

CENTRO UNIVERSITÁRIO ATENAS

ARTHUR ULHOA TAVEIRA

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO DIABETES
MELLITUS TIPO 2 COM METFORMINA**

Paracatu

2019

ARTHUR ULHOA TAVEIRA

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2 COM
METFORMINA**

Monografia apresentada ao curso de Farmácia do Centro Universitário Atenas, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Área de concentração: Farmácia Clínica.

Orientador: Prof. Douglas Gabriel Pereira.

Paracatu

2019

ARTHUR ULHOA TAVEIRA

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2 COM
METFORMINA**

Monografia apresentada ao curso de Farmácia do Centro Universitário Atenas, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Área de concentração: Farmácia Clínica

Orientador: Prof. Douglas Gabriel Pereira.

Banca Examinadora:

Paracatu – MG, _____ de _____ de _____.

Prof. Douglas Gabriel Pereira
UniAtenas

Prof^a. Msc. Layla Paola de Melo Lamberti
UniAtenas

Prof^a. Ellen Maria Rabelo
UniAtenas

Dedico este trabalho primeiramente ao Senhor Jesus, por ser essencial em minha vida, autor do meu destino, meu guia e socorro presente na hora da angústia, à minha Mãe Vania, aos meus tios e minha namorada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao Senhor Jesus Cristo, presença constante em minha vida, minha maior motivação de estar concluindo este curso.

Agradeço à minha mãe, meus familiares e minha namorada neste período do curso, obrigado por cada palavra de motivação e pela presença forte nos momentos mais difíceis que tive que enfrentar durante meu curso.

Quero agradecer também aos meus professores Douglas Gabriel e Layla Paola de Melo Lamberti, obrigado pelo apoio psicológico e por me auxiliarem na realização deste curso. Obrigado por exigirem tanto de mim, isso faz eu me tornar melhor do que sou. Valho-me da sabedoria e do apoio de todos que de alguma forma me auxiliaram a enfrentar vários obstáculos e fazer com que eu chegasse na conclusão do meu TCC.

Agradeço aos amigos Eva KatiUrsula, Nádia Gonçalves e Alex Carvalho que me auxiliaram psicologicamente e ajudaram a vencer mais esta etapa, obrigado pelas palavras de encorajamento durante este período tão importante da minha formação acadêmica.

Por último agradeço todas as pessoas que indiretamente me auxiliaram de alguma forma concluir meu TCC e novamente ao Senhor Jesus por estar vencendo mais uma etapa da minha vida acadêmica.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAD	Cetoacidose Diabética
DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Mellitus 2
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
GLUT's	Transportadores de Glicose
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
GSK3	Glicogênio Sintase Quinase 3
PP-1	Inibidor-1 da Fosfoproteína Fosfatase-1
PKA	Proteína Quinase A
PKB	Proteína Quinase B
UDP	Uridina Difosfato

RESUMO

Diabetes tipo 1 é o tipo mais agressivo, causa emagrecimento rápido. Causa destruição auto-imune das células β das Ilhotas de Langerhans. Auto-anticorpos contra as células β contra insulina, contra os tecidos glutâmico descarboxilase, contra tirosina fosfatase (SMELTZER; BARE, 2002). O diabetes mellitus primário é a forma mais comum. É preciso diferenciá-lo do diabetes secundário, que inclui formas de hiperglicemia associada a causas identificáveis nas quais a destruição das ilhotas pancreáticas é induzida por doença pancreática inflamatória, cirurgia, tumores e outros (GUYTON; HALL, 2002). No diabetes tipo 1, pode observar-se mais comumente o início abrupto da doença com quadro clínico exuberante. Estes indivíduos em geral são magros ou de peso normal é bastante instáveis, sendo difícil o controle metabólico da doença (LEHNINGER; NELSON; COX, 1995). No diabetes tipo 2 (diabetes não insulino-dependente), o pâncreas continua a produzir insulina, algumas vezes em níveis mais elevados do que o normal. No entanto, o organismo desenvolve uma resistência aos seus efeitos e o resultado é um déficit relativo à insulina (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 1994). O pâncreas secreta insulina normalmente, mas sobram insulina e glicose no sangue e células com pouca glicose. O pâncreas libera muita insulina levando as células β a se deteriorarem. Células β destruídas não têm produção de insulina e o indivíduo passa a ter a necessidade de tomar insulina e medicamentos para aumentar a sensibilidade à insulina (GUYTON; HALL, 2002). O diabetes mellitus tipo 2 é uma síndrome heterogênea que resulta de defeitos na secreção e na ação da insulina, sendo que a patogênese de ambos os mecanismos está relacionada a fatores genéticos e ambientais. Sua incidência e prevalência vêm aumentando em varias populações, tornando-se uma das doenças mais prevalentes no mundo (SMELTZER; BARE, 2002). O diabetes está associado ao aumento da mortalidade e ao alto risco de desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares, como também de neuropatias, pode resultar em cegueira, insuficiência renal e amputações de membros (GUYTON; HALL, 2002). O diabetes tipo 2 é causado pela redução da sensibilidade dos tecidos-alvo ao efeito da insulina. Essa sensibilidade diminuída à insulina é descrita como resistência à insulina (COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2000). O diabetes tipo 2 é o principal motivo de amputação traumática de membro inferior

por gangrena. O diabetes aumenta a frequência de amputação do membro inferior de 15 a 40 vezes. A forma grave da doença arterial oclusiva nos membros inferiores é responsável, em grande parte, pela incidência grande de gangrenas e subsequente amputação nos pacientes diabéticos (SMELTZER; BARE, 2002). A metformina é uma das drogas antidiabéticas orais normalmente prescritas no mundo e deve manter esse lugar apesar de inúmeros antidiabéticos orais que vêm sendo introduzidos no tratamento do diabetes mellitus tipo 2. A experiência profissional com o uso da metformina mostrou-se que é muito eficaz em reduzir a glicemia plasmática e a hemoglobina glicada em pacientes diabéticos do tipo 2. A metformina melhora as funções endoteliais e provoca discreta redução da pressão arterial (MILECH, Adolpho. Sociedade Brasileira de Diabetes. 2007).

