



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO**

**CAMPUS DIADEMA**



---

**Larissa Vitória Neres**

**Efeitos adversos no tratamento do diabetes tipo 2**

**DIADEMA**

**2018**

**Larissa Vitória Neres**

## **Efeitos adversos no tratamento do diabetes tipo 2**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, ao Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas da Universidade Federal de São Paulo – *Campus* Diadema.**

**Orientadora: Mônica Marques Telles  
Coorientadora: Meira Maria Forcelini Machado**

**DIADEMA**

**2018**

Neres, Larissa Vitória

**Efeitos adversos no tratamento do diabetes tipo 2** / Larissa Vitória Neres. – – Diadema, 2018.

41 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Federal de São Paulo - *Campus* Diadema, 2018.

Orientadora: Mônica Marques Telles

Coorientadora: Meira Maria Forcelini Machado

1. Diabetes. 2. Diabetes tipo 2. 3. Tratamento. 4. Efeitos adversos

I. Título.

CDD 616.462

LARISSA VITÓRIA NERES

## **EFEITOS ADVERSOS NO TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, ao Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas da Universidade Federal de São Paulo – *Campus* Diadema.

Aprovado em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

---

**Prof. Dra. Mônica Marques Telles**

Instituição de vínculo: Universidade Federal de São Paulo

---

**Prof. Dra. Vera Lúcia Flor Silveira**

Instituição de vínculo: Universidade Federal de São Paulo

---

**Prof. Dra. Lúcia Armelin Correa**

Instituição de vínculo: Universidade Federal de São Paulo

Aprovado ( ) Reprovado ( )

Dedico este trabalho a Deus, ao meu marido, meus pais, meus amigos e professores que tanto me ajudaram nessa caminhada.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço a Deus por ter possibilitado acontecer tudo isso em minha vida, me deu força e coragem em cada dificuldade que encontrei nessa caminhada e não foram poucas.

Agradeço eternamente ao meu marido Rafael Lara que diante de todos os momentos sempre esteve ao meu lado, vibrando comigo nas comemorações, me parabenizando nas conquistas e me incentivando nos desafios.

Agradecimento especial aos meus pais, desde o dia de aprovação na universidade foram minha base de apoio em cada momento dessa jornada acadêmica, sem eles certamente não conseguiria.

Agradeço à minha avó Letícia que sempre me colocou em suas orações e me cobriu com seu carinho.

Agradeço à Professora Mônica Marques Telles e à Meira Machado que me orientaram na realização deste trabalho com toda paciência e sabedoria.

Às grandes amigas que fiz nessa instituição Aline Fernanda Silva, Bruna Yumi Sunaga, Marília Valpeteris e Soraia Ponzo que com toda certeza sempre farão parte da minha vida.

E à UNIFESP por ter me proporcionado memórias que jamais esquecerei.

*“A educação é a arma mais poderosa  
pela qual se pode mudar o mundo”.*  
**Nelson Mandela**

## RESUMO

O Diabetes é uma doença que atinge grande parte da população mundial e os números de portadores dessa doença só aumentam. Sua patogenia envolve a elevação dos níveis séricos de glicose em decorrência da deficiência das células beta-pancreáticas na produção de insulina (DM1) ou ainda, da diminuição da sensibilidade dos receptores de insulina (DM2), sendo esta última a forma mais prevalente da doença. A insulina e o glucagon são os hormônios que regulam os níveis de glicose no organismo, sendo a insulina responsável pela redução dos níveis glicêmicos do sangue, ao passo que o glucagon possui função oposta ao aumentar a glicemia por meio da degradação do glicogênio reservado no fígado. O paciente diabético, geralmente, apresenta comorbidades, tais como síndrome metabólica e hipertensão arterial, agravando o quadro clínico. A mudança no estilo de vida é fundamental para o tratamento da doença. Além de nova dieta e inserção de exercícios físicos na rotina, a doença pode exigir tratamento medicamentoso para controle. As classes de fármacos utilizadas para tratamento do diabetes tipo 2 são as biguanidas, as sulfonilurêias, as tiazolidinedionas, os análogos de GLP-1, os inibidores de DPP-IV, inibidores da alfa glicosidase, glinidas, amilomiméticos e insulina. Todos possuem eficácia em sua ação, porém cada um possui vantagens e desvantagens durante seu uso. O profissional de saúde deve se atentar às interações medicamentosas, às advertências, às contraindicações e às reações adversas de cada fármaco para prescrição e bom desenvolvimento do tratamento. Os efeitos adversos podem variar de intensidade leve à grave, trazendo sérios riscos aos pacientes. Estudos demonstram que os efeitos adversos podem ser responsáveis pela falta de adesão ao tratamento, sendo um fator importante na escolha da terapia. Essa revisão literária tem como objetivo contextualizar a importância dos efeitos adversos no tratamento do diabetes tipo 2 e suas consequências na evolução do quadro clínico por meio de dados estatísticos e resultados de referências científicas sobre o tema.

**Palavras-chave:** Diabetes. Diabetes tipo 2. Tratamento. Efeitos adversos.



## ABSTRACT

Diabetes is a disease that is found in much of the world's population and is one of the references of a patient most likely to grow. Its pathogenesis evolves to the classification of beta-pancreatic glycoproteins into insulin of genetic origin (DM2), the latter being the most prevalent form of the disease. . Insulin and the glucagon are hormones that regulate the levels of glucose in the body, being insulin by the reduction of glycemic levels of the blood, by the glucagon and the glucagon and the glucagon by glucose glucagon and the glucagon. The diabetic patient usually presents comorbidities, such as the metabolic syndrome and hypertension, worsening the clinical picture. A lifestyle is critical to the treatment of the disease. In addition, diet and the insertion of physical data in the classroom can cause drug treatment for control. The classes of drugs used to treat type 2 diabetes are biguanides, such as sulfonylureas, such as thiazolidinediones, GLP-1 analogs, DPP-IV inhibitors, alpha-glucosidase inhibitors, glinides, amyloimitics, and insulin. All cases related to their action, since each one has advantages and disadvantages during its use. The professional of their documents must be prepared to attribute pre-energy practices and promote the new treatment process. Adverse effects may range from the level of severe difficulty, which can pose serious risks to patients. Studies have shown that adverse effects can be met by lack of treatment and an important factor in the choice of therapy. This literature review aims to contextualize the existence of data on the impact of diabetes on type 2 diabetes and its consequences on the evolution of the clinical picture of the statistical data medium.

**Keywords:** Diabetes. Type 2 diabetes. Treatment. Adverse effects.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. METODOLOGIA.....	12
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	12
3.1. METABOLISMO ENERGÉTICO.....	12
3.1.1. INSULINA.....	12
3.1.2. GLUCAGON.....	15
3.2. COMORBIDADES.....	16
3.2.1. SÍNDROME METABÓLICA.....	16
3.2.1.1. HIPÓTESE DA TOXICIDADE LIPÍDICA.....	17
3.2.2. HIPERTENSÃO ARTERIAL.....	17
3.3. TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2.....	18
3.3.1. BIGUANIDAS.....	19
3.3.1.1. FARMACOCINÉTICA.....	20
3.3.1.2. FARMACODINÂMICA.....	20
3.3.1.3. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.....	21
3.3.1.4. ADVERTÊNCIAS.....	22
3.3.1.4.1. ACIDOSE LÁCTICA.....	22
3.3.1.5. REAÇÕES ADVERSAS.....	23
3.3.2. SULFONILURÉIAS.....	24
3.3.2.1. FARMACOCINÉTICA.....	24
3.3.2.2. FARMACODINÂMICA.....	24
3.3.2.3. INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA.....	25
3.3.2.4. ADVERTÊNCIAS.....	27
3.3.2.5. REAÇÕES ADVERSAS.....	27
3.3.3. TIAZOLIDINEDIONAS.....	27
3.3.3.1. FARMACOCINÉTICA.....	28
3.3.3.2. FARMACODINÂMICA.....	28
3.3.3.3. INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA.....	28
3.3.3.4. ADVERTÊNCIAS.....	28
3.3.3.5. REAÇÕES ADVERSAS.....	29
3.3.4. INIBIDORES DA ALFA GLICOSIDASE.....	29
3.3.5. GLINIDAS.....	29

3.3.6. ANÁLOGOS GLP-1.....	30
3.3.7. INIBIDORES DA DPP IV.....	30
3.3.8. AMILINOMIMÉTICOS.....	31
3.3.9. INSULINA.....	31
4. RELAÇÃO RISCO BENEFÍCIO ENTRE O TRATAMENTO E OS EVENTOS ADVERSOS.....	32
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	35
6. REFERÊNCIAS.....	36

## 1. INTRODUÇÃO

O Diabetes é uma doença crônica que afeta o metabolismo, elevando os níveis de glicose no sangue e em longo prazo pode resultar em danos cardiovasculares, renais, oculares e no sistema nervoso central (WHO, 2017). A doença se manifesta quando o pâncreas não consegue secretar a insulina ou quando o organismo não utiliza a insulina produzida de maneira efetiva (OPAS, 2008).

