordo com a glicemia e/ou a glicosúria.

Preparações de ação intermediária

Existem três tipos de insulina de ação intermediária, que são:

Insulina semilenta – NPH, também chamada de insulina isófana ou isófane – insulina lenta.

A insulina semilenta que consiste na associação da insulina com íons zinco em tampão acetato, com início de ação rápido, assim como do pico do efeito, porém, superiores à insulina regular.

NPH ou isófana ou isófane – consiste na associação da insulina com a protamina zinco. A protamina é uma proteína extraída do esperma do salmão, que tem a capacidade de retardar a absorção da insulina pelo tecido subcutâneo.

A palavra isófana ou isófane tem origem no grego *iso* que significa “igual”, e, *phane* significando “aparência” referindo-se a semelhança da aparência com a forma cristalina

(límpida). A abreviatura NPH corresponde às palavras N = pH neutro, P = protamina, e, H = Hagedorn, nome do laboratório onde foi preparada esta formulação.

A insulina NPH ou outra preparação de ação intermediária pode ser misturada com a insulina solúvel, **entretanto, nunca deve ser administrada por via venosa**. A insulina NPH é muito utilizada para todas as formas de diabetes, com exceção do tratamento inicial da cetoacidose diabética e outras emergências, sendo que o seu efeito hipoglicemiante inicia uma a duas horas após a injeção, atinge o máximo em oito a doze horas, e, esgota-se após 22 a 28 horas.

Insulina lenta – consiste em uma mistura da insulina semilenta (30%), com 70% da insulina de ação prolongada, entretanto, na prática, com a cinética semelhante à da insulina NPH. Não tanto utilizada como a NPH, pode-se encontrar preparações semelhantes da insulina de ação intermediária, variando o percentual da regular e da isófane.

Preparações de insulina de ação prolongada ou insulina ultralenta

Esta preparação consiste na suspensão de cristais de insulina-zinco (suína ou humana) com mais protamina e zinco do que a isófane, portanto, com partículas grandes, destinadas a lenta dissolução, o que retarda o seu início de ação, porém, com efeito, hipoglicêmico de longa duração.

Esta preparação não deve ser administrada com na mesma seringa com a insulina de ação rápida, tem uso limitado, inclusive o início de ação retardado pode predispor à hiperglicemia pela manhã.

Insulina glargina (*Lantus*)

Recentemente foi comercializada a insulina glargina que consiste em uma insulina humana análoga produzida por tecnologia de DNA recombinante utilizando a *Escherichia coli* (cepa K12) com duração de ação prolongada que pode permitir a administração única diária, entretanto, como ocorre com as demais insulinas, o tempo de ação da insulina glargina pode variar consideravelmente em diferentes indivíduos ou no mesmo indivíduo segundo informações técnicas do próprio fabricante.

DOSAGEM DA INSULINA

De acordo com a glicemia e/ou a glicosúria, geralmente, a insulina NPH é administrada, inicialmente 10 a 20 U (unidades), trinta a sessenta minutos antes do café da manhã, e, à noite, antes do jantar ou ao deitar, pois, a injeção única diária, muitas vezes, não controla satisfatoriamente a glicemia por um período de 24 horas, assim, no esquema de duas doses diárias, administra-se dois terços da dose diária no desjejum, e, um terço no jantar.

Entretanto, nos pacientes com idade superior a 65 anos, tem se utilizado o esquema com dose única diária, devido às dificuldades econômicas para adquirir seringas e material para anti-sepsia, além da dificuldade do entendimento da terapêutica com a insulina.

Os pacientes devem ser alertados sobre a velocidade de absorção da insulina e do risco da hipoglicemia quando praticam exercícios ou não se alimentam.

As insulinas sofrem alterações físicas antes e depois de sua injeção, podendo aumentar o potencial de desencadear uma resposta imune com formação de anticorpos antiinsulina, o que ocorre mais freqüentemente com a insulina bovina do que com a suína.

