

**A importância da Farmacogenómica na  
Terapêutica da Diabetes *Mellitus* tipo 2  
e de comorbilidades associadas  
(hipertensão e dislipidemia)**

**Filipe André Santos Costa**

**Dissertação**

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**Trabalho efetuado sob a orientação de:  
Professora Doutora Vera Ribeiro Marques**

**2013**

# **A importância da Farmacogenómica na Terapêutica da Diabetes *Mellitus* tipo 2 e de comorbilidades associadas (hipertensão e dislipidemia)**



**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**Filipe André Santos Costa**

**Dissertação orientada pela Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Vera Ribeiro Marques**

**2013**

# **A importância da Farmacogenómica na Terapêutica da Diabetes *Mellitus* tipo 2 e de comorbilidades associadas (hipertensão e dislipidemia)**

## **Declaração de autoria de trabalho:**

Declaro ser o autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Filipe André Santos Costa

(Gambelas, 30 de Setembro de 2013)

*Copyright* Filipe André Santos Costa

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado o crédito ao autor ou editor.

---

## Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à Professora Doutora Vera Ribeiro Marques por ter aceitado orientar esta monografia e por toda a ajuda prestada no seu desenvolvimento.

Gostaria de agradecer aos meus amigos por todo o apoio que me deram não só durante o tempo de escrita da monografia, mas também durante o curso. Não poderia deixar de fazer um agradecimento especial à Cátia Pereira e à Rita Pereira, as minhas manas queridas por estarem presentes não só nos bons momentos como naqueles menos bons, nomeadamente nestes últimos meses de grande *stress*.

Por último, mas não menos importante, não poderia deixar de agradecer aos meus pais e aos meus familiares por todo o apoio que me têm prestado e por acreditarem em mim. Sem eles nada disto tinha sido possível.

Um grande obrigado a todos por tudo!

---

## Índice Geral

Índice de Figuras .....	i
Índice de Tabelas .....	i
Índice de Quadros .....	ii
Índice de Anexos .....	ii
Lista de Abreviaturas, Siglas e Acrónimos .....	iii
Resumo .....	vi
Abstract.....	vii
1. Introdução.....	1
2. Breve história da diabetes <i>mellitus</i> (DM).....	1
3. Epidemiologia da DM .....	4
4. Classificação etiológica e diagnóstico da DM.....	7
4.1 Os tipos de DM.....	7
4.1.1 A diabetes tipo 1.....	8
4.1.2 A Diabetes Tipo 2 .....	8
4.1.3 A diabetes gestacional.....	9
4.1.4 Outros tipos específicos de diabetes.....	10
4.2 – O diagnóstico da DM.....	10
4.3 – A hiperglicemia intermédia .....	11
4.4 – As complicações a longo prazo da DM .....	12
4.4.1 A visão.....	13
4.4.2 A nefropatia.....	14
4.4.3 A neuropatia .....	14
5. O pâncreas e as suas hormonas.....	16
5.1 A insulina.....	17
5.2 A glucagina .....	20
6. As comorbilidades .....	21
6.1 A hipertensão arterial (HTA).....	21
6.2 A dislipidemia.....	24
7. A terapêutica da DM2, hipertensão arterial e dislipidemia .....	26
7.1 A terapêutica da DM2.....	27
7.1.1 A terapêutica não farmacológica da DM2.....	27

