

UNIVERSIDADE DE UBERABA
LIGA DE DIABETES 2013

**TRATAMENTO
MEDICAMENTOSO DO
DIABETES MELLITUS:
*SULFONILUREIAS E
BIGUANIDAS***



PALESTRANTES: FERNANDA FERREIRA AMUY
LUCIANA SOUZA LIMA

2013/2

CRITÉRIOS PARA ESCOLHA DO ANTIDIABÉTICO ORAL

- Estado geral do paciente e suas comorbidades
- Valores das glicemias de jejum e pós-prandial e da HBA1C
- Peso e idade do paciente
- Possíveis interações com outros medicamentos, reações adversas e contraindicações.



METAS DE CONTROLE GICÊMICO

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 Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2011. *Diabetes Care* 34(Suppl 1):S11-S61, 2011.

ANTIDIABÉTICOS ORAIS

- **Sulfonilureias**
- **Biguanidas**
- Inibidores da alfa glicosidase intestinal
- Glinidas
- Glitazonas
- Incretinomiméticos e Inibidores de DPP-IV



SULFONILUREIAS

- Clorpropamida 125 a 500(Diabinese)
- Glibenclamida 2,5 a 20(Daonil)- SUS
- Glipizida 2,5 a 20
- Glicazida 40 a 320
- Glicazida MR 30 a 120(Diamicron)
- Glimepirida 1 a 8(Amaryl)



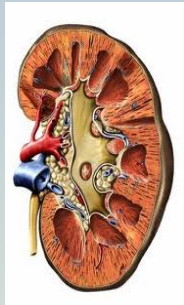


**Produção normal
de insulina**

**Produção insuficiente
de insulina
(diabetes mellitus)**

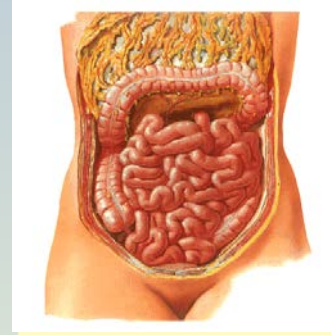


ANTIDIABÉTICOS ORAIS: MECANISMO DE AÇÃO



↓ reabsorção de
glicose
Dapaglifosina

↓ absorção de
carboidratos
Acarbose
Metformina



↑ GLP1
Incretinas
Inibidores da
DPP4

Tiazolidinediona
Metformina

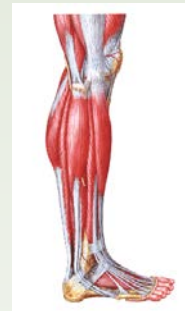
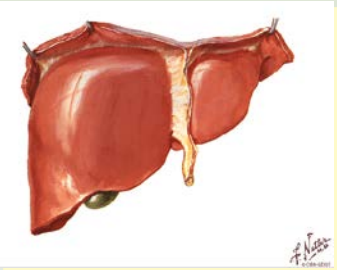
Redução da
Hiperglicemia

Sulfonilureias
Glinidas

Tiazolidinediona
Metformina

↑ secreção
de insulina

↓ produção
de glicose



↓ resistência
periférica à
insulina



Medicamentos secretagogos SUR1 na superfície da célula Beta → fechamento do canal de potássio → despolarização de membrana, entrada de cálcio → liberação de insulina



SULFONILUREIAS

- Ligação lenta e efeito prolongado
- Estimulam a liberação de insulina no estado pós-prandial e jejum
- Não corrigem totalmente o estado pós-prandial
- Maior ação na glicemia de jejum



EFEITOS COLATERAIS

- Hipoglicemia
- Ganho ponderal de peso
- Interferem o condicionamento pre-isquêmico



Medicamento	Mecanismo de ação	Redução da glicemia de jejum (mg/dL)	Redução de HBA1C (%)	Contra-indicações
Sulfonilureias	Aumento da secreção de insulina	60-70	1,5-2	Gravidez, insuficiência renal ou hepática

