



## O USO DE ANTIDIABÉTICOS ORAIS NO PACIENTE COM DIABETES MELLITUS E DOENÇA CARDÍACA

Maria Cristina Gomes Matos, Leandro Branchtein

<sup>1</sup>Endocrinologista, Mestre e Doutora em Clínica Médica pela UFRGS

<sup>2</sup>Endocrinologista, Mestre e Doutor em Clínica Médica pela UFRGS

Rua Tomaz Gonzaga, 900 / 603a - Boa Vista - Porto Alegre - RS - Brasil - CEP 91340-480

e-mail: mcmatos@terra.com.br

### Introdução

A prevalência de diabetes tipo 2 (DM2) vem crescendo em todo o mundo, nas últimas décadas. A incidência de doença cardiovascular (DCV) está aumentada nessa população, constituindo-se na sua principal causa de morte. O controle glicêmico, aliado ao tratamento de outros fatores de risco – como hipertensão e dislipidemia –, contribui para a prevenção da DCV nesses casos.<sup>1,2</sup>

Os antidiabéticos orais se constituem na primeira escolha para o tratamento do DM2 não-responsivo a medidas não-farmacológicas isoladas, uma vez que promovem, com controle glicêmico estrito, redução na incidência de complicações, têm boa aceitação pelos pacientes e simplicidade de prescrição e administração.<sup>3</sup>

Cinco grupos de antidiabéticos orais estão liberados para uso comercial no Brasil: biguanidas, sulfoniluréias, inibidores da  $\alpha$ -glicosidase, tiazolidinedionas e glinidas. A Tabela 1 sintetiza informações para a prescrição desses fármacos.

### Biguanidas

As biguanidas aumentam a sensibilidade à insulina no músculo esquelético, tecido adiposo e, especialmente, no fígado, reduzindo a gliconeogênese hepática e aumentando a captação periférica de glicose. Entre os antidiabéticos orais, a metformina, de modo usual, é a primeira escolha no tratamento do indivíduo obeso com DM2, por promover maior redução de morte, acidente vascular cerebral e outros desfechos do diabetes, em comparação à insulina ou às sulfoniluréias.<sup>1,7</sup>

O risco de acidose lática é quase inexistente com a metformina, quando respeitadas suas contra-indicações: insuficiência renal (creatinina > 1,5mg/dL, considerar variações da creatinina por sexo e idade), patologias hepáticas; radiografias com contraste; hipoxemia grave e outras situações que possam aumentar a produção de ácido lático (choque, cirurgia, alcoolismo, insuficiência respiratória); e gravidez e lactação.<sup>8</sup> Deve-se suspender seu uso 48h antes do emprego de contrastes endovenosos. Os efeitos adversos mais frequentes (10 a 30% dos pacientes) são gastrintestinais, como náusea, diarreia, desconforto abdominal, gosto metálico e anorexia, o último sendo desejável em regimes

Tabela 1. Informações básicas para a prescrição de antidiabéticos orais

Nome genérico	Dose diária (mg)	Dose por comprimido (mg)	No de doses por dia
<b>Biguanidas</b>			
Metformina	500 a 2500	500, 850 e 1000	1 a 3
<b>Sulfoniluréias</b>			
<i>Ação intermediária</i>			
Glibenclamida (Gliburida)	2,5 a 20	5	1 a 2
Glipizida	2,5 a 20	5	1 a 2
Gliclazida MR	30 a 120	30	1
Glimepirida	1 a 8	1, 2 e 4	1
<i>Ação longa</i>			
Clorpropamida	125 a 500	250	1
<b>Inibidores da <math>\alpha</math>-glicosidase</b>			
Acarbose	75 a 600	50 e 100	3
<b>Tiazolidinedionas</b>			
Rosiglitazona	4 a 8	4 e 8	1
Pioglitazona	15 a 45	15, 30 e 45	1
<b>Glinidas</b>			
Repaglinida	0,5 a 16	0,5, 1 e 2	1 a 4
Nateglinida	60 a 720	120	1 a 4

Fontes: ADA Education Series<sup>4</sup>, Sociedade Brasileira de Diabetes<sup>5</sup> e Davis<sup>6</sup>.

de emagrecimento. Raramente, pode haver diminuição da absorção da vitamina B12 e ácido fólico, levando a alterações hematológicas. Quando usada de maneira isolada não provoca hipoglicemia, efeito indesejado em portadores de cardiopatia isquêmica severa.