Palavras-chave: Diabetes mellitus tipo 2. Metformina. Glicemia.

ABSTRACT

Type 1 diabetes is the most aggressive type, causes rapid weight loss. Causes autoimmune destruction of Langerhans Islet β cells. Autoantibodies against β cells against insulin, against glutamic tissue decarboxylase, against tyrosine phosphatase (SMELTZER; BARE, 2002). Primary diabetes mellitus is the most common form. It must be distinguished from secondary diabetes, which includes forms of identifiable causes-associated hyperglycemia in which pancreatic islet destruction is induced by inflammatory pancreatic disease, surgery, tumors, and others (GUYTON; HALL, 2002). In type 1 diabetes, the abrupt onset of the disease with exuberant clinical picture may be more commonly observed. These individuals are usually thin or of normal weight and are very unstable, being difficult the metabolic control of the disease (LEHNINGER; NELSON; COX, 1995). In type 2 diabetes (non-insulin dependent diabetes), the pancreas continues to produce insulin, sometimes at higher than normal levels. However, the body develops a resistance to its effects and the result is an insulin deficit (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 1994). The pancreas secretes insulin normally, but insulin and glucose are left in the blood and cells with low glucose. The pancreas releases too much insulin causing the β cells to deteriorate. Destroyed β cells do not have insulin production and the individual needs to take insulin and medications to increase insulin sensitivity (GUYTON; HALL, 2002). Type 2 diabetes mellitus is a heterogeneous syndrome resulting from defects in insulin secretion and action, and the pathogenesis of both mechanisms is related to genetic and environmental factors. Its incidence and prevalence have been increasing in several populations, becoming one of the most prevalent diseases in the world (SMELTZER; BARE, 2002). Diabetes is associated with increased mortality and the high risk of developing micro and macrovascular complications, as well as neuropathies, can result in blindness, renal failure, and limb amputations (GUYTON; HALL, 2002). Type 2 diabetes is caused by reduced sensitivity of target tissues to the effect of insulin. This decreased insulin sensitivity is described as insulin resistance (COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2000). Type 2 diabetes is the main reason for traumatic lower limb amputation for gangrene. Diabetes increases the frequency of lower limb amputation by 15 to 40 times. The severe form of occlusive arterial disease in the lower limbs is largely responsible for the large incidence of gangrene and subsequent amputation in

diabetic patients (SMELTZER; BARE, 2002). Metformin is one of the commonly prescribed oral antidiabetic drugs in the world and should remain in place despite the numerous oral antidiabetic drugs being introduced in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Professional experience with metformin has been shown to be very effective in reduce plasma glycemia and glycated hemoglobin in type 2 diabetic patients. Metformin improves endothelial functions and causes a slight reduction in blood pressure (MILECH, Adolpho. Sociedade Brasileira de Diabetes. 2007).

Keywords: *Diabetes mellitus type 2. Metformin. Blood glucose.*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 PROBLEMA	12
1.2 HIPÓTESES	12
1.3 OBJETIVOS	12
1.3.1 OBJETIVO GERAL	12
1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
1.4 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	13
1.5 METODOLOGIA DO ESTUDO	13
1.6 ESTRUTURA DO TRABALHO	13
2 METABOLISMO DA GLICOSE	15
2.1.1 FONTES DE GLICOSE	15
2.1.2 GLICÓLISE E GLICOGÊNESE	15
2.1.3 GLICOGENÓLISE	17
3 DIABETES MELITOS	19
3.1 DEFINIÇÃO	19
3.2 CLASSIFICAÇÃO DO DIABETES MELITOS	19
3.3 EPIDEMIOLOGIA	20
3.4 QUADRO CLÍNICO	22
3.5 MÉTODOS E CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO	23
3.6 FORMAS DE MONITORAMENTO DO PACIENTE COM DM	23
4 METFORMINA ALIADA AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DO DIABETES MELITOS TIPO 2	24
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
REFERÊNCIAS	27

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 é uma doença crônica, freqüente e sua prevalência vem aumentando rápida e continuamente nas últimas décadas em todo o mundo, adquirindo características epidêmicas em vários países, particularmente naqueles em desenvolvimento. Segundo a Organização Pan-americana da Saúde, existe epidemia dessa doença em curso. Em 1985, eram 30 milhões de pacientes no mundo todo; em 2000 foram notificados 177 milhões de casos, devendo esse número aumentar para 370 milhões até 2030 (Regla, I., Molena-Fernandes, C., Soares, R., Silva, S. e Nakamura, R. Fatores de risco em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. *Revista Latino-americana de Enfermagem*. 16 (2), 2008).

Fatores de Risco Modificáveis para o Diabetes Mellitus 2 embora idade, histórico familiar, dentre outros fatores não modificáveis, possam estar presentes, na realidade os fatores modificáveis para o DM2 é que devem ser alvo de intervenção. Dentre os fatores de risco modificáveis para o DM2 destacam-se a obesidade e fatores dietoterápicos, o sedentarismo, bem como o tabagismo. Stress psicossocial e episódios depressivos maiores também podem estar associados a um aumento de risco para DM2. Obesidade A presença de sobrepeso/obesidade é situação cada vez mais presente no mundo atual. O advento da obesidade é seguido de incremento significativo no risco para o desenvolvimento de DM2, e a resistência insulínica é um importante elo de ligação entre o DM2 e a obesidade. Portadores de obesidade abdominal, com maior deposição de gordura visceral característica, apresentam maior risco para desenvolvimento de DM2. A gordura visceral apresenta um alto turn over metabólico, com expressiva atividade lipolítica, drenando expressivas concentrações de ácidos graxos livres (AGL) diretamente no fígado através da veia portal. Os AGL a nível hepático, por sua vez, reduzem o clearance da insulina e aumentam a produção hepática de glicose (LYRA, Ruy et al, 2006).

