ANÁLOGOS SINTÉTICOS SEMELHANTES AO PEPTÍDEO DO GLUCAGON NO TRATAMENTO DA DIABETES MELLITUS TIPOS 2

SYNTHETIC ANALOGS SIMILAR TO THE PEPTIDE GLUCAGON IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

RICARDO **CARNELOSSI**[1*], CLEYTON EDUARDO MENDES DE **TOLEDO**[2]

1. Acadêmico do curso de graduação de Farmácia da Faculdade INGÁ; **2.** Farmacêutico, Doutor pela Universidade Estadual de Maringá, docente dos cursos de graduação em Farmácia e Medicina da Faculdade INGA.

* Rua Espírito Santo, 25, Centro, Colorado, Paraná, Brasil. CEP: 86690-000. rccarnelossi@gmail.com

Recebido em 17/09/2014. **Aceito** para publicação em 25/09/2014

RESUMO

Diabetes Mellitus tipo 2(DM2) é caracterizada por uma doença metabólica, progressiva e multifatorial, resultante de defeitos na secreção e/ou ação da insulina, ocasionando hiperglicemia. O efeito incretina (hormônios gastrintestinais, que aumentam a secreção de insulina após ingesta alimentar) se encontra reduzido em pacientes com DM2. A exenatida e a liraglutida pertencem a um novo grupo de drogas antidiabéticas que melhoram o controle glicêmico destes pacientes através de mecanismos glucorregulatórios que auxiliam o restauro da atividade da incretina polipeptídeo semelhante ao glucagon-1 (Glucagon-like peptide-1 GLP-1). Estes fármacos geralmente são bem tolerados e os efeitos adversos mais frequentes são gastrointestinais com intensidade de leve a moderada. O presente estudo visa revisar através da literatura, o uso de exenatida e liraglutida no tratamento do DM2, contribuindo para atualização técnica do tema.

PALAVRAS-CHAVE: Glicemia, exenatida, liraglutida, diabetes mellitus.

ABSTRACT

Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is characterized by a metabolic, progressive and multifactorial disease resulting from defects in the secretion and/or action of insulin, causing hyperglycemia. The incretin effect (gastrointestinal hormone that enhance secretion of insulin after food intake) is lowered in patients with type 2 diabetes. Exenatide and liraglutide belong to a new group of antidiabetic drugs that improve glycemic control in these patients through glucoregulatory mechanisms that assist the restoration of the polypeptide of the incretin glucagon - like activity 1 (Glucagon-like peptide-1 GLP-1). These drugs are generally well tolerated and the most common adverse effects are gastrointestinal in intensity from mild to moderate. This study aims to review the literature through the use of exenatide and liraglutide in the treatment of T2DM, contributing to technical update of the theme.

KEYWORDS: Glycemia, exenatide, liraglutide, diabetes mellitus.

1. INTRODUÇÃO

Juntamente com a segunda guerra mundial, vieram algumas alterações no perfil epidemiológico de alguns países do hemisfério norte, na qual elevou-se expressivamente a prevalência de doenças crônicas não transmissíveis, dentre elas o Diabetes mellitus. A incidência aumenta-se rapidamente em nível global, cuja prevalência alcança rapidamente proporções epidêmicas, sendo a principal doença envolvendo o pâncreas endócrino e atualmente é uma das causas mais importantes de morbidade e mortalidade da população em geral. A obesidade seguida de alimentação inadequada e o sedentarismo proporcionado pela vida moderna, contribui de forma direta e positiva na etiologia da diabetes mellitus tipo 2 (DM2) em adultos, independentemente do índice de massa corporal (IMC) ou histórico familiar de diabetes[1,2,3].

Existem quatro classificações clínicas do diabetes: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), DM gestacional e DM secundário. DM2é a forma mais comum do grupo diabetes, afetando em torno de 90% dos pacientes diabéticos, sendo caracterizada por uma doença metabólica, gradual, complexa e multifatorial, resultante de defeitos na secreção e/ou ação da insulina, associada com progressivo declínio da massa e variados estágios de disfunção de células β pancreáticas, resistência periférica a ação da insulina no fígado, músculos e tecido adiposo, e ainda uma incapacidade de suprimir a secreção do glucagon levando a um quadro hiperglicêmico[3,4,5].

