

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS, SAÚDE E TECNOLOGIA
CURSO DE MEDICINA

PEDRO HENRIQUE ROCHA MARTINS

**O PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE DIABÉTICOS NO SUDOESTE DO MARANHÃO
E UMA RELAÇÃO ENTRE O USO DA GLIBENCLAMIDA E O INFARTO AGUDO
DO MIOCÁDIO**

IMPERATRIZ

2019

PEDRO HENRIQUE ROCHA MARTINS

**O PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE DIABÉTICOS NO SUDOESTE DO MARANHÃO
E UMA RELAÇÃO ENTRE O USO DA GLIBENCLAMIDA E O INFARTO AGUDO
DO MIOCÁRDIO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Medicina da Universidade
Federal do Maranhão, Campus Imperatriz,
como parte dos requisitos para a obtenção do
título de Bacharel em Medicina

Orientador: Adriana Seixas Costalonga

Co-orientador: Adriana Seixas Costalonga

IMPERATRIZ

2019

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Rocha Martins, Pedro Henrirque.

O perfil epidemiológico de diabéticos no sudoeste do Maranhão e uma relação entre o uso da glibenclamida e o infarto agudo do miocárdio / Pedro Henrirque Rocha Martins. - 2019.

21 f.

Orientador(a): Adriana Seixas Costalonga.

Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz-MA, 2019.

1. DIABETES. 2. GLIBENCLAMIDA. 3. INFARTO. 4. RISCO. I. Seixas Costalonga, Adriana. II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS, SAÚDE E TECNOLOGIA
CURSO DE MEDICINA

Candidato: Pedro Henrique Rocha Martins

Título do TCC: O perfil epidemiológico de diabéticos no sudoeste do Maranhão e uma relação entre o uso da Glibenclamida e o Infarto Agudo do Miocárdio.

Orientador: Adriana Seixas Costalonga

A Banca Julgadora de trabalho de Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso, em sessão pública realizada a 31 / 01 /2019, considerou

(X) Aprovado() Reprovado

Banca examinadora:

Prof. Esp. Aldicleya Lima Luz
Universidade Federal do Maranhão- Curso de Medicina/CCSST

Prof. Dra Ana Ligia Barros Marques
Universidade Federal do Maranhão- Curso de Medicina/CCSST

Presidente: Adriana Seixas Costalonga

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS

Diabetes Mellitus: DM

Diabetes Mellitus Tipo 2: DM2

Hipertensão Arterial Sistêmica: HAS

IAM: Infarto Agudo do Miocárdio

Sulfoniluréia: SU

ARTIGO ORIGINAL

TÍTULO: O perfil epidemiológico de diabéticos no sudoeste do Maranhão e uma relação entre o uso de Glibenclamida e o Infarto Agudo do Miocárdio.

The epidemiological profile of diabetics in the southwest of Maranhão and a relationship between the use of Glibenclamide and Acute Myocardial Infarction.

1º Autor: Pedro Henrique Rocha Martins: Acadêmico do Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz-MA. e mail: pedroh.rm@hotmail.com.
Endereço postal: Imperatriz-MA, Bairro Maranhão Novo, Rua senador Millet, número 446.

2º Autor: Adriana Seixas Costalonga. Docente do Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz-MA. adrianaacostalonga@gmail.com

RESUMO

Objetivo: O manuscrito almeja traçar o perfil epidemiológico dos diabéticos, identificar fatores de risco e complicações, conhecer a terapêutica e analisar a eventual relação da utilização de Glibenclamida com o Infarto Agudo do Miocárdio. Métodos: Trata-se de um estudo transversal descritivo documental com abordagem quantitativa através da análise de prontuários de diabéticos Imperatriz-MA. A ferramenta da pesquisa constou de um questionário contido em todos prontuários dos pacientes. Resultados: A abordagem envolveu 66 pacientes entre 40 e 90 anos de idade. A hipertensão arterial sistêmica, o sedentarismo, antecedentes familiares positivos, obesidade e o tabagismo foram os fatores de riscos apontados. Estiveram presentes macro e microcomplicações e o Pé Diabético. Conclusão: O doença associou-se ao avanço da idade e teve maior prevalência entre mulheres. O uso da Glibenclamida não relacionou-se ao surgimento do infarto. Efeitos colaterais da droga, inércia terapêutica e comorbidades foram apontados como mais favorecedores do surgimento do evento agudo.

Palavras-chave: Diabetes, Infarto, Glibenclamida, Risco.

ABSTRACT

Objective: The aim of the manuscript is to trace the epidemiological profile of diabetics, to identify risk factors and complications, to know the therapeutics and to analyze the possible relation between the use of Glibenclamide and Acute Myocardial Infarction. Methods: This is a descriptive cross-sectional documentary study with a quantitative approach through the medical records analysis of diabetics Imperatriz-MA. The research tool consisted of a questionnaire contained in all patient records. Results:

The approach involved 66 patients between 40 and 90 years of age. Systemic arterial hypertension, sedentary lifestyle, positive family history, obesity and smoking were the risk factors pointed out. There were macro and microcomplications present and the Diabetic Foot. Conclusion: The disease was associated with advancing age and had a higher prevalence among women. The use of Glibenclamide was related to infarction. Drug side effects, therapeutic inertia and comorbidities were noted as more favorable to the onset of the acute event.

Key words: Diabetes, Infarction, Glibenclamide, Risk.