O Diabetes tipo 1, mais predominante em crianças e adolescentes, é causado pela destruição autoimune das células beta do pâncreas, responsáveis pela produção da insulina. No caso da perda dessas células, ocorre o aumento da glicose no sangue, levando à hiperglicemia (GRECO-SOARES; DELL'ANGIO, 2016).

O Diabetes tipo 2 é um transtorno metabólico cuja patogenia envolve a resistência à insulina, associada ou não a distúrbios na secreção do hormônio, também resultando no quadro de hiperglicemia (SURAMPUDI et al., 2009).

O Diabetes é uma doença que atinge grande parte da população. Segundo o Ministério da Saúde, o número de brasileiros diabéticos subiu 61,8% em 10 anos, entre 2006 e 2016 (VIGITEL, 2016). O Diabetes tipo 2 é a forma mais prevalente de diabetes, atingindo cerca de 90-95% dos casos (OPAS, 2016). Adicionalmente, afeta mais adultos e idosos e está relacionado com diversos fatores, entre eles o excesso de peso e a obesidade. Com o estilo de vida mais sedentário, há um aumento no risco de desenvolvimento dessa doença na população, além das comorbidades associadas, tais como as doenças cardiovasculares. Segundo a Organização Mundial de Saúde, um total de 422 milhões de pessoas no mundo eram diabéticas em 2016 e cerca de 1,5 milhões de mortes foram consequências da doença no mesmo ano (WHO, 2017). Segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF), em 2017 o número de diabéticos no mundo já alcançava um total de 424 milhões de indivíduos, sendo que no Brasil, mais de 12 milhões apresentavam a doença neste mesmo ano. Em 2040, estima-se mais de 20 milhões de brasileiros com diabetes e 640 milhões de diabéticos no mundo (IDF, 2017) e, levando em consideração a gravidade das comorbidades associadas à doença, isto representa uma situação de alerta para os serviços de saúde pública.

## **2. METODOLOGIA**

As pesquisas realizadas usaram como base diretrizes, fascículos, manuais, monografias, teses publicadas em instituições de referência, tais como ANVISA, WHO, OPAS, MINISTÉRIO DA SAÚDE.

A busca pelos artigos foi realizada em bases de dados como PUBMED, BVS e SCIELO. A escolha foi realizada por meio das seguintes palavras-chave: “diabetes”, “diabetes tipo 1”, “diabetes type 1”, “diabetes tipo 2”, “diabetes type 2”, “tratamento”, “treatment”, “complicações”, “complications”, “síndrome metabólica”, “syndrome metabolic”, “obesidade”, “obesity”, “metformina”, “metformin”, “insulina”, “insulin”, “eventos adversos”, “adverse events”, “efeitos adversos”, “adverse effects”.

Outra fonte de busca da literatura foram livros renomados da área da saúde, tais como Tratado da Fisiologia Médica - Guyton e Princípios da Bioquímica de Lehninger.

## **3. REVISÃO DA LITERATURA**

### **3.1. METABOLISMO ENERGÉTICO**

O controle dos níveis séricos de glicose é realizado principalmente pelos hormônios insulina e glucagon. A ação combinada desses hormônios acontece em muitos tecidos, mas eles agem principalmente no fígado e nos tecidos muscular e adiposo.

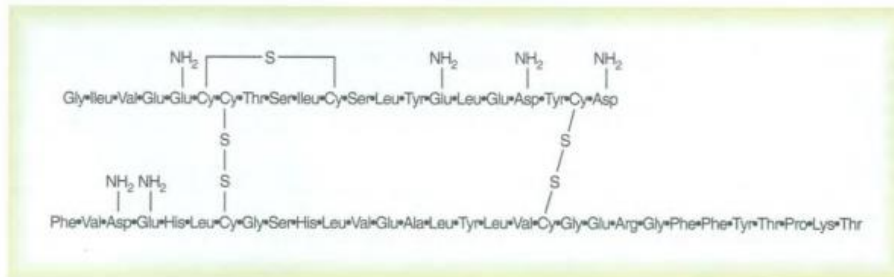
A homeostase da glicose é regulada em diversos níveis pela ação da insulina, reduzindo a sua produção pelo fígado, através da diminuição da gliconeogênese e glicogenólise, bem como pelo aumento da captação da glicose periférica, especialmente nos tecidos adiposo e muscular (CARVALHEIRA et al., 2002).

#### **3.1.1. INSULINA**

A insulina é um importante hormônio regulador do metabolismo, essencialmente pela a sua ação na captação da glicose, tendo sido isolada pela primeira vez no pâncreas por Banting e Best em 1922 (GUYTON; HALL, 2006). Esta proteína é formada por duas cadeias de aminoácidos ligadas por pontes de dissulfeto,

sendo que a separação dessas cadeias pode resultar na sua inativação e com isso, a perda da sua função.

Figura 1: Estrutura da insulina

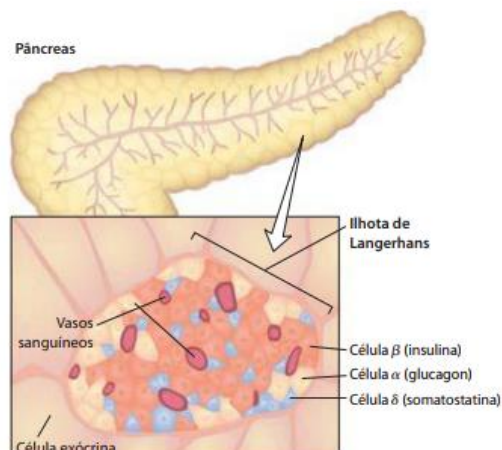


Fonte: Adaptado de Guyton e Hall, 2006.

Essa molécula possui um tempo de meia-vida plasmática de aproximadamente 6 minutos, sendo eliminada do sangue entre 10 a 15 minutos após sua secreção (GUYTON; HALL, 2006).

A insulina é o hormônio responsável pelo controle glicêmico, sendo secretada pelo pâncreas, mais precisamente pelas células beta das ilhotas de Langerhans, conforme o aumento do nível glicêmico, dos aminoácidos e dos ácidos graxos livres após as refeições. Sua principal função é ativar a captação da glicose pelos tecidos insulino-dependentes (ARSA et al., 2011). Após uma refeição rica em carboidratos, os níveis de glicose sanguínea aumentam, levando à secreção de insulina pelo pâncreas. Basicamente, a concentração de glicose no sangue que irriga o pâncreas regula a secreção da insulina (NELSON; COX, 2014).

Figura 2: O sistema endócrino do pâncreas.

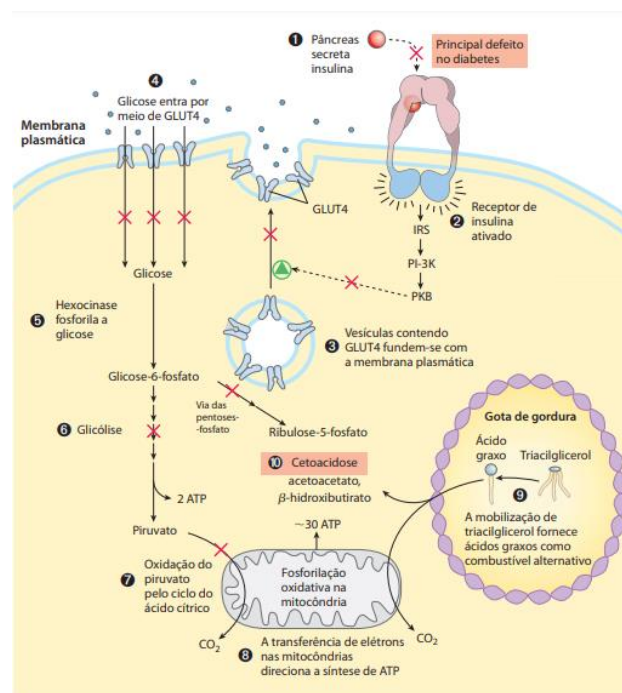


Fonte: Adaptado de Nelson e Cox, 2014.