---

7.1.2 A terapêutica farmacológica da DM2 .....	29
7.1.2.1 Os inibidores de absorção .....	31
7.1.2.2 Os medicamentos que combatem a insulinoresistência .....	33
7.1.2.3 Os medicamentos que aumentam a produção de insulina .....	37
7.1.2.4 A insulina.....	44
7.1.2.5 Os inibidores do cotransportador de sódio-glucose 2 (SGLT2).....	48
7.1.2.6 As associações fixas de fármacos para a DM2.....	50
7.2 A hipertensão arterial (HTA) .....	51
7.2.1 A terapêutica não farmacológica da HTA.....	51
7.2.2 A terapêutica farmacológica da HTA.....	52
7.2.2.1 Os modificadores do eixo renina-angiotensina-aldosterona.....	53
7.2.2.2 Os bloqueadores dos canais de cálcio.....	57
7.2.2.3 Os diuréticos .....	58
7.2.2.4 Os bloqueadores beta.....	60
7.2.2.5 As associações fixas de fármacos para a HTA .....	62
7.3 A dislipidemia.....	63
7.3.1 A terapêutica não farmacológica da dislipidemia .....	63
7.3.2 A terapêutica farmacológica da dislipidemia .....	64
7.3.2.1 As estatinas .....	65
7.3.2.2 O ezetimiba.....	66
7.3.2.3 Os fibratos .....	67
7.3.2.4 As resinas ligadoras dos ácidos biliares .....	68
8. A importância da farmacogenómica na terapêutica da DM2, da HTA e da dislipidemia .....	69
8.1 A influência da Farmacogenómica na DM2 .....	70
8.1.1 As sulfonilureias.....	70
8.1.1.1 A variabilidade no CYP2C9.....	71
8.1.1.2 A variabilidade no recetor das sulfonilureias .....	72
8.1.2 As metaglidinas .....	74
8.1.2.1 A variabilidade no CYP2C8 e CYP2C9.....	75
8.1.2.2 A variabilidade no transportador OATP1B1 .....	76
8.1.2.3 A variabilidade no recetor das sulfonilureias .....	79
8.1.3 As biguanidas .....	79
8.1.3.1 A variabilidade no OCT1, OCT2 e MATE1 .....	81

---

8.1.4 As glitazonas .....	82
8.1.4.1 A variabilidade no CYP2C8 .....	83
8.1.4.2 A variabilidade no OATP1B1 .....	83
8.1.4.3 A variabilidade no PPAR- $\gamma$ .....	84
8.2 A influência da farmacogenómica na terapêutica da HTA e da dislipidemia.....	85
8.2.1 A influência da farmacogenómica na HTA.....	85
8.2.1.1 Os bloqueadores beta.....	86
8.2.1.2 Os bloqueadores dos canais de cálcio.....	88
8.2.1.3 Os diuréticos .....	88
8.2.1.4 Os ARAs e os IECAs .....	89
8.2.2 A influência da farmacogenómica na dislipidemia .....	89
8.3 Substratos, inibidores e indutores dos citocromos P450.....	93
8.4 Polimorfismos em Portugal .....	94
9. Conclusão .....	95
10. Referências Bibliográficas.....	96

---

## Índice de Figuras

<b>Figura 2.1</b> – Dr. Ernesto Roma (Fundação Ernesto Roma, s.d.) .....	3
<b>Figura 3.1</b> – Estimativa da prevalência, do número de casos de diabetes e da percentagem de casos não diagnosticados no mundo em 2012, para indivíduos entre os 20-79 anos (adaptado de – IDF, s.d.).....	4
<b>Figura 3.2</b> – Estimativa da prevalência de diabetes na Europa em 2011, para indivíduos entre os 20-79 anos (IDF, s.d.) .....	5
<b>Figura 3.3</b> – Prevalência estimada de diabetes em Portugal, por sexo e escalão etário, em 2011 (Correia L.G. et al., 2013) .....	6
<b>Figura 3.4</b> – Prevalência estimada de diabetes em Portugal, por escalão etário, em 2011 (Correia L.G. et al., 2013) .....	6
<b>Figura 5.1</b> – Representação gráfica da estrutura da pró-insulina e da insulina (adaptado de - Medical Pharmacology and Disease-Based Integrated Instruction, s.d.).....	17
<b>Figura 5.2</b> – Mecanismo de secreção de insulina, mediado por glucose (adaptado de - Longo et al., 2012).....	18
<b>Figura 5.3</b> – Ação da insulina no músculo esquelético (adaptado de - Longo et al., 2012).....	19
<b>Figura 6.1</b> – Possíveis causas da hipertensão em condições de resistência à insulina (adaptado de – Bilous, Donnelly, 2010).....	24
<b>Figura 7.1</b> – Locais de ação dos diferentes antidiabéticos orais (Correia L.G. et al., 2009).....	29
<b>Figura 7.2</b> – Esquema da terapêutica aconselhada pelo NICE para o tratamento da DM2 (adaptado de - NICE 87, 2009).....	30
<b>Figura 7.3</b> – Locais de administração da insulina (Bilous, 2011) .....	45
<b>Figura 7.4</b> – Esquema da terapêutica aconselhada pelo NICE para o tratamento da HTA na diabetes (adaptado de - NICE 87, 2009).....	53
<b>Figura 7.5</b> – Locais de ação dos fármacos que interferem com o eixo renina-angiotensina-aldosterona (adaptado de - Katzung et al., 2009).....	54
<b>Figura 8.1</b> – Representação gráfica dos transportadores da metformina no intestino, no fígado e no rim (adaptado de - Leeuwen et al., 2013).....	80
<b>Figura 8.2</b> – Representação gráfica dos transportadores de influxo e de efluxo expressos nos hepatócitos humanos, envolvidos no transporte de ácidos biliares, aniões orgânicos e fármacos (adaptado de – Romaine et al., 2010).....	90