INTRODUÇÃO

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) conceitua o Diabetes *Mellitus* (DM) como um distúrbio metabólico caracterizado por níveis elevados de glicose no sangue de forma persistente, decorrente de deficiência na produção ou ação do hormônio insulina, ou em ambos os mecanismos. A hiperglicemia crônica associa-se a complicações micro e macrovasculares, aumento de morbidade, redução da qualidade de vida e elevação da taxa de mortalidade¹. A *American Diabetes Association* (ADA) classifica o DM em quatro tipos. O Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1) é decorrente de uma destruição auto-imune das células B do pâncreas produtoras de insulina, levando à uma deficiência absoluta do hormônio. O Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) é devido a uma perda progressiva da função das células beta pancreáticas geralmente associada a resistência à ação da insulina. Outro tipo específico comum é o Diabetes *Mellitus* Gestacional (DMG), que se trata de uma intolerância a absorção de glicose com gravidade variável, que se iniciou na gestação atual (segundo ou terceiro trimestre da gravidez), sem antes ter preenchido os critérios diagnósticos para DM. É comum devido ao fato que a gestação é um

evento diabetogênico por si só. A ação de hormônios hipoglicemiantes produzidos pela placenta, e enzimas placentárias que degradam a insulina, aumentam por compensação a produção de insulina e resistência à sua ação, o que pode evoluir para disfunção das células beta pancreáticas¹². Também existem outros tipos específicos por diferentes causas: síndromes de diabetes monogênica (como diabetes neonatal e maturidade - diabetes do jovem [MODY]), doenças do pâncreas exócrino (como a fibrose cística) e diabetes induzida por drogas ou químicos (como o uso de glicocorticóides, no tratamento do HIV / AIDS ou após o transplante de órgãos².

Em 2015, a Federação Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation, IDF) estimou que 8,8% (intervalo de confiança [IC] de 95%: 7,2 a 11,4) da população mundial com 20 a 79 anos de idade (415 milhões de pessoas) tenha DM. Se mantiver as tendências atuais, o número projetado para ser superior a 642 milhões em 2040. Cerca de 75% dos casos são de países em desenvolvimento como o Brasil, nos quais deverá ocorrer o maior aumento do surgimento de novos casos nas próximas décadas¹. A projeção do Diabetes como uma epidemia mundial está associado a diversos fatores comuns da vida social contemporânea como: urbanização acelerada, estilo de vida mais sedentário, dieta rica em carboidratos (junk food), crescimento e envelhecimento populacional e também com o aumento da sobrevida dos diabéticos com o avanço dos tratamentos¹. Os fatores de risco mais associados ao DM2 são: história familiar positiva, avançar da idade, obesidade, sedentarismo, tabagismo, diagnóstico prévio de pré-diabetes ou DMG e presença de componentes da Síndrome Metabólica, tais como Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e Dislipidemia⁵.

São considerados diabéticos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), ADA 2017 e pela SBD, quando duas mensurações de glicemia de jejum (pelo menos oito horas após a última refeição) são ≥ 126 mg/dl ou quando os valores da glicemia duas horas após sobrecarga com 75 g de glicose ≥ 200 mg/dl o que denota a incapacidade do pâncreas de controlar os níveis glicêmicos. A presença de sintomas típicos (poliúria, polidipsia e perda de peso) associados a níveis de glicemia ≥ 200 mg/dl em medidas aleatórias (realizada em qualquer hora do dia independente do horário das refeições) também pode ser considerado como critério diagnóstico³. Em julho de 2009 foi proposta a utilização de Hemoglobina Glicada (HbA1c) também como critério de diagnóstico para o DM. A alegação é que a medida da HbA1c avalia o grau de exposição à glicose durante o tempo e os valores se mantêm estáveis após a coleta. Em janeiro de 2010, a ADA modificou o critério inicial. As recomendações atuais configuram como diabetes a HbA1c $\geq 6,5\%$ a ser confirmada em outra coleta, dispensável em caso de sintomas ou glicemia ≥ 200 mg e configura indivíduos com alto risco para o desenvolvimento da doença com a HbA1c entre 5,7 e 6,5%^{2,3}.

As complicações do DM são classificadas em crônicas e agudas. As complicações agudas referem-se a estados agudos de hiperglicemia a como por exemplo a Cetoacidose Diabética, que ocorre um estado hiperosmolar intravascular agudo decorrente do aumento súbito da glicemia, podendo acontecer em 25% dos diagnósticos de DM1 e também na evolução subdiagnosticada da DM2⁴. As complicações crônicas, associam-se à estados hiperglicêmicos mais arrastados. Tradicionalmente, as complicações crônicas se dividem em distúrbios microvasculares e macrovasculares. As microvasculares são as que resulta em Retinopatia Diabética (RD), Nefropatia Diabética (NF) e Neuropatia Diabética (NED). E a Doença Arterial Coronariana (DAC), Doença Cerebrovascular (DCV) e Doença

Arterial Periférica (DAP) classifica-se como as macrovasculares⁴. O conhecido termo "Pé Diabético" refere-se a uma condição clínica conceituada como "infecção, ulceração e/ou destruição de tecidos moles associadas a alterações neurológicas e vários graus de doença arterial periférica (DAP) nos membros inferiores"⁸. Logo ela é proveniente de uma associação entre duas complicações (NED e DAP) podendo ser chamada vulgarmente de complicação mista. Atualmente o DM tem sido apontado por contribuir para agravos, direta ou indiretamente, no sistema musculoesquelético, no sistema digestório, na função cognitiva e na saúde mental, além de ser associado a vários tipos de câncer^{2,4}.

