



NOTA TÉCNICA 012-21



**O USO PROLONGADO DE
SULFONILURÉIAS NO TRATAMENTO DO
DIABETES MELLITUS TIPO 2 E RISCOS
CARDIOVASCULARES ASSOCIADOS**

Autores:

Ana Paula Alves Silva

Giovanna de Souza Garotti Ribeiro

Karina Batista Gonçalves

Centro de Informações sobre Medicamentos
(CIM)

Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG)

Email: cimunifal@gmail.com

Instagram: [@cim.unifal](https://www.instagram.com/@cim.unifal)

Facebook: Cim Unifal-MG

Blog: cimunifalmg.blogspot.com

Telefone: (35) 9136-0717 – Dra. Luciene Alves
Moreira Marques

Assessoria Técnica - CRF/MG

Telefone: (31) 3218 1012

duvidastecnicas@crfmg.org.br



Diabetes mellitus (DM) é uma doença com prevalência crescente na população mundial e no Brasil. O atendimento a pacientes diabéticos tem se tornado cada vez mais frequente nos ambulatórios médicos, sendo que cansaço, irritabilidade, formigamento, visão turva e emagrecimento podem estar entre as primeiras e principais queixas. O diabetes mellitus tipo 2 (DM2), cuja a incidência aumenta com a idade, tem sérias consequências para os pacientes com complicações graves que atingem principalmente o sistema cardiovascular e rins. (CARAMELLI, B. et. al., 2015).

A doença cardiovascular é a principal causa de morbidade e mortalidade no DM2, e reduzir sua carga é uma meta importante dos medicamentos antidiabéticos (ADMs).

Ao escolher medicamentos para controlar o DM2, a segurança cardiovascular, a potência de redução da glicemia, o risco de hipoglicemia, o efeito sobre o peso corporal e o custo são considerações importantes. A metformina, que pode ter benefícios cardiovasculares, é amplamente recomendada como terapia de primeira linha, seguida por várias opções de tratamento de segunda linha, caso o controle glicêmico suficiente não for alcançado após a monoterapia com metformina. Sulfoniluréias e inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) são os tratamentos de redução de glicose de segunda linha mais comumente usados. (O' BRIEN, MJ. et. al., 2018); (CARAMELLI, B. et. al., 2015).

As sulfoniluréias (glibenclamida, glipizida, glimepirida e gliclazida) são usadas principalmente com base em seu baixo custo, disponibilidade no SUS, ação de redução da glicemia bem estabelecida e uma longa experiência na prática clínica. Entretanto, as sulfoniluréias estão associadas a risco aumentado de hipoglicemia, ganho de peso modesto e riscos cardiovasculares em longo prazo. (O' BRIEN, MJ. et. al., 2018).

O que são as sulfoniluréias?

As sulfoniluréias são fármacos que promovem a liberação de insulina pelas células beta pancreáticas, reduzem os níveis sanguíneos do glucagon, e aumenta a ligação de insulina com os tecidos-alvo e os receptores. (OLIVEIRA, E. 2008). As sulfoniluréias agem principalmente nos receptores da membrana plasmática das células beta do pâncreas, sobre os canais de potássio sensíveis ao ATP, reduzindo a permeabilidade destas células ao potássio, causando a despolarização e a entrada de cálcio ionizado, resultando no aumento da secreção da insulina. Portanto, são eficazes somente se as células betas estiverem funcionantes. (OLIVEIRA, E. 2008). Com o passar do tempo, a eficiência das sulfoniluréias começa a declinar, caracterizando a falência secundária (FS), fenômeno relacionado à progressiva falência das células beta e não uma falha do medicamento. (OLIVEIRA, E. 2008).

Quais os riscos cardiovasculares associados ao uso de sulfoniluréias e qual mecanismo envolvido?

