

20
anos

do Estudo **ADVANCE**

O controle glicêmico
como pilar no
tratamento do DM2

Participação especial

Dr. Rodrigo Moreira

CRM/RJ: 69.011-2



Autor convidado



Dr. Rodrigo Moreira

CRM/RJ: 69.011-2

- Médico colaborador do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia do Rio de Janeiro (IEDE)
- Doutor em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Apresentação

Com grande satisfação, apresentamos esta edição especial da *Revista A.M.I.* quando se comemoram **20 anos do Estudo ADVANCE**.

Reconhecer e selecionar os melhores artigos com credibilidade assegurada das mais importantes revistas do mundo e contar com a participação de Dr. Rodrigo Moreira que nos honrou com sua experiência e seus comentários sobre os respectivos artigos tornou esta edição realmente muito especial.

Além de falarmos sobre o Estudo ADVANCE, vamos relembrar estudos de grande relevância no cenário do diabetes, como o UKPDS35, que aborda a importância e os benefícios do controle glicêmico sustentado.

Boa leitura a todos!

Os editores



ADVANCE

David R. Matthews

Um importante relato

Há quase 20 anos, o estudo ADVANCE começou a recrutar participantes e a revisar os resultados do estudo que marcaria o progresso científico no tratamento do *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2), tendo seus principais resultados publicados em 2008. No decorrer deste material, Zoungas, Chalmers & Woodward e Marre descrevem a história e os resultados do estudo ADVANCE em detalhes, abordando explicitamente as lições aprendidas sobre controle glicêmico, doença renal e pressão arterial.

Estudos como o ADVANCE envolvem anos de dedicação dos pesquisadores e pacientes para lidar com possíveis problemas e a esperança de que os resultados influenciem os paradigmas do tratamento do DM2. O ADVANCE não foi exceção: randomizado e com 11.140 pacientes de 215 centros de 20 países pelo mundo, o estudo durou aproximadamente cinco anos. Dividido em dois braços, utilizou perindopril e indapamida como controle intensivo no braço pressórico e Diamicon® MR no controle intensivo glicêmico. O estudo originou mais de 50 publicações.

Uma questão aberta na época era se o controle glicêmico e o da pressão arterial poderiam reduzir os desfechos em pacientes com diabetes. O estudo demonstrou que o controle sustentado com Diamicon® MR resultou em redução significativa de 10% nos principais eventos microvasculares ao longo do estudo, com baixas taxas de hipoglicemia e ganho de 0,1 kg no peso dos pacientes. Uma importante mensagem do estudo é que a redução gradual da hemoglobina glicada (redução de 7,5% para 6,5%) se associa à diminuição significativa de eventos combinados, principalmente em desfechos renais. Esses dados foram corroborados pelo ADVANCE-ON, que estabeleceu os benefícios do controle glicêmico após o término do estudo.

Conclusão

O estudo ADVANCE contribuiu significativamente para uma melhor compreensão do tratamento do diabetes. Estabeleceu que as lições do UKPDS relativas ao controle da pressão arterial e ao controle glicêmico em pacientes recém-diagnosticados com DM2 também se aplicavam a populações de diferentes regiões geográficas. Também concluiu que Diamicon® MR é uma sulfonilureia eficaz e segura, com baixas taxas de hipoglicemia. ADVANCE foi um triunfo da organização, da perseverança, da ciência e da clínica da sabedoria, merecendo seu lugar de orgulho nos anais do diabetes.



"... qualquer melhora do controle glicêmico é importante para prevenir complicações do DM2." - Dr Rodrigo Moreira

O *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) é considerado um dos estudos mais emblemáticos sobre o tratamento de pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2). São mais de 80 artigos publicados sobre seus resultados e um dos mais importantes é o UKPDS 35. Nesta análise, os autores, em vez de comparar os três grupos do estudo (tratamento intensivo com sulfonilureia ou insulina, tratamento intensivo com metformina e tratamento convencional com dieta e atividade física), avaliaram o impacto do controle glicêmico nas complicações micro e macrovasculares da doença. Os resultados, embora pareçam óbvios, foram essenciais para definir o controle da hemoglobina glicada (HbA1c) como um dos pilares do tratamento de pacientes com DM2.²