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 4.1</b> – Classificação da albuminúria (adaptado de - ADA, 2004; Dipiro et al., 2008).....	14
<b>Tabela 6.1</b> – Classificação da pressão arterial (adaptado de - Longo et al., 2012; Pinto, 2009).....	21
<b>Tabela 6.2</b> – Classificação de Fredrickson-OMS para as dislipidemias (adaptado de - The Merck Manual, 2012).....	25

## Índice de Quadros

<b>Quadro 6.1</b> – Potenciais causas de relação entre resistência à insulina e a hiperinsulinemia (esquerda) e o <i>stress</i> oxidativo (direita) com a hipertensão (adaptado de – Bilous, Donnelly, 2010).....	23
<b>Quadro 7.1</b> – Associações fixas de fármacos para o tratamento da DM2 (Correia L.G. et al., 2009; Infomed, 2013) .....	50
<b>Quadro 8.1</b> – Efeito dos vários genótipos do <i>CYP2C9</i> na redução da HbA1c (adaptado de – Zhou et al., 2010).....	71
<b>Quadro 8.2</b> – Associação entre os genótipos <i>ABCC8</i> Ser1369Ala e a redução da glicemia de jejum, a PTGO e a HbA1c, após 8 semanas de tratamento com gliclazida de doentes com DM2 (adaptado de – Feng et al., 2008).....	73
<b>Quadro 8.3</b> – Associação entre os genótipos <i>CYP2C9</i> e a AUC de 0 a 12 horas, a clearance oral e a concentração máxima de nateglinida (adaptado de - Kirchheiner et al., 2004).....	76
<b>Quadro 8.4</b> – Relação entre os genótipos <i>SLCO1B1</i> 521T>C e a farmacocinética da repaglinida, após administração de uma dose de 0.5mg desse fármaco (adaptado de – Kalliokoski et al., 2008b) .....	77
<b>Quadro 8.5</b> – Relação entre os genótipos <i>SLCO1B1</i> 521T>C e vários parâmetros da farmacocinética da nateglinida (adaptado de – Zhang et al., 2006).....	78
<b>Quadro 8.6</b> – Efeito da inibição ou indução dos <i>CYP3A4</i> , <i>CYP2C8</i> , <i>CYP2C9</i> e <i>OATP1B1</i> na AUC das estatinas (adaptado de - Neuvonen, 2010).....	92
<b>Quadro 8.7</b> - Frequências alélicas de polimorfismos nos genes <i>CYP2C8</i> , <i>CYP2C9</i> , <i>CYP2D6</i> , <i>CYP3A4</i> e <i>CYP3A5</i> obtidas em estudos com indivíduos portugueses .....	94

