

Universidade Federal Fluminense
Instituto Biomédico e Faculdade de Medicina
Módulo de Farmacologia para o 8º período de Medicina
Prof. Luiz Antonio Ranzeiro de Bragança

Farmacologia dos Antidiabéticos Orais

Objetivo deste material didático é promover uma introdução ao estudo de farmacologia e motivar a leitura do tema em livros textos, Consensos e Diretrizes.

Busca contribuir para que o(a) futuro(a) prescritor(a) esteja atento(a) aos critérios da Prescrição Racional de Medicamentos, fundamentado em bases técnicas e éticas.

Solicitamos o envio de sugestões e correções para o aprimoramento do material para larb@vm.uff.br

www.proac.uff.br/farmacoclinica

Objetivos:

1. Avançar no raciocínio de Prescrição Racional de Medicamentos (PRM) com o tema antidiabéticos.
2. Identificar (no passo 1) os fármacos que podem gerar hiperglicemia e diabetes.
3. Conhecer as classes de antidiabéticos orais e ter fluência quanto ao mecanismo de ação (eficácia), colaterais (segurança), aplicabilidade e noção do custo. (Passo 3)
4. Observar as opções disponíveis na farmácia universitária e “popular”.
5. Fazer simulações sobre a conduta diante de casos clínicos comuns e análise crítica das condutas adotadas.

Caso 1:

Mulher, 60 anos, obesa, do lar, 5 anos de DM. Em uso de **metformina** 850 mg (2x/d). GJ > 200mg/dl. No posto de saúde a conduta adotada foi iniciar **glibenclamida** 5 mg/d (antes do desjejum).

Caso 2:

Homem, 50 anos, magro, 10 anos de DM, em uso de **glimepirida** 4 mg/d. Ao exame laboratorial a GJ 270mg/dl, com HbA1c 11% (VR até 7). À prescrição inicial foi associada **vildagliptina** 50mg 2x/dia + **acarbose** 150 mg dia (50mg durante as principais refeições). Sua pressão arterial é de 150x100 mmHg e conduta adotada foi iniciar **hidroclorotiazida** 50mg pela manhã.

Fazer análise crítica das condutas adotadas.

O PROCESSO DA PRESCRIÇÃO RACIONAL DE MEDICAMENTOS (os seis passos)

**Passo 1 - DEFINIR O PROBLEMA DO PACIENTE.
Conhecer a fisiopatologia da doença.**

TABELA – Valores de glicose plasmática (em mg/dl) para diagnóstico de diabetes *mellitus* e seus estágios pré-clínicos

Categoria	Jejum*	2h após 75g de glicose	Casual**
Glicemia normal	< 100	< 140	
Tolerância à glicose diminuída	> 100 a < 126	≥ 140 a < 200	
Diabetes <i>mellitus</i>	≥ 126	≥ 200	≥ 200 (com sintomas clássicos)***

*O jejum é definido como a falta de ingestão calórica por no mínimo 8 horas; **glicemia plasmática casual é aquela realizada a qualquer hora do dia, sem se observar o intervalo desde a última refeição; ***os sintomas clássicos de DM incluem poliúria, polidipsia e perda não-explicada de peso.

Nota: O diagnóstico de DM deve sempre ser confirmado pela repetição do teste em outro dia, a menos que haja hiperglicemia inequívoca com descompensação metabólica aguda ou sintomas óbvios de DM.

Tabela 1 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA O DIABETES

Critérios	Comentários
A1C $\geq 6,5\%$ = ou =	O teste deve ser realizado através de método rastreável ao método do DCCT e devidamente certificado pelo <i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i> (NGSP) (http://www.ngsp.org).
Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL = ou =	O período de jejum deve ser definido como ausência de ingestão calórica por pelo menos 8 horas.
Glicemia 2 hs após sobrecarga com 75 g de glicose: ≥ 200 mg/dL = ou =	Em teste oral de tolerância à glicose. Esse teste deverá ser conduzido com a ingestão de uma sobrecarga de 75 g de glicose anidra, dissolvida em água, em todos os indivíduos com glicemia de jejum entre 100 mg/dL e 125 mg/dL.
Glicemia ao acaso ≥ 200 mg/dL	Em pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia, ou em crise hiperglicêmica.

Classificação Etiológica

Diabetes Tipo 1	Resulta da destruição das células beta, geralmente levando à uma deficiência absoluta de insulina. Pode ser autoimune ou idiopático
Diabetes Tipo 2	Geralmente varia de uma situação predominante de insulino-resistência a uma situação predominante de insulino-deficiência , ou reflete simplesmente um defeito secretório, com ou sem resistência insulínica
Diabetes Gestacional	Resulta de alterações metabólicas e hormonais da gravidez em mulheres com ou sem alteração anterior na tolerância à glicose. Esta situação é diferente da gravidez em paciente já diabética
Outros tipos específicos	<ul style="list-style-type: none">• Defeitos genéticos da função das células beta• Defeitos genéticos na ação da insulina• Doenças do pâncreas exócrino• Endocrinopatias• Induzidos por fármacos ou agentes químicos• Formas raras de diabetes imunomediado• Outras síndromes genéticas, às vezes associadas com diabetes

DM1

- Auto-imune
- Idiopático

DM2

Outros tipos específicos de DM

Diabetes *mellitus* gestacional

Induzido por medicamentos ou agentes químicos

- Determinadas toxinas
- Pentamidina
- Ácido nicotínico
- Glicocorticóides
- Hormônio tireoidiano
- Diazóxido
- Agonistas betadrenérgicos X $\alpha 2$ agon. E $\beta 2$ bloq.
- Diuréticos de alça e
- Tiazídicos
- Interferon alfa
- Outros

HYPERGLYCEMIA

Glucocorticoids
Antipsychotics (atypical, others)
Protease inhibitors
Adrenergic agonists
Diuretics (thiazide, loop)
Hydantoins (phenytoin, others)
Opioids (fentanyl, morphine, others)
Diazoxide
Nicotinic Acid
Pentamidine
Epinephrine
Interferons
Amphotericin B
Asparaginase
Acamprosate
Basiliximab
Thyroid hormones

HYPOGLYCEMIA

Adrenergic antagonists
Ethanol Salicylates
Non-steroidal anti-inflammatory drugs
Pentamidine
ACE inhibitors Lithium chloride
Theophylline Bromocriptine
Mebendazole

**FÁRMACOS podem
causar Hiperglicemia
ou Hipoglicemia**

Recomendamos a leitura de “As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman 12^a edição, 2012.

FÁRMACOS QUE CAUSAM DIABETES

Fármacos que Afetam a Secreção de Insulina

Anticonvulsivantes	Cátions	Hormônios	Anti-helmínticos
Fenitoína	Bário	Somatostatina	Pentamidina
Diuréticos	Cádmio	Pesticidas	Antineoplásicos
Tiazidas	Lítio	DDT	L-Asparaginase
Furosemida	Potássio	Fluoreto	Mitramicina
Ácido etacrínico	Zinco	Piriminila (Vacor)	

Fármacos que Afetam a Ação da Insulina

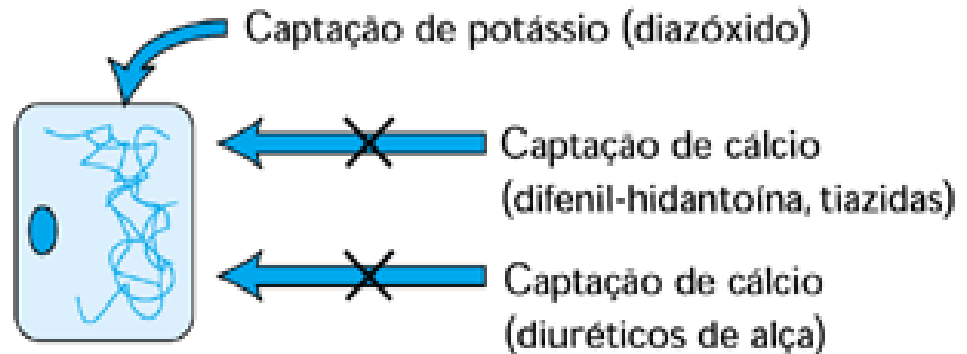
Hormônios
Hormônio do crescimento

Fármacos que Afetam tanto a Secreção de Insulina quanto a Ação da Insulina

Hormônios/antagonistas hormonais	Anti-hipertensivos	Agentes bloqueadores	Agentes psicofarmacológicos
Glucagon	Clonidina	Bloqueadores β -adrenérgicos	Benzodiazepínicos
Glicocorticóides	Diazóxido	Bloqueadores do canal de cálcio	Etanol
Octreotida	Prazosina	Bloqueadores histaminérgicos	Opiatos
Compostos adrenérgicos			Fenotiazinas
Adrenalina			
Noradrenalina			



Destruição de célula β



Acoplamento estímulo-secreção alterado

Pentamidina (anti-*Pneumocystis carinii*): necrose da cel beta.

Tiazídico e Furosemida:

efeito indireto (hipocalemia) e efeito direto (secreção)

Diazóxido abertura de canais de K^+

Difenilhidantoína: diminuição do influxo de Ca^{++}

Prescritor (a): _____

Data: _____

PRESCRIÇÃO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

Resumo do caso:

Passo 1 _ DEFINIR O PROBLEMA DO PACIENTE.

Fisiopatologia da doença. Paciente utiliza fármacos que causam o problema?

Passo 2 _ ESPECIFICAR O OBJETIVO TERAPÊUTICO.

Definir o objetivo terapêutico (vai tratar para quê?). Especialmente para doenças crônicas (DM, dislipidemias etc.)

Passo 3 _ VERIFICAR SE O SEU TRATAMENTO É ADEQUADO PARA O PACIENTE EM QUESTÃO. Inventário das estratégias terapêuticas medicamentosas e outras de apoio. Seleção de grupos de medicamentos mais utilizados no tratamento específico; conhecer mais escolhidos e efeitos colaterais mais frequentes de cada medicamento. Os critérios devem ser EFICÁCIA, SEGURANÇA, CONVENIÊNCIA / APLICABILIDADE, CUSTO.

<u>Classe terapeut.</u> Nome genérico	Eficácia / Mecanismo de Ação	Segurança / Efeitos colaterais	Conveniência/ número de tomadas, dose mínima /máxima ao dia	<u>custo</u>

--	--	--	--	--

Passo 4 _ COMEÇAR O TRATAMENTO. FAZER A PRESCRIÇÃO. (use o verso)

Recomendações gerais. Nome do fármaco; nome genérico; forma farmacêutica; via de administração; esquema de administração. A prescrição deve ser clara, legível e indicando com precisão o que deve ser fornecido ao paciente.

Passo 5 _ FORNECER INFORMAÇÕES, INSTRUÇÕES E RECOMENDAÇÕES.

fornecer informações e recomendações ao paciente. Efeitos do medicamento. Efeitos colaterais. Instruções. Avisos. Próxima consulta. Tudo claro?

Passo 6 _ MONITORIZAR (INTERROMPER?) O TRATAMENTO.

O tratamento foi eficaz?

- A. Sim, e a doença está curada. Interrompa o tratamento
- B. Sim, mas não está completo. Algum efeito colateral sério?
.Não: o tratamento pode continuar. .Sim: reavalie a dose ou o medicamento
- C. Não, doença não curada. Verifique todas as etapas:
.Diagnóstico correto? Objetivo terapêutico correto? .O medicamento é adequado para esse paciente?
.O medicamento foi prescrito corretamente? .O paciente recebeu instruções corretas? .Os efeitos foram monitorizados corretamente?

Caso 2:

Homem, 50 anos, magro, 10 anos de DM, em uso de **glimepirida** 4 mg/d. Ao exame laboratorial a GJ 270mg/dl, com HbA1c 11% (VR até 7). À prescrição inicial foi associada **vildagliptina** 50mg 2x/dia + **acarbose** 150 mg dia (50mg durante as principais refeições). Sua pressão arterial é de 150x100 mmHg e conduta adotada foi iniciar **hidroclorotiazida** 50mg pela manhã.

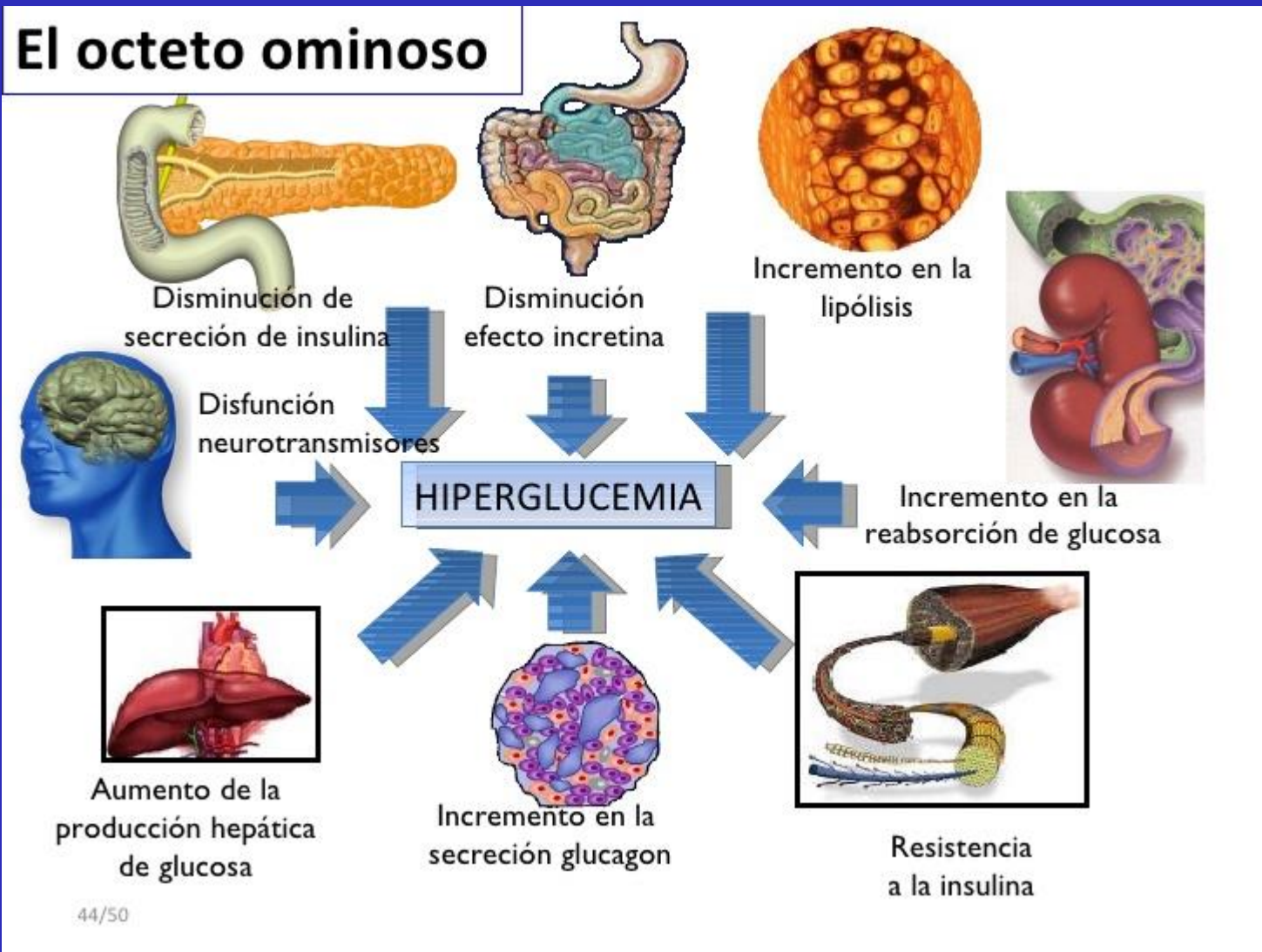
Fazer análise crítica das condutas adotadas.

Classificação Etiológica

Diabetes Tipo 1	Resulta da destruição das células beta, geralmente levando à uma deficiência absoluta de insulina. Pode ser autoimune ou idiopático
Diabetes Tipo 2	Geralmente varia de uma situação predominante de insulino-resistência a uma situação predominante de insulino-deficiência , ou reflete simplesmente um defeito secretório, com ou sem resistência insulínica
Diabetes Gestacional	Resulta de alterações metabólicas e hormonais da gravidez em mulheres com ou sem alteração anterior na tolerância à glicose. Esta situação é diferente da gravidez em paciente já diabética
Outros tipos específicos	<ul style="list-style-type: none">• Defeitos genéticos da função das células beta• Defeitos genéticos na ação da insulina• Doenças do pâncreas exócrino• Endocrinopatias• Induzidos por fármacos ou agentes químicos• Formas raras de diabetes imunomediado• Outras síndromes genéticas, às vezes associadas com diabetes

Fisiopatologia da doença.

Visão atual... novas oportunidades de intervenção!



Ominoso: Agourento, azarento. Nefasto. Detestável.

Passo 1: Fazer o diagnóstico - considerar os “subtipos” de Diabetes Tipo 2...

insulino-
deficiência



usar
secretagogos



insulino-
resistência



usar
sensibilizadores

CONTROLE DA GLICEMIA

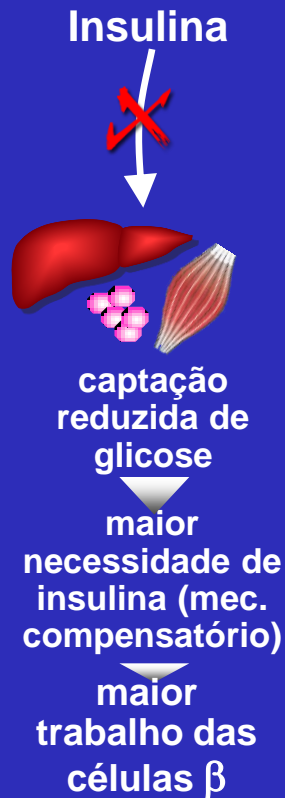
Hormônio	Principais ações	Principal efeito
Principal hormônio regulador Insulina	↑ captação de glicose ↑ síntese de glicogênio ↓ glicogenólise ↓ gliconeogênese	↓ GLICEMIA
hormônios contra-reguladores Glucagon	↑ glicogenólise ↑ gliconeogênese	
Catecolaminas	↑ glicogenólise ↓ captação de glicose	↑ GLICEMIA
Glicocorticóides	↑ gliconeogênese ↓ captação e utilização de glicose	
Hormônio do crescimento	↓ captação de glicose	

O DM2 aparece quando ocorre a disfunção da ilhota pancreática em indivíduos predispostos

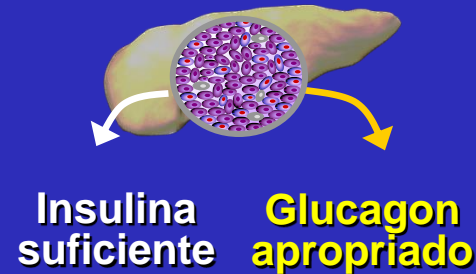
Fatores genéticos e ambientais



Resistência insulínica



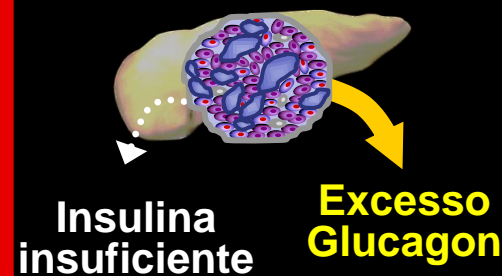
Função pancreática normal



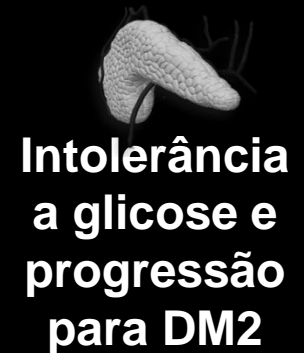
Pâncreas saudável



Disfunção da ilhota pancreática



Pâncreas doente



O PROCESSO DA PRESCRIÇÃO RACIONAL DE MEDICAMENTOS (os seis passos)

Passo 2 - ESPECIFICAR O OBJETIVO TERAPÊUTICO.

Definir qual será o objetivo terapêutico (vai tratar para quê?).

Quais são as metas?

Recomenda-se a leitura das Diretrizes.

Passo 2 - ESPECIFICAR O OBJETIVO TERAPÊUTICO.

Quais são as metas?

Tabela 3 METAS LABORATORIAIS PARA O TRATAMENTO DO DM2

Parâmetro	Metas laboratoriais	
	Metas terapêuticas	Níveis toleráveis
Hemoglobina glicada (A1C).	<ul style="list-style-type: none">• <7% em adultos.• <8% em idosos.• <8,5% de 0 a 6 anos.• <8% de 6 a 12 anos.• <7,5% de 13 a 19.• <6,0 na gravidez.	<p>As metas devem ser individualizadas de acordo com:</p> <ul style="list-style-type: none">• Duração do diabetes.• Idade/expectativa de vida.• Comorbidades.• Doença cardiovascular.• Complicações microvasculares.• Hipoglicemia não percebida.
Glicemia de jejum	<100 mg/dL	-
Glicemia pré-prandial	<110 mg/dL	Até 130 mg/dL.
Glicemia pós-prandial	<140 mg/dL	Até 160 mg/dL.

Adaptado de: 1. Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada – A1C. Atualização sobre Hemoglobina Glicada (A1C) para Avaliação do Controle Glicêmico e para o Diagnóstico do Diabetes: Aspectos Clínicos e Laboratoriais. Posicionamento Oficial 3ª Edição. SBD – SBEM – SBPC/ML – FENAD, janeiro de 2009. 2. American

O PROCESSO DA PRESCRIÇÃO RACIONAL DE MEDICAMENTOS (os seis passos)

Passo 1 - DEFINIR O PROBLEMA DO PACIENTE. Fisiopatologia da doença.

Passo 2 - ESPECIFICAR O OBJETIVO TERAPÊUTICO.

Definir qual será o objetivo terapêutico (vai tratar para quê?).

Quais são as metas?

O tratamento da Diabetes Tipo 2 dever ser:

- 1) Precoce e sem “inércia terapêutica”**
- 2) Eficaz: adaptado ao doente e atuante nos mecanismos da doença;**
- 3) Seguro e bem tolerado.**

PASSO 3 - INVENTÁRIO DAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

não medicamentosas x medicamentosas;

PASSO 3 - INVENTÁRIO DAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

não medicamentosas:

Mudanças no Estilo de Vida

- Redução do peso
- Dieta saudável
- Exercício regular
- Cessar o fumo

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 	1,0 – 2,0
<ul style="list-style-type: none"> • Metformina 	1,0 – 2,0
<ul style="list-style-type: none"> • Insulina em terapia adicional 	1,5 – 3,5
<ul style="list-style-type: none"> • Sulfonilureia 	1,0 – 2,0
<ul style="list-style-type: none"> • Glitazonas 	0,5 – 1,4
<ul style="list-style-type: none"> • Agonistas do GLP1 	0,5 – 1,0
<ul style="list-style-type: none"> • Inibidores da DPP-4 	0,5 – 0,8
<ul style="list-style-type: none"> • Inibidores da alfa-glicosidase 	0,5 – 0,8
<ul style="list-style-type: none"> • Glinidas 	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.

LIVROS: Plantas medicinais antidiabéticas: uma abordagem multidisciplinar

Título:	Plantas medicinais antidiabéticas: uma abordagem multidisciplinar
Autor(es):	Luiz Antonio Ranzeiro de Bragança (Org.)
ISBN:	85-228-0168-1
Editora:	Editora da UFF
Data da Publicação:	1996
Edição:	0
Idioma:	Português
Preço:	GRÁTIS
Avaliação:	☆☆☆☆☆
Imagem:	



Passo 3 - VERIFICAR SE O SEU TRATAMENTO É ADEQUADO PARA O PACIENTE EM QUESTÃO.

