

GLIBENCLAMIDA >>

Nome Genérico: glibenclamida

Classe Química: sulfoniluréia de segunda geração

Classe Terapêutica: antidiabético, hipoglicemiante oral

Forma Farmacêutica e Apresentação: Glibenclamida 5 mg, envelope com 10 comprimidos

INDICAÇÕES

- Diabetes melito não insulino dependente (diabetes melito tipo 2).

Glibenclamida é usada como tratamento auxiliar de pacientes com diabetes melito não insulino dependente (tipo 2) em pacientes cuja hiperglicemia não pode ser controlada apenas por dieta e mudança dos hábitos de vida.

O diabetes melito é classificado em tipo 1 (insulino dependente), tipo 2 (não insulino dependente) e outros tipos (induzido por medicamentos, hormonal, gestacional, associado com doença pancreática).

A maioria dos indivíduos com diabetes tipo 2 é constituída de obesos (50 a 90%) e a obesidade por si só contribui para resistência à insulina e intolerância à glicose, observadas nestes pacientes.

Os pacientes com diabetes melito tipo 2 não são dependentes de insulina, nem propensos a cetose.

Entretanto, ocasionalmente pode haver necessidade de insulina para correção de hiperglicemia persistente ou sintomática, não controlada com dieta e antidiabético oral. Cetose pode se desenvolver ocasionalmente durante períodos de estresse grave, como infecções agudas, trauma ou cirurgia.

Nos pacientes com diabetes melito tipo 2 a insulina endógena está presente, mas as concentrações plasmáticas podem ser diminuídas, aumentadas ou normais. Nos pacientes com diabetes tipo 2 é freqüente a secreção endógena de insulina estimulada pela glicose, mas nem sempre isso ocorre e a sensibilidade periférica à insulina reduzida está quase sempre associada com a intolerância à glicose.

A glibenclamida é um agente antidiabético oral derivado da sulfoniluréia (outras sulfoniluréias: clorpropamida, glipizida, gliclazida e glimepirida). Outros hipoglicemiantes orais são disponíveis e devem fazer parte do arsenal terapêutico no controle do diabetes melito tipo 2. Muitos pacientes com diabetes tipo 2 irão necessitar da associação de hipoglicemiantes orais diferentes para o controle adequado da hiperglicemia.

A escolha do antidiabético, ou da associação terapêutica conveniente, depende de vários fatores, como resposta à dieta e modificações dos hábitos de vida, obesidade, estado clínico, complicações e doenças intercorrentes.

No Brasil, consensos terapêuticos têm sido estabelecidos pelo Ministério da Saúde, para favorecer o tratamento de maior número de pacientes e pela Sociedade Brasileira de Diabetes, para orientar o diagnóstico e a melhor conduta em cada situação particular.

Para a Sociedade Brasileira de Diabetes, o tratamento do diabetes

GLIBENCLAMIDA • HIPOGLICEMIANTE ORAL

melito inclui as seguintes estratégias: educação; modificações do estilo de vida, que incluem a suspensão do fumo; aumento da atividade física e reorganização dos hábitos alimentares e, se necessário, uso de medicamentos.

O tratamento concomitante de outros fatores de risco cardiovascular é essencial para a redução da mortalidade.

O controle intensivo da hiperglicemia em pacientes diabéticos, com manutenção dos níveis sanguíneos de glicose e concentrações de hemoglobina glicosilada próximos do normal, contribuem decisivamente para redução das complicações microvasculares (como retinopatia, nefropatia, neuropatia) associadas com a doença.

CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à glibenclamida.
- Diabetes melito tipo 1.
- Cetoacidose diabética, com ou sem coma.

Não há indicação para uso de glibenclamida ou outro agente hipoglicemiante (sulfoniluréia) em crianças.

POSOLOGIA

As formulações de glibenclamida micronizada contêm partículas menores da droga que nas preparações convencionais e não são bioequivalentes. As dosagens devem ser ajustadas quando um paciente em uso de uma formulação de glibenclamida micronizada passa a usar uma formulação convencional, ou vice-versa.

Glibenclamida não micronizada

– **Dose inicial:** 2,5 a 5 mg por dia, administrados com o café ou com a primeira refeição do dia.

– **Manutenção:** 1,25 a 20 mg por dia. Acréscimos a uma dose anterior devem ser de 2,5 mg a cada semana, dependendo da resposta.

- Pacientes especialmente sensíveis aos hipoglicemiantes orais devem receber uma dose inicial de 1,25 mg/dia.
- Doses superiores a 20 mg ao dia não são recomendáveis e geralmente poucos pacientes se beneficiam com doses acima de 15 mg.
- O medicamento é administrado 1 vez ao dia, mas quando se utilizam 10 mg ou mais por dia, a reposta é melhor com 2 doses ao dia.

