

CONSIDERAÇÕES TERAPÊUTICAS RELACIONADAS AO USO DE SULFONILURÉIAS EM PACIENTES IDOSOS: REVISÃO NARRATIVA.

CONSIDERATIONS REGARDING THE USE OF SULPHONYLUREAS IN THE ELDERLY: REVIEW.

¹FREITAS, A.L.C.; ²OBRELI-NETO, P. R.

^{1,2}Especialização em Farmacologia e Farmacoterapia, Faculdades Integradas de Ourinhos

RESUMO

O diabetes mellitus (DM) apresenta elevada prevalência, principalmente o DM2. O DM2 apresenta maior prevalência na população idosa; sendo que os pacientes idosos apresentam várias alterações que necessitam ser consideradas quanto ao uso de medicamentos. As sulfoniluréias são uma das classes de antidiabéticos mais utilizadas. Este estudo teve como objetivo revisar as características de cada sulfoniluréias referente ao uso em idosos. Foi realizada uma revisão narrativa. A clorpropamida apresenta maior meia vida quando comparada com as demais sulfoniluréias, e por isto apresenta maior risco de hipoglicemia; devendo seu uso ser evitado em idosos. A glibenclamida apresenta meia vida menor do que a clorpropamida; entretanto, seus metabólitos são ativos, o que aumenta o risco de hipoglicemia em idosos. A gliclazida e a glimepirida apresentam menor risco de hipoglicemia do que as outras sulfoniluréias, e por isto, várias diretrizes clínicas e terapêuticas recomendam estas como sendo as sulfoniluréias de escolha para uso em idosos. Ademais, a gliclazida e a glimepirida são seletivas para receptores de sulfoniluréias localizados nas células beta-pancreáticas, por isto não alteram o pré-condicionamento isquêmico do miocárdio; diferentemente das demais sulfoniluréias que também se ligam a receptores de sulfoniluréias localizados no coração. A gliclazida e a glimepirida apresentam melhor perfil de segurança para uso na população idosa.

Palavras-chave: Diabetes. Idosos. Sulfoniluréias.

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) has a high prevalence, especially DM2. The DM2 is more prevalent in the elderly population; and that elderly patients have a number of changes that need to be considered regarding the use of drugs. Sulfonylureas are one of the most commonly used antidiabetic classes. This study aimed to review the characteristics of each sulfonylurea regarding use in the elderly. a narrative review was conducted. The chlorpropamide has a longer half life compared with other sulfonylureas, and therefore a higher risk of hypoglycemia; should their use be avoided in the elderly. The glibenclamide has a shorter half life than chlorpropamide; however, their metabolites are active, which increases the risk of hypoglycemia in the elderly. The gliclazide and glimepiride have a lower risk of hypoglycemia than other sulfonylureas, and for this reason, several clinical and therapeutic guidelines recommend these as sulfonylureas of choice for use in the elderly. Moreover, gliclazide and glimepiride are selective to sulfonylurea receptors located on pancreatic beta-cells, for this does not alter the ischemic preconditioning myocardial; unlike the other sulfonylureas which also bind to the sulfonylurea receptors located in the heart. The gliclazide and glimepiride have better safety profile for use in the elderly.

Keywords: Diabetes. Elderly. Sulphonylureas.

INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus (DM) caracteriza-se por distúrbios metabólicos, em que o paciente apresenta um quadro de hiperglicemia crônica, em consequência de defeitos na ação da insulina, na secreção da insulina ou em ambos. Esta pode acarretar complicações microvasculares, macrovasculares e neuropáticas (ENGEL; PEDLEY, 2008; FISHER et al., 2005; WHO, 2009).

A doença é classificada de acordo com sua etiologia, sendo: DM1, DM2, DM gestacional e outros tipos específicos (OBRELI NETO; BALDONI; GUIDONI, 2013).

O DM2 apresenta maior prevalência quando comparado com os outros tipos de DM. Um dos objetivos do tratamento do DM2 é o controle glicêmico adequado; através de dieta hipocalórica, prática de atividade física e/ou adoção de tratamento farmacológico (ARAÚJO; BRITTO; CRUZ, 2000).

O grupo etário que mais utiliza medicamentos são os idosos, devido ao aumento da incidência de doenças crônico-degenerativas como o DM. O tratamento realizado em idosos merece atenção especial, pois devido às alterações fisiológicas, o metabolismo hepático e a excreção renal podem estar comprometidos, o que aumentaria o risco de reações adversas e interações medicamentosas nestes pacientes (GONTIJO et al., 2012).

Para o tratamento do DM2 em pacientes idosos, as recomendações se apoiam em subanálises de trabalhos realizados em populações mistas e através da prática da endócrino-geriatria; uma vez que não existem estudos clínicos robustos realizados nesta faixa etária especificadamente (SBD, 2014).

