

ASPECTOS CLÍNICOS E FARMACOLÓGICOS DO EMPREGO DO EXENATIDE NA TERAPÊUTICA DO DIABETES MELLITUS TIPO 2

Verusca Cristina Pizzatto Fontanive¹
Daniele Andreta²
Daniela Tosatti²
Juliane Parcianelo²
Romir Rodrigues³
Roberto Barbosa Bazotte⁴

FONTANIVE, V. C. P., ANDRETA, D., TOSATTI, D., PARCIANELO, J., RODRIGUES, R., BAZOTTE, R. B. Aspectos clínicos e farmacológicos do emprego do exenatide na terapêutica do diabetes mellitus tipo 2. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, Umuarama, v. 12, n. 2, p. 139-142, maio/ago. 2008.

RESUMO: O papel do exenatide no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 tem sido foco de intensa pesquisa. Este fármaco age como um agonista do glucagon-like peptide 1 (GLP-1), interagindo com o receptor GLP-1, estimulando a secreção de insulina pelas células β . O exenatide também tem se mostrado altamente eficaz na redução da secreção do glucagon, esvaziamento gástrico e ingestão alimentar. Esta revisão apresenta os principais aspectos clínicos e farmacológicos do uso do exenatide em pacientes diabéticos tipo 2. Assim, concluiu-se que o exenatide representa um novo fármaco antidiabético, uma vez que estimula a secreção de insulina por um mecanismo diferente do apresentado pelas sulfoniluréias e metiglinidas (bloqueadores de canais de potássio). Além disso, enquanto todos secretagogos de insulina (incluindo os inibidores da dipeptidil peptidase-4) promovem ganho de peso, o exenatide, ao contrário, favorece a perda de peso, por sua ação inibidora do apetite.

PALAVRAS-CHAVE: Exenatide; Fármacos antidiabéticos; GLP-1; Diabetes mellitus tipo 2

CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF THE USE OF EXENATIDE FOR THE TREATMENT OF TYPE II DIABETES MELLITUS

ABSTRACT: The role of exenatide in the treatment of type II Diabetes Mellitus has become the focus of intense research. This drug works as a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) agonist as it interacts with GLP-1 receptor through the stimulation of the insulin secretion in β cells. The exenatide also has presented to be highly effective to reduce glucagon secretion, gastric emptiness, and food intake. This review shows the major clinical and pharmacological aspects of using exenatide in type II Diabetes Mellitus patients. Thus, it was concluded that exenatide is a new antidiabetic drug; since exenatide stimulates insulin secretion by a different mechanism of sulfonylureas and metiglinides (potassium channels blockers). Moreover, in spite of the fact that all insulin secretagogues (including the dipeptidyl peptidase-4 inhibitors) in contrast exenatide promotes weight gain mediated by its inhibitory appetite action.

KEYWORDS: Exenatide; Antidiabetic drugs; GLP-1; Type II Diabetes Mellitus.

Introdução

O diabetes mellitus (DM) é uma doença caracterizada pela deficiência na secreção e/ou ação da insulina, que acarreta um estado de hiperglicemia crônica. Pode ser classificada em DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), DM gestacional e DM secundário (BAZOTTE, 2001).

O DM1 caracteriza-se pela deficiência total de insulina, o que torna a insulino terapia obrigatória. Surge mais frequentemente na infância ou adolescência. O aparecimento da doença é caracterizado por um quadro clínico bem definido (hiperfagia, poliúria, polidipsia e emagrecimento), que também pode ocorrer se houver suspensão da administração de insulina. Representam 5 a 10% dos pacientes diagnosticados (BAZOTTE et al., 2007).

O DM2 caracteriza-se, na maioria dos pacientes, pela deficiência parcial de insulina e ausência de sintomas clínicos. Abrange desde indivíduos nos quais dietas e exercícios normalizam a glicemia, a pacientes cuja progressiva perda de células β conduz à necessidade de insulino terapia. Constitui o tipo mais comum de

DM, representando 90-95% dos pacientes diagnosticados e por quase todos os casos não diagnosticados. É mais freqüente a partir dos 40 anos, sendo mais prevalente em pacientes com sobrepeso ou obesidade (BAZOTTE et al., 2007).

