

---

## Associação glibenclamida/metformina no tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2

---

SHARIZE BETONI GALENDE(UNINGÁ)<sup>1</sup>  
MAGDA INÊS FAUST ZEN<sup>2</sup>  
SÉRGIO LUIZ DE MATOS<sup>2</sup>  
ELAINE FÁVERO<sup>2</sup>  
ELISA ANA VANDRESEN<sup>2</sup>  
ROBERTO BARBOSA BAZOTTE<sup>3</sup>

### RESUMO

Diversas estratégias terapêuticas tem sido propostas para alcançar um adequado controle metabólico no diabetes mellitus tipo 2. O objetivo do tratamento do diabetes mellitus tipo 2 deve ser obter um controle glicêmico satisfatório: glicemia de jejum (GJ) < 100 mg/dl, glicemia pos-prandial (GPP) < 140 mg/dl e hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) ≤ 7). As sulfoniluréias atuam desencadeando a liberação de insulina a partir das células β pancreáticas enquanto as biguanidas diminuem a insulino resistência. A perda de um adequado controle glicêmico após um período inicial variável de tratamento com sulfoniluréia ou biguanida abre a possibilidade da associação destes fármacos. A associação de sulfoniluréias e biguanidas, em particular glibenclamida e metformina melhora significativamente o controle glicêmico considerando que a GJ, GPP e HbA1c se reduzem significativamente com a associação destes antidiabéticos orais.

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus tipo 2. Sulfoniluréias. Metformina.

---

<sup>1</sup> Professor Mestre Faculdade Ingá – UNINGÁ

<sup>2</sup> Especialistas em Farmacologia

<sup>3</sup> Professor Doutor – UEM – Maringá -PR

## INTRODUÇÃO

Nos últimos anos ocorreram avanços importantes no estabelecimento de critérios diagnósticos e novas estratégias de tratamento do Diabetes *Melittus* (DM). Entretanto muitas destas informações não estão ainda consolidadas, dificultando a tomada de decisões fundamentadas nos preceitos modernos da terapêutica.

É desejável que cada tratamento seja fundamentado em estudos controlados com desfechos bem definidos. Para tanto, este estudo buscará respostas à associação da glibenclamida (sulfoniluréia) e metformina (biguanida) no controle do DM, explorando a literatura existente sobre o tema.

### Considerações Gerais

De acordo com Rang (2003), A insulina secretada pelas células  $\beta$  das ilhotas de Langerhans é o principal hormônio que controla o metabolismo intermediário. Seu efeito agudo mais óbvio consiste em reduzir a glicemia. A secreção diminuída ou ausente de insulina, freqüentemente associada a uma redução da sensibilidade à sua ação “resistência à insulina”, provoca o DM, cuja prevalência está rapidamente atingindo proporções epidêmicas.

O DM caracteriza-se por hiperglicemia, mas ocorre também anormalidades no metabolismo dos lipídeos e proteínas. O diagnóstico tardio e/ou o controle inadequado da glicemia pode trazer sérias consequências ao paciente, particularmente as complicações macrovasculares, microvasculares e não vasculares (PICKUP; WILLIANS, 1991).

### Classificação do DM

Existem dois tipos principais de DM: O tipo 1 (DM1) e o tipo 2 (DM2).

DM1: Surge em geral na infância. É sempre sintomático com maior tendência a cetose, sendo a insulino terapia necessária para o controle da doença (DCCT, 1993).

DM2: Caracteriza-se pela deficiência parcial de insulina e geralmente acomete maiores de 40 anos e/ou obesos. À medida que a função das células  $\beta$  declina há um agravamento progressivo da doença. Em princípio, o tratamento é dietético, associado a exercícios. Porém, são

freqüentemente necessários agentes antidiabéticos orais ou insulina (BAZOTTE, 1995).

No DM2 há maior risco de desenvolvimento de dislipidemia, hipertensão, cardiopatia isquêmica e acidente vascular cerebral. (KASTENBAUER et al. 2004). Os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) são aumentados cronicamente pelas elevações prolongadas da glicemia de jejum e pós-prandial. O aumento da HbA1c é um indicador do risco do desenvolvimento das complicações crônicas anteriormente descritas (DAVIS; ALONSO, 2004).