- **Inventário das estratégias terapêuticas farmacológicas;**
- **seleção de grupos de fármacos utilizados no tratamento específico;**
- **conhecer as drogas disponíveis e efeitos colaterais mais frequentes.**

- **Os critérios devem ser:**

**EFICÁCIA,
SEGURANÇA,
APLICABILIDADE,
CUSTO.**

<http://www.uff.br/farmaciauniversitaria/>

acesso em 27 de nov. de 2012

7. HIPOGLICEMIANTES E ANTILIPÊMICOS

Bezafibrato 200 mg. (M)

Ciprofibrato 100 mg.(M)

Clorpropamida 250 mg. (I)

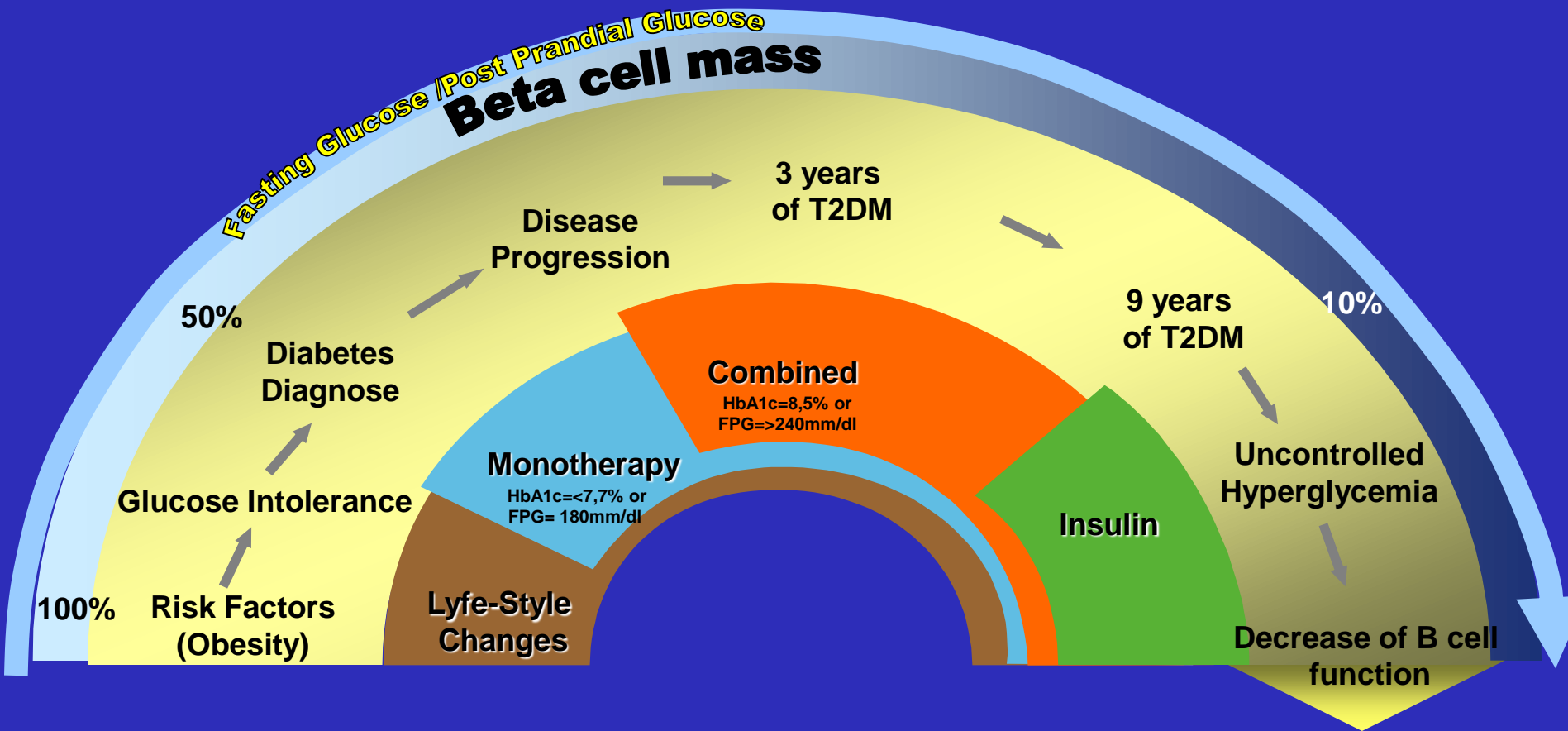
Genfibrozila 250 mg.(M)

Glibenclamida 5 mg. (I)

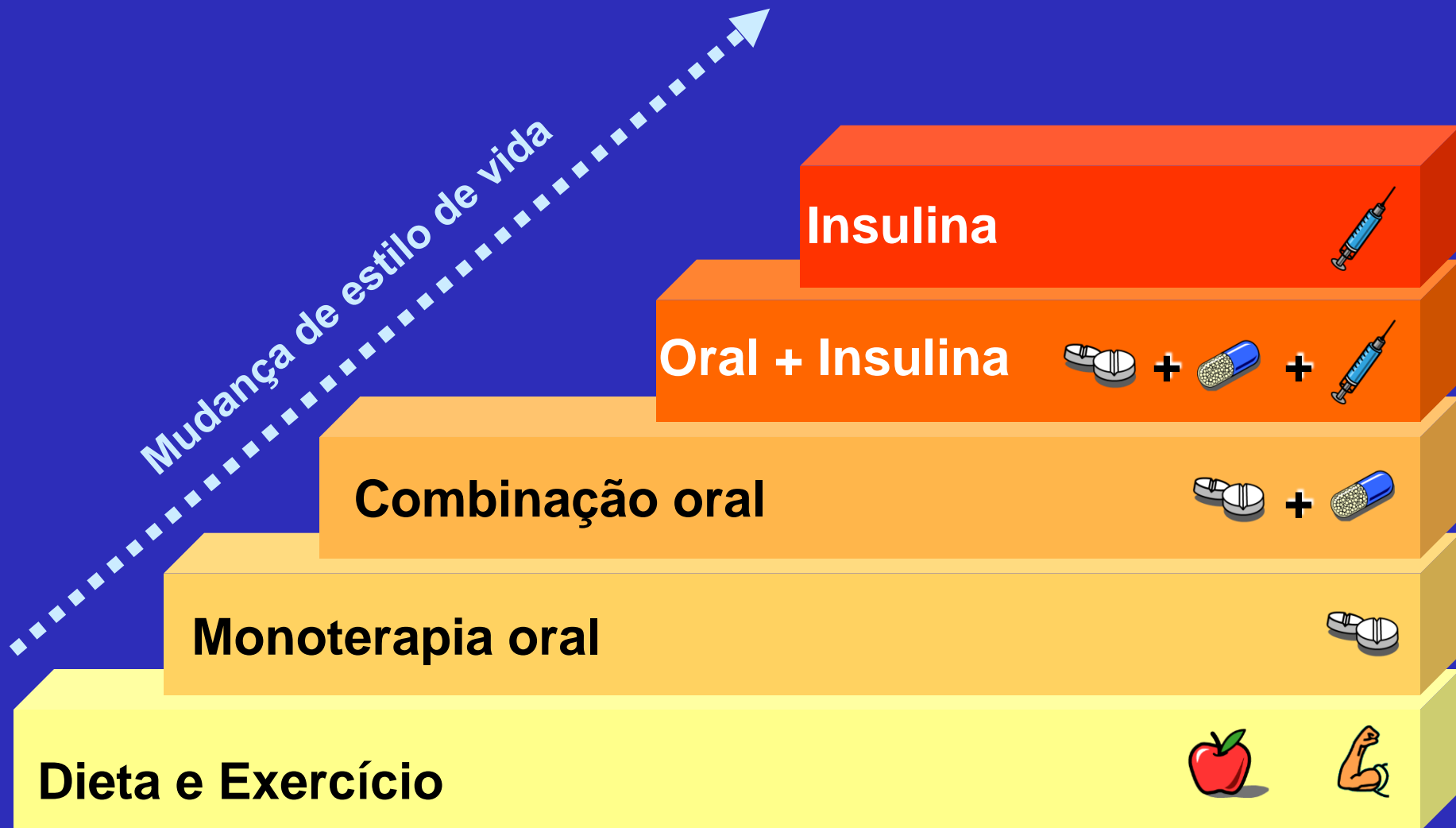
Metformina 850 mg. (I)

Sinvastatina 10mg e 20 mg. (I)

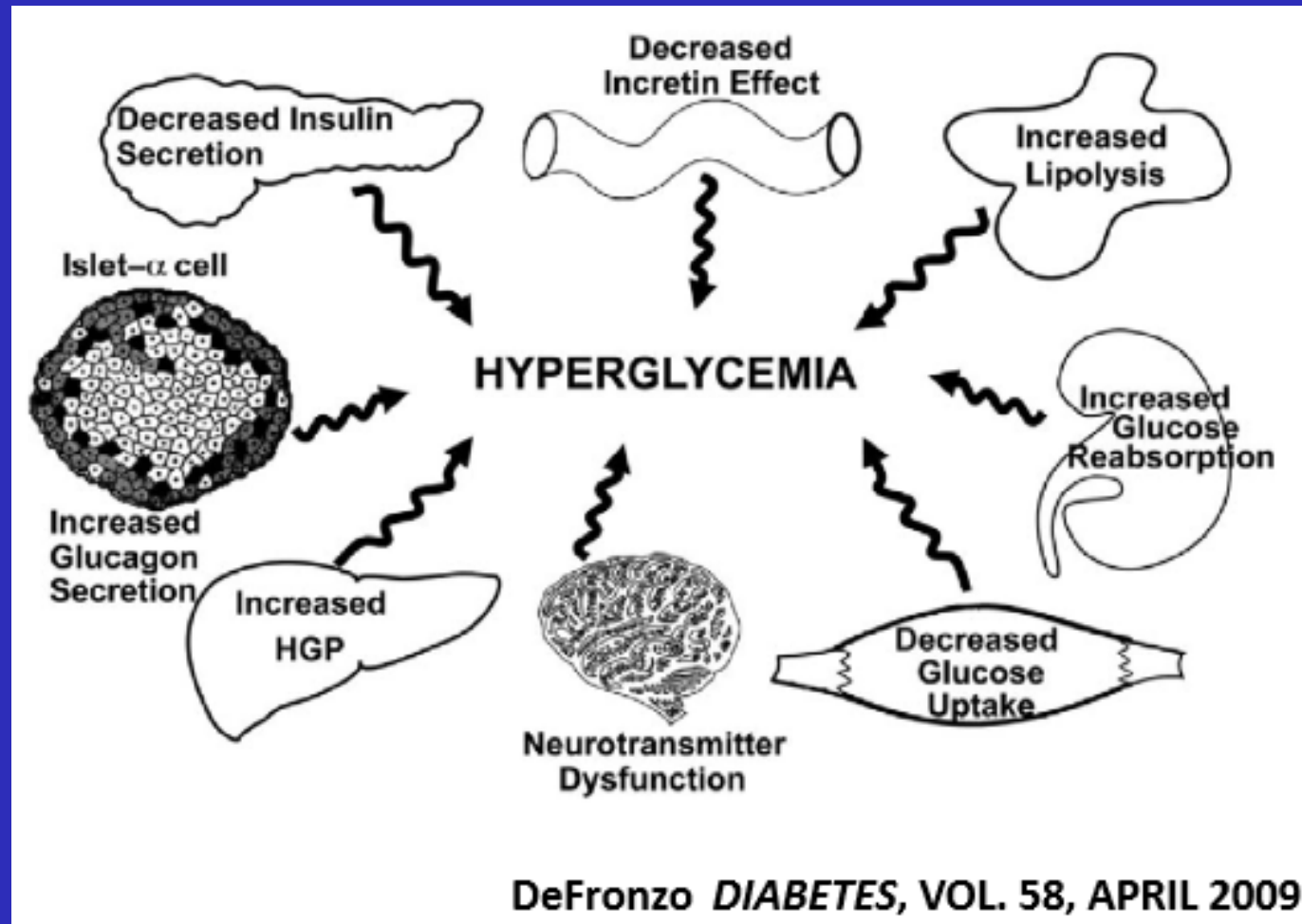
Progressão do Diabetes



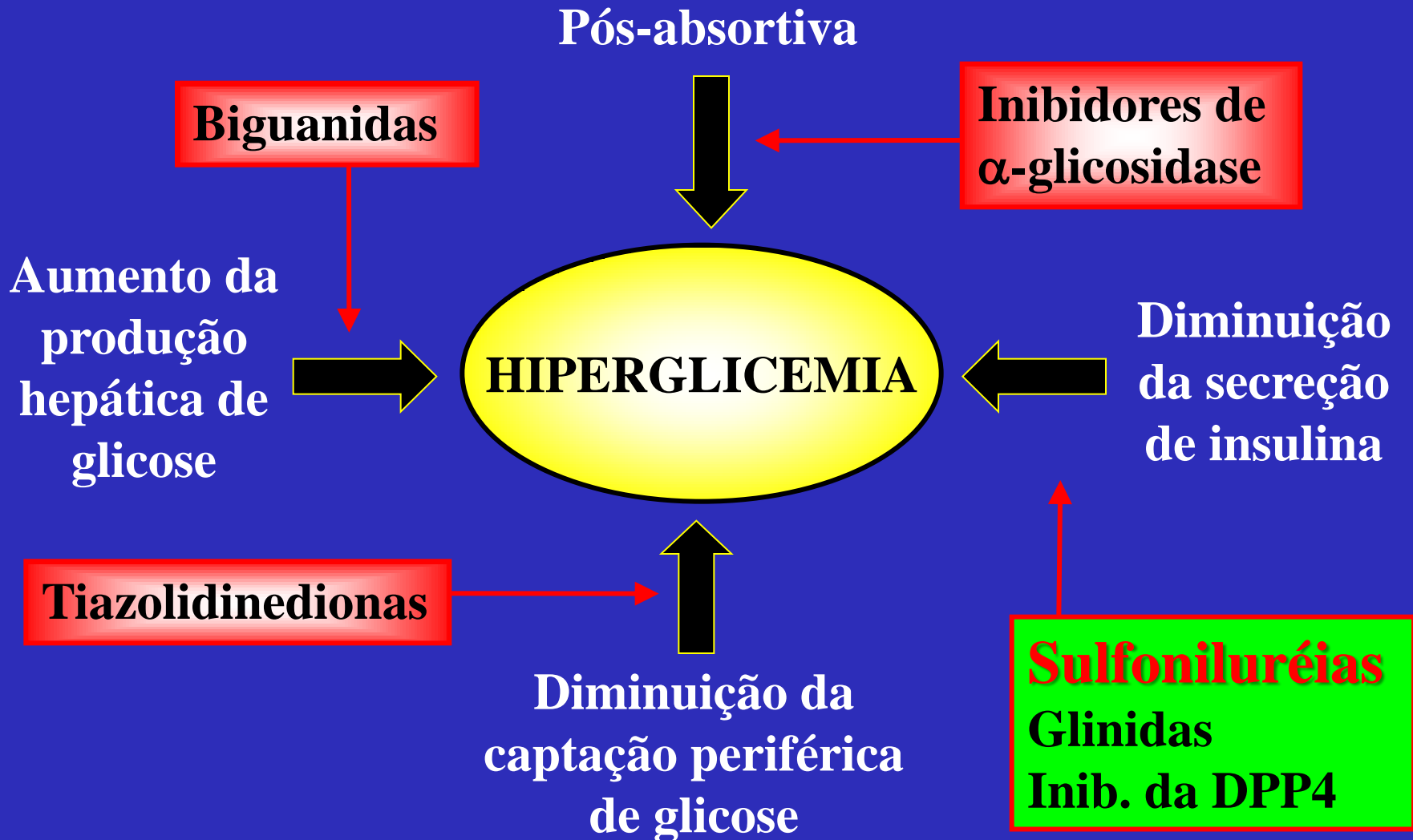
Intensificação do tratamento em resposta à progressão natural do diabetes



Tratamento baseado na fisiopatologia da doença.



Antidiabéticos orais





The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Approved Antidiabetes Medications in the United States.

Medication*	Route of Administration	Year of Introduction or FDA Approval	Efficacy as Monotherapy, Measured as a Reduction in the Glycated Hemoglobin Concentration
			<i>percentage points</i>
Insulin	Parenteral	1921	≥2.5
Inhaled insulin	Pulmonary	2006	1.5
Sulfonylureas	Oral	1946	1.5
Biguanides	Oral	1957	
Metformin†	Oral	1995	1.5
Alpha-glycosidase inhibitors	Oral	1995	0.5–0.8
Thiazolidinediones	Oral		0.8–1.0
Troglitazone‡	Oral	1997	
Rosiglitazone	Oral	1999	
Pioglitazone	Oral	1999	
Glinides	Oral	1997	1.0–1.5
GLP analogues	Parenteral	2005	0.6
Amylin analogues	Parenteral	2005	0.6
DPP-IV inhibitors	Oral	2006	0.5–0.9

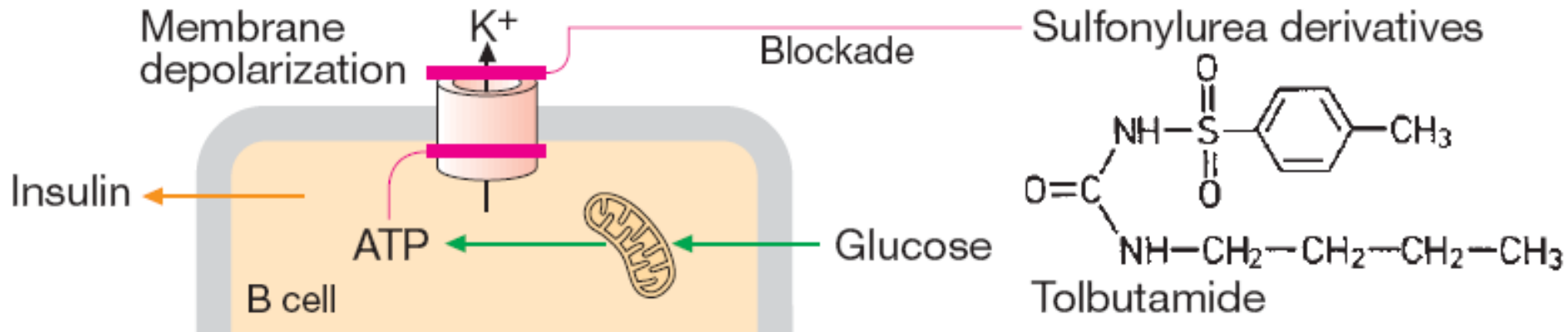
* GLP denotes glucagon-like peptide, and DPP-IV dipeptidyl peptidase IV.

† Metformin has been available in other countries since 1957 but was approved in the United States in 1995.

‡ Troglitazone was approved in 1997 but was withdrawn from the market in 2000 because of hepatotoxicity.

antidiabéticos orais

1. Sulfoniluréias



1a. Geração:

Tolbutamida
Clorpropamida
Acetohexamida

•2a. Geração:

Glibenclamida
Gliclazida (MR)
Glipizida

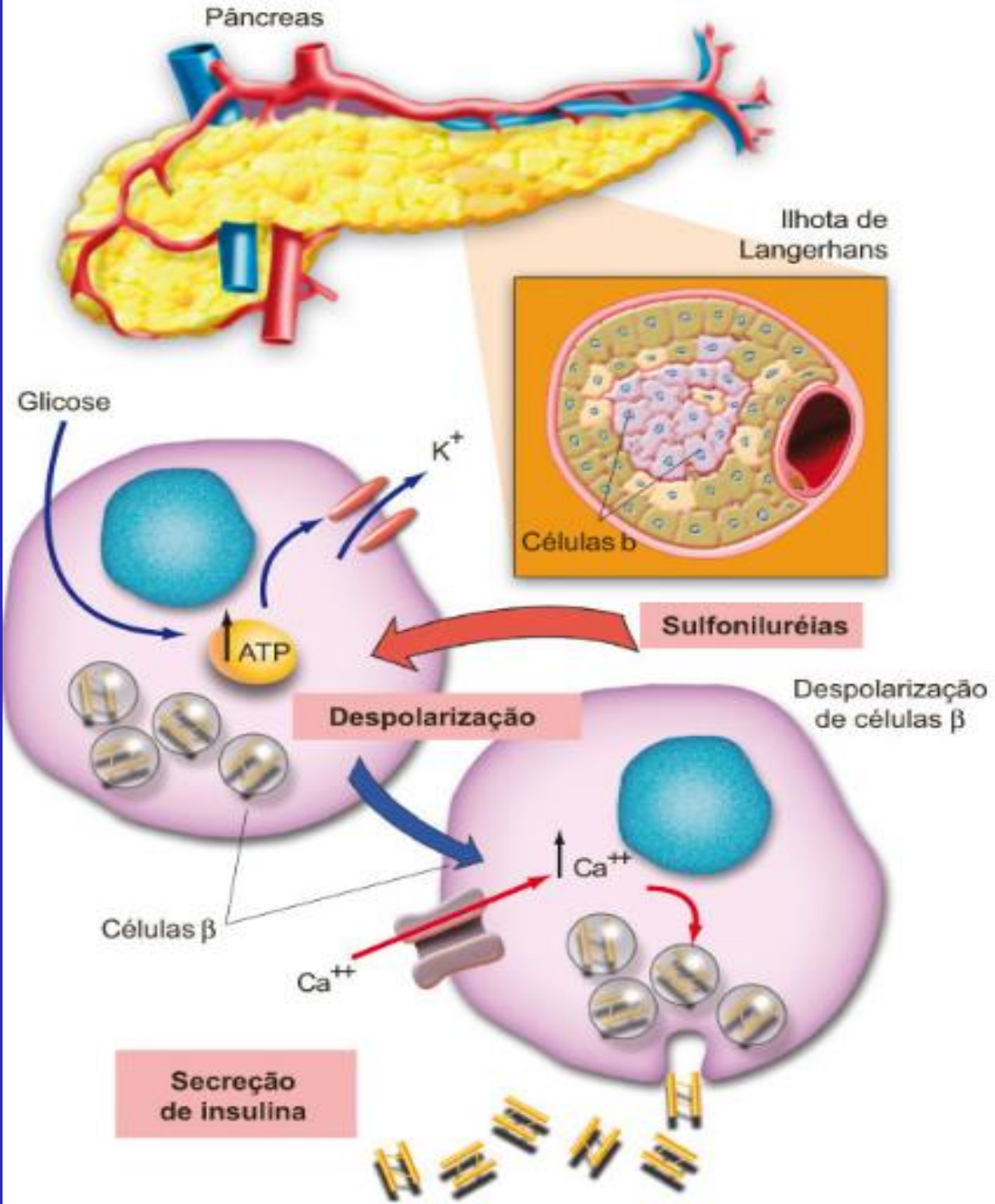
3a. (?) Geração:

Glimepirida (AP)

Mecanismo de Ação:

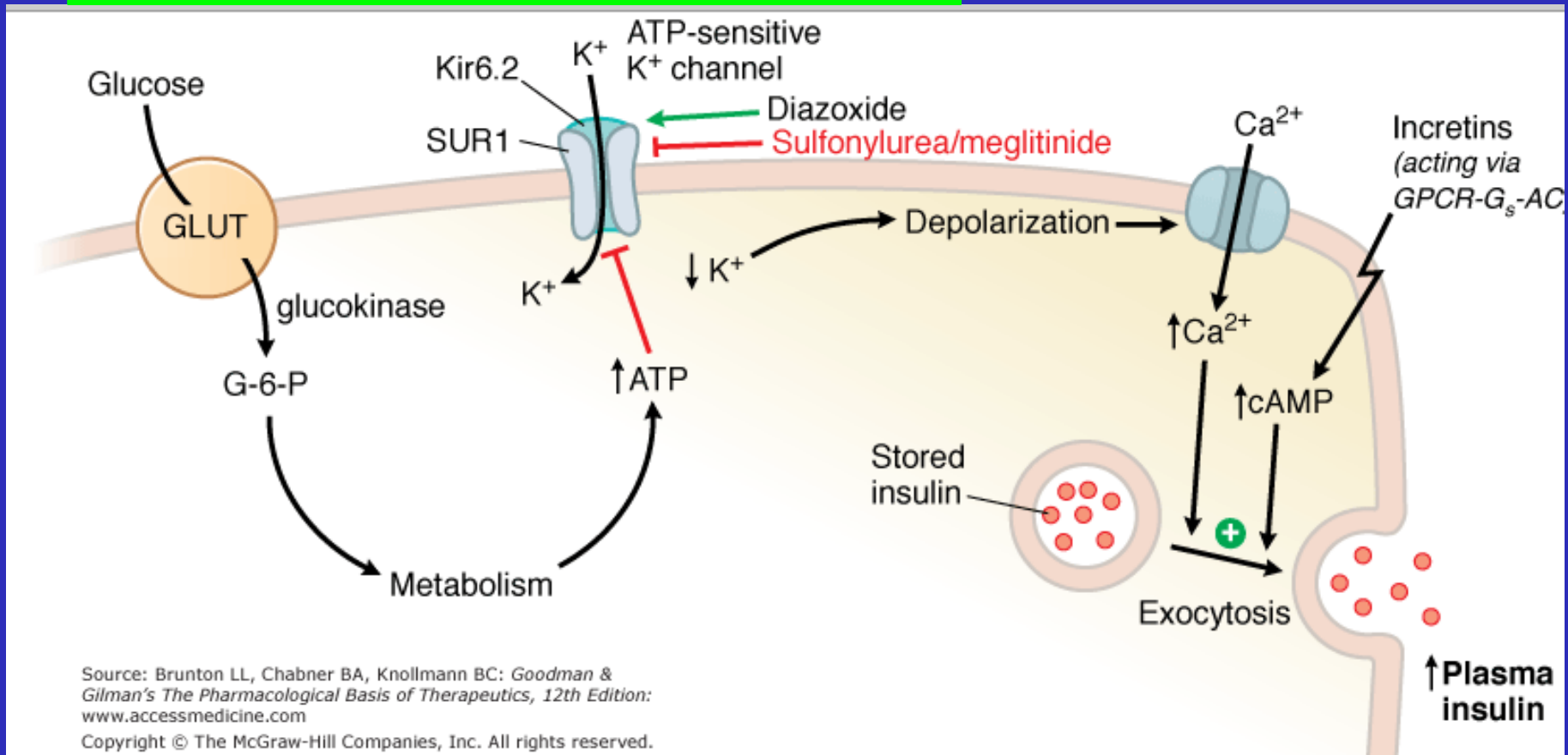
bloqueiam canais de K⁺/ATP sensíveis → estimulam liberação de insulina

sulfonilurías



Secretagogos: sulfonilurías; meglitinidas (glinidas); incretinas (análogos e inibidores da DPP4)

Local de ação: célula beta no pâncreas



Recomendamos a leitura de “As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman 12ª edição.

Sulfoniluréias

Absorção, metabolismo e excreção:

- Absorção pelo trato gastro-intestinal
- **Ligação às proteínas plasmáticas** (> 90%)
- meia vida rápida (3-5 h), mas efeito prolongado
- Metabolismo hepático
- Excreção urinária

Usos terapêuticos:

- DM tipo 2: monoterapia ou em associação

Efeitos colaterais principais

- **hipoglicemia** (interação com drogas que se ligam às proteínas plasmáticas; modificação do metabolismo hepático)
- **ganho de peso**
- discute-se o aumento do risco cardio-vascular com glibenclamida.

ADO são contra-indicados na gravidez e lactação

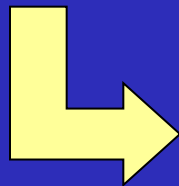
Efeitos colaterais das Sulfoniluréias

- ✓ **hipoglicemia** (risco aumenta com omissão ou menor ingestão de alimentos, desnutrição, transtornos hepáticos ou renais);
- ✓ **Ganho de peso;**
- ✓ **alergia, fotossensibilidade e *rash* cutâneo;**
- ✓ **reações de intolerância com bebidas alcoólicas (**clorpropamida**);**
- ✓ **O etanol pode intensificar a ação das SU ao provocar hipoglicemia.**
- ✓ aparelho digestório: gosto metálico, náuseas, vômitos, diarreia;
- ✓ algumas formas de anemia, como aplástica e hemolítica;
- ✓ lassidão;
- ✓ depressão da medula óssea e leucopenia, anemia e trombocitopenia;
- ✓ anemia hemolítica;
- ✓ anormalidade da função hepática;
- ✓ hepatite alérgica e icterícia;
- ✓ hiponatremia e intoxicação hídrica.