Antes de administrar uma injeção de insulina, deve-se agitar o frasco entre as palmas das mãos em movimentos rotativos alternados, pois, uma agitação vigorosa produz bolhas que podem interferir na dose a ser administrada. A seringa a ser utilizada pode ser uma seringa de insulina calibrada ou uma seringa de tuberculina. Os locais da aplicação da injeção devem ser alternados.

A hipoglicemia é o principal efeito adverso da insulina, relativamente comum, e, pode causar lesão cerebral. Se o paciente estiver consciente, em caso de hipoglicemia, deve ser oferecida alguma bebida que contenha glicose, mas, se estiver inconsciente, deve ser administrada a

glicose intravenosa ou glucagon (por via parenteral, pois, o glucagon pode ser administrado por via subcutânea, intramuscular ou intravenosa).

Bomba de insulina

A Bomba de insulina também conhecida como Bomba de Infusão em Insulina ou Sistema de Infusão Contínua de Insulina consiste em uma pequena bomba implantada no corpo para liberar insulina de maneira contínua ao longo do dia. A liberação de insulina é comandada pelo usuário da bomba através de um controle remoto. Podem ser liberados bolus de insulina (várias unidades ao mesmo tempo) nas refeições ou quando os níveis de glicose estão altos, baseados na programação feita pelo usuário.

O equipamento não pesa mais do que 100 gramas, e, está ligado ao corpo por um cateter que, em sua extremidade, tem uma agulha flexível. A bomba de insulina pode ter controle remoto ou não, ser colorida ou preta.

O principal objetivo da bomba de insulina é assegurar um controle eficiente da glicemia, e, evitar as aplicações repetidas com agulhas. É importante lembrar que o aparelho requer uma série de cuidados, e, acompanhamento de uma equipe multidisciplinar. O custo do equipamento, e, da manutenção impedem o uso por pacientes com baixo poder aquisitivo.

Esse método também tem contra-indicações, como em caso de pessoas que têm aversão às agulhas; que não desejem fazer exames de pontas de dedo várias vezes ao dia; que não tenham interesse em inserir a contagem de carboidratos em seu planejamento alimentar ou que não têm a menor habilidade em manusear botões devem ser analisados, e, verificar outra alternativa.

Um caso distinto, em que não ocorre a doença diabetes mellitus, porém, trata-se de uma emergência quando a insulina pode ser administrada com glicose, é a **hipercalcemia** (excessivo nível de potássio na corrente sanguínea) com o objetivo de reduzir o potássio extracelular, redistribuindo para o interior das células.

AGENTES HIPOGLICEMIANTES ORAIS

Para o DMNID ou Tipo 2, além de dieta e exercícios, podem ser usados os antidiabéticos orais, principalmente, em pacientes que apresenta a doença após os 40 anos, e, com historia de diabetes inferior a cinco anos. Podem ser necessárias as associações de agente hipoglicemiante oral com a insulina para os pacientes com a patologia por longo período de tempo.

O objetivo do tratamento também é manter níveis de hemoglobina glicosilada até o limite superior do método, mas aceita-se níveis de hemoglobina glicosilada até um percentual acima do limite superior do método utilizado.

Os principais grupos de agentes hipoglicemiantes orais, são:

Sulfoniluréias – Meglitinidas – Biguanidas - Inibidores da alfa-glicosidase – Tiazolidinodionas – Estimulantes da secreção de insulina não-sulfoniluréia ou análogos da meglitinida – Derivados da D-fenilalanina - Inibidores da enzima DPP-4 (dipeptidil peptidase).

Os agentes hipoglicemiantes ou antihiperglicemiantes orais atuam por diferentes mecanismos de ação: (1) aumento do suprimento insulínico, os chamados secretagogos de insulina (sulfoniluréias, análogos da meglitinida, e, derivados da D-fenilalanina); (2) aumento da ação insulínica, também conhecidos como sensibilizadores da insulina (biguanidas, tiazolidinedionas) e (3) inibidores da absorção rápida de carboidratos, pois atuam retardando a sua absorção (inibidores da α -glicosidase).

