

# MEDICAMENTOS ANTIDIABÉTICOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2

Patrícia Aureliano Frederico<sup>1</sup>, Francis Wildman Hiroito Obara<sup>2</sup>, Renato Nogueira Perez Avila<sup>3</sup>

## RESUMO

O diabetes mellitus é uma doença caracterizada pelo aumento da glicemia, que no caso da diabetes mellitus tipo 2 (DM2) este aumento está relacionado com o desenvolvimento de resistência a ação periférica da insulina. Neste trabalho abordamos as principais classes terapêuticas dos antidiabéticos utilizados para controlar os níveis glicêmicos. As classes terapêuticas utilizadas são: medicamentos que aumentam a secreção de insulina (sulfoniluréias e metilglinidas), que não interferem na secreção de insulina (acarbose, metformina e pioglitazona), os que aumentam a secreção de insulina dependente de glicose (gliptinas e análogos do GLP-1) e os que provocam glicosúria. O uso de cada classe depende de cada paciente, da evolução da doença e da presença de outras comorbidades.

**Palavras-chave:** Diabetes mellitus, medicamentos, antidiabéticos.

## ABSTRACT

Diabetes mellitus is a disease characterized by increase blood glucose, which in type 2 diabetes mellitus (2DM) is related to the development of resistance to the insulin action. In this work, we approach the main therapeutic classes used for control glycemic levels. The main therapeutic classes are: drugs that increase the insulin secretion (sulfonylureas and methylglinides), drugs that does not interfere with insulin secretion (acarbose, metformin, pioglitazone), drugs that increase the insulin secretion glucose-dependent (gliptin and GLP-1 analogues) and drugs that causes glycosuria. The use of each one depends of the patient, the disease evolution and the presence of another comorbidities.

**Keywords:** Diabetes mellitus, drugs, antidiabetic.

<sup>1</sup>Acadêmica do curso de Farmácia (INESUL – Instituto de Ensino Superior de Londrina). <sup>2</sup>Bacharel em Farmácia, Mestre em Biotecnologia, Coordenador do Curso de Farmácia (INESUL – Instituto de Ensino Superior de Londrina). <sup>3</sup>Graduado em Tecnologia e Processamento de Dados, Graduado em Licenciatura Plena em Informática, Especialista em Ciência da Computação e Mestre em Telecomunicações, Doutor em Ciência da Computação, Pós-doutor em Educação, Docente em vários cursos de Graduação da Faculdade Integrado – INESUL – Instituto de Ensino Superior de Londrina.

## **INTRODUÇÃO**

Diabetes mellitus é uma doença caracterizada pelo aumento da glicemia, que se não for tratada pode causar diversas complicações, como problemas circulatórios, nefropatia, retinopatia e neuropatia. A doença é classificada em dois tipos principais, de acordo com a sua fisiopatologia: diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (MARCONDES, 2003).

A DM1 é uma doença auto imune na qual o sistema imunológico do paciente produz anticorpos contra estruturas das células  $\beta$ -pancreáticas, por isso os pacientes não produzem mais insulina, o que leva a um aumento na glicemia. Geralmente tem início ainda na infância ou adolescência, e equivale a 5% dos casos de diabetes (GUELHO; PAIVA; CARVALHEIRO, 2013).

Já a DM2 é uma doença multifatorial, com fatores genéticos e ambientais, como dieta e sedentarismo. É o tipo prevalente de diabetes mellitus, responsável por cerca de 95% dos casos. Os tecidos periféricos desenvolvem resistência à ação da insulina, assim, há insulina circulando no organismo, entretanto, ela não desempenha adequadamente seu papel, causando o aumento na glicemia. Com o passar do tempo pode haver redução na produção de insulina. A DM2 geralmente está associada a outros problemas de saúde, como hipercolesterolemia, hipertensão arterial e obesidade (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2017).

