

Glimepirida versus metformina em pacientes pediátricos com diabetes tipo 2. Um estudo comparativo, cego e randomizado.

A incidência de Diabetes Mellitus tipo 2 na faixa etária pediátrica vem aumentando nas últimas décadas. Esse estudo tem como objetivo avaliar, nessa faixa etária, a eficácia e segurança do uso, em Diabetes Mellitus tipo 2, de glimepirida em comparação com a metformina.

Fármaco em estudo: glimepirida

Autoria: GOTTSCHALK, M.; DANNE, T.; VLAJNIC, A.; CARA, J. F. Glimepiride versus metformina as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes. a randomized, single-blind comparative study. *Diabetes Care*. v. 30, p.790-4. 2007

Resumo

Introdução

Nos Estados Unidos, estima-se que entre oito a 45% dos casos recém-diagnosticados de Diabetes Mellitus em crianças sejam do tipo 2. Antes da década de 90, no entanto, o diabetes tipo 2 era raramente encontrado na faixa etária pediátrica. Esse aumento expressivo está associado ao grande aumento da obesidade infantil, em torno de 15 a 20% no mesmo país. Uma dieta excessivamente calórica, associada ao sedentarismo, tem contribuído para a coexistência dessas duas condições.

O Diabetes Mellitus tipo 2 está associado a uma resistência à ação da insulina e a diminuição da sua secreção pancreática. A metformina e a glimepirida são duas opções terapêuticas de hipoglicemiantes orais disponíveis para o tratamento dessa doença. A metformina, fármaco já aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para uso pediátrico, é uma biguanida que suprime a captação hepática basal de glicose e aumenta a sua captação mediada por insulina na musculatura estriada. A glimepirida é uma sulfoniluréia que estimula um melhor funcionamento das células beta-pancreáticas e melhora a sensibilidade periférica à insulina. Esse fármaco, amplamente utilizado em pacientes adultos, ainda não teve sua segurança e eficácia devidamente investigados em pacientes pediátricos.

O presente estudo avaliou a eficácia e segurança da glimepirida, em comparação com a metformina, em pacientes pediátricos portadores de Diabetes Mellitus do tipo 2.

Metodologia

Foi realizado um estudo cego, randomizado e multinacional, comparando dois grupos de crianças que deveriam receber metformina ou glimepirida. As crianças deveriam apresentar diagnóstico recente de diabetes do tipo 2 associado à hemoglobina glicosilada entre 7,1 e 12%. Previamente ao estudo, essas foram submetidas a um período de pelo menos duas semanas recebendo tratamento não medicamentoso através de dieta e exercícios, ou até 3 meses (atuais ou prévios) de monoterapia com hipoglicemiante oral sem sucesso. Os pacientes foram classificados conforme sua idade (maiores ou menores de 12 anos) e randomizados para receber metformina ou glimepirida. As doses iniciais dos fármacos foram respectivamente 1g e 1mg, sendo aumentadas nas semanas 4, 8 e 12 até atingir suas doses máximas de 2g e 8mg, caso o nível sérico de glicose fosse maior que 140mg/dL inicialmente no estudo, sendo posteriormente aumentada a meta para 126 mg/dL. Nas 12 semanas seguintes, a dose das medicações foi mantida. Para avaliação da eficácia foi realizada a coleta de exames como a hemoglobina glicosilada nas semanas 12 e 24; a glicemia de jejum nas semanas 0, 4, 8, 12, 18 e 24; dosagem de lipídeos séricos (colesterol total, LDL, HDL e triglicérides) na semana 0 e 24; e avaliadas mudanças no IMC (índice de massa corpórea) e peso. A segurança foi avaliada a partir da existência de eventos adversos e hipoglicemia.