O uso de metformina no paciente com DM2 e insuficiência cardíaca está associado a menor risco de internação e menor taxa de mortalidade em relação a sulfoniluréias, tiazolidinedionas e insulina.<sup>9,10</sup> A metformina também está associada a menor risco de infarto do miocárdio,<sup>11</sup> mortalidade por todas as causas e por causas cardiovasculares<sup>12</sup> comparada às sulfoniluréias, mas não às tiazolidinedionas.<sup>11</sup> Esse efeito possivelmente decorre de uma ação antiaterogênica da metformina.<sup>13</sup>

### Sulfoniluréias

As sulfoniluréias reduzem a glicemia em especial pelo estímulo à secreção pancreática de insulina, bem como pelo aumento da sua sensibilidade nos tecidos-alvo. Elas podem ser a primeira escolha no DM2 não-obeso ou quando há perda de peso e níveis glicêmicos mais elevados, indicando maior deficiência de secreção de insulina. As contra-indicações ao seu uso são situações de estresse importante (infecção, cirurgia, infarto), gestação e lactação.

As de ação intermediária são as mais comumente utilizadas na clínica, em especial a glibenclamida, devido ao seu baixo custo. A glimepirida provoca menos ganho de peso e hipoglicemias em relação às demais sulfoniluréias.<sup>14</sup> As de longa duração (clorpropamida) podem ocasionar hipoglicemias graves, sobretudo no idoso. Indivíduos que omitem refeições, idosos e pacientes com insuficiências renal, hepática ou cardíaca não-compensada são mais suscetíveis à hipoglicemia, devendo-se, nesses casos, prescrever outra classe de antidiabético oral ou insulina. Além da hipoglicemia, outros efeitos adversos menos frequentes são reações hematológicas (leucopenia, trombocitopenia e anemia hemolítica), cutâneas (rash, prurido, púrpura), pulmonares, sintomas gastrintestinais (náusea, vômitos), colestase com ou sem icterícia, retenção hídrica, hiponatremia e reação tipo dissulfiram. Os três últimos ocorrem mais com o uso de clorpropamida.

A associação do uso de sulfoniluréias com maior ocorrência de eventos cardíacos é controversa.<sup>2,15-17</sup> As mais recentes – glimepirida e gliclazida –, com maior seletividade para receptores das células beta, parecem estar associadas a menor mortalidade e menor risco de infarto do miocárdio em relação às mais antigas – clorpropamida e glibenclamida.<sup>13,18-20</sup>

### Inibidores da $\alpha$ -glicosidase

A acarbose é um pseudo-oligossacarídeo, inibidor competitivo da alfa-glicosidase intestinal, que reduz a absorção dos carboidratos de forma dose-dependente e, em consequência, a hiperglicemia pós-prandial.<sup>21</sup> Não provoca hipoglicemia, sendo segura em cardiopatas.

Devido a seu mecanismo de ação, os efeitos adversos mais frequentes são gastrintestinais (plenitude gástrica, borborigmo, flatulência, diarreia e dor abdominal), relacionados à dose utilizada e à quantidade de carboidratos ingerida.

Em pacientes com tolerância diminuída à glicose, a acarbose reduz eventos cardiovasculares, infarto do miocárdio e hipertensão arterial.<sup>22,23</sup> No DM2, a prevenção

de infarto permanece controversa.<sup>24,25</sup>

### Tiazolidinedionas

As tiazolidinedionas ou glitazonas ligam-se ao receptor nuclear PPAR-gama, aumentando a sensibilidade à insulina, em especial no músculo esquelético e tecido adiposo, com efeito menor no fígado.<sup>26</sup> Esses fármacos têm a vantagem de requerer dose única diária e de serem usados mesmo na presença de insuficiência renal, mas há a desvantagem do preço elevado.

A rosiglitazona e a pioglitazona representam essa classe no mercado brasileiro, sendo que a última está associada à melhora do perfil lipídico, com diminuição de triglicerídios, aumento de HDL-colesterol e pouco ou nenhum efeito sobre o LDL-colesterol.<sup>27,28</sup>

Recomenda-se monitorizar a função hepática nos pacientes em uso dessas medicações, apesar de se ter observado hepatotoxicidade apenas com o uso da troglitazona. Outros efeitos adversos são anemia, ganho de peso, edema e expansão do volume plasmático.<sup>6</sup>

O uso de glitazonas está associado a maior incidência de insuficiência cardíaca (IC).<sup>10,29,30</sup> Apesar disso, a mortalidade em pacientes com DM2 e IC é menor com as tiazolidinedionas do que com as sulfoniluréias e a insulina.<sup>10</sup> Deve-se ter atenção ao aparecimento de edema, dispnéia ou fadiga, quando se utilizar essa classe de antidiabéticos, em particular nos 3 primeiros meses.<sup>31</sup> O seu emprego na insuficiência cardíaca grave – NYHA classes III e IV – está contra-indicado, podendo ser empregado com cuidado nas classes I e II.<sup>31</sup>