Os tratamentos farmacológicos disponíveis no mercado, proporcionam vantagens de curto a médio prazo, visto que nenhum modifica a fisiopatologia da doença e a taxa de risco-benefício de muitas estão abaixo do esperado, entretanto os fármacos incretinomiméticos representam uma estratégia inovadora e sustentável para

pacientes com DM2 e tem sido foco de intensa pesquisa pois atuam como um agonista do *glucagon-likepeptide* 1 (GLP-1), interagindo com o receptor GLP-1, estimulando a secreção de insulina pelas células ß pancreáticas, e também têm se mostrado altamente eficazes na redução da secreção do glucagon, esvaziamento gástrico e ingestão alimentar[6].

No que se relaciona ao tratamento farmacológico do DM tipo 2, o objetivo é evitar o uso das injeções de insulina, razão pela qual os antidiabéticos orais constituem as drogas de primeira escolha. Porém, precedendo o uso de insulina, em se tratando de pacientes com obesidade, sobrepeso ou propensão ao ganho de peso, os fármacos incretinomiméticos apresentam propriedade de inibir a ingestão alimentar, favorecendo a perda de peso, propriedade que não é compartilhada por nenhum dos demais secretagogos de insulina[7].

Assim o objetivo deste trabalho é evitar o uso das injeções de insulina, razão pela qual os antidiabéticos orais constituem as drogas de primeira escolha. Porém, precedendo o uso de insulina, em se tratando de pacientes com obesidade, sobrepeso ou propensão ao ganho de peso, exenatida apresenta a propriedade de inibir a ingestão alimentar, favorecendo a perda de peso, propriedade que não é compartilhada por nenhum dos demais secretagogos de insulina[7].

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho foi desenvolvido através de revisão bibliográfica, pesquisa de livros especializados e artigos científicos em bases de dados como, SciELO, LILACS, PUBMED, MEDLINE e EBSCO utilizando das seguintes palavras-chaves: antirretroviral; glicemia, exenatida, liraglutida e diabetes mellitus. A partir desta metodologia, foi possível analisar 32 artigos sendo que 23 foram selecionados para o estudo e constituíram a amostra utilizada nesta revisão. Os critérios de inclusão deste estudo foram publicações do tipo artigos científicos disponíveis na integra, e com acesso eletrônico livre, abordando os temas relacionados às palavras-chaves pesquisadas, sem limitação quanto ao período de sua publicação.

3. RESULTADOS

Diabetes mellitus consiste em um grupo de síndromes ou desordens metabólicas caracterizadas pela deficiência na secreção e/ou ação da insulina, que acarreta um estado de hiperglicemia crônica, modificação no metabolismo de lipídeos, carboidratos, proteínas, potássio, fosfato e influencia indiretamente na homeostase do sódio e água. DM ou intolerância aos carboidratos estão intimamente relacionadas a outras circunstâncias ou conjunto de sintomatologias[8,9,10].

Segundo Associação Americana de Diabetes (ADA)[11], pode-se classificar a DM por quatro formas clínicas: DM gestacional, DM secundária, DM tipo 1 (antigamente DM dependente de insulina), DM tipo II (antigamente diabetes mellitus não dependente de insulina).

Diabetes mellitus gestacional: é caracterizado pela intolerância aos carboidratos com surgimento geralmente transitório no início ou primeira detecção na gravidez. É de suma importância manter o controle adequado durante a gestação, pois esse diabetes descontrolado pode ocasionar macrossomia fetal (corpo anormalmente grande[3,6].

Diabetes mellitus secundária: corresponde a quadros de DM desencadeados por diversos fatores: defeitos genéticos, medicamentos, pancreatectomia, pancreatite, infecções, endocrinopatias, etc[3,6].

Diabetes mellitus tipo 1: compreende de 5 a 10% de todos os casos de diabetes mellitus, caracteriza-se por uma destruição das células beta pancreáticas, acarretando deficiência total de insulina endógena, com isso, as concentrações de glicose pós-prandial aumentam pela falta do estímulo insulínico, pela elevação da produção de glicose hepática e hipersecreção do glucagon pela ausência do cumprimento compensatório insulínico, o que torna a insulinoterapia obrigatória para conservar a vida e prevenir a cetoacidose. O aparecimento, em geral, é de forma aguda em crianças e jovens (menores de 20 anos) e é caracterizado por um quadro clínico bem definido (hiperfagia, poliúria, polidipsia e emagrecimento), que também pode ocorrer se houver suspensão da administração de insulina. Quando não tratada surgem náuseas, vômitos, desidratação, coma e finalmente a morte[9,12,13].