De maneira inequívoca, UKPDS 35 ensinou que mesmo pequenas reduções da HbA1c se associam à diminuição de complicações do DM2, incluindo as cardiovasculares. Para cada 1% de redução na HbA1c, pode-se observar diminuição de 12% de acidente vascular cerebral, 14% de infarto agudo do miocárdio, 37% de desfechos microvasculares e 43% de amputação ou morte por doença arterial obstrutiva periférica. Uma das principais mensagens do artigo é que não existe um ponto de corte para a HbA1c. Embora os maiores benefícios na redução das complicações sejam obtidos nos pacientes com pior controle glicêmico (nos quais serão obtidas mais reduções da HbA1c), qualquer melhora do controle glicêmico é importante para prevenir complicações do DM2.²

Relembre o estudo

BMJ, v. 321, n. 7258, p. 405-412, 2000.

Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study

Irene M. Stratton, Amanda I. Adler, H. Andrew W. Neil, David R. Matthews, Susan E. Manley, Carole A. Cull, David Hadden, Robert C. Turner, Rury R. Holman on behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group

Introdução

A literatura sugere que em pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2) o aumento da glicemia está relacionado com o incremento de desfechos macrovasculares, microvasculares e morte por diabetes. Este estudo visa determinar a relação entre exposição à hiperglicemia ao longo do tempo e o risco de complicações macrovasculares ou microvasculares em pacientes com DM2.

Metodologia

Trata-se de um estudo observacional e prospectivo com 4.585 participantes brancos, indianos, asiáticos e afro-caribenhos de 23 clínicas hospitalares da Inglaterra, Escócia e Irlanda do Norte, randomizados ou não para o tratamento, os quais foram incluídos em análises de incidência. Entre estes, 3.642 foram incluídos na análise de risco relativo.

Resultados

A incidência de complicações clínicas foi significativamente associada ao controle glicêmico. Cada 1% de redução da hemoglobina glicada (HbA1c) média atualizada se associou a reduções 21% no risco de qualquer *endpoint* relacionado a diabetes (intervalo de confiança de 95%: 17% a 24%; $P < 0,0001$), 21% para mortes relacionadas a diabetes (15% para 27%; $P < 0,0001$), 14% para infarto do miocárdio (8% a 21%; $P < 0,0001$) e 37% para complicações microvasculares (33% a 41%; $P < 0,0001$).

Conclusão

Em pacientes com DM2, o risco de complicações diabéticas se associa intensamente à hiperglicemia. Qualquer redução na HbA1c diminui o risco de complicações, com menos risco nos valores de HbA1c inferiores a 6%.



"... importância do controle precoce da hiperglicemia como uma das estratégias mais importantes para prevenir complicações do DM a longo prazo." - Dr Rodrigo Moreira

Dados tanto do *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) como do *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) demonstraram que o controle glicêmico nas fases imediatamente após o diagnóstico do diabetes melito (DM) se relaciona à prevenção das complicações micro e macrovasculares a longo prazo. Esse conceito recebeu o nome de efeito legado ou memória metabólica. Mas será que os resultados podem ser observados também nas chamadas populações ou estudos de mundo real? Nesta belíssima análise de *The Diabetes & Aging Study*, os autores se propuseram a avaliar o impacto do controle glicêmico nos sete primeiros anos após o diagnóstico com complicações após dez anos de doença. Os resultados foram os mesmos observados nos estudos anteriores.³

Níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) acima de 7,0% no primeiro ano de DM estiveram associados, a longo prazo, a aumento do risco de eventos microvasculares, macrovasculares e mortalidade. O aumento foi proporcional, isto é, quanto maiores os níveis de HbA1c, maior o risco de todas as complicações. O resultado dessa análise reforça a importância do controle precoce da hiperglicemia como uma das estratégias mais importantes para prevenir complicações do DM a longo prazo.³

Relembre o estudo

Diabetes Care, v. 42, n. 3, p. 416-426, 2019.

