

NOTA TÉCNICA 004-23



DIABETES MELLITUS TIPO 2 E O TRATAMENTO COM GLIBENCLAMIDA

Autores:

Emanuelle Gonçalves Gardona de Rezende

Centro de Informações sobre Medicamentos
(CIM)

Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG)

Email: cimunifal@gmail.com

Instagram: [@cim.unifal](https://www.instagram.com/cim.unifal)

Facebook: Cim Unifal-MG

Blog: cimunifalmg.blogspot.com

Telefone: (35) 99136-0717

Dra. Luciene Alves Moreira Marques e

Dr. Ricardo Radighieri Rascado

Assessoria Técnica - CRF/MG

Telefone: (31) 3218 1012

duvidastecnicas@crfm.org.br



O que são as Sulfonilureias?

As sulfonilureias constituem uma classe de antidiabéticos orais que atuam promovendo a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas, através da ligação a um receptor específico presente em tais células. A ligação entre a Sulfonilureia e o receptor presente na célula β implica no fechamento dos canais de potássio dependentes de ATP, consequentemente conduzindo a célula ao estado de despolarização e permitindo que a insulina seja liberada (GRILLO, 2011). Logo, mediante a liberação da insulina a glicose é capturada pelas células do organismo, tendo suas concentrações plasmáticas reduzidas.

Pertencem a esta classe farmacológica: Glibenclamida/Gliburida, Gliclazida, Glimepirida, Glipizida, Clorpropamida.

Indicação terapêutica

A utilização de antidiabéticos orais é indicada para pacientes cujos valores glicêmicos em jejum e/ou pós-prandiais encontrem-se acima dos valores de referência para o diagnóstico de diabetes, sendo importante destacar que a utilização de tais medicamentos é recomendada nos casos em que o paciente não tenha atingido os níveis glicêmicos desejáveis através de intervenções não farmacológicas (medidas dietéticas e prática regular de exercícios físicos) (MILECH et al. , 2000). As Sulfonilureias são aprovadas pelo FDA para o tratamento do DM2 sendo geralmente prescritas em esquema de associação a outros antidiabéticos, destacando-se a metformina, em casos de necessidade de intensificação terapêutica para o controle da glicemia (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Glibenclamida/ Gliburida

A Glibenclamida/Gliburida é um hipoglicemiante oral pertencente à classe das Sulfonilureias; reduz os níveis sanguíneos de glicose através da estimulação da liberação de insulina pelo pâncreas. Este medicamento também produz um leve quadro de diurese, aumentando a depuração renal de água livre (DYNAMED, 2021). Trata-se de uma opção bem tolerada, de baixo custo e larga experiência de uso, no entanto deve-se ter cautela em relação a seus efeitos adversos (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Quais são os riscos relacionados ao seu uso?

Comumente são relatados ganho de peso e aumento do risco de hipoglicemia, devendo o paciente ser informado quanto ao correto manejo dos episódios hipoglicêmicos (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Interações medicamentosas podem contribuir com a ocorrência de hipoglicemias,

particularmente a associação a outros hipoglicemiantes, etanol, salicilatos, sulfonamidas e IMAO. Outros efeitos adversos incluem: náuseas, vômitos e dores abdominais (DYNAMED, 2021).

As Sulfonilureias são contraindicadas para gestantes, pacientes portadores de insuficiência renal ou hepática (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020), pacientes em utilização de Bosentan, pacientes portadores de DM tipo 1, em casos de cetoacidose diabética e situações de hipersensibilidade conhecida à Glibenclamida (DYNAMED, 2021).

Segundo estudo realizado por Gangji et al. pacientes que receberam a Glibenclamida como alternativa terapêutica apresentaram um risco 52% maior de manifestação de ao menos um episódio de hipoglicemia, em comparação aos pacientes que receberam outros secretagogos. O estudo revelou, ainda, que em comparação a outras sulfonilureias a Glibenclamida foi associada a um risco 83% maior de ocasionar ao menos um episódio de hipoglicemia (GANGJI et al. , 2007).

Existem riscos cardiovasculares relacionados à utilização da Glibenclamida?