### **Redução de complicações do DM2, associado à redução da HbA1c**

O alto risco de complicações no DM, além da hiperglicemia de jejum, vem sendo associado a hiperglicemia pós-prandial que contribui para as elevações da HbA1c, a longo prazo. Fatores que contribuem para o desenvolvimento da hiperglicemia pós-prandial são a redução da velocidade de captação tecidual de glicose em virtude da resistência insulínica, inibição insuficiente da produção de glicose hepática pela insulina e liberação inadequada de insulina em resposta à refeição (PICKUP; WILLIAMS, 1991).

O United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), comprovou que importantes benefícios são obtidos no DM2, quando se faz um controle rígido da glicemia. Pois o UKPDS demonstrou que a cada diminuição de 1% da HbA1c ocorre significativa redução das complicações macrovasculares (UKPDS, 1998). O UKPDS também demonstrou que 88% dos pacientes tratados com dieta, 66-72% dos que receberam monoterapia com sulfoniluréia ou metformina e 63% dos que receberam monoterapia com insulina não conseguiram atingir níveis de HbA1c inferiores a 7% depois de 6 anos de tratamento, números estes aumentados após 9 anos de tratamento com monoterapias (MATTHEWS et al. 1998). Assim, para manter o controle glicêmico a longo prazo, faz-se necessário tratamento cada vez mais intensivo dos pacientes com DM2 (PETERSON et al. 1991; PUGH et al. 1992), por ser esta uma doença progressiva.

### **Tratamento não farmacológico do DM Tipo 2**

A redução da glicemia pode ser otimizada com modificações no estilo de vida. Para que isto ocorra sugere-se que o paciente: a) pratique

exercícios sob orientação médica; b) submeta-se a uma dieta alimentar elaborada por profissionais especializados, levando em conta o seu peso corpóreo, atividade física e estado nutricional; c) seja conscientizado em relação à necessidade do controle da glicemia ( $HbA1c \leq 7\%$ , glicemia de jejum  $< 100$  mg/dl e glicemia pós-prandial  $< 140$  mg/dl).

### **Aspectos gerais do tratamento farmacológico do DM2**

Quando a dieta e os exercícios por si só não conseguem controlar o DM2, faz-se necessário a utilização de antidiabéticos orais. Estes se classificam em: a) fármacos que lentificam a absorção intestinal de glicose: inibidores da alfa glicosidase; b) secretagogos de insulina: sulfoniluréias e metiglinidas; c) fármacos que potencializam a ação da insulina endógena: tiazolidinodionas e biguanida.

Quando a terapia com um único antidiabético oral não atinge os valores desejáveis, o paciente pode fazer uso de associação de antidiabéticos orais, o que pode favorecer o paciente no sentido de evitar as injeções de insulina (CHAZAN et al. 1998; JEDYNASTY et al. 1998; NIAZI; MUZAFAR, 1998).

### **Emprego de Sulfoniluréias no Tratamento Farmacológico do DM2**

As sulfoniluréias estimulam a secreção de insulina pelas células  $\beta$  do pâncreas. As sulfoniluréias são utilizadas para reduzir a glicemia no DM2 que não conseguem atingir um controle adequado apenas com modificação da dieta. Os pacientes com DM tipo 2, cuja doença é controlada com doses relativamente baixas de insulina (menos de 40 U/dia), tem maiores chances de responder às sulfoniluréias, bem como os pacientes obesos e/ou com mais de 40 anos de idade.

As sulfoniluréias de primeira geração incluem a tolbutamida, acetoexamida, tolazamida e clorpropamida. Destas apenas a clorpropamida ainda se encontra disponível. A partir dos anos 70 foi desenvolvida uma segunda geração de sulfoniluréias (glibenclamida, glipizida, gliclazida e glimepirida) que são consideravelmente mais potentes do que os agentes de primeira geração (GOODMAN; GILMAN, 1996).

Considerando-se o tempo necessário para atingir uma ótima concentração no plasma, as sulfoniluréias com meias-vidas curtas podem ser mais eficazes quando ingeridas 30 minutos antes das refeições. As

sulfoniluréias no plasma estão grande parte (90–99%), ligadas às proteínas, especialmente à albumina.

