

Farmacoterapia do diabetes mellitus



Prof. Luiz Henrique Amarante
2011

1
Prof. Amarante

DIABETES MELLITUS

Distúrbio metabólico crônico onde se observa uma alta concentração de glicose sanguínea

2
Prof. Amarante

Diabetes Mellitus – Classificação

Tipo 1 – Insulino-dependente

Tipo 2 – Não insulino-dependente

Tipo 3 – De múltiplas causas

Tipo 4 – Gestacional

3
Prof. Amarante

Diabetes mellitus Tipo 1

- * Mais comum na infância e até os 30 anos
- * Destruição seletiva, imunomediada ou por causas idiopáticas, das células beta pancreáticas
- * Deficiência absoluta ou grave na produção endógena de insulina
- * Insulina exógena torna-se essencial à manutenção da vida (controle glicêmico e prevenção da cetoacidose diabética)
- * Reposição de insulina é essencial à manutenção da vida

4
Prof. Amarante

Diabetes tipo LADA (Latent autoimmune diabetes in adults)

- * Surgimento tardia do diabetes tipo 1
- * Pacientes entre 35 e 60 anos, magro e com cetose
- * Progressão lenta para a insulino dependência

5
Prof. Amarante

Diabetes Mellitus Tipo I: Quando Suspeitar?

- Poliúria (diurese) e Polidipsia (sede)
- Emagrecimento com polifagia
- Fadiga e tontura
- Visão borrada recorrente
- Vulvovaginite crônica ou prurido acentuado
- Parestesias (neuropatia periférica)
- Infecções crônicas da pele e urinárias

6
Prof. Amarante

Diabetes Tipo 2 – Não Insulino-Dependente

- * Frequentemente inicia-se após os 30 anos
- * **Causas:** Alteração/dessensibilização receptores (raro)
Demanda metabólica da obesidade
Excesso hormônios contrarreguladores
Perda da função pancreática, etc
- * Associada à obesidade no início do distúrbio
- * Aumento insulina plasmática não reduz glicemia (TOLERÂNCIA À INSULINA)
- * Produção endógena de insulina é adequada para evitar a cetoacidose (pode ocorrer em situações de estresse)
- * Insulina exógena pode ser usada, mas não é essencial

Prof. Amarante

Diabetes Mellitus Gestacional

- 2 a 3% das gestantes
- Mais comum em mulheres que desenvolvem hiperglicemia durante a gestação
- O quadro normalmente é normalizado após o parto, mas pode evoluir para um CTG, AGJ e DM
- **Causa:** Efeito diabetogênico do lactogênio placentário humano, estrógeno e progesterona durante a gravidez
- **Conseqüências fetais:** Hiperinsulinismo, hiperbilirrubinemia neonatal e malformações

Prof. Amarante

DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS (WASHINGTON MANUAL DE TERAPÉUTICA CLÍNICA, 29ª ed. Pág. 449)

GRUPOS DE CUIDADO!!!

- * Indivíduos com mais de 45 anos de idade
- * Obesos
- * Indivíduos com história familiar de DM
- * Etnias de alto risco
(afro-americanos, hispânicos, índios norte-americanos)
- * Indivíduos com infecções genitais, urinárias e cutâneas recorrentes
- * Gestação complicada por DM gestacional ou um bebê com mais de 4,5 Kg

Prof. Amarante

Diagnóstico do diabetes mellitus (American Diabetes Association)

Valor de Referência Populacional:

Glicemia de Jejum: 60 a 99 mg/dL
Glicemia pós-prandial: < 140 mg/dL
Hemoglobina glicada: 4 a 6%

Diabetes:

- A- Glicemia (sem jejum) acima de 200 mg/dL em pessoas com poliúria e/ou emagrecimento não explicado
- B- Glicemia de jejum (8 – 10 horas) acima de 125 mg/dL (100 até 125 = intolerância à glicose)

10

Prof. Amarante

Outros parâmetros laboratoriais

- A- Peptídeo C: 1,1 a 4,4 ng/mL
- B- Frutosamina: 205 a 285 mcMol/L
- C- Insulina: até 29,1 microUI/mL
- D- Relação Insulina/Glicemia: até 0,3
- E- Glicemia média estimada