De acordo com o Estudo Multicêntrico sobre a Prevalência de Diabetes no Brasil, realizado em 1988, 7,6% da população adulta do país tem esse problema de saúde. E, em 2001, na Campanha Nacional de Detecção de Casos Suspeitos de Diabetes no Brasil, quando foram realizadas 20,7 milhões de glicemia capilar, detectou-se prevalência de 14,6% de exames suspeitos. Além disso, as estatísticas oficiais de morbimortalidade apontam que o DM2 constitui a quinta indicação de

hospitalização no Brasil e está entre as dez maiores causas de mortalidade no país. Diante desses resultados, a grande preocupação que surge é o como enfrentar essa situação nos diferentes segmentos da sociedade. O envelhecimento populacional e as alterações do estilo de vida são apontados como os principais determinantes do acentuado incremento na frequência de DM2, nos últimos anos. Evidências quanto às alterações no estilo de vida como alimentação não saudável e a falta de atividades físicas regulares, associadas ao aumento da expectativa de vida dos brasileiros têm sido apontados como responsáveis pela prevalência crescente do DM2 no país. O diabetes mellitus tipo 2 é uma doença crônica, freqüente e sua prevalência vem aumentando rápida e continuamente nas últimas décadas em todo o mundo (Regla, I., Molena-Fernandes, C., Soares, R., Silva, S. e Nakamura, R. Fatores de risco em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. *Revista Latino-americana de Enfermagem*. 16 (2), 2008).

1.1 PROBLEMA

Qual a ação da metformina no tratamento da diabetes do tipo 2 com metformina ?

1.2 HIPÓTESES

A metformina é um fármaco com efeitos antihiperlipidêmicos, reduzindo a glicose plasmática pós-prandial e basal; A metformina estimula a produção de glicogênio intracelular atuando na síntese de glicogênio e eleva a capacidade de transporte de todos os tipos de transportadores de glicose de membrana (GLUTs); A metformina desempenha efeito vantajoso sobre o metabolismo lipídico.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 OBJETIVO GERAL

Identificar a ação da metformina no tratamento da diabetes do tipo 2.

1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) definir e caracterizar clinicamente o diabetes do tipo 2;
- b) descrever a sintomatologia do diabetes do tipo 2;
- c) explicar a epidemiologia e os diagnósticos do diabetes do tipo 2;
- d) descrever a ação medicamentosa da metformina na terapêutica do paciente com diabetes do tipo 2.

1.4 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Acredita-se que o DM 2 representa quase 100% dos casos da doença, e normalmente se desenvolve depois dos 40 anos. A terapêutica do DM 2 está inserido a prática regular de exercícios físicos, dieta alimentar e utilização de medicamento oral (MILECH, et al., 2016).

Diabetes tipo 2 é interessante para se escrever como tema de TCC e também pelo fato de pesquisar sobre a fisiologia e terapêutica para a pessoa portadora do diabetes tipo 2.

1.5 METODOLOGIA DO ESTUDO

Através da revisão de literatura, reporta-se e avalia-se o conhecimento produzido em pesquisas prévias, destacando conceitos, procedimentos, resultados, discussões e conclusões relevantes para seu trabalho. É necessária uma leitura aprofundada e intensa dos textos que serão utilizados como referência. Por isso, para a revisão, é preciso levar em conta: a) Os verbos utilizados pelo autor nas citações; b) A relação entre as pesquisas citadas (se sobrepõem e/ ou contrastam entre si); c) A justificativa da presença dos textos citados; d) Explicitar em que momentos o pesquisador é o único autor do texto que está sendo construído.

Materiais pesquisados em artigos científicos no Google acadêmico e Scielo, empregando-se as palavras-chaves: Artigos; Scielo; Google acadêmico; Diabetes mellitus.

1.6 ESTRUTURA DO TRABALHO

O seguinte trabalho é composto por cinco capítulos.

O primeiro capítulo abordará o metabolismo da glicose no organismo, bem como as fontes de glicose. Também será explanado as reações de Glicólise, Glicogênese e Glicogenólise.

No segundo capítulo irá abranger os tipos de Diabetes Mellitus, dando um enfoque na sua epidemiologia e no quadro clínico, bem como o diagnóstico e formas de monitoramento do paciente portador do distúrbio metabólico.

E por fim, no terceiro capítulo, será abordado o tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2 com o fármaco Metformina.

2 METABOLISMO DA GLICOSE

2.1.1 FONTES DE GLICOSE

A glicose é um carboidrato (açúcar) do tipo monossacarídeo. Ele é um dos mais importantes carboidratos, sendo usado como fonte de energia primária pela maior parte dos organismos, além de fazer parte de importantes vias metabólicas. Sua cadeia apresenta 6 carbonos e contém um grupamento aldeído ($-CHO$), sendo sua fórmula geral $C_6H_{12}O_6$. A molécula de glicose se apresenta em forma de cadeia aberta (acíclica) ou de anel (cíclica). Esse monossacarídeo pode existir em sua forma livre ou combinado com outros carboidratos. A glicose combinada com o monossacarídeo frutose forma o dissacarídeo chamado sacarose, já a combinação de glicose e galactose forma o dissacarídeo lactose presente no leite, enquanto duas moléculas de glicose combinadas formam a maltose. A combinação de várias moléculas de glicose ainda pode compor açúcares de cadeias longas chamados polissacarídeos. Esses polissacarídeos podem servir de reserva energética como é o caso do amido nas plantas e do glicogênio nos animais, ou ter função estrutural como é o caso do polissacarídeo celulose, com função de sustentação nos vegetais (AMABIS E MARTHO, 2006).