Resultados

Um total de 210 pacientes (de um número inicial de 536 pacientes) completou o estudo, sendo 103 do grupo do glimepirida e 107 do grupo da metformina. A idade média dos pacientes foi de 13,4 anos (8-17 anos) e aproximadamente 75% destes eram do sexo feminino em ambos os grupos, sem haver diferenças clínicas significativas entre os dois grupos. As doses médias finais de metformina e glimepirida foram respectivamente 1,408 mg/dia e 3,8mg/dia. Houve redução significativa nos níveis de hemoglobina glicosilada nas semanas 12 e 24 para ambos os grupos, sem haver diferença entre ambos ($p=0,542$). A proporção de pacientes que atingiram nível de hemoglobina glicosilada menor que 7% foi semelhante nos dois grupos, respectivamente 42,4% e 48,1% ($p=0,347$). Não houve diferenças significativas nos níveis de glicemia de jejum e das dosagens de lipídeos durante o período de estudo e entre os grupos. Houve aumento de peso significativo ao final do estudo nos pacientes que utilizaram glimepirida (1,97Kg), em relação aos pacientes que usaram metformina (0,5 Kg), com $p = 0,005$. Foram identificados efeitos colaterais em 13,4% ($n=19$) e 7,7% ($n=11$) dos pacientes que receberam respectivamente metformina e glimepirida. Os principais eventos adversos foram hiperglicemia, dor abdominal, diarreia, náusea e cefaléia. Os eventos mais graves foram cetoacidose diabética e convulsão não hipoglicêmica em dois pacientes. Os episódios de hipoglicemia foram semelhantes em ambos os grupos, sendo que 4,2% e 4,9% apresentaram glicemia menor que 50 respectivamente.

Conclusões

O presente estudo demonstrou que o uso do fármaco glimepirida foi seguro para o tratamento de pacientes pediátricos com Diabetes Mellitus do tipo 2, num período de 24 semanas, sem causar hipoglicemia relevante em comparação com a metformina. Sua eficácia foi comprovada através da redução dos níveis de hemoglobina glicosilada de modo semelhante à metformina.

Exemplificação de fórmulas

1.

Glimepirida – sachet	
Glimepirida.....	1 – 8 mg
Excipiente qsp.....	1 sachet
Mande.....sachets.	
Posologia: 1 sachet ao dia disperso em um copo de água ou critério médico.	

A exemplificação de formulação contida neste artigo é apresentada como sugestão, podendo ser modificada a critério médico.

Farmacologia Resumida

Fármaco	Glimepirida
Classe Terapêutica	Antidiabético oral.
Indicações Principais	Tratamento oral do diabetes mellitus não insulino-dependente (tipo II ou diabetes do adulto), quando os níveis de glicose não podem ser adequadamente controlados por meio de dieta alimentar, exercícios físicos e redução de peso.
Interações Medicamentosas Principais	Quando da administração simultânea dos seguintes fármacos, pode ocorrer potencialização do efeito terapêutico da glimepirida, com acentuação da diminuição do nível de açúcar no sangue e conseqüente hipoglicemia: insulina ou outro antidiabético oral; alopurinol; cloranfenicol; ciclofosfamidas; fenfluramina; fibratos; guanetidina; inibidores da MAO; ácido paraaminossalicílico; fenilbutazona e oxifenilbutazona; probenecida; salicilatos; sulfonamidas; tritoqualina; inibidores da ECA; esteróides anabolizantes e hormônios masculinos; derivados cumarínicos; disopiramida; feniramidol; fluoxetina; ifosfamida; miconazol; pentoxifilina (uso parenteral em doses elevadas); azapropazona; quinolonas; sulfimpirazona; tetracilinas; trofosfamida. • As seguintes substâncias atuam reduzindo o efeito hipoglicemiante da glimepirida, quando administradas simultaneamente, podendo contribuir para

