



A ASSOCIAÇÃO SULFONILUREIA-METFORMINA: RISCOS OU NÃO? O ESTUDO FREMANTLE.

Referência: Sillars B, Davis WA, Hirsch IB, Davis TE. Sulphonylurea–metformin combination therapy, cardiovascular disease and all-cause mortality: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Obes Metab* 2010 Sep; 12 (9): 757-65 [acedido em 28/11/10].

Questão clínica

A terapêutica combinada sulfonilureia-metformina está contra-indicada nos diabéticos por aumentar o risco de doença cardiovascular ou a mortalidade?

Resumo do estudo

No estudo UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) a associação sulfonilureia-metformina implicava um aumento da mortalidade relacionada à diabetes e da mortalidade por todas as causas, o que não se verificou no grupo submetido a sulfonilureia em monoterapia nem na análise dos resultados aos 5 anos. Outros estudos observacionais obtiveram resultados contraditórios e uma meta-análise destes revelou a existência de variáveis de confundimento como a duração da diabetes, doença cardiovascular (DCV) prévia e os níveis de hemoglobina glicosilada (HbA1c). Apesar de nesta meta-análise não se ter verificado um aumento isolado do risco de morte por DCV ou por todas as causas, houve um aumento do risco (43%) quando se considerou a hospitalização ou a mortalidade por DCV em comparação com os grupos «dieta», «metformina» e «sulfonilureia».

Dois hipóteses são colocadas: a existência de um risco cardiovascular (CV) independente do controlo metabólico e a possível existência de outros factores de risco CV não relacionados com a glicémia.

O estudo Fremantle avaliou 1294 diabéticos tipo 2, durante 14 anos em relação ao tratamento e morte CV (morte súbita; por Acidente Vascular Cerebral – AVC; ou por Enfarte Agudo Miocárdio – EAM) e morte por outras causas, bem como a relação entre terapêutica e hospitalização por DCV (diagnóstico de AVC ou EAM). O presente artigo original concerne 98,2% desses indivíduos (1271). Considerando a significância dos dados nos diferentes grupos, apenas no da terapêutica com-

binada houve associação significativa ($p < 0,05$) com idade (mais jovens), maior duração da diabetes, níveis mais elevados de HbA1c, maior valor de pressão diastólica, maior grau de obesidade central e menor educação para a doença, quando comparado com os grupos de monoterapia.

Durante o período de seguimento ocorreram 523 mortes, das quais 269 foram atribuídas a DCV. O grupo «associação» teve maior mortalidade CV e devida a outras causas ($p \leq 0,024$), excepto em relação ao grupo «insulina» que apresentou também maior hospitalização/morte por DCV ($p \leq 0,016$). Quando se ajustaram as variáveis, nomeadamente em função da relevância clínica (risco CV, terapêutica) não se observaram associações significativas entre a terapêutica e a mortalidade por DCV, hospitalização por DCV e mortalidades por todas as causas.

Os factores independentes e relevantes (no modelo ajustado) para os *endpoints* em avaliação foram: idade crescente, sexo masculino, descendência aborígene, microangiopatia e macroangiopatia.

Não se constataram diferenças estatisticamente significativas na mortalidade CV, hospitalização ou morte por DCV ou mortalidade por todas as causas entre as diferentes terapêuticas, ajustando as variáveis para os *endpoints* clinicamente relevantes. Analisando o tempo de seguimento por intervalos, os grupos «dieta» e «metformina» parecem ter prognósticos mais favoráveis, mas são os que têm menor duração da doença, indivíduos mais jovens, menos complicações microvasculares à partida e um menor risco CV estimado aos 5 anos.

Portanto, os resultados não inviabilizam a utilização da combinação devido às complicações CV. Também não existem dados que mostrem que o risco (particularmente o de EAM) está mais associado a sulfonilureias de 1.^a ou de 2.^a geração.