O tratamento para os dois tipos de diabetes mellitus é diferente, por isso é importante diferenciar os tipos da doença. Na DM1, como não há produção de insulina, o tratamento consiste na utilização de insulina. Já na DM2 são utilizados medicamentos hipoglicemiantes orais, podendo ou não ser utilizada insulina. Neste trabalho discutiremos os tratamentos utilizados na DM2, que envolve o uso de hipoglicemiantes por via oral e insulina.

### **Diagnóstico e monitoramento da DM2**

O diagnóstico laboratorial do DM2 é realizado com base nos seguintes testes: glicemia em jejum, glicemia pós teste oral de tolerância a glicose (TOTG) e dosagem de

hemoglobina glicada (HbA1c). Os valores preconizados pela Sociedade Brasileira de Diabetes estão relacionados na Tabela 1.

Exame	Normal	Pré-diabetes	Diabetes
Glicemia de jejum (mg/dL)	< 100	100 – 125	≥ 126
Glicemia 2 horas após TOTG com 75 g de glicose (mg/dL)	< 140	140 – 199	≥ 200
Hemoglobina glicada (%)	< 5,7	5,7 - 6,4	≥ 6,5

Tabela 1: Critérios para diagnóstico de diabetes recomendados pela Sociedade Brasileira de Diabetes (2017)

O exame considerado padrão ouro para o monitoramento da DM2 é a HbA1c, pois ela possibilita estimar o quão elevada esteve a glicemia nos últimos 3-4 meses. Entretanto, além da HbA1c, são também utilizadas: glicemia de jejum e pós-prandial. As metas de controle glicêmico que se espera obter dos pacientes em tratamento estão listadas na Tabela 2.

Glicemia pré-prandial (mg/dL)	Glicemia pós-prandial (mg/dL)	HbA1c (%)
< 100	< 160	7,0

Tabela 2: Metas terapêuticas no controle de DM2 segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (2017)

## TRATAMENTO DA DM2

O tratamento da DM2 tem como objetivo controlar a glicemia, mantendo-a dentro dos valores citados na Tabela 2, evitando que o paciente sofra com as possíveis complicações da doença. Com essa finalidade tanto medidas farmacológicas quanto

não-farmacológicas são importantes para atingir este objetivo. Medidas não farmacológicas implicam em mudanças no estilo de vida do paciente, com melhora na dieta e prática de atividade física. Já o tratamento medicamentoso consiste no uso de antidiabéticos orais e insulinoaterapia (Bertonhi; Dias, 2018). Neste trabalho veremos os medicamentos antidiabéticos utilizados exclusivamente no DM2.

### **Antidiabéticos**

Os antidiabéticos são medicamentos que têm por objetivo reduzir a glicemia para mantê-la em níveis normais. Dividem-se em várias classes com mecanismos de ação diferentes, classificadas em quatro categorias: medicamentos que aumentam a secreção de insulina (hipoglicemiantes); os que não alteram a insulina (anti-hiperglicemiantes); os que aumentam a secreção de insulina dependente de glicose e promovem a supressão do glucagon; e os que promovem glicosúria sem alterar a secreção de insulina (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2017).

São agentes que aumentam a secreção de insulina as sulfoniluréias (clorpropamida, glibenclamida, glipizida, gliclazida e glimepirida) e as metilglinidas (repaglinida e nateglinida). As sulfoniluréias tem efeito hipoglicemiante mais prolongado durante todo o dia, enquanto as metilglinidas têm menor tempo de ação, utilizadas principalmente na redução da glicemia pós-prandial. As indicações, contra-indicações e efeitos adversos de cada medicamento estão listados na Tabela 3 (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2017).