Para exercer o seu efeito nas células-alvo é necessário que a insulina se ligue ao receptor de membrana e assim possa ativá-lo. O receptor de insulina é uma proteína composta por 4 subunidades ligadas também por pontes de dissulfetos, sendo duas subunidades  $\alpha$  e duas subunidades  $\beta$ . As subunidades  $\alpha$  ficam do lado externo da membrana celular e as subunidades  $\beta$  se encontram no lado interno da membrana, no citoplasma da célula. A molécula de insulina se liga às subunidades  $\alpha$ , no lado externo da membrana, como as subunidades  $\beta$  estão ligadas no interior da célula elas são autofosforiladas após esse acoplamento. Essa autofosforilação ativa a tirosina quinase, que por sua vez, inicia fosforilações de diversas enzimas, incluindo as dos substratos do receptor de insulina (IRS). Eles são responsáveis por intermediar efeitos da insulina sobre a glicose, o metabolismo de proteínas e os lipídios (GUYTON; HALL, 2006). Alguns desses substratos são o IRS-1 e o IRS-2. A resistência à insulina pode ocorrer quando não há a expressão do IRS-1. Porém, quando não ocorre a expressão da IRS-2, a hiperglicemia resultante é mais acentuada (MARTINS, 2016).

O esquema a seguir mostra a ligação da insulina com o receptor de membrana e as conseqüentes reações que permitem exercer os efeitos no metabolismo (GUYTON; HALL, 2006).

Figura 3: Esquema da via de sinalização de insulina em tecidos insulino-dependentes



Fonte: Adaptado de Nelson e Cox, 2014.

No pâncreas, o transporte da glicose ocorre de forma direta, por meio do transportador GLUT-2, uma proteína de membrana (NELSON; COX, 2014).

A primeira fase da via glicólise é chamada de fase preparatória que, resumidamente, é a fosforilação da glicose e sua conversão a gliceraldeído-3-fosfato. A segunda fase é chamada de fase de pagamento, a qual se inicia com a oxidação e fosforilação de cada molécula de gliceraldeído-3-fosfato para formar 1,3-bifosfoglicerato pela enzima gliceraldeído-3-fosfato-desidrogenase. Quando as duas moléculas de 1,3-bifosfoglicerato são convertidos a duas moléculas de piruvato ocorre liberação de energia. O rendimento líquido dessa fase são dois ATP por molécula de glicose convertida em piruvato (GUYTON; HALL, 2006).

Com os altos níveis de glicose, a concentração de ATP também aumenta, com isso ocorre o fechamento dos canais de potássio ATP dependentes, resultando na despolarização da membrana. Essa despolarização abre os canais de cálcio dependentes de voltagem e com o aumento da quantidade de cálcio intracelular a insulina é então liberada por exocitose (NELSON; COX, 2014).

O controle para cessar essa liberação de insulina é feito por circuito de retroalimentação simples, conforme o baixo nível glicêmico no sangue é percebido pelas células beta ocorre a diminuição ou a interrupção da secreção de insulina (NELSON; COX, 2014).

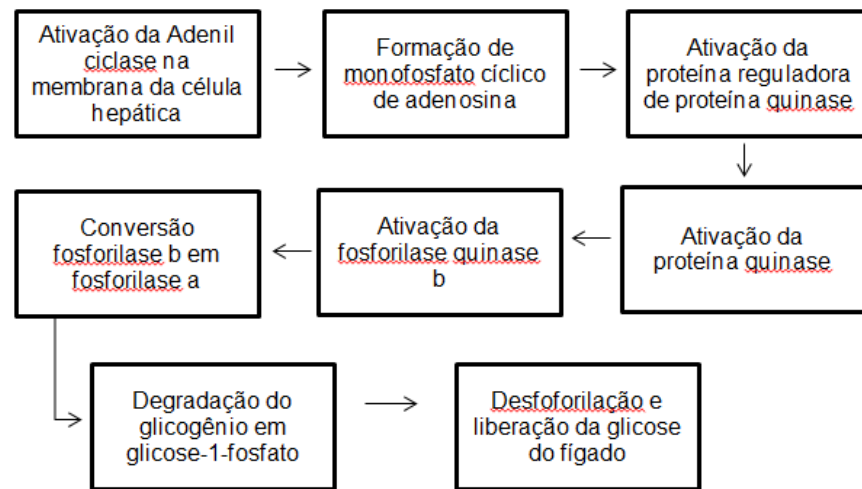
Um estudo descreveu que a insulina parece exercer controle positivo na sua síntese e secreção, devido sua interação com o receptor. Os autores descreveram que as células beta sem IRS-1 apresentaram baixa secreção de insulina tanto basal como a estimulada pela glicose (HABER et al., 2001).

### **3.1.2. GLUCAGON**

O glucagon é um hormônio secretado pelas células  $\alpha$  das ilhotas de Langerhans em resposta à diminuição dos níveis de glicose no sangue, exercendo funções opostas às da insulina. Sua principal função é de aumentar a concentração de glicose sanguínea, também chamado de hormônio hiperglicêmico. Para tanto, o glucagon promove a degradação do glicogênio reservado no fígado, ativando a glicogenólise, bem como estimulando a gliconeogênese. Esses dois efeitos aumentam a disponibilidade de glicose no organismo (GUYTON; HALL, 2006).



A degradação do glicogênio é realizada por algumas etapas, conforme o esquema a seguir:



Esse sistema de degradação do glicogênio funciona como um mecanismo de amplificação, sendo que o produto gerado em cada etapa tem quantidade maior que o seu precedente (GUYTON; HALL, 2006).

O glucagon mantém os níveis de glicose com a estimulação da gliconeogênese, na qual ocorre um aumento da taxa de captação de aminoácidos pelas células do fígado, os quais são convertidos em glicose (GUYTON; HALL, 2006).

## 3.2. COMORBIDADES

### 3.2.1. SÍNDROME METABÓLICA

A síndrome metabólica pode ser considerada um estágio anterior ao diabetes tipo 2, onde vários fatores de risco metabólicos estão relacionados entre si de forma que podem desenvolver doenças cardiovasculares (PENALVA, 2008). Os principais fatores de risco metabólicos são:

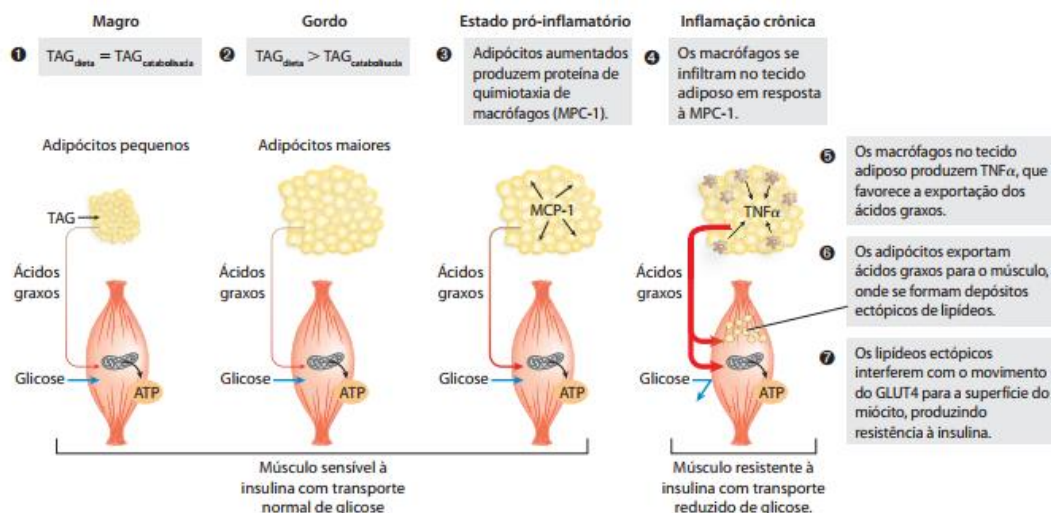
- Hipertensão
- Dislipidemia (elevados valores de TAG - triacilglicerol e LDL – lipoproteína de baixa densidade, com redução do HDL – lipoproteína de alta densidade)
- Hiperglicemia
- Estado pró-inflamatório e pró-trombótico

Os componentes dessa síndrome estão relacionados pela hiperinsulinemia e resistência à insulina em diversos níveis de intensidade, estando todas essas condições intimamente ligadas à obesidade. Um estudo já demonstrou que uma dieta com ingestão de gordura está estreitamente relacionada com a resistência periférica à insulina (PAGLIASSOTTI et al., 2000)

### 3.2.1.1. Hipótese da toxicidade lipídica

No organismo saudável os adipócitos preparam as células para sintetizar e armazenar triacilgliceróis. Esses adipócitos são sensíveis à ação da insulina, o que leva à deposição dos triacilgliceróis continuamente. Em indivíduos com sobrepeso, esses adipócitos ficam carregados de triacilgliceróis e com esse excesso, os macrófagos são atraídos para esse tecido adiposo. Eles desencadeiam respostas inflamatórias que vão impedir que os ácidos graxos se depositem nesse tecido. Como resultado, os ácidos graxos em excesso no sangue penetram nas células hepáticas e musculares e convertem triacilgliceróis em gotículas de lipídeos. Essa deposição fora de lugar leva à insensibilidade das células do fígado e do músculo à insulina (NELSON; COX, 2014).