## Índice de Anexos

<b>Anexo I</b> - Associações fixas de fármacos para a HTA.....	97
<b>Anexo II</b> - Estudos que avaliam o efeito de polimorfismos genéticos na farmacocinética e na farmacodinâmica das sulfonilureias.....	97
<b>Anexo III</b> - Estudos que avaliam o efeito de polimorfismos genéticos na farmacocinética e na farmacodinâmica das metaglidinas.....	97
<b>Anexo IV</b> - Estudos que avaliam o efeito de polimorfismos genéticos na farmacocinética e na farmacodinâmica da metformina.....	97
<b>Anexo V</b> - Estudos que avaliam o efeito de polimorfismos genéticos na farmacocinética e na farmacodinâmica da pioglitazona .....	97
<b>Anexo VI</b> - Substratos, inibidores e indutores do <i>CYP2C8</i> , <i>CYP2C9</i> , <i>CYP2C19</i> , <i>CYP2D6</i> e <i>CYP3A4/5/7</i> .....	97

## Lista de Abreviaturas, Siglas e Acrónimos

- ABC** – *ATP-Binding Cassette* – domínios de ligação ao ATP
- ADA** – *American Diabetes Association* – Associação Americana da Diabetes
- AGJ** – Anomalia da Glicemia de Jejum
- AINEs** – anti-inflamatórios não esteroides
- ALT** – alanina aminotransferase
- APDP** – Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal
- ARAs** – antagonistas do recetor da angiotensina II
- AST** – aspartato aminotransferase
- ATM** – *ataxia telangiectasia mutated* – ataxia-telangiectasia mutado
- ATP** – *adenosine triphosphate* – adenosina trifosfato
- AUC** – *area under curve* – area sob a curva
- BCRP** – *breast cancer resistance protein* – proteína de resistência em cancro da mama
- BSEP** – *bile salt export pump* – bomba de efluxo dos sais biliares
- CYP** – *cytochrome P450* – superfamília citocromo P450
- DM** – diabetes *mellitus*
- DM1** – diabetes *mellitus* do tipo 1
- DM2** – diabetes *mellitus* do tipo 2
- DMID** – diabetes *mellitus* insulínodépendente
- DMNID** – diabetes *mellitus* não insulínodépendente
- DNA** – *deoxyribonucleic acid* – ácido desoxirribonucleico (ADN)
- FDA** – *Food and Drug Administration* – agência norte-americana de alimentos e medicamentos
- GIP** - *gastric inhibitory polypeptide* – polipeptídeo inibitório gástrico
- GLP-1** - *glucagon-like peptide-1* – peptídeo-1 semelhante à glucagina
- GLUT** – *glucose transporter* – transportador de glucose
- HbA1c** – hemoglobina glicada A1c
- HDL** – *high-density lipoproteins* – lipoproteínas de alta densidade
- HMG-CoA** – 3-Hidroxi-3-Metilglutaril-Coenzima A

**HTA** – hipertensão arterial

**IDL** – *intermediate-density lipoproteins* - lipoproteínas de densidade intermédia

**IECAs** – inibidores da enzima de conversão da angiotensina

**IGF2BP2** – *insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 2* – proteína de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina

**IMC** – índice de massa corporal

**IRS-1** – *insulin receptor substrate-1* – substrato 1 do recetor da insulina

**KCN** – *potassium inwardly rectifying channel* – família de canais de potássio retificadores

**LDL** - *low-density lipoproteins* - lipoproteínas de baixa densidade

**MATE** – *multidrug and toxin extrusion* – transportador de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas

**MDR** – *multiple drug resistance* – transportador responsável pela resistência múltipla a fármacos

**MDRP** – *multiple drug resistance protein* – proteína de resistência múltipla a fármacos

**NAMPT** – *nicotinamide phosphoribosyltransferase* – nicotinamida fosforibosiltransferase

**NICE** – *National Institute for Health and Care Excellence* – Instituto Nacional da Saúde e Excelência Clínica do Reino Unido