	<p>aumentar o nível de açúcar no sangue, ou seja, ação hiperglicemiante: acetazolamida; corticosteróides; diuréticos; glucagon; ácido nicotínico (em doses elevadas); fenotiazínicos; rifampicina; barbitúricos; diazóxido; epinefrina (adrenalina) e outros agentes simpaticomiméticos; laxantes (uso abusivo); estrogênios e progestágenos; fenitoína; hormônios da tireóide.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antagonistas de receptores H₂, clonidina e reserpina podem induzir tanto à potencialização quanto à diminuição do efeito hipoglicemiante da glimepirida, quando administrados simultaneamente. • Betabloqueadores diminuem a tolerância à glicose. Em pacientes com Diabetes Mellitus, podem levar à deterioração do controle metabólico. Além disso, os betabloqueadores podem aumentar a tendência à hipoglicemia (devido a alterações no mecanismo de contra-regulação). • Sob influência de fármacos simpaticolíticos, como betabloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina, os sinais da contra-regulação adrenérgica para hipoglicemia podem estar reduzidos ou ausentes. • O álcool pode potencializar ou diminuir a ação hipoglicemiante de glimepirida. • O uso de glimepirida pode potencializar ou diminuir os efeitos dos derivados cumarínicos.
<p style="text-align: center;">Reações Adversas Principais</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Hipoglicemia</u>: Observada quando da diminuição dos níveis sanguíneos de glicose pela ação de glimepirida, podendo ser prolongada. Possíveis sintomas de hipoglicemia incluem dor de cabeça, excesso de apetite, náusea, vômitos, fadiga, insônia, alteração do sono, inquietação, agressividade, falta de concentração, depressão, confusão mental, alterações da fala e da visão, afasia, tremor, parestias, distúrbios sensoriais, tontura, sensação de abandono, perda do próprio controle, delírio, convulsão, sonolência e alterações da percepção, podendo evoluir para coma, dificuldade de respiração e bradicardia. Sinais de contra-regulação adrenérgica apresentam-se sob a forma de sudorese, pele úmida e fria, ansiedade, taquicardia, hipertensão, palpitação, angina do peito e arritmias cardíacas. O quadro clínico de um ataque hipoglicêmico severo pode assemelhar-se à apoplexia. Os sintomas de hipoglicemia quase sempre diminuem quando esta é corrigida. • <u>Olhos</u>: Especialmente no início do tratamento, podem ocorrer alterações visuais temporárias, devido às modificações nos níveis de glicose no sangue. • <u>Trato digestivo</u>: Ocasionalmente, pode ocorrer náusea, vômito, sensação de plenitude gástrica, dor abdominal e diarreia. Em casos isolados, pode-se observar aumento das enzimas hepáticas, alterações na função hepática (por exemplo, colestase e icterícia) e hepatite, fatores contributivos para insuficiência hepática. • <u>Sangue</u>: Alterações severas podem ocorrer na crase sanguínea. Raramente trombocitopenia e, em casos isolados, leucopenia, anemia hemolítica ou ainda eritrocitopenia, granulocitopenia, agranulocitose e pancitopenia (por supressão medular). • <u>Outras reações adversas</u>: Ocasionalmente, reações alérgicas ou pseudo-alérgicas tais como prurido, urticária ou erupções. Tais reações são leves, mas podem tornar-se severas, acompanhadas por dispnéia e hipotensão arterial, às vezes evoluindo até choque. Em casos de urticária, o médico deve ser imediatamente informado. Em casos isolados, podem ocorrer diminuição do sódio sérico, vasculite alérgica e hipersensibilidade cutânea à luz. Visto que alguns efeitos adversos, tais como hipoglicemia grave, certas alterações na crase sanguínea, reações alérgicas ou pseudo-alérgicas graves ou insuficiência hepática podem, sob certas circunstâncias, tornarem-se risco de vida, é essencial que um médico seja informado caso ocorram.
<p style="text-align: center;">Precauções de Uso</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta adequada, exercícios físicos suficientes e regulares e, se necessário, redução do peso corporal são tão importantes quanto o uso regular de Glimepirida para que se obtenha um controle adequado da glicemia. Seu uso inadequado pode acarretar a hipoglicemia que pode ser prontamente corrigida por administração de carboidratos (glicose ou açúcar, por exemplo, sob forma de açúcar puro, suco de frutas ou chá adoçados). Sob condições excepcionais de <i>stress</i> (como trauma, cirurgia, infecções febris) pode ocorrer uma desregulação do nível de açúcar no sangue, fazendo-se necessário substituir o hipoglicemiante oral pela insulina a fim de manter um adequado controle metabólico.

	<ul style="list-style-type: none">• O paciente deve ser orientado para informar imediatamente ao médico qualquer reação do tipo hipoglicêmico. Durante as primeiras semanas do tratamento, o risco da ocorrência de hipoglicemia pode estar aumentada e necessita de monitoração cuidadosa. Sinais clínicos da hiperglicemia: poliúria, polidipsia, secura da boca e pele ressecada. A hipoglicemia pode ser prontamente corrigida por administração de carboidratos (glicose ou açúcar puro ou suco de frutas ou chá adoçados)• Para este propósito, os pacientes devem carregar um mínimo de 20g de glicose e podem necessitar ajuda de outras pessoas para evitar complicações. Adoçantes artificiais não são efetivos no controle da hipoglicemia.
--	---

Referências

1. Goodman & Gilman. *The pharmacological basis of therapeutics*, 11th ed. Bruton, Lazo and Parker editors; Mc Graw Hill Ed. USA, 2006.
2. Glimpirida. Disponível em: <http://www.farmoquimica.com.br/> Acesso em 30 de julho de 2007.
3. Glimpirida. Disponível em: www.merck.com.br/glimpirida Acesso em 30 de julho de 2007.

Artigo Técnico Pediatria é parte integrante do **SAP®**, produto exclusivo da Racine Consultores Ltda.