As sulfoniluréias são em geral metabolizadas no fígado, e os metabólitos são excretados na urina. Por conseguinte, as sulfoniluréias devem ser administradas com cautela em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Os efeitos adversos das sulfoniluréias são raros, sendo observado em cerca de 4% dos pacientes tratados com agentes de primeira geração e, talvez numa frequência ligeiramente menor em pacientes que recebem agentes de segunda geração.

As sulfoniluréias podem causar hipoglicemia em particular em idosos com comprometimento da função hepática ou renal que recebem sulfoniluréias de ação mais longa. Embora pouco freqüente, outros efeitos colaterais das sulfoniluréias incluem náuseas, vômitos, icterícia colestatia, agranulocitose, anemia aplásica e hemolítica, reações de hipersensibilidade generalizada e reações dermatológicas (GOODMAN; GILMAN, 1996).

As contra-indicações para o uso desses fármacos incluem DM tipo 1, gravidez, lactação, insuficiência hepática ou renal significativa.

### **Emprego de Biguanidas no Tratamento Farmacológico do DM2**

As biguanidas (metformina) não provocam secreção de insulina e não causam hipoglicemia, mesmo em grandes doses. A metformina reduz a resistência à insulina e conseqüentemente a glicemia por mecanismos ainda não totalmente elucidados. Através dos quais reduzem a produção hepática de glicose e aumentam a captação de glicose e sua utilização pelos tecidos. A metformina, além de reduzir a glicemia também reduz os triglicerídeos, LDL, VLDL e aumenta a HDL.

A metformina possui meia-vida de cerca de três horas e é excretada sob forma inalterada na urina. Os pacientes com comprometimento renal não devem receber metformina (RANG et al. 2004).

As contra-indicações para uso do fármaco também incluem hepatopatia, história progressiva de acidose láctica (de qualquer etiologia), insuficiência cardíaca ou doença pulmonar hipóxica crônica.

Os efeitos colaterais agudos da metformina, observados em até 20% dos pacientes, consistem em diarreia, desconforto abdominal, náuseas, sabor metálico e anorexia. Em geral, são minimizadas ao aumentar lentamente a dose e ao tomar o medicamento com as refeições.

A absorção intestinal de vitamina B12 e de folato freqüentemente está diminuída durante a terapia crônica com metformina (GOODMAN; GILMAN, 1996).

### **Associação glibenclamida/metformina no tratamento do DM2**

Os antidiabéticos orais constituem a peça fundamental do tratamento farmacológico do DM tipo 2.

Acredita-se que na maioria dos pacientes com DM2 a hiperglicemia é provocada por uma dupla alteração: o comprometimento da secreção de insulina e a resistência à ação da insulina (FOSTER; WILSON, 1985). Assim, a falta de eficácia em longo prazo da monoterapia com antidiabéticos orais se justifica pelo fato de estes agirem em apenas uma das duas principais alterações patológicas (resistência à insulina e comprometimento da secreção de insulina). Já a associação de secretagogos com sensibilizadores da ação da insulina são mais eficazes, pois agem simultaneamente nestas duas alterações patológicas (NIAZI et al. 1988).

Porém, a associação só é introduzida quando um antidiabético oral isoladamente é incapaz de manter a glicemia (BLONDE et al. 2002).

Atualmente a associação de antidiabéticos mais utilizada é a da metformina e glibenclamida.

A sensibilidade à insulina, melhorando o controle da glicemia é obtida com o uso da metformina que atua, sobretudo no músculo esquelético melhorando a captação e utilização de glicose pelos tecidos periféricos e no fígado diminuindo a produção de glicose. A metformina, além disso, é o único antidiabético oral que comprovadamente exerce influência favorável na mortalidade em pacientes com DM2 (UKPDS, 1998). Por outro lado, a glibenclamida ajuda a normalizar a liberação de insulina no pâncreas, exercendo a maior parte das funções nas células  $\beta$  remanescentes. Com a utilização da metformina associada à glibenclamida, combinados em um só comprimido, conseguem-se combater a dupla alteração de resistência à insulina e disfunção das células  $\beta$ , possibilitando ao paciente utilizar doses menores do que nas monoterapias.

Além de possuírem perfis farmacocinéticos complementares, a metformina e a glibenclamida também possuem mecanismos de ação complementares.