Um dos antidiabéticos mais prescritos são as sulfoniluréias. Estes medicamentos apresentam efeito secretagogo de insulina, independentemente da concentração sanguínea de glicose do paciente; sendo assim um dos principais efeitos adversos desta classe corresponde à hipoglicemia (COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY, 1989; DEBANNE, 2004; STEINLEIN, 2008; WILENSKY et al., 1982). A hipoglicemia em pacientes idosos pode promover complicações mais graves do que em pacientes adultos; assim, é extremamente importante avaliar corretamente o regime terapêutico (SBD, 2014).

O presente estudo teve como objetivo avaliar os riscos associados ao uso de sulfoniluréias em pacientes idosos.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo refere-se a uma revisão narrativa, sendo que para realizar a seleção dos artigos, não foram utilizados períodos de publicação e descritores específicos e as fontes não foram pré-determinadas.

Foram utilizados artigos publicados no idioma português, inglês; que abordassem características do envelhecimento populacional, diabetes mellitus tipo 2,

tratamento de diabetes mellitus tipo 2, tratamento de diabetes mellitus tipo 2 com sulfoniluréias. As bases de dados utilizadas foram Scielo e PubMed, e sites de organizações de saúde.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A farmacoterapia do DM tipo 2 em pacientes idosos é um desafio a pessoas saudáveis assim como fragilizadas, em especial nesta última, ressaltando que o tratamento deve evitar ao máximo as quedas dos níveis de glicose sanguínea, ou seja, a hipoglicemia (SEVERO, 2016).

Hipoglicemia caracteriza-se por nível de glicose geralmente abaixo de 70 mg/dl; porém é importante ressaltar que não deve ser utilizado somente este parâmetro para classificar a presença de hipoglicemia, mas deve ser amparado pela avaliação do médico que saberá definir qual nível considerado adequado para o perfil do paciente. Alguns hábitos como pular refeições, aumentar a quantidade de exercícios sem orientação correta, exagerar na medicação são causas comuns de hipoglicemia (SBD, 2016).

A hipoglicemia pode ter episódios sintomáticos ou assintomáticos, entre os sintomas apresentados estão aqueles autonômicos como a palpitação, sudorese e fome, os neuroglicopênicos, como confusão, sonolência, dificuldade na fala, descoordenação e mal-estar, geral caracterizado por cefaleia e náusea (OBRELI NETO; BALDONI; GUIDONI, 2013).

Em idosos, muitas vezes a hipoglicemia é confundida como doença neurológica, demência ou isquemias. Os antidiabéticos com maior risco de ocorrência de hipoglicemia são as sulfoniluréias e a insulina (SEVERO, 2016).

As sulfoniluréias compreendem os medicamentos: clorpropamida, glibenclamida, glicazida, glimepirida e glipizida, e apresentam efeito clínico semelhante.

- Clorpropamida

É uma sulfoniluréia de primeira geração com meia vida mais longa (36 a 60 horas), pois seus metabólitos possuem excreção mais lenta (ARAÚJO; BRITTO; CRUZ, 2000).

Como é um medicamento de primeira geração possui menor potência e requer assim maior dose para atingir o mesmo efeito das sulfoniluréias de segunda geração (OBRELI NETO; BALDONI; GUIDONI, 2013).

A clorpropamida não é indicada para pacientes idosos, porque os idosos apresentam diminuição da massa muscular corporal, comprometimento do metabolismo hepático, e declínio da excreção renal; desta forma ocorre maior dificuldade na eliminação dos metabólitos da clorpropamida, e com isto aumenta o risco de hipoglicemia (GONTIJO et al., 2012).

Algumas das reações adversas que podem ocorrer com pacientes idosos que utilizam esta classe de medicamentos aparecem com maior frequência mediante administração de clorpropamida como retenção hídrica, hiponatremia e reação tipo dissulfiram (MATOS; BRANCHTEIN, 2006).

- Glipizida

É uma sulfoniluréia de segunda geração; recomenda-se iniciar o tratamento apenas com um comprimido em jejum, observar a resposta durante duas a três semanas e após se necessário aumentar a dose, sendo que a dose máxima para este medicamento é de 20mg (ARAÚJO; BRITTO; CRUZ, 2000).

O metabolismo ocorre no fígado, onde é transformado em metabólito inativo. Sua meia vida é curta, porém pode ser prolongada em pacientes que apresentam comprometimento da função renal (OBRELI NETO; BALDONI; GUIDONI, 2013).