**NOS1AP** – *nitric oxide synthase 1 adaptor protein* – óxido nítrico sintase 1 adaptador de proteína

**NPC1L1** – *Niemann-Pick C1-Like 1*

**NTCP** – *sodium-taurocholate cotransporting polypeptide* – cotransportadores polipeptídicos de sódio-taurocolato

**OATP** – *organic anion transporter polypeptide* – polipéptido transportador de aniões orgânicos

**OCT** – *organic cation transporter* – transportador de catiões orgânicos

**OMS** – *World Health Organization (WHO)* – Organização Mundial Saúde

**OR** – *odds ratio* – razão de probabilidades

**PMAT** – *plasma membrane monoamine transporter* – transportador de monoamina presente na membrana plasmática

**PPAR** – *peroxisome proliferator-activated receptor* – recetor nuclear ativado por proliferadores de peroxissoma

**PTGO** – Prova de Tolerância à Glucose Oral

**SLC** – *solute carrier* – transportadores de solutos

**SLCO** – *solute carrier organic anion transporter* – transportadores de solutos orgânicos aniônicos

**SNPs** – *single nucleotide polymorphisms* – polimorfismos de um único nucleotídeo

**SNS** – Sistema Nacional de Saúde

**SUR1** – *sulfonylurea receptor 1* – recetor das sulfonilureias do tipo 1

**TCF7L2** – *transcription factor 7-like 2* – fator de transcrição 7 (específico de células T, domínio HMG)

**TDG** – Tolerância Diminuída à Glucose

**VLDL** – *very-low-density lipoproteins* – lipoproteína de muito baixa densidade

**s.d.** – sem data

## Resumo

A diabetes *mellitus* do tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica que resulta de um processo de resistência à ação da insulina e da incapacidade de secreção compensatória de insulina pelas células  $\beta$  do pâncreas. Por conseguinte, a hiperglicemia é a principal manifestação clínica desta patologia. Representado cerca de 85 a 90% dos casos totais de diabetes, a DM2 é uma verdadeira pandemia de prevalência progressivamente aumentada nestas últimas décadas sobretudo devido ao sedentarismo e aos maus hábitos alimentares.

Por vezes, outras patologias, tais como a hipertensão arterial (HTA) e a dislipidemia, associam-se à DM, sendo também estas comorbilidades um importante fator de risco de doenças cardiovasculares. Assim, é igualmente importante não só tratar a DM nestes doentes, mas também a hipertensão arterial e/ou a dislipidemia caso sofram destas comorbilidades.

As principais diretrizes terapêuticas recomendam a utilização dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) ou dos antagonistas do recetor da angiotensina II (ARAs) para o tratamento da HTA e de estatinas ou fibratos para o tratamento da dislipidemia. No entanto, estas diretrizes não têm em consideração a significativa variabilidade interindividual observada na resposta terapêutica. Deste modo, a farmacogenómica tenta explicar a variabilidade observada entre os indivíduos através do estudo de polimorfismos nos genes que codificam as enzimas, os transportadores e os alvos terapêuticos dos vários fármacos para que se possa futuramente alcançar uma terapia individualizada. Apesar de a farmacogenómica já ter dado resultados bastante promissores da sua aplicabilidade na terapêutica destas patologias, são ainda necessários mais estudos para determinar quais os polimorfismos que influenciam significativamente a resposta dos antidiabéticos orais, dos anti-hipertensores e dos antidislipidémicos.

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus do tipo 2; Hipertensão arterial; Dislipidemia; Terapêutica; Farmacogenómica; Polimorfismos.

## Abstract

The Type 2 diabetes mellitus (DM2) is a metabolic disorder that is the result of a process of resistance to the insulin action and the inability of compensatory insulin secretion by the pancreatic  $\beta$  cells. Therefore, the hyperglycemia is the major clinical manifestation of this disease. Bearing in mind that 85-90% of the total cases of diabetes belong to this type, the DM2 is a real prevalent pandemic which is progressively increasing in the last decades mainly due to the sedentary lifestyle and the poor eating habits.