Medicamento	Nome comercial	Classe e Mecanismo de ação	Redução HbA1c (%)	Contra-indicação	Efeitos adversos
Clorpropamida	Diabinese				
Glibenclamida	Daonil	Sulfoniluréia – aumento da secreção de insulina	1,5 - 2	Gravidez, insuficiência renal ou hepática	Hipoglicemia e ganho de peso
Glipizida	Mindiab				
Gliclazida	Diamicron				
Glimepirida	Amaryl				
Repaglinida	Posprand	Metilglinida – aumento da secreção	1 – 1,5	Gravidez	Hipoglicemia e ganho de peso
Nateglinida	Starlix				

de insulina

Tabela 3: Medicamentos hipoglicemiantes. Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes (2017).

As classes de medicamentos que não aumentam a secreção de insulina são: inibidor da  $\alpha$ -glicosidase (acarbose), biguanida (metformina) e glitazona (pioglitazona). Como elas não alteram a secreção de insulina, são as classes que apresentam menor risco de hipoglicemia. A acarbose reduz a velocidade de absorção intestinal da glicose, com maior efeito na glicemia pós-prandial. A metformina reduz a produção hepática de glicose e sensibiliza levemente os receptores de insulina. A pioglitazona é sensibilizadora dos receptores de insulina, e atua reduzindo a resistência a insulina nos músculos, adipócitos e hepatócitos. Um resumo da ação, contra-indicação e efeitos adversos destes medicamentos consta na Tabela 4 (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2017).

Medicamento	Nome comercial	Classe e Mecanismo de ação	Redução HbA1c (%)	Contra-indicação	Efeitos adversos
Acarbose	Aglucose	Inibidor da $\alpha$ -glicosidase. Reduz a absorção de carboidratos	0,5 – 0,8	Gravidez	Desconforto abdominal, flatulência
Metformina	Glifage	Reduz a produção hepática de glicose e tem uma pequena ação sensibilizadora da ação da insulina	1,5 – 2	Gravidez, insuficiência renal, hepática, cardíaca, pulmonar e acidose grave	Desconforto abdominal, diarreia, náusea. A apresentação que tem liberação prolongada (XR) tem menos efeitos gastrintestinais
Pioglitazona	Actos	Aumenta a sensibilidade à insulina das células musculares, adipócitos e hepatócitos	0,5 – 1,4	Retenção hídrica, anemia, ganho de peso, anemia, insuficiência cardíaca e	Insuficiência cardíaca, hepática e gravidez

Tabela 4: Medicamentos anti-hiperglicemiantes. Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes (2017).

Os agentes que aumentam a secreção de insulina dependente de glicose são: os inibidores da enzima DPP-4, mais conhecidos como gliptinas (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina e alogliptina) e os análogos do GLP1 (exenatida, liraglutida, lixisenatida e dutaglutida). Geralmente são utilizadas em associação com metformina ou com alguma sulfoniluréia. As gliptinas inibem a enzima DPP-4, que é responsável pela degradação do peptídeo GLP-1. O peptídeo GLP-1 aumenta a secreção de insulina na presença de glicose circulante, e sua ação natural no organismo é muito rápida, pois a DPP-4 rapidamente o inativa. Inibindo esta enzima, o peptídeo age por mais tempo, ajudando a manter a glicemia controlada. Mecanismo de ação, efeitos adversos e potencial de redução da HbA1c descritos na Tabela 5 (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2017).

Medicamento	Nome comercial	Classe e Mecanismo de ação	Redução HbA1c (%)	Contra-indicação	Efeitos adversos
Sitagliptina	Januvia	Inibidores da enzima DPP-4	0,5 – 0,8 (em monoterapia)	Hipersensibilidade aos componentes do medicamento	Urticária, angioedema, possibilidade de pancreatite aguda e insuficiência cardíaca
Vildagliptina	Galvus				
Saxagliptina	Onglyza				
Linagliptina	Trayenta				
Alogliptina	Nesina				
Exenatida	Byetta	Análogos do GLP-1	0,8 – 1,2 (em monoterapia)	Hipersensibilidade aos componentes do medicamento	Quando associado a agentes hipoglicemiantes podem causar hipoglicemia. Náuseas, vômitos, diarreia, aumento da frequência cardíaca e possibilidade de pancreatite
Liraglutida	Victoza				
Lixisenatida	Lyxumia				
Dutaglutida	Trulicity				

Tabela 5: Medicamentos que aumentam a secreção de insulina dependente de glicose: inibidores da enzima DPP-4 e análogos do GLP-1 (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2017).