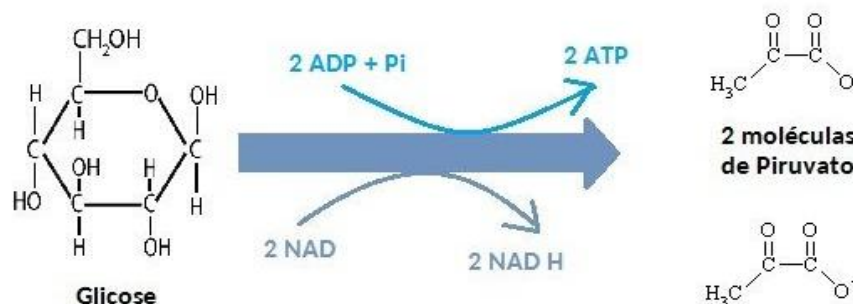
No jejum de curta duração, a produção de glicose é usada pelo cérebro, sendo apenas uma pequena parte ligada por outros tecidos, como o músculo. O glicogênio hepático a principal fonte desta glicose (60-80%), a restante vem da neoglicogênese, cujos substratos fundamentais são o glicerol e os aminoácidos, o que vem primeiro decorrente da hidrólise dos triglicerídeos e o segundo a partir das proteínas. O jejum prolongado, ocorrem adaptações metabólicas, nomeadamente no Sistema Nervoso Central (SNC) que se utiliza dos corpos cetônicos como principal fonte de energia. Assim que eleva a concentração de corpos cetônicos, ao ponto que no jejum prolongado, o cérebro diminui excessivamente o consumo da glicose (BARCELOS *et al*, 1995).

2.1.2 GLICÓLISE E GLICOGÊNESE

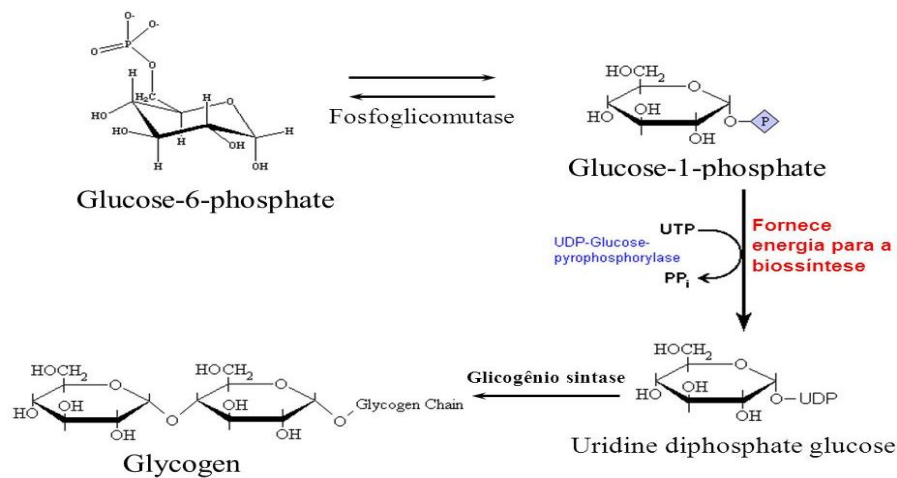
No período pós-prandial, após uma refeição os nutrientes absorvidos no intestino são conduzidos diretamente ao fígado. Neste retém uma significativa fração

da glicose recebida e seu conteúdo de glicogênio é elevado de 70g para 120g, em média. O excesso de glicose permanece em circulação, provocando uma elevação da glicemia, a que o pâncreas responde aumentando a liberação de insulina e diminuindo a liberação de glucagon. O aumento da razão insulina/glucagon determina profundas e amplas alterações metabólicas, procedentes da supressão das vias de transdução de sinal do glucagon, destacando-se a via da proteína quinase dependente de cAMP ou proteína quinase A (PKA), e da ocorrência das vias de sinalização da insulina, como a via da fosfatidilinositol 3-quinase. O Inibidor-1 da fosfoproteína fosfatase-1 (PP-1) e a própria PP-1, deixa de ser inibida e a fosforilação pela proteína quinase (PKB) é ativada na via da PI3K, estimula PP-1. A PP-1 remove grupos fosfato do glicogênio fosforilase quinase, do glicogênio fosforilase a e do glicogênio sintase, inativando as duas primeiras e ativando a enzima de síntese. A enzima alvo da PKB é a glicogênio sintase quinase (GSK3) que na falta da insulina, fosforila e inativa o glicogênio sintase. Com insulina, PKB fosforilase inativa GSK3, suspendendo o bloqueio antes exercido sobre a síntese do glicogênio. A glicose proveniente da absorção é fosforilada no fígado pela glicoquinase, que está estimulada e cuja síntese é induzida por insulina. A glicose ativa a glicoquinase indiretamente, por promover o seu deslocamento do núcleo para o citoplasma, onde é capaz de catalisar a fosforilação da glicose (MARZZOCO, 2007).

FIGURA 1 – Glicólise.



Fonte: Toda Matéria (2017).

FIGURA 2 – Glicogênese.