- Glibenclamida

É uma sulfoniluréia de 2ª geração. Apresenta metabolismo hepático, onde é transformado em metabólito ativo (OBRELI NETO; BALDONI; GUIDONI, 2013).

Cerca de 60% das sulfonilureias sofrem metabolização hepática, e a excreção é renal, desta forma a contra-indicações para pacientes com presença de insuficiência hepática ou renal, infecção e cetose (ARAÚJO; BRITTO; CRUZ, 2000).

Apresenta meia vida menor do que a clorpropamida (8 a 16 horas) (ARAÚJO; BRITTO; CRUZ, 2000).

A glibenclamida é um dos medicamentos mais utilizados desta classe devido seu baixo custo (MATOS; BRANCHTEIN, 2006). Porém, para pacientes idosos não é o mais indicado, uma vez que apresenta maior risco de hipoglicemia (SBD, 2014).

- Gliclazida e Glimepirida

São sulfoniluréias de 2ª geração, que são mais potentes e apresentam menor risco de efeitos adversos. Estas são as sulfoniluréias mais apropriadas para os idosos, pois apresentam menor risco de hipoglicemia. Desta forma reduz as chances de queda e fraturas ósseas (SBD, 2014).

A gliclazida apresenta formulação farmacêutica de liberação controlada, que pode ser administrada em uma dose única diária, facilitando assim a adesão do paciente idoso ao tratamento (SBD, 2014).

A gliclazida e a glimepirida apresentam maior seletividade para receptores de sulfoniluréias localizados das células beta-pancreáticas; acredita-se que sulfoniluréias que não são seletivas (também se ligam em receptores de sulfoniluréias localizados no coração) alterem o pré-condicionamento isquêmico do miocárdio e conseqüentemente aumentem o risco de ocorrência de desfechos clínicos negativos (BALDONI et al., 2014).

CONCLUSÃO

A gliclazida e a glimepirida apresentam menor risco de hipoglicemia em pacientes idosos; sendo assim, deveriam ser preferidas *versus* outras sulfoniluréias. Ademais, vários pesquisadores acreditam que a gliclazida e a glimepirida apresentam maior segurança cardiovascular do que as demais sulfoniluréias.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, L.M.B.; BRITTO, M.M.S.; CRUZ, T.R.P. Tratamento do Diabetes Mellitus do Tipo 2: Novas Opções. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 44, n. 6, 2000.

BALDONI, A.O.; DEWULF, N.L.S.; SANTOS, V.; REIS, T.M.; AYRES, L.R.; PEREIRA, L.R.L. Dificuldades de acesso aos serviços farmacêuticos pelos idosos. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**, v. 35, n. 4, p. 615-621, 2014.

COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. **Epilepsia**, v. 30, p. 389-399, 1989.

DEBANNE, D. Information processing in the axon. **Nat. Rev. Neurosci.**, v. 5, n. 4, p. 304-316, 2004.

ENGEL, J.D.; PEDLEY, T.A. **Epilepsy**: a comprehensive textbook. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008.

FISHER R.S., VAN EMDE BOAS W., BLUME W., ELGER C., GENTON P., LEE P., ENGEL J. JR. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, v. 46, n. 4, p. 470-472, 2005.

GONTIJO, M.F.; RIBEIRO, A.Q.; KLEIN, C.H.; ROZENFELD, S.; ACURCIO, F.A. Use of anti-hypertensive and anti-diabetic drugs by the elderly: a survey in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil. **Cad. Saúde Pública**, v. 28, n. 7, 2012.

MATOS, M.C.G.; BRANCHTEIN, L. O uso de antidiabéticos orais no paciente com diabetes mellitus e doença cardíaca. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, 2006.

MILECH, A. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2015-2016**. São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016.

OBRELI, P.R.; BALDONI, A.O.; GUIDONI, C.M. (Orgs). **Farmacoterapia – guia terapêutico de doenças mais prevalentes**. São Paulo: Pharmabooks, 2013.

SEVERO, M.D. **Manejo do diabetes mellitus no paciente idoso**. Disponível em URL: <<http://www.diabetes.org.br/colunistas/122-dr-mateus-dornelles-severo/1236-manejo-do-diabetes-mellitus-no-paciente-idoso>>. Acesso em: 25 jun. 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014**. São Paulo: AC Farmacêutica, 2014.

Steinlein, O.K. Genetics and epilepsy. **Dialogues Clin. Neurosci.**, v. 1, p. 29-38, 2008.

WILENSKY A.J., FRIEL P.N., LEVY R.H., COMFORT C.P., KALUZNY S.P. Kinetics of phenobarbital in normal subjects and epileptic patients. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, v. 23, n. 1, p. 87-92, 1982.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Epilepsy**. Fact Sheet nº 999, January 2009. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/print.html>.