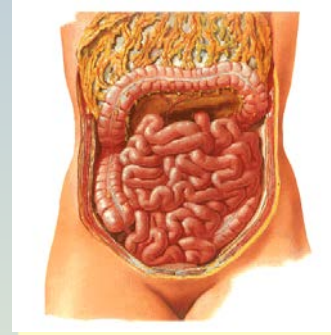
ANTIDIABÉTICOS ORAIS: MECANISMO DE AÇÃO



↓ reabsorção de
glicose
Dapaglifosina

↓ absorção de
carboidratos
Acarbose

Metformina



↑ GLP1
Incretinas
Inibidores da
DPP4

Tiazolidinediona

Metformina

Redução da
Hiperglicemia

Sulfoniluréias
Glinidas

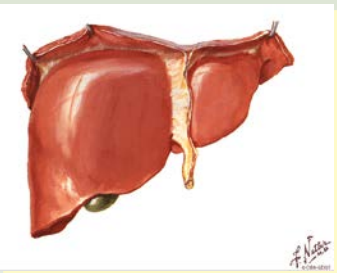
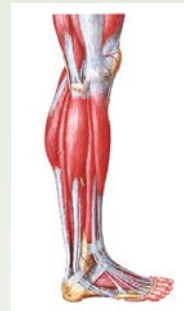
↑ secreção
de insulina



Tiazolidinediona

Metformina

↓ resistência
periférica à
insulina



↓ produção
de glicose

BIGUANIDAS

Existem dois representantes:

- Metformina (mais utilizado)
- Fenformina (risco de acidose láctica)

Classificação:

- Sensibilizadores de insulina.



METFORMINA: MECANISMO DE AÇÃO

- Melhora a ação da insulina no fígado
- Aumenta a captação de glicose no músculo
- Estimula a glicogênese
- Diminui produção hepática de glicose
- Diminui a lipólise nos adipócitos
- Aumenta e melhora a afinidade dos receptores de insulina
- Estimula a translocação da GLUT4
- Aumenta a atividade da glicogênio-sintase.

CARACTERÍSTICAS

- Droga de escolha para tratamento inicial do DM (não secretagogo e não aumenta o peso)
- Possui absorção no intestino delgado e excreção renal (não há metabolização)
- Existem comprimidos de 500 e 850 mg
- Possui forma XR (prolongada) - minimiza os efeitos colaterais (dose única – após o jantar).

- Efeitos colaterais mais comuns: náuseas, vômitos, diarreia e distensão abdominal
- Eventos hipoglicêmicos são raros
- Iniciar tratamento com dose baixa e realizar aumento progressivo (500 mg/dia a cada 1 a 2 semanas)
- Em doses acima de 2g não tem efeito adicional
- Melhor tolerada quando utilizada após as refeições.

METFORMINA

Pode ser associada com:

- Sulfoniluréia
- Acarbose
- Tiazolidinediona
- Repaglinida
- Insulina

Interações medicamentosas:

- IECA
- β -bloqueador
- Cimetidina
- Nifedipina

EFICÁCIA DA METFORMINA NO DIABETES

- Tem capacidade de reduzir a glicemia de jejum em 60-70 mg/dL (25%)
- Redução da HBA1C em 1.5 a 2%
- Melhor resposta principalmente por ações hepáticas e musculares
- Pode ser associado à insulina para reduzir a dose da mesma.

OUTROS BENEFÍCIOS DO USO DA METFORMINA

- Diminuição de eventos cardiovasculares
- Prevenção de DM tipo 2 (em 31%)
- Melhora o perfil lipídico
- Diminuição do peso
- Auxilia no controle pressórico
- Reduz marcadores inflamatórios e estresse oxidativo.
















INDICAÇÕES QUANTO À CLÍNICA

- Pacientes com glicemia de jejum normal ou próxima do normal, mas com HBA1C acima do normal
- Pacientes diabéticos que também são hipertensos ou dislipidêmicos, obesos e outras patologias que aumentem o risco de resistência insulínica.



ETAPA 1: CONDUTA INICIAL CONFORME A CONDIÇÃO CLÍNICA ATUAL

Manifestações leves	Manifestações moderadas	Manifestações severas 	Hospitalização se glicemia >300 mg/dL.
			