As tiazolidinedionas podem associar-se a menor incidência de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte em relação a placebo ou sulfoniluréias.<sup>11,29</sup>

### Glinidas

As meglitinidas (repaglinida), derivadas do ácido benzóico, e a nateglinida, derivada da D-fenilalanina, estimulam a secreção de insulina pelas células beta, são absorvidas de modo rápido e têm meia-vida curta. Por isso, são especialmente indicadas para reduzir a glicemia pós-prandial, devendo ser administradas sempre junto às refeições.<sup>32</sup>

As glinidas podem ser usadas na insuficiência renal ou hepática, neste caso com pequenos ajustes de dose.<sup>6</sup> Os efeitos adversos mais frequentes são hipoglicemia, infecção de vias aéreas superiores, náusea, diarreia, constipação, dor abdominal, artralgias, fadiga, ganho de peso e cefaléia.<sup>32</sup> O custo elevado e a necessidade de múltiplas doses limitam o seu emprego. Não há estudos sobre a relação dessa classe de antidiabéticos com doença cardíaca.

### Prescrição

Após a escolha do antidiabético oral, a menor dose eficaz deve ser de início prescrita, podendo ser aumentada a cada 1 ou 2 semanas até que o controle glicêmico ou a dose máxima sejam alcançados (Tabela 1). O intervalo para ajuste de dose das tiazolidinedionas é maior do que para os demais hipoglicemiantes (4 semanas para a pioglitazona e 12 semanas para a rosiglitazona).<sup>4</sup> As metas de controle incluem as glicemias de jejum, pré e pós-prandiais e a glicohemoglobina.<sup>3</sup>

Os antidiabéticos em geral são utilizados com as refeições. A recomendação tradicional do uso das sulfoniluréias antes das refeições não apresentou vantagem confirmada a longo

prazo. A acarbose, cuja ação se restringe à inibição da absorção dos carboidratos, pode ser utilizada também logo após as refeições.<sup>33</sup>

A maioria dos pacientes com diabetes tipo 2 apresenta resposta inicial satisfatória aos antidiabéticos orais. Quando isso não ocorre, diz-se que há falha primária. Quando o controle glicêmico inicial é alcançado e posteriormente perdido, denomina-se falha secundária, o que acontece em 5 a 10% dos pacientes por ano. As falhas terapêuticas com monoterapia são comuns e, em muitos casos, devem-se ao não-seguimento da dieta prescrita, à falta de atividade física regular, ou a situações de estresse subjacente, cuja correção pode restabelecer o controle glicêmico desejado. Em outros casos, podem indicar estágio mais avançado da doença, exigindo combinação de outros antidiabéticos, incluindo insulina.

### Combinação de Antidiabéticos Orais

Quando se atinge a dose máxima de um antidiabético oral, sem que o controle adequado tenha sido obtido, pode-se associar medicação de outro grupo farmacológico. Outra circunstância em que pode ser considerada associação de antidiabéticos orais é quando se quer reduzir a dose de um deles. A maioria dessas combinações foi validada apenas por desfechos substitutos (glicemia e glico-hemoglobina).

A associação de sulfoniluréia com metformina foi avaliada no estudo UKPDS, apresentando maior mortalidade que a monoterapia com sulfoniluréia.<sup>1</sup> Esse achado permanece controverso.<sup>7,12,34-36</sup> No paciente com DM2 e insuficiência cardíaca, entretanto, tal integração parece apresentar menor

morbi-mortalidade que sulfoniluréia isolada.<sup>9</sup> Em relação às glitazonas, sua associação com sulfoniluréias parece diminuir o risco de infarto do miocárdio comparado à sulfoniluréia isolada.<sup>11</sup> A combinação de glitazonas com metformina também pode diminuir a mortalidade pós-infarto em relação a ambas as drogas, de maneira isolada.<sup>30</sup>

Se o controle metabólico adequado não for alcançado, mesmo com a associação de dois ou mais antidiabéticos orais, o paciente é candidato à terapia insulínica.

### Conclusão

A decisão sobre qual antidiabético oral utilizar é baseada em diversos aspectos, como contra-indicações, efeitos adversos, custo ou disponibilidade no sistema de saúde, influência no peso do paciente, familiaridade do médico com a droga e facilidade posológica. No paciente com DM2 e doença cardíaca, essa escolha deve priorizar aquelas medicações associadas à prevenção de desfechos de interesse clínico, como morte, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca.