Os inibidores de SGLT2 (dapaglifozina, empaglifozina, canaglifozina) impedem a reabsorção de glicose nos túbulos renais provocando glicosúria. Tem baixo risco de hipoglicemia, auxilia a perda de peso e na redução de pressão arterial por ter ação diurética. É contra-indicado em pacientes com insuficiência renal. O mecanismo de ação, efeitos adversos e potencial de redução da HbA1c estão descritos na Tabela 6.

Medicamento	Nome comercial	Classe e Mecanismo de ação	Redução HbA1c (%)	Contra-indicação	Efeitos adversos
Dapaglifozina	Forxiga	Inibidores de SGLT2 – provocam glicosúria	0,5 – 1 (em monoterapia)	Pacientes com disfunção renal	Poliúria, infecção urinária, infecção genital, desidratação, queda de pressão arterial e confusão mental
Empaglifozina	Jardiance				
Canaglifozina	Invokana				

Tabela 6: Medicamentos causadores de glicosúria (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2017).

A escolha de qual medicamento utilizar em cada tratamento deve levar em consideração a intensidade dos sintomas e como está a função pancreática do paciente. Em pacientes com manifestações graves (glicemia > 300 mg/dL, cetonúria, perda significativa de peso e outros sintomas graves) considera-se já de início o tratamento com insulina (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2017).

Já os pacientes com manifestações mais leves ou moderadas, com glicemia < 200 mg/dL são indicadas mudanças no estilo de vida e utilização de medicamentos que não alterem a secreção de insulina nem estimulem o ganho de peso. A metformina é o medicamento de primeira escolha. Em caso de intolerância aos efeitos adversos, as formulações com liberação prolongada (XR) apresentam menos problemas. Se o

problema persistir, recomenda-se o uso dos inibidores do SGLT2, inibidores da DPP-4 ou análogos do GLP-1 (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2017).

Com o passar do tempo, observa-se uma redução da secreção de insulina pelo pâncreas. Agentes que estimulem a secreção de insulina, como as sulfoniluréias ou as metilglinidas são indicadas, e podem ser associadas a sensibilizadores como as glitazonas (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2017).

Com o progresso da perda de secreção de insulina pode ser necessário associar aos medicamentos citados anteriormente uma dose de insulina de ação prolongada. Na fase mais avançada da doença há falência da função do pâncreas, e neste caso o paciente precisará de insulino-terapia completa. São indicadas insulinas de ação prolongada associadas a insulinas de ação rápida antes das refeições (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2017).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O tratamento do paciente com DM2 é complexo. Neste trabalho abordamos os principais medicamentos utilizados no tratamento desta doença, sua ação, indicação e contra-indicação. É muito importante orientar o paciente para que ele tenha adesão ao tratamento, pois, assim evitamos complicações, trazendo melhora na sua qualidade de vida. Além do tratamento farmacológico, mudanças no estilo de vida (melhora da dieta e prática de atividades físicas) também são essenciais para controlar a evolução da DM2.

## **REFERÊNCIAS**

BERTONHI, L.G.; DIAS, J.C.R. Diabetes mellitus tipo 2: aspectos clínicos, tratamento e conduta dietoterápica. In: Revista de Ciências Nutricionais Online v. 2, n. 2, p. 1-10, 2018.

GUELHO; D.; PAIVA, I.; CARVALHEIRO, M. Diabetes mellitus – um “continuum” fisiopatológico. In: Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo v. 8, n. 1, p. 44-49, 2013.

MARCONDES, J. A. M. M. Diabete melito: fisiopatologia e tratamento. In: Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba v. 5, n. 1, p. 18-26, 2003.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo: Editora Clannad, 2017.