Clorpropamida, em desuso

Contra-indicações para o emprego das Sulfoniluréias

- gravidez e lactação;
- alergia prévia a uma sulfonamida (R x B);
- insuficiência renal;
- insuficiência hepática;
- hipersensibilidade às SU;
- contra-indicações relativas: cirurgia, intercorrências clínicas de maior gravidade etc.

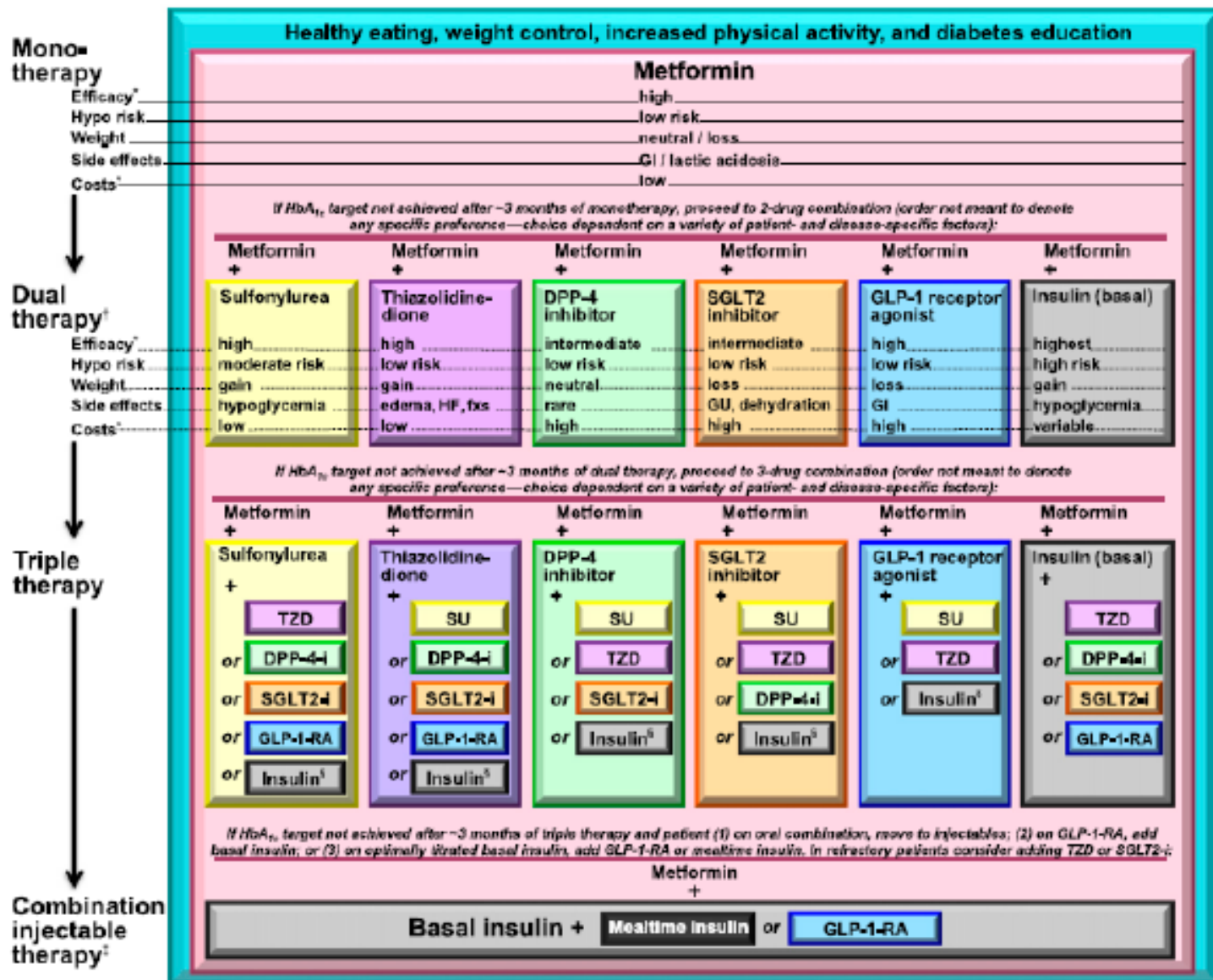


Insulina

Tabela - Tratamento do DM 2 com agentes antidiabéticos^[1, 3-5, 25-29, 31-40, 43]

Medicamentos (posologia em mg)	Mecanismo de ação	Redução da glicemia de jejum (mg/dl)	Redução da HbA1c (%)	Contra-indicação	Efeitos colaterais	Outros efeitos benéficos
Sulfoniluréias						
Clorpropamida 125 a 500	Aumento da secreção de insulina	60-70	1,5-2	Gravidez, insuficiência renal ou hepática	Hipoglicemia e ganho ponderal (clorpropamida favorece o aumento da pressão arterial e não protege contra retinopatia)	
Glibenclamida 2,5 a 20						
Glipizida 2,5 a 20						
Gliclazida 40 a 320						
Gliclazida MR 30 a 120						
Glimepirida 1 a 8						
Uma a duas tomadas/dia						

Latest ADA/EASD guidelines

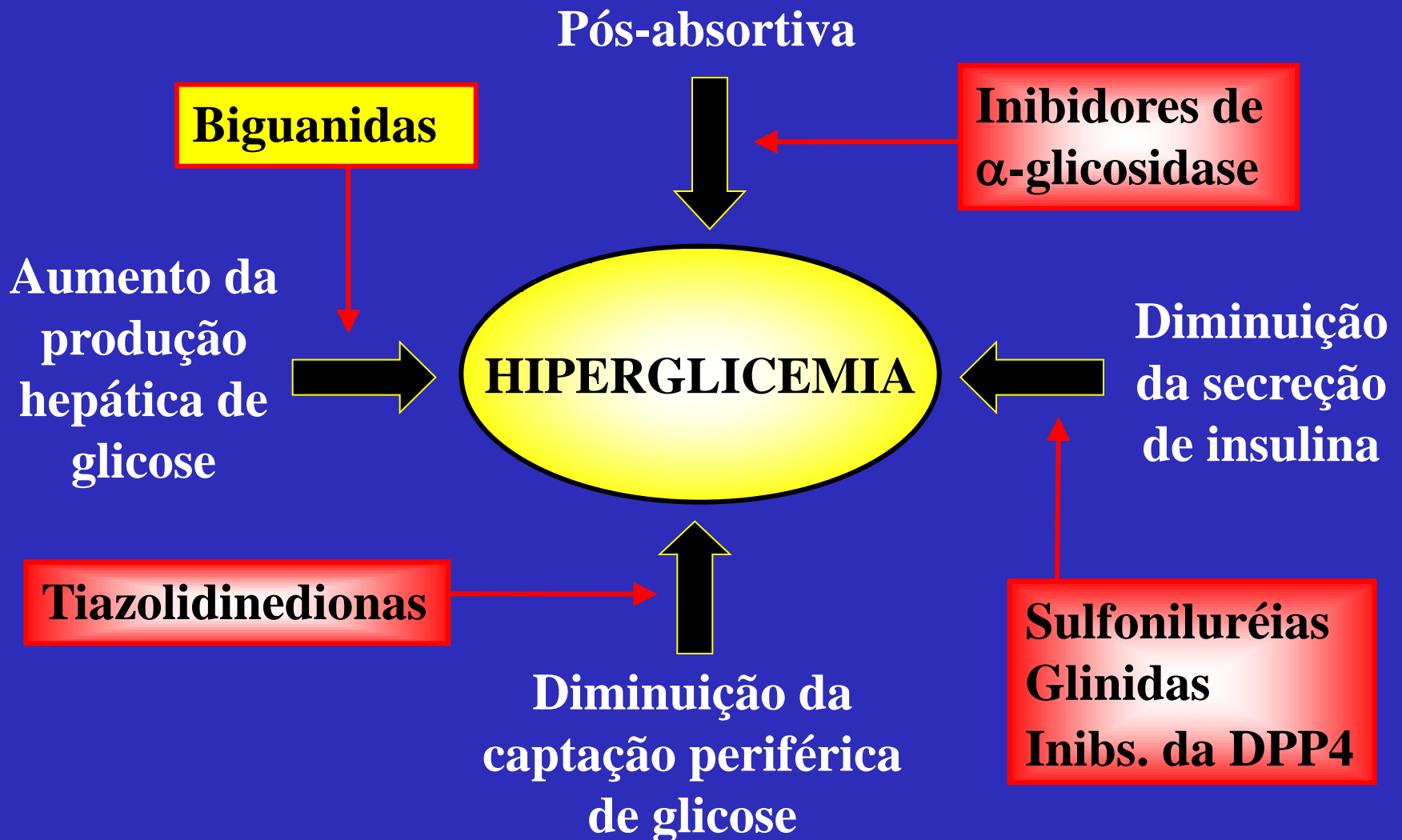


ADA, American Diabetes Association; DPP4, dipeptidyl peptidase 4; EASD, European Association for the Study of Diabetes; Fx, fracture; GI, gastrointestinal; GLP1-RA, glucagon-like peptide receptor agonist; GU, genitourinary; HbA_{1c}, glycosylated haemoglobin; HF, heart failure; SGLT2, sodium glucose cotransporter 2; SU, sulphonylurea; TZD, thiazolidinedione.

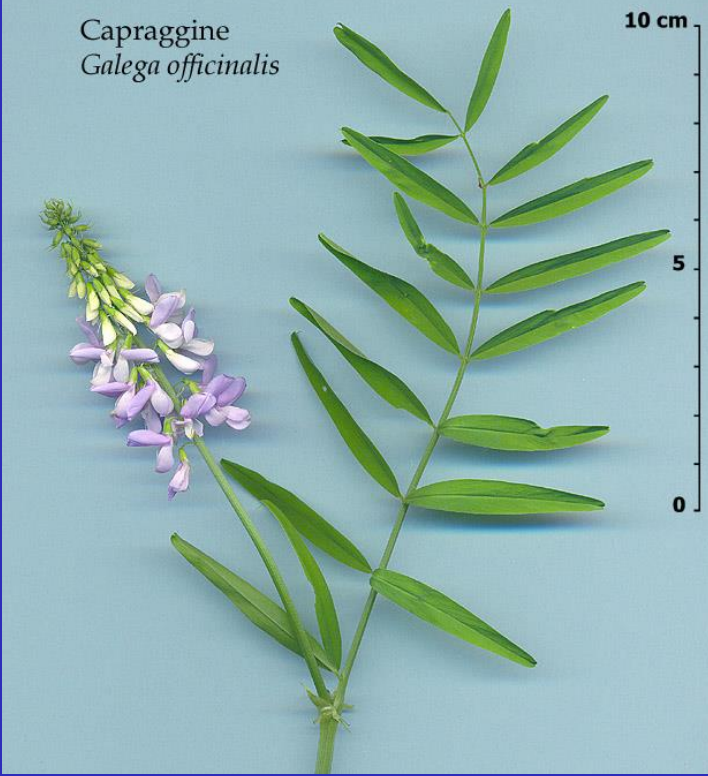
*See supplementary material for description of efficacy categorisation. †Consider initial therapy at this stage when HbA_{1c} is ≥ 9%. ‡Consider initial therapy at this stage when blood glucose is ≥ 300–350 mg/dL and/or HbA_{1c} ≥ 10–12%, especially if patient is symptomatic or if catabolic features (weight loss, ketosis) are present, in which case basal insulin + mealtime insulin is the preferred initial regimen. §Usually a basal insulin (e.g., NPH, glargine, detemir, degludec).

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2013. Diabetes Care. 2013;38:S1-S94.

Antidiabéticos orais

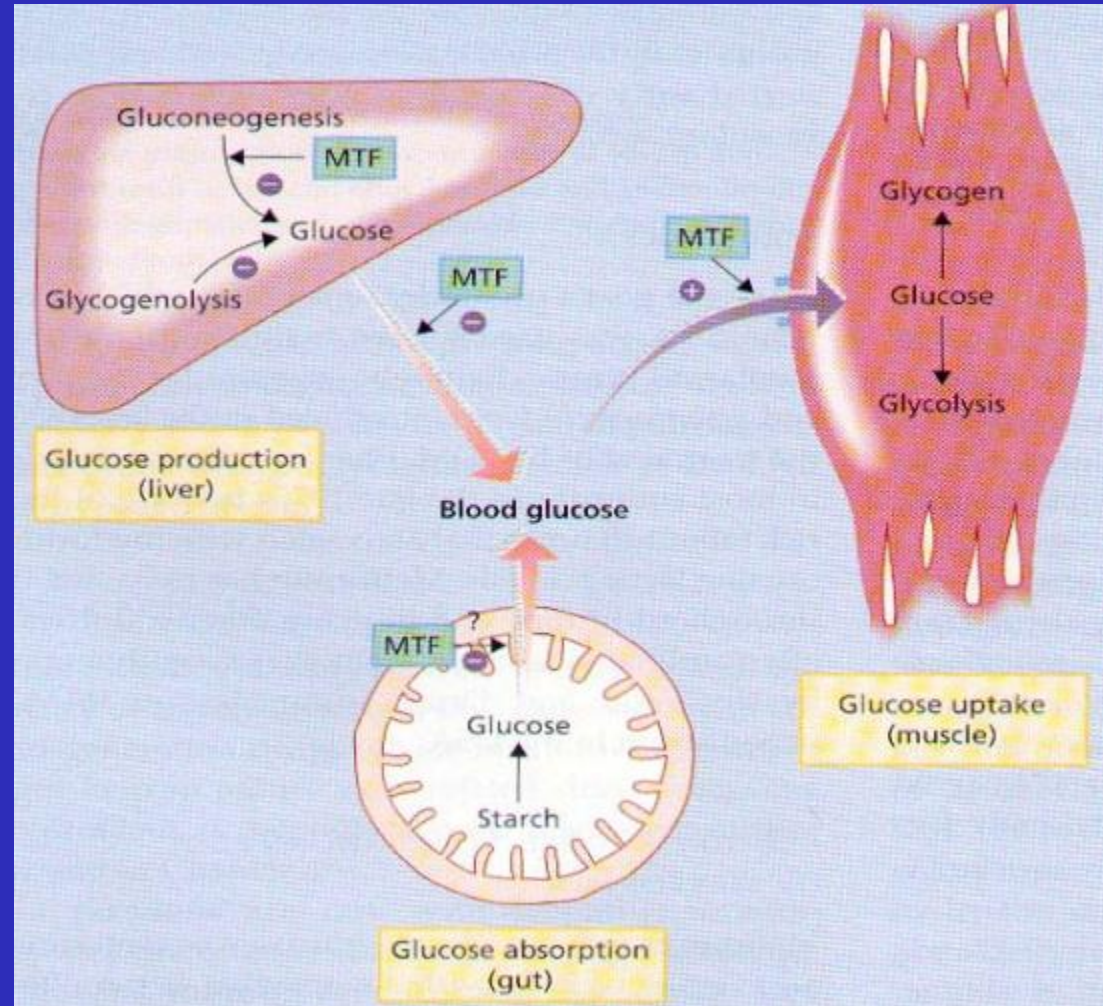


Capraggine
Galega officinalis



origem quimica da
Metformina

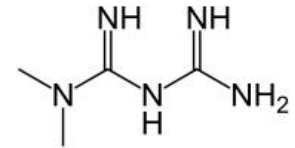
Local de ação da Metformina



2. Biguanidas

Fenformina

Metformina



Nome IUPAC	N,N-dimetilbiguanida
Outros nomes	1,1-dimetilbiguanida

Mecanismo de ação:

Agem através da **PROTEÍNA QUINASE ATIVADA POR AMP (AMPK)**.

Efeitos:

- **diminuem a gliconeogênese** hepática
- **promovem glicólise anaeróbica**
- aumentam a sensibilidade à insulina no fígado, músculo e tecido adiposo
- anti-hiperglicemiante (não secretam insulina!).

Usos terapêuticos:

Monoterapia ou associação. Obesos.

outros benefícios: “prevenção de DM”; melhora do perfil lipídico, da esteatose hepática e de co-morbidades com Resistência Insulínica (ex. síndrome de ovários policísticos; esteatose hepática etc.);

PROTEÍNA QUINASE ATIVADA POR AMP – AMPK

Metformina e AMPK na síndrome metabólica

Santomauro Júnior et al.

Arq Bras Endocrinol Metab 2008;52/1:120-125

Ações da AMPK:

- inibe a síntese de ácidos graxos,
- **inativa** a glicerol-fosfato-acil transferase (GPAT) e a HMGCoA redutase, enzimas-chaves na síntese de triglicérides e de colesterol,
- atua em longo prazo **diminuindo** a expressão de **genes lipogênicos** (por exemplo, FAS, S14, L-PK e SREBP-1) e **gliconeogênicos** (por exemplo, PEPCCK e glicose-6-fosfatase)

Em suma, a AMPK atua:

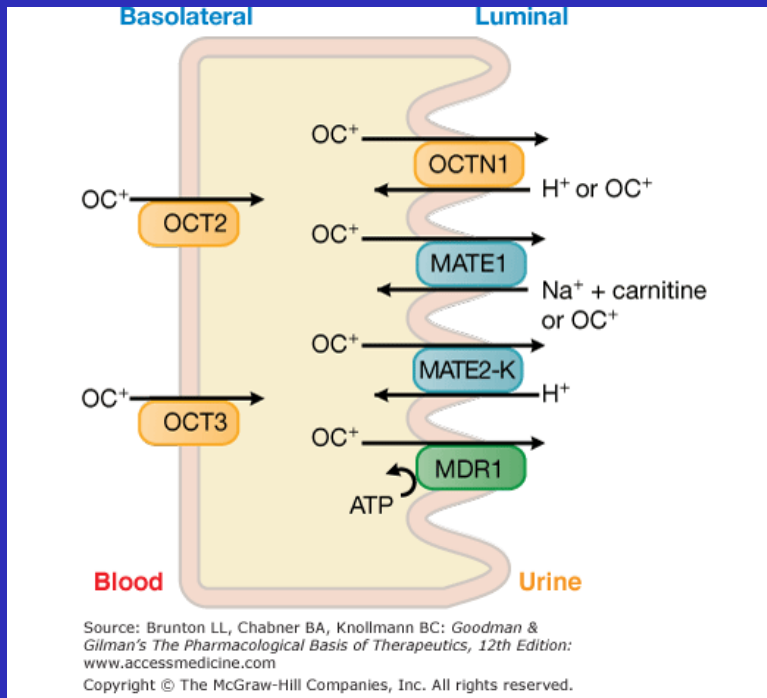
No fígado, diminuindo a síntese de lipídios e estimulando a queima de gordura, além de bloquear a produção hepática de glicose;

No músculo esquelético, principalmente estimulando a captação de glicose. (Mais de 70% da retirada de glicose do plasma é feita pelos músculos esqueléticos, logo esse fenômeno é essencial para a homeostasia da glicose).

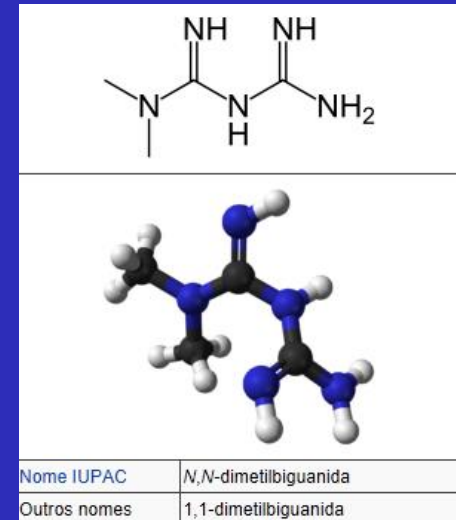
2. Biguanida: metformina

Absorção:

Absorção no intestino delgado (variável, depende de OCT)



Modelo de transportadores secretores de cátions no túbulo proximal. (processo semelhante de absorção ocorre no TGI).



OC^+
organic cation
(ânions orgânicos)

Excreção renal (inalterada)

- não se liga às proteínas plasmáticas
- meia-vida curta, administra-se 2 a 3x ao dia às refeições

Palavras da Diretriz Mundial de DM...

“FIRST-LINE THERAPY

Begin with metformin unless there is evidence of renal impairment or other contraindication.

Titrate the dose over early weeks to minimise discontinuation due to gastrointestinal intolerance.

Monitor renal function and use metformin with caution if estimated glomerular filtration rate (eGFR) <45 ml/min/1.73m².

Other options include a sulfonylurea (or glinide) for rapid response where glucose levels are high, or α -glucosidase inhibitors in some populations; these agents can also be used initially where metformin cannot.

In some circumstances dual therapy may be indicated initially if it is considered unlikely that single agent therapy will achieve glucose targets.”

EFEITOS COLATERAIS DAS BIGUANIDAS

- **Acidose láctica (+ temido).**

raro (uso inadequado). 0,007 a 0,01 episódios/1.000 pac/ano. taxa de mortalidade 35% (KINSLEY,1994). A incidência com a fenformina era 10 vezes maior (MOORADIAN, 1996).

- **Distúrbios gastrointestinais**

5 a 20%: **náuseas, vômitos, diarreia**, anorexia e gosto metálico. minimizadas com a sua administração durante ou após as refeições. Reduzir a dose, tornando a aumentá-la conforme a necessidade.

apresentações **XR** ou **SR** podem minimizar os sintomas;

- Prejuízo da absorção intestinal da **vitamina B12** e folato;

- **Anorexia e perda ponderal.**

- Não causa hipoglicemia.

Como proceder?

Acompanhar.

Repor. VO x SL x IM

Metformina: particularidades

1) Pode causar perda de peso:

redução da absorção gastrointestinal de carboidratos, resistência insulínica, redução dos níveis de leptina e de grelina depois da sobrecarga de glicose, indução de um efeito lipolítico e anorético por atuação sobre o GLP-1.

2) Reduz TSH em pacientes com hipotireoidismo em uso de T4.

3) Diminui os níveis das vitaminas B12 e B9:

10-30% (+ frequente em uso > 3 anos ou em altas doses)

Reduz a absorção devido ao antagonismo na membrana ileal dependente de cálcio. É raro haver anemia megaloblástica.

Rojas and Gomes. *Diabetology & metabolic syndrome J.* 5:6. 2013.

A suplementação de cálcio pode reduzir o prejuízo da absorção de B12 causada pela metformina.

Bauman W. and col. *Diabetes Care.* 23:1227, 2000.

SEGURANÇA

A metformina deve ser evitada nos pacientes com as seguintes condições (risco de acidose láctica):

- ✓ Doença cardíaca grave (ICC)
- ✓ Estados de hipóxia
- ✓ Pessoas idosas que estão em uso de medicamentos que podem causar insuficiência renal*
- ✓ Doença respiratória crônica (Ex: enfisema)
- ✓ Complicações renais* (creatinina > 1,5 #)
- ✓ Doença hepática
- ✓ Alcoolismo (inibe gliconeogênese)

*São relatados como os principais fatores precipitantes da acidose láctica.

** o uso de metformina em Gestantes vem sendo discutido.

recomenda-se avaliar pela depuração de creatinina.

metformina x função renal:

Descontinuar se **creatinina sérica** acima de:

- 1,5 mg/dl em **homens**
- 1,4mg/dl em **mulheres**

- **Reduzir** em 50% a dose se **TFG < 45** ml/min/1,73m²
- **PARAR** se a **TFG < 30** ml/min/1,73m²

Medicamentos (posologia em mg)	Mecanismo de ação	Redução da glicemia de jejum (mg/dl)	Redução da HbA1c (%)	Contra-indicação	Efeitos colaterais	Outros efeitos benéficos
Biguanidas						
Metformina 1.000 a 2.550 Duas tomadas/dia ou 3x/d	Reduz a produção hepática de glicose com menor ação sensibilizadora da ação insulínica	60-70	1,5-2	Gravidez, insuficiências renal, hepática, cardíaca, pulmonar e acidose grave	Desconforto abdominal, diarréia	Diminuição de eventos cardiovasculares Prevenção de DM2 Melhora do perfil lipídico Diminuição do peso

Caso 1:

Mulher, 60 anos, obesa, do lar, 5 anos de DM. Em uso de **metformina** 850 mg (2x/d). GJ > 200mg/dl. No posto de saúde a conduta adotada foi iniciar **glibenclamida** 5 mg/d (antes do desjejum).

Sra. Fulana de Tal

Niterói, 4/8/2017.

Para o diabetes:

*Valorize mudanças no estilo de vida e exercícios físicos.
dieta*

1. Metformina genérico 850 mg ___ uso contínuo

Tomar 1 cp no almoço e jantar.

Iniciar com 1 comprimido por 6 dias

Pode causar alterações intestinais (diarréia ou enjôo).

2. Glibenclamida genérico 5 mg ___ uso contínuo

Tomar 1 cp antes do almoço.