The legacy effect in type 2 diabetes: impact of early glycemic control on future complications (The Diabetes & Aging Study)

Neda Laiteerapong, Sandra A. Ham, Yue Gao, Howard H. Moffet, Jennifer Y. Liu, Elbert S. Huang, Andrew J. Karter

Objetivo

Nos Estados Unidos, estima-se que ocorram 1,4 milhão de novos casos de diabetes em adultos a cada ano, alertando, assim, os sistemas de saúde. Dados da literatura sugerem que controle glicêmico eficaz resulte em diminuição dos desfechos microvasculares e macrovasculares, principalmente em pacientes recém-diagnosticados. Este estudo visa examinar os efeitos decorrentes do controle glicêmico precoce nas complicações diabéticas e na mortalidade.

Metodologia

Um estudo de coorte com pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2) recém-diagnosticado e com dez anos de sobrevida (1997-2013; seguimento médio de 13 anos; N = 34,737), em que se examinou a relação de hemoglobina glicada (HbA1c) < 6,5% (< 48 mmol/mol), 6,5% a < 7% (48 a < 53 mmol/mol), 7% a < 8% (53 a < 64 mmol/mol), 8% a < 9% (64 a < 75 mmol/mol) ou ≥ 9% (≥ 75 mmol/mol) por vários períodos de exposição (0-1, 0-2, 0-3, 0-4, 0-5, 0-6 e 0-7 anos) e o desenvolvimento de desfechos microvascular (doenças renal terminal e ocular avançada), e macrovascular (acidente vascular cerebral, doença/insuficiência cardíaca, doença vascular) e morte, ajustados de acordo com os dados demográficos, fatores de risco, comorbidades e, mais tarde, HbA1c.

Resultados

Comparado com o grupo HbA1c < 6,5% (<48 mmol/mol), pacientes com exposição precoce à doença de zero a um ano e níveis de HbA1c ≥ a 6,5% (≥ 48 mmol/mol) foram associados a um aumento de desfechos microvasculares e macrovasculares (por exemplo, HbA1c igual a 6,5% a < 7% [48 a <53 mmol/mol]: taxa de risco igual a 1.204 [95% IC: 1.063-1.365]. Pacientes com níveis de HbA1c ≥ 7% (≥ 53 mmol/mol) se relacionaram a aumento de mortalidade (por exemplo, HbA1c ≥ [53 a < 64 mmol/mol]: 1.290 [1.104-1.507]). Longos períodos de exposição a níveis de HbA1c ≥ 8% (≥ 64 mmol/mol) se relacionaram a aumento de eventos microvasculares e risco de mortalidade.

Conclusão

Dessa forma, o estudo sugere que os efeitos ocasionados ocorrem fora das populações experimentais, iniciando-se desde o primeiro ano após o diagnóstico e dependendo do nível glicêmico ao qual o paciente está exposto. Tais achados evidenciam a necessidade de um diagnóstico precoce e um controle glicêmico rígido desde o início para prevenir as consequências futuras do diabetes.



"... o controle glicêmico continua sendo um dos pilares no tratamento do DM2, principalmente por reduzir tanto as complicações micro como as macrovasculares." - Dr Rodrigo Moreira

Estamos vivendo a era dos estudos de desfecho cardiovascular (ou CVOTs [*Cardiovascular Outcome Trials*]), os quais foram desenhados sempre para avaliar a segurança cardiovascular de novos medicamentos para tratar diabetes melito tipo 2 (DM2). Contudo, antes desses estudos, quatro outros foram publicados avaliando o impacto do controle glicêmico nas complicações do DM2: *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), *Veteran Affairs Diabetes Trial* (VADT) e *The Action in Diabetes and Vascular disease preterAx and diamicroN modified release Controlled-Evaluation* (ADVANCE). Quase tudo o que conhecemos hoje sobre a importância de um bom controle glicêmico veio dessas publicações.⁴

Em 2009, uma importante metanálise foi publicada em *Diabetologia*, tendo, com os resultados desses estudos, apresentado os seguintes resultados: controle mais intensivo da glicose, quando comparado ao convencional, está associado à redução significativa de 9% no risco de *major adverse cardiovascular events* ([MACE]; HR: 0,91 [IC95%: 0,84 a 0,99]) e de 15% no risco de infarto agudo do miocárdio (HR: 0,85 [IC95%: 0,76 a 0,94]). No aniversário de 20 anos do ADVANCE, o controle glicêmico continua sendo um dos pilares no tratamento do DM2, principalmente por reduzir tanto as complicações micro como as macrovasculares.⁴

Relembre o estudo

Diabetes, Obesity and Metabolism, v. 22, p. 5-11, 2020.