- **Conversão da insulina para glibenclamida:**

1 - Os pacientes que estiverem recebendo menos de 20 unidades de insulina por dia devem receber uma dose única de glibenclamida de 2,5 a 5 mg por dia.

2 - Para os pacientes que estiverem em utilização de 20 a 40 unidades de insulina, a dose inicial de glibenclamida deve ser de 5 mg ao dia, em dose única.

3 - Pacientes em uso de 40 unidades ou mais de insulina requerem um período de transição. A insulina deve ser reduzida em 50% e a glibenclamida deve ser iniciada concomitantemente com a dose de 5 mg/dia. A insulina deve ser retirada progressivamente e a glibenclamida acrescida de 1,25 a 2,5 mg a cada 2 a 10 dias. Durante este período de conversão poderá ocorrer hipoglicemia, havendo necessidade de monitorização atenta do paciente.

• **Conversão de outro hipoglicemiante oral para glibenclamida:**

Quando um paciente é transferido de outro agente hipoglicemiante para glibenclamida, a dose inicial deve ser de 2,5 a 5 mg ao dia, não havendo necessidade de um período de transição, sem medicamento.

Entretanto, requer-se cuidado especial durante as duas primeiras semanas se o paciente estiver usando clorpropamida. Devido à meia-vida prolongada da clorpropamida, poderá ocorrer hipoglicemia mais freqüentemente que com outros agentes.

Nos pacientes com insuficiência renal ou insuficiência hepática, as doses iniciais e de manutenção devem ser menores e cuidadosamente estudadas.

Nos pacientes idosos ocorre hipoglicemia com maior freqüência, mesmo com doses menores.

• **Tratamento concomitante com glibenclamida e metformina:**

Pacientes que não respondem ao tratamento com um medicamento em dose máxima ou tolerada, controle de dieta e mudança dos hábitos de vida podem receber terapêutica combinada com os dois hipoglicemiantes orais. A dose de cada medicamento deve ser ajustada, com acréscimos controlados pela dosagem de glicose, até o controle desejado. Os riscos de hipoglicemia são aumentados.

PRECAUÇÕES

- Trauma;
- Queimadura grave;
- Cirurgia recente;
- Infecção grave;
- Outras situações que exigem maior precaução no uso de glibenclamida: debilitação, náuseas e vômitos prolongados, febre alta, doença renal, doença hepática, má-nutrição, insuficiência adrenocortical primária, insuficiência hipofisária, hipoglicemia, distúrbios da tireóide.
- Todas as sulfoniluréias podem produzir hipoglicemia. Os pacientes devem ser orientados quanto aos sintomas e tratamento.
- Pacientes recebendo glibenclamida devem ser monitorados regularmente, com avaliações clínicas e laboratoriais, incluindo determinações de glicose na urina e no sangue, para determinar a dose mínima eficaz.
- Atenção deve ser dada para eventual falência do tratamento: falência primária, como inadequado controle das concentrações de glicose sanguínea com a dosagem máxima recomendada; e falência secundária, considerada como perda do controle das concentrações de glicose sanguínea após um período inicial de eficácia do tratamento.

- Determinação periódica da hemoglobina glicosilada (hemoglobina A_{1c} [HbA_{1c}]) deve ser realizada para monitorar a resposta do paciente ao tratamento com glibenclamida.
- Pacientes que estejam substituindo a insulina pela glibenclamida devem ser orientados para realizar testes de glicosúria e/ou cetonúria pelo menos 3 vezes ao dia e comunicar o resultado ao serviço de saúde, para se evitar ocorrência de cetose, acidose ou coma.
- A função renal deve ser avaliada antes do início do tratamento com glibenclamida associada com metformina e anualmente.
- O controle da eficácia do tratamento implica também o controle das possíveis complicações, incluindo as complicações microvasculares, com danos na retina, nos rins e em outros órgãos.
- A ênfase na importância da dieta, controle de peso, exercícios físicos, limitação do álcool e do fumo deve ser constante na orientação do tratamento.
- Hipoglicemia pode ser difícil de ser reconhecida em pacientes geriátricos ou recebendo betabloqueadores.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO: “categoria B” do FDA (vide pág. 10)

O uso de glibenclamida durante a gestação geralmente não é recomendado, com preferência para uso da insulina.

Hipoglicemia grave pode ocorrer em neonatos de mães recebendo glibenclamida.

Embora a glibenclamida não tenha sido encontrada no leite, sabe-se que algumas sulfoniluréias são detectáveis no leite humano. Caso a droga seja suspensa pelo risco potencial de hipoglicemia no recém-nascido, dieta e / ou insulina devem ser consideradas.