Diabetes mellitus tipo 2: é a forma mais comum do grupo diabetes, afetando em torno de 90% dos pacientes diabéticos, é mais frequente a partir dos 40 anos, sendo mais prevalente em pacientes com sobrepeso ou obesidade. Como citado anteriormente é uma enfermidade metabólica, progressiva e multifatorial, sendo associada a 3 alterações fisiológicas: secreção diminuída de insulina devido a disfunções nas células β pancreáticas, principalmente no estado pós-prandial, resistência periférica à ação da insulina (no fígado, músculo e tecido adiposo) e uma incapacidade de suprimir a secreção do glucagon[14,15].

No desenvolvimento da DM2, no tecido adiposo eleva-se a demanda por insulina e observa-se nos pacientes obesos uma considerável resistência a esta, devido a uma redução na concentração de receptores insulínicos ou em falha no mecanismo de trânsito celular, ocasionando uma elevação na glicemia sanguínea, deflagrando o quadro de hiperinsulinêmica[16,17].

Segundo a *American Diabetes Association* (ADA)[11], os critérios para o diagnóstico incluem os seguintes sintomas: poliúria, perda de peso inexplicável, polidipsia,

concentração plasmática de glicose randômica superior a 200 mg/dL, concentração plasmática de glicose em jejum de 126 mg/dL ou concentração plasmática de glicose superior a 200 mg/dL dentro de 2 horas após a ingestão de uma carga de glicose oral.

Entende-se por nível glicêmico a função do equilíbrio ou do desequilíbrio entre a velocidade de entrada e a taxa de remoção da glicose na circulação. A glicose circulante é derivada de três fontes: 1) absorção intestinal após a alimentação; 2) glicogenólise que é a transformação das reservas de glicogênio hepático em glicose; 3) neoglicogênese que é a produção de glicose via substrato não carboidrato, particularmente lactato, aminoácidos e glicerol[12].

A principal atuação da insulina é estimular o desaparecimento da glicose, pois a insulina controla os níveis de glicose pós-prandial, sinalizando para que células sensíveis à insulina, como o musculoesquelético, aumentem a captação da glicose. A insulina também estimula o fígado a promover a glicogênese servindo, assim, como manutenção de glicose estocada para os períodos de jejum. Adicionalmente, a insulina inibe simultaneamente a secreção de glucagon pelas células alfa-pancreáticas sinalizando, assim, para que o fígado, no estado pós-prandial, interrompa a produção de glicose via glicogenólise e neoglicogênese[12].

Durante as primeiras 8-12 horas de jejum, a glicogenólise é o principal mecanismo pelo qual a glicose se torna disponível como fonte energética, a presença do glucagon e a redução dos níveis de insulina facilitam esse processo e promovem o aparecimento da glicose na circulação[15].

Após longos períodos de jejum, a neoglicogênese é o mecanismo fisiológico que mantém a glicemia, visto que este processo predomina no fígado e que também é induzido pela diminuição da insulina (pelo jejum) e pelo aumento do glucagon. Assim, a insulina e o glucagon são potentes reguladores do metabolismo da glicose e, por décadas, o diabetes passou a ser considerado como uma doença bi-hormonal. No entanto, esta perspectiva é incompleta e inadequada para explicar algumas das dificuldades de se manter um controle adequado das concentrações de glicose em pacientes com diabetes. Nos anos 70 vários hormônios intestinais foram identificados e um deles, o GLP-1 (*Glucagon like peptide*-1), foi reconhecido como outro importante contribuinte para a manutenção da glicemia[12].

O processo glicorregulatório passou-se a entender como resultado da interação com outros hormônios e particularmente a relação dos hormônios pancreáticos (insulina e glucagon) com hormônios intestinais e o diabetes passou a ser visto com uma doença multi-hormonal[6].