Sometimes, other pathologies, such as hypertension (HT) and dyslipidemia, are associated with DM. These comorbidities are also an important risk factor for cardiovascular diseases. Thus, it is equally important to not only treat the DM in those patients, but also the hypertension and/or the dyslipidemia if they also suffer from these comorbidities.

The main therapeutic guidelines recommend the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE) or angiotensin-II receptor antagonists (ARBs) for the treatment of hypertension and fibrates or statins for the treatment of dyslipidemia. Nevertheless, these guidelines do not account for the perceived significant inter-individual variability in the therapeutic response. Keeping this in mind, the pharmacogenomics tries to explain the observed variability among individuals through the study of polymorphisms in the genes that encode the enzymes, the transporters and the therapeutic targets of the several drugs so that we can achieve an individualized therapy in the future. Although the pharmacogenomics has already given promising results of its applicability in the treatment of these pathologies, more studies are still needed to determine which polymorphisms most significantly influence the response of the oral antidiabetics, the antihypertensive and the lipid-lowering drugs.

**Keywords:** Diabetes Mellitus Type 2; Hypertension, Dyslipidemia; Therapy; Pharmacogenomics; Polymorphisms.

## 1. Introdução

A diabetes *mellitus* (DM) pertence ao grupo das desordens metabólicas e é caracterizada pelo aumento dos níveis de glucose no sangue (hiperglicemia crónica). O aumento da glicémia pode ser provocado por uma deficiente produção de insulina e/ou pela resistência dos tecidos à ação da insulina. A DM é classificada principalmente em dois tipos, a DM do tipo 1 e do tipo 2, representando este último 85-90% dos casos de diabetes (Boavida et al., 2012; Dipiro et al., 2008).

A DM afetou no ano passado mais de trezentos e setenta milhões de pessoas em todo o mundo e acredita-se que em 2030 sejam mais de quinhentos e cinquenta e dois milhões de pessoas afetadas com esta doença. Com o número de pessoas afetadas com esta doença a aumentar de ano para ano, e em especial na DM2, trata-se de uma verdadeira pandemia e de um sério problema de saúde pública, já que é a principal causa de cegueira entre os vinte e os setenta e quatro anos, bem como de insuficiência renal e de amputação dos membros inferiores (Correia L.G. et al., 2013; IDF, s.d.).

Por vezes, outras patologias, tais como a hipertensão arterial e a dislipidemia, associam-se à DM, sendo também estas comorbilidades um importante fator de risco de doenças cardiovasculares. Portanto, é não só fundamental controlar nos doentes com DM os níveis de glucose no sangue, mas também monitorizar a pressão arterial e os níveis de colesterol e triglicéridos, aplicando-se uma terapêutica para ambas as doenças caso se verifique uma alteração dos parâmetros.

Assim, ao longo desta monografia apresentar-se-á não só a terapêutica da DM2, mas também a terapêutica recomendada neste tipo de doentes para a hipertensão arterial e a dislipidemia. Finalmente, como nem todos os doentes respondem de igual modo à terapêutica, podendo verificar-se ausência de resposta à terapêutica nuns doentes e um aumento dos efeitos adversos noutros, apresentar-se-á ainda a importância da farmacogenómica para se alcançar uma terapêutica individualizada.

## 2. Breve história da diabetes *mellitus* (DM)

Desde a antiguidade que se descrevem sintomas semelhantes aos da diabetes *mellitus* (DM). O *Papiro de Ebers*, escrito há mais de três mil e quinhentos anos (1552

AC), num dos períodos mais brilhantes da cultura egípcia, é o relato mais antigo do que se considera atualmente esta doença. O autor deste papiro descreve um estado semelhante à poliúria verificado na diabetes e aconselha um tratamento rudimentar à base de uma mistura de ossos, grãos de trigo, areia fresca, terra e água. O relato da “urina doce” surgiu, pela primeira vez, há cerca de dois mil e quatrocentos anos (1500 AC), com o médico hindu Susruta, que verificou que a urina desses doentes atraía formigas e outros insetos. Este referiu ainda, de modo empírico, os dois tipos de diabetes conhecidos atualmente ao salientar que uma dessas formas de diabetes era mais comum nos idosos e nos obesos, e que a outra era mais frequente em pessoas magras que não sobreviviam por muito tempo (Accu-Chek Diabetes, s.d.; Bilous, Donnelly, 2010; Correia L.G. et al., 2012; Defeat Diabetes Foundation, s.d.).