11

Prof. Amarante

Condições reversíveis que promovem hiperglicemia

1. Alta ingestão de carboidratos e gordura
2. Sedentarismo
3. Descuidos com a terapia hipoglicêmica
4. Doenças pancreáticas ou pancreatocomia
5. Destruição de células beta-pancreáticas por medicamentos
6. Distúrbios eletrolíticos (hipopotassemia e hipomagnesemia)
7. Inibição reversível da secreção de insulina por diazóxido, diuréticos tiazídicos e fenitoína
8. Desenvolvimento de resistência à insulina por:
 - a) Infecções e inflamações
 - b) IAM ou isquemia de outros órgãos
 - c) Traumatismos e cirurgias
 - d) Estresse emocional
 - e) Medicamentos (glicocorticóides, estrogênios, ácido nicotínico e simpatomiméticos)

12

Prof. Amarante

COMPLICAÇÕES DO DIABETES

Vasculares

Aterosclerose

Retinopatias (25% dos casos de cegueira)

Insuficiência Renal (Principal causa morte em diabéticos)

Cetoacidose Diabética

Devido à deficiência no metabolismo dos carboidratos, ácidos graxos são fracionados em acetil-CoA, que é convertida, no fígado, em ác. acético e beta-hidroxibutírico e acetona

Anormalidades na cetoacidose

- Hiperglicemia
- Hipovolemia
- Hiperosmolaridade sanguínea
- Hipopotassemia
- Acidose

13

Prof. Amarante

Complicações a longo prazo do diabetes mellitus

Aumento da PA, aterosclerose, AVC e infarto

Deficiência na cicatrização,

Retinopatias, cegueira,

Nefropatia,

Neuropatia,

Inflamação de veias

Redução da sensibilidade, formigamento e dor de mãos

Gangrena de pés e mãos (pé diabético)

Comprometimento da função leucocitária

Imunossupressão

14

Prof. Amarante

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Depende do tipo de Diabetes Mellitus
ou do distúrbio correlato

A- INSULINA EXÓGENA

B- HIPOGLICEMIANTES ORAIS

Prof. Amarante

Tratamento do diabetes mellitus tipo 1

16

Prof. Amarante

Tratamento do diabetes mellitus tipo 1

- Normalização dos níveis de GLICEMIA.
- Normalização dos níveis de PRESSÃO ARTERIAL.
- Normalização dos LÍPIDES SANGÜÍNEOS.
- Controle da OBESIDADE.

SÍNDROME METABÓLICA

- Controle da tendência à HIPERCOAGULABILIDADE SANGÜÍNEA.
- Eliminação do TABAGISMO.

17

Prof. Amarante

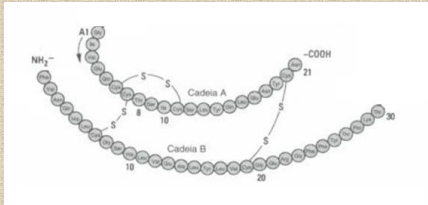
INSULINOTERAPIA



18

Prof. Amarante

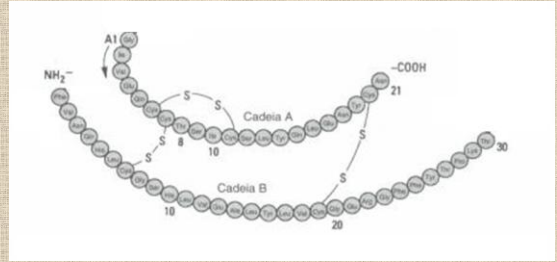
INSULINA



19 Prof. Amarante

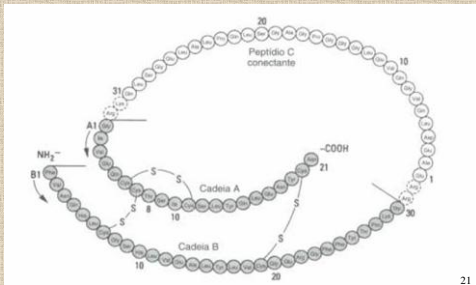
Insulina

Proteína com 51 aminoácidos, PM 5.808, em duas cadeias ligadas por pontes dissulfeto



20 Prof. Amarante

- Produzida no retículo endoplasmático das células beta-pancreáticas na forma inativa (pré-pró-insulina), onde é clivada à pró-insulina (86 aminoácidos), com discreto efeito hipoglicemiante