*Em caso de hipoglicemia (suor frio, tremor, fome)
alimente-se ou use açúcar. Entre em contato para ajuste
da medicação.*

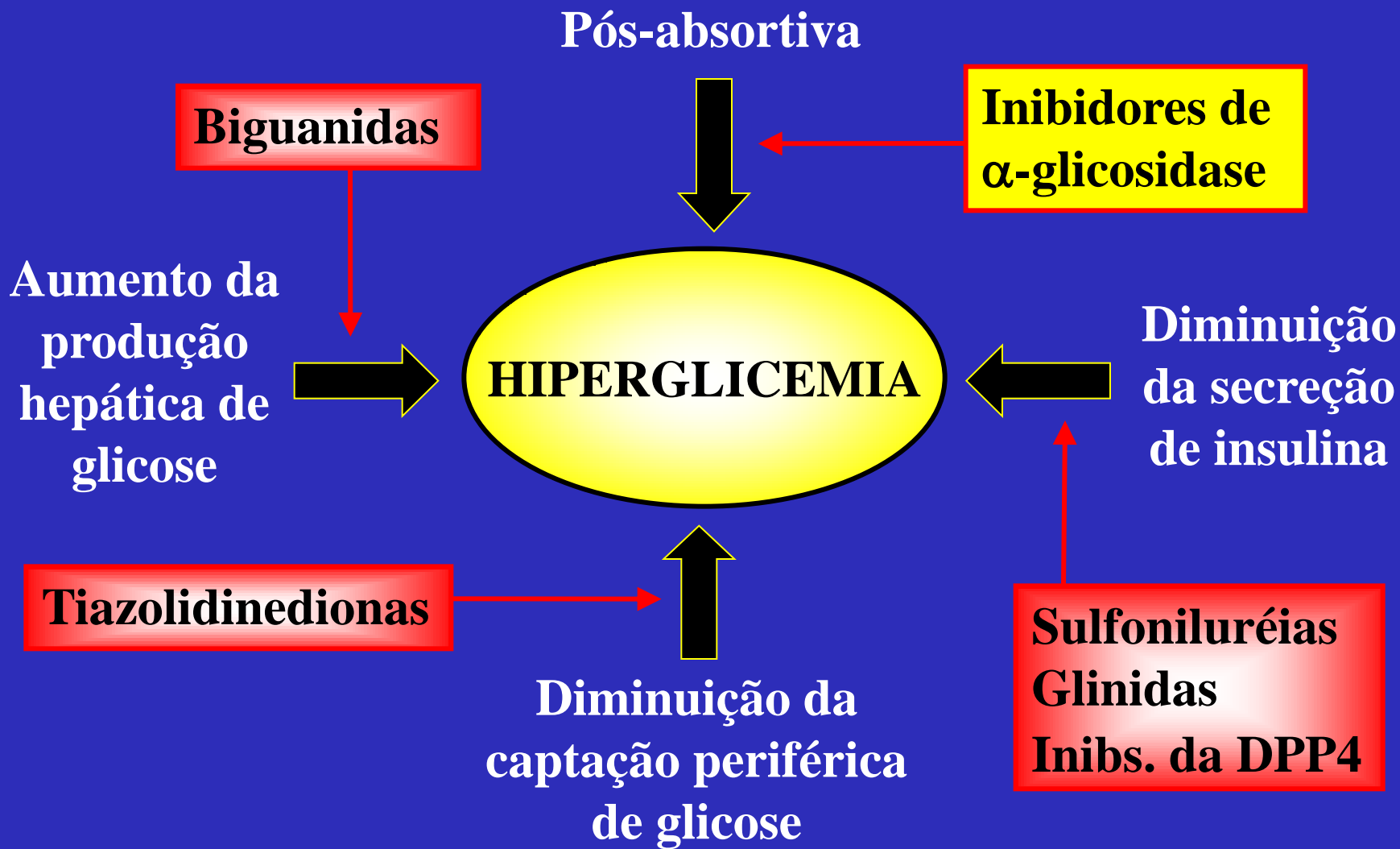
Retornar em 60 – 90 dias.

ASSOCIAÇÕES DE ANTIDIABÉTICOS ORAIS

Existem inúmeras combinações de antidiabéticos orais em embalagem única (associação com a metformina).

Nome comercial	Princípios ativos e concentrações
Glucovance [®]	+ glibenclamida 1,25; 2,5 e 5,0 mg
Amaryl Flex [®] , Meritor [®] etc	+ Glimepirida 1 ou 2,0 mg
Galvus Met [®] , Janumet [®] etc.	+ Vilda- , sita- , alo- , saxa- gliptina 100 mg
Xigduo [®] etc	+ Dapa-, Empa-, Kana- gliflozina

Antidiabéticos orais



3. Inibidores de α -glucosidase

{ Acarbose
miglitol

Mecanismo de ação:

- inibição da α -glicosidase intestinal, diminuindo a absorção de carboidratos.
- bloqueia o aumento da glicose plasmática pós-prandial

Uso terapêutico:

- hiperglicemia pós-prandial.

3. Inibidor de α -glucosidase: acarbose



Reações adversas dos inibidores da α -glicosidase

- transtornos gastrointestinais;
- meteorismo, flatulência, distensão abdominal;
- diarreia;
- elevação das enzimas hepáticas em doses superiores a 600mg/dia;
- anemia.

Contra-indicações para o emprego da Acarbose

- gravidez;
- lactação;
- transtornos crônicos da digestão e absorção intestinal;
- úlceras de intestino grosso.

Medicamentos (posologia em mg)	Mecanismo de ação	Redução da glicemia de jejum (mg/dl)	Redução da HbA1c (%)	Contra-indicação	Efeitos colaterais	Outros efeitos benéficos
Inibidores da alfa-glicosidase						
Acarbose 50 a 300 Três tomadas/dia	Retardo da absorção de carboidratos	20-30	0,7-1	Gravidez	Meteorismo, flatulência e diarreia	Diminuição de eventos cardiovasculares Prevenção de DM2 Redução do espessamento médio intimal carotídeo Melhora do perfil lipídico

Antidiabéticos Orais até 2006

MEDICAMENTO	MECANISMO DE AÇÃO	REDUÇÃO DA GLICEMIA DE JEJUM (mg/dl)	REDUÇÃO DA GLICO-HEMOGLOBINA (%)	EFEITO SOBRE O PESO CORPORAL
Sulfoniluréias	Aumento da secreção de insulina	60-70	1,5-2	Aumento
Repaglinida*	Aumento da secreção de insulina	60-70	1,5-2	Aumento
Nateglinida*	Aumento da secreção de insulina	20-30	0,7-1	Aumento
Metformina	Aumento da sensibilidade à insulina predominantemente no fígado	60-70	1,5-2	Diminuição
Glitazonas	Aumento da sensibilidade à insulina no músculo	35-40	1-1,5	Aumento
Acarbose*	Retardo da absorção de carboidratos	20-30	0,7-1	Sem efeito

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

Estratégia/Fármaco	Redução esperada na A1C (%)
• Redução do peso e aumento da atividade física	1,0 – 2,0
• Metformina	1,0 – 2,0
• Insulina em terapia adicional	1,5 – 3,5
• Sulfonilureia	1,0 – 2,0
• Glitazonas	0,5 – 1,4
• Agonistas do GLP1	0,5 – 1,0
• Inibidores da DPP-4	0,5 – 0,8
• Inibidores da alfa-glicosidase	0,5 – 0,8
• Glinidas	0,5 – 1,5

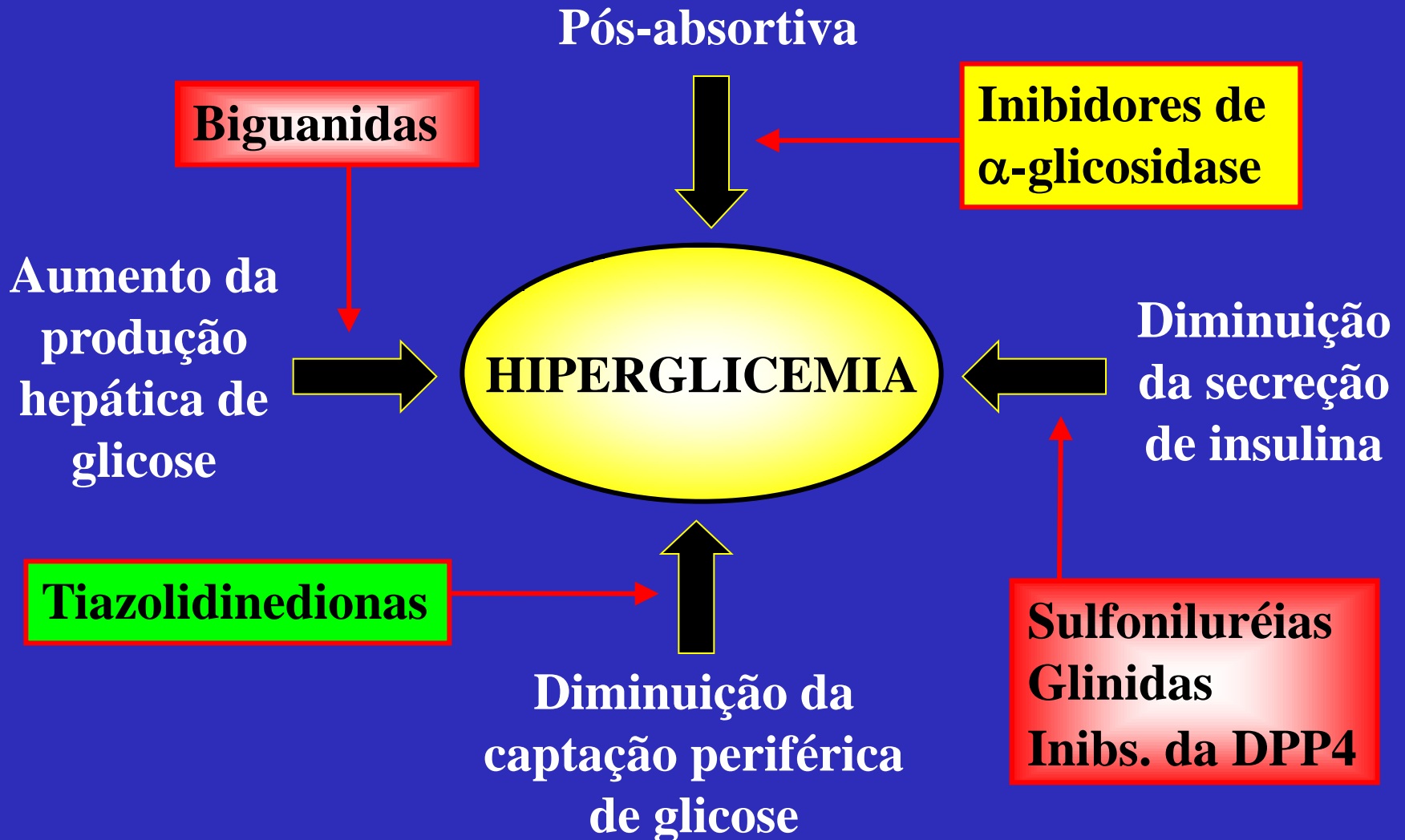
Fonte: Nathan DM et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203.

Caso 2:

Homem, 50 anos, magro, 10 anos de DM, em uso de **glimepirida** 4 mg/d. Ao exame laboratorial a GJ 270mg/dl, com HbA1c 11% (VR até 7). À prescrição inicial foi associada vildagliptina 50mg 2x/dia + **acarbose** 150 mg dia (50mg durante as principais refeições). Sua pressão arterial é de 150x100 mmHg e conduta adotada foi iniciar **hidroclorotiazida** 50mg pela manhã.

Fazer análise crítica das condutas adotadas.

Antidiabéticos orais





The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Approved Antidiabetes Medications in the United States.

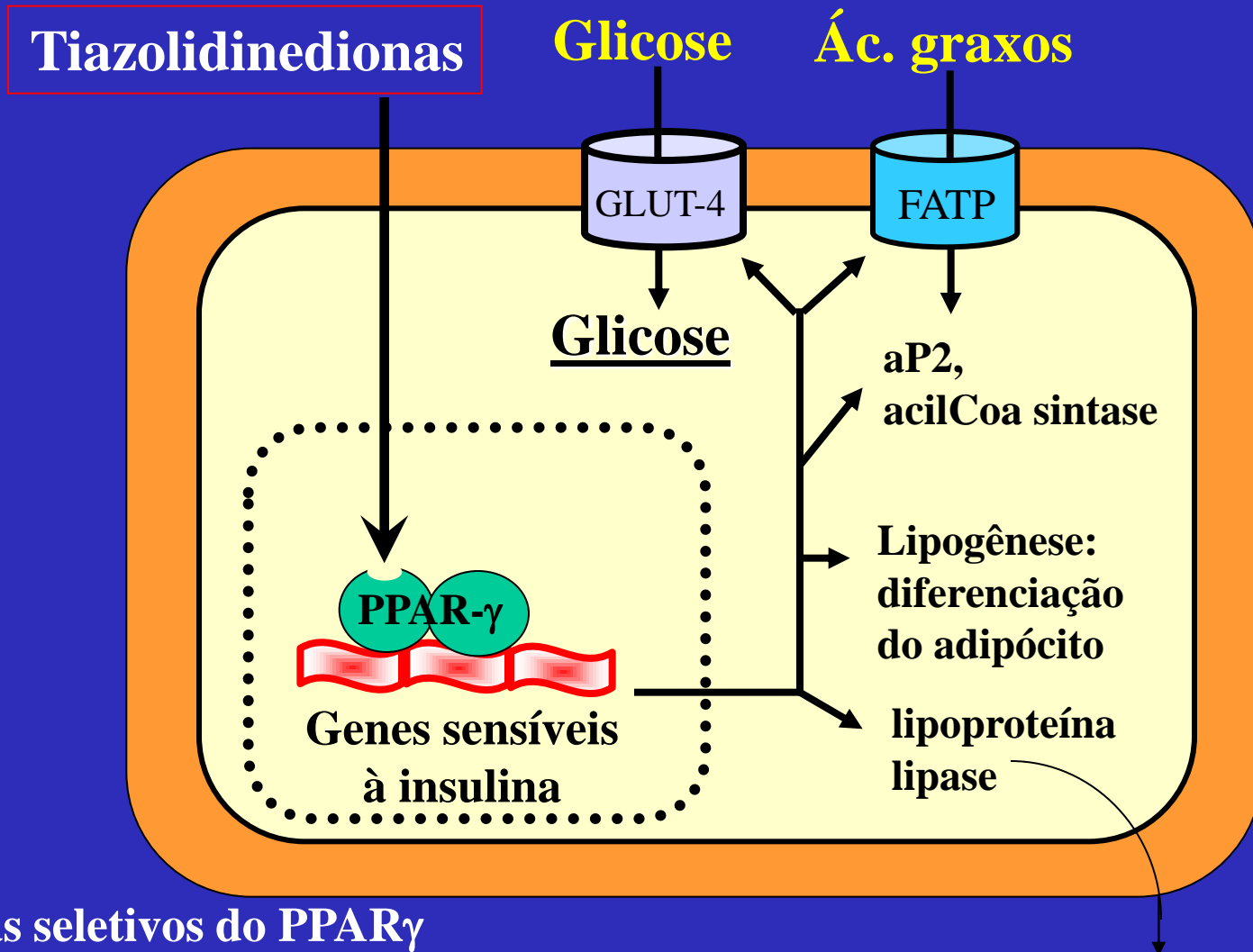
Medication*	Route of Administration	Year of Introduction or FDA Approval	Efficacy as Monotherapy, Measured as a Reduction in the Glycated Hemoglobin Concentration
			<i>percentage points</i>
Insulin	Parenteral	1921	≥2.5
Inhaled insulin	Pulmonary	2006	1.5
Sulfonylureas	Oral	1946	1.5
Biguanides	Oral	1957	
Metformin†	Oral	1995	1.5
Alpha-glycosidase inhibitors	Oral	1995	0.5–0.8
Thiazolidinediones	Oral		0.8–1.0
Troglitazone‡	Oral	1997	- retirados
Rosiglitazone	Oral	1999	
Pioglitazone	Oral	1999	
Glinides	Oral	1997	1.0–1.5
GLP analogues	Parenteral	2005	0.6
Amylin analogues	Parenteral	2005	0.6
DPP-IV inhibitors	Oral	2006	0.5–0.9

* GLP denotes glucagon-like peptide, and DPP-IV dipeptidyl peptidase IV.

† Metformin has been available in other countries since 1957 but was approved in the United States in 1995.

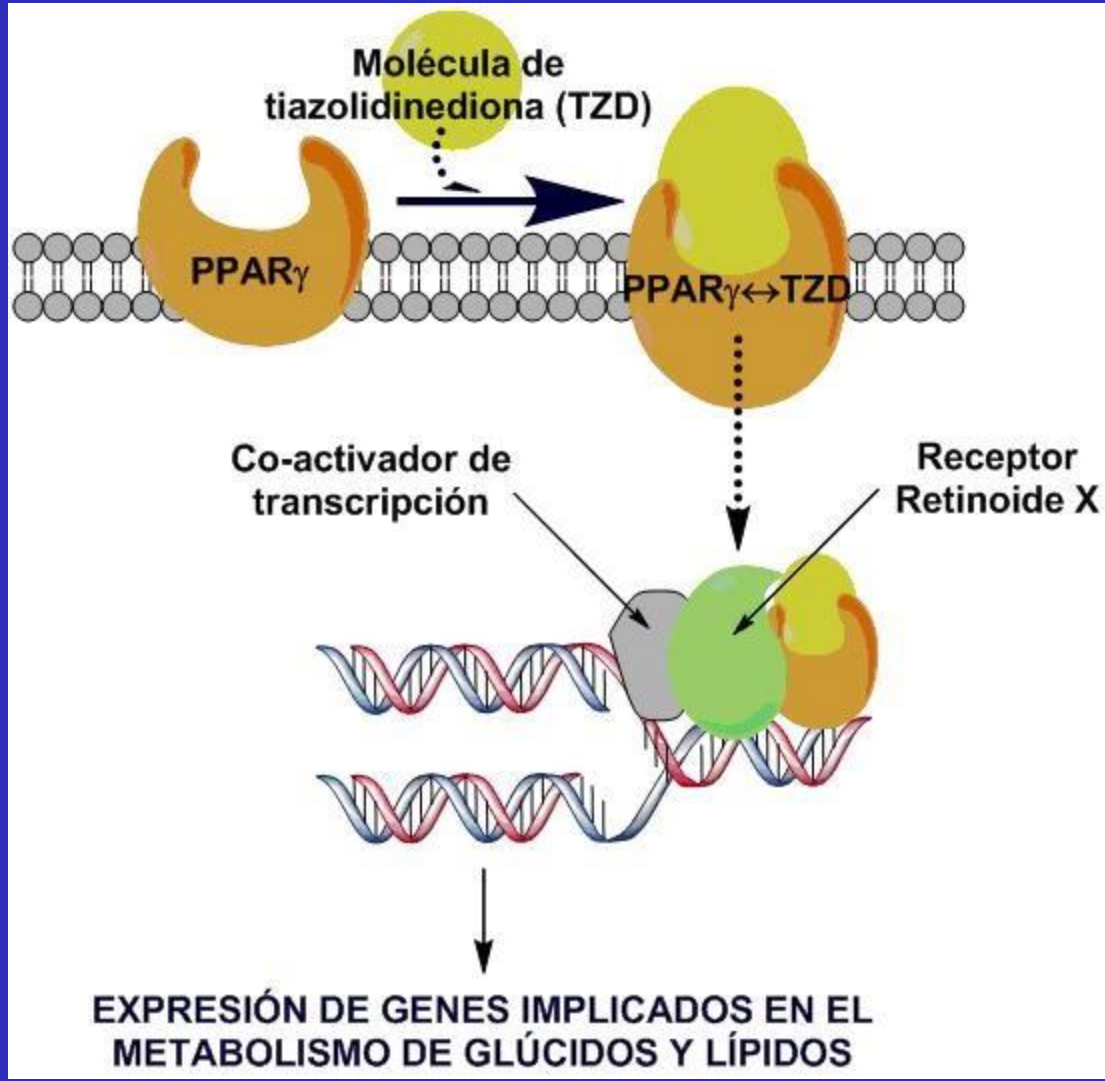
‡ Troglitazone was approved in 1997 but was withdrawn from the market in 2000 because of hepatotoxicity.

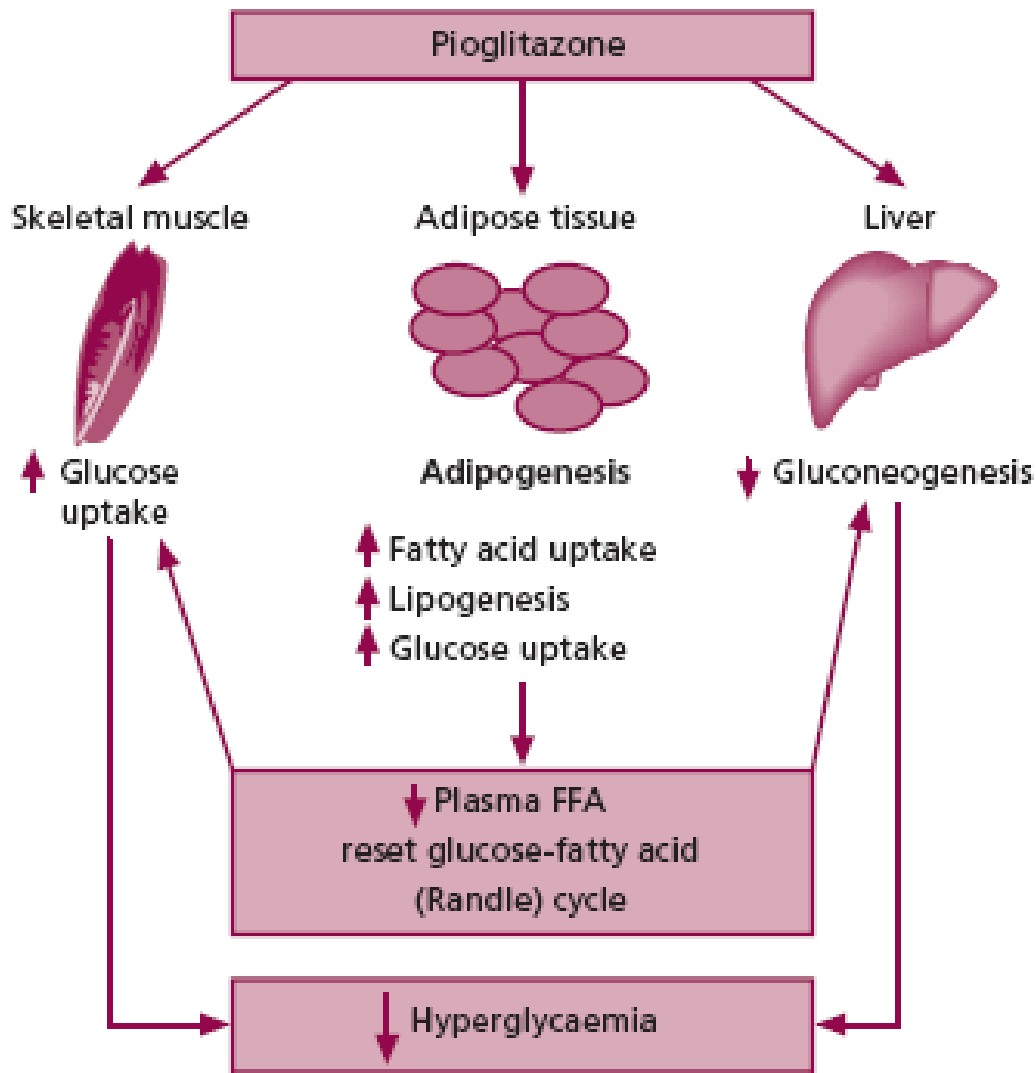
Mecanismo de Ação



Agonistas seletivos do PPAR γ

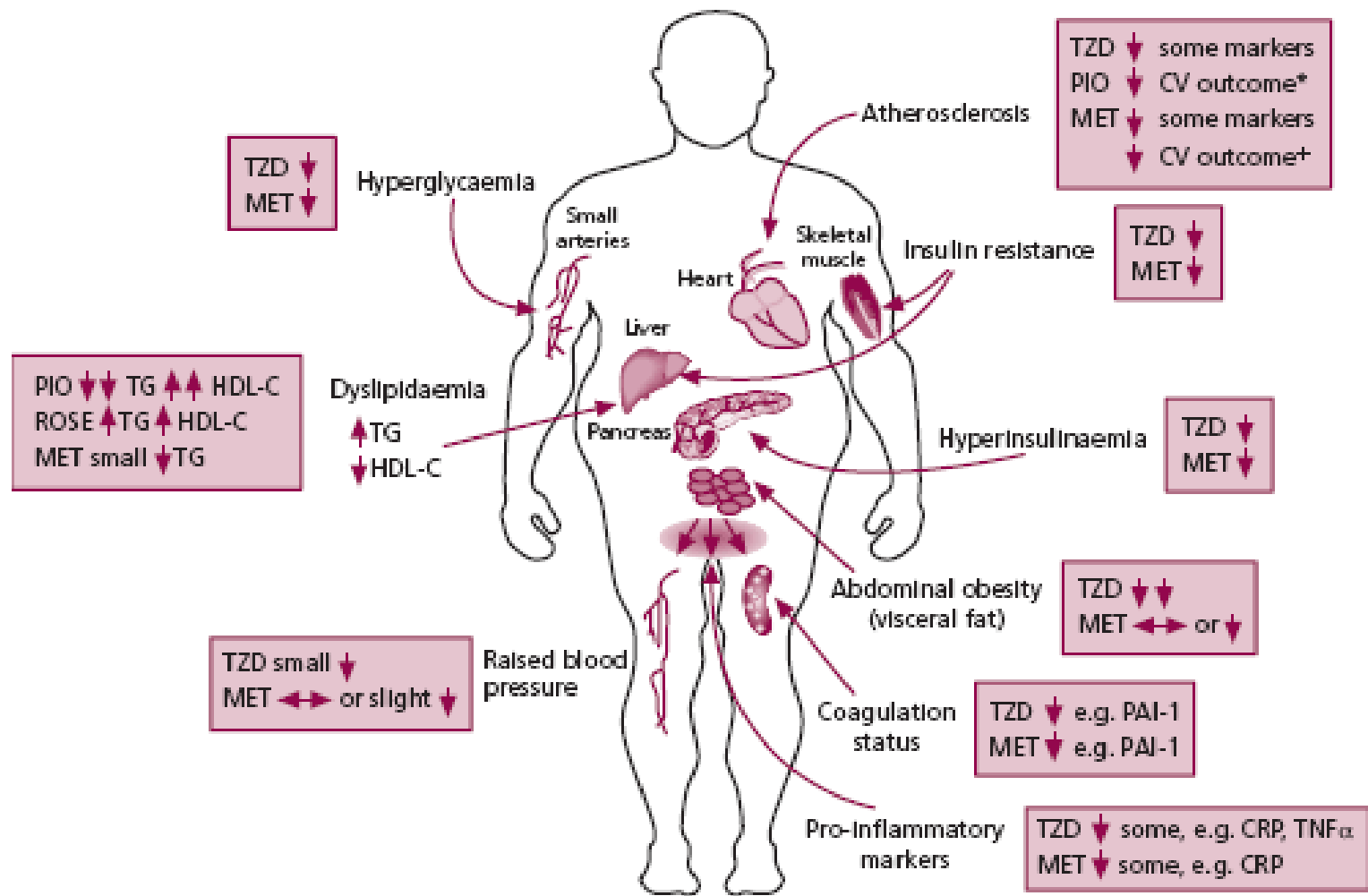
receptor nuclear do fator de proliferação para peroxisomos gama