Muitos autores utilizam a terminologia hipoglicemiantes orais para todas as classes de medicamentos administrados por via oral no tratamento da Diabete melito, mas outros afirmam que somente os secretagogos de insulina são verdadeiramente hipoglicemiantes.

Sulfoniluréias

As sulfoniluréias são derivadas das sulfonamidas, mas, não apresentam atividade antibacteriana.

Estimulam a liberação da insulina pelas células beta do pâncreas, reduzem os níveis sanguíneos do glucagon, e, aumenta a ligação da insulina com os tecidos-alvos e os receptores.

As sulfoniluréias agem principalmente nos receptores da membrana plasmática das células beta do pâncreas, sobre os canais de potássio sensíveis ao ATP, reduzindo a permeabilidade destas células ao potássio, causando a despolarização e a entrada de cálcio ionizado, e, portanto, aumentando a secreção da insulina. Portanto, são eficazes somente se as células beta estiverem funcionantes.

As sulfoniluréias possuem um radical sulfona ligado a um grupo uréia, com potência hipoglicemiante oral variável. Existem as sulfoniluréias de primeira geração como a clorpropamida (*Diabinese*), tolazamida (*Tolinase*) e a tolbutamida (*Rastinon*).

As sulfoniluréias de segunda geração correspondem a glibenclamida (*Daonil*), glipizida (*Minidiab*), gliclazida (*Diamicron*), glimepirida (*Amaryl*) (*Glimepil*), fenformina (*Debei*).

A glibenclamida é também chamada de gliburida, e, além de estimular a liberação da insulina pelas células beta do pâncreas, aumenta a sensibilidade periférica à insulina, tem a duração do efeito terapêutico variando de 12 a 14 horas.

As sulfoniluréias estão indicadas no Diabetes Mellitus tipo 2 sendo a primeira opção nos indivíduos não obesos, que não alcançaram níveis glicêmicos desejáveis após a adoção das medidas dietéticas, e, da prática regular de atividade física. A hipoglicemia é um efeito colateral freqüente, sobretudo em idosos e renais crônicos.

A clorpropamida (*Diabinese*) deve ser evitada no idoso e/ou no paciente com insuficiência renal porque a clorpropamida tem a meia-vida prolongada (32 horas, podendo a ação variar de um a três dias), lentamente metabolizada, sendo excretada parcialmente inalterada pelo rim, assim existe o risco nestes pacientes de ocorrer a hipoglicemia grave.

Em idosos, a sulfoniluréia de primeira geração mais segura é a tolbutamida porque é bem absorvida e rapidamente metabolizada pelo fígado, com efeito, relativamente curto, entre 6 a 10 horas, sendo rara a hipoglicemia prolongada. As sulfoniluréias são indicadas para pacientes magros, tipo II, que possuem deficiência de insulina em maior grau, não sendo indicadas para pacientes obesos, pois, aumentam o apetite, e, freqüentemente, causam aumento de peso.

As sulfoniluréias de segunda geração apresentam menos efeitos adversos, e, com meia-vida menor facilitam a dosagem a cada 24 horas.

As sulfoniluréias são contra-indicadas também em pacientes gestantes, pois, estes fármacos atravessam a placenta e estimula a liberação de insulina pelas células beta fetais. As pacientes gestantes, mesmo portadoras de diabetes não insulino-dependente (DMNID), devem ser tratadas com insulina e dieta suplementada.

A clorpropamida e tolbutamida não devem ser administradas em pacientes com insuficiência cardíaca e hepática, pois, podem provocar a retenção hídrica com hiponatremia devido à secreção inadequada de hormônio antidiurético, na ação sobre o néfron distal, inclusive o uso da clorpropamida tem sido criticado principalmente pelo respectivo efeito colateral de natureza idiossincrásica.

Se as sulfoniluréias, principalmente, a clorpropamida, for usada concomitantemente com a ingestão do álcool, pode ocorrer rubor facial devido ao efeito dissulfiram.