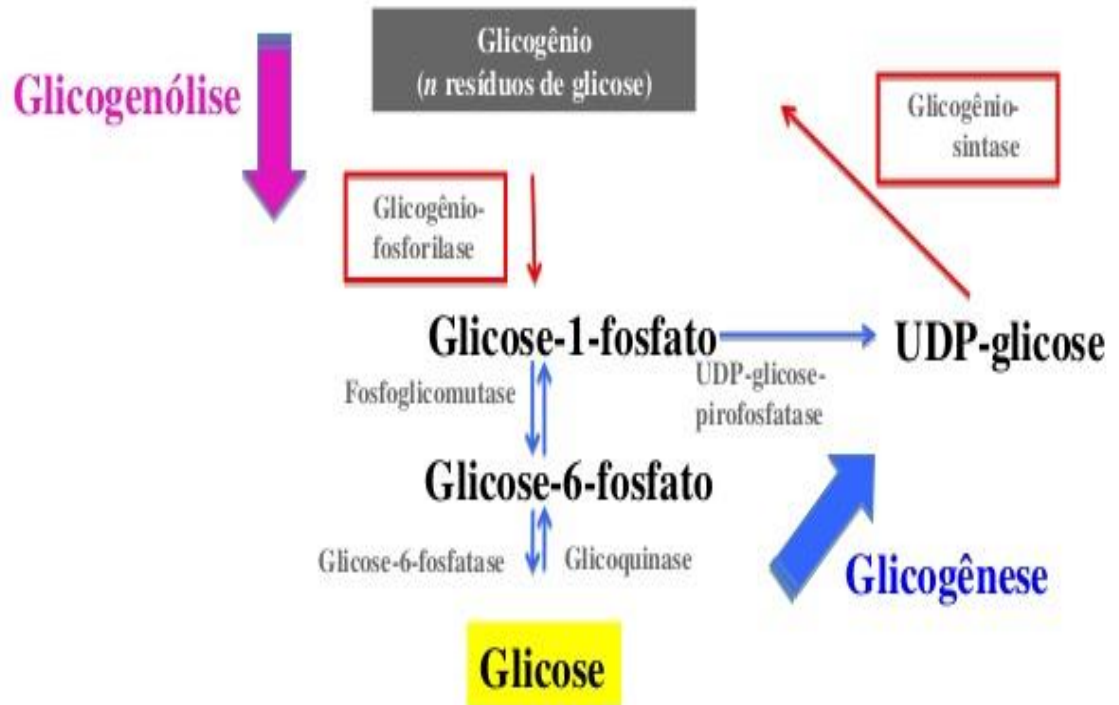
Fonte: VASQUES (2017).

As moléculas de glicogênio crescem por transferência de resíduos de glicose. A transferência é catalisada pela glicogênio-sintase. O doador da glicose é o UDP-glicose que se forma a partir da glicose 1-fosfato. A glicose-1-fosfato é obtida pela transformação da glicose-6-fosfato. A Glicogênio sintase necessita de um “primer”, que contém menos quatro moléculas de glicose. A proteína Glicogenina é a responsável pela formação desta pequena cadeia. A ela se liga o primeiro resíduo de glicose. A Glicogênio sintase se liga à cadeia de glicogenina estendendo a cadeia. A glicoquinase é a primeira enzima atuante do ciclo (VASQUES, 2017).

2.1.3 GLICOGENÓLISE

A glicogenólise muscular é ativada por causa da epinefrina por meio do receptor β -adrenérgico cAMP-dependente, mas a glicose é metabolizada através da glicólise para a produção de energia. Isso acontece não apenas durante as situações de luta ou fuga, mas também em resposta às demandas metabólicas durante o exercício contínuo. São dois mecanismos independentes de hormônio para ativação da glicogenólise no músculo. Em primeiro, o influxo de cálcio para o citoplasma do músculo em resposta à estimulação do nervo ativa a forma basal não fosforilada da fosforilase através da ação do complexo Ca^{2+} -calmodulina. Essa ativação independente do hormônio da fosforilase desencadeia a rápida ativação da glicogenólise durante explosões pequenas de exercícios, mesmo na falta da ação da epinefrina (JOHN, 2010).

FIGURA 3 – Glicogenólise.



Fonte: JUNIOR (2015).

3 DIABETES MELITOS

3.1 DEFINIÇÃO

Diabetes Mellitus inclui um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, resultante de defeitos na secreção de insulina e/ou em sua ação. A hiperglicemia se manifesta por sintomas como poliúria, polidipsia, perda de peso, polifagia e visão turva ou por complicações agudas que podem levar a risco de vida: a cetoacidose diabética e a síndrome hiperosmolar hiperglicêmica não cetótica (GROSS,*et al.*, 2002).

A hiperglicemia crônica está associada a dano, disfunção e falência de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos. Estudos de intervenção demonstraram que a obtenção do melhor controle glicêmico possível retardou o aparecimento de complicações crônicas microvasculares, embora não tenha tido um efeito significativo na redução de mortalidade por doença cardiovascular (GROSS,*et al.*, 2002).

3.2 CLASSIFICAÇÕES DO DIABETES MELITOS

No diabetes tipo 1 ocorre destruição das células beta do pâncreas, usualmente por processo auto-imune (forma auto-imune; tipo 1A) ou menos comumente de causa desconhecida (forma idiopática; tipo 1B). Na forma auto-imune há um processo de insulite e estão presentes auto-anticorpos circulantes (anticorpos anti-descarboxilase do ácido glutâmico, anti-ilhotas e anti-insulina). De uma forma geral, a instalação do quadro de diabetes tipo 1 auto-imune é relativamente abrupta e muitas vezes o indivíduo pode identificar a data de início dos sintomas (GROSS,*et al.*, 2002).