Os níveis de GLP-1 são baixos no estado de jejum e aumentam pela ingestão de uma refeição mista ou refeições ricas em gorduras e carboidratos. Sua secreção ocorre nas células L do íleo e cólon e age também diminuindo os níveis de glucagon e diminuindo o esvaziamento gástrico. A diminuição do glucagon ocorre apenas no estado pós-prandial e não afeta a ação do glucagon na manutenção da glicemia no estado de jejum. Sua ação diminuindo o esvaziamento gástrico contribui para a diminuição da elevação da glicemia no estado pós-prandial[12].

Pacientes diabéticos apresentam uma diminuição dos níveis de GLP1 no estado pós-prandial, o que contribui para o quadro clínico do diabetes tipo 2, pois diminui o estímulo fisiológico da secreção de insulina e não contribui para a supressão do glucagon[18].

Abordagens terapêuticas

Os agentes farmacológicos que mimetizam a ação das incretinas são conhecidos como incretinomiméticos, e podem exercem efeito anti-hiperglicêmico por diversos mecanismos, assim como as incretinas, inclusive aumentando a secreção de insulina de forma glicose-dependente. Em outras palavras, os incretinomiméticos aumentam a secreção de insulina apenas no estado de hiperglicemia[12].

Várias substâncias com propriedades análogas ao GLP-1 têm sido desenvolvidas, com a característica principal de serem resistentes à ação da enzima DPP-IV. A Liraglutida (Novo Nordisk, Dinamarca) é uma análoga do GLP-1. A exenatida, um agonista do GLP-1, é o primeiro incretinomiméticos aprovado para uso clínico em alguns países[12].

O sedentarismo favorecido pela vida moderna e a obesidade seguida de dieta inadequada contribuem de forma direta e positiva na etiologia do diabetes mellitus tipo 2 em adultos, independentemente do IMC ou histórico familiar de diabetes mellitus. As consequências crônicas são calamitantes, graduais e assíduas, incluem doenças macrovasculares (acidente vascular encefálico, obstrução das arteríolas e doenças cardio- vasculares), doenças microvasculares (neuropatia, nefropatia e retinopatia) e insuficiência renal[1,14,19].

Visto que a obesidade é um dos fatores desencadeantes e/ou de agravantes do diabetes mellitus tipo 2, portanto o efeito redutor do apetite é benéfico em pacientes obesos ou com sobrepeso. De fato, o tratamento crônico com exenatide reduz o ganho de peso em ratos da linhagem Zuckerobesos, devido à redução da ingestão alimentar. Resultados semelhantes foram observados em humanos[6].

Exenatida e a liraglutida

Exenatida possui um aspecto promissor por possuir potencial de proteger as células β, impedir e/ou reverter a progressão da doença e também promove proliferação de células β de maneira similar ao GLP-1[6].

A exendina-4 é um composto natural encontrado na glândula salivar do lagarto *Heloderma suspectum* (Monstro de Gila). Quando este deglute a sua presa, a exendina-4 cai na circulação sanguínea do monstro de Gila, o que equivale a uma secreção prandial e constitui a curiosa e inédita observação da secreção de um hormônio por uma glândula exócrina, como a glândula salivar. A exendina-4 é resistente à ação da DPP-IV de mamíferos. A exenatida é um composto sintético análogo da exendina-4 também resistente à ação da DPP-IV e tem uma meia-vida muito mais longa que o GLP-1 natural[6].

A exenatida e o GLP-1 possuem ações glicorregulatórias, incluindo o aumento da secreção de insulina na condição de hiperglicemia, supressão da secreção inapropriada de glucagon durante a hiperglicemia (encontrada no diabetes tipo 2), retardo do esvaziamento gástrico e redução da ingestão calórica[12].

A exenatida restaura a primeira fase de secreção de insulina, habitualmente reduzida ou ausente no diabetes tipo 2. Estudos com modelos animais in vivo e em culturas de células revelam a capacidade da exenatida de estimular a proliferação das células beta-pancreáticas. A exenatida foi testada em estudos de fase III, duplo-cego, controlados com placebo, em associação com metformina, sulfoniluréias ou ambas[12].