O DM e as suas complicações crônicas constituem as principais causas de mortalidade precoce na maioria dos países, pois sabe-se que aproximadamente 5 milhões de pessoas com idade entre 20 e 79 anos morreram por diabetes em 2015 o que equivale a um óbito a cada 6 segundos. A doença cardiovascular é apontada como principal causa de óbito, sendo responsável por aproximadamente metade dos óbitos por DM na maioria dos países¹. Indivíduos diabéticos apresentam o dobro da chance de morrer por causa cardiovascular quando comparados à população geral^{10,11}. Doença cardiovascular (DCV) aterosclerótica determinada como Síndromes Coronarianas Agudas (SCA's), história de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), angina estável ou instável, revascularização coronária ou outra arterial, Acidente Vascular Cerebral (AVC), ataque isquêmico transitório ou DAP de origem aterosclerótica são as principais causas de morbidade e mortalidade em indivíduos com DM e os maiores contribuintes para custos diretos e indiretos da doença^{5,27}. A DCV aterosclerótica constitui a principal causa de morte em diversas populações, sendo que o acometimento dos territórios arteriais coronariano, cerebral e dos membros inferiores são os que mais contribuem para a morbi-mortalidade. O conjunto de fatores que

frequentemente compõem o quadro clínico de um diabético descompensado como dislipidemia, Hipertensão Arterial Sistêmica, hiperglicemia e resistência à insulina promovem o aumento da probabilidade do surgimento de eventos ateroscleróticos ou atero-embólicos em vasos^{6,11}. O IAM, em especial, é apontado com grande repercussão numa possível manifestação grave da doença em um processo patológico avançado subdiagnosticado. Sabe-se que indivíduos com DM apresentam IAM silencioso com maior frequência e mais complicações pós-IAM (insuficiência cardíaca e neuropatia autonômica cardíaca), atribuídas ao acometimento difuso dos vasos coronarianos. As condições comuns que coexistem com o DM2 como a HAS e dislipidemia são fatores de risco claros para cardiopatias, e a doença por si só é um fator isolado¹¹. Diversos estudos provaram a eficácia do controle dos fatores cardiovasculares individuais na prevenção ou desaceleração do surgimento de novos processos ateroscleróticos nos diabéticos. Além disso, as medidas na prevenção com o controle desses fatores de risco para doença coronariana têm melhorado significativamente na última década, reduzindo a morbidade e a mortalidade desses pacientes^{6,7}.

O DM2 frequentemente associa-se a outras condições clínicas, tais como a obesidade visceral, HAS e a dislipidemia. A Síndrome Metabólica (SM) como é definida pela Sociedade Brasileira de Cardiologia como uma entidade complexa que associa fatores de risco cardiovasculares estabelecidos, como HAS, dislipidemia, DM, entre outros, com a deposição central de gordura e a resistência à ação do hormônio insulina. A SM já ganha a dimensão como um dos principais desafios da prática clínica nesse início do século. Afinal, sua concomitância com afecções cardiovasculares aumenta a mortalidade geral em cerca de 1,5 vezes e a cardiovascular em aproximadamente 2,5 vezes⁹.

A SBD e a ADA 2017 preconiza que o sucesso terapêutico do diabetes depende da implementação concomitante de três modalidades de intervenções: estratégias educacionais, estratégias de automonitorização (controle da glicemia capilar) e estratégias farmacológicas. As estratégias educacionais compreendem na alteração dos hábitos de vida que estão relacionados ao pior prognóstico e são apontados como fatores de risco para piora do quadro clínico como o tabagismo, sedentarismo e obesidade visceral. Mudanças contra esses fatores devem ser estimuladas no sentido de melhorar os resultados clínicos, prevenir ou retardar complicações e proporcionar mais qualidade de vida ^{3,5,7}. Em 2017 a comunidade científica da SBD formulou o documento “Conduta Terapêutica no Diabetes Tipo 2: Algoritmo SBD 2017” para auxiliar os profissionais da saúde para o tratamento da doença, ele aponta opções farmacológicas disponíveis no Brasil: Biguanida, Sulfoniluréia, Inibidores do SGLT-2, Glinida, Pioglitazona e os Incretinomiméticos. Também pode ocorrer a indicação de uso do hormônio insulina produzido produzido por biotecnologia para o controle glicêmico. No que se refere à terapia injetável, os increméticos agonistas do receptor de GLP-1 e a própria insulina em suas várias formas são as duas classes de drogas que apresentam essa via de administração. Outras drogas são vastamente utilizadas no tratamento das comorbidades associadas à DM2 como os Anti-hipertensivos, as Estatinas e o Ácido Acetilsalicílico (AAS), conforme indicações principalmente em cardiopatas.

As Sulfoniluréias (SU) são secretagogos de insulina. A droga age pela ligação a receptores subunidade SUR1 do canal de potássio sensível nas células beta pancreáticas, promovendo o fechamento deste, processo esse que aumenta o influxo de cálcio para o interior da célula, o que promove a maior liberação do hormônio insulina¹⁴. Todavia, uma possível contraindicação para pacientes com

