

Antidiabéticos orais. Secretagogos de insulina: *sulfoniluréias e meglitinidas*

A diabetes melito tipo 2 é uma doença metabólica multifatorial em que múltiplos processos que envolvem diversos órgãos estão alterados.

Sabe-se hoje em dia que além da resistência à insulina e a deterioração progressiva da resposta secretória de insulina, a alteração do circuito das incretinas e da resposta de receptores no encéfalo, entre outros, influem no desenvolvimento da doença.

O mais antigo arsenal terapêutico inclui os medicamentos chamados secretagogos clássicos, como as sulfoniluréias, às quais depois se somaram as meglitinidas.

Os conceitos básicos sobre as sulfoniluréias e as meglitinidas são revisados neste capítulo.

Sulfoniluréias

Esta família de drogas atua estimulando a liberação de insulina pelas células β pancreáticas. A resposta esperada depende da capacidade secretória remanescente dessas células. Salienta-se que não incrementam a formação de insulina, e sim sua liberação.

Normalmente, a secreção de insulina é regulada pela concentração extracelular de glicose. A glicose entra na célula através do transportador GLUT-2 e é metabolizada pela glicólise para produzir ATP. Assim, os canais de cálcio (Ca) sensíveis ao ATP se fecham, e a membrana se despolariza, produzindo a entrada de íons cálcio, que dispara a secreção de insulina desde os grânulos onde é armazenada.

As sulfoniluréias atuam sobre um receptor nas células β , produzindo igualmente a liberação de insulina. A secreção de insulina estimulada pelas sulfoniluréias ocorre independentemente do nível de glicose no sangue, isto é, são “cegas” ao nível existente de glicemia, atuam independentemente do nível atual de glicemia, o que justifica o risco de produzir hipoglicemia.

Sulfoniluréias disponíveis

As diferentes sulfoniluréias se diferenciam segundo a potencia e a forma de administração, sendo todas de administração oral. As características diferencias das sulfoniluréias são resumidas nos quadros 1 e 2.

Sulfoniluréia	Apresentação	Dose média diária	Dose máxima	Forma de administração
Clorpropamida	250 mg	250 mg	500 mg	1 a 2 vezes por dia
Glibenclamida	5 mg	10 mg	20 mg	2 a 3 vezes por dia
Glimepirida	2 e 4 mg	4 mg	8 mg	1 vez por dia
Gliclazida	80 mg	160 mg	320 mg	2 a 3 vezes por dia
Gliclazida	60 mg LM	30 mg	120 mg	1 vez por dia

Quadro 1. Formas de apresentação e dose das sulfoniluréias

Droga	Duração da ação	Ação dos metabolitos	Via de excreção principal
Clorpropamida	Longa (> 24 hs)	Ativos	Renal > 90%
Glibenclamida	Intermédia-longa	Ativos	Biliar 50%, renal 50%
Glimepirida	Intermédia (12-24 hs)	Ativos	Renal 80%
Gliclazida	Intermédia	Inativos	Renal 65%

Quadro 2. Duração da ação e via de excreção das sulfoniluréias

Qual a diferença entre as diferentes sulfoniluréias?

Diferenciam-se, basicamente, pela potência hipoglicemiante, a frequência de administração, seu perfil de segurança cardiovascular e seu uso na insuficiência renal leve.

Quanto à potência, a mais potente e de meia-vida mais longa é a clorpropamida, pelo que praticamente caiu em desuso. A glibenclamida também é potente, portanto, deve ser usada com precaução.

Atualmente, as preferidas são a glimepirida e a gliclazida (especialmente a forma de liberação modificada), que oferecem a vantagem de um perfil de ação mais estável e a indicação em monodose, que facilita a adesão ao tratamento.

As sulfoniluréias são administradas antes de comer. Quando pode ser usada uma dose diária, é administrada pela manhã antes do café ou antes do almoço. Quando administradas 2 a 3 vezes por dia, devem ser tomadas antes das refeições.

Quando indicar uma sulfoniluréia?

Para o paciente diabético tipo 2, que não atingiu os objetivos com sensibilizadoras da insulina e/ou inibidores da DPP-4, uma das opções no degrau seguinte são as sulfoniluréias, desde que não exista qualquer contraindicação.

Os pacientes elegíveis para serem tratados com sulfoniluréias devem ter uma reserva pancreática funcional suficiente, que lhes permita agir efetivamente.