Nos estudos com 30 semanas de duração, utilizando injeções subcutâneas com dosagens de 5 ou 10 µg duas vezes ao dia, a exenatida reduz a HbA1C, a glicemia de jejum e as excursões glicêmicas pós-prandiais. A média de redução da HbA1C com 10 µg foi de 1% em comparação com o placebo. Como efeito benéfico adicional foram observadas perdas de 1,6 a 2,8 kg com10 µg comparadas com perdas de 0,3 a 0,9 kg com placebo. Nos estudos abertos com exenatida por 52 semanas houve uma redução de 1,1 ± 0,1% na HbA1C com 48% dos pacientes atingindo valores menores que 7%, sugerindo um efeito duradouro da exenatida sobre o controle glicêmico. Estes mesmos pacientes tiveram uma redução progressiva do peso até valores de - 4,4 ± 0,3 kg. A exenatida é bem tolerada, mas seu uso é acompanhado de queixas leves a moderadas de náuseas. Hipoglicemias são observadas apenas quando em associação com sulfoniluréias[12].

Estudos farmacológicos indicam que a exenatida não deve ser utilizada após as refeições, bem como não pode ser usada em indivíduos com comprometimento intenso da função renal (depuração de creatinina < 30 mL/min ou doença renal terminal). Por outro lado, não são necessários ajustes de dose quando associada a estatinas, digoxina, inibidores de enzima conversora (IECAs) ou anticoagulantes, como a Varfarina[12].

Liraglutida, que é análogo sintético do GLP-1, representa uma estratégia inovadora no tratamento da DM2, pois modula o apetite, inibe o esvaziamento gástrico, estimula produção de insulina e eventualmente, influência na captação de glicose com baixo potencial de causar hipoglicemia. Portanto, mostrou ser eficaz em melhorar o controle glicêmico tanto da hiperglicemia em jejum quanto pós-prandial. Liraglutida é vendido sob o nome Victoza®, e o processo de fabricação liraglutide substância farmacológica inclui a fermentação de leveduras, recuperação e purificação. A purificação inclui a precipitação, cromatografia de permuta de cátions e cromatografia de fase reversa. O precursor é depois acilado e ainda purificado a substância droga liraglutida, através de cromatografia de permuta de ânions, cromatografia de fase reversa, precipitação e secagem por congelamento. A estirpe de *Saccharomyces cerevisiae* produz o precursor liraglutida[14,20,21].

Em ensaios clínicos, Liraglutida mostrou ser benéfico tanto no modelo de avaliação da homeostase- função células beta (HOMA-B), que evidência a relação da secreção de insulina com níveis glicêmicos de jejum (capacidade secretória das células beta)[5,22].

A Liraglutida estimula a secreção de insulina e aumenta a função da célula β (incluindo a restauração da sensibilidade à glucose) de uma forma dependente da glicose, ajudando desse modo a reduzir a concentração de glicose no sangue. Ela diminui a secreção de glucagon inapropriadamente elevado, também de uma forma dependente da glicose, o que resulta na produção de glucose hepática reduzida. Assim, quando a glucose no sangue é elevada, a secreção de insulina e é estimulada a secreção de glucagon é inibida. Por outro lado, quando a glicose no sangue está baixa, a liraglutida não suprime a secreção de glucagon e diminuir a secreção de insulina. O mecanismo de redução de glucose no sangue envolve um ligeiro atraso no esvaziamento gástrico, diminuindo a absorção de alimentos após a refeição. Ao reduzir a fome e diminuir o consumo de energia, liraglutida reduz o peso corporal e gordura corporal[20].

A Liraglutida possui um perfil farmacodinâmico e farmacocinético adequados para administração subcutânea (SC), uma vez ao dia[22], entretanto, também há indicação dessa administração duas vezes ao dia[20].

A cadeia de ácido gordo permite a liraglutida estruturas formam heptaméricas (micelas do tipo agregado) retardando a absorção no local da injeção subcutânea e fornece proteção contra a degradação por parte do inibidor de DPP-4 (Dipeptidil peptidase-4, proteína de adenosina deaminase complexante 2). A concentração máxima é observada após 10-14 h de sua aplicação e sua meia-vida é 11-13 h, proporcionando uma duração de ação de 24 horas[17]. A farmacocinética liraglutida não é afetado por sexo, idade ou local. Depois início do tratamento, a concentração estável é obtida após 3-4 dias[20].