O termo diabetes, de origem grega e cujo significado podia ser parafraseado pelas expressões “passar através de” ou “atravessar”, foi utilizado pela primeira vez na nomenclatura médica há cerca de dois mil anos por Areteu da Capadócia. Nessa altura, os gregos entenderam a diabetes como uma falha no organismo que possibilitava a passagem de líquidos através deste sem serem retidos. Assim, acreditavam que as pessoas com diabetes bebiam muitos líquidos e urinavam muito devido a essa incapacidade (Bilous, Donnelly, 2010; Correia L.G. et al., 2012; Defeat Diabetes Foundation, s.d.).

No século XVII, a descrição da urina doce como mel é retomada por Thomas Willis. No entanto, apenas em 1776 é que Matthew Dobson descobriu que o açúcar era a principal causa da urina e do sangue doce. Mais tarde, em 1809, John Rollo aplica, pela primeira vez, o termo latim *mellitus*, que significa “com sabor a mel” (Bilous, Donnelly, 2010; Correia L.G. et al., 2012; Defeat Diabetes Foundation, s.d.).

Em 1860, o médico alemão Paul Langerhans descobriu um grupo de células no pâncreas que foram posteriormente denominadas por ilhéus de Langerhans. Esta descoberta permitiu, alguns anos mais tarde, identificar as células produtoras de insulina, as células beta do pâncreas, as quais tiveram um papel fundamental para o melhor conhecimento da diabetes e do seu tratamento (Bilous, Donnelly, 2010; Correia L.G. et al., 2012; Defeat Diabetes Foundation, s.d.).

Em 1889, os cientistas Minkowski e von Mering removeram o pâncreas a um cão para verificar a correlação deste órgão e o desenvolvimento da diabetes. O animal

apresentou os sinais típicos de diabetes - polidipsia, poliúria, glicosúria e hiperglicemia, o que demonstrou a influência deste órgão no desenvolvimento desta patologia (Accu-Chek Diabetes, s.d.; Bilous, Donnelly, 2010; Correia L.G. et al., 2012; Defeat Diabetes Foundation, s.d.).

A insulina, por sua vez, foi apenas descoberta em 1921 através da colaboração de Frederick Banting, Charles Best, James Collip e JJR Macleod. Banting e Best conseguiram, através de extratos de pâncreas de cão, um preparado de insulina e verificaram que ao administrarem esse preparado num cão diabético conseguiam uma rápida correção da hiperglicemia. No entanto, faltava ainda purificar esta proteína, sendo Collip o responsável pelo aperfeiçoamento do método de extração e purificação da insulina do pâncreas. Mais tarde, em 1922, Eli Lilly iniciou a produção industrial de insulina para a utilização humana. Tendo revolucionado a perspetiva de vida e o tratamento de pessoas com diabetes, em 1923 atribuiu-se o prémio Nobel da Medicina a Banting e Macleod, que decidiram partilhá-lo com Best e Collip (Accu-Chek Diabetes, s.d.; Correia L.G. et al., 2012; Defeat Diabetes Foundation, s.d.).

No ano de 1926, o médico português Ernesto Roma (figura 2.1) funda em Lisboa a primeira associação do mundo de pessoas com diabetes – Associação Protetora dos Diabéticos Pobres, a atual Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal (APDP). A principal preocupação desta associação era educar as pessoas com diabetes para uma dieta isenta de açúcar e instaurar a terapêutica com insulina (APDP, s.d.; Correia L.G. et al., 2012).



**Figura 2.1** – Dr. Ernesto Roma (Fundação Ernesto Roma, s.d.)

No