ADVANCE in context: the benefits, risks and feasibility of providing intensive glycaemic control based on gliclazide modified release

Sophia Zoungas, MBBS (Hons)

Introdução

Nas últimas três décadas, quatro grandes ensaios clínicos multicêntricos e randomizados de pacientes com diabetes tipo 2 (UKPDS, ADVANCE, ACCORD e VADT) estudaram diferentes abordagens para atingir metas glicêmicas quase normais. Coletivamente, tais ensaios clínicos forneceram evidências dos benefícios vasculares e dos riscos de controle glicêmico ineficiente. Nesta revisão, a abordagem de redução da hemoglobina glicada (HbA1c) utilizada pelo estudo ADVANCE é comparada com as usadas em outros estudos.

Resultados e discussão

O *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) lançou a seguinte pergunta: "O gerenciamento intensivo e precoce de glicose reduz as complicações em pacientes recém-diagnosticados com diabetes tipo 2?". O estudo demonstrou que o controle glicêmico resultou em reduções nos desfechos relacionados a diabetes melito tipo 2 (DM2) e morte relacionada a diabetes e infarto do miocárdio (32%, 42% e 39%, respectivamente). Uma terapia mais intensa usando múltiplos agentes orais e insulina foi observada nos estudos ACCORD e VADT. Essa abordagem foi comparada com a intensifica-

ção progressiva da glicemia por gliclazida MR e outros agentes no ADVANCE. A redução da HbA1c ocorreu, de forma mais rápida (em três a seis meses), nos estudos ACCORD e VADT, em comparação a ADVANCE (dois anos), o que resultou em ganho de peso substancial no ACCORD (3,5 kg) e VADT (8,4 kg), mas não no ADVANCE (0,1 kg). Além disso, a taxa de hipoglicemia grave (usando critérios semelhantes) no ACCORD e VADT foi pelo menos seis vezes maior do que no ADVANCE. Essas diferenças destacam a importância da intensificação progressiva e segura para redução da HbA1c, quando se buscam metas glicêmicas mais próximas do normal.

Conclusão

O controle intensivo com Diamicon® MR foi eficaz em reduzir HbA1c para 6,5% em uma variedade de pacientes com diabetes tipo 2, diminuindo o risco de desfechos combinados em 10%. Também se verificou redução nos desfechos renais, sem ganho de peso e com baixo risco de hipoglicemia. Com base nos achados de ADVANCE, Diamicon® MR isoladamente ou em combinação com outros agentes continua sendo uma terapia eficaz, segura e acessível no tratamento do DM2.



"... tais dados apontam os benefícios do tratamento precoce do DM2, principalmente relacionados à proteção renal." - Dr Rodrigo Moreira

O controle glicêmico intensivo é capaz de não apenas evitar o surgimento da doença renal crônica (DRC) em pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2), mas também a progressão para formas terminais da doença. Essa frase deve ser lida como uma verdade absoluta e indiscutível. Os benefícios renais do controle glicêmico intensivo foram demonstrados em inúmeros estudos, principalmente *The Action in Diabetes and Vascular disease preterAx and diamicroN modified release Controlled-Evaluation* (ADVANCE). Se no estudo ADVANCE o controle glicêmico intensivo foi capaz de promover redução significativa de 21% no surgimento ou na piora da doença renal, esse resultado se torna ainda mais expressivo na continuação do estudo, o chamado ADVANCE ON.⁵

Após 12 anos de acompanhamento, os pacientes que haviam sido randomizados para o controle intensivo apresentaram redução de 46% na progressão para doença renal terminal, com resultados mais expressivos sendo encontrados naqueles sem DRC no início do estudo. De maneira inequívoca, tais dados apontam os benefícios do tratamento precoce do DM2, principalmente relacionados à proteção renal.⁵

Relembre o estudo

Diabetes, Obesity and Metabolism, v. 22, p. 12-18, 2020.