Figura 4: A sobrecarga de triacilgliceróis nos adipócitos



Fonte: Adaptado de Nelson e Cox, 2014.

### 3.2.2. HIPERTENSÃO ARTERIAL

A hipertensão arterial tem se mostrado preocupante quando associado ao diabetes, pois além de contribuir para as doenças cardíacas, renais e acidente vascular encefálico, impacta de forma considerável a saúde do trabalhador e a renda familiar. Na 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (2016) cita que 40% de pacientes com diabetes tipo 2 diagnosticados recentemente apresentam hipertensão arterial e afirma que “todo hipertenso diabético é considerado de alto risco cardiovascular” (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016)

Em pacientes hipertensos diabéticos, além dos exames complementares comumente solicitados para pacientes com hipertensão, também é indicado a verificação da excreção urinária de albumina, exame de fundo de olho e a avaliação de provável hipotensão postural, para caracterizar possível disfunção do sistema nervoso autônomo por acometer as fibras eferentes para o coração (FILHO et al., 2002).

Em um estudo realizado com crianças em uma zona rural do Espírito Santo pode ser notado a relação da doença com a hereditariedade. Cerca de 20% dos casos apresentados tinha histórico familiar de hipertensão arterial (BRANDÃO-SOUZA et al., 2018).

Um estudo desenvolvido no Reino Unido sobre as implicações clínicas e terapêuticas do diabetes tipo 2 demonstrou que qualquer melhoria no controle da glicemia e na pressão arterial reduz as complicações do diabetes tipo 2. O controle da pressão arterial foi capaz de reduzir tanto a morbidade quanto a mortalidade relacionada ao diabetes (KING et al., 1999).

### **3.3. TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2**

As mudanças no estilo de vida são as primeiras indicações no tratamento do diabetes tipo 2, tais como a prática de exercícios e uma dieta adequada. Quando esse tipo de tratamento não atinge os resultados esperados, ou não há adesão pelo paciente, o tratamento medicamentoso é escolhido (FIGUEIRA et al., 2017).

No diabetes tipo 2 pode-se optar por um tratamento convencional do controle glicêmico. Inicialmente, para pacientes obesos, podem ser indicados os fármacos sensibilizadores de insulina da classe das biguanidas e tiazolidinediona, os quais podem ser associados a drogas anti-obesidade. Caso seja necessário, a próxima etapa do tratamento é a associação de fármacos que diminuem a absorção da glicose

no intestino, tais como a acarbose ou o miglitol, ou mesmo aqueles que aumentam a secreção de insulina no organismo, como as sulfoniluréias, repaglinida ou netaglinida (ARAÚJO et al., 2000).

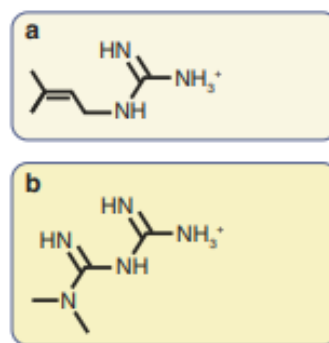
Pacientes não obesos (índice de massa corporal abaixo de 30 kg/m<sup>2</sup>) podem iniciar o tratamento diretamente com as sulfoniluréias, repaglinida ou netaglinida, avaliando o controle glicêmico; se após 4 semanas o resultado ainda não for adequado, pode-se associar biguanida, tiazolidinediona ou algum fármaco com ação de diminuir a absorção intestinal da glicose (ARAÚJO et al., 2000).

### 3.3.1. BIGUANIDAS

O fármaco mais conhecido dessa classe é a metformina, um antidiabético de via oral, usada para tratamento do diabetes juntamente com regime alimentar. Além disso, pode ser usada em associação com algum medicamento da classe das sulfoniluréias (ANVISA, 2016).

Esse fármaco é derivado da planta *Galega officinalis*, usada na medicina na Europa medieval. A molécula da metformina é a dimetilbiguanida, sendo duas moléculas de guanidinas acopladas (RENA et al., 2017).

Figura 5: (a) galegina, (b) metformina (dimetilbiguanida)



Fonte: Adaptado de Rena, 2017.

A metformina possui efeito anti-hiperglicêmico, reduzindo a glicose plasmática basal e pós-prandial. Ela reduz a hiperglicemia sem causar hipoglicemia, exceto em jejum ou em associação com insulina ou sulfoniluréias, por não induzir a secreção da insulina. Pode agir por três mecanismos diferentes:

- Inibição da gliconeogênese e glicogenólise, reduzindo a produção da glicose hepática;
- Aumento da sensibilidade à insulina no músculo;
- Diminuição da absorção da glicose no intestino.

A metformina atua na síntese de glicogênio aumentando a capacidade de transporte dos transportadores de glicose de membrana, os chamados GLUTs (ANVISA, 2016).

#### **3.3.1.1. Farmacocinética**

A metformina é um fármaco com administração via oral. Sua absorção, inicialmente, ocorre na parte superior do intestino delgado de maneira lenta, por isso a absorção não é prejudicada pelo alimento presente no estômago, sendo apenas retardada (NETO et al., 2015).

A biodisponibilidade do comprimido de 500mg ou 850mg é de 50-60%, aproximadamente, e a fração não absorvida encontrada nas fezes foi de 20-30%. A concentração máxima (C<sub>max</sub>) é atingida em 2,5 horas (ANVISA, 2016).

A metformina não é metabolizada, sendo excretada de forma inalterada na urina. Ela se distribui rapidamente pelos tecidos periféricos e se compartimentaliza nos eritrócitos.

Esse fármaco pode se acumular em nefropatas e idosos (função renal reduzida), o que pode aumentar o risco de acidose láctica, uma das reações adversas descritas em bula.

#### **3.3.1.2. Farmacodinâmica**

O efeito sensibilizador da insulina é causado pela ação da metformina nos músculos e no fígado. Na musculatura esquelética ela aumenta a captação de glicose e, com isso, a glicemia reduz rapidamente. Já nos hepatócitos ela inibe a gliconeogênese e a glicogenólise e ainda estimula a glicogênese (NETO et al., 2015).

Conforme Neto e colaboradores (2015), em tecidos periféricos a metformina potencializa o efeito da tirosina quinase nos receptores da insulina e, com isso, o transporte de glicose é intensificado.

A AMPK (proteína quinase ativada por adenosina monofosfato) é uma enzima importante no equilíbrio do metabolismo celular e ela é ativada pelas biguanidas. Essa enzima atua em diversos órgãos, tais como o fígado, o pâncreas, o coração e o músculo esquelético. No fígado, a AMPK inibe enzimas importantes na síntese de triglicerídeos e colesterol melhorando assim o metabolismo lipídico no decorrer do tratamento com a metformina (NETO et al., 2015).

Com uso da metformina é possível observar uma alteração no metabolismo lipídico, reduzindo os níveis plasmáticos de triglicerídeos e ácidos graxos livres (pela diminuição da síntese e aumento da oxidação dos ácidos graxos), devido à inibição da lipólise. Desta forma, as taxas de colesterol total e LDL são reduzidas, assim como há um singelo aumento da concentração de HDL no organismo. Essas alterações representam os benefícios do uso da metformina em outras situações patológicas como na síndrome metabólica (NETO et al., 2015).

### **3.3.1.3. Interações Medicamentosas**

Estudos foram realizados com indivíduos sadios para avaliar as possíveis interações do fármaco com outros medicamentos coadministrados (ANVISA, 2016).

O nifedipino, um fármaco hipotensor, demonstrou aumentar a absorção da metformina após verificar o aumento da quantidade da biguanida excretada na urina (ANVISA, 2016).

A interação dose única da metformina-furosemida demonstrou alterações nas propriedades farmacocinéticas de ambos os fármacos, porém sem alteração significativa na depuração renal. A concentração máxima da metformina no plasma e no sangue aumentou em 22% e da furosemida, um fármaco diurético, diminuiu em 31% comparada com as administrações isoladas de cada medicamento (ANVISA, 2016).

Também é citada a interação com a varfarina, anticoagulante, onde a metformina aumentou a sua taxa de eliminação (ANVISA, 2016).

No quadro a seguir seguem as associações que devem ser empregadas com cautela.

Quadro 1: Interações medicamentosas da metformina.

<b>Medicamentos</b>	<b>Resultado da interação</b>	<b>Observações</b>
<b>Glicocorticóides, tetracosactida, agonistas beta-2, danazol, clorpromazina (altas doses de 100mg/dia), diuréticos.</b>	Necessário controle frequente da atividade glicêmica e possível ajuste de dose.	Esses medicamentos já possuem ação hiperglicêmica intrínseca.
<b>Diuréticos de alça</b>	Aumento do risco da acidose láctica	Possuem potencial diminuição da função renal
<b>Transportadores de cátions orgânicos (OCT)</b>	Verapamil: pode reduzir a eficácia da metformina Rifampicina: pode aumentar a absorção intestinal e a eficácia Cimetidina: elevam a concentração da metformina no plasma, por diminuir sua eliminação renal.	