21 Prof. Amarante

No Complexo de Golgi é estocada junto com enopeptidases, que a hidrolisa em **INSULINA ATIVA**



22 Prof. Amarante

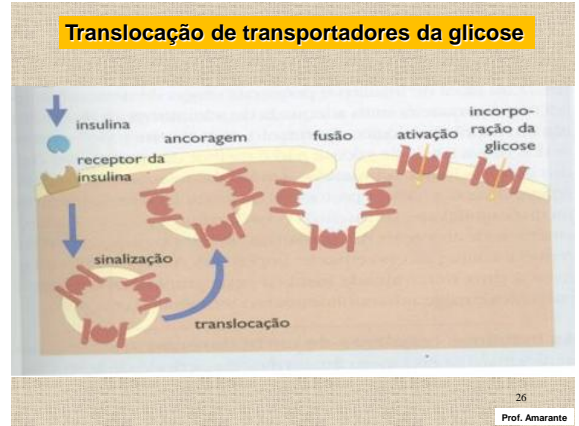
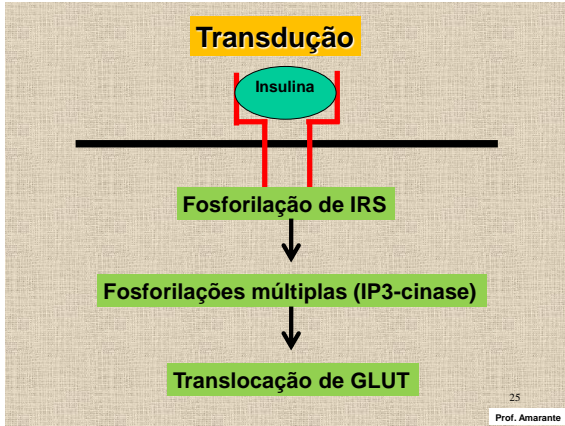
Efeitos da insulina

Metabolismo	Hepatócitos	Adipócitos	Músculos
Carboidratos	↓ gliconeogênese ↓ glicogenólise ↑ glicólise	↑ captação de glicose ↑ síntese de glicerol	↑ captação de glicose ↑ glicólise
Lipídeos	↑ lipogênese ↓ lipólise	↑ síntese de triglicerídeos e ácidos graxos ↓ lipólise	-----
Proteínas	↓ fracionamento de proteínas	-----	↑ captação de aminoácidos ↑ síntese proteica

23 Prof. Amarante

Mecanismo de ação da insulina

24 Prof. Amarante



Transportadores de glicose

Transportador	Tecidos
GLUT 1	Eritrócitos, cérebro
GLUT 2	Células beta, pâncreas, fígado, rins, intestino
GLUT 3	Cérebro, rins, placenta
GLUT 4	Músculos, adipócitos
GLUT 5	Intestino, rins

27
Prof. Amarante

INSULINAS EXÓGENAS

Produção {

- Extraída do pâncreas bovino ou suíno
- Insulina Humana: DNA recombinante

28
Prof. Amarante

INSULINAS EXÓGENAS

- Insulina bovina {
 - B30 (ala/tir)
 - B10 (val/his)
 - B8 (ala/gli)
 - Maior antigenicidade
- Insulina suína {
 - B30 (ala/tir)
 - Menor antigenicidade

29
Prof. Amarante

INSULINAS EXÓGENAS

Humana {

- Inserção do gene da pró-insulina em *Escherichia coli* ou leveduras

30
Prof. Amarante

INSULINA: farmacocinética

ABSORÇÃO:

Muito variável, dependendo:

- do sítio anatômico da aplicação,
- tipo de INSULINA,
- fluxo sanguíneo subcutâneo,
- volume e concentração da INSULINA

DISTRIBUIÇÃO:

Amplamente distribuída.

Não se liga às proteínas plasmáticas.

BIOTRANSFORMAÇÃO:

Hepática, em menor grau nos rins e tecidos musculares.

EXCREÇÃO:

Principalmente renal (exógena: até 60%), parte da insulina não alterada é reabsorvida.

31

Prof. Amarante

INSULINA: administração

VIA PARENTERAL:

Principalmente por via subcutânea.

Via intramuscular e intravenosa em emergências.