Key: FFA = free fatty acids

Adapted with permission from Bailey CJ, Feher MD, Therapies for Diabetes, Sherborne Gibbs, Birmingham UK, 2004



Key: TZD = thiazolidinedione; PIO = pioglitazone; MET = metformin;
ROSI = rosiglitazone

* Dormandy *et al.* 2005

+ United Kingdom Prospective Diabetes Study 34 1998

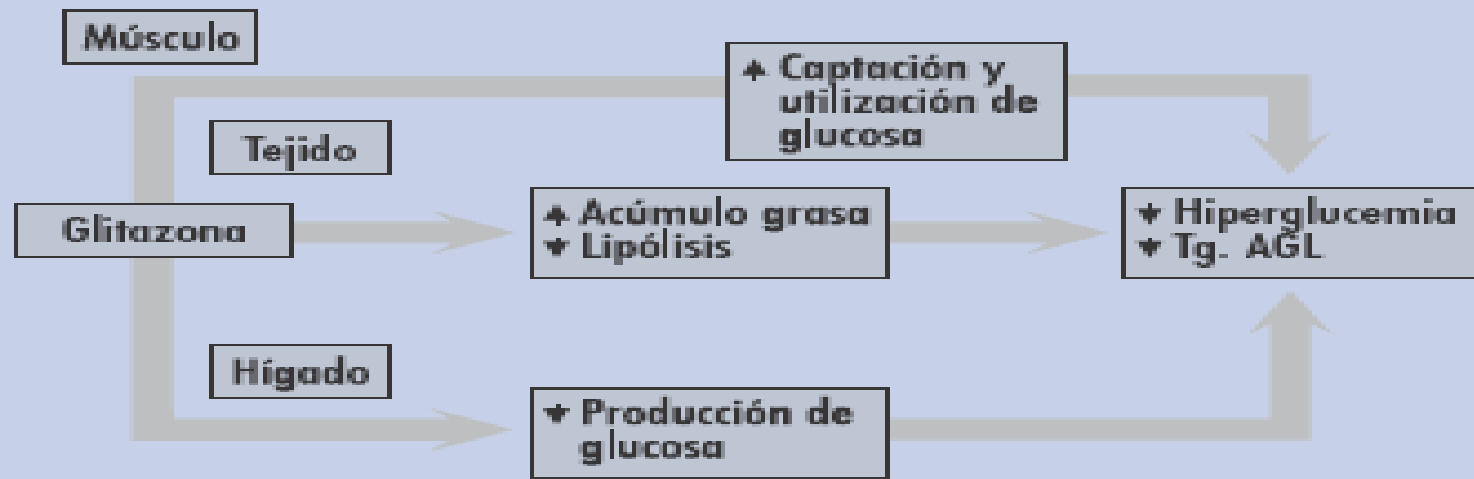


Figura 1. Adaptada de: Tan M. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; (108)

RECEPTORES ACTIVADOS POR EL PROLIFERADOR DE PEROXISOMAS

Subtipo	Distribución	Implicaciones fisiológicas
PPAR α	Hígado, riñón, corazón, intestino, músculo, tejido adiposo	Proliferación de peroxisomas, gluconeogénesis, oxidación lipídica
PPAR $\beta\delta$	Mayoría de los tejidos	Diferenciación de adipositos
PPAR γ	Tejido adiposo, músculo, corazón, hígado, riñón	Captación de glucosa, gluconeogénesis, glucogenólisis, captación de ácidos grasos, lipogénesis, diferenciación de adipositos

4. Tiazolidinedionas

Troglitazona
Rosiglitazona
Pioglitazona

Agonistas seletivos do receptor nuclear proliferador ativado dos peroxisomas γ (PPAR γ)

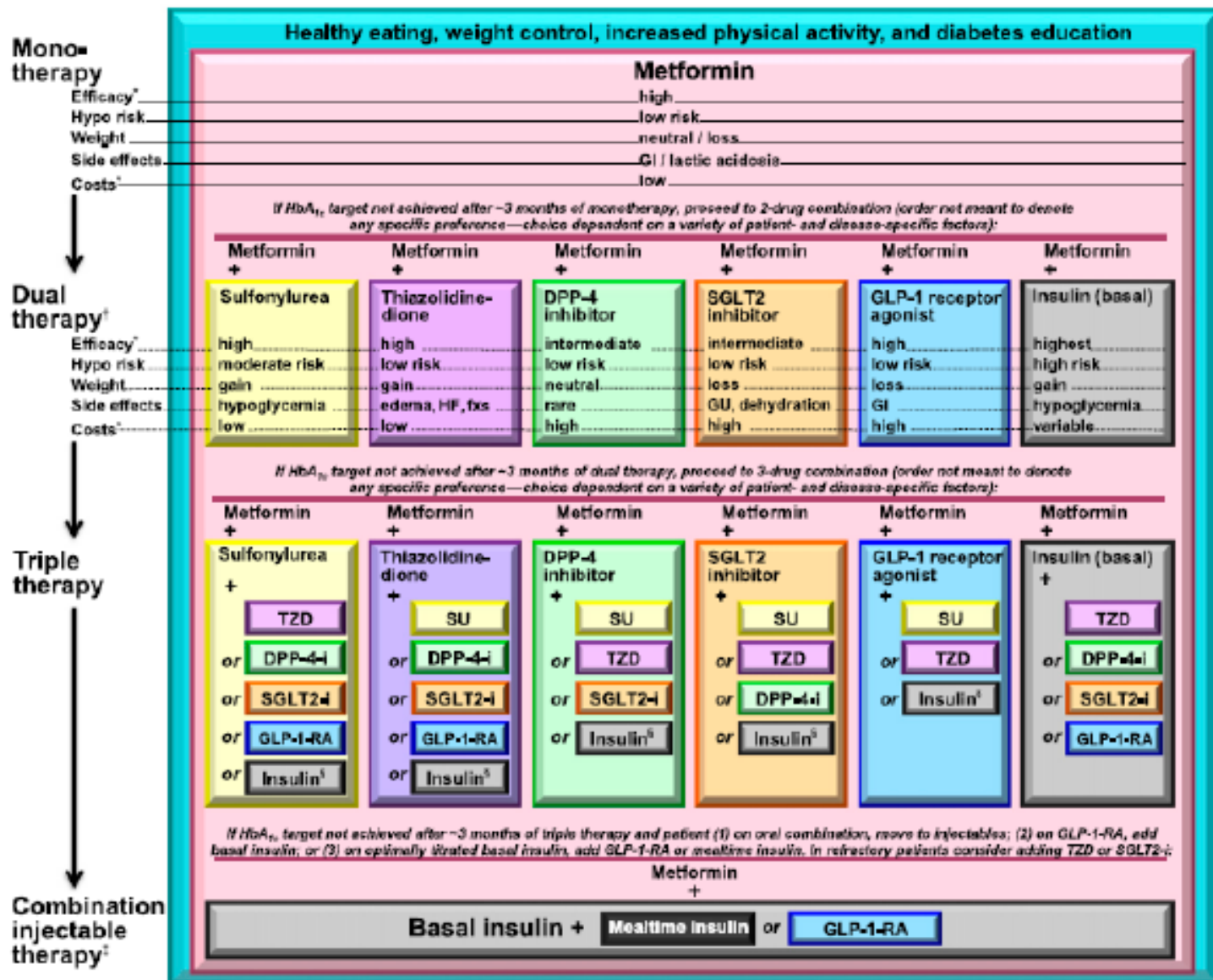
Mecanismo de ação:

diminuem a resistência periférica (requer insulina):

- ▶ aumentam síntese de GLUT 4 no músculo e tecido adiposo
- ▶ transformam pré-adipócitos em adipócitos pequenos, mais sensíveis à insulina, com apoptose dos grandes, menos sensíveis, reduzindo os níveis de AGL e TGL.
- ▶ promovem ganho ponderal.
- ▶ diminuem produção de glicose pelo fígado

Metabolismo: fígado

Latest ADA/EASD guidelines



ADA, American Diabetes Association; DPP4, dipeptidyl peptidase 4; EASD, European Association for the Study of Diabetes; Fx, fracture; GI, gastrointestinal; GLP1-RA, glucagon-like peptide receptor agonist; GU, genitourinary; HbA_{1c}, glycosylated haemoglobin; HF, heart failure; SGLT2, sodium glucose cotransporter 2; SU, sulphonylurea; TZD, thiazolidinedione.

*See supplementary material for description of efficacy categorisation. †Consider initial therapy at this stage when HbA_{1c} is ≥ 9%. ‡Consider initial therapy at this stage when blood glucose is ≥ 300–350 mg/dL and/or HbA_{1c} ≥ 10–12%, especially if patient is symptomatic or if catabolic features (weight loss, ketosis) are present, in which case basal insulin + mealtime insulin is the preferred initial regimen. §Usually a basal insulin (e.g., NPH, glargine, detemir, degludec).

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes –2013. Diabetes Care. 2013;38:S1-S94.

Reações adversas das **Tiazolidinedionas**

- **Ganho de peso**, cerca de 3,5 a 4 kg nas doses máximas mas atenuado em 50% com uso prévio de Metformina.
- **Anemia dilucional**, com pequena redução da hemoglobina e hematócrito (especialmente nas 4 a 8 semanas iniciais de tratamento, permanecendo estável a seguir).
- **Edema** (retenção de sódio) mais comum na associação com Insulina; > idade e > tempo de DM. Possível melhora quando + **amilorida**.
- Hepatopatia (?? São poucos os relatos com ROSI e PIO de aumento de transaminases acima de 3x).
- Risco de **fraturas** apendiculares espontâneas com **ROSI**.
- **Insuficiência Cardíaca Congestiva** especialmente pela **ROSI**, decorre da retenção hídrica e sobrecarga.
- Cefaléia.
- **2011: alerta de possível associação com Ca de Bexiga**

Jun, Wed 15 2011

Drug Information Update- Drug Safety Communication: Update to ongoing safety review of Actos (pioglitazone) and increased risk of bladder cancer. The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is informing the public that use of the diabetes medication **Actos (pioglitazone)** for more than one year may be associated with an increased risk of bladder cancer.

Information about this risk will be added to the Warnings and Precautions section of the label for pioglitazone-containing medicines. The patient Medication Guide for these medicines will also be revised to include information on the risk of bladder cancer.

This safety information is based on FDA's review of data from a planned five-year interim analysis of an ongoing, ten-year epidemiological study. The five-year results showed that although there was no overall increased risk of bladder cancer with pioglitazone use, an increased risk of bladder cancer was noted among patients with the longest exposure to pioglitazone, and in those exposed to the highest cumulative dose of pioglitazone.

FDA is also aware of a recent epidemiological study conducted in France which suggests an increased risk of bladder cancer with pioglitazone. Based on the results of this study, **France has suspended** the use of pioglitazone **and Germany has recommended not to start pioglitazone in new patients.**

For more information, please visit: Actos

Contra-indicações para o uso das *Tiazolidinedionas*

1. Gravidez e lactação;
2. Insuficiência renal;
3. Insuficiência hepática;
4. Insuficiência cardíaca.
5. Fatores de risco de neoplasia de bexiga

O câncer da bexiga é o sétimo câncer mais frequente no Reino Unido e a cada ano são estabelecidos 10.000 novos diagnósticos (Cancer Research UK: *bladder cancer*). O tabagismo é a causa mais frequente de câncer da bexiga e representa cerca de 36% de todos os casos no Reino Unido a cada ano (*Parkin, 2011a*).

Também há uma relação entre o risco de câncer da bexiga e o diabetes tipo 2 (*Larsson et al, 2006 [pdf]*). O risco de câncer da bexiga é cerca de um terço maior em pacientes com diabetes e o tratamento com **pioglitazona** provavelmente seja um fator em contribui de maneira significativa (*Ferwana et al, 2013*).

Pesquisar o histórico de trabalho pode ser útil para dar uma ideia completa dos pacientes que apresentam sintomas suspeitos. Por exemplo, considera-se que a exposição ocupacional prévia às seguintes substâncias químicas representa quase 5% dos casos de câncer da bexiga a cada ano no Reino Unido (*Health and Safety Executive, 2010 [pdf]; Parkin, 2011b*):

- **Arlaminas aromáticas**
- **Gases de escapamento de motor diesel**
- **Óleos minerais**
- **Hidrocarbonetos policíclicos em processos de manufatura de borracha, plástico ou corantes.**

A hematúria visível é a manifestação clínica mais frequente que acompanha os tumores malignos da bexiga. É mais frequente em homens que em mulheres (quociente 2,5:1), e as taxas de incidência são mais altas em idosos (*Cancer Research UK: bladder câncer*). Isto foi associado a uma discrepância dependente de gênero nos padrões de transferência para as mulheres que apresentam hematúria, nas quais uma avaliação adicional dos sintomas poderia ser atrasada (*Johnson et al, 2008*).

- A esquistossomose não tratada, uma infecção urológica parasitária por *Schistosoma haematobium*, é uma das principais causas de câncer da bexiga na África subsaariana. Isto deveria ser levado em conta nos pacientes com infecção prévia ou com um antecedente de viagens de alto risco (*Mostafa et al, 1999*).

MEDICAMENTOS (POSOLOGIA MÍNIMA E MÁXIMA EM mg)	MECANISMO DE AÇÃO	REDUÇÃO DA GLICEMIA DE JEJUM (mg/dℓ)	REDUÇÃO DE HBA1C (%)	CONTRAINDICAÇÃO	EFEITOS COLATERAIS	OUTROS EFEITOS BENÉFICOS
--	----------------------	---	----------------------------	-----------------	-----------------------	-----------------------------

GLITAZONAS

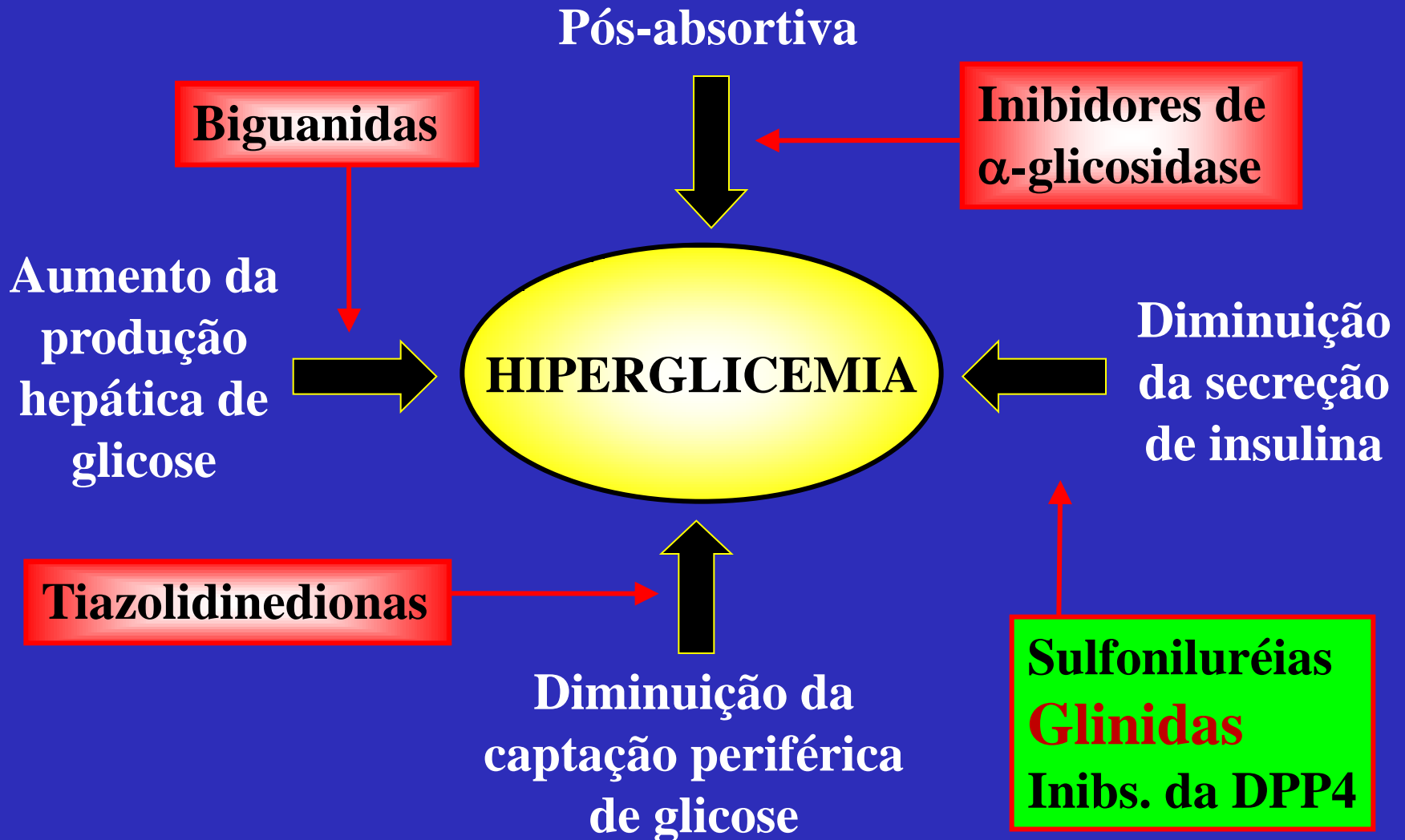
<p>Pioglitazona 15 a 45</p> <p>Uma tomada/dia</p>	<p>Aumento da sensibilidade à insulina em músculo, adipócito e hepatócito (sensibilizadores da insulina)</p>	<p>35-65*</p>	<p>0,5-1,4*</p>	<p>Insuficiência cardíaca classes III e IV</p> <p>Insuficiência hepática</p> <p>Gravidez</p>	<p>Retenção hídrica, anemia, ganho ponderal, insuficiência cardíaca e fraturas</p>	<p>Prevenção de DM2</p> <p>Redução do espessamento médio intimal carotídeo</p> <p>Melhora do perfil lipídico</p> <p>Redução da gordura hepática</p>
---	--	---------------	-----------------	--	--	---

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

Estratégia/Fármaco	Redução esperada na A1C (%)
• Redução do peso e aumento da atividade física	1,0 – 2,0
• Metformina	1,0 – 2,0
• Insulina em terapia adicional	1,5 – 3,5
• Sulfonilureia	1,0 – 2,0
• Glitazonas	0,5 – 1,4
• Agonistas do GLP1	0,5 – 1,0
• Inibidores da DPP-4	0,5 – 0,8
• Inibidores da alfa-glicosidase	0,5 – 0,8
• Glinidas	0,5 – 1,5

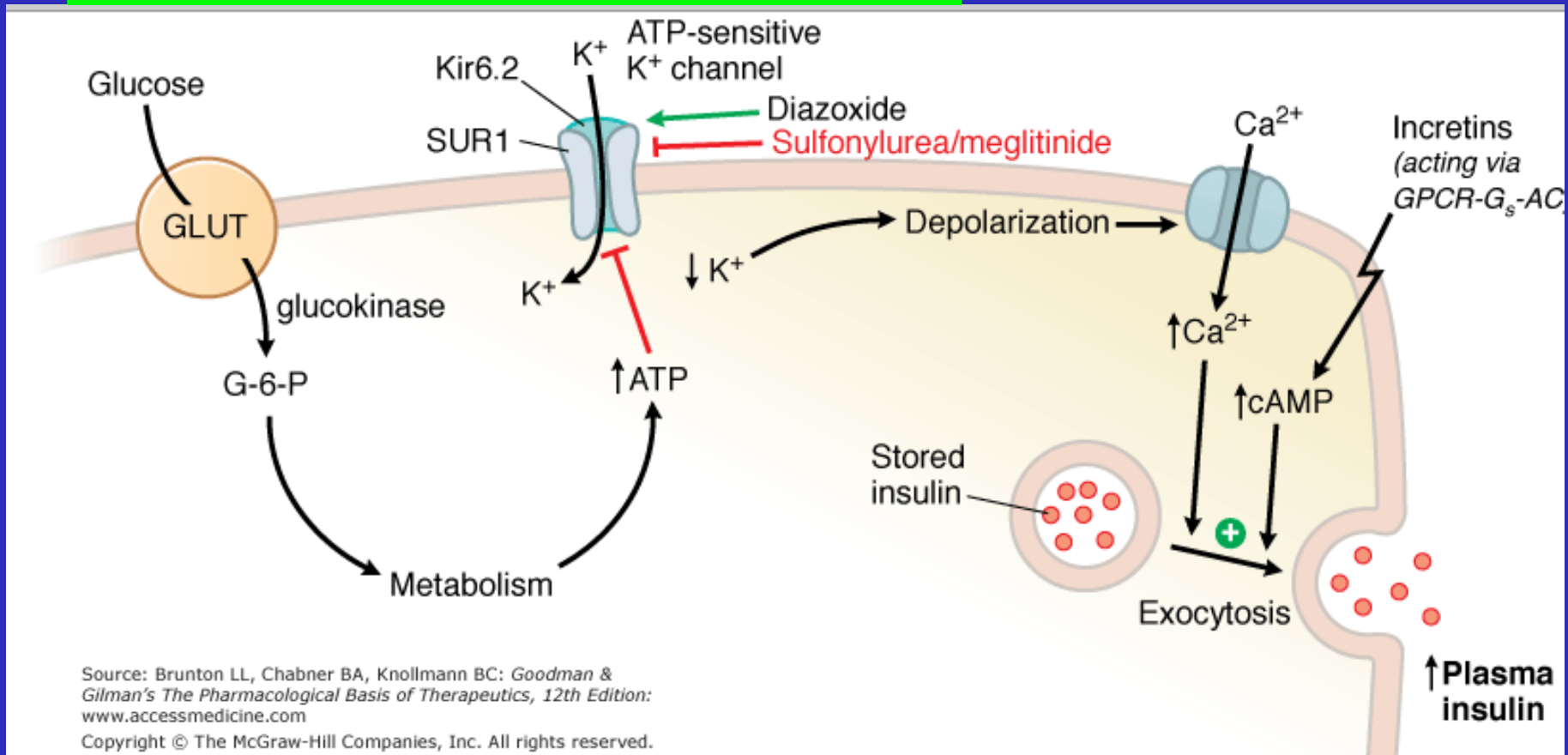
Fonte: Nathan DM et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203.

Antidiabéticos orais



Secretagogos: sulfonilurías; **meglitinidas (glinidas)**; incretinas (análogos e inibidores da DPP4)

Local de ação: célula beta no pâncreas



Recomendamos a leitura de “As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman 12^a edição.

5. METIGLINIDAS ou GLINIDAS

5.1. Repaglinida (Prandin®, Novonorm®, Posprand®) (Derivado do ácido benzóico)

30 comp

(de R\$ 45, a R\$ 65)

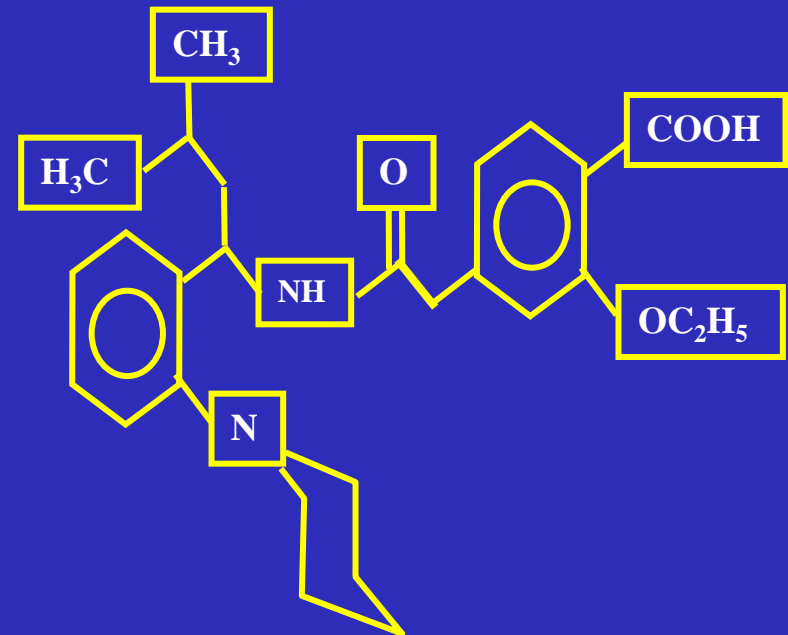
Acesso abril de 2017

Absorção e Metabolismo :

- absorção rápida, pelo trato gastrointestinal
- meia-vida: 1h
- metabolismo hepático (maior parte)
e renal

Efeitos colaterais:

- hipoglicemia
- ganho de peso



5.2. Nateglinida (Starlix®)

(Derivado da D-fenilalanina)

✦ **Secreção rápida, mas menos sustentada que SU**
administrar 10 minutos antes das refeições
Menor risco de hipoglicemia que SU.