O diabetes mellitus tipo 2 é mais comum do que o tipo 1, perfazendo cerca de 90% dos casos de diabetes. É uma entidade heterogênea, caracterizada por distúrbios da ação e secreção da insulina, com predomínio de um ou outro componente. A etiologia específica deste tipo de diabetes ainda não está claramente estabelecida como no diabetes tipo 1. A destruição auto-imune do pâncreas não está envolvida. Também ao contrário do diabetes tipo 1, a maioria dos pacientes apresenta obesidade. A idade de início do diabetes tipo 2 é variável, embora seja

mais freqüente após os 40 anos de idade, com pico de incidência ao redor dos 60 anos. Em finlandeses, 97% dos pacientes tipo 2 iniciam o diabetes após os 40 anos de idade. Estudos que aliam a obesidade à idade superior a 40 anos indicam este ponto de corte da idade como discriminatório entre os dois tipos de diabetes. Por outro lado, outros autores associam a ausência de episódio agudo de cetoacidose e idade superior a 20 anos como indicadores da presença de diabetes do tipo 2 (GROSS,*et al.*, 2002).

O diabetes gestacional é definido como a tolerância diminuída aos carboidratos, de graus variados de intensidade, diagnosticado pela primeira vez durante a gestação, podendo ou não persistir após o parto. Os fatores de risco associados ao diabetes gestacional são semelhantes aos descritos para o diabetes tipo 2, incluindo, ainda, idade superior a 25 anos, ganho excessivo de peso na gravidez atual, deposição central excessiva de gordura corporal, baixa estatura, crescimento fetal excessivo, polidrânio, hipertensão ou pré-eclâmpsia na gravidez atual, antecedentes obstétricos de morte fetal ou neonatal. O rastreamento do diabetes é realizado a partir da primeira consulta pré-natal, utilizando-se a medida da glicose em jejum e com o objetivo de detectar a presença de diabetes pré-existente (GROSS,*et al.*, 2002).

3.3 EPIDEMIOLOGIA

O diabetes tipo 1 apresenta uma distribuição racial pouco uniforme com uma frequência menor em indivíduos negros e asiáticos e uma frequência maior na população europeia, principalmente nas populações provenientes de regiões do norte da Europa. A incidência do diabetes tipo 1 é bastante variável, de 1 a 2 casos por 100.000 ao ano no Japão até 40 por 100.000 na Finlândia. Nos Estados Unidos a prevalência do diabetes tipo 1 na população geral é em torno de 0,4%. A incidência do diabetes tipo 1 vem aumentando nas últimas décadas em alguns países como Finlândia, Suécia, Noruega, Áustria e Polônia. As explicações para estas diferenças regionais e étnicas baseiam-se em diferenças genéticas e ambientais. No Brasil, temos poucos estudos epidemiológicos sobre o diabetes tipo 1, porém em estudo recente abrangendo três cidades do interior paulista, constatou-se uma incidência de 7,6 /100.000 habitantes nesta população (LUCENA, 2007).

Tentativas de estudos epidemiológicos para elucidar a história natural e a patogênese do diabetes estão baseadas em alterações glicêmicas, apesar da grande variedade de manifestações clínicas. Existem evidências de que indivíduos com diabetes mal controlado ou não tratado tendem a desenvolver mais complicações do que aqueles com o diabetes bem controlado. Há circunstâncias que as complicações do diabetes são encontradas mesmo antes da hiperglicemia, evidenciando a grande heterogeneidade desse distúrbio metabólico. As complicações crônicas do diabetes são resultantes da própria hiperglicemia ou condições associadas, como deficiência de insulina, excesso de glucagon, mudanças da osmolaridade, glicação de proteínas e alterações lipídicas ou da pressão arterial. Muitos fatores desempenham papel importante para este crescimento em países em desenvolvimento: obesidade, sedentarismo, alimentação inadequada. Além disso, as complicações como retinopatia, doença renal do diabetes, amputações, infartos e derrames ainda são frequentes embora dados de mortalidade tenham apresentado discreta queda. De acordo com a pesquisadora Hermelinda Cordeiro Pedrosa, precisa-se retomar uma política preventiva efetiva, que seja de estado e não de governo, pois doenças crônicas precisam de planejamento e ações no médio e longo prazo, com educação de profissionais de saúde na atenção básica e implantação de equipes especializadas nos centros de média e alta complexidade, e certamente, educação de pacientes e familiares (OLIVEIRA, J. E. et al., 2018).

Para as pessoas que já têm diagnóstico médico de diabetes, o Sistema Único de Saúde (SUS) oferece gratuitamente, na atenção básica - porta de entrada do SUS, atenção integral e gratuita, ampliando ações de prevenção, detecção, controle e tratamento medicamentoso, inclusive com insulinas. Para fazer o monitoramento do índice de glicemia, ainda está disponível nas Unidades Básicas de Saúde fitas, reagentes e seringas.

O programa Aqui Tem Farmácia Popular, parceria do Ministério da Saúde com mais de 34 mil farmácias privadas em todo o país, também faz distribuição de medicamentos gratuitos, entre eles o cloridrato de Metformina, Glibenclamida e insulinas.

Na maioria das vezes, a diabetes tipo 2 é assintomática ou oligossintomática por longo período, sendo o diagnóstico feito por dosagens laboratoriais de rotina ou manifestações das complicações crônicas. Com menor

frequência, indivíduos com diabetes tipo 2 apresentam sintomas comuns de hiperglicemia (poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento inexplicado).