Considerando a informação atual disponível, as drogas sensibilizadoras à insulina – metformina e glitazonas – parecem ser vantajosas em relação aos demais grupos. Em relação às glitazonas, deve-se estar atento à possibilidade de insuficiência cardíaca. Se a opção recair sobre as sulfoniluréias, parece haver vantagem na utilização daquelas mais recentes – glimepirida e gliclazida. Ainda se faz necessária a realização de novos ensaios randomizados com desfechos de interesse clínico para responder adequadamente qual a melhor opção terapêutica nesses casos.

### Referências Bibliográficas:

1. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 854-65.

2. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-53.

3. American Diabetes Association. Position Statement - Standard of Medical Care in Diabetes - 2006. *Diabetes Care* 2006; 29: S4-42

4. ADA Clinical Education Series. Medications for the treatment of diabetes. Alexandria: American Diabetes Association; 2000.

5. Sociedade Brasileira de Diabetes. Consenso Brasileiro sobre Diabetes: diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito do tipo 2. Rio de Janeiro: Diagraphic Editora; 2002.

6. Davis SN. Insulin, oral hypoglycemic agents, and the pharmacology of the endocrine pancreas. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11 ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p.1613-45.

7. Sasali A, Leahy JL. Is metformin cardioprotective? *Diabetes Care* 2003; 26: 243-4.

8. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD002967.

9. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005; 28: 2345-51

10. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure; an observational study. *Circulation* 2005; 111: 583-90.

11. Sauer WH, Cappola AR, Berlin JA, Kimmel SE. Insulin sensitizing pharmacotherapy for prevention of myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *The Am J Cardiol* 2006; 97: 651-4.

12. Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH, Toth EL. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2244-8.
13. Katakami N, Yamasaki Y, Hayaishi-Okano R, et al. Metformin or glicazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 1906-13.
14. Rosak C. The pathophysiologic basis of efficacy and clinical experience with the new oral antidiabetic agents. *J Diabetes Complications* 2002; 16:123-32.
15. Garratt KN, Brady PA, Hassinger NL, Grill DE, Terzic A, Holmes DR. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 119-24.
16. Aronow WS. Oral sulfonylureas and CV mortality. *Geriatrics* 2004; 59: 45-6.
17. Danchin N, Charpentier G, Ledru F, et al. Role of previous treatment with sulfonylureas in diabetes patients with acute myocardial infarction: results from a nationwide french registry. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21: 143-9.
18. Riddle MC. Editorial: Sulfonylureas differ in effects on ischemic preconditioning - Is it time to retire glyburide? *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 528-30
19. Lee T-M, Chou T-F. Impairment of myocardial protection in type 2 diabetic patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 531-7.
20. Johnsen SP, Monster TB, Olsen ML, et al. Risk and short-term prognosis of myocardial infarction among users of antidiabetic drugs. *Am J Ther* 2006; 13: 134-40.
21. Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1994; 121: 928-35.
22. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290: 486-94.
23. Zeymer U, Schwarzmaier-D'assie A, Petzinna D, Chiasson JL. Effect of acarbose treatment on the risk of silent myocardial infarctions in patients with impaired glucose tolerance: results of the randomised STOP-NIDMM trial electrocardiography substudy. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; 11: 412-5.
24. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004; 25: 10-6.
25. Van de Laar, FA, Lucassen PLBJ. *Eur Heart J* 2004; 25: 1179-80.
26. Day C. Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs. *Diabetic Medicine* 1999; 16: 179-92.
27. Chiquette E, Ramirez G, DeFronzo R. A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2097-104.
28. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005; 28: 1547-54.
29. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-89.
30. Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, et al. Insulin-sensitizing antihyperglycemic drugs and mortality after acute myocardial infarction: insights from the National Heart Care Project. *Diabetes Care* 2005; 28: 1680-9.
31. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure. A Consensus Statement From the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2003; 108: 2941-8.
32. Landgraf R. Meglitinide analogues in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs Aging* 2000; 17: 411-25.
33. Rosak C, Nitzsche G, Konig P, Hofmann U. The effect of the timing and the administration of acarbose on postprandial hyperglycaemia. *Diabet Med* 1995; 12: 979-84.
34. Olsson J, Lindberg G, Gottsater M, et al. Increased mortality in Type II diabetic patients using sulphonylurea and metformin in combination: a population-based observational study. *Diabetologia* 2000; 43: 558-60.
35. Fisman EZ, Tenenbaum A, Boyko V, et al. Oral antidiabetic treatment in patients with coronary disease: time-related increased mortality on combined glyburide/metformin therapy over a 7.7-year follow-up. *Clin Cardiol* 2001; 24: 151-8.
36. UKPDS 28: a randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea-treated type 2 diabetes. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes Care* 1998; 21: 87-92.