O DM gestacional caracteriza-se pelo surgimento, geralmente transitório, do DM no período gestacional. Ocorre em cerca de 4% das gestações. Porém, não se inclui nesta categoria mulheres diabéticas tipo 1 ou tipo 2 que se encontram no período de gestação (BAZOTTE, 2001).

O DM secundário corresponde a quadros de DM desencadeados por diversos fatores: pancreatectomia, pancreatite, infecções, endocrinopatias, etc. (BAZOTTE et al., 2007).

No que se refere ao tratamento farmacológico do DM tipo 2, a estratégia é evitar ou postergar o emprego das injeções de insulina, razão pela qual os antidiabéticos orais constituem os fármacos de primeira escolha. Porém, precedendo o uso de insulina, em se tratando de pacientes com sobrepeso, obesidade ou propensão ao ganho de peso, o exenatide, embora injetável, apresenta a propriedade de inibir a ingestão ali-

¹Farmacêutica, Docente da FADEP;

²Farmacêutica;

³Docente, UNIPAR, Paranavaí, PR;

⁴Doutor em Ciências – Docente – DFF/UEM – Avenida Colombo 5790, CEP 87020-900, Maringá – PR – email rbbazotte@uem.br

mentar, favorecendo a perda de peso, propriedade que não é compartilhada por nenhum dos demais secretagogos de insulina (KENDALL et al., 2005).

No presente artigo, abordaremos os principais aspectos clínicos e farmacológicos em relação ao exenatide, com ênfase em suas vantagens e desvantagens em relação aos fármacos antidiabéticos já disponíveis.

Desenvolvimento

Efeitos fisiológicos do glucagon-like peptide 1 (GLP-1)

Para entendermos o modo de ação do exenatide necessitamos compreender o mecanismo de secreção de insulina mediado pelo GLP-1 e os efeitos extra-pancreáticos deste peptídeo.

A secreção de insulina é estimulada por substratos energéticos metabolizáveis pela célula β pancreática, sendo a glicose o secretagogo principal. A glicose é transportada por difusão facilitada para a célula β por uma proteína de membrana denominada transportador de glicose 2, mais conhecida como GLUT2. No interior da célula β , a glicose é metabolizada gerando ATP. Assim a hiperglicemia favorece a elevação do ATP intracelular, que fecha os canais de potássio ATP-dependentes. A redução do efluxo de potássio resulta em despolarização das células β e abertura de canais de cálcio regulados por voltagem. A elevação do cálcio intracelular desencadeia a secreção de insulina. Os secretagogos de insulina sulfoniluréias e metiglinidas atuam bloqueando canais de potássio, mimetizando os efeitos do ATP na secreção de insulina (CARVALHEIRA et al., 2002).

Além do mecanismo que envolve fechamento de canais de potássio, descrito anteriormente, temos um segundo mecanismo de secreção de insulina, que é mediado pelo GLP-1 produzido pelas células L do íleo, cuja secreção é estimulada pela presença de alimento neste segmento intestinal. Assim, o GLP-1, liberado pelas células L, alcança as células β pancreáticas, onde existe um receptor específico para o GLP-1. Ao se ligar a este receptor, o GLP-1 estimula a adenilato ciclase, com ativação da conversão de ATP em AMPc, que funciona como mobilizador de cálcio de mitocôndrias e retículo endoplasmático liso. A mobilização do cálcio intracelular desencadeia a exocitose de grânulos contendo insulina (ELLIOT et al., 1993).

Além de estimular a secreção de insulina, o GLP-1 também reduz a velocidade de esvaziamento gástrico, melhora a sensibilidade insulínica, suprime a secreção de glucagon e diminui a ingestão alimentar. Juntas, estas ações favorecem a redução da glicemia de jejum e limitam a elevação glicêmica pós-prandial (RIDDLE; DRUCKER, 2006). Desta maneira, a injeção de GLP-1 mimetiza e/ou intensifica os efeitos fisiológicos anteriormente descritos para o GLP-1 endógeno.