Os fatores de risco mais importantes para diabetes tipo 2 são: história familiar da doença, idade avançada, obesidade, sedentarismo, diagnóstico prévio de pré-diabetes ou diabetes mellitus gestacional (DMG) e presença de componentes da síndrome metabólica, tais como hipertensão arterial e dislipidemia. A distribuição da adiposidade corporal mais comumente relacionada ao risco de diabetes tipo 2 é a central, indicativa de acúmulo de gordura visceral. Esse tecido hipertrofiado produz citocinas pró-inflamatórias e gera resistência à insulina, envolvida na gênese do diabetes mellitus tipo 2 e de suas comorbidades. Indivíduos com sinais e sintomas da doença recomenda-se coleta de exames para confirmar o diagnóstico da diabetes tipo 2. Ainda que assintomáticos, a presença de fatores de risco já impõe rastreamento para diagnóstico precoce da diabetes mellitus tipo 2 (OLIVEIRA, J. E. et al., 2018).

3.4 QUADRO CLÍNICO

O diabetes tipo 1 se configura em dois períodos: pré-clínico (desenvolvimento da patologia, mas sob caráter assintomático). Só é diagnosticada a DM1 quando há destruição de pelo menos 80% da massa de ilhotas pancreáticas. Neste caso, já é considerado período clínico e os efeitos já são sintomáticos. Os sintomas são: poliúria, polidipsia, polifagia, astenia e perda de peso (GONÇALVES et al., 2015).

O alto nível da glicose somado a concentração de cetonas desencadeia uma outra enfermidade chamada de cetoacidose diabética (CAD). Uma emergência médica que está comumente presente em pacientes com DM1 que não estão fazendo o tratamento ou não o segue corretamente. No entanto, com a presença de uma infecção, pacientes com DM2 pode entrar em cetoacidose diabética. Alguns sintomas do CAD são: boca seca, aumento no volume da urina, hálito com cheiro de acetona, vômito e dor abdominal. O paciente diabético que apresentar estes sintomas deve procurar ajuda médica pelo fato de que o CAD pode provocar coma e até a morte.

3.5 MÉTODOS E CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

Atualmente são três os critérios aceitos para o diagnóstico de DM: Métodos e critérios para o diagnóstico de diabetes mellitus sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal acrescidos de glicemia casual acima de 200mg/dl. Compreende-se por glicemia casual aquela realizada a qualquer hora do dia, independentemente do horário das refeições (A, 1) (1, 2); glicemia de jejum \geq 126mg/dl (7 milimols). Em caso de pequenas elevações da glicemia, o diagnóstico deve ser confirmado pela repetição do teste em outro dia (A, 1) (1-2); glicemia de 2 horas pós-sobrecarga de 75g de glicose acima de 200mg/dl (A, 1) (1, 2)(MILECH et al., 2007).

O teste de tolerância à glicose deve ser efetuado com os cuidados preconizados pela OMS, com colheita para diferenciação de glicemia em jejum e 120 minutos após a ingestão de glicose. É reconhecido um grupo intermediário de indivíduos em que os níveis de glicemia não preenchem os critérios para o diagnóstico de DM. São, entretanto, muito elevados para serem considerados normais. Nesses casos foram consideradas as categorias de glicemia de jejum alterada e tolerância à glicose diminuída (MILECH et al., 2007).

3.6 FORMAS DE MONITORAMENTO DO PACIENTE COM DM

Existem alguns métodos de monitoramento da glicemia e entre eles está a avaliação dos níveis de Hemoglobina glicada que é um conjunto de substâncias formadas a partir de uma reação denominada glicação, uma ligação não enzimática e permanente da hemoglobina normal do adulto com açúcares redutores presentes na corrente sanguínea, como a glicose. A glicação ocorre em maior ou menor grau dependendo do nível da glicose sanguínea, ou seja, quanto maior a concentração de glicose, maior será a quantidade de hemoglobina glicada, isso ocorre devido à alta permeabilidade da membrana da hemácia à molécula da glicose (LIMA, 2009).

4 METFORMINA ALIADA AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DO DIABETES MELITOS TIPO 2

A metformina atualmente é um dos principais fármacos no tratamento da DM2, tem seu efeito sobre o fígado reduzindo a produção de glicose hepática pela inibição mitocondrial do complexo da cadeia respiratória, com posterior aumento da absorção de glicose nos tecidos periféricos principalmente músculos esqueléticos. As maiores associações ligadas a pesquisas e tratamentos na área de endocrinologia indicam a metformina como fármaco de primeira escolha em monoterapia ou terapia combinada no tratamento do DM2. Esta recomendação baseia-se nos efeitos anti-hiperglicemiantes do fármaco, no seu baixo custo, no baixo nível de efeitos adversos incluindo a ausência de ganho de peso. O tratamento da doença em monoterapia, inicialmente mostra uma grande eficiência. Posteriormente, o controle glicêmico deteriora-se, requerendo a adição de outro fármaco. Não há um fármaco de escolha quando a monoterapia com metformina falha, pois todos os fármacos antidiabéticos quando associados à metformina apresentam uma redução considerável de HbA1c (hemoglobina glicosilada) (FERREIRA, *et al.*, 2014).

A metformina é um fármaco antidiabético da família das biguanidas com efeitos antihiperglicêmicos, reduzindo a glicose plasmática pósprandial e basal. A metformina não estimula a secreção de insulina, não tendo, por isso, ação hipoglicemiante em pessoas não diabéticas. Em diabéticos, a metformina reduz a hiperglicemia, sem o risco de causar hipoglicemia, exceto em caso de jejum ou de associação com insulina ou sulfonilureias. A metformina pode agir através de três mecanismos: 1. na redução da produção da glicose hepática através da inibição da gliconeogênese e glicogenólise; 2. no músculo, através do aumento da sensibilidade à insulina, melhorando a captação e utilização da glicose periférica; 3. no retardo da absorção intestinal da glicose. A metformina estimula a síntese de glicogênio intracelular atuando na síntese de glicogênio e aumenta a capacidade de transporte de todos os tipos de transportadores de glicose de membrana (GLUTs) conhecidos até hoje. Em estudos clínicos, o uso de metformina foi associado à estabilização do peso corporal ou a uma modesta perda de peso. Em humanos, independentemente de sua ação na glicemia, a metformina exerce efeito favorável sobre o metabolismo lipídico. Tal efeito tem sido demonstrado com doses terapêuticas em estudos

clínicos controlados de média a longa duração, com a metformina reduzindo os níveis de colesterol total, LDL e triglicérides (DONADUZZI, 1999).