O fígado é o principal responsável pela oxidação do etanol, produzindo a enzima álcool-desidrogenase ou desidrogenase alcoólica, que transforma o etanol em acetaldeído, que é convertido em acetato através da enzima aldeído-desidrogenase. Quando o acetaldeído eleva-se muito na corrente sanguínea, provoca vasodilatação com rubor facial, fogacho, taquicardia, hipotensão, hiperventilação, e, grau considerável de pânico e angústia. O acetaldeído em níveis elevados pode causar lesões no fígado, cérebro e outros tecidos do organismo. O efeito dissulfiram (alguns autores denominam de **reação antabuse-símile**) significa que a clorpropamida e outras sulfoniluréias, assim como a droga dissulfiram também tem a

capacidade de inibir a enzima aldeído desidrogenase, produzida pelo fígado que converte o acetaldeído em cetona, aumentando o nível sanguíneo do acetaldeído provocando os referidos sinais e sintomas no indivíduo que ingere o etanol.

Os diuréticos tiazídicos (por exemplo, a hidroclorotiazida) e os diuréticos de alça (como a furosemida), e, os corticosteróides reduzem a ação das sulfoniluréias.

Alguns AINEs como a fenilbutazona e a aspirina (ácido acetilsalicílico) aumentam o efeito hipoglicemiante das sulfoniluréias (principalmente porque competem pelas enzimas metabolizantes), do mesmo modo, outros fármacos também aumentam o efeito hipoglicemiante como as sulfonamidas, trimetoprim, e, o cloranfenicol.

Com o passar do tempo, a eficiência das sulfoniluréias começa a declinar, caracterizando a falência secundária (FS), fenômeno relacionado à progressiva falência das células β e não uma falha do medicamento.

Biguanidas

Não estimulam a secreção da insulina, portanto, não necessitam de células beta funcionantes. Aumentam a captação de glicose no músculo esquelético, aumentam a sensibilidade à insulina, reduzem a absorção intestinal de glicose, diminuem a gliconeogênese, diminuindo a liberação hepática de glicose, mas, a ação deste grupo de fármacos é considerada complexa, e, ainda não totalmente esclarecida.

Consistem em derivados da guanidina, sendo inicialmente utilizadas a fenformina, buformina e a metformina, sendo que a fenformina e a buformina tem provocado mais freqüentemente a acidose láctica.

A biguanida mais segura, atualmente, é a **metformina** (*Dimefor*) (*Glifage*) que, sendo rara a acidose láctica, pode diminuir o apetite, reduzindo o peso, reduz a hiperlipidemia, pois, diminui a concentração das lipoproteínas LDL e VLDL, além de aumentar o HDL, tendo sido considerado um dos fármacos de primeira escolha, e, inclusive pode ser combinado com as sulfoniluréias.

As biguanidas não devem administradas a pacientes com nefropatia, pneumopatia grave e/ou cardiopatia, nem a gestantes, pois, nestes casos a diminuição da eliminação do fármaco, aumenta o nível sanguíneo, e, o metabolismo anaeróbico, e, conseqüentemente, o nível do ácido láctico.

A metformina não é biotransformada, nem se liga às proteínas plasmáticas, e, a eliminação ocorre por via renal. A longo prazo, o uso de metformina pode interferir na absorção de vitamina B12, o que tem sido registrado em 30% dos pacientes tratados.

Tem sido relatados sintomas gastrintestinais transitórios, como diarreia, anorexia, náuseas e vômitos.

Em relação às interações medicamentosas, deve ser evitado o uso de bebidas alcoólicas porque um dos produtos finais da biotransformação do etanol é o ácido láctico, assim, o risco é aumentado de acidose láctica principalmente em jovens desnutridos, e, em pacientes com insuficiência hepática. Se o paciente necessitar de exploração radiológica com contraste iodado, a metformina deve ser suspensa dois dias antes do exame, e, voltar a usar o medicamento dois dias após o mesmo.

