

Antidiabéticos orais: sensibilizadores da insulina

Um dos mecanismos fisiopatológicos da hiperglicemia crônica na diabetes 2 é o aumento da resistência à insulina em tecidos periféricos (insulino-resistência), e isso se traduz em um aumento da produção hepática de glicose pelos tecidos adiposo e muscular.

A insulino-resistência é o mecanismo predominante no início na maioria dos pacientes com diabetes tipo 2 (DM2).

É fundamental contar, dentro do arsenal terapêutico, com drogas que reduzam a resistência à insulina e aumentem a sensibilidade a ela; são chamados de sensibilizadores da insulina. Atualmente contamos com duas famílias: as biguanidas e as tiazolidinedionas, também chamadas de glitazonas.

Biguanidas: metformina

As biguanidas são indicadas para tratamento da DM2 desde 1950. As primeiras drogas foram fenformina e buformina, que caíram em desuso devido ao risco de acidose láctica.

A metformina (MTF), desenvolvida na França em 1959, tornou-se a droga com mais experiência disponível para o tratamento da DM2. O fato de ser amplamente comercializada e ter um custo reduzido fazem com que esteja disponível nos sistemas de atenção à saúde mundialmente.

É considerada por todos os guias sobre DM2 como a primeira opção no tratamento farmacológico.

O mecanismo de ação principal é a redução da produção hepática de glicose (neoglucogênese), limitando os substratos disponíveis por meio de uma ação anti-lipolítica, com uma menor liberação de ácidos graxos (AGL) para a síntese de glicose. Consequentemente se reduz fundamentalmente a glicemia de jejum e, em menor proporção, a pós-prandial.

Não estimula a secreção de insulina pancreática, pelo contrário, reduz os níveis plasmáticos de insulina, que estão elevados nos pacientes com DM2 com obesidade ou sobrepeso. Reduz a hiperglicemia em pacientes com resistência à insulina. De acordo com o mecanismo de ação, ela é normoglicemiante e, portanto, não aumenta o risco de hipoglicemia.

Também foi demonstrado um aumento da captação de glicose, tanto em nível hepático como muscular. A melhoria na sensibilidade à insulina em nível muscular é atribuída a uma maior atividade da tirosina-quinase e ao aumento dos transportadores de glicose (Glut 4).

É absorvida no intestino delgado, atinge a máxima concentração 2 horas após a administração e a meia-vida é de aproximadamente 6 horas, por conseguinte, deve ser tomada 2 a 3 vezes por dia. Não é metabolizada no fígado e é excretada por via renal.

Qual é a capacidade da MTF para reduzir a hemoglobina glicada?

Produz uma redução da hemoglobina glicada (HbA1c) em entre 1,5 e 2%. Pelo mecanismo de ação controla fundamentalmente a glicemia de jejum (até 30%) e, em menor grau, a pós-prandial.

Que lugar ocupa essa antiga droga?

É a droga de primeira linha recomendada por todos os guias de tratamento da DM2.

Entre suas vantagens, além do baixo custo e ampla disponibilidade, está que a MTF não determina um aumento ponderal e se observa até uma discreta perda de peso (1 a 3% nos primeiros meses), provavelmente associado a seu efeito anorexígeno. Apesar deste efeito, a MTF não deve ser indicada para tratar a obesidade.

Descreve-se também um efeito favorável sobre as frações lipídicas, com redução do colesterol total (CT), triglicerídeos (TG) e lipoproteínas de baixa densidade (LDL).

Ainda se descreve uma redução da concentração do inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1) e um aumento da fibrinólise.

Quando deve ser iniciado um tratamento com monoterapia?

As diretrizes da American Diabetes Association (ADA) e da European Association for the Study of Diabetes (EASD) recomendam desde 2006 que, diante do diagnóstico de DM2, seja iniciada a monoterapia de forma simultânea com as mudanças no estilo de vida (MEV). A recomendação é baseada em que as MEV costumam ser suficientes para atingir as metas de controle glicêmico dentro do primeiro ano. Essa recomendação foi ratificada em 2013 pelas diretrizes ADA, EASD e a Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD).