Fonte: Adaptado de ANVISA, 2016.

Além das interações medicamentosas vale reforçar o risco elevado de acidose láctica na situação de intoxicação alcóolica aguda, devendo-se evitar o consumo de álcool concomitantemente com a metformina (ANVISA, 2016).

#### **3.3.1.4. Advertências**

##### **3.3.1.4.1. Acidose Láctica**

A acidose láctica deve ser destacada devido a sua gravidade. É uma complicação metabólica bem pouco frequente, mas com alta taxa de mortalidade, devendo ser iniciado o tratamento o quanto antes. Ela é causada por diversos fatores, tais como diabetes mal controlada, jejum prolongado, cetose etc. Câibras musculares,

dor abdominal e astenia grave podem ser sintomas da acidose láctica que podem evoluir para hipotermia e coma (ANVISA, 2016).

A acidose láctica foi observada em pacientes em tratamento com a metformina que apresentavam insuficiência renal aguda ou alguma complicação na função renal. Assim, deve-se elevar o cuidado com pacientes nessas condições, além de se atentar para uma possível insuficiência renal aguda causada por desidratação severa ou quando iniciado um tratamento com medicamentos que podem comprometer a função renal do paciente (como diuréticos, anti-hipertensivos e anti-inflamatórios não esteroidais). Caso essa situação ocorra, o uso da metformina deve ser interrompido imediatamente (ANVISA, 2016).

### 3.3.1.5. Reações Adversas

As reações adversas descritas em bula estão organizadas no seguinte quadro.

Quadro 2: Reações adversas da metformina

<b>Local</b>	<b>Reação Adversa</b>	<b>Frequência</b>
<b>Metabolismo e nutrição</b>	Acidose láctica	Muito raras
	Diminuição da absorção da vitamina B12	
<b>Sistema Nervoso Central</b>	Distúrbios no paladar	Comum
<b>Distúrbios Gastrointestinais</b>	Náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, inapetência	Muito comuns
<b>Pele e tecidos subcutâneos</b>	Eritema, prurido e urticária	Muito raras
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>	Alteração na função hepática ou hepatite	Muito raras

Fonte: Adaptado de ANVISA, 2016.



### **3.3.2. SULFONILURÉIAS**

As sulfoniluréias tem função de induzir a secreção de insulina por meio da ligação com as células beta do pâncreas, mais precisamente nos canais de potássio. São consideradas como segunda opção para o tratamento do diabetes tipo 2 por serem consideradas de baixo custo e possuírem boa tolerância entre os pacientes. Adicionalmente, reduzem a taxa de hemoglobina glicada (HbA1c), sendo que os fármacos de segunda geração dessa classe (glimepirida e glicazida) possuem maior potência e menor probabilidade de causar hipoglicemia grave (WEINERT et al., 2010).

#### **3.3.2.1. Farmacocinética**

Os aspectos farmacocinéticos descritos na bula profissional da glibenclamida citam que ela é absorvida rapidamente após via oral. A concentração máxima do fármaco é atingida cerca de 2 a 4 horas após a administração. Sua disponibilidade é de aproximadamente 70%. O tempo de meia-vida é de 2 a 5 horas, porém pacientes com diabetes tipo 2 possuem prolongamento desse tempo de meia vida podendo chegar a 10 horas (ANVISA, 2015).

A ligação do fármaco com as proteínas plasmáticas é maior que 98%. A metabolização da glibenclamida é totalmente hepática, sendo que os metabólitos também podem contribuir para redução dos níveis séricos de glicose. Esses metabólitos são excretados na urina e por via biliar (ANVISA, 2015).

#### **3.3.2.2. Farmacodinâmica**

A bula da glibenclamida, um dos medicamentos dessa classe, informa que ela possui potente ação hipoglicemiante. Age reduzindo a concentração da glicose presente no plasma por meio da liberação da insulina pelas células beta pancreáticas. Com efeitos extra pancreáticos, ela reduz a produção da glicose no fígado e aumenta a sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos (ANVISA, 2015).

### 3.3.2.3. Interação medicamentosa

O uso de outros fármacos concomitantemente com a glibenclamida pode alterar o efeito hipoglicemiante do antidiabético, conforme informado em bula. Para isso algumas associações devem ser evitadas. No quadro a seguir constam os medicamentos que possuem interação com a glibenclamida e seus respectivos efeitos.

Quadro 3: Interações medicamentosas da glibenclamida

<b>Medicamentos</b>	<b>Resultados da interação</b>	<b>Observações</b>
<b>Insulina e outros hipoglicemiantes orais, Inibidores da ECA, Esteróides anabolizantes, Cloranfenicol, Derivados cumarínicos, Ciclofosfamida, Disopiramida, Fenfluramina, Feniramidol, Fibratos, Fluoxetina, Ifosfamidas, Inibidores da MAO, Miconazol, Ácido-paramino salicílico, Pentoxifilina, Fenilbutazona, Azaprozazone, Oxifembutazona, Probenecida, Quinolonas, Salicilatos, Sulfimpirazona, Sulfonamidas, Betabloqueadores, Guanetidina, Claritromicina, Tetraciclina, Tritoqualina e Trofosfamida</b>	Potencialização do efeito hipoglicemiante podendo levar à hipoglicemia	Esses medicamentos são indutores ou inibidores do CYP2C9, onde a glibenclamida é metabolizada.
<b>Medicamentos</b>	<b>Resultados da interação</b>	<b>Observações</b>
<b>Acetazolamida, Barbitúricos, Corticoesteróides, Diazóxido, Diuréticos, Epinefrina, Glucagon, Laxativos (uso prolongado), Ácido nicotínico (altas doses), Estrogênio e progestágenos, Fenotiazínicos, Fenitoína, Hormônios tireoidianos e Rifampicina</b>	Diminuição do efeito hipoglicemiante e consequente elevação da glicemia	

<b>Medicamentos</b>	<b>Resultados da interação</b>	<b>Observações</b>
<b>Antagonistas do receptor H2, clonidina e reserpina</b>	Potencialização ou diminuição do efeito da glibenclamida	
<b>Betabloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina</b>	Os sinais de contra regulação adrenérgica da hipoglicemia podem diminuir ou se ausentarem	
<b>Ciclosporina</b>	Pode ter seu efeito potencializado pela glibenclamida	Elevação da toxicidade, necessário ajuste de dose
<b>Colesevelam</b>	Redução da absorção da glibenclamida no trato gastrointestinal	Administração da glibenclamida pelo menos 4 horas antes do colesevelam
<b>Medicamentos</b>	<b>Resultados da interação</b>	<b>Observações</b>
<b>Bosentana</b>	Elevação das enzimas hepáticas, levando ao acúmulo de sais biliares citotóxicos	Associação não deve ser utilizada

Fonte: Adaptado de ANVISA, 2015.

A bula do medicamento também alerta sobre a ingestão de álcool juntamente com a glibenclamida que pode atenuar ou potencializar o efeito hipoglicemiante do fármaco.

### 3.3.2.4. Advertências

A glibenclamida pode ser associada, através de estudos epidemiológicos, com maior risco de mortalidade cardiovascular em pacientes com doença coronariana diagnosticada quando comparada aos fármacos metformina ou glicazida (ANVISA, 2015).

### 3.3.2.5. Reações Adversas

As reações adversas descritas na bula profissional da glibenclamida estão descritas no quadro seguinte.

Quadro 4: Reações adversas da glibenclamida

<b>Local</b>	<b>Reação Adversa</b>
<b>Metabolismo e nutrição</b>	Hipoglicemia, sinais de contra regulação adrenérgica
<b>Visão</b>	Distúrbios visuais
<b>Distúrbios Gastrointestinais</b>	Náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, distensão abdominal
<b>Pele e tecidos subcutâneos</b>	Rash, prurido e urticária
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>	Hepatite, elevação dos níveis dos sais biliares, icterícia
<b>Distúrbios Hematológicos e no Sistema linfático</b>	Trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitose, leucopenia, eritrocitopenia, granulocitopenia, anemia hemolítica

Fonte: Adaptado de ANVISA, 2015.

### 3.3.3. TIAZOLIDINEDIONAS

As tiazolidinedionas são sensibilizadores de insulina por meio da diferenciação de células no tecido adiposo, com isso ocorre uma diminuição dos ácidos graxos e citocinas inflamatórias que influenciam na sinalização da insulina no músculo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2014).

Um dos representantes da segunda geração das tiazolidinedionas é a pioglitazona que depende da insulina para exercer sua ação.