Doença Arterial Coronariana (DAC) vem tomando destaque na atualidade. O impacto das SU nos canais de potássio sensitivos do coração ainda é controverso. Os canais também se apresentam em células musculares lisas e cardíacas e a inibição do canal pela ação da droga parece estar relacionado com efeitos colaterais causados principalmente no miocárdio¹³. A especulação inicial dos possíveis efeitos nocivos baseia-se em estudos com animais in vitro que tiveram o aumento da vasoconstricção e / ou interferência em mecanismos de vasodilatação protetores contra agentes agressores^{17,18}. Esses mecanismos são chamados de pré-condicionamento isquêmico remoto do miocárdio, através do qual a isquemia transitória de territórios vasculares à distância aumenta a resistência dos cardiomiócitos a situações de isquemia coronária prolongada e à lesão de isquemia-reperfusão^{15,16}. Inere-se, portanto, que o surgimento de doença cardíaca isquêmica no portador de DM2 pode estar associado tanto ao estado de hiperglicemia crônica em si, quanto pelo possível prejuízo da ação protetora a eventos isquêmicos causado pela Sulfoniluréia. Tal alegação baseia-se em estudos que mostram que nas células do coração os canais de potássio estão relacionados com a cardioproteção através dos mecanismos de condicionamento. Os mesmos podem estar prejudicados pela ação inibitória dos canais pela Glibenclamida¹⁶. A Glicazida, por exemplo, tem se mostrado uma SU com maior seletividade pancreática do que miocárdica¹⁷. Resultados cardiovasculares adversos e favoráveis em pacientes com DM2 foram atribuídos em parte ao uso ou desuso do medicamento¹⁸.

O texto publicado pela SBD já traz as recomendações dos possíveis riscos que o uso as SU podem apresentar em especial, bem como os efeitos colaterais do medicamento. Ao abordar a conduta terapêutica, o documento aponta a Clorpropamida e a Glibenclamida como as que apresentam maior risco promover

hipoglicemia (nível glicêmico abaixo do fisiológico), e já são apresentados os relatos da interferência do medicamento no condicionamento cardíaco pós-isquêmico. A Glibenclamida é a SU mais difundida pelo Sistema Único de Saúde (SUS) apesar de saber-se que as gerações atuais do medicamento como a Glimepirida e Gliclazida têm maior seletividade para receptores das células beta pancreáticas e parecem estar associadas a menor mortalidade e menor risco de isquemia miocárdica em relação às mais antigas.

Mediante ao exposto observa-se a relevância incontestável que o DM2 e suas complicações projetam ao ser uma das maiores ameaças à saúde que levam a custos econômicos e sociais de enorme repercussão para o cenário da saúde global e nacional^{19,27}. O objetivo do estudo portanto é traçar o perfil epidemiológico de pacientes com DM2 da cidade de Imperatriz - MA no sudoeste do estado do Maranhão que realizam atendimento na Unidade Básica de Saúde Milton Lopes, quantificar e qualificar os fatores de risco e complicações associados que esses pacientes apresentam, analisar o tipo de tratamento implementado, e identificar a relação do uso da Glibenclamida com o registro de Infarto Agudo do Miocárdio.

MATERIAIS E MÉTODOS

A realização do trabalho se deu através de um estudo descritivo documental com abordagem quantitativa através da análise de prontuários de pacientes portadores de Diabetes *Mellitus* Tipo 2 da Unidade básica de Saúde Milton Lopes em Imperatriz – MA, localizado na S/N, R. Leôncio Píres Dourado - Bacuri, MA. A coleta dos dados foi realizada em Março de 2017 e foram selecionados apenas pacientes portadores de DM2 em tratamento na unidade.

A ferramenta da pesquisa constou do questionário " MS – Hiperdia Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes Mellitus" feito para controle de diabéticos e hipertensos, o qual todos os pacientes em questão continham em seu prontuário. As variáveis do questionário analisadas na constituição do perfil epidemiológico desses pacientes foram a idade, sexo, dados antropométricos (IMC) e fatores de risco os quais os pacientes poderiam estar submetidos. Dentre esses foram abordados a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Obesidade, Tabagismo e sedentarismo e a presença de antecedentes familiares positivos para a doença. As complicações crônicas micro e macrovasculares que esses pacientes possuíam também foram analisadas. O "Pé Diabético" foi classificado como uma complicação mista devido ao fato de ser uma decorrente de uma macro complicação (Doença Arterial Periférica) associada a uma micro complicação (Neuropatia Diabética) que não foram consideradas como separadamente para o estudo. Também foram analisados os medicamentos aos quais os pacientes faziam, informações estas retiradas do prontuário através do histórico das condutas médicas tomadas.

Foi definido como portador de HAS pacientes com o diagnóstico já registrado em seu prontuário e que faziam uso de algum anti-hipertensivo O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado pela razão entre peso e altura ao quadrado em kg/m^2 . Foram considerados obesos os indivíduos com valor de $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$. A presença de história familiar foi considerada positiva para parentes de primeiro grau (pais e irmãos). Atividade física foi avaliada segundo os critérios do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ). Foram considerados ativos os pacientes que mantêm atividade moderada ou caminhada durante mais de 30 minutos por 5 ou mais dias por semana, totalizando mínimo de 150 minutos semanais. Considerou-se