O fármaco de primeira escolha para uso contínuo por via oral em pacientes com diabetes tipo II é a metformina uma biguanida capaz de reduzir a liberação hepática de glicose e aumentar sua captação nos tecidos periféricos, diminuindo assim a glicemia, embora o exato mecanismo de ação hipoglicemiante a nível molecular permaneça desconhecido. Metformina é um fármaco hipoglicemiante (CONCEIÇÃO, *et al.*, 2017).

A metformina considerado um medicamento de primeira linha podendo ser utilizado no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 em todo o mundo, apresenta-se grande eficácia, baixo custo, e com baixo risco de evolução do quadro de hipoglicemia. Estudos mostram que a metformina está associada com a diminuição da inflamação, da fibrose e melhorando a função hepática. A metformina reduz as concentrações de glicose circulantes e aumenta a sensibilidade à insulina. Apresenta efeitos pleiotrópicos, como diminuição da ingestão alimentar e peso corporal. Além disso, este medicamento pode atuar positivamente em diversos marcadores de risco cardiovascular, incluindo perfil lipídico, doença do fígado gordo não alcoólica, propriedades anti-inflamatórias, e possivelmente, redução do risco de crescimento de alguns tipos de neoplasias. A absorção intestinal da metformina pode ser indicada pelo transportador da membrana plasmática monoamina (PMAT, codificada pelo gene SLC29A4), que é manifestada no lado luminal dos enterócitos. Não há dados *in vivo* atuais que aborde sobre a função do PMAT na disposição e efeito farmacológico da metformina. OCT3 (SLC22A3 gene) também é expresso sobre a borda em escova dos enterócitos e pode colaborar para a absorção de metformina (TEIXEIRA, 2015).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diabetes Mellito inclui um conjunto de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, resultante de defeitos na secreção de insulina e/ou em sua ação. Diabetes e alterações da tolerância à glicose frequentemente são na população adulta e estão relacionados a um aumento da mortalidade por doença cardiovascular e complicações microvasculares. O diagnóstico do diabetes baseia-se fundamentalmente nas alterações da glicose plasmática de jejum ou após uma sobrecarga de glicose por via oral.

Valho da dedicação em pesquisar sobre o diabetes, porque foi um estudo para trazer mais conhecimento e instigar mais a curiosidade sobre a farmacologia do diabetes, interações farmacocinéticas, interações farmacológicas e processos metabólicos que ocorrem dentro do organismo da pessoa portadora do diabetes.

Ao longo do desenvolvimento de pesquisa deste estudo, identificaram-se questões correlatas que permitiriam o desenvolvimento de outros estudos para ampliar a compreensão do diabetes estudado. Possivelmente aplicar-se este estudo as instituições de ensino seria uma forma de ampliar o entendimento das pessoas, quanto as complicações decorrentes do diabetes quando não tratado adequadamente e futuramente iniciativas como esta anteriormente apresentadas faça com que o índice alto de diabéticos pelo mundo seja reduzido.

REFERÊNCIAS

- ALVES, Conceição. **Fármacos para o Tratamento do Diabetes Tipo II: Uma Visita ao Passado e um Olhar para o Futuro**. Rev. Virtual Quim., 2017.
- AMABIS, J. M.; MARTHO, G. R. **Fundamentos da Biologia Moderna: Volume único**. 4ª Ed. Editora Moderna, São Paulo, p. 839, 2006.
- BAYNES, John *et al.* **Bioquímica Médica**. 3ª edição, 2010.
- DONADUZZI, Prati. **Cloridrato de metformina bula**. 3ª edição, 2010.
- FERREIRA, Valceir. **Avanços farmacológicos no tratamento do Diabetes tipo 2**. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research. Vol.8, n.3, p.72-78, 2014.
- GROSS, Jorge. **Diabetes Mellito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico**. Arquivo Brasil Endocrino. Metab. Vol 46, nº 1, fevereiro, 2002.
- GONÇALVES, Pablo. **Diabetes Mellitus e Fatores Externos que acarretam esta disfunção**. II CONBRACIS
- JUNIOR, Messias Miranda. **Gliconeogênese, glicogênese e glicogenólise**. FSP, 2015.
- LIMA, Karine de Araujo. **A importância da Hemoglobina Glicada no Diabetes Mellitus**
- LUCENA, Joana. **Diabetes Mellitus tipo 1 e tipo 2**. São Paulo, 2007.
- MARZZOCO, Anita; TORRES, Bayardo Baptista. **Bioquímica básica**. 3. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2007.
- MILECH, Adolpho. **Sociedade Brasileira de Diabetes**. 2007.
- MONTENEGRO JR, R. M.; VENCIO, S. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**. São Paulo: Clannad, 2017).
- VASQUES, Fernanda Santarém. **Glicogênese. Slide Player**. 2017. Disponível em: <https://slideplayer.com.br/slide/3758896/>. Acesso: 15 maio 2019.
- REGLA, I., Molena-Fernandes, C., Soares, R., Silva, S. e Nakamura, R. **Fatores de risco em pacientes com diabetes mellitus tipo 2**. *Revista Latino-americana de Enfermagem*. 16 (2), 2008