De acordo com Phung et al. estudos comparativos entre as sulfonilureias e outros hipoglicemiantes orais revelaram que a utilização das sulfonilureias associa-se a um risco significativamente aumentado para morte vascular e desenvolvimento de eventos cardiovasculares compostos (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, entre outras doenças) (PHUNG et al., 2013).

Neste mesmo trabalho os autores ajustaram proporções como o risco relativo para reduzir a interferência de determinadas variáveis, justificando em suas conclusões que a utilização de sulfonilureias deve ser criteriosamente avaliada na prática clínica, sobretudo na disponibilidade de outras opções terapêuticas (PHUNG et al., 2013).

Outro estudo, realizado por Bain et al. comparou sulfonilureias e outros hipoglicemiantes orais com placebo, revelando risco aumentado para mortalidade relacionada a eventos cardiovasculares e outras causas em pacientes sob utilização de sulfonilureias (BAIN et al. , 2017).

Ambos os trabalhos sugerem em suas conclusões que as sulfonilureias podem aumentar o risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares em pacientes sob a utilização de tal classe medicamentosa.

Conduta em relação aos riscos

Em casos de tratamento com medicamentos da classe das sulfonilureias, sobretudo a Glibenclamida, deve-se instruir o paciente em relação às hipoglicemias; como identificá-la (sintomas) e tratar o quadro clínico de acordo com a gravidade do quadro hipoglicêmico, assim minimizando o risco de complicações associadas (MILECH et al. , 2000). Usar a glibenclamida sempre após as refeições como almoço e

jantar por exemplo também pode diminuir o risco de hipoglicemia.

O PCDT do Diabetes mellitus tipo 2 traz como opções terapêuticas da classe das Sulfonilureias a Glibenclamida e a Gliclazida MR, visto que ambas encontram-se disponíveis na RENAME. Em função do risco de hipoglicemias o PCDT explicita que nos casos em que há prescrição de uma Sulfonilureia, deve-se priorizar a indicação da Gliclazida MR para os pacientes que possuam maiores riscos de manifestação de quadros hipoglicêmicos pois a mesma reduz a ocorrência de tal efeito adverso, apresentando também benefício cardiovascular aos pacientes. A Glibenclamida, entretanto, ainda é mantida como uma opção terapêutica em função da demanda de pacientes que necessitam de Sulfonilureias em seu tratamento, sendo passível de indicação para aqueles que apresentam menores riscos em relação a manifestação de hipoglicemias (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Bibliografia

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2. 2020. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20201113_Relatorio_PCDT_565_Diabetes_Melito_Tipo_2.pdf>.

BRASIL. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. 2019. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>>.

Gangji A. S., et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Hypoglycemia and Cardiovascular Events. Diabetes Care. Fev. 2007. 30(2): 389-394. <https://doi.org/10.2337/dc06-1789>. Disponível em: <<https://care.diabetesjournals.org/content/30/2/389>>.

Grillo M.L. Estudo da ação estimulatória de andrógenos sobre o transporte de cálcio e a secreção de insulina em célula β de pâncreas de rato. 2011. Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2011. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/31704/000784667.pdf?sequence=1>>.

Martins, F.S.M. Mecanismos de ação da insulina. Seminário apresentado na disciplina Bioquímica do Tecido Animal. Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 13 p. 2016. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/lacvet/site/wp-content/uploads/2016/07/mecanismo_a%C3%A7ao_insulinaSavio.pdf>.

Milech, A. , et al. Consenso Brasileiro Sobre Diabetes. Diagnóstico e Classificação do Diabetes Mellitus e Tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2. 2000. Disponível em: <https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/consenso_bras_diabetes.pdf>.

DynaMed EBSCO Information Services, 2021. Disponível em: <dynamed.com>.

Bain, S. , et al. Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulphonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs: A Bayesian meta-analysis of survival data. *Diabetes Obes Metab.* Mar. 2017. 19 (3): 329-335. doi: 10.1111 / dom.12821. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27862902/>>.

Phung, O. J. , et al. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* Oct. 2013. 30 (10): 1160-71. doi: 10.1111 / dme.12232. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23663156/>>.