Algumas causas podem ser responsáveis pelos eventos cardiovasculares em pacientes tratados com sulfoniluréias. Primeiramente, as sulfoniluréias estão associadas ao ganho de peso, fator importante para o risco de infarto do miocárdio. Em seguida, a hipoglicemia se relaciona ao desenvolvimento de arritmias e isquemia cardíaca, aumentando as chances de infarto do miocárdio (PEREIRA, 2016).

O mecanismo biológico mais provável da possível associação entre sulfoniluréias e risco de doença cardiovascular é o prejuízo das sulfoniluréias ao pré-condicionamento isquêmico cardíaco. Assim que se ligam aos seus receptores e fecham os canais de K-ATP, as sulfoniluréias permitem a liberação de insulina pelas células beta pancreáticas. Ao fechar estes canais, promovem o efluxo de potássio, a redução do influxo de Ca^{2+} e, consequentemente, a redução da contratilidade e da demanda de oxigênio pelo miocárdio, além de vasodilatação (PEREIRA, 2016).

Durante o tratamento, a mudança de medicamento para sulfoniluréias foi associada a um risco aumentado de infarto do miocárdio, hipoglicemia grave, acidente vascular cerebral isquêmico e morte cardiovascular, em comparação com os pacientes que usavam metformina (DOUROS, 2018). Os eventos cardiovasculares foram associados à mudança para sulfoniluréias e não pela adição de sulfoniluréias. Seguindo as recomendações atuais sobre o tratamento do diabetes tipo 2, é mais seguro introduzir sulfoniluréias juntamente com a metformina do que fazer a troca de medicamentos (DOUROS, 2018).

Por quais medicamentos as sulfoniluréias podem ser substituídas?

Existem algumas opções para a substituição das sulfoniluréias, como: inibidores da alfa-glucosidase (acarbose), inibidores da DPP-4 (vildagliptina, sitagliptina, linagliptina, saxagliptina, alogliptina), agonistas do GLP-1 (exenatide, liraglutida, lixisenatida), glifozinas (empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina), além da insulina. Entretanto o custo pode limitar o acesso de alguns pacientes a algumas classes de medicamentos que não estão disponíveis no SUS. (PEREIRA, M.I.)

Vale ressaltar que nenhum medicamento para tratar diabetes mellitus tipo 2 é isento de efeitos adversos. Conforme novos medicamentos são disponibilizados para uso clínico, o papel das sulfoniluréias como opção de primeira escolha para associação com metformina passa a ser questionado e divide opiniões. Entretanto, é importante lembrar, ainda, que as sulfoniluréias têm custo significativamente mais baixo que os outros hipoglicemiantes, e o custo pode ser fator determinante na escolha do tratamento, especialmente no Brasil, em que a maioria dos pacientes tem grande limitação de recursos financeiros. (PEREIRA, M.I.)

BIBLIOGRAFIA

BDOUROS, A. et al. "Sulfonylureas as second line drugs in type 2 diabetes and the risk of cardiovascular and hypoglycaemic events: population based cohort study" BMJ (Clinicalresearch ed.) 18 de julho de 2018.

PEREIRA, M.I. et al. "Tratamento do Diabetes Melito Tipo 2: Ainda Existe Lugar Para as Sulfonilureias?" Brasília Médica. 51. 291-295. Outubro de 2016.

O'Brien MJ, Karam SL, Wallia A, et al. Associação de medicamentos antidiabéticos de segunda linha com eventos cardiovasculares entre adultos segurados com diabetes tipo 2. JAMA Network. 2018; 1 (8): e186125. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.6125.

CARAMELLI, B. GUALANDRO, D.M. Proteção vascular e renal no atual cenário de aumento da prevalência de diabetes mellitus tipo 2. InternationalJournalof Cardiovascular Sciences, 2015. Disponível em: <http://www.dx.doi.org/10.5935/2359-4802.20150046>. Acesso em: 22 de maio de 2021.

OLIVEIRA, E. Insulina e fármacos hipoglicemiantes orais. 2008. Apostila nº6. Disponível em: . Acesso em: 28 de maio de 2021.