<ul style="list-style-type: none"> • Glicemia <200 mg/dL. <li style="text-align: center;">+ • Sintomas leves ou ausentes. <li style="text-align: center;">+ • Ausência de outras doenças agudas concomitantes. 	<ul style="list-style-type: none"> • Qualquer glicemia entre 200 e 300 mg/dL. <li style="text-align: center;">+ • Ausência de critérios para manifestação leve ou grave. 	<ul style="list-style-type: none"> • Qualquer glicemia acima de 300 mg/dL. <li style="text-align: center;">= ou = • Perda significativa de peso. <li style="text-align: center;">= ou = • Sintomas graves e significantes. <li style="text-align: center;">= ou = • Presença de cetonúria. 	<p>Nas seguintes condições:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cetoacidose diabética e estado hiperosmolar. <li style="text-align: center;">= ou = • Doença grave intercorrente ou comorbidade.
			
<p>Modificações de estilo de vida + metformina (500 mg/dia, intensificando até 2.000 mg/dia).</p> <p>Se não atingir A1C <7% em 4 a 6 semanas. </p> <p style="text-align: center;"></p> <p>Considerar eventualmente o início do tratamento com terapia combinada com metformina + drogas que atuam na glicemia pós-prandial (acarbose, gliinidas ou gliptinas).</p>	<p>Modificações de estilo de vida + metformina (500 mg/dia, intensificando até 2.000 mg/dia) + outros antidiabéticos orais.</p> <p style="text-align: center;">CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO DE SEGUNDO ADO</p> <p style="text-align: center;"></p>	<p>Iniciar insulino terapia imediatamente.</p> <p style="text-align: center;"></p> <p>Reavaliar condição clínica para eventual reintrodução de terapia oral após o controle adequado da glicemia.</p>	<p>Iniciar a terapia de acordo com as recomendações do algoritmo e conforme o controle glicêmico obtido após a alta.</p>

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

7- 8,5%

- Sulfonilureia.
- Inibidores da DPP-4.
- Pioglitazona.
- Glinidas (predomínio de hiperglicemia pós-prandial).
- Acarbose (predomínio de hiperglicemia pós-prandial).
- Exenatida ou liraglutida (sobrepeso ou obesidade).

8,5-10%

- Sulfonilureia.
- Inibidores da DPP-4.
- Pioglitazona.
- Insulina basal ao deitar.
- Exenatida ou liraglutida (sobrepeso ou obesidade).

>10%

- Insulinoterapia.
- Insulina basal + insulina prandial.

Com ou sem:

- Metformina.
- Sulfonilureia.
- Inibidores da DPP-4.

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.

CONTRAINDICAÇÕES

- Insuficiência renal ($Cr > 1,5$ em homens e $> 1,4$ para mulheres)
- Insuficiência cardíaca (classe funcional III e IV)
- Insuficiência hepática (AST e ALT com $\uparrow \geq 2X$)
- Insuficiência respiratória (retenção de CO_2)
- Acidose grave
- Gestação (?)

Obs.: Suspende o uso em cirurgias.



CONSIDERAÇÕES

- Atentar-se sempre com níveis de vitamina B12 e ácido fólico
- Apenas 5% dos pacientes apresentaram intolerância à medicação
- Em caso de intolerância a essa medicação, optar por gliptinas ou mimético/análogo de GLP-1.



REFERÊNCIAS

- Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes. Ed. 2012-2013. Editora GEN
- Diabetes na prática clínica. Sociedade Brasileira de Diabetes (e-book 2011)
- http://www.scielo.br/scielo.php?pid=s0004-27302000000600011&script=sci_arttext
- <http://www.pucrs.br/research/salao/2006-VIISalaoIC/Arquivos2006/CienciasdaSaude/36518%20-%20GUILHERME%20SCHROETER.pdf>
- <http://www.diabetes.org.br/colunistas-da-sbd/pontos-de-vista/2337>.



"Que a felicidade não dependa do tempo,
nem da paisagem, nem da sorte, nem do dinheiro.
Que ela possa vir com toda a simplicidade,
de dentro para fora, de cada um para todos."

Carlos Drummond de Andrade