### **3.3.3.1. Farmacocinética**

A concentração máxima da pioglitazona é atingida em 2 horas após administração oral, segundo a bula profissional do medicamento. Ela se liga às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina sérica (ANVISA, 2015). A pioglitazona é extensamente metabolizada por hidroxilação e oxidação, possui pequena eliminação via renal e é principalmente excretada como seus metabólitos e conjugados (ANVISA, 2015).

### **3.3.3.2. Farmacodinâmica**

A pioglitazona aumenta a sensibilidade à insulina no fígado, músculos e adipócitos, diminuindo a resistência periférica. Ela diminui a hiperglicemia, a hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia, características em pacientes com diabetes tipo 2 (ANVISA, 2015). As tiazolidinedionas inibem a oxidação de cadeias longas de ácidos graxos no fígado, diminuindo a gliconeogênese e a disponibilidade de ácidos graxos livres (ARAÚJO et al., 2000).

### **3.3.3.3. Interação Medicamentosa**

A bula profissional da pioglitazona apresenta interações na coadministração com alguns medicamentos: varfarina, digoxina, etinilestradiol e noretindrona, glipizida, metformina, ranitidina, nifedipina, atorvastatina, teofilina, cetoconazol, genfibrozila. Os medicamentos que possuem maior influência com o uso concomitante da pioglitazona são a fexofenadina e o midazolam (ANVISA, 2015).

### **3.3.3.4. Advertências**

Assim como os outros medicamentos da classe das tiazolidinedionas, a pioglitazona pode causar retenção de fluidos e isso pode contribuir para uma piora da insuficiência cardíaca. Portanto pacientes portadores de insuficiência cardíaca devem ser monitorados, principalmente aqueles que usam insulina concomitantemente.

Alguns estudos demonstraram um risco de câncer de bexiga no tratamento de curta duração com a pioglitazona. Como esse risco, mesmo que pequeno, existe, esse medicamento deve ser evitado em pacientes com câncer de bexiga (ANVISA, 2015).

Outras desvantagens citadas na literatura sobre esse fármaco são o ganho de peso e maior incidência de fraturas ósseas (WEINERT et al., 2010).

### **3.3.3.5. Reações Adversas**

As reações adversas descritas em bula são as seguintes: infecção do trato respiratório superior, sinusite, bronquite, anemia, hipoglicemia, aumento de apetite, hipoestesia, cefaleia, tontura, insônia, distúrbios visuais, vertigem, insuficiência cardíaca, câncer de bexiga, dispneia, flatulência, doenças de pele e tecido subcutâneo, fraturas ósseas, artralgia, hematúria, glicosúria, proteinúria, edema, disfunção erétil, ganho de peso (ANVISA, 2015).

### **3.3.4. INIBIDORES DA ALFA GLICOSIDASE**

A alfa glicosidase é uma enzima responsável pelo metabolismo dos carboidratos no intestino. Os inibidores dessa enzima dificultam a absorção dos carboidratos e com a secreção de insulina ativada, a glicemia é reduzida no organismo. A acarbose faz parte dessa classe de medicamentos, sendo indicada a pacientes que possuem glicemia pós-prandial elevada, pois age no último passo da digestão, dificultando a absorção dos carboidratos no intestino proximal.

A acarbose possui as vantagens de não promover ganho de peso e nem causar hipoglicemia como consequência ao tratamento. Os efeitos adversos desse fármaco se resumem em efeitos gastrointestinais, tais como dor abdominal, flatulência e diarreia (WEINERT, 2010).

### **3.3.5. GLINIDAS**

As glinidas são secretagogos de insulina, que promovem o aumento de secreção da insulina, possuindo ação mais rápida quando comparadas à metformina e as sulfoniluréias, porém menos eficazes. A possibilidade de causarem hipoglicemia e ganho de peso é menor por serem mais eficazes no controle da glicemia pós-

prandial. Os principais fármacos representantes dessa classe são a repaglinida e a nateglinida. Pacientes com insuficiência renal podem fazer uso desses medicamentos, porém devem ser monitorados. Os efeitos adversos principais são hipoglicemia e ganho de peso (WEINERT et al., 2010).

### **3.3.6. ANÁLOGOS GLP-1**

O GLP-1 (glucagon-like peptide-1) é um hormônio peptídico produzido nas células intestinais que estimula a secreção de insulina pelo pâncreas (NELSON; COX, 2014). Os análogos de GLP-1 possuem essa função no controle glicêmico, aumentando a secreção de insulina no organismo.

A exanatida é um fármaco dessa classe e seus efeitos ocorrem na glicemia pós-prandial e na perda de peso. Seus efeitos adversos são descritos como náusea e pancreatite. Esse medicamento possui a desvantagem de ser uso subcutâneo e alto custo (WEINERT et al., 2010).

### **3.3.7. INIBIDORES DA DPP IV**

Os inibidores da DPP IV (dipeptide protease IV) inibem a degradação do GLP-1 que, explicado no item anterior, promove a secreção da insulina. Com essa inibição da DPP IV ocorre o aumento da secreção da insulina (NELSON; COX, 2014).

Fármacos exemplares dessa classe são a vidalgliptina, sitagliptina e saxagliptina. Podem ser usados juntamente com a metformina, tiazolidinedionas e sulfoniluréias. Seus efeitos adversos são gastrintestinais, dermatite de contato, cefaleia, artralgias, nasofaringite e infecção urinária (WEINERT et al., 2010). Alguns efeitos são explicados pela inibição da DPP IV, por ser uma protease que também age sobre muitos peptídeos corporais, entre outros, substância P, neuropeptídeo Y, GLP-2 (GARCIA, 2012). O sistema imune também é afetado, provocando questionamentos sobre a sua segurança (WEINERT et al., 2010). Um exemplo dessa ação no sistema imune é a ação sobre a substância P, um peptídeo pró-inflamatório que causa vasodilatação, além de ser capaz de induzir a produção de interleucinas, aumentar a produção de imunoglobulinas e a atividade de células *natural-killer* (KALIL-GASPAR, 2003).

### **3.3.8. AMILINOMIMÉTICOS**

O controle glicêmico também é realizado através da amilina, um hormônio que é secretado juntamente com a insulina e promove a redução da glicemia. A pramlintida é um fármaco análogo desse hormônio que é usado para tratamento no diabetes tipo 1 e 2, porém possui desvantagens em ser de aplicação subcutânea em múltiplas doses. Os efeitos adversos conhecidos são náusea, anorexia e hipoglicemia (WEINERT et al., 2010).

### **3.3.9. INSULINA**

A insulino terapia é indicada quando os antidiabéticos orais não fazem mais o controle glicêmico necessário ou quando há complicações associadas, tais como infecções graves e comprometimento cardiovascular (WEINERT et al., 2010). A insulina é um medicamento com grande eficácia no controle glicêmico. Normalmente é usada em coadministração de antidiabético oral, por exemplo, a metformina (MAIA, 2016).

Os tipos de insulina são classificados pelo tempo de ação e são análogos da insulina ou de origem humana (WEINERT et al., 2010). Essa classificação pode ser encontrada no próximo quadro.



Tabela 1: Classificação das insulinas

<b>Tipo de Insulina</b>	<b>Início de Ação</b>	<b>Pico de Ação</b>	<b>Duração</b>	<b>Duração Máxima</b>
<b>Ultrarrápidas</b>				
Aspart	15 - 30min	1h - 2h	3h - 5h	5h - 6h
Lispro	15 - 30min	1h - 2h	3h - 4h	5h - 6h
Glulisina	15 - 30min	1h - 2h	3h - 4h	5h - 6h
<b>Regular (rápida)</b>	<b>30 - 60min</b>	<b>2h - 3h</b>	4h - 6h	6h - 8h
<b>Intermediária</b>				
NPH	2h - 4h	4h - 8h	8h - 12h	14h - 18h
<b>Longa duração</b>				
Detemir	2h	sem pico	14h - 24h	24h
Glargina	4h - 5h	sem pico	14h - 24h	24h
Degludeca	-	sem pico	24h	42h

Fonte: Adaptado de Maia, 2016.

Inicialmente usa-se uma única dose (ao deitar) de insulina basal (NPH ou de longa duração) para pacientes com diabetes tipo 2 que fazem tratamento com antidiabético oral. Os ajustes de dose devem ser feitos a cada 3 a 7 dias, dependendo dos valores glicêmicos (MAIA, 2016). Caso a meta não seja atingida começa o tratamento com a insulinização plena (WEINERT et al., 2010). Nessa estratégia é fornecida a insulina basal entre as refeições para inibir a gliconeogênese hepática, concomitante à aplicação da insulina pré-prandial rápida ou ultrarrápida ao longo do dia (MAIA, 2016).