Via intraperitoneal em pacientes diabéticos com insuficiência renal terminal submetidos à diálise peritoneal

32

Prof. Amarante

INSULINA: administração



Injetores Portáteis Tipo Caneta

Injetores em forma de caneta que contêm cartuchos de insulina humana 100U, com agulhas retráteis.

Formulações: Novolin R pen Fill (regular)
Novolin N PenFill (NPH)
Novolin 70/30 PenFill (NPH + regular)

33

Prof. Amarante

INSULINA: administração

Sistemas de Alça Fechada

É um sistema de infusão automática controlada pela glicemia, medida por um sensor.



Accu-Chek Combo Transmissão via Bluetooth

34

Prof. Amarante

INSULINA: administração

Sistemas de Alça Aberta (Bomba de Insulina)

É um sistema de infusão automática programado para fornecer insulina numa velocidade pré-controlada.



35

Prof. Amarante

INSULINA: administração

Insulinas lispro e aspart são as preferidas para o uso em bombas, em decorrência de sua farmacocinética que minimiza a possibilidade de hipoglicemia.

36

Prof. Amarante

INSULINA NASAL

Preparação de insulina para ser administrada sob a forma de aerosol na mucosa nasal.

Absorção muito rápida.

Exubera
AerX
Air insuline



Insulina nasal no Mal de Alzheimer

37

Prof. Amarante

TIPOS DE INSULINA

Cinética

- Ação Rápida
- Ação Curta
- Ação Intermediária
- Ação Prolongada

38

Prof. Amarante

Insulinas de Ação Rápida

LISPRO e ASPART

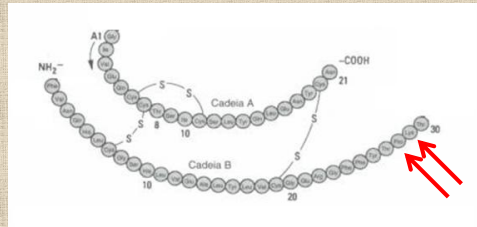
Permitem uma reposição prandial mais fisiológica, em virtude de seu rápido início de ação e ação máxima precoce.

39

Prof. Amarante

Insulina LISPRO

Inversão de prolina de B28 para B29 e da lisina de B29 para B28, para se evitar a auto-agregação



40

Prof. Amarante

Insulina LISPRO

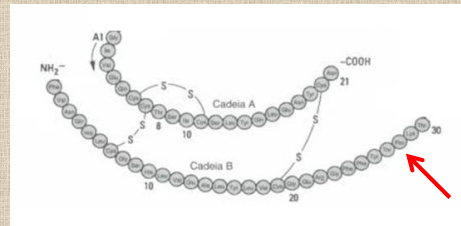
- Absorvida rapidamente
- Início de ação de 5 a 15 minutos
- Atividade máxima em uma hora
- Duração de 3 a 5 horas

41

Prof. Amarante

Insulina ASPART

Substituição da prolina de B28 pelo ácido aspártico



42

Prof. Amarante

Insulinas de Ação Rápida

- Período de ação semelhante à endógena
- São complexadas com zinco cristalino em pH neutro, para manter a solubilidade
- Injetadas 30 a 45 minutos antes das refeições, exercem ação por 3 a 5 horas
- Indicadas para serem administradas por bombas de infusão
- Posologia: Individualizada, pode ser adicionada à insulina NPH na mesma seringa. Injetar antes do café e antes do jantar

Prof. Amarante

Insulinas de Ação Curta

REGULAR

- É uma insulina zinco-cristalina solúvel
- Absorvida rapidamente
- Início de ação até 30 minutos
- Atividade máxima entre 2 e 3 horas
- Duração de 5 a 8 horas

44

Prof. Amarante

Insulina Regular

No frasco ou em alta concentrações, sofre auto-agregação, formando dímeros que se estabilizam ao redor do zinco, produzindo hexâmeros de insulina.

Esses hexâmeros são muito volumosos, o que dificulta a sua absorção.

À medida que é diluída no líquido intersticial, formam dímeros e monômeros, resultando em três faixas de absorção da insulina.

É indicada para administração por via IV, pois se dissocia imediatamente em seus monômeros.

Especialmente útil na cetoacidose diabética, após cirurgias ou infecções agudas.