### **Vantagens da associação glibenclamida/metformina (GM)**

A associação GM em uma única capsula foi desenvolvida recentemente, e quando administrada nas refeições, pela ação da glibenclamida ocorre menor elevação da glicemia pós-prandial. Este tratamento é mais efetivo no controle da glicemia de jejum e pós-prandial do que as monoterapias, devido a sinergia entre os componentes G e M. Além disso, a associação GM é mais efetiva do que a administração separada destes fármacos nos aspectos: glicemia pós prandial, HbA1c, efeitos adversos e adesão ao tratamento. Além disso, como o DM2 geralmente está associado ao uso de medicamentos para redução do peso corporal, hipolipemiantes, antihipertensivos etc., a redução do número de comprimidos ingeridos diariamente traz maior conforto e melhores resultados terapêuticos.

### **CONCLUSÃO**

Podemos concluir que quando a monoterapia não produz redução eficaz da glicemia, a terapia oral associada constitui importante opção.

Neste contexto a associação GM, por apresentar mecanismo de ação complementar, traz maior adesão do paciente ao tratamento, tornando-se mais uma opção terapêutica no controle do DM2.

No Brasil, temos como principal opção de associação GM, o Glucovance®, cujo preço ainda está fora do poder aquisitivo de grande parcela da população. Porém, sabemos que com o tempo, os preços tendem a reduzir, ampliando o alcance do mesmo sem contar a possibilidade de inclusão desta associação na lista de medicamentos do Sistema Único de Saúde (SUS).

Finalizando para aqueles pacientes que não dispõem de recursos para adquirirem a associação GM, a possibilidade de adquirir a glibenclamida a metformina gratuitamente no SUS, pode constituir uma interessante alternativa.

### **REFERÊNCIAS**

BAZOTTE, R.B. O Diabetes Mellitus (DM) na farmácia de dispensação. *Infarma*, 4(1-6): 8-10, 1995.

BLONDE, L. et al. Glyburide/metformin combination product is safe and efficacious in patients with type 2 failing sulphonylurea therapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism.*, 4(6): 368-472, 2002.

CHAZAN, A.C.; GOMES, M.B. Avaliação da Terapia Combinada de Glicazida com Insulina NPH Noturna em Pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2. *Arq. Bras. Endocr. Metab.*, 42 (1): 64-70, 1998.

DAVIS, S.; ALONSO, M. D. Hypoglicemia as a barrier to glycemetic control. *Journal of Diabetes and its Complications*, v. 8, p. 60-68, 2004.

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Reserch Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, v. 329, p. 977-986, 1993.

FOSTER, D.W.; WILSON, J.D. Williams **Textbook of endocrinology**. Washington, W.B.: Saunders, 1985.

GOODMAN; GILMAN **As bases farmacológicas da terapêutica**. 9.ed. Rio de Janeiro: McGraw–Hill, 1996.

GUAGNANO, M.T. et al. Non insulin-dependent diabetes mellitus (type 2) secondary failure. Metformin-glibenclamide treatment. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 14(1): 31-43, 2001.

JEDYNASTY , K. et al. Short-term intensive insulin therapy as a method of overcoming secondary failure of sulfonylureas in patients with type 2 diabetes (non-insulin-dependent). *Pol. Arch. Med. Wewn.* 99(6): 442-451, 1998.

KASTENBAUER, T. et al. The prevalence of symptoms of sensorimotor and autonomic neuropathy in Type 1 and Type 2 diabetic subjects. *Journal of Diabetes and Its Complications.*, v. 18, p. 27-31, 2004.

MATTHEWS, D.R. et al. UKPDS 26: Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Diabet. Med.*, 15(4):297-303, 1998.

NIAZI, R.; MUZAFFAR, Z. Comparison of bedtime NPH insulin or metformin combined with glibenclamide in secondary sulphonylurea failure in obese type II (NIDDM) patients. *J. Pak. Med. Assoc.*, 48(11): 336-338, 1998.

PATERSON, K.R. et al. Comparison of basal and prandial insulin therapy in patients with secondary failure of sulphonylurea therapy. *Diabetic Med.*, 8: 40-43, 1991.

PICKUP, J.; WILLIAMS, G. **Textbook of diabetes**. Oxford: Blackwell, 1991.

PUGH, J.A. et al. Is combination sulphonylurea and insulin therapy useful in NIDDM patients? *Diabetes Care*, 15: 953-959, 1992.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

RENDELL, M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 64(12):1339-1358, 2004.

U K Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, v. 352, p. 837-853