Além disso, foi constatado aumento da prolifera-

ção, hipertrofia e redução da apoptose das células β em ratos da linhagem Zucker, tratados com GLP-1. Esses efeitos contribuíram para um aumento da massa de células β (RIDDLE; DRUCKER, 2006). Os efeitos do GLP-1 sobre a apoptose das células β também foram demonstrados em células β de ilhotas humanas (DEACON et al. 1995).

Aspectos clínicos e farmacológicos do emprego do exenatide

O exenatide, isolado das secreções salivares do lagarto *Suspectum heloderma* (Monstro Gila), tem uma sobreposição de 53% na seqüência de aminoácidos com o GLP-1 de mamíferos. Porém, é preciso salientar que o exenatide não é análogo do GLP-1, ou seja, a estrutura do exenatide não foi criada pela modificação da seqüência da estrutura do GLP-1 (CHOI et al., 2005).

O exenatide pertence a uma nova classe de agentes antidiabéticos, chamados de incretinomiméticos, que exibem atividades glucoregulatórias similares ao GLP-1 (DEACON et al., 1995) com a vantagem de possuírem meia vida mais prolongada (GEDULIN et al., 2005).

O exenatide melhora o controle da glicemia, por potencializar a secreção de insulina glicose-dependente pelas células β pancreáticas, de maneira semelhante ao GLP-1 (HOLST et al., 1987). O fato de o exenatide promover secreção de insulina de maneira semelhante ao GLP-1 (ELLIOT et al., 1993) deve-se à sua ligação ao receptor GLP-1 pancreático (BUSE et al., 2004).

Nos modelos animais de diabetes, a ação predominante do exenatide é insulínica e dependente de glicose, levando a uma amplificação da secreção de insulina (KOLTERMAN et al., 2005). Esta ação contrasta com a dos secretagogos de insulina como as sulfoniluréias, que possuem maior potencial de induzir a hipoglicemia (NIELSEN et al., 2004).

No diabetes mellitus tipo 2, o exenatide reduz a secreção de glucagon no jejum e pós prandial. Isso resulta em melhor relação insulina/glucagon portal, contribuindo para a redução da produção hepática de glicose. Este aspecto do exenatide o diferencia das sulfoniluréias e metiglinidas (KOLTERMAN et al., 2003).

A infusão subcutânea contínua de exenatide retarda o esvaziamento gástrico em diabéticos tipo 2, havendo menor elevação glicêmica pós prandial (NIELSEN et al., 2004).

Como a obesidade é um dos fatores desencadeantes e/ou de agravantes do diabetes mellitus tipo 2, 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 Zucker obesos, devido à redução da ingestão alimentar (SZAYNA et al., 2000). Resultados semelhantes foram observados em humanos (KENDALL et al., 2005).

Um dos aspectos promissores do exenatide é

seu potencial de proteger as células β , impedindo ou revertendo a progressão da doença. De fato, o exenatide promove proliferação de células β (NIELSEN et al., 2004) de maneira similar ao GLP-1 (DRUCKER, 2003).

Estudos realizados em diabéticos tipo 2, em que o exenatide foi adicionado à terapia com metformina e sulfoniluréias verificou-se perda de peso e melhora da glicemia (KENDALL et al., 2005). Por outro lado, em pacientes nos quais a metformina não normaliza a glicemia, a adição de exenatide favorece a redução da hemoglobina glicada A1c associado à perda de peso (BUSE et al., 2004).

O exenatide deve ser administrado via subcutânea, em doses de 5 a 10 μ g, duas vezes ao dia. Estas injeções, como ocorre para a insulina, requerem rodízio no local de aplicação, evitando lipodistrofia. Este fármaco apresenta biodisponibilidade semelhante ao ser administrado no braço, abdômen ou coxa, não havendo efeitos adversos relacionados ao local de aplicação (CALARA et al., 2005).

Os efeitos adversos mais freqüentes são náuseas (que se reduzem após algumas semanas), vômito, diarreia, cefaléia e embora mínimo, existe o risco de hipoglicemia. Porém, não houve nenhuma evidência de toxicidade cardiovascular, pulmonar, hepática ou renal, durante o tratamento com exenatide (KENDALL et al., 2005).