45

Prof. Amarante

Insulinas de Ação Intermediária

- Insulina lenta
- Insulina NPH ou Isófana

46

Prof. Amarante

Insulina Lenta

É uma suspensão contendo 30% insulina amorfa (semilenta) + 70 % de insulina cristalina (ultralenta)

Apresenta início de ação relativamente rápido e duração de ação prolongada.

47

Prof. Amarante

NPH ou ISÓFANA

- NPH ou Isófana
 - N= Neutra (pH=7,4)
 - P= Protamina (retarda a absorção)
 - H= Hagedorn (Laboratório)
- **Ação:** Inicia-se de 1 a 2 horas após injeção
Duração de 22 a 28 horas
- **Posologia:** SC, 10 a 20 U,
30 a 60 min antes do desjejum e jantar
- **Associação:** Pode-se misturar, na mesma seringa, NPH + insulina regular (rápida) e injetar antes do desjejum e jantar

48

Prof. Amarante

Insulina de Ação Prolongada

- Contém mais protamina e zinco que a NPH
- Ação: Inicia-se de 1 a 5 horas após injeção, com duração de 9 a 36 horas

- Insulina Ultralenta (Humulim)
- Insulina Glargina

49

Prof. Amarante

Insulina Glargina

- Análogo solúvel da insulina ultralenta.
- Fixação de duas argininas à extremidade beta e substituição de asparagina por glicina em A21.
- Solúveis em solução, mas que precipita em no pH subcutâneo, retardando a absorção, sem causar picos de concentração plasmática, que são observados na ultralenta.

50

Prof. Amarante

Farmacocinética da insulina após injeção SC

Tipo de Insulina	Início (min)	Ef. Max.(h)	Duração (h)
Ação Rápida e Curta			
Lispro e Aspart	5 - 15	1 - 3	3 - 5
Regular	até 30	2 - 3	5 - 8
A. Intermediária			
NPH	60 a 120	6 - 16	22 - 28
Lenta	60 - 180	6 - 16	14 - 28
A. Prolongada			
Ultralenta	60 - 90	4 - 10	9 - 36
Glargina	60 - 90	4 - 5	11 - 24

51

Prof. Amarante

Mistura de Insulinas

Associação de insulinas de ação intermediária com uma insulina de ação rápida

- Regular + NPH
- Lispro ou aspart + insulina Lenta ou ultralenta
- Não associar regular com lenta, pois a regular se precipita pelo excesso de zinco
- Existem formulações pré-misturadas 70/30 ou 50/50 NPH e regular
- Não misturar a insulina glargina

52

Prof. Amarante

COMPLICAÇÕES DA TERAPIA COM INSULINA

- Risco na Gravidez: **B**
- Hipoglicemia (4% das mortes em DMID)
- Alergia à insulina
- Edema insulínico
- Resistência à insulina por anticorpos
- Lipodistrofia no local de administração (insulinas não purificadas)

53

Prof. Amarante

CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES

- Não fumar nos 30 minutos seguintes à injeção, para não prejudicar a absorção
- Não ingerir bebida alcoólica
- Monitorar a glicemia constantemente
- Retirar a insulina da geladeira algum tempo antes da injeção. Nunca aplicá-la gelada
- Pressionar levemente o local após a aplicação

54

Prof. Amarante

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Diminuem o efeito da insulina

- Adrenérgicos
- Anovulatórios orais
- Cigarro
- Corticóides
- Diltiazem
- Diuréticos tiazídicos
- Horm. Tireoidianos
- Etc

Aumentam o efeito da insulina

- Álcool
- Betabloqueadores
- Fenilbutazona
- Guanetidina
- IMAO
- Salicilatos
- Tetraciclina
- Hipoglicemiantes orais
- Etc

55

Prof. Amarante

Tratamento do diabetes mellitus tipo 2

56

Prof. Amarante

HIPOGLICEMIANTE ORAIS

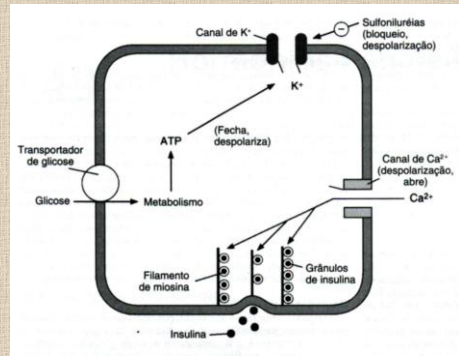
Aumentam a liberação da insulina endógena e melhoram sua utilização pelos tecidos periféricos