Sugere-se que nos casos em que existe um programa estruturado e intensivo para fazer as MEV no curto prazo, o início esteja condicionado ao controle com HbA1c seguinte, três meses depois, devendo ser indicada a droga se a meta não foi atingida (ALAD 2013).

Segundo os guias ALAD 2013, a monoterapia com MTF deve ser iniciada somente se o paciente não está instável (com hiperglicemia extrema, cetose ou perda rápida de peso).

O Estudo Prospectivo de Diabetes do Reino Unido (United Kingdom Prospective Diabetes Study - UKPDS) demonstrou que o controle da DM2 recém-diagnosticada foi mais efetivo quando a abordagem começou com uma droga (abordagem intensivo), do que quando foi iniciada apenas com o plano alimentar (abordagem convencional). O grupo de pacientes com sobrepeso tratados com metformina obteve uma redução da HbA1c atingindo uma média de 7,4%.

O estudo ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) mostrou que iniciar a monoterapia com sensibilizadores da insulina proporciona maior durabilidade do efeito hipoglicemiante, apresentando menos falhas terapêuticas em 4 anos, quando comparado com as sulfoniluréias.

Com quais drogas pode ser associada a metformina?

Quando a meta de controle glicêmico não é alcançada com MTF, ela pode ser combinada com inibidores da DPP-4 ou agonistas do GLP-1, sulfoniluréias, tiazolidinedionas ou insulina.

Há comprimidos que associam a MTF com sulfoniluréias (MTF/glibenclamida, MTF/glimepirida) e a MTF com inibidores da DPP-4 (MTF/linagliptina, MTF/vildagliptina, MTF/saxagliptina, MTF/sitagliptina) disponíveis na América Latina.

Como iniciar o tratamento com metformina?

A intolerância digestiva é frequente com o uso de MTF. O início com uma dose baixa e o ajuste progressivo até a dose completa, bem como a toma depois das principais refeições, demonstrou uma melhoria na tolerância desta droga.

Sugere-se iniciar com MTF 500 mg/dia. A dose habitual é de 850 a 2.000 mg/dia como dose máxima. Entre 80 e 85% da eficácia é obtida com essa dose; doses maiores aumentam os efeitos adversos, sem um melhor controle glicêmico. A ação farmacológica é alcançada entre 7 e 14 dias depois.

Quais os efeitos adversos?

Os efeitos adversos no sistema digestivo são os mais prevalentes, afetando a 20-30% dos pacientes. Eles podem ter lugar no início ou em qualquer momento da evolução. Os sintomas mais comuns são: gosto metálico, náuseas, meteorismo, dor abdominal e diarreia. Em geral, esses sintomas são moderados e, às vezes, transitórios, e costumam diminuir com a redução da dose do medicamento. As formas de liberação prolongada podem ser melhor toleradas. Entre 5 e 10% dos pacientes não chegam a tolerá-la, e deve ser eliminada de maneira definitiva.

Menos frequentes são as alergias cutâneas e anemia megaloblástica devido à deficiência de vitamina B12.

O efeito adverso mais temido é a acidose láctica, que, embora grave, é pouco frequente, tendo uma incidência de 0,03/1.000 pacientes por ano, por conseguinte, as contraindicações para seu uso devem ser consideradas.

Quais as contraindicações?

Não deve ser indicada em pacientes com insuficiência renal ou com filtração glomerular (FG) menor que 30 ml/min, doença hepática, abuso de álcool, insuficiência cardíaca, com histórico anterior de acidose láctica de outra origem e estados de instabilidade hemodinâmica com diminuição da perfusão tecidual.

Em pacientes com FG entre 30 e 45 ml/min, recomenda-se reduzir a dose até um máximo de 1.000 mg/dia, controlando de maneira periódica a função renal (ALAD 2013). Diante da necessidade de pedir estudos com meios de contraste iodados, potencialmente nefrotóxicos, recomenda-se suspender a MTF 48 horas antes do estudo, e reiniciá-la com a função renal estável, evitando o eventual desenvolvimento de necrose tubular aguda.