Comentário

Nem todos os diabéticos estão sujeitos ao mesmo risco. Dados do estudo PREDICT mostram que os

diabéticos podem apresentar um risco cardiovascular variável: muitos têm um risco aumentado comparativamente ao da população geral, há um sub-



grupo que apresenta um risco muito baixo e outro que apresenta um risco muito elevado. Estes grupos são indistinguíveis pela HbA1c, duração da diabetes, idade, sexo ou outros factores de risco CV.¹

A relação entre hiperglicémia e DCV deve ser vista como um contínuo; por cada 1% de HbA1c acima do limite desejável existe um risco acrescido de DCV.² Os eventos cardiovasculares são a principal causa de morte nos doentes diabéticos.³

Estudos acerca da terapêutica da diabetes tipo 2 mostram que o controlo metabólico reduz as complicações microvasculares mas os efeitos do tratamento nas complicações macrovasculares são mais complexos e a comparação dos efeitos dos fármacos hipoglicemiantes, relativamente aos resultados, são ainda mais controversos.^{4,5}

As normas de orientação clínica, nomeadamente as da ADA, sugerem a combinação de fármacos caso o controlo metabólico em monoterapia seja deficitário ou a associação (senão mesmo insulina) *a priori* naqueles que se apresentam sintomáticos na presença de hiperglicémia. Nestas orientações está implícita a gravidade da doença (traduzida pelo fraco controlo metabólico) como indicação para iniciar uma associação de fármacos.²

O fármaco de 1.ª linha e mais consensual é a metformina; têm surgido novas substâncias passíveis de utilizar em associação com esta mas o seu custo pode determinar a opção pela combinação da metformina-sulfonilureia quando for necessária a terapêutica combinada. Segundo os autores do algoritmo ADA/EASD para a diabetes tipo 2 a sulfonilureia é o fármaco recomendado para associar à metformina.⁶

O estudo UGDP suscitou dúvidas acerca dos efeitos CV da combinação biguanida/sulfonilureia e o estudo subsequente – UKPDS – mostrou que esta se associava a um risco aumentado de morte relacionada com diabetes e todas as causas de morte, o que não foi confirmado por uma análise epidemiológica.⁶ Estudos observacionais analisaram os *outcomes* cardiovasculares com resultados controversos e em alguns os resultados evidenciavam um risco reduzido ou sem risco.⁷

Na prática, esta controvérsia traduz-se em dúvidas e incertezas no acto de decisão da terapêutica a instituir.

A utilidade deste recente artigo, apesar das limitações que apresenta, é que nos tranquiliza no acto de prescrever a referida associação não dispensando a avaliação do contínuo de risco CV onde o diabético que estamos a tratar está inserido. **Nível de Evidência 2a**

Importa mencionar a dificuldade em desenhar estes estudos de forma a poderem responder da forma mais objectiva à dúvida: «A terapêutica combinada sulfonilureia-metformina está contra-indicada nos diabéticos por aumentar o risco de DCV ou a mortalidade?» As variáveis são complexas e a existência de co-factores na determinação do risco cardiovascular é ainda de maior complexidade e nem sempre passível de ser avaliada.

Célia Silva

USF Cova da Piedade
ACES Almada

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Budoff MJ. Not all diabetics are created equal (in cardiovascular risk). *Eur Heart J* 2008 Sep; 29 (18): 2193-4.
2. European Society of Cardiology. Diabetes, Pre-Diabetes and Cardiovascular Diseases. Clinical Practice Guidelines 2007. Disponível em: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/diabetes.aspx> [acedido em 29/11/2010].
3. Recomendações da Sociedade Portuguesa de Diabetologia para o tratamento da hiperglicémia e factores de risco na diabetes tipo 2. *Rev Port Diabetes* 2007 Dez; 2 (4 Suppl): 5-18. Disponível em http://www.spd.pt/images/revistaportuguesadiabetologia/rpd_dezembro2007_suplemento.pdf [acedido em 30/11/2010].
4. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007 Sep 18; 147 (6): 386-99.
5. Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca V. Is the combination of sulfonilureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality? A meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2008 Aug; 31 (8): 1672-8.
6. Scherthaner G, Barnett AH, Betteridge DJ, Carmena E, Ceriello A, Charbonnel B, et al. Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis. *Diabetologia* 2010 Jul; 53 (7): 1258-69.
7. Azoulay L, Schneider-Lindner V, Dell'aniello S, Schiffrin A, Suissa S. Combination therapy with sulfonilureas and metformin and the prevention of death in type 2 diabetes: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010 Apr; 19 (4): 335-42.