✦ Absorção :

- rápida, pelo trato gastrointestinal
- meia-vida: 1h

STARLIX 120MG

24 comp

(de R\$ 70, por R\$ 53)

Acesso abril de 2017

✦ Metabolização :

- hepática (maior parte) e renal

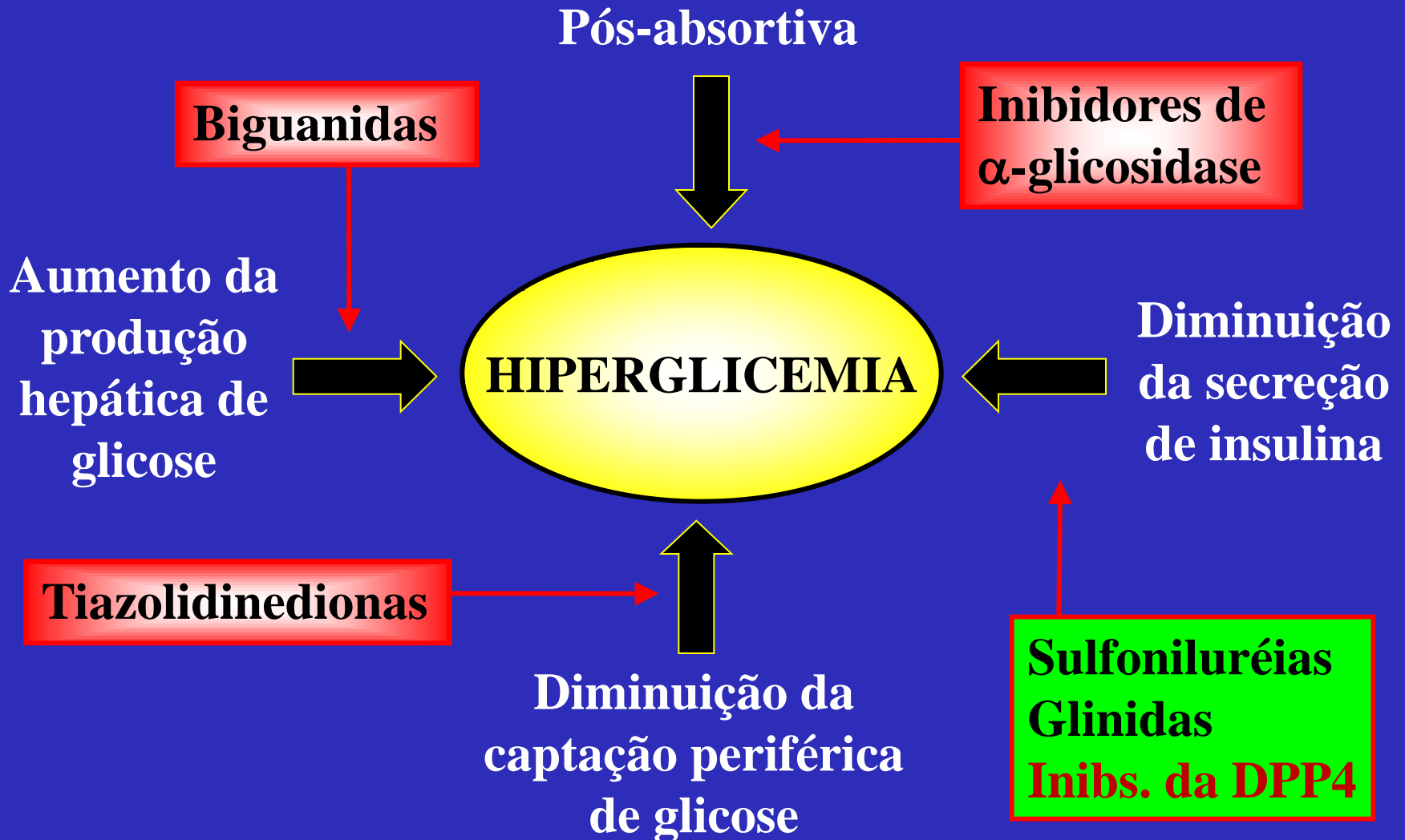
✦ Uso terapêutico:

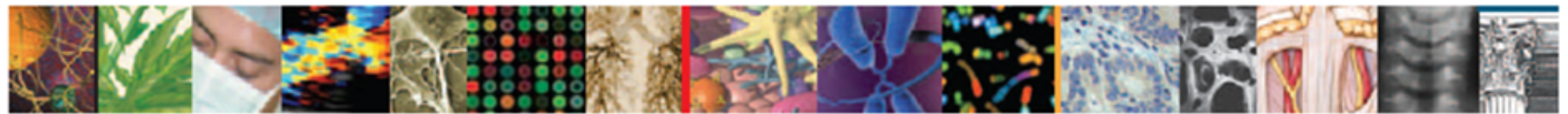
- redução da glicemia pós-prandial no DM 2

Tabela - Tratamento do DM 2 com agentes antidiabéticos^(1, 3-5, 25-29, 31-40, 43)

Medicamentos (posologia em mg)	Mecanismo de ação	Redução da glicemia de jejum (mg/dl)	Redução da HbA1c (%)	Contra-indicação	Efeitos colaterais	Outros efeitos benéficos
Sulfoniluréias						
Clorpropamida 125 a 500 Glibenclamida 2,5 a 20 Glipizida 2,5 a 20 Gliclazida 40 a 320 Gliclazida MR 30 a 120 Glimepirida 1 a 8 Uma a duas tomadas/dia	Aumento da secreção de insulina	60-70	1,5-2	Gravidez, insuficiência renal ou hepática	Hipoglicemia e ganho ponderal (clorpropamida favorece o aumento da pressão arterial e não protege contra retinopatia)	
Metiglinidas						
Repaglinida 0,5 a 16 Nateglinida 120 a 360 Três tomadas/dia	Aumento da secreção de insulina	20-30	0,7-1	Gravidez	Hipoglicemia e ganho ponderal discreto	Redução do espessamento médio intimal carotídeo (repaglinida)

Antidiabéticos orais





The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Approved Antidiabetes Medications in the United States.

Medication*	Route of Administration	Year of Introduction or FDA Approval	Efficacy as Monotherapy, Measured as a Reduction in the Glycated Hemoglobin Concentration
			<i>percentage points</i>
Insulin	Parenteral	1921	≥2.5
Inhaled insulin	Pulmonary	2006	1.5
Sulfonylureas	Oral	1946	1.5
Biguanides	Oral	1957	
Metformin†	Oral	1995	1.5
Alpha-glycosidase inhibitors	Oral	1995	0.5–0.8
Thiazolidinediones	Oral		0.8–1.0
Troglitazone‡	Oral	1997	
Rosiglitazone	Oral	1999	
Pioglitazone	Oral	1999	
Glinides	Oral	1997	1.0–1.5
GLP analogues	Parenteral	2005	0.6
Amylin analogues	Parenteral	2005	0.6
DPP-IV inhibitors	Oral	2006	0.5–0.9

* GLP denotes glucagon-like peptide, and DPP-IV dipeptidyl peptidase IV.

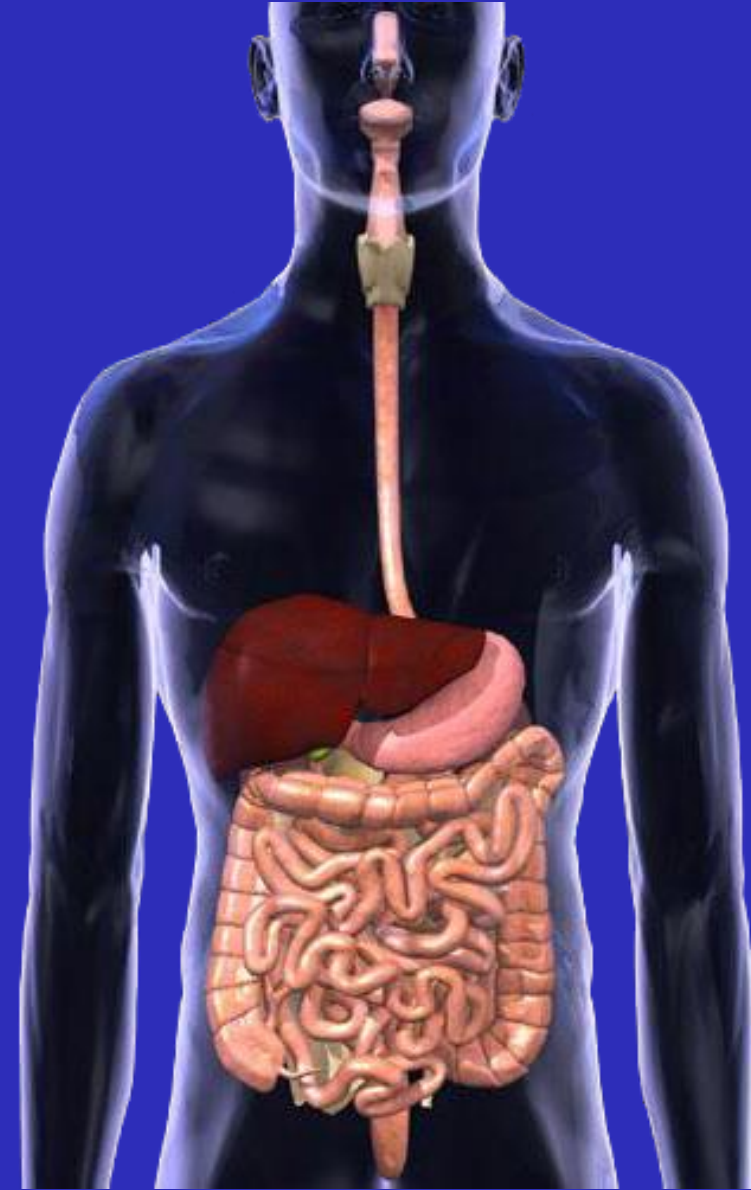
† Metformin has been available in other countries since 1957 but was approved in the United States in 1995.

‡ Troglitazone was approved in 1997 but was withdrawn from the market in 2000 because of hepatotoxicity.

Incretinas

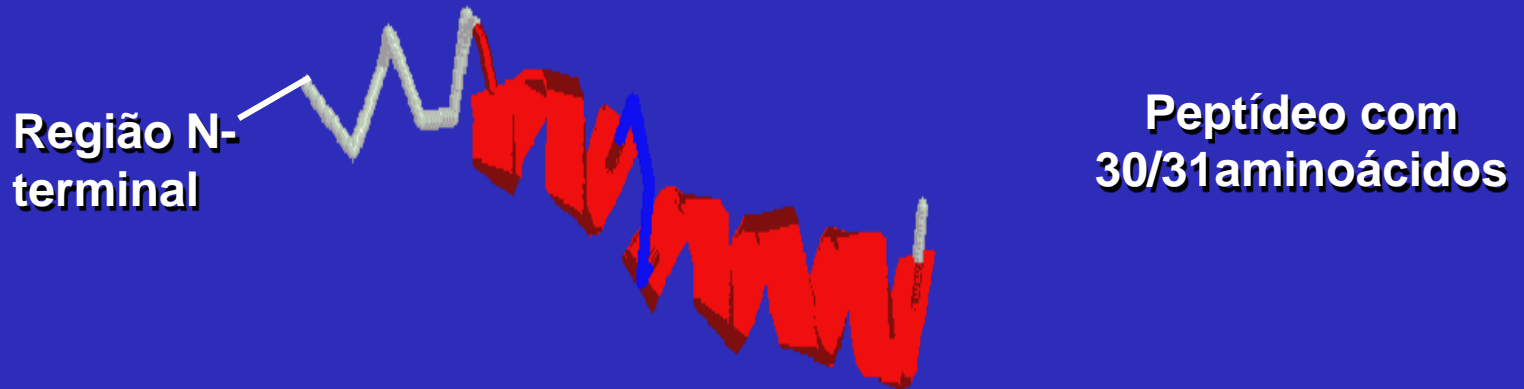
**Hormônios produzidos
no intestino após
ingestão alimentar.**

Principal função:
estimular produção de
insulina pelas células β , de
forma *glicose-dependente* e
suprimir a produção de
glucagon pelas células α
pancreáticas.



GLP-1 e GIP são incretinas envolvidas na homeostase de glicose

GLP-1: glucagon-like peptide-1¹



GIP: glucose-dependent insulintropic peptide²

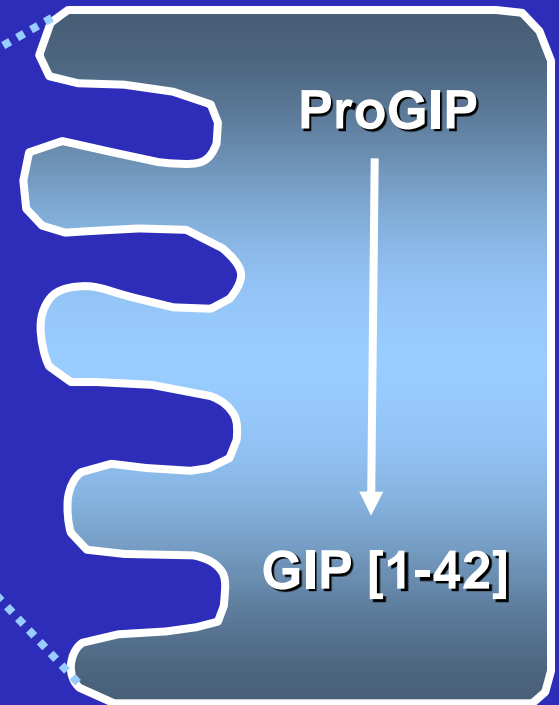
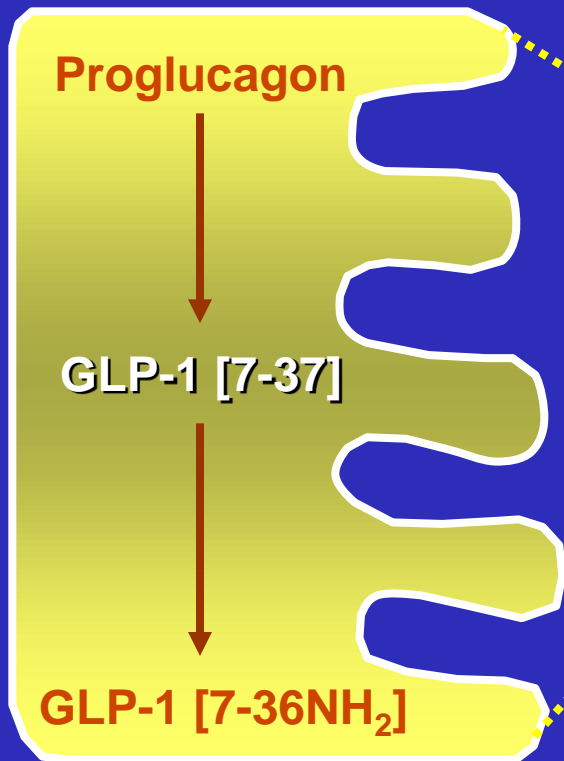


¹ Cortesia de imagem de Cyril Sarrauste de Menthière, PhD, Institute of Human Genetics, Montpellier, France (www.igh.cnrs.fr).

² Disponível em <http://www.imb-jena.de/cgi-bin/ImgLib.pl?CODE=1t5q>.

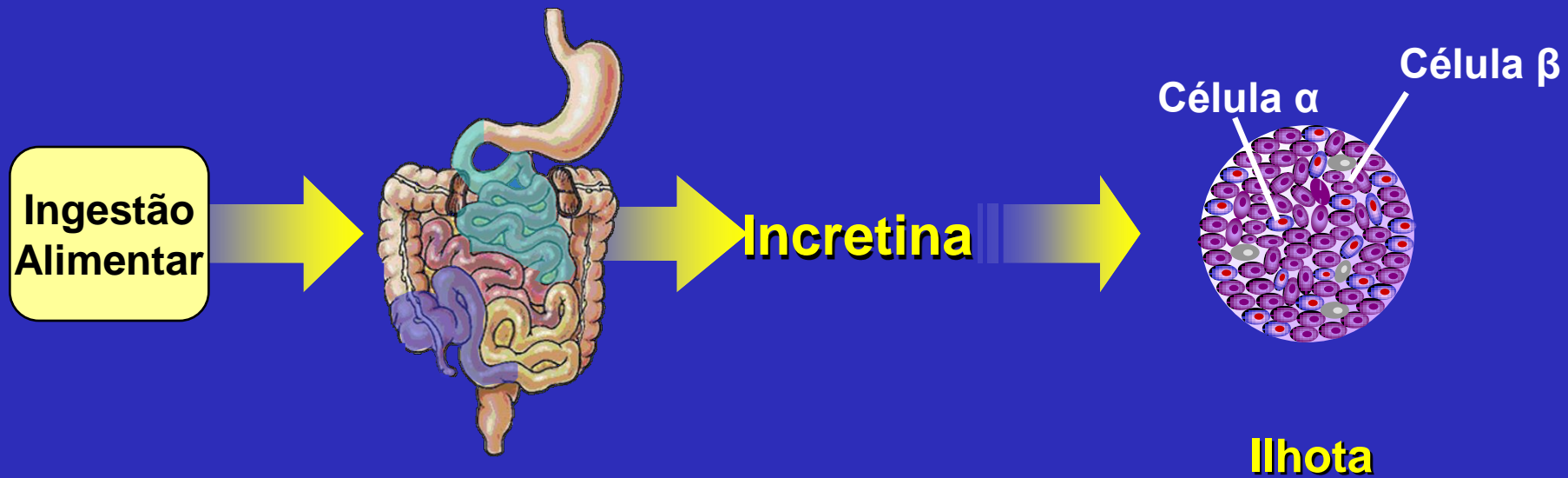
GLP-1 e GIP são sintetizados e secretados pelo intestino em resposta a alimentação oral

Células L-intestinais (íleo)



Células K-intestinais (jejuno)

As células das ilhotas pancreáticas são alvo para a ação das incretinas

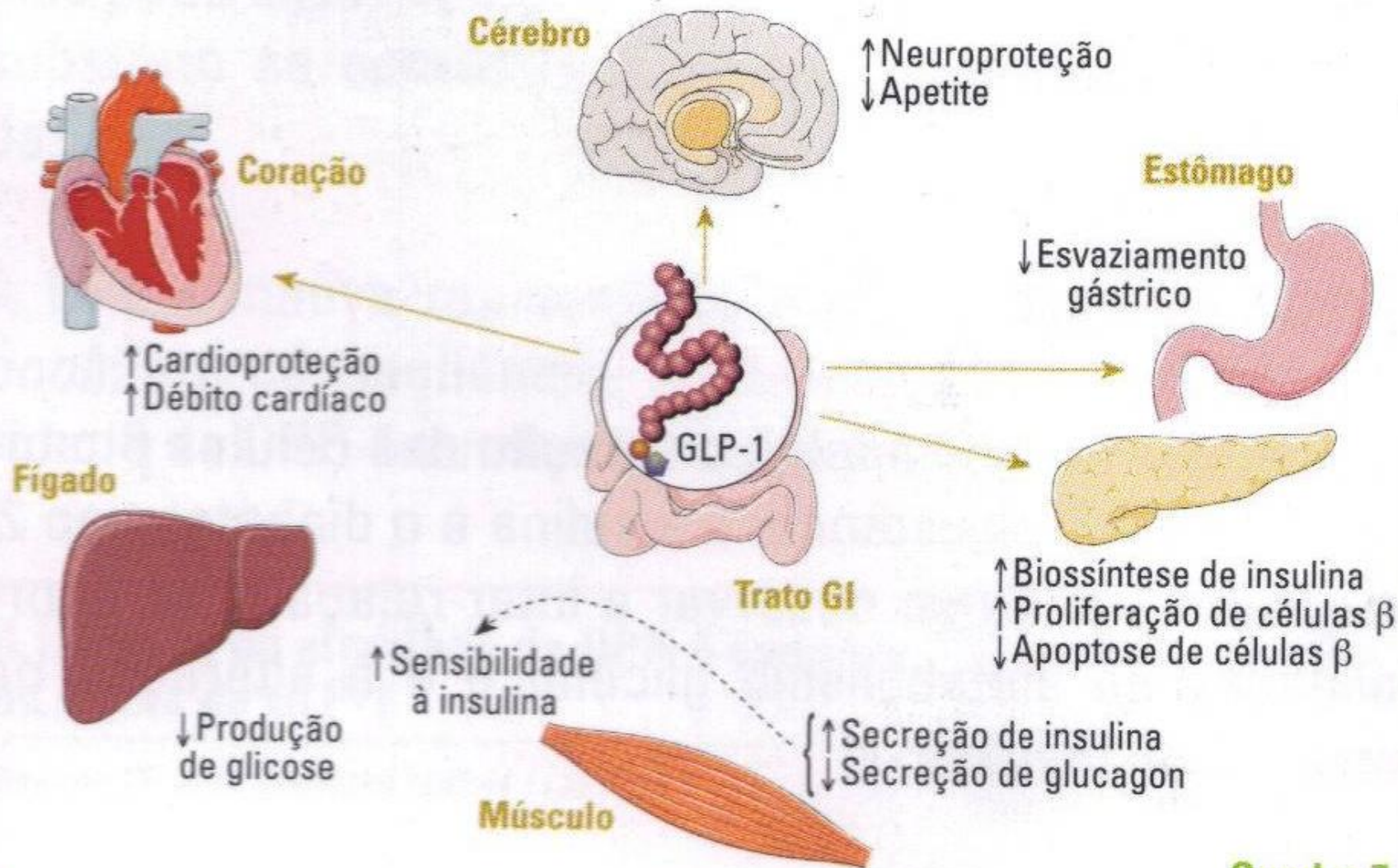


GLP-1 = Glucagon-Like Peptide-1

Adaptado Drucker D. *Diabetes Care*. 2003;26:2929-2940; Wang Q, et al. *Diabetologia*. 2004;47:478-487.

Ações das incretinas sobre os distintos tecidos-alvo

Drucker DJ. *Cell Metab* 2006;3:153-165



Metabolismo do GLP-1 e do GIP

Drucker DJ. Diabetes Care 2003;26:2929-2940



O GLP-1 natural e o GIP são rapidamente inativados pela DPP-4

DPP- 4 = Dipeptidil PePtidase IV

TABELA 1 - COMPARAÇÃO DO EFEITO DOS INCRETINOMIMÉTICOS E INIBIDORES DPP-IV

Parâmetro	Incretinomiméticos	Inibidores DPP-IV
Secreção de insulina	↑	↑
Secreção de glucagon	↓	↓
Função da célula beta	↑	↑
Perda de peso	↓	↔
Esvaziamento gástrico	↓	↔
Via de administração	Injetável SC	oral
Efeitos adversos	Náusea	
Hipoglicemia	↔	↔

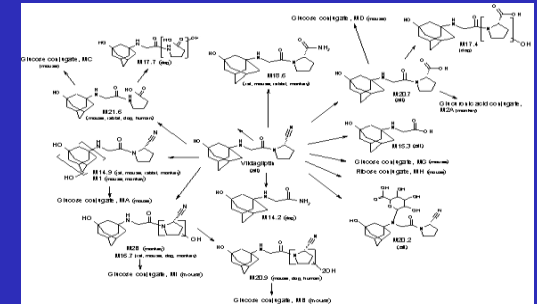
Adaptado de Riddle, Drucker, Diabetes Care 29:435-449, 2006.

<http://ebook.diabetes.org.br>

Características farmacológicas adaptado da vildagliptina



Vildagliptina e
Metabólitos



age de maneira específica e competitiva

– Inibidor altamente seletivo para DPP-4

– Alta afinidade para enzima humana

– Inibição reversível

Farmacocinética:

– Absorção rápida e sem alteração com alimento

– Metabolizada por hidrólise plasmática (sem participação P450)

– “Baixa probabilidade” de interação medicamentosa

– Metabólitos são inativos

– Eliminação Renal (80%) LINA – VIA HEPÁTICA

INIBIDORES DA DPP-IV

Características farmacológicas

Fármaco	Dose	Meia-vida	Inibição da DPP-4	Metabolismo	Via de eliminação
Vildagliptina (Galvus®)	50 mg BID	1,5-4,5 h	Máx. – 95% >80% 12 h pós-dose %	Hidrolisada no fígado a metabólito inativo	Renal (~22% como fármaco e 55% como metabólito)
Sitagliptina (Januvia®)	100 mg QD	8-24 h	Máx. – 97% >80% 24 h pós-dose	Não signifi- cativamente metabolizada	Renal (~80%, não modificada)
Saxagliptina (Onglyza®)	5 mg QD	2-4 h (fármaco) 3-7 h (metabólito)	Máx. – 80% ~70% 24 h pós-dose	Algum metabolismo a metabólito ativo	Renal (~12-29% como fármaco e 21-52% como metabólito)
Linagliptina (Trayenta®)	5 mg QD	10-40	Máx. – 80% ~70% 24 h pós-dose	Não signifi- cativamente metabolizada	Renal (>70%, não modificada)
Alogliptina (Nesina®)	25 mg QD	12-21	Máx. – 90% ~75% 24 h pós-dose	Não signifi- cativamente metabolizada	

QD: 1x ao dia; BID: 2x ao dia

Vilar L. Tratamento Farmacológico do Diabetes Tipo 2. 5ª ed. Cap 51. p.633-660. Guanabara Koogan. 2013.

Vildagliptina: segurança

Queixa / %	Vildagliptina 100mg/ d (n=62)	Placebo (n=56)
Naso-faringite	8.1	5.4
Cefaléia	12.9	5.4
Tontura	6.5	1.6
IVAS	3.8	2.7
Diarréia	0.0	5.4
Náusea	3.2	5.4
Edema Periférico	4.8	3.6
Hipoglicemia	8.1	5.4

“after combining studies with available data, there was **an increased risk of all-cause infections** (nasopharyngitis, sinusitis, upper respiratory tract infection, urinary tract infection, viral infection) for sitagliptin, but not for vildagliptin”. **

** Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes.

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=19065993>

SEARCH

[? More Info](#)

[Advanced Search](#) | [MeSH Search](#) | [Search History](#) | [Saved Searches](#)

Plain language summary

“a DPP4 é expressa nos linfócitos”. (Goodman)

Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus

Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors like sitagliptin and vildagliptin are promising new medicines for the treatment of type 2 diabetes mellitus. They are supposed to improve metabolic control (as measured by lowering blood glucose) without causing severe hypoglycaemia (low blood sugar levels leading to unconsciousness and other symptoms).