A **cimetidina** parece inibir a excreção renal da metformina, aumentando os níveis da metformina, e, com risco de acidose láctica.

Em pacientes que necessitam do uso de diuréticos de alça como a Furosemida (*Lasix*), a bumetanida, a piretanida, e, o ácido etacrínico, torna-se necessário a dosagem sérica da creatinina (exames regulares) devido ao risco aumentado da acidose láctica (se no homem a creatinina for superior a 15 mg/l, e, na mulher for superior a 12 mg/l, não deve ser usada a metformina).

Inibidores da alfa-glicosidase

Estes inibidores, principalmente a acarbose (*Glucobay*), têm sido usada no tratamento de Diabetes não insulino-dependente (tipo 2), devido a ação de inibir a enzima alfa-glicosidase,

que tem a função de fracionar a sacarose, o amido e a maltose, conseqüentemente, retardando a digestão destes carboidratos, e, reduzindo o aumento pós-prandial da glicemia. Podendo ser útil no paciente obeso, embora possa apresentar efeitos adversos como a dor e distensão abdominal, flatulência, fezes moles e diarreia. Ocorrem em até 50% dos pacientes e diminuem com o uso continuado. A absorção sistêmica é muito baixa sendo a maior parte degradada no intestino com a formação de vários metabólitos.

Atualmente é utilizada principalmente associada às sulfoniluréias apresentando o efeito aditivo, e, não também não deve ser administrada a gestantes e lactantes.

Tem como vantagens ao seu uso não causar hipoglicemia (quando usada como monoterapia, entretanto, esta pode ocorrer quando associada a sulfoniluréias ou à insulina), diminuir ganho de peso, e, ser minimamente absorvida.

Constitui uma boa opção para idosos, já que não são descritas interações medicamentosas.

Deve ser ingerida com a primeira porção do alimento, no início da refeição (ou imediatamente antes da refeição).

Podendo ser útil no paciente obeso, embora possa apresentar efeitos adversos como a dor e distensão abdominal, flatulência, fezes moles e diarreia. Ocorrem em até 50% dos pacientes e diminuem com o uso continuado.

O fármaco **miglitol** (*Diastabol*) também é inibidor da alfa-glicosidase, mas, ao contrário da acarbose, é absorvido antes de exercer a sua atividade no intestino delgado, acredita-se que tem a ação de inibir as enzimas sacarase, e, maltase em maior grau do que a acarbose, sendo excretado pelo rim em sua forma inalterada, portanto, não sofrendo biotransformação.

O fármaco **voglibose** que tem ações semelhantes a acarbose, e, o miglitol foi recentemente aprovado pela ANVISA.

Tiazolidinadionas

Consiste em uma nova classe de hipoglicemiantes orais que tem a ação atribuída ao estímulo de uma nova classe de receptores nucleares das células musculares e adiposas levando ao aumento a sensibilidade à insulina (aumentando o metabolismo oxidativo da glicose), e, também tem a ação de suprimir a gliconeogênese no fígado. Não tem ação sobre a secreção de insulina no pâncreas.

Podendo ser utilizadas por obesos e não-obesos inclusive podem ser usadas em associação com insulina ou outros antidiabéticos orais.

As principais tiazolidinadionas são: **Pioglitazona** (*Actos*), e, **Rosiglitazona** (*Avandia*).

A **rosiglitazona** possui maior potência e menos efeitos hepatotóxicos do que a **pioglitazona**, mas, ambos os fármacos podem provocar a retenção hídrica, podendo também provocar cefaléia e diarreia.

Estimulantes da secreção de insulina não-sulfoniluréia ou análogos da meglitinida.

Consistem em hipoglicemiantes orais que agem estimulando a liberação de insulina das células beta do pâncreas embora não tenha relação com as sulfoniluréias, pois, agem em receptores diferentes, e, possui o tempo de ação mais curto. Pode ocorrer interação medicamentosa com as tiazolidinadionas (aumentando a biotransformação dos estimulantes da secreção de insulina não-sulfoniluréia).