As doses devem ser ajustadas gradualmente, nunca deve ser iniciada a dose completa, devem ser realizados ajustes graduais segundo a evolução, cada 4 a 7 dias. A decisão de ajuste da dose deve estar baseada no monitoramento glicêmico.

Qual a capacidade das sulfoniluréias para reduzir a HbA1c?

A redução esperada de HbA1c é de 1 a 2%.

Segurança cardiovascular

A suspeita de efeitos adversos cardiovasculares de diversas drogas antidiabéticas levaram a que, hoje em dia, seja exigida uma demonstração de segurança cardiovascular para sua aprovação definitiva.

Embora estudos experimentais tenham mostrado que concentrações muito elevadas de sulfoniluréias no sangue podem provocar a contração do músculo cardíaco e vascular, o efeito é pouco provável com concentrações terapêuticas. Nos principais estudos, como o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), não foi demonstrado nenhum efeito adverso cardiovascular destas drogas.

As sulfoniluréias (especialmente a glibenclamida) aumentam de forma considerável o risco de hipoglicemia e aumentam o peso, em comparação com a metformina. Embora as novas sulfoniluréias, como a glimepirida e a gliclazida, tenham demonstrado efeitos favoráveis sobre o sistema cardiovascular em nível experimental, ainda não há evidência de uma redução de eventos cardiovasculares em experiências clínicas controladas.

Com quais outros antidiabéticos podem ser associadas as sulfoniluréias?

Em geral, são associados aos sensibilizadores da insulina, mais frequentemente com a metformina. Também podem ser combinadas com inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) ou análogos do peptídeo semelhante ao glucagon (GLP1).

Elas também são indicadas quando é adicionada uma dose de insulina NPH ou um análogo de ação prolongada. São suspensas em caso de contraindicação ou suspeita de esgotamento da resposta pancreática.

Esta questão será tratada novamente no artigo 10, onde serão revisadas as indicações de insulinização.

Efeitos adversos

- **Hipoglicemia.** É o efeito mais temido, devido às consequências deletérias, tanto transitórias quanto permanentes, que pode produzir. Hipoglicemia é definida como valores iguais ou menores de 70 mg/dl; em populações idosas é preferível que as glicemias não sejam nunca menores que 100 mg/dl.

O risco de hipoglicemia é menor com gliclazida e com glimepirida. A educação do paciente e sua família estará voltada para a prevenção e o tratamento das hipoglicemias.

- **Aumento de peso.** Todo tratamento que melhore a diabetes acarreta uma redução da perda de glicose através da glicosúria, portanto, um aumento de peso pode ser esperado, e deverá ser controlado com uma boa adesão ao plano alimentar e exercício.
- **Outros efeitos adversos.** São raros. Reações alérgicas, intolerância gastrointestinal, hepatotoxicidade, anemia hemolítica, trombocitopenia, granulocitose.

Contraindicações

Quando NÃO deve ser usada a sulfoniluréia?

- Os pacientes sintomáticos, com hiperglicemia marcada (> 300 mg/dl), devem ser tratados inicialmente com insulina, avaliando em cada caso se é ou não candidato ao uso de sulfoniluréias depois da compensação inicial.
- Seu uso não é recomendado em caso de diabetes e gravidez. Cabe lembrar também que em caso de uma mulher com diabetes tipo 2 conhecida e tratada, a sulfoniluréia que não ultrapassa a barreira feto-placentária é a glibenclamida. De qualquer maneira, a indicação é passar à insulino-terapia. (Se a paciente recebe metformina, deve ser mantida durante a gravidez, associada ou não a insulina, segundo o monitoramento glicêmico. As sulfoniluréias são contraindicadas durante a amamentação).
- Contraindicadas na diabetes tipo 1.
- Paciente hospitalizado, submetido a jejum, pré e pós-operatório, infecções graves, traumatismos, etc.
- Pacientes com insuficiência renal:
 - Clorpropamida contraindicada.
 - Glibenclamida, suspender com filtração glomerular (FG) menor que 50 ml/min.
 - Glimepirida, iniciar com dose baixa (1 mg), suspender com FG menor que 30 ml/min.
 - Glicazida, suspender com FG menor que 40 ml/min.
- Pacientes com insuficiência hepática.