Renal protection: what have we learnt from ADVANCE about kidney disease in type 2 diabetes?

Søren T. Knudsen, M.D., Ph.D., D.M.Sc. | Mark E. Cooper, MBBS, Ph.D.

Introdução

A doença renal no diabetes sempre foi considerada, pelo menos em parte, dependente de glicemia e pressão arterial (PA). A literatura vem sugerindo que controle glicêmico eficiente exerce um papel fundamental na prevenção do desenvolvimento de complicações microvasculares, incluindo nefropatia, como observado no estudo ADVANCE.

Metodologia

ADVANCE foi um ensaio clínico multicêntrico e randomizado com 11.140 pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2). O estudo possui dois braços investigativos: um braço pressórico e um glicêmico. O braço glicêmico comparou o tratamento intensivo com Diamicon® MR 60 mg *versus* o tratamento padrão, para avaliar o impacto do tratamento nos principais desfechos micro e macrovasculares. Esta revisão fornece uma visão geral dos resultados do estudo, biomarcadores e perspectivas sobre o tema.

Resultados

No braço glicêmico, o tratamento intensivo com Diamicon® MR 60 mg reduziu a hemoglobina glicada (HbA1c) para 6,5% *versus* 7,3% do tratamento padrão. O controle intensivo resultou em redução nos desfechos micro e macrovasculares combinados comparado com o tratamento padrão. Verificou-se redução de 21% dos casos de nefropatia, sugerindo que o controle glicêmico com Diamicon® MR 60 mg proporciona proteção renal.

No braço pressórico, observou-se que o tratamento intensivo com terapia relatada no estudo reduziu a PA sistólica em 5,6 mmHg e a PA diastólica em 2,2 mmHg *versus* placebo. Tal fato resultou em significativa redução de 9% nos desfechos micro e macrovasculares combinados, bem como em diminuição significativa de 14% na mortalidade por todas as causas. Também se observou diminuição de 31% no risco de macroalbuminúria ($P < 0,003$).

Uma análise separada confirmou que a combinação de controle da PA e controle glicêmico intensivo promoveu diminuição de 33% na piora ou em novos quadros de nefropatia e redução de 25% na microalbuminúria comparada a placebo.

Legado

ADVANCE rendeu estudos sobre biomarcadores relacionados a doenças renais e cardiovasculares. Wong et al. estudaram o valor preditivo dos níveis séricos basais de dois biomarcadores promissores, o fator de crescimento transformador- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) e proteína óssea morfogênica 7 (BMP-7). Ambas pertencem à superfamília TGF- β . O TGF- $\beta 1$ é considerado o principal fator de fibrose tecidual na doença renal diabética ou não diabética, sendo uma descoberta importante para a prevenção e o diagnóstico precoce desse desfecho.

Conclusão

O controle glicêmico possui um papel importante na prevenção de albuminúria. Outro ponto observado é que controle eficiente da PA combinado com controle glicêmico intensivo também reduz os casos de albuminúria, porém não se verificou nenhum efeito claro no declínio de TGF.



DIAMICRON® MR 60mg

gliclazida 60mg



1 ou 2 CP
a posologia
pode variar de
30 a 120 mg no
café da manhã¹⁴

EFICÁCIA SUPERIOR⁶ comparado com iDPP-4 e
iSGLT-2 no controle glicêmico E SUTENTADA⁷ por 5 anos