Os análogos de insulina também apresentam o mesmo controle glicêmico quando comparados com as insulinas humanas, porém possuem a desvantagem de serem de custo elevado (WEINERT et al., 2010). As insulinas de ação longa duração possuem um grande benefício de serem aplicadas apenas uma vez ao dia (MAIA, 2016).

Os efeitos adversos da insulinoterapia são o ganho de peso, hipoglicemia e as reações cutâneas, como lipoatrofia e lipohipertrofia (WEINERT et al., 2010).

#### **4. RELAÇÃO RISCO BENEFÍCIO ENTRE O TRATAMENTO E OS EVENTOS ADVERSOS**

Os tratamentos para o diabetes tipo 2 descritos nesse trabalho apresentam algum tipo de efeito adverso nos pacientes. Esses efeitos variam de intensidade leve

à grave, exigindo certa análise dos profissionais de saúde. Dados do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX) apresentam os impactos numéricos em relação aos efeitos adversos. Em 2016 houve 15.846 casos de intoxicação por medicamentos no Brasil, sendo 34% casos por uso terapêutico, ou seja, de efeitos adversos.

No caso dos medicamentos para tratamento do diabetes tipo 2, a literatura descreve alguns efeitos adversos importantes para análise.

A classe dos inibidores de DPP-IV apresenta efeitos preocupantes devido seu mecanismo de ação. Como eles agem por meio da inibição da enzima DPP-IV, além de auxiliar no controle da glicemia, essa enzima também é encontrada no soro e na superfície de várias células. Um estudo observou a relação do uso desses medicamentos com a doença inflamatória do intestino. Os resultados apresentados foram de que usuários de inibidores de DPP-IV tiveram um aumento de 75% no risco de doença inflamatória do intestino, dentre essas doenças está a colite ulcerativa, a qual teve seu risco dobrado com essa classe de antidiabéticos. Quanto à doença de Crohn não houve associação significativa com os inibidores de DPP-IV (BMJ, 2018).

Outra classe de medicamentos antidiabéticos que podem apresentar efeitos adversos graves é das biguanidas, tendo a metformina como representante mais usado. A acidose láctica é descrita na literatura como efeito adverso associado às biguanidas, no caso da metformina. Esse aumento de lactato no organismo pode ocorrer se a metformina estiver em altas concentrações plasmáticas em pacientes com insuficiência renal. Esse aumento de lactato basicamente ocorre pela inibição da fosforilação oxidativa causada pela biguanida. Com essa inibição, há um aumento de NADH na mitocôndria que inibe o ciclo de Krebs e promove o acúmulo de piruvato pela inibição da piruvato desidrogenase. O acúmulo de NADH e piruvato no citoplasma estimula a produção de lactato, e quando em excesso, causa acidose láctica (QUINTANA et al., 2017).

Considerando que os efeitos adversos podem ser provenientes do uso correto do medicamento (PAULA et al., 2012) a escolha do tratamento é uma etapa complexa. As contraindicações, as interações medicamentosas, o estilo de vida e idade do paciente, as doenças pré-existentes, entre outros fatores, tudo deve ser levado em conta para escolher o medicamento. Após essa escolha, o monitoramento do tratamento é fundamental para acompanhar o aparecimento dessas reações e poder avaliar a relação risco benefício. Analisar até que ponto esse efeito indesejado

impacta o tratamento ou como ele pode ser manejado nessa situação. É necessário pensar que dentre todos os benefícios que o tratamento do diabetes pode trazer ao paciente, é quase inevitável a suspensão do medicamento em uso devido a um efeito adverso brando, como por exemplo, distúrbios gastrointestinais leves com o uso da metformina. Nesse caso, o medicamento acaba sendo mantido e a sintomatologia desses efeitos é tratada de maneira secundária.

Como a maioria dos pacientes diabéticos apresentam comorbidades, o profissional de saúde pode encontrar dificuldade em avaliar se as novas queixas são efeitos adversos do antidiabético ou se está relacionada com outra causa. Nessa etapa, o farmacêutico pode ser fundamental na avaliação do paciente. Como todo diagnóstico, a avaliação correta da causa é de suma importância para o tratamento e os efeitos adversos devem ser identificados corretamente para não mascarar alguma doença.

Uma questão que pode ser levantada sobre o assunto refere-se à conscientização do paciente em relação aos possíveis efeitos adversos que podem ser observados com o uso de determinado medicamento. Quando o paciente recebe a indicação do medicamento ele espera sentir apenas melhora no quadro e não se atenta de que a introdução de determinado princípio ativo afeta não somente a atividade da doença, mas também resultar em alguma consequência ao organismo, benéfica ou não. Essa percepção deve ser orientada pelo médico prescritor e reforçada no atendimento farmacêutico, incluindo as interações que o medicamento pode ter com outros fármacos e/ou alimentos, até para facilitar no monitoramento do tratamento, bem como aumentar a conscientização do paciente sobre a doença.

A orientação ao paciente pode auxiliar na adesão ao tratamento, um desafio constante dos profissionais de saúde. Um estudo transversal realizado na Tanzânia com 216 pacientes com diabetes tipo 2 observou que um dos motivos para a baixa adesão ao tratamento medicamentoso são os efeitos adversos, responsável por 11,6% dos pacientes não terem aderido ao tratamento (RWEGERERA, 2014). Outro estudo, realizado com 200 pacientes na Nigéria, constatou que 34,5% não eram aderentes devido aos efeitos adversos do tratamento (YUSUFF et al., 2008). Esses dados demonstram que os efeitos adversos constituem um fator importante que pode levar à interrupção do tratamento, exigindo assim, a atenção dos profissionais de saúde para auxiliar na efetiva adesão da terapia.

Uma plataforma eletrônica que permite consultar dados mundiais de notificações foi disponibilizada pela Organização Mundial de Saúde em 2015 (WHO, 2015). O aplicativo *VigiAccess* reúne dados estatísticos que permitem a visualização dos efeitos adversos notificados de cada medicamento consultado. Os dados gerais de alguns antidiabéticos podem ser observados no próximo quadro.

Tabela 2: Notificações de antidiabéticos

<b>Medicamento</b>	<b>Notificações (1968 – 2018)</b>
<b>Metformina (Biguanidas)</b>	60.139
<b>Glibenclamida (Sulfoniluréias)</b>	11.124
<b>Pioglitazona (Tiazolidinedionas)</b>	19.685
<b>Acarbose (Inibidores da alfa glicosidase)</b>	3.684
<b>Insulina</b>	11.268

Fonte: Adaptado de *VigiAccess-WHO*, 2018.

As notificações das reações adversas de alguns dos medicamentos usados no tratamento do diabetes tipo 2 já demonstram a recorrência desses efeitos na terapia, conforme visto na Tabela 2.

Os números podem impressionar, mas principalmente fornecem a necessidade de uma intervenção séria para a segurança de um paciente diabético. Essas intervenções podem ser baseadas em alterações no esquema terapêutico, de acordo com o perfil do paciente e como ele desenvolve essas reações. Valorizar cada sinal e sintoma divergente dos esperados pode prevenir um futuro efeito adverso grave. O pensamento de que o paciente possui necessidades únicas e de que todas as suas queixas estão ligadas em um único corpo permite expandir a visão estreita de que o especialista trata apenas as doenças de sua área. Tratar o caso com uma equipe multidisciplinar pode facilitar a detecção de efeitos adversos e suas possíveis origens. Enxergar o paciente como um todo pode ser o início de uma intervenção clínica positiva e efetiva.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme exposto, o tratamento do diabetes tipo 2 apresenta eficácia conhecida e comprovada no controle glicêmico descrito na literatura, além de promover benefícios em outros distúrbios fisiológicos. Entretanto, os dados

demonstram a evolução dos efeitos adversos observados em pacientes que fazem uso de algum antidiabético, variando de reações adversas leves, moderadas e graves, sendo muitos desses efeitos colaterais responsáveis pela suspensão do tratamento pelo paciente, levando a piora do quadro clínico.

Os efeitos adversos no tratamento do diabetes tipo 2 devem ser tratados pelos profissionais de saúde com devida relevância para o bom desenvolvimento da terapia e atingir melhora eficiente no quadro clínico.

## 6. REFERÊNCIAS

ANVISA. Cloridrato de Metformina – Bula. 2016. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24789022016&pIdAnexo=4012094](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24789022016&pIdAnexo=4012094)> Acesso em: Abril de 2018.