Interação com outras drogas

As hipoglicemias podem ser potencializadas com álcool, anti-inflamatórios não-esteróides (AINE), salicilatos, cloranfenicol, cumarínicos, inibidores da monoaminoxidase (IMAO), betabloqueadores (especialmente os não cardiosseletivos). As hiperglicemias podem piorar com diuréticos tiazídicos, corticosteroides, hormônios tireóideos, estrógenos, anticoncepcionais orais (ACO), simpaticomiméticos.

É importante mencionar que o uso dos medicamentos enumerados acima não deve ser interrompido se eles estão corretamente indicados, mas sua influência sobre a resposta da glicemia deve ser levada em conta.

Meglitinidas ou glinidas

Atuam estimulando a secreção de insulina pela célula β , mas em um local diferente ao utilizado pelas sulfoniluréias.

São duas: a nateglinida e a repaglinida.

São secretagogos de insulina de ação breve, indicados 15 minutos antes da ingestão, são reguladores prandiais da glicemia e são fundamentalmente utilizados nos casos em que as glicemias em jejum ou pré-refeições são aceitáveis, mas há hiperglicemia pós-prandial. Se a pessoa não ingere alimentos, não deve tomar o medicamento.

Repaglinida é eliminada pela bÍlis com metabolitos inativos. Nateglinida é excretada em 30% pela urina com metabolitos ativos ou inativos, portanto, em caso de insuficiência renal, deve-se usar repaglinida.

O começo da ação e após 45-60 minutos, e a duração total do efeito é de 3 a 4 horas.

Eficácia: reduzem a hemoglobina glicada para entre 0,5 e 1%.

Contraindicadas na diabetes tipo 1, cetoacidose diabética, insuficiência hepática, gravidez e amamentação.

Dado seu perfil de ação, as indicações são em casos pontuais, por conseguinte, o uso não se generalizou.

Fontes:

1. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD sobre el Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. ALAD, 2013. [Acesso 20 de setembro de 2014]. Disponível em: <http://www.alad-latinoamerica.org/phocadownload/guias%20alad.pdf>
2. Grant del R C, Aguayo AR. Fármacos antidiabéticos. In: García de los Rios M, Durruty P. Diabetes Mellitus. 3ª ed. Santiago, Mediterráneo, 2014. pp 99-113.
3. Rosas Guzmán J, Lyra R. eds. Documento de posición de ALAD con aval de Sociedades de Diabetes y Endocrinología Latinoamericanas para el tratamiento de la Diabetes tipo 2. Consenso 2010. s.l., ALAD, 2010. [Acesso 20 de setembro de 2014]. Disponível em: http://www.alad-latinoamerica.org/DOCConsenso/Consenso2010-Doc_Posicion.pdf
4. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 35). Lancet 1998; 352 (9131) :837-853. [Acesso 20 de setembro de 2014]. Disponível em: <http://www.columbiamedicine.org/education/r/Endocrine/Outpatient%20and%20Prevention/UKPDS%2033.pdf>. Erratum in Lancet 1999 Aug 14; 354 (9178) :602.

5. Bolen S, Feldman L, Wilson L, Yeh H, Marinopoulos S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007; 147 (6) :386-99. [Acesso 20 de setembro de 2014]. Disponível em: <http://annals.org/data/Journals/AIM/20144/0000605-200709180-00008.pdf>
6. García MV: Actualización de pautas de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el adulto. *Tendencias en Medicina* 2009; 35 :65 - 77. [Acesso 20 de setembro de 2014]. Disponível em: http://www.tendenciasenmedicina.com/Imágenes/imagenes35/art_11.pdf
7. Grupo Ixchel . Diabetes Uruguay. Agentes antihiper glucémicos no insulínicos. Junio 2014. <http://www.ixchel.com.uy>.
8. Canzani O, De Souza N, Gadola L, Lamadrid V, Ríos P, Schwedt E, Sola L, Mazucchi N por la Comisión Honoraria de Salud Renal, coord. Guías de Práctica Clínica en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica - Uruguay setiembre de 2013. Montevideo, Programa de Salud Renal, 2013. [Acesso 20 de setembro de 2014]. Disponível em: http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/publicaciones/FNR_guias_practica_clinica_ERC_2013_tapa.pdf

Responsáveis:
Dra. Virginia García
Dr. Enzo Pereira
Dra. Cristina Ferrand
Dra. Natalia Miranda
Edição revisada 2015