Altogether ~~12.864 people took part in 25 studies investigating the new compounds sitagliptin and vildagliptin.~~ Most studies lasted 24 weeks, the longest trials evaluated 52 weeks of treatment. So far, no study reported on patient-oriented parameters like mortality, diabetic complications, costs of treatment and health-related quality of life. When compared to placebo treatment sitagliptin and vildagliptin improved metabolic control. Comparison with other already established blood-glucose lowering drugs did not reveal advantages of DPP-4 treatment. ~~Weight gain was not observed after sitagliptin and vildagliptin therapy.~~ Overall, sitagliptin and vildagliptin were well tolerated, no severe hypoglycaemia was reported in patients taking sitagliptin or vildagliptin. However, ~~all cause infections increased significantly after sitagliptin treatment~~ but did not reach statistical significance following vildagliptin therapy. Unfortunately, all published randomised controlled trials of at least 12 weeks treatment with sitagliptin and vildagliptin only reported routine laboratory safety measurements. Since the new DPP-4 ~~inhibitors may influence immune function additional long-term data on~~ the safety of these drugs are necessary. Also, cardiovascular outcomes like heart attacks and strokes should not be increased with any antidiabetic therapy but data so far are lacking. Until new information arrives, DPP-4 ~~inhibitors should only be used under controlled conditions and in individual patients.~~

[Next >](#)

RESUMO dos Inibidores da DPP4 = GLIPTINAS

Medicamentos (posologia em mg)	Mecanismo de ação	Redução da glicemia de jejum (mg/dl)	Redução da HbA1c (%)	Contra-indicação	Efeitos colaterais	Outros efeitos benéficos
--------------------------------	-------------------	--------------------------------------	----------------------	------------------	--------------------	--------------------------

(INIBIDORES DA DPP-IV) GLIPTINAS

Sitagliptina 50 ou 100 Uma ou duas tomadas/dia	Aumento do nível de GLP-1, com aumento da síntese e secreção de insulina, além da redução de glucagon	20*	0,6-0,8	Hipersensibilidade aos componentes do medicamento	Os eventos adversos mais comuns verificados nos ensaios clínicos foram faringite, infecção urinária, náusea e cefaleia	Aumento da massa de células beta em modelos animais
Vildagliptina 50 Duas tomadas/dia						
Saxagliptina 2,5 ou 5 Uma tomada/dia						
Linagliptina 5 Uma tomada/dia						
						Segurança e tolerabilidade
						Efeito neutro no peso corporal

Custo das gliptinas: Sita, Vilda, Saxa, Lina, Alo
cerca de R\$ 100 - 150/mês

INIBIDORES DA DPP-IV

Interações medicamentosas

Fármaco	Interação medicamentosa
Vildagliptina (Galvus®)	Nenhuma conhecida
Sitagliptina (Januvia®)	Nenhuma conhecida
Saxagliptina (Onglyza®)	Cautela com fármacos metabolizados pelo sistema CYP3A4/5 (claritromicina, telitromicina, itraconazol, cetoconazol, indinavir, atazanavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir e saquinavir)
Linagliptina (Trayenta®)	Nenhuma conhecida
Alogliptina (Nesina®)	Nenhuma conhecida

6. INIBIDORES DA DPP-IV

Implications and conclusions

DPP-4 inhibitors could be an alternative therapeutic option only in patients who cannot tolerate metformin because of gastrointestinal adverse events. In our analysis comparing DPP-4 inhibitors with metformin on the change in HbA_{1c}, however, we noted a considerable amount of heterogeneity and the prediction interval was not significant, even after exclusion of studies at high risk of bias, which might be because of variability of metformin dose across the studies or other uncharacterised or unexplained underlying factors.¹⁶

ETAPA 2: ADICIONAR OU MODIFICAR SEGUNDO AGENTE CONFORME NÍVEL DE A1C(*)

7- 8,5%	8,5-10%	>10%
<ul style="list-style-type: none">• Sulfonilureia.• Inibidores da DPP-4.• Pioglitazona.• Glinidas (predomínio de hiperglicemia pós-prandial).• Acarbose (predomínio de hiperglicemia pós-prandial).• Exenatida ou liraglutida (sobrepeso ou obesidade).	<ul style="list-style-type: none">• Sulfonilureia.• Inibidores da DPP-4.• Pioglitazona.• Insulina basal ao deitar.• Exenatida ou liraglutida (sobrepeso ou obesidade).	<ul style="list-style-type: none">• Insulinoterapia.• Insulina basal + insulina prandial. <p style="text-align: center;">Com ou sem:</p> <ul style="list-style-type: none">• Metformina.• Sulfonilureia.• Inibidores da DPP-4.

(*) Para selecionar o segundo agente, sugerimos consultar os perfis terapêuticos dos fármacos na tabela 7 do Módulo 5.

MONITORAÇÃO E AJUSTES NO TRATAMENTO APÓS 2 MESES COM DOSES MÁXIMAS EFETIVAS
PARA ATINGIR AS METAS: A1C <7%, GLICEMIA DE JEJUM <100 mg/dL
OU GLICEMIA PÓS-PRANDIAL (2 HORAS) <140 mg/dL

ETAPA 3: ADICIONAR UM TERCEIRO AGENTE ORAL OU INTENSIFICAR O TRATAMENTO INSULÍNICO



Adicionar um terceiro ADO com diferente mecanismo de ação. Se em 2 meses não atingir as metas de A1C <7%, glicemia de jejum <100 mg/dL ou glicemia pós-prandial (2 horas) <140 mg/dL, iniciar insulinização.



Intensificar a insulinização até atingir as metas de A1C <7%, glicemia de jejum <100 mg/dL ou glicemia pós-prandial (2 horas) <140 mg/dL.

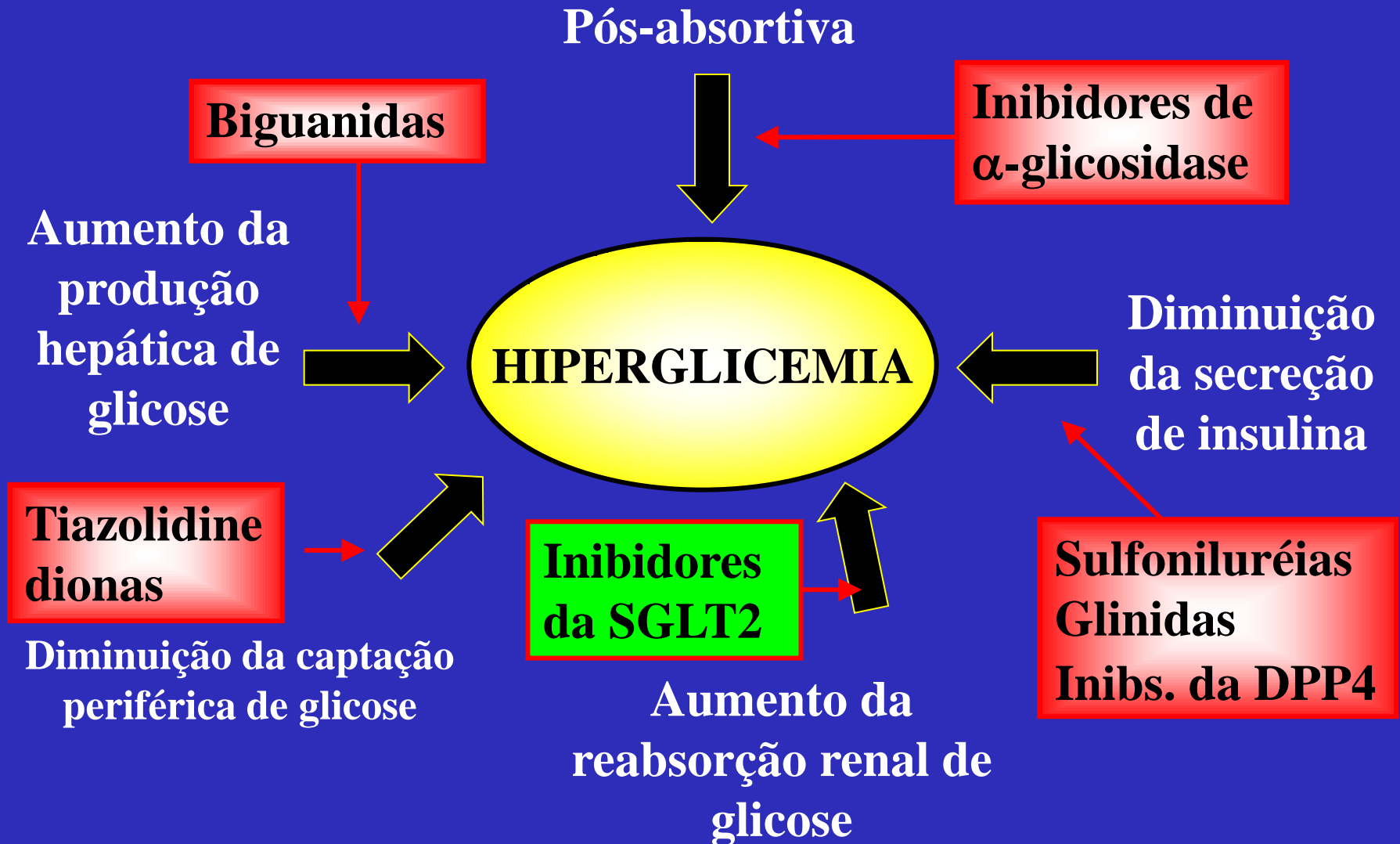
ORIENTAÇÕES E COMENTÁRIOS ADICIONAIS

1. Como qualquer outra Diretriz, esse Algoritmo contém recomendações gerais sobre as opções terapêuticas mais indicadas para cada situação clínica. A escolha do melhor esquema terapêutico deverá ser feita com base no **juízo médico, nas opções do paciente e nos custos de tratamento com as respectivas drogas.**
2. Para informações sobre o potencial de redução de A1C dos diferentes fármacos, consultar a tabela 6, no Módulo 5.
3. Para informações resumidas sobre o perfil terapêutico e de segurança de uso dos diferentes fármacos, consultar a tabela 7, no Módulo 5.

ESQUEMA OPCIONAL PARA A TERAPIA INICIAL DA ETAPA 1 DESTA ALGORITMO

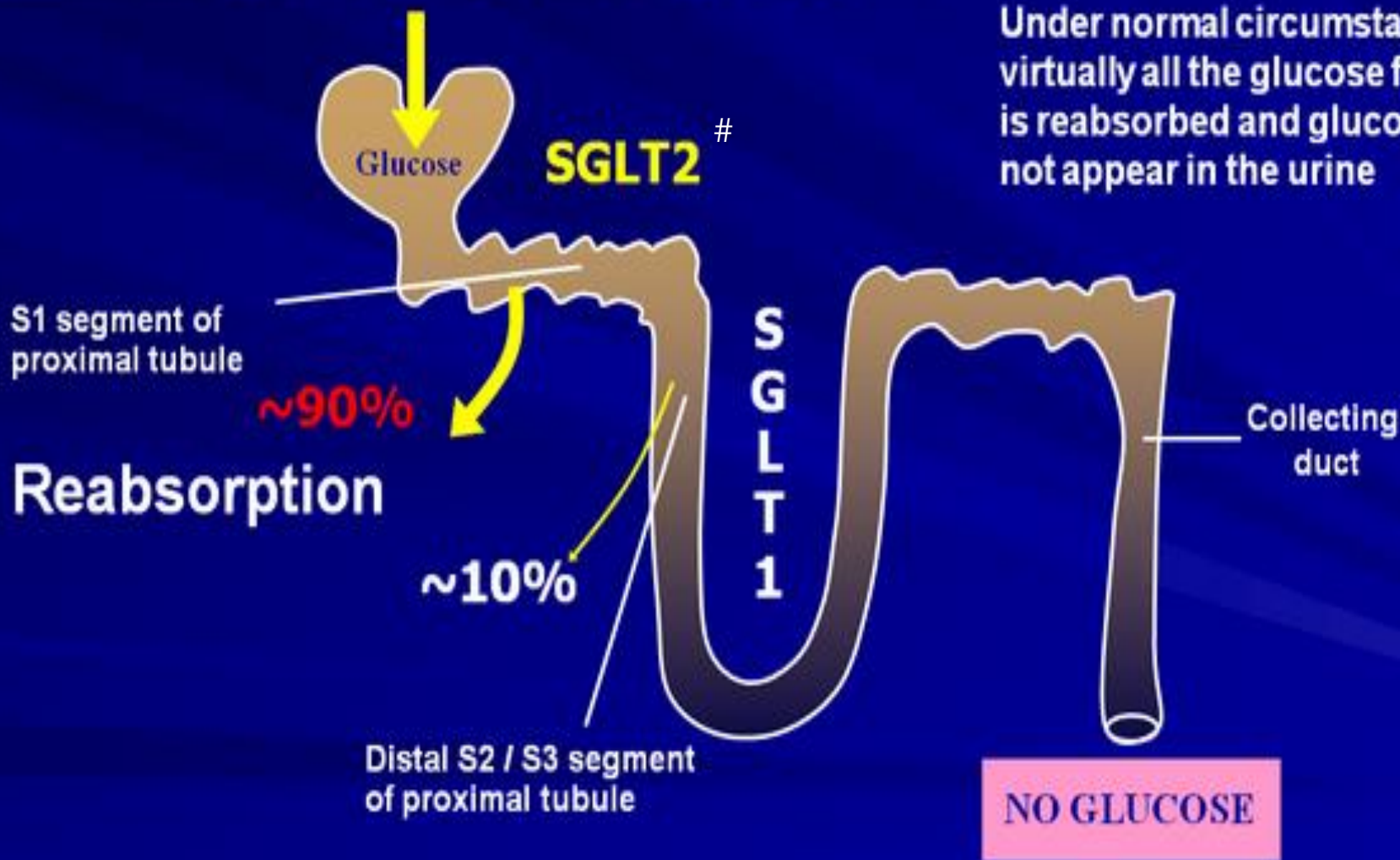
Muito embora não haja consenso entre os especialistas, existem evidências clínicas que suportam uma abordagem farmacológica mais intensiva, caracterizada pela implementação de uma terapia medicamentosa dupla, tão logo seja confirmado o diagnóstico do diabetes. **A metformina continuaria sendo o componente essencial da terapia dupla, juntamente com um segundo fármaco cuja escolha dependeria das condições médico-econômico-sociais de cada paciente.**

Antidiabéticos orais



Inibidores da SGLT-2

Volume of plasma kidneys filter/day = 180 L
Normal glucose concentration = 1000 mg/L (100 mg/dl)
Glucose filtered/day = (180 L/day) (1000 mg/L) = 180 g



Under normal circumstances, virtually all the glucose filtered is reabsorbed and glucose does not appear in the urine

Sodium Glucose co-transporter 2 (SGLT-2)

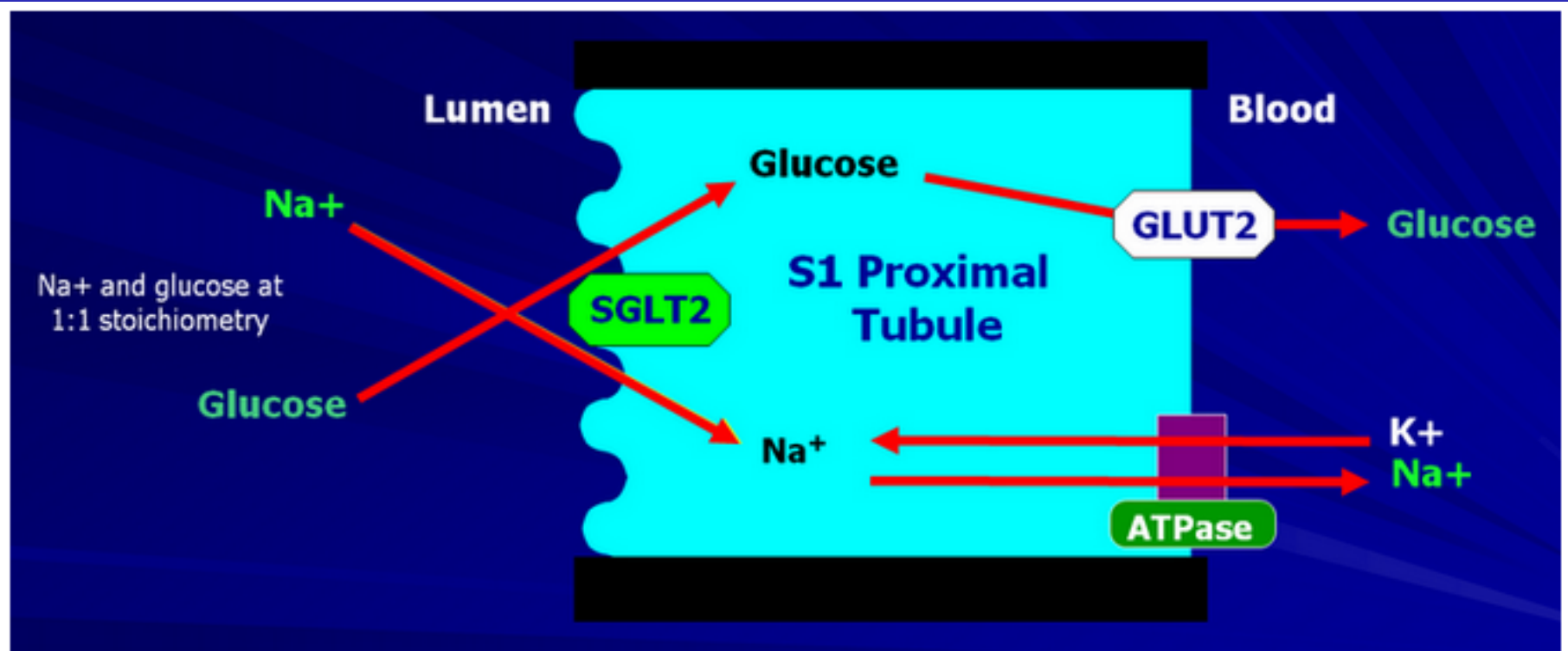


Figure 1. SGLT2 mediates glucose reabsorption in the kidney. SGLT2 catalyzes the active transport of glucose (against a concentration gradient) across the luminal membrane by coupling it with the downhill transport of Na⁺. The inward Na⁺ gradient across the luminal epithelium is maintained by active extrusion of Na⁺ (driven by ATP) across the basolateral surface into the intercellular fluid, which is in equilibrium with the blood. Glucose passively diffuses of the cell down a concentration gradient via basolateral facilitative transporters, GLUT2 (and GLUT1).

Alterações do controle renal da glicose no DM que fundamentam o uso dos i SGLT2

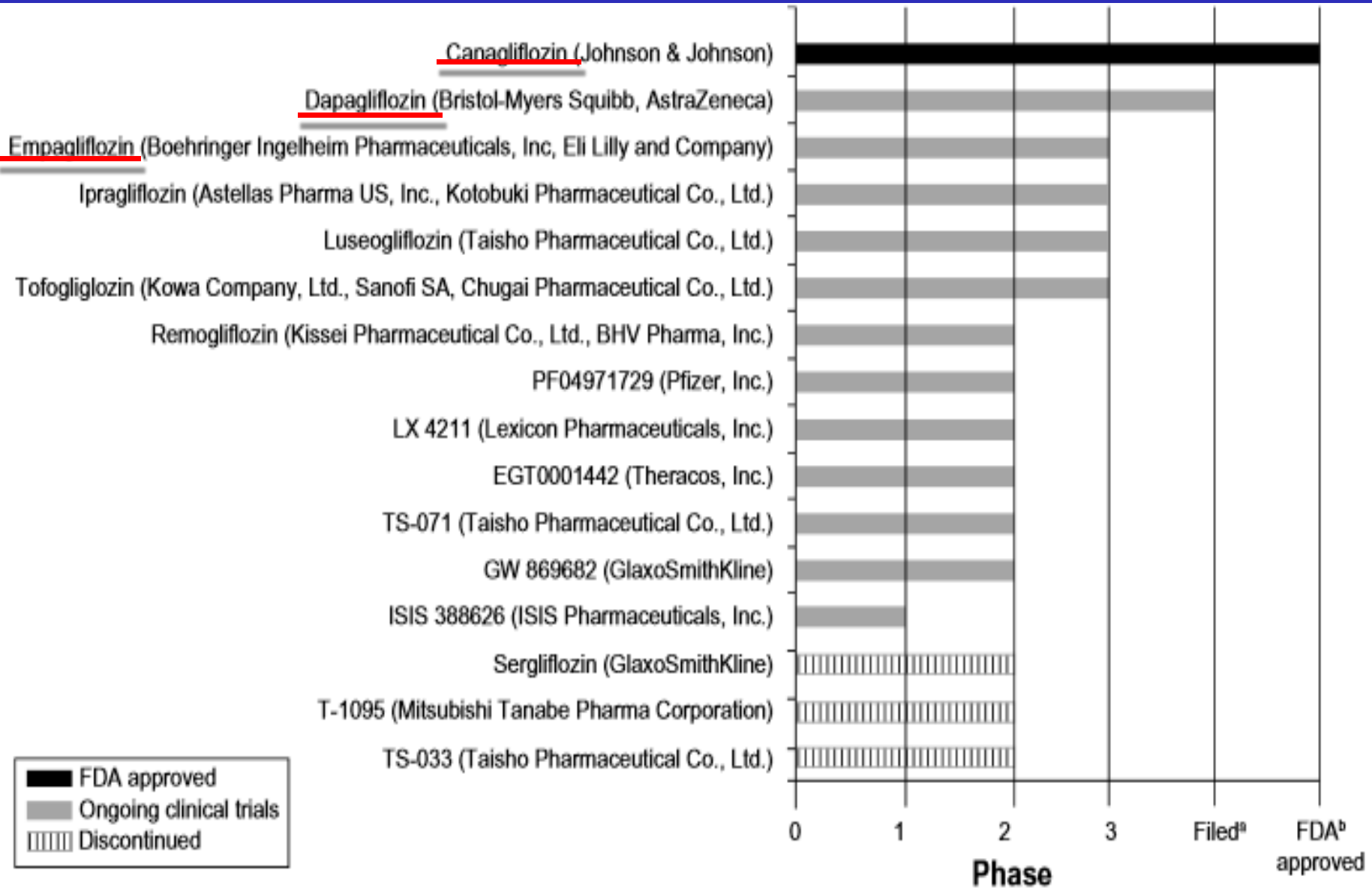
A gliconeogênese é aumentada nos estados pósprandial e pós absorptivos em pacientes DM 2 :

- Contribuição renal para a hiperglicemia;
- Aumenta cerca de 3x comparando-se com não-DM.

A reabsorção de glicose:

- Aumenta a expressão e atividade de SGLT2 nas células renais de diabéticos

SGLT2 inhibitors in development



Inibidores da SGLT-2 (ano do lançamento no Brasil)

Dapagliflozina FORXIGA® 2014 (Bristol-Myers Squibb e a AstraZeneca).
Comp. de 10 mg

Canagliflozina INVOKANA® 2015 Comp. de 100 mg e 300 mg

Empagliflozina JARDIANCE® 2015 Comp. de 10 mg e 25 mg

Definição – classe terapêutica:

inibidores potentes e seletivos da proteína SGLT-2, localizada apenas no rim, onde a glicose é normalmente reabsorvida da urina ao mesmo tempo em que os produtos de resíduos são filtrados.

MECANISMO DE AÇÃO

bloqueiam a reabsorção de glicose da urina em pacientes com DM2. A inibição da atividade da SGLT-2 diminui a reabsorção da glicose pelos rins ajudando a melhorar o controle glicêmico.

Inibidores da SGLT-2

Considerações sobre a segurança:

- Infecções genitais e do trato urinário,
- Depleção do volume intravascular (diurese osmótica);
- Nictúria;
- alterações nos níveis de sódio, potássio;
- Perda de cálcio e fósforo...(risco de fraturas ?)
- Interações com outras drogas.
- Nefrotoxicidade ? Não houve... novos estudos mostram maior proteção contra nefropatia diabética!

Inibidores da SGLT-2

Dapagliflozina FORXIGA®

Reações observadas durante os estudos clínicos:

- elevação da creatinina,
- **infecções do trato urinário,**
- aumento da frequência de fraturas ósseas (em pacientes com problemas renais),
- **relatos de desidratação, hipovolemia, hipotensão,**
- **infecções genitais,**
- hipoglicemia,
- câncer de bexiga e de mama,
- alterações no hematócrito e
- alterações nos níveis de fósforo e
- Dislipidemia.

bula aprovada pela ANVISA em 30/08/2013.

A search of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database identified **20 cases of acidosis reported** as diabetic ketoacidosis (DKA), ketoacidosis, or ketosis **in patients treated with SGLT2 inhibitors** from March 2013 to June 6, 2014. All patients required emergency room visits or hospitalization to treat the ketoacidosis. Since June 2014, we have continued to receive additional FAERS reports for DKA and ketoacidosis in patients treated with SGLT2 inhibitors.

DKA usually develops when insulin levels are too low or during prolonged fasting. DKA most commonly occurs **in patients with type 1 diabetes** and is usually accompanied by high blood sugar levels. The FAERS cases were not typical for DKA because most patients had type 2 diabetes and their reported blood sugar levels were only slightly increased compared to typical DKA cases. Factors identified in some reports as having potentially triggered the ketoacidosis included major illness, reduced food and fluid intake, and reduced insulin dose.

TABELA 3 – INIBIDORES DA SGLT-2 JÁ APROVADOS E COMERCIALIZADOS NO BRASIL

Princípio Ativo	Nome Comercial	Apresentação	Posologia
dapaglifozina	Forxiga® (AstraZeneca)	Comprimidos com 10 mg de dapaglifozina	1 comprimido Uma vez ao dia
empaglifozina	empaglifozina Jardiance® (lilly-Boehringer)	Comprimidos com 10 mg e 25 mg de empaglifozina	1 comprimido de 10 mg, uma vez ao dia. Dose diária pode ser aumentada até 25
canaglifozina	Invokana®	Comprimidos de 100 mg e 300 mg	100 mg ou 300 mg uma vez ao dia

<http://ebook.diabetes.org.br>

Inibidores da SGLT-2

Posologia: 1 comp ao dia (manhã).