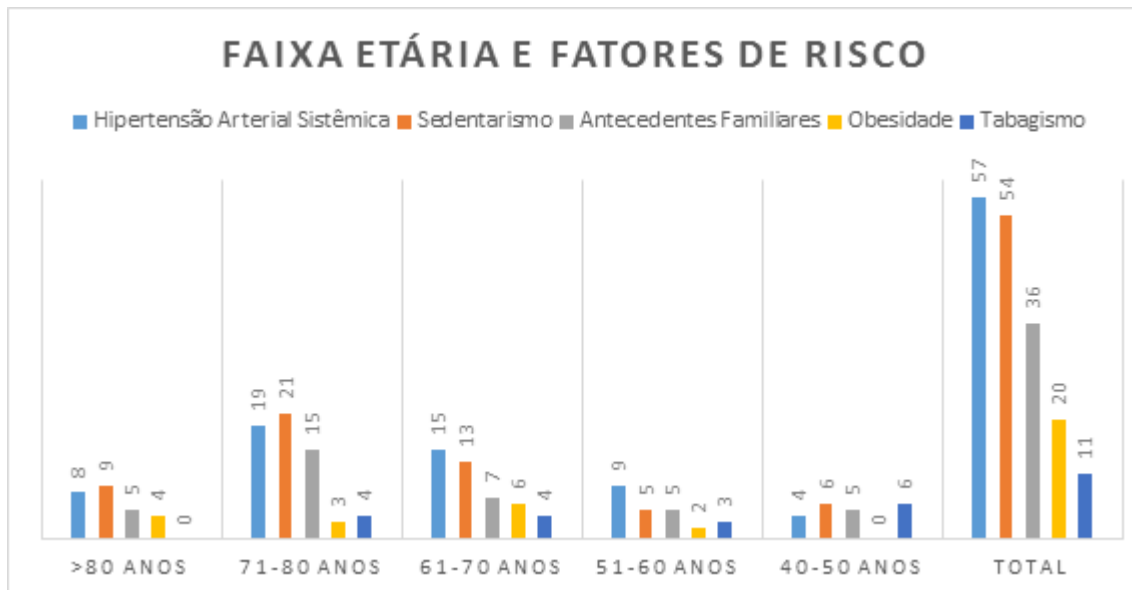
fumante o consumidor de, pelo menos, um cigarro diário, por período não inferior a um mês, ou aquele que cessou o hábito de fumar em tempo inferior a 12 meses, de acordo com as normas da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

Os dados com o valor de $p < 0,05$ e intervalo de confiança de 95% são estatisticamente significativos. Todas as informações coletadas foram repassadas para uma planilha do Programa Microsoft Office Excel 2014 e, posteriormente, os dados analisados estatisticamente no programa SPSS 24,0. Foram realizadas estatísticas descritivas e univariadas. Para a comparação dos indicadores demográficos e glicêmicos, de acordo com o tipo de atendimento, utilizou-se o teste exato de Fisher ou qui-quadrado.

RESULTADOS

Foram analisados os prontuários médicos de 66 pacientes adultos e idosos sendo 26 homens e 40 mulheres numa faixa etária entre 40 e 90 anos de idade com uma prevalência do sexo feminino entre a amostra (60,6%). Analisando os fatores de risco para pior progressão do quadro da DM2, 57 pacientes possuíam HAS (86,7%), 54 eram sedentários (81,8%), 36 apresentavam antecedentes familiares positivos para DM2 (54,5%), 20 eram obesos (30,3%) e 11 eram tabagistas o que corresponde a 16,7% do total. O Gráfico 1 relaciona os fatores de risco com a faixa etária dos pacientes.

Gráfico 1: Relação entre faixa etária e fatores de risco



Dentre as complicações decorrentes do processo patológico crônico que esses pacientes apresentavam, as macrocomplicações tiveram maior representatividade sendo encontrada em 24 pacientes (36,36% do total), e no que se refere às microcomplicações apenas 14 pacientes eram portadores (21,21% do total) e 7 pacientes possuíam Pé Diabético, o que se pode denominar de Complicação Mista (10,6%). O AVC e o IAM foram as macrocomplicações mais prevalentes entre os pacientes e a Nefropatia Diabética foi a única microcomplicação encontrada. A Tabela 1 apresenta a frequência e a porcentagem das complicações em relação ao total.

Tabela 1: Complicações.

COMPLICAÇÃO	FREQUÊNCIA	PORCENTAGEM
MACROCOMPLICAÇÃO	24	36,30%
ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL (AVC)	9	13,60%
INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO (IAM)	8	12,10%
MICROCOMPLICAÇÃO	14	21,20%
NEFROPATIA DIABÉTICA(NFD)	7	10,60%
PÉ DIABÉTICO	7	10,60%

No que se refere ao tratamento hipoglicemiante o qual os diabéticos estavam submetidos a grande maioria fazia uso da Metformina (52) e também da Glibenclamida (53) as duas drogas juntas, ou cada uma separadamente, e apenas uma minoria fazia uso de Insulina (7). Os anti-hipertensivos utilizados eram os Inibidores do Receptor da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (IECA), Bloqueadores do Receptor de Angiotensina 2 (BRA2), Betabloquadores (BB) e Diuréticos. A grande maioria usava alguma droga anti-hipertensiva e poucos faziam uso de Estatina ou de Ácido Acetilsalicílico (AAS) para um possível melhor controle

de comorbidades associadas como dislipidemia e prevenção de novos eventos cardiovasculares. O Gráfico 2 apresenta a frequência e a porcentagem de cada droga separadamente em relação ao total. Em relação a Glibenclamida, 53 pacientes faziam uso do medicamento o que representa 80,3% do total. Dentre eles, 8 tinham o registro no prontuário de Infarto Agudo do Miocárdio os quais 5 faziam uso de Glibenclamida e 3 não faziam. O Gráfico 2 representa os medicamentos utilizados por esses pacientes e a Gráfico 3 aponta a relação do uso de Glibenclamida com o registro de Infarto Agudo do Miocárdio.

Gráfico 2: Medicamentos.