O tratamento com Liraglutida, deve se iniciar nas primeiras fases do diabetes, pois adquire-se benefícios clínicos mais salientes do que nos casos tardios da pato-

logia. O análogo está vinculado à diminuição do peso corporal, inclusive tecido adiposo visceral, consequentemente reduz circunferência abdominal, melhora o perfil lipídico e com isso apresenta também, vantagens no perfil de risco cardiovascular[5,14]. A dose inicial é de 0,6 mg por dia. Passadas pelo menos uma semana, a dose deve ser aumentada para 1,2 mg, dependendo da resposta clínica, após pelo menos uma semana, que pode aumentar a dose de 1,8 mg. Não recomendado doses diárias superiores a 1,8 mg[22].

Farmacovigilância dos incretinomiméticos

Os principais efeitos colaterais (figura 1) dos incretinomiméticos são: efeitos gastrintestinais como náuseas, diarreia, vômito, dispepsia e constipação; pancreatite; imunogenicidade (desenvolvimento de anticorpos e reações alérgicas). Em crianças e adolescentes menores de 18 anos pode ocorrer uma *overdose*, exacerbando os efeitos colaterais. Devido ao poder redutor de peso, pode haver abuso na utilização destes medicamentos[20,22,23].

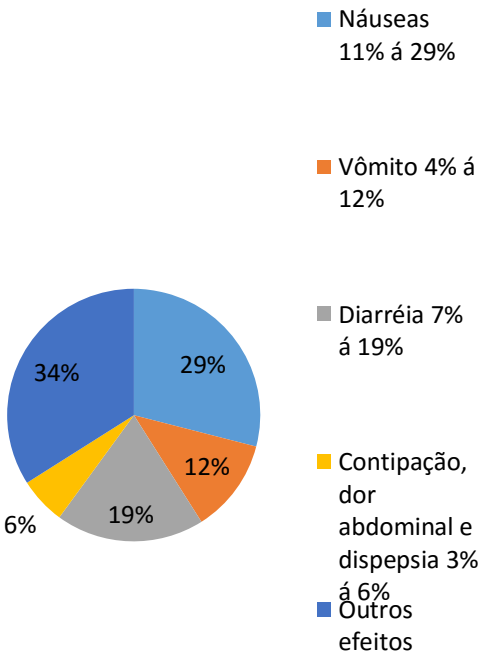

Figura 1. Efeitos colaterais mais comuns dos incretinomiméticos[8,22].

Não há dados suficientes sobre o uso de liraglutida em mulheres grávidas. Estudos em animais mostram toxicidade reprodutiva e o risco potencial para humanos é desconhecido. Liraglutida não deve ser usada durante a gravidez e não se sabe se a liraglutida é excretada no leite humano. Estudos em animais mostram que a transferência para o leite da liraglutida e metabolitos com relação estrutural próxima é baixa[20,22].

Segurança e eficácia

Em terapia foram realizado estudos em que verificou as possíveis elevações na eficiência na hemoglobina glicosilada HbA1c efeitos adversos para pacientes que usavam somente Liraglutida e pacientes que usavam somente glimiperida, como são pacientes com DM2 não controlados, por terem uma dieta inadequada e por manter-se sedentários. Apresenta-se o perfil do estudo no México 171 pacientes, randomizados os três grupos de tratamento (52 a 1,8 mg liraglutide; 53 liraglutide 1,2 mg e 66 glimepirida), expostas em 11 locais diferentes; 126 completaram o estudo. Quarenta e cinco indivíduos (25,7%) foram previamente tratados apenas com dieta e exercício e 126 (74,3%) com um hipoglicemiante oral. As razões para a interrupção do tratamento são apresentadas a seguir: as características basais e demográficas para todos os mexicanos pacientes randomizados, relação homem/ mulher foi justo, a idade média foi de 51,8 anos, duração do DM2 significa foi de 6,3 anos, IMC de 31,2, HbA1c média 8,31% e os valores de glicose no plasma basais Jejum de 158,5 mg / dl. A alteração média estimada em HbA1c da linha de base e no final do estudo foi de -1,31%, com 1,8 mg liraglutide, -0,50% com liraglutide 1,2 mg e -0,64% com glimepirida. Alterar da glicose plasmática em jejum média foi -26 mg / dL no grupo com 1,8 mg liraglutida e -3 mg / dl a 1,2 mg liraglutida; no grupo glimepirida aumentou de 11 mg / dL. A mudança na concentração média de glicose no plasma em jejum.Foi -26 mg / dL no grupo com 1,8 mg liraglutida e -3 mg / dl a 1,2 mg liraglutida; grupo com glimepirida aumentou de 11 mg / dL. Os pacientes nos grupos de tratamento com liraglutide perdido 2 kg de peso corporal, com 1,8 mgliraglutida e 2,2 kg com liraglutida 1,2 mg; glimepirida houve um ganho de 0,94 kg[5,20,22].