Custo:

cerca de R\$ 130 – 180/mês... “com desconto”

MEDICAMENTOS (POSOLOGIA MÍNIMA E MÁXIMA EM mg)	MECANISMO DE AÇÃO	REDUÇÃO DA GLICEMIA DE JEJUM (mg/dℓ)	REDUÇÃO DE HbA1c (%)	CONTRAINDICAÇÃO	EFEITOS COLATERAIS	OUTROS EFEITOS BENÉFICOS
INIBIDORES DA SGLT2						
<p>Dapagliflozina 5 a 10 10 uma vez ao dia, em qualquer horário</p> <p>Empagliflozina 10 a 25 10 a 25, uma vez ao dia, em qualquer horário</p> <p>Canagliflozina 100 a 300 100 a 300, uma vez ao dia, em qualquer horário</p>	<p>Inibidor de SGLT2 Em túbulo proximal renal</p>	30*	0,5-1	<p>Não deve ser usado em pacientes com disfunção renal moderada a grave (com taxa de filtração glomerular estimada persistentemente inferior a 45 mL/min/1,73 m² - MDRD ou depuração de creatinina persistentemente menor ou igual a 60 mL/min - Cockcroft-Gault)</p>	<p>Infecção genital Infecção urinária Poliúria</p>	<p>Perda de peso Redução de PAS</p>

* Reduções médias da glicemia de jejum e da HbA1c para monoterapia. No caso de terapia combinada, pode ocorrer efeito sinérgico, com potencialização da redução dos níveis glicêmicos.

Adaptada de: Nahan DM, Buse JB, Davidson MR et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. Diabetes Care. 2008; 31:1-11

Progressão da secreção de insulina na evolução do diabetes mellitus tipo 2: reflexos no tratamento

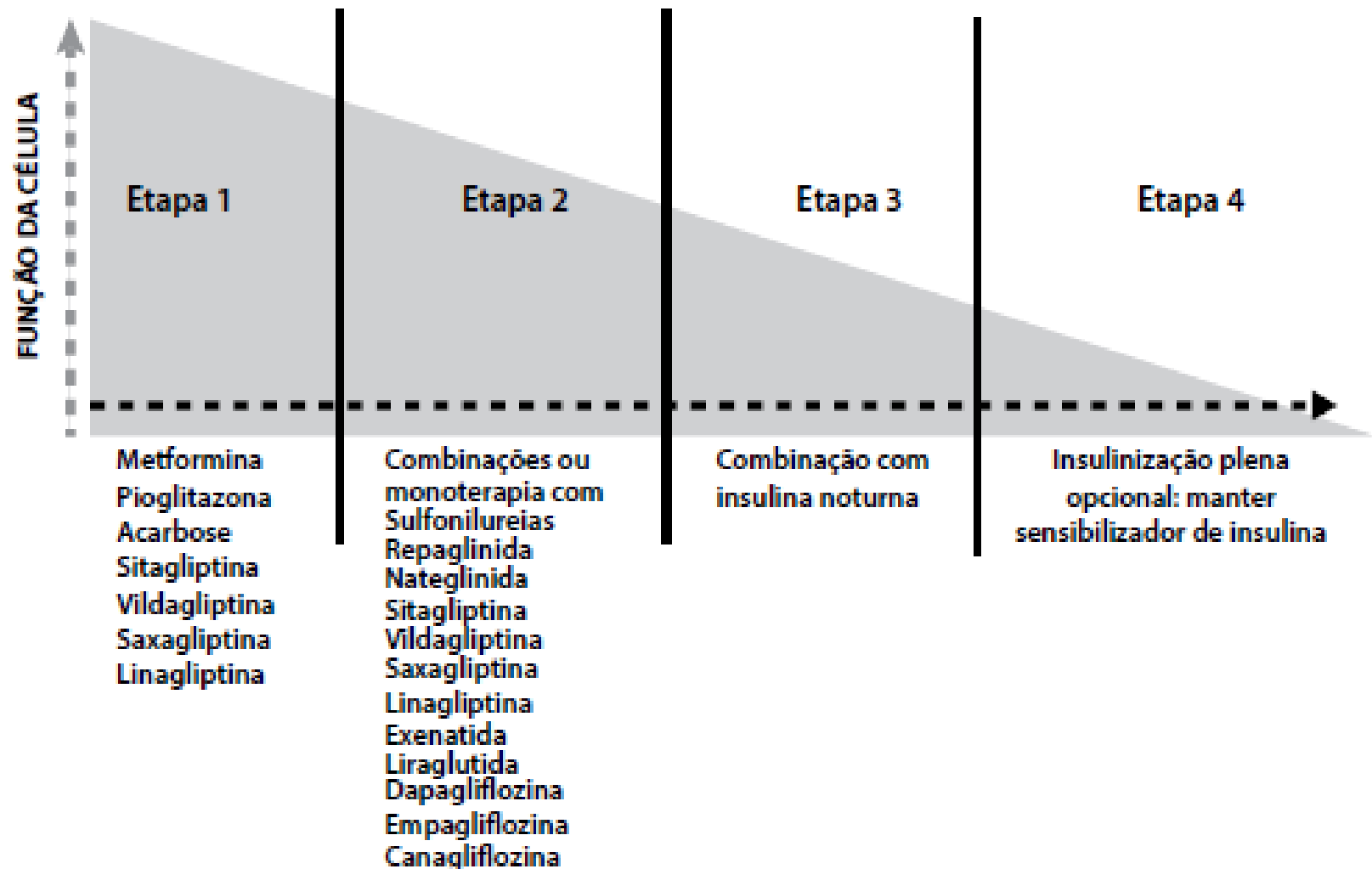


FIGURA 1 Algoritmo terapêutico para o manejo de acordo com a progressão da doença.

3. **ESCOLHA DO ANTIDIABÉTICO ORAL**

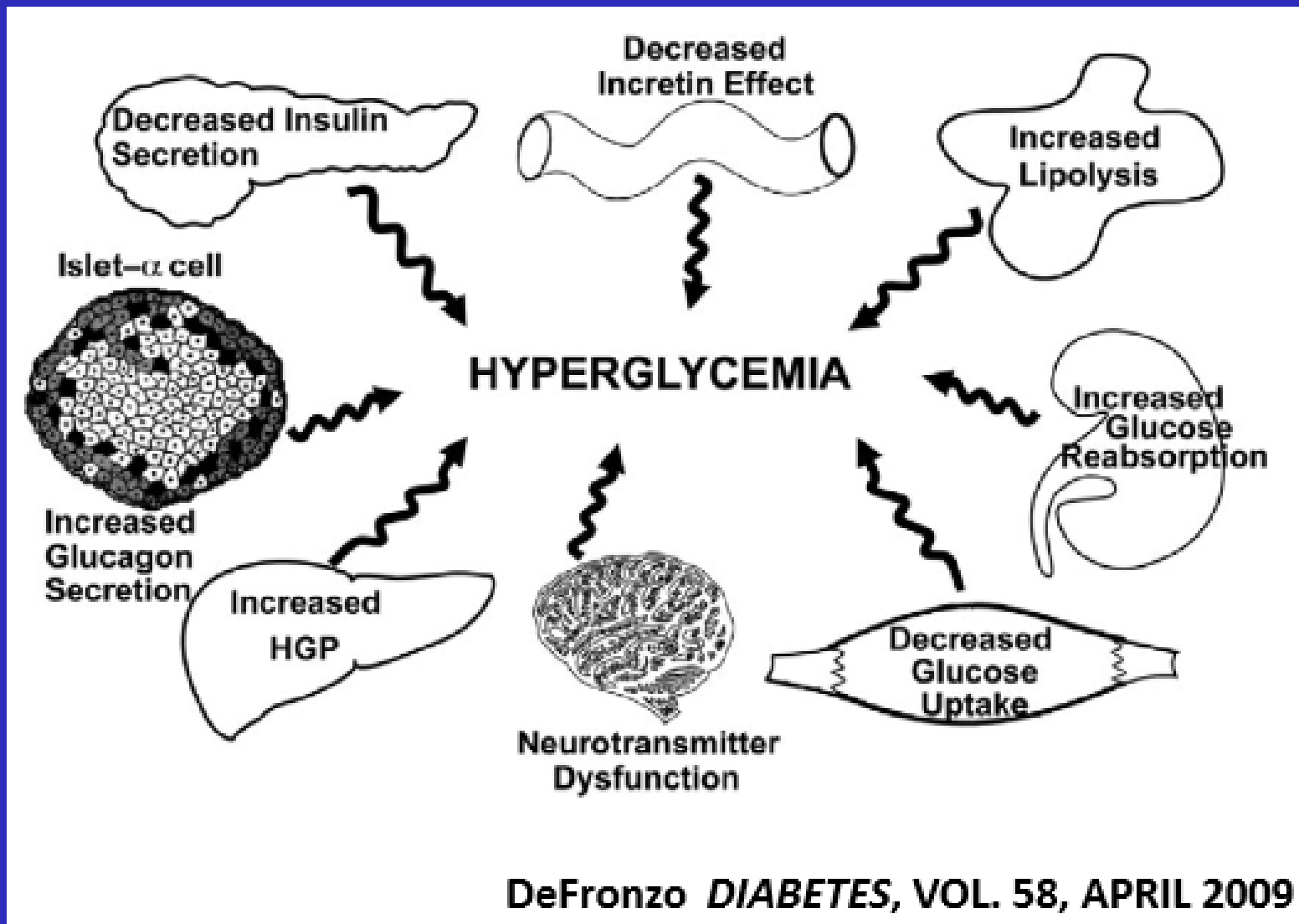
A escolha do fármaco deve levar em conta:

- ☞ os valores das glicemias de jejum e pós-prandial e da HbA1c;
- ☞ o peso e a idade do paciente;
- ☞ a presença de complicações, outros transtornos metabólicos e doenças associadas;
- ☞ as possíveis interações com outros medicamentos, reações adversas e as contra-indicações.

IMPORTANTE

Estas recomendações têm por finalidade proporcionar ao leitor uma visão geral das opções terapêuticas atualmente disponíveis, dentro de uma perspectiva de incorporação seqüencial de cada fármaco. Evidentemente, a escolha dos fármacos mais indicados dependerá da experiência profissional de cada médico e das condições clínicas de cada paciente em particular.

Fisiopatologia da doença.



Antidiabéticos Orais até 2017

2.1. aumentam a secreção de insulina (secretagogos):
as sulfoniluréias, e as metiglinidas (ou glinidas),

2.2. Agentes que não aumentam a secreção de insulina

= um risco bem reduzido de hipoglicemia:

- acarbose (inibidor da alfa-glicosidase);
- metformina (biguanida);
- rosiglitazona e pioglitazona (tiazolidinedionas ou glitazonas).

2.3. Agentes que aumentam a secreção de insulina glicose-dependente e que diminuem a secreção de glucagon

Os inibidores da DPP-IV (gliptinas): sita – vilda e outras “gliptinas”.

2.3. eliminadores renais de glicose por via renal

(gliflozinas): dapa-, empa- e kana- “gliflozinas”.

Efeitos colaterais mais comuns dos antidiabéticos orais

Metformina● **Eventos GI (náusea, diarreia), acidose láctica (rara), ↓B12**

SUs● **Hipoglicemia, ganho de peso, hiperinsulinemia**

Meglitinidas (glinidas)●

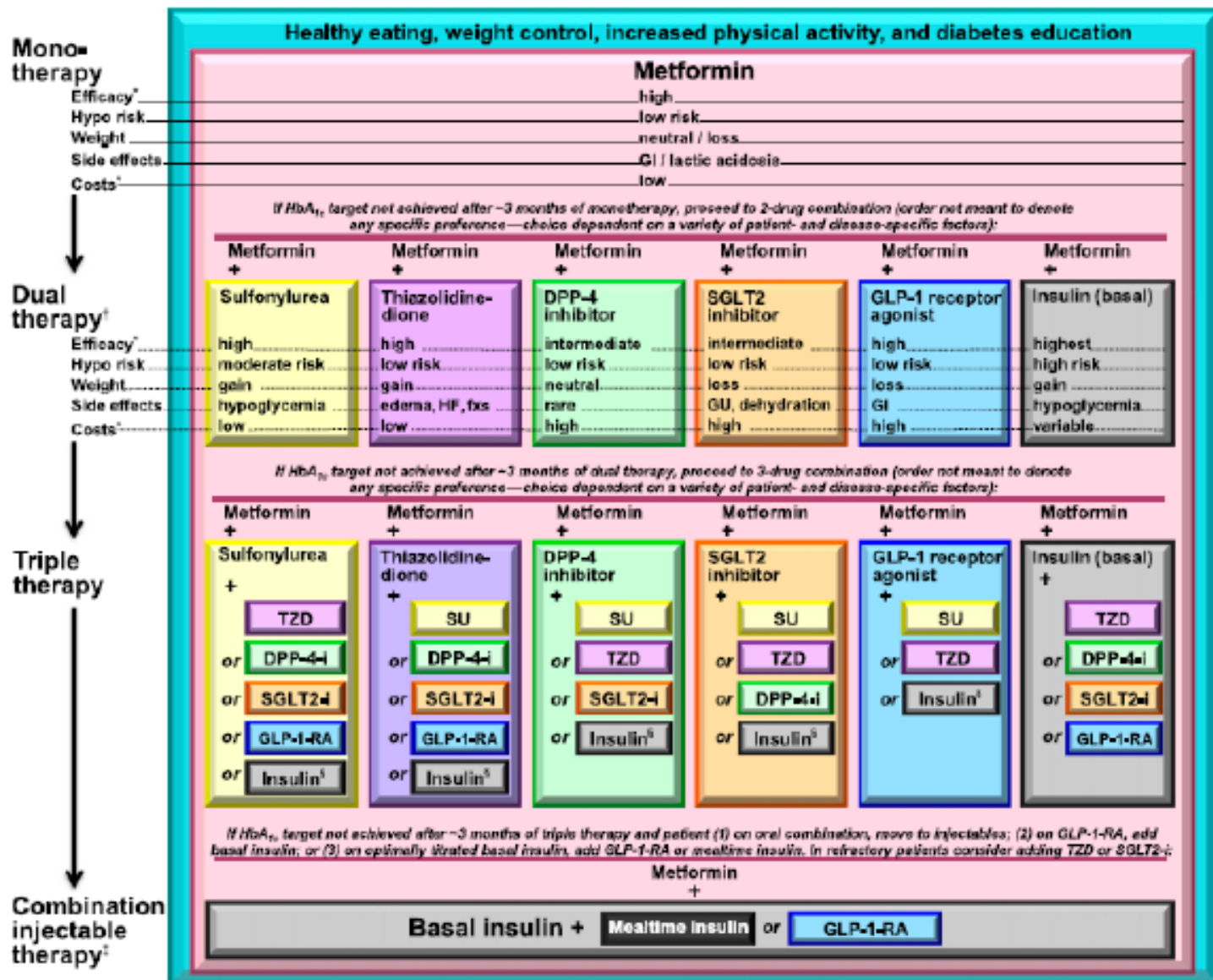
TZDs (glitazonas)● **Ganho de peso, edema, insuf. cardíaca congestiva; fraturas espontâneas (rosi); neo de bexiga (pio?)**

Inibidores da α -Glucosidase● **Eventos GI (flatulência, diarreia)**

Inibidores DPP4 (gliptinas)● **Naso-faringite, infecção urinária, Náusea, Cefaléia**

Inib. da SGLT2 (gliflozinas)● **Infecções genitais e urinárias, depleção do volume intravascular etc.**

Latest ADA/EASD guidelines



ADA, American Diabetes Association; DPP4, dipeptidyl peptidase 4; EASD, European Association for the Study of Diabetes; Fx, fracture; GI, gastrointestinal; GLP1-RA, glucagon-like peptide receptor agonist; GU, genitourinary; HbA_{1c}, glycosylated haemoglobin; HF, heart failure; SGLT2, sodium glucose cotransporter 2; SU, sulphonylurea; TZD, thiazolidinedione.

*See supplementary material for description of efficacy categorisation. †Consider initial therapy at this stage when HbA_{1c} is ≥ 9%. ‡Consider initial therapy at this stage when blood glucose is ≥ 300–350 mg/dL and/or HbA_{1c} ≥ 10–12%, especially if patient is symptomatic or if catabolic features (weight loss, ketosis) are present, in which case basal insulin + mealtime insulin is the preferred initial regimen. §Usually a basal insulin (e.g., NPH, glargine, detemir, degludec).

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2013. *Diabetes Care*. 2013;38:S1-S94.

Passo 4: fazer a prescrição.

Passo 4 - COMEÇAR O TRATAMENTO FAZER A PRESCRIÇÃO

Deve constar nome do medicamento (da sua escolha; dê preferência a um medicamento genérico);

forma farmacêutica;

via de administração;

esquema de administração.

A prescrição é uma instrução/ordem do médico que passa a receita para o profissional que vai aviá-la (nem sempre é um farmacêutico, pois poderá ser um técnico ou balconista).

- **“Prescrição ou Receita Médica”**, capítulo 20, pg. 128-133 do Livro **“Farmacologia”** de Penildon Silva, 6a edição 2002. Ed. Guanabara Koogan;
- **“Normatização da Prescrição Medicamentosa”**, capítulo 9, pg. 54-57, do livro **“Farmacologia Clínica - fundamentos da prescrição racional”**, de Flávio Fuchs e Lenita Wannmacher, 2a edição, 1998. Ed. Guanabara Koogan.

A PRESCRIÇÃO DEVE SER CLARA, LEGÍVEL E INDICANDO COM PRECISÃO O QUE DEVE SER FORNECIDO AO PACIENTE.

RECEITA MÉDICA

- Letra legível, evitando erros troca de nome, posologia etc.
- Data + Individualidade
- Fármaco: **ORIGINAL X GENÉRICO X SIMILAR**
- Via de administração
- forma de apresentação e Posologia
- Tempo de uso (duração do tratamento)
- (Indicação)
- Advertências + Efeitos colaterais principais
- Retorno...

**Passo 5 - FORNECER INFORMAÇÕES,
INSTRUÇÕES e RECOMENDAÇÕES**

Passo 5 - FORNECER INFORMAÇÕES, INSTRUÇÕES e RECOMENDAÇÕES
(invista um tempo da consulta para fornecer instruções e recomendações)
melhorar a adesão ao tratamento
cria uma boa relação médico – paciente;

Os 6 pontos abaixo deveriam orientar a informação aos seus pacientes:

- 1. Efeitos do medicamento.** Por que o medicamento é necessário; quais sintomas desaparecerão; qual a importância de tomar o medicamento, o que acontece se não o tomar.
- 2. Efeitos colaterais:** Quais efeitos colaterais podem ocorrer; como reconhecê-los; por quanto tempo durarão; o que fazer se eles ocorrerem; qual a seriedade deles.
- 3. Instruções:** Quando e como tomar; como guardar; por quanto tempo o tratamento deve continuar; o que fazer em caso de problemas.
- 4. Avisos:** O que não fazer (dirigir, operar máquinas, se for o caso); dose máxima (intoxicação).
- 5. Próxima consulta:** Quando voltar (ou não); o que fazer com as sobras de medicamento.
- 6. Tudo claro?** repetir informação? alguma outra pergunta?

Passo 6 - MONITORIZAR

(INTERROMPER?)

o TRATAMENTO

Passo 6 - MONITORIZAR (INTERROMPER?) o TRATAMENTO

O tratamento foi eficaz?

1. Sim, e a doença está curada.

2. . Sim, mas não está completo.

Algum efeito colateral sério?

Não: o tratamento pode continuar.

Sim: reavalie a dose ou o medicamento

1. 3. Não, doença não curada.

Verifique todas as etapas:

Diagnóstico correto?

Objetivo terapêutico correto?

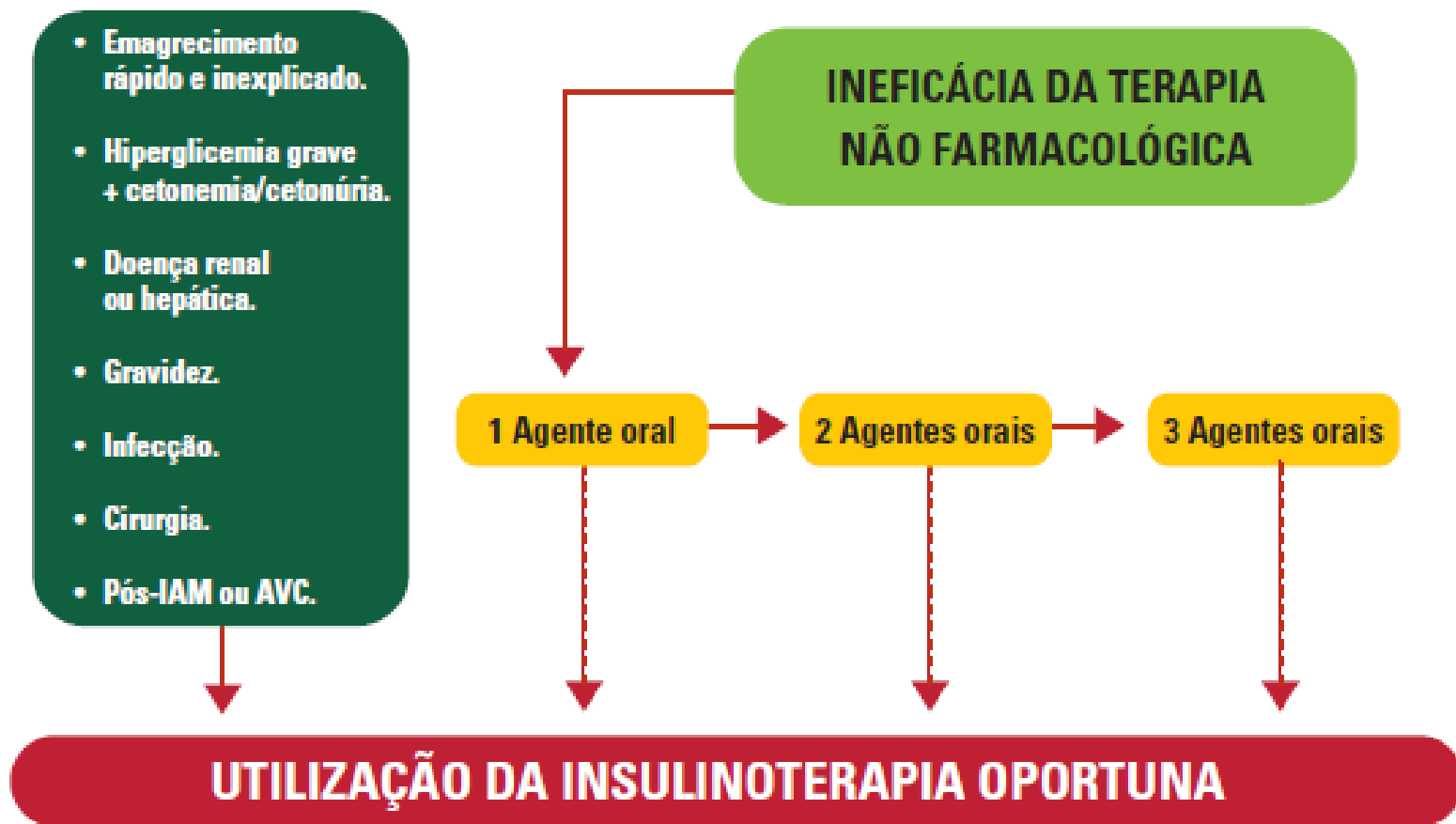
O medicamento é adequado para esse paciente?

O medicamento foi prescrito corretamente?

O paciente recebeu instruções corretas?

Os efeitos foram monitorizados corretamente?

Figura 2 – Esquema didático. A insulinização pode ser necessária a qualquer momento durante a evolução do DM2. Algumas condições clínicas exigem insulinoterapia imediata



Elaborado pelos autores.

QUADRO 2 Recomendações e conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
Para pacientes com diagnóstico recente, modificações no estilo de vida associadas ao uso da metformina é a principal indicação	A
Quando a glicemia for inferior a 200 mg/dℓ, estão indicados os medicamentos que não promovam aumento na secreção de insulina (principalmente no obeso)	D
Quando a glicemia de jejum for superior a 200 mg/dℓ, mas inferior a 300 mg/dℓ o tratamento oral vai depender do predomínio da insulinoresistência ou de insulino deficiência/falência da célula beta	D
No paciente obeso são mais apropriados os agentes anti-hiperglicemiantes e as gliptinas (não favorecem o ganho de peso ou são neutros)	D
Ainda entre os obesos que não perdem peso ou não respondem a monoterapia ou combinação oral, a associação de análogo ou mimético do GLP-1 injetável pode ajudar na melhora do controle e na perda de peso	D
A associação entre hiperglicemia e perda de peso indicam o uso de secretagogos em monoterapia ou terapia combinada (sulfonilureias ou glinidas)	D
Pacientes com glicemia de jejum normal ou próximo do normal, mas com A1c elevada está indicado o uso de um medicamento anti-hiperglicemiante (metformina ou glitazonas), as gliptinas os que atuam mais na glicemia pós-prandial (acarbose ou	D

Caso 1:

Mulher, 60 anos, obesa, do lar, 15 anos de DM. Em uso de **metformina** 850 mg (2x/d). GJ > 200mg/dl. A conduta adotada: iniciou **glibenclamida** 5 mg/d (antes do desjejum).

1. A 1ª droga escolhida é adequada para o caso? Justifique, apoiando-se no mecanismo de ação.
2. Qual informação laboratorial complementar deve ser considerada antes de mudar a medicação?
3. Quais cuidados devem ser adotados com o emprego da metformina (antes e durante o uso)? Ao prescrevê-la você alertaria o paciente sobre a possibilidade de... (efeitos colaterais).
4. Como você justificaria a associação desta 2ª droga? (mecanismo de ação e horário de uso)
5. Qual alternativa poderia ser considerada em lugar de iniciar a sulfoniluréia?

Caso 2:

Homem, 50 anos, magro, 10 anos de DM, em uso de **glimepirida** 4 mg/d. Ao exame laboratorial a GJ 270mg/dl, com HbA1c 11% (VR até 7). À prescrição inicial foi associada **vildagliptina** 50mg 2x/dia + **acarbose** 150 mg dia (50mg durante as principais refeições). Sua pressão arterial é de 150x100 mmHg e conduta adotada foi iniciar **hidroclorotiazida** 50mg pela manhã.

Fazer análise crítica das condutas adotadas.