Considerações Finais

O exenatide se apresenta como um agente promissor no tratamento do diabetes mellitus tipo 2. Os mecanismos de ação incluem secreção de insulina glicose-dependente, supressão da secreção de glucagon e redução da velocidade de esvaziamento gástrico. Os resultados dos estudos clínicos demonstraram eficácia para reduzir a glicemia. É importante observar que este fármaco não foi associado ao característico ganho dos demais secretagogos de insulina.

Os estudos em animais de laboratório também indicaram a possibilidade de o exenatide preservar ou melhorar a função das células β . Além disso, o exenatide mostrou-se bem tolerado, com efeitos colaterais leves a moderados, sendo a náusea o efeito adverso mais comum (KENDALL et al., 2005). Finalizando, observou-se reduzida probabilidade de hipoglicemia, o que favorece seu emprego isolado ou em combinação com metformina, glitazonas e/ou insulina.

Referências

BAZOTTE, R. B. O diabetes mellitus (DM) na farmácia comunitária. In: ZUBIOLI, A. (Org.). **A farmácia clínica na farmácia comunitária**. Salvador: Ethosfarma, 2001, v. 1, p. 149-154.

BAZOTTE, R. B. et al. Insulina e antidiabéticos. In:

DeLucia, R. (Org.). **Farmacologia integrada** 3. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2007. p. 603-615.

BUSE, J. B. et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 27, n. 11, p. 2628-2635, 2004.

CALARA, F. et al. A randomized, open-label, crossover study examining the effect of injection site on bioavailability of exenatide (synthetic exendin-4). **Clinical Therapeutics**, v. 27, n. 2, p. 210-215, 2005.

CARVALHEIRA, J. B. C. et al. Vias de sinalização da insulina. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 46, n. 4, 2002.

CHOI, S. et al. Glucagon-like peptide-1 plasmid construction and delivery for the treatment of type 2 diabetes. **Molecular Therapeutics**, v. 12, n. 5, p. 885-891, 2005.

DEACON, C. F. et al. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide are rapidly degraded from the nh sub 2 -terminus in type ii diabetic patients and in healthy subjects. **Diabetes**, v. 44, n. 9, p. 1126-1131, 1995.

DRUCKER, D. J. Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation and apoptosis. **Molecular Endocrinology**, v. 17, p. 161-171, 2003.

ELLIOTT, R. M. et al. Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man: acute post-prandial and 24-h secretion patterns. **Endocrinology**, v. 138, p. 159-166, 1993.

GEDULIN, B. R. et al. exenatide (exendin-4) improves insulin sensitivity and β -cell mass in insulin-resistant obese *fa/fa* Zucker rats independent of glycemia and body weight. **Endocrinology**, v. 146, n. 4, p. 2069-2076, 2005.

HOLST, J. J. et al. Truncated glucagon-like peptide I, and insulin-releasing hormone from the distal gut. **FEBS Letter**, v. 211, p. 169-174, 1987.

KENDALL, D. M. et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. **Diabetes Care**, v. 28, n. 5, p. 1083-1091, 2005.

KOLTERMAN, O. G. et al. Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. **Journal Clinical Endocrinology**

Metabolism, v. 88, n. 7, p. 3082–3089, 2003.

KOLTERMAN, O. G. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. **American Journal Health-System Pharmacy**, v. 62, n. 2, p. 173-181, 2005.

NIELSEN, L. L.; YOUNG, A. A.; PARKES, D. G. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. **Regulation Peptide**, v. 117, n. 2, p. 77-88, 2004.

RIDDLE MC, DRUCKER DJ. Emerging therapies mimicking the effects of amylin and glucagons-like peptide 1. **Diabetes Care**, v. 29, p. 435-449, 2006.

SZAYNA, M. et al. Exendin-4 decelerates food intake, weight gain, and fat deposition in Zucker rats. **Endocrinology**, v. 141, n. 6, p. 1936-1941, 2000.

Recebido em: 17/12/2007

Aceito em: 18/08/2008

Received on: 17/12/2007

Accepted on: 18/08/2008