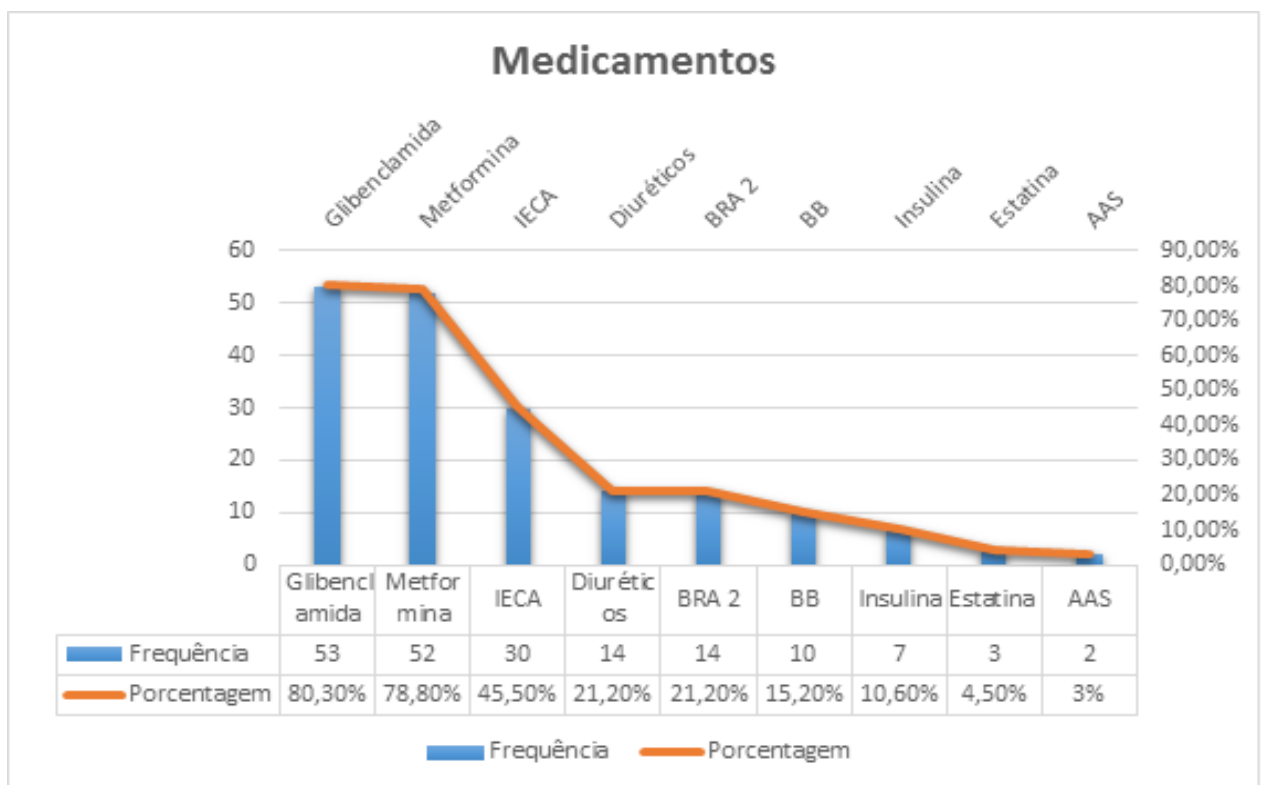
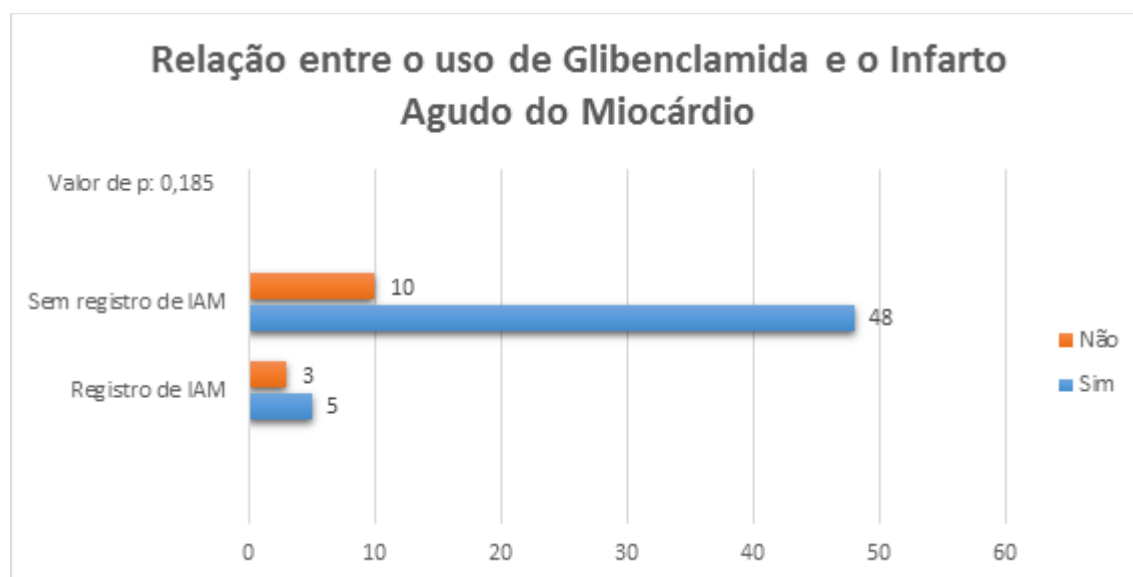


Gráfico 3: Relação entre o uso de Glibenclamida e o Infarto Agudo do Miocárdio.