EFEITOS ADVERSOS / REAÇÕES COLATERAIS

O efeito colateral primário da glibenclamida é a hipoglicemia, que pode ser grave e levar ao coma e à morte. Para minimizar esta reação, os pacientes idosos, debilitados ou mal nutridos e aqueles com insuficiência renal, hepática, adrenal ou pituitária devem ser tratados com cuidado, se necessário o uso de glibenclamida.

A hipoglicemia pode ocorrer como resultado de uma dose excessiva, mas também em função de outros fatores, como alterações na dieta, ou exercícios sem adequado suprimento calórico. Hipoglicemia grave já foi relatada em pacientes recebendo doses de 2,5 a 5 mg de glibenclamida.

+ Mais frequentes

- Menos frequentes

0 Raros, ou muito raros

SNC: tontura, sonolência, cefaléia.

AD: dor abdominal, perda de apetite, aumento do apetite, alterações no paladar, constipação, diarreia, pirose, náuseas, vômitos, alteração da função hepática, colestase, icterícia colestática, hepatite, porfíria hepática.

END: hipoglicemia, ganho de peso.

HEMAT: trombocitopenia, pancitopenia, leucopenia, agranulocitose, anemia hemolítica, anemia aplástica, discrasias sangüíneas, eosinofilia.

DERM: eritema multiforme, dermatite esfoliativa, urticária, prurido, exantema, fotossensibilidade, porfiria cutânea tardia.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- **1-Álcool:** ingestão excessiva de álcool pode alterar o controle glicêmico; reação semelhante ao efeito antabuse pode ocorrer.
- **3-Antiácidos:** aumento da absorção dos antidiabéticos.
- **3-Antifúngicos azóis:** aumento dos efeitos dos hipoglicemiantes.
- **3-Aspirina:** aumento dos efeitos hipoglicemiantes.
- **3-Betabloqueadores:** alteração dos sintomas de hipoglicemia; hipertensão; aumento da concentração de glicose.
- **3-Cimetidina:** aumento das concentrações dos derivados sulfoniluréia, com hipoglicemia.
- **3-Clofibrato:** aumento dos efeitos dos hipoglicemiantes orais.
- **3-Corticosteróides:** aumento da glicose sangüínea em pacientes diabéticos.
- **3-Diazóxido:** diminuição dos efeitos dos hipoglicemiantes.
- **3-Diuréticos tiazídicos:** necessidade de aumento na dosagem dos antidiabéticos.
- **3-Epinefrina:** redução dos efeitos dos antidiabéticos.
- **3-Esteróides anabólicos:** aumento da resposta hipoglicemiante.
- **3-Fenilbutazona:** aumento das concentrações séricas dos hipoglicemiantes orais.
- **3-Gemfibrozil:** risco aumentado de hipoglicemia.
- **3-IMAOs:** hipoglicemia excessiva pode ocorrer.
- **3-Rifampicina:** redução da concentração dos derivados sulfoniluréia.
- **3-Sulfonamidas:** aumento dos efeitos hiperglicêmicos.

SUPERDOSAGEM

A manifestação principal da superdosagem aguda por glibenclamida é a hipoglicemia, que pode ser grave e ocasionalmente fatal.

A hipoglicemia grave pode resultar em perda da consciência e convulsão, com possibilidade de seqüelas neurológicas.

Em alguns pacientes a hipoglicemia pode persistir apesar da infusão contínua de glicose e, em alguns casos, a perda de consciência persiste apesar da correção da hipoglicemia.

A hipoglicemia pode ser mais grave em pacientes com insuficiência hepática e/ou renal.

O tratamento consiste na administração de glicose e medidas de suporte clínico.

Pacientes conscientes podem receber glicose por via oral.

Se o coma hipoglicêmico for diagnosticado ou suspeito, 50 ml de glicose a 50% devem ser administrados rapidamente por via venosa, seguidos de infusão contínua de glicose a 10%, a uma velocidade suficiente para manter a glicemia acima de 100 mg/dL.

Em alguns pacientes, o uso de glucagon e/ou corticosteróides pode ser necessário.

A glicemia deve ser controlada pelos menos a cada 3 horas nas primeiras 24 horas. Devem ser tomados cuidados para evitar a indução de excessiva hiperglicemia.

FARMACOLOGIA CLÍNICA

Estudos clínicos têm mostrado que a eficácia da glibenclamida é a mesma da clorpropamida, gliclazida, glipizida, tolazamida ou tolbutamida, no controle do diabetes melito tipo 2. O perfil de efeitos adversos e as características farmacocinéticas, especialmente a comodidade ao paciente, podem ajudar a seleção do melhor agente.

Por causa de sua ação diurética, a glibenclamida pode ser particularmente útil em pacientes com retenção anormal de líquidos.