Caso seja necessário realizar um estudo de urgência, como, por exemplo, um cateterismo cardíaco, se o paciente está recebendo metformina, o procedimento é realizado tomando a precaução de manter uma hidratação parenteral adequada.

Também deve ser suspensa antes de um procedimento cirúrgico, devido ao possível risco de deterioração circulatória com iguais recomendações de hidratação em caso de cirurgia de urgência ou emergência. No quadro 1, resumem-se as precauções para o uso seguro da metformina.

Não é contraindicada durante a gravidez; de fato, se uma paciente portadora da síndrome do ovário policístico consegue engravidar tomando metformina, ela não deve ser suspensa durante a gestação.

Precações para o uso de metformina

Insuficiência renal

- Contraindicada com FG < 30 ml/min*
- Com FG entre 30 e 45 ml/min, reduzir a dose ao máximo de 1.000 mg/dia

Não deve ser administrada em:

- Alcoólatras
- Pacientes com insuficiência hepática
- Pacientes com patologias que predisponem à hipóxia tecidual

Suspender a metformina nas seguintes situações:

- Estado agudo de hipóxia
- Administração de meio de contraste
- Cirurgia maior

Quadro 1. Precações para o uso de metformina
Fonte: ADA 2013

Qual o efeito sobre o risco cardiovascular?

Embora a mortalidade cardiovascular tenha sido reduzida na população geral de maneira significativa desde 1950 até hoje, a redução do risco de doença coronariana em diabéticos não foi tão significativa. No DIABAMON (The Diabetes Adverse Event Monitor), uma meta-análise publicada recentemente que inclui 29 estudos, a metformina foi associada com uma redução dos eventos cardiovasculares de 10%, diminuição do risco de insuficiência cardíaca de 10% em 7 estudos, e 12% de redução do infarto do miocárdio (IM) em 9 estudos.

Num estudo observacional retrospectivo que comparou a incidência de demência em pacientes com diabetes tratados com metformina, sulfoniluréias, tiazolidinedionas ou insulina foi observada uma redução do risco desta doença de 20% no grupo metformina, em comparação com o grupo de pacientes tratados com sulfoniluréias.

Esta redução dos eventos cardiovasculares e da demência em pacientes tratados com metformina pode estar ligada, em parte, à menor incidência de hipoglicemias, mas também à melhoria de outros fatores de risco cardiovascular com a MTF, como o controle do peso, a pressão arterial e a melhoria nas frações lipídicas.

Tiazolidinedionas

As glitazonas são drogas agonistas dos receptores nucleares PPAR (receptores ativadores da proliferação de peroxissomos) gama. Esses receptores são expressos fundamentalmente no tecido adiposo, e quando ativados aumentam a transcrição de determinados genes, que controlam a síntese de enzimas envolvidas no metabolismo dos carboidratos e os lipídios.

As drogas que fazem parte desta família são pioglitazona e rosiglitazona. Este último caiu em desuso devido aos efeitos adversos cardiovasculares comprovados. Em junho de 2013, um painel de especialistas sugeriu reduzir as limitações à rosiglitazona, depois da análise do estudo Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes in Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD).

A pioglitazona continua no mercado e sua indicação ainda é controversa. Os efeitos adversos fazem com que seja considerada uma droga de segunda ou terceira linha, associada sempre a outras drogas antidiabéticas.

Mecanismo de ação

Alguns dos efeitos destas drogas são:

- aumento na formação dos transportadores de membrana Glut 4, que intensificam a captação de glicose, especialmente no músculo e no tecido adiposo. A resistência à insulina é reduzida através desta via.
- Ativação da lipoproteína lipase (LPL), enzima que hidrolisa os TG.

- Aumento da expressão dos transportadores de membrana, com a consequente diminuição de ácidos graxos livres no plasma.
- Incremento da expressão de adiponectina, proteína com propriedades antidiabéticas e antiaterogênicas.
- Em animais de experimentação, a pioglitazona mostrou propriedades antiapoptóticas sobre a célula beta pancreática.