DISCUSSÃO

Como em outros estudos realizados no Brasil a maior prevalência foi de pacientes com DM2 com idade avançada (acima dos 40 anos) e do sexo feminino (sendo representada por mais da metade dos diabéticos). Estudos brasileiros envolvendo DM2 como o de Ribeirão Preto (79,8%) e Porto Alegre (67,2%) por exemplo, também revelaram essa maior expressividade do sexo feminino^{19,20}. Alguns autores atribuem em parte esse frequente achado ao fato de que as mulheres preocupam-se mais com a saúde, procuram mais os serviços de atendimento (de rotina e ginecológicos), logo, são melhor diagnosticadas. A prevalência do sexo feminino pode ser observado no atual estudo e também quando comparado ao estudo feito em Porto Alegre com 125 diabéticos a maioria do sexo feminino e também com idade avançada na faixa etária de 60 a 69 anos de idade²¹.

A associação do DM2 ao avanço da idade já é bastante difundido e foi observado diversas vezes no meio científico. O Estudo Multicêntrico sobre a

Prevalência do Diabetes no Brasil evidenciou a influência da idade na prevalência de DM e observou incremento de 2,7% na faixa etária de 30 a 59 anos para 17,4% na de 60 a 69 anos, ou seja, um aumento de 6,4 vezes. Outro ponto a ser considerado, é que muitos autores afirmam que a população vem envelhecendo mais rápido do que se podia esperar, apontando para um aumento do número de mulheres com mais de 60 anos, que hoje representam 55,1% da população idosa^{22,23}.

Referente aos fatores de risco para pior progressão do quadro da DM2, a maioria dos pacientes (57), o que corresponde a 86,7% do total, possuíam Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). Sabe-se que a prevalência da comorbidade entre adultos com DM2 é, em média, de 50 a 75% em todo o mundo²⁴. A obesidade sendo definida como excesso de gordura corporal, resultante do desequilíbrio crônico entre consumo alimentar e gasto energético, também foi bastante presente como em outros estudos feitos no Brasil, expressando-se em de 20 pacientes o que corresponde a 30,3% do total^{25,26}. Na obesidade, o aumento da gordura visceral abdominal pode ser apontado como grande responsável pela piora do prognóstico do diabético. Pois ela associa-se ao maior surgimento de complicações micro e macro vasculares e com à resistência a ação da insulina²⁷. O sedentarismo associa-se a diretamente esse cenário, ao favorecer o acúmulo de reservas energéticas e por conseguinte, acúmulo de tecido adiposo. No estudo o valor expressivo de 54 pacientes eram sedentários (81,8% do total), o que pode estar associado com os hábitos de vida próprios de cada paciente mas também muito em detrimento das próprias limitações ao exercício impostas pela idade. Tal fato pode ser observado ao analisar que o sedentarismo esteve mais expressivo na faixa etária entre 71 e 80 anos.

O estudo propõe traçar a possível relação do uso da Glibenclamida com a maior incidência de registro de Doença Arterial Coronariana (DAC) com evento agudo, mais especificamente, os que tiveram registro de IAM. Dentre os pacientes, 53 faziam uso de Glibenclamida, no que se refere à complicação macrovascular em questão, ela se manifestou em 8 pacientes. Dentre esses, 5 faziam uso de Glibenclamida e tiveram IAM e 3 diabéticos enfartaram e não usavam a droga. O valor de p igual a 0,185 demonstra que a associação entre o uso de Glibenclamida com o maior risco de um paciente ter IAM não tem relação estatística significativa. Ou seja, o estudo demonstra que o uso da Glibenclamida não está associado necessariamente com a maior chance de surgimento de mais registros de IAM entre os pacientes. Apesar de vários estudos apontarem a possível relação direta da droga com a DAC e por conseguinte com o IAM, no presente estudo infere-se que a Sulfoniluréia não está associada de forma isolada a um maior surgimento de registros de IAM entre um grupo de diabéticos. O estudo propõe que o surgimento do evento agudo nesses pacientes esteja mais relacionados com outros aspectos da abordagem terapêutica. Podem ser apontados, pontos como a inércia terapêutica que eles possivelmente estavam submetidos (falta de adaptação terapêutica específica para cada paciente), a ação das comorbidades na piora do quadro clínico geral (HAS, obesidade, sedentarismo e tabagismo), o avanço da idade, e com os efeitos colaterais que as Sulfoniluréias apresentam.

O documento “Conduta Terapêutica no Diabetes Tipo 2: Algoritmo SBD 2017” com a conduta terapêutica da DM2 aponta de forma incisiva os efeitos colaterais das Sulfoniluréias. Sabe-se que a classe de hipoglicemiante foi associada com ganho de peso, retenção de líquido e hipoglicemia. Esses efeitos colaterais citados anteriormente, são todos fatores de risco para acometimento cardiovascular

vastamente conhecidos pela medicina. A hipoglicemia apresenta-se como fator de risco ao promover episódios de não aporte de glicose para o miocárdio, o ganho de peso com a dificuldade circulatória sistêmica e coronariana (e com a dislipidemia fortemente associada), e a retenção de líquidos devido ao aumento da resistência vascular periférica que culmina na necessidade de o coração aumentar o débito cardíaco provocando estresse miocárdico e alterações funcionais e morfológicas do órgão²⁵. A inércia terapêutica pode-se ser observada ao analisar certos pontos do tratamento desses pacientes. Nota-se uma utilização escassa da Insulina que possivelmente era indicada para mais pacientes para obter um melhor controle glicêmico, pois apenas 7 pacientes faziam uso do hormônio (10,6% do total). Outro aspecto importante da inércia terapêutica é o pouco uso de outros medicamentos para controle das possíveis comorbidades como as Estatinas, prescrita para apenas 3 diabéticos (4,5% do total) e o Ácido Acetilsalicílico (AAS) que 2 pacientes usavam (3% do total).