ARSA, Gisela et al. Diabetes Mellitus tipo 2: Aspectos fisiológicos, genéticos e formas de exercícios físicos para seu controle. Revista Brasileira de Cianthropometria e Desempenho Humano. 2011. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/238085836\\_Diabetes\\_Mellitus\\_tipo\\_2\\_Aspectos\\_fisiologicos\\_geneticos\\_e\\_formas\\_de\\_exercicio\\_fisico\\_para\\_seu\\_controle?enrichId=rgreq-16446bbffacb1299cb4a498078d33b32-XXX&enrichSource=Y292ZXJQYWdlOzIzODM0NDQ4NTgzNjBUzoxNDY3MTA3NjAyNjc3NzdAMTQxMTk4OTk3OTk1MA%3D%3D&el=1\\_x\\_2&\\_esc=publicationCoverPdf](https://www.researchgate.net/publication/238085836_Diabetes_Mellitus_tipo_2_Aspectos_fisiologicos_geneticos_e_formas_de_exercicio_fisico_para_seu_controle?enrichId=rgreq-16446bbffacb1299cb4a498078d33b32-XXX&enrichSource=Y292ZXJQYWdlOzIzODM0NDQ4NTgzNjBUzoxNDY3MTA3NjAyNjc3NzdAMTQxMTk4OTk3OTk1MA%3D%3D&el=1_x_2&_esc=publicationCoverPdf)> Acesso em: Março de 2018.

BMJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and incidence of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. 2018. Disponível em: <<https://www.bmj.com/content/360/bmj.k872>> Acesso em: Abril de 2018.

BRANDÃO-SOUZA, Camila et al. Determinants of high blood pressure in children: a case-control study in a rural of the Espírito Santo State. 2018. Disponível em: <<http://www.seer.unirio.br/index.php/cuidadofundamental/article/vivi/6023/pdf>> Acesso em: Março de 2018.

CARVALHEIRA, José B. C. et al. Vias de sinalização da insulina. 2002. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302002000400013](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302002000400013)> Acesso em: Abril de 2018.

FIGUEIRA, Ana L. G. et al. Intervenções educativas para o conhecimento da doença, adesão ao tratamento e controle do diabetes mellitus. 2017. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rlae/article/view/134935/130709>> Acesso em: Abril de 2018.

FILHO, Marcos F. B. et al. Hipotensão postural em indivíduos com idade superior a 60 anos. 2002. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/viewFile/95/39>> Acesso em: Março de 2018.

GARCIA, Rosa M. R. Ação do inibidor da enzima dipeptidil peptidase 4 sobre o pré-condicionamento isquêmico em pacientes portadores do diabetes mellitus tipo 2 e doença arterial coronariana estável. 2012. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5131/tde-14012013-144516/publico/RosaMariaRahmiGarcia.pdf>> Acesso em: Abril de 2018.

GRECO-SOARES, Juliana P.; DELL'AGLIO, Débora D. Relações entre qualidade de vida e diabetes tipo 1 na adolescência – UFRGS, 2016. Disponível em: <http://revistas.unisinos.br/index.php/contextosclinicos/article/view/ctc.2016.92.02/5654>> Acesso em: Fevereiro de 2018.

GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. Tratado de Fisiologia Médica. 11ed. Rio de Janeiro. 2006. 1128p.

HABER, Esther P. et al. Secreção da insulina: efeito autócrino da insulina e modulação por ácidos graxos. 2001. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302001000300003](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302001000300003)> Acesso em: Fevereiro de 2018.

International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas – 8th edition. 2017. Disponível em: <<http://diabetesatlas.org/across-the-globe.html>> Acesso em: Fevereiro de 2018.

KALIL-GASPAR, Pedro. Neuropeptídeos na pele. 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v78n4/16913.pdf>> Acesso em: Abril de 2018.

KING, Paromita; PEACOCK, Ian; DONNELLY, Richard. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. 1999. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2014359/>> Acesso em: Março de 2018.

MAIA, Júnia X. Uso de insulina no diabetes tipo 2. 2016. Disponível em: <<https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/3259>> Acesso em: Abril de 2018.

MARTINS, F.S.M. Mecanismos de ação da insulina. 2016. Disponível em: <[https://www.ufrgs.br/lacvet/site/wp-content/uploads/2016/07/mecanismo\\_a%C3%A7ao\\_insulinaSavio.pdf](https://www.ufrgs.br/lacvet/site/wp-content/uploads/2016/07/mecanismo_a%C3%A7ao_insulinaSavio.pdf)> Acesso em: Março de 2018.

NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de Bioquímica de Lehninger. 6ed. Porto Alegre. 2014. 1250p.

NETO, Edilson M. R. et al. Metformina: uma revisão da literatura. 2015. Disponível em: <<http://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/4105>> Acesso em: Abril de 2018.

Organização Pan-Americana da Saúde. BIREME. Dia Mundial da Saúde 2016: Combater o diabetes. 2016. Disponível em: <[http://www.paho.org/bireme/index.php?option=com\\_content&view=article&id=326:dia-mundial-da-saude-2016-combater-o-diabetes&Itemid=183&lang=pt](http://www.paho.org/bireme/index.php?option=com_content&view=article&id=326:dia-mundial-da-saude-2016-combater-o-diabetes&Itemid=183&lang=pt)> Acesso em: Fevereiro de 2018.

Organização Pan-Americana de Saúde. Diabetes Mellitus. 2008. Disponível em: <[http://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=394:diabetes-mellitus&Itemid=463](http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=394:diabetes-mellitus&Itemid=463)> Acesso em: Fevereiro de 2018.

PAGLIASSOTTI, Michael J. et al. Developmental stage modifies diet-induced peripheral insulin resistance in rats. 2000. Disponível em: <<https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpregu.2000.278.1.R66>> Acesso em: Março de 2018.

PAULA, Tatiana C. et al. Análise clínica e epidemiológica das internações hospitalares de idosos decorrentes de intoxicações e efeitos adversos de medicamentos, Brasil, de 2004 a 2008. 2012. Disponível em: <[https://scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-790X2012000400014](https://scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2012000400014)> Acesso em: Maio de 2018.

PENALVA, Daniele Q. F. Síndrome Metabólica: diagnóstico e tratamento. 2008. Disponível em: <<https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/viewFile/59086/62072>> Acesso em: Março de 2018.

QUINTANA, Felipe et al. Acidosis láctica associada a metformina. Caso clínico. 2017. Disponível em: <[https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&nrm=iso&lng=pt&tlng=pt&pid=S0034-98872017000801072](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&nrm=iso&lng=pt&tlng=pt&pid=S0034-98872017000801072)> Acesso em: Março de 2018.

RENA, Graham et al. The mechanisms of action of metformin. 2017. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-017-4342-z>> Acesso em: Abril de 2018.

RWEGERERA, Godfrey M. Adherence to anti-diabetic drugs among patients with Type 2 diabetes mellitus at Muhimbili National Hospital, Dar es Salaam, Tanzania- A cross-sectional study. 2014. Disponível em: <<http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/17/252/full/#ref25>> Acesso em: Maio de 2018.

SILVA, André G.; LAZARETTI-CASTRO, Marise. Diabetes Mellito, Tiazolidinedionas e Fraturas: Uma história inacabada. 2010. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302010000400002](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302010000400002)> Acesso em: Abril de 2018.



SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 1 – Conceituação, Epidemiologia e Prevenção Primária. 2016. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&nrm=iso&lng=pt&tlng=pt&pid=S0066-782X2016004800002](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&nrm=iso&lng=pt&tlng=pt&pid=S0066-782X2016004800002)> Acesso em: Fevereiro de 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 8 – Hipertensão e Condições Clínicas Associadas. 2016. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&nrm=iso&lng=pt&tlng=pt&pid=S0066-782X2016004800044](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&nrm=iso&lng=pt&tlng=pt&pid=S0066-782X2016004800044)> Acesso em: Fevereiro de 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diabetes na prática clínica. 2014. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/ebook/component/k2/item/87-capitulo-01-visao-geral-dos-antidiabeticos-orais-tradicionais-secretagogos-inibidores-da-alfa-glicosidase-e-sensibilizadores-de-insulina>> Acesso em: Abril de 2018.

SURAMPUDI, Prasanth N. et al. Emerging Concepts in the Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. 2009. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/msj.20113/abstract>> Acesso em: Março de 2018.

Tratamento do Diabetes Mellitus do tipo 2: Novas Opções. 2000. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302000000600011](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302000000600011)> Acesso em: Abril de 2018.

VIGITEL 2016. Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/abril/17/VigiteV.pdf>> Acesso em: Abril de 2018.

WEINERT, Leticia S. et al. Tratamento medicamentoso da hiperglicemia no diabetes melito tipo 2. 2010. Disponível em:

<<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/159351/001016484.pdf?sequence=1>> Acesso em: Abril de 2018.

WHO - World Health Organization. Diabetes. 2017. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>> Acesso em: Fevereiro de 2018.

YUSUFF, Kazeem B. et al. Adherence to anti-diabetic drug therapy and self-management practices among type-2 diabetics in Nigeria. 2008. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11096-008-9243-2>> Acesso em: Maio de 2018