Glibenclamida pode ser útil em pacientes com falência primária ou secundária a outros derivados sulfoniluréia, mas a falência primária ou secundária a glibenclamida também pode ocorrer.

A associação de um antidiabético oral com insulina pode ser útil em diversos pacientes com diabetes melito tipo 2, mas também pode aumentar os riscos de reações hipoglicêmicas.

- **Mecanismo de Ação:**

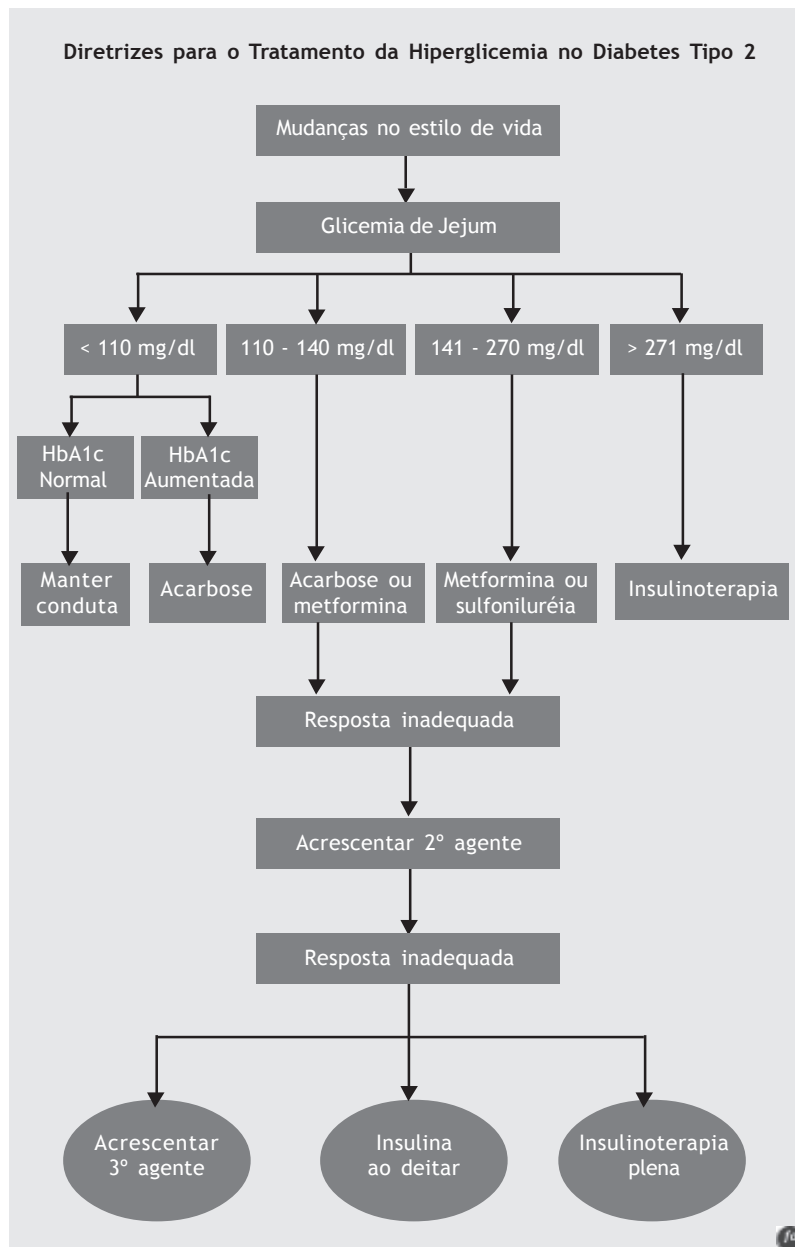
A glibenclamida diminui a glicose pelos mesmos mecanismos de outras sulfoniluréias, tanto por estimulação da secreção de insulina, como pelo aumento da resposta à insulina pelos tecidos.

O efeito extrapancreático predominante parece ser a redução na produção de glicose hepática. A glibenclamida diminui a glicose sangüínea, inicialmente estimulando a liberação de insulina pelo pâncreas, num efeito dependente do funcionamento das células beta. Entretanto, o mecanismo pelo qual as sulfoniluréias produzem efeitos benéficos prolongados na tolerância à glicose não é explicado apenas pela ação pancreática, a sensibilidade aumentada à insulina sendo motivo provável pela melhora em longo prazo.

- **Farmacocinética:**

A absorção da glibenclamida é quase completa. Os alimentos não alteram a absorção. Pico plasmático em 2 a 8 horas; duração de ação em 24 horas; meia-vida de 10 horas; metabolizada no fígado e excretada na urina e fezes; 90 a 95% se ligam às proteínas. Atravessa a placenta; distribuição no leite não determinada.

• Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes



GLIBENCLAMIDA • HIPOGLICEMIANTE ORAL