Em suma, mesmo que alguns dados da literatura científica aponte a relação entre o uso da Glibenclamida com o maior risco de acometimento cardiovascular, no presente estudo essa relação não se manifestou, no que se refere ao IAM. Os efeitos colaterais das SU, a inércia terapêutica e os fatores que pioram o quadro clínico possivelmente estão mais associados a uma maior chance do evento agudo acometer o diabético que utiliza a droga. Logo, mais pesquisas sobre a relação da droga com o evento é fundamental para que se esclareça mais essa relação de causalidade.

Referências

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 7. ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2015. [acesso em

2017 jun. 27]. Disponível em: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>

2.

Diabetes Care. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2017;40 (Suppl. 1): S11–S24 | DOI: 10.2337/dc17-S005.

3.

Oliveira JEP, Foss-Freitas MC, Montenegro Junior RM, Vencio S, organizadores. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo: Clannad, 2017.

4.

Gregg EW, Sattar N, Ali MK. The changing face of diabetes complications. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(6): 537-47.

5.

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2017;40(Suppl 1):S1-131

6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Health Statistics, Division of Health Care Statistics. Crude and age-adjusted hospital discharge rates for major cardiovascular disease as first-listed diagnosis per 1,000 diabetic population, United States, 1988–2006 [Internet]. [acesso em 2017 ago. 27]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/cvdhosp/cvd/fig3.htm>.

7.

Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, Cowie CC, Imperatore G, Gregg EW.

Achievement of goals in U.S. Diabetes Care, 1999-2010. N Engl J Med 2013; 368:1613-24.

8.

Bakker K, Apelqvist J, Lipsky BA, Van Netten JJ. The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus [Internet]. [S.l.]: International Working Group on the Diabetic Foot; 2015. [acesso em 2017 set. 28]. Disponível em: http://www.iwgdf.org/files/2015/website_development.pdf.

9.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. Arq. Bras. Cardiologia [Internet]. 2005. [acesso em 2017 ago. 26]; 84 (supl 1). Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v84s1/a01v84s1.pdf>.

10.

Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Int Med 2004;141(6):421-31.

11.

American Diabetes Association: Consensus development conference on the diagnosis of coronary artery disease in people with diabetes (Consensus Statement). Diabetes Care 1998; 2: 1551-59.

12.

Negrato CA, Zajdenverg L, Montenegro Júnior RM. Diabetes melito e gestação.

In: Vilar L, editor. Endocrinologia clínica. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016; 716-29.

13.

Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. Garratt KN, Brady PA, Hassinger NL, Grill DE, Terzic A, Holmes DR Jr J Am Coll Cardiol. 1999 Jan; 33(1):119-24

14. Prog Biophys Mol Biol. 1989;54(2):87-143. Electrophysiology of the pancreatic beta-cell. Ashcroft FM, Rorsman P.

15.

Pré-condicionamento isquêmico remoto do miocárdio: dos mecanismos fisiopatológicos à aplicação na prática clínica. Myocardial remote ischemic preconditioning. In: José F. Costaa, Ricardo Fontes-Carvalhoa,b, Adelino F. Leite-Moreiraa Lancet. pathophysiology to clinical application. 1993 Jul 31; 342(8866):276-7.

16.

Preconditioning the human myocardium. Yellon DM1, Alkhulaifi AM, Pugsley WB.

17. Lawrence CL, Proks P, Rodrigo GC, et al. Gliclazide produces high-affinity block of KATP channels in mouse isolated pancreatic beta cells but not rat heart or arterial smooth muscle cells. Diabetologia; 2001; 44, 8; 1019.

18. Meisheri KD, Khann SA, Martin JL. Vascular pharmacology of ATP-sensitive K⁺ channels: interactions between glyburide and K⁺-channel openers. J Vasc Res [Internet]. 1993. [acesso em 2017 jun. 27]; 30: 2–12.

19.

Ortiz MCA, Zanetti ML. Levantamento dos fatores de risco para diabetes mellitus tipo 2 em uma instituição de ensino superior. *Rev Latino-am Enferm*; 2001; 9(3): 58-63.

20.

Grillo MFF, Gorini MIPC. Caracterização de pessoas com diabetes mellitus tipo 2. *Rev Bras Enferm Bras* 2007; 60(1): 49-54.

21.

Villas Boas LCG, Foss-Freitas MC, Pace AE. Adesão de pessoas com diabetes mellitus tipo 2 ao tratamento medicamentoso. *Rev bras enferm*; 2014; 67(2): 268-73.

22.

Malerbi D, Franco LJ, the Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30 a 69 years. *Diabetes Care*; 1992; 15(11):1509-16.

23. Malachias MVB, Souza WKSB, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT et al. 7ª diretriz brasileira de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107 (3 Supl 3):1-83.

24. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2016. [acesso em 2017 jun. 27];12 :566–592. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2016.86>.

25. Cristóvão MF, Sato APS, Fujimori E. Excesso de peso e obesidade abdominal em mulheres atendidas em unidade da estratégia saúde da família. Rev Esc Enferm. 2011;45(2) :1667-72. PMID: 22569652.
26. Freitas, M C; Ceschini, F L; Ramallo, B T. Resistência à insulina associado à obesidade: Efeitos anti-inflamatórios do exercício físico. R. Bras. Ci. e Mov. 2014; 22(3): 139-147.
27. American Diabetes Association: Economic costs of diabetes in the U.S. In 2007. Diabetes Care; 2008; 31: 596-61.