Os outros fármacos antidiabéticos utilizados em particular como as sulfoniluréias, Liraglutida não evidenciou queda da eficácia no controle glicêmico em ensaios clínicos, e observou-se após a administração SC a Liraglutida, que reduz a glicemia e proporciona uma melhora no meio metabólico. Diminuindo o dano a células do corpo que fazem uso da insulina e a resistência à insulina, preservando desta forma a função secretora e citoprotetora da massa das células β[20,21,22].

A exposição à liraglutida diminui com o aumento do peso corporal no início do tratamento, no entanto aGLP-1 possui efeitos agudos no glucagon, retarda o esvaziamento gástrico, reduz a absorção de alimento após uma refeição, também redução de peso, massa de

gordura corpórea, melhora-se a resposta das células beta pancreáticas, aumentando a liberação de insulina que liga-se ao receptor e permite a captação intracelular da glicose, reduzindo a imunorreatividade da pró-insulina[8,20].

Liraglutida apresentou efeitos sobre o jejum de lipídeos séricos: diminuição do colesterol total, VLDL-C, HDL-C e principalmente LDL-C[20].

Existem muitas drogas terapêuticas disponíveis no mercado para o tratamento desta desordem. A maioria é utilizada há anos, e apesar possuírem eficácia comprovada, possuem efeitos de curto em médio prazo e ainda existe certa restrição à sua ação devido a repetida séries de efeitos colaterais; por não manter por longo tempo um controle glicêmico ; aumento da proporção de pacientes com menor tolerância à administração dos fármacos como exemplo metformina (intolerâncias gastrintestinais, hipoglicemia, acidose láctica); sacarose (intolerâncias gastrintestinais, baixo nível de cálcio, vitamina B6 e hepatite fulminante); sufoniluréias (amento de peso, náuseas, plenitude epigástrica, leucopenia, hipoglicemia e elevada frequência de monitoração); insulina (inconveniência de ser injetável, haja monitoração com alta frequência, hipoglicemia e aumento de peso. A mais recente classe introduzida no mercado para o tratamento da DM2 está baseada na atividade do hormônio increatínico: glucagon-like peptídeo 1 (GLP-1)[5,19].

4. CONCLUSÕES

O Diabetes Mellitus tipo 2 está relacionada com alterações no controleda glicemia. Hávarias classes de fármacos que auxiliam neste controle, porém as taxas de risco-benefício estão muito abaixo do esperado. Assim, um antidiabético ideal para reduzir a hipoglicemia com segurança, tem que evitar ou reduzir a destruição das funções das células β, alterar a secreção do glucagon e produzir respostas efetivas sobre possíveis doenças associadas ao diabetes mellitus, como, hipertensão, dislipidemia e obesidade.Como nenhum dos fármacos empregados nesta situação são ideais, o estudo de diferentes classes pode favorecer uma individualização da farmacoterapia, promovendo melhor qualidade de vida para os pacientes. Os medicamentos escolhidos devem ser prescritos de acordo com as preferências, necessidades de valores do paciente. A metforminaainda é considerada por muitos autores como a primeira escolha, entretanto outras classes podem ser alternativas eficazes. Combinação de dois ou três fármacos com mecanismos de ação diferentes pode ser sensato, diminuindo efeitos colaterais, principalmente riscos cardiovasculares, que devem ser focados durante a farmacoterapia. Dieta adequada, exercícios e adesão ao tratamento são pontos cruciais para a qualidade de vida do paciente.