Sulfoniluréias
(Risco C)

- Glibenclamida (Daonil, Euglucon)
- Tolbutamida (Orinase)
- Clorpropamida (Diabinese)
- Gliclazida (Diamicon)
- Glipizida (Minidiab, Glucotrol)

Prof. Amarante

Mecanismo de Ação das Sulfoniluréias



Prof. Amarante

HIPOGLICEMIANTE ORAIS

Biguanidas
(Risco B)

- Fenformina (Debei)
- Metformina (Dimefor, Glifage, Glucoformin)

Prof. Amarante

Mecanismo de Ação das Biguanidas

Mecanismo incerto, independe células β -pancreáticas

- Mecanismos propostos
- Supressão da gliconeogênese
 - Diminuição produção hepática
 - Redução da absorção pelo TGI
 - Redução do glucagon plasmático
 - Aumento do transportador de glicose
 - Redução do peso

A associação de biguanidas com sulfoniluréias pode reduzir a necessidade de insulino-terapia em pacientes DMID

Prof. Amarante

HIPOGLICEMIANTES ORAIS

Análogos das Incretinas { Exenatide (Byetta)
Liraglutide (Victoza)

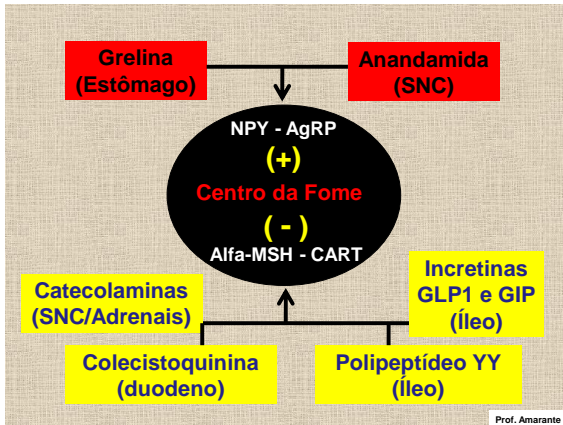
Prof. Amarante

Neuropeptídeo Y (NPY)
Neuropeptídeo Agouti (AgRP)



Hormônio alfa-melanócito estimulador (Alfa-MSH)
Hormônio relacionado à cocaína e à anfetamina (CART)

Prof. Amarante



Prof. Amarante

Análogos das Incretinas

Inibem o Centro da Fome (via Alfa-MSH e CART)
Estimula a síntese de insulina pelo pâncreas
Retarda o esvaziamento gástrico

Prof. Amarante

ANÁLOGOS DAS INCRETINAS

Exenatide (Byetta®)



Prof. Amarante

EXENATIDE



- Administrado por via subcutânea, em caneta dosadora
- Dose de 5 A 10 mcg/dose
- Preço: R\$ 425,00 (pesquisado em sites em 08/11/2011)

Prof. Amarante

ANÁLOGOS DAS INCRETINAS

Liraglutide (Victoza®)



Prof. Amarante

LIRAGLAUTIDE

- Análogo do GLP1
- Administrado por via SC, em caneta dosadora
- Dose: Inicia-se com 0,6 mg/dia, com aumento progressivo até 1,8 mg/dia
- Preço: R\$394,00 (pesquisado em sites em 08/11/2011)

Prof. Amarante

Outros Fármacos

Glucagon (IM, IV, SC): em emergências

Fármacos em estudo

- α_2 - antagonistas
- Inibidores oxidação ácidos graxos
- Tiazolidinodionas (aumentam a resposta tecidual à insulina)
- β_3 - agonistas (controle da lipólise por adrenorreceptores)

Prof. Amarante

Associação de hipoglicemiante oral e insulina?

70

Prof. Amarante

DIABETES INSIPIDUS

Doença endócrina caracterizada pelo aumento na produção de urina (poliúria) e sede acentuada (polidipsia)

Não tem correlação com o Diabetes Mellitus

- **Diabetes Insipidus Neurogênico**
Insuficiência na produção de vasopressina
- **Diabetes Insipidus Nefrogênico**
Os ductos coletores tornam-se incapazes de responder à ação da vasopressina

Prof. Amarante