Qual o efeito sobre o controle glicêmico?

Pioglitazona em 15-45 mg/dia em monoterapia é capaz de reduzir **a HbA1c em 0,5 a 1%**. Tanto a HbA1c antes do início, quanto a dose da droga, condicionam sua eficácia.

Quando pioglitazona é adicionada a uma sulfoniluréia ou metformina, a redução esperada da HbA1c é de 0,7 a 1,9%, e de 0,9 a 1,6% quando adicionada em um paciente insulinizado.

Controla fundamentalmente a glicemia de jejum e as pré-prandiais.

Este efeito clínico ocorre 4 a 8 semanas depois do início do tratamento.

São metabolizadas no fígado e excretadas nas fezes.

Outros benefícios associados

A pioglitazona atua não só ligando o receptor PPAR gamma, mas também o alfa. Desta forma, ela beneficia as frações lipídicas, diminui levemente ou não modifica o LDL, incrementa de maneira significativa o HDL (4,5 mg/dl) e reduz os TG, em média, em 40 mg/dl.

Também foi observado um efeito anti-inflamatório, objetivado na redução significativa da proteína C ultra sensível, e um efeito hipotensor, na redução da pressão arterial sistólica até 10 mmHg.

A rosiglitazona aumenta o LDL e eleva discretamente o HDL.

Qual o efeito sobre o risco cardiovascular?

As glitazonas foram associadas a um aumento do risco cardiovascular.

A meta-análise de Boyle mencionada (DIABAMON) mostra um aumento de 21% do risco cardiovascular (RCV) com rosiglitazona em 25 dos 29 estudos incluídos, e um aumento de 27% no risco de insuficiência cardíaca (em 13 estudos) e de 17% de IM (em 21 estudos).

Estas observações não podem ser generalizadas à pioglitazona, que segundo a mesma meta-análise, reduziu o risco de eventos cardiovasculares em 9%, sem mostrar uma relação com a incidência de insuficiência cardíaca.

No estudo clínico controlado PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events) realizado com um grupo de pacientes com DM2 e doença cardiovascular estabelecida, o tratamento com pioglitazona foi associado com uma redução de 16% no risco de morte, pioglitazona não fatal ou acidente vascular cerebral.

Efeitos adversos

- Retenção hídrica
- Insuficiência cardíaca
- Ganho de peso
- Aumento do risco de fraturas, fundamentalmente em mulheres
- Câncer de bexiga (não recomendado em pacientes com histórico de câncer vesical).

Contraindicações

- Miocardiopatia hipertensiva
- Arritmias
- Cardiopatia congênita
- Insuficiência cardíaca já diagnosticada (classes II a IV da NYHA)
- Edema macular na retina.

Como conclusão sobre as tiazolidinedionas: deve-se discriminar entre rosiglitazona e pioglitazona. Os efeitos deletérios da rosiglitazona em nível cardiovascular provocaram que caísse em desuso, enquanto a pioglitazona demonstrou não aumentar o risco de eventos cardiovasculares, existindo evidência sugestiva do efeito cardioprotetor desta droga. De qualquer maneira, o resto dos efeitos colaterais faz com que não sejam drogas de primeira linha, e a decisão de indicá-la deve ser tomada cuidadosamente, levando em conta o equilíbrio risco-benefício.

No quadro 2, resumem-se as características dos diferentes sensibilizadores da insulina disponíveis.

Sensibilizadores da insulina				
Classe	Ação fisiológica	Vantagens	Desvantagens	Custo
Biguanidas	↓ Produção hepática de glicose ↓ Glicemia basal e PP ↓ HbA1c 1,5 - 2%	- Extensa experiência - Não ↑ peso - Não hipoglicemia - Provável ↓ RCV ↓ CT, LDL, TG	- Intolerância digestiva - Acidose láctica - Déficit vit B12 - Diversas contraindicações	Baixo
Metformina				
Glitazonas	↑ sensibilidade à insulina ↓ Glicemia basal fundamentalmente ↓ HbA1c 1 - 1,5%	- Não hipoglicemia ↑ HDL ↓ TG ↓ RCV ? (ProACTIVE)	↑ Peso - Edema / IC ↑ Risco de fratura ↑ LDL ↑ IM (Rosiglitazona) - Câncer de bexiga	Alto
Pioglitazona				
Rosiglitazona				

Quadro 2. Modificado de: Inzucchi S. E. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Diabetes Care 2012.