REFERÊNCIAS

[01] Tardio AP, Falcão MC. O impacto da modernização na transcrição nutricional e obesidade. Revista Bras Nutri Clin. 2006; 21(2):117-123.

[02] Silva P. Farmacologia. 6. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2002.

[03] Clark MA, Finkel R, Rey JA, Whalen K. Farmacologia ilustrada. 5. Ed. Porto Alegre: Artmed. 2013.

[04] Bazotte RB. O diabetes mellitus (DM) na farmácia cominitária. In: ZUBIOLI A. A farmácia clínica na farmácia cominitária. Ethosfarma. 2001; 1:149-54.

[05] Blasco FJA, Goméz CCX. Cos C, Alegria JG, Gomeno EJ, Bravo JJM, *et al.* Liraglutida em el tratamiento de la diabetes tipo 2: recomendaciones para uma mejor selección de los patients, from uma visión multidisciplinar. Elsevier. 2010; 26(4):226-34.

[06] Fontanive VCP. Aspectos clínicos e farmacológicos do emprego do exenatidena terapêutica do diabetes mellitus tipo 2. Ciência e Saúde Unipar. 2008; 12(12):139-42.

[07] Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Jim D D, Fineman MS, *et al*. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patientes with type 2 diabetes treated with metformin anda a sulfonylurea. 2005; 28(5):1083-91.

[08] Goodman & Gilman. As bases farmacológicas da terapêutica. São Paulo: Guanabara Koogan; 2006.

[09] Motta VT, Bioquímica clínica: princípios e interpretações. 3. Ed. Porto Alegre: Médica Nissau. 2000.

[10] World Health Organization.Deinition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Internacional Diabetes Federation. 1999.

[11] ADA - American Diabetes Association. All about diabetes, 2008. Disponível em: <http://diabetes.org/ aboudiabetes.jsp>. Acesso em Novembro. 2013.

[12] Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Tratamento e acompanhamento do Diabetes mellitus: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2007.

[13] Oliveira D M. Influência da ingestão de erva mate (*Ilex-paraguaensis*) sobre parâmetro relacionados ao diabetes mellitus e metabolismo da glicose em ratos Wistar. São Paulo, 2008. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Universidade São Paulo.

[14] Guajardo SZ, Velasco JNA, Rosas EGA, Granell MRA, Garcia EG, Hernandez PAG, *et al*. Liraglutida em el contexto actual del tratamiento de la diabetes tipo 2. Med Int Mex. 2011; 27(2):141-59.

[15] Rocha HO, Cavalho R. O papel das incretinas no tratamento do diabetes mellitus tipo 2. Porto. 2009; 1-23. Dissertação (Mestrado integrado em medicina) - Universidade do Porto.

[16] Blumenkrantz M. Obesity: the world's metabolic disorder [online]. Beverly Hills, 1997. [citado em 28/8/97]. Available from http://www.quantumhcp.com,obesity.htm BARON, R. Understanding obesity and weight loss [online]. 1995 [citado em 28/8/97]. Available from

[17] Francischi RPP, Pereira LO, Freitas CS, Klopfer M, Santos RC, Vieira P, *et al.* Obesidade atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. Rev Nutri. 2000; 13(1):17-19.

[18] Lando LF, Casellini CM. Ensayos clínicos de exenatida u su rol em el trtamiento de la diabetes tipo 2. Medicina (Buenos Aires). 2009; 69:447-57.
[19] Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmacologia. Nova Iorque: Guanabara Koogan. 2003.
[20] AusPAR Victoza Liraglutide (rys) Novo Nordisk Pharmaceuticals Pty Ltd PM. Final 22 November 2010; 2113-5.
[21] Forti AC. Estratégias terapêuticas baseadas nas vias do GLP-1. Adv Stud ed. 2006; 6(7B):S618-26.
[22] Hernandez PG, Granell MRA, Yamamoto J, Gálvez GG. Liraglutida y glimepirida para el control glucémico de la diabetes tipo 2. Análisis de la cohorte mexicana de LEAD-3. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2010; 48(5):543-8.
[23] Garber A, Henry R, Ratner R, Hernandez PAG, Rodriguez HP, Olvera IA, *et al*. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 MONO): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. 2009; 373:473-81. PubMed; PMID: 18819705.