EFICÁCIA SEM BARREIRAS⁸ acessibilidade

TERAPIA DE BASE^{9,10}

PROTEÇÃO RENAL DESDE O INÍCIO¹¹⁻¹³
desde as fases iniciais da doença renal

Referências bibliográficas: 1. MATTHEWS, D. R. ADVANCE. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 22, p. 3-4, 2020. 2. STRATTON, I. M. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, v. 321, n. 7258, p. 405-412, 2000. 3. LAITEERAPONG, N. et al. The legacy effect in type 2 diabetes: impact of early glycaemic control on future complications (the Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*, v. 42, n. 3, p. 416-426, 2019. 4. ZOUNGAS, S. ADVANCE in context: the benefits, risks and feasibility of providing intensive glycaemic control based on gliclazide modified release. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 22, p. 5-11, 2020. 5. KNUDSEN, S. T.; COOPER, M. E. Renal protection: what have we learnt from ADVANCE about kidney disease in type 2 diabetes? *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 22, p. 12-18, 2020. 6. JIA, Y. et al. Is metformin still the most efficacious first-line oral hypoglycaemic drug in treating type 2 diabetes? A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Obesity Reviews*, v. 20, n. 1, p. 1-12, 2019. 7. ADVANCE COLLABORATIVE GROUP. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 358, n. 24, p. 2560-2572, 2008. 8. MOHAN, V. et al. Management of type 2 diabetes in developing countries: balancing optimal glycaemic control and outcomes with affordability and accessibility to treatment. *Diabetes Therapy*, p. 1-21, 2019. 9. MOJA, P. L. et al. The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee, 2017 (including the 20th WHO model list of essential medicines and the 6th WHO model list of essential medicines for children). 2017. 10. NICE. AstraZeneca submission for dapagliflozin in triple therapy regimens for treating type 2 diabetes [ID 962], abril 2016. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>. 11. PERKOVIC, V. et al. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney International*, v. 83, n. 3, p. 517-523, 2013. 12. WONG, M. G. et al. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care*, v. 39, n. 5, p. 694-700, 2016. 13. ZOUNGAS, S. et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 371, n. 15, p. 1392-1406, 2014. 14. Bula profissional do Diamicon MR 60 mg.

Contraindicação: Diabetes Tipo I. Interação medicamentosa: Danazol, entre outros.