Fontes:

1. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD sobre el Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. ALAD, 2013. [Acesso 10 de setembro de 2014]. Disponível em: <http://www.alad-latinoamerica.org/phocadownload/guias%20alad.pdf>
2. García de los Ríos M. Drogas hipoglicemiantes orales. En: García de los Ríos M. Diabetes Mellitus. 2a ed. Santiago de Chile, Arancibia, 2003; p. 132-145.
3. Grant del Rio C, Aguayo R A, Fármacos antidiabéticos. En: García de los Ríos M. Diabetes Mellitus. 2a ed. Santiago de Chile, Arancibia, 2003.
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Diabetes Care 2012 June; 35(6): 1364-1379. [Acesso 10 de setembro de 2014]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3357214/pdf/1364.pdf>
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2013. Diabetes Care. 2013 Jan;36 Suppl 1:S11-66. doi: 10.2337/dc13-S011. [Acesso el 24 de julio de 2013]. Disponible en: http://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_1/S11.full.pdf+html
6. Grupo Ixchel. Diabetes Uruguay. Agentes antihiper glucémicos no insulínicos. S.l., s.f. <http://www.ixchel.com.uy>
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352 (9131) :837-53. <https://www.vumc.nl/afdelingen-themas/41463/27797/2089686/1611848/1611870/literatuur.pdf>
Erratum in: Lancet 1999 Aug 14;354(9178):602.
8. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 35). Lancet 1998; 352 (9131) :837-853. [Acesso el 20 de setembro de 2014]. Disponível en: <http://www.columbiamedicine.org/education/r/Endocrine/Outpatient%20and%20Prevention/UKPDS%2033.pdf> . Erratum in Lancet 1999 Aug 14; 354 (9178) :602.
9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with

metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352 (9131) :854-865. Erratum in: Lancet 1998;352:1558

10. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G. ADOPT Study Group: Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med. 2006; 355 (23) :2427-43. [Acesso 10 de setembro de 2014]. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa066224>
11. Boyle P, Boniol M, Koechlin A, et al. Safety of glucose-lowering medications: The Diabetes Adverse Event Monitor (DIABAMON) project: II cardiovascular disease. American Diabetes Association 2013 Scientific Sessions; June 23, 2013; Chicago, IL. Abstract 1405-P. [Acesso 10 de setembro de 2014]. Disponível em: <http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?sKey=648a0362-2cc5-4aaa-849d-efc0f5ed13c3&cKey=fc0ad45d-d6c6-4b2f-9ce1-a908f8f21fdb&mKey=%7B89918D6D-3018-4EA9-9D4F-711F98A7AE5D%7D>
12. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROActive study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events) a randomized controlled trial. Lancet 2005; 366 (9493) :1279-1289.
13. Mendivil C. Pioglitazona en diabetes tipo2: estado actual. Revista ALAD set. 2011; 1(3): 106-114. [Acesso 10 de setembro de 2014]. Disponível em: http://issuu.com/alad-diabetes/docs/revista_alad_vol1_no3/20?zoomed=&zoomPercent=&zoomX=&zoomY=¬eText=¬eX=¬eY=&viewMode=magazine
14. Loke YK, Kwok CS, Singh S. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones; systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ 2011; 342: d1309. [Acesso 10 de setembro de 2014]. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/342/bmj.d1309.pdf%2Bhtml>

Responsáveis:
Dra. Natalia Miranda
Dr. Enzo Pereira
Dra. Cristina Ferrand
Dra. Virginia García
Edição revisada 2015