O principal fármaco deste grupo é a **Repaglinida** (*Gluconorm*) (*Novonorm*)(*Prandim*) que é um derivado do ácido carbamoilmetil benzóico.

Os efeitos adversos da **repaglinida** correspondem a artralgia, anafilaxia, predisposição a infecções do trato respiratório superior.

Derivados da D-fenilalanina.

Corresponde aos derivados do aminoácido D-fenilalanina e agem estimulando também a liberação de insulina das células beta do pâncreas embora não tenha relação com as sulfoniluréias, pois, agem em receptores diferentes, e, tem a meia-vida também curta como a repaglinida (cerca de 1,4 hora).

O principal fármaco deste grupo é a **Nateglinida** (*Starlix*), e, os mais frequentes efeitos adversos consistem em cefaléia, tremores, palpitações, dor abdominal e diarreia.

Inibidores da enzima DPP-4 (dipeptidil peptidase)

A **sitagliptina** (*Januvia*) foi aprovado pela ANVISA, e, considerado como o primeiro medicamento pertencente a uma nova classe terapêutica denominada **inibidores da enzima DPP-4 (dipeptidil peptidase)** para Diabetes mellitus tipo 2, já aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) para comercialização nos Estados Unidos

Os inibidores da DPP-4, tais como a sitagliptina, melhoram a ação das incretinas, hormônios que atuam de modo fisiológico para manter os níveis normais de açúcar no sangue. As incretinas estimulam a produção de insulina pelo pâncreas, e, diminuem a produção de glicose pelo fígado.

Resumo sobre a doença Diabetes Insipidus (ou diabete insípido).

A doença Diabetes insipidus não qualquer relação direta com a glicemia nem com o pâncreas, trata-se da anormalidade caracterizada pela produção contínua de quantidades abundantes de urina hipotônica, e, a conseqüente redução do volume sanguíneo circulante provocada pela diminuição da secreção do hormônio antidiurético (ADH ou vasopressina) ou pela resposta alterada do néfron aos níveis normais do ADH.

O ADH é normalmente produzido pela hipófise posterior e tem a função fundamental no controle do conteúdo hídrico do corpo através de sua ação sobre as células da parte distal do néfron, e, sobre os túbulos coletores do rim. No hipotálamo existem núcleos específicos que controlam o metabolismo da água que ficam situados próximo aos núcleos que sintetizam e secretam ADH.

Quando o distúrbio é resultante da redução do ADH circulante causada pela hipossecreção do ADH pela hipófise posterior é denominado de **diabete insípido neuro-hipofisário**, podendo ser provocada por tumores, acidentes vasculares, cirurgia ou dano hipotalâmico, e, também por ação de drogas (geralmente, temporariamente) como a fenitoína, o carbonato de lítio, e, o álcool etílico.

Os AINEs e a carbamazepina (*Tegretol*) possuem efeito inverso, ou seja, aumentam os efeitos do ADH podendo provocar a retenção da água.

Quando o distúrbio é provocado pela resposta alterada do néfron é denominado de **diabete insípido nefrogênico**. Este tipo, geralmente é provocado por distúrbio renal.

As manifestações clínicas de Diabete insípido são: O débito urinário profundamente aumentado (5 a 20 litros/dia), nictúria (urinar muito à noite), sede extrema, possibilidade de taquicardia, hipotensão, fraqueza, e, perda de peso.

Alguns dos medicamentos usados no tratamento Diabete insípido correspondem à **desmopressina** (*DDAVP*), e, a **felipressina** (*Citanest*) que tem ação antidiurética aumentando a reabsorção da água nos rins.

Obs: Objetivando reduzir o quantitativo de folhas a serem impressas pelo profissional de saúde ou aluno(a), as referências bibliográficas de todas as Apostilas encontram-se separadamente na Bibliografia nesse site (www.easo.com.br)