Registro M.S. Nº 1.1278.0004 – COMPOSIÇÃO*: Cada comprimido de liberação prolongada de DIAMICRON® MR contém 60mg de gliclazida e lactose como excipiente. **INDICAÇÃO*:** diabetes não insulino-dependente; diabetes no obeso; diabetes no idoso; diabetes com complicações vasculares. **POSOLOGIA*:** Pode variar de meio comprimido a dois comprimidos ao dia, isto é, de 30 a 120 mg em uma única tomada por via oral no café da manhã, mesmo em pacientes idosos e em pacientes com insuficiência renal leve a moderada com monitoramento cuidadoso. Dose inicial: A dose inicial recomendada é de 30mg ao dia (metade de um comprimido de DIAMICRON® MR 60mg). Se os níveis sanguíneos de glicose estiverem satisfatórios, esta dosagem pode ser adotada como tratamento de manutenção. Se os níveis sanguíneos de glicose não estiverem adequadamente controlados, a dosagem poderá ser aumentada sucessivamente para 60, 90 ou 120 mg ao dia, respeitando um intervalo de no mínimo 1 mês entre cada aumento, exceto em pacientes cujos níveis sanguíneos de glicose não diminuírem após 2 semanas de tratamento. Nesse caso, é possível propor um aumento da dosagem no final da segunda semana de tratamento. A dose diária máxima recomendada é de 120 mg. Um comprimido de DIAMICRON® MR 60mg é equivalente a dois comprimidos de DIAMICRON® MR 30mg. A possibilidade de partir o comprimido de DIAMICRON® MR 60mg permite a flexibilidade da dose ser alcançada. Em pacientes com risco de hipoglicemia, a dose diária inicial de 30mg é recomendada. **Combinação com outros antidiabéticos:** DIAMICRON® MR 60mg pode ser administrado em associação a biguanidas, inibidores da alfa-glicosidase ou insulina (sob supervisão médica). **CONTRAINDICAÇÕES*:** hipersensibilidade à gliclazida ou a qualquer um dos excipientes, ou a outras sulfonilureias ou sulfonamidas; diabetes tipo 1; pré-coma e coma diabético; cetoacidose diabética; insuficiência renal ou hepática graves (nesses casos o uso de insulina é recomendado); tratamento com miconazol (ver seção de interações); lactação (ver seção de fertilidade, gravidez e lactação). **PRECAUÇÃO DE USO*:** A hipoglicemia pode ocorrer com todas as sulfonilureias em casos de overdose acidental, quando a ingestão de calorias ou de glicose é deficiente, seguido de esforço intenso ou prolongado e em pacientes com insuficiência renal ou hepática graves. Hospitalização e administração de glicose podem ser necessárias por alguns dias. Os Pacientes devem ser informados da importância de seguir um aconselhamento dietético, prática de exercícios físicos regularmente e monitoramento regular dos níveis de glicemia. DIAMICRON® MR 60mg deve ser prescrito apenas em pacientes com ingestão regular de alimentos. Use com cautela em pacientes com deficiência de G6PD. Excipientes: contém lactose. **INTERAÇÕES*:** Risco de hipoglicemia – *contraindicado:* miconazol; *não recomendado:* fenilbutazona, álcool; *uso com cautela:* outros agentes antidiabéticos, betabloqueadores, fluconazol, IECA (captopril, enalapril), antagonistas dos receptores H2, IMAOs, sulfonamidas, claritromicina, NSAIDs. Risco de hiperglicemia – *não recomendado:* danazol; *uso com cautela:* clorpromazina em altas concentrações, glicocorticóides, ritodrina, salbutamol, terbutalina, preparações de erva de São João (*Hypericum perforatum*). Risco de disglycemia – *use com precaução:* fluoroquinolonas. Potencialização da terapia anticoagulante (varfarina) - ajuste do anticoagulante pode ser necessário. **FERTILIDADE, GRAVIDEZ E LACTAÇÃO*:** Gravidez: deve ser feita a troca para insulina antes da gravidez, ou assim que a gravidez é descoberta. Lactação: contraindicado. **CONDUÇÃO DE VEÍCULOS E OPERAÇÃO DE MÁQUINAS*:** possíveis sintomas de hipoglicemia devem ser levados em consideração especialmente no início do tratamento. **EFEITOS ADVERSOS*:** Hipoglicemia, dor abdominal, náusea, vômito, dispepsia, diarreia, e constipação. Raros: alterações hematológicas geralmente reversíveis (anemia, leucopenia, trombocitopenia, granulocitopenia). Aumentos dos níveis das enzimas hepáticas (ALT, AST, Fosfatase alcalina), hepatite (casos isolados). Em caso de icterícia colestática: descontinuar o tratamento. Distúrbios visuais transitórios no início do tratamento. Mais raramente: erupções cutâneas, prurido, urticária, angioedema, eritema, erupção maculopapular, reações bolhosas como a síndrome Stevens-Johnson, a necrólise epidérmica tóxica e os distúrbios bolhosos autoimunes, e excepcionalmente, erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS). Assim como outras sulfonilureias: casos observados de eritrocitopenia, agranulocitose, anemia hemolítica, pancitopenia, vasculite alérgica, hiponatremia, enzimas hepáticas aumentadas, disfunção hepática (colestase e icterícia) e hepatite, levando a falência hepática em casos isolados com risco de vida. **PROPRIEDADES*:** DIAMICRON® MR 60mg é uma sulfonilureia com propriedades hipoglicemiantes por estimular a secreção de insulina nas células beta nas ilhotas de Langerhans, restaurando a fase inicial de secreção de insulina e aumentando a segunda fase de secreção de insulina em resposta a refeição ou ingestão de glicose. Apresenta propriedades vasculares independentes da glicemia. **SUPERDOSAGEM*:** Hipoglicemia é o principal sintoma. Em casos severos necessita infusão de glicose e monitoramento. **APRESENTAÇÃO*:** Caixas contendo 15, 30 ou 60 comprimidos de liberação prolongada. **Para informação completa, consulte, por favor, a bula do medicamento.* Venda sob prescrição médica. Laboratórios Servier do Brasil Ltda. Estrada dos Bandeirantes, 4211 - Jacarepaguá - RJ CEP 22775-113 Tel.: (21) 3188-1414 FAX: (21) 3188-1415. Av. Paulista, 1374 - 12º andar - Sala 12B112 - CEP. 01310-916 - Bela Vista - São Paulo- SP- Tel.: (11) 5555-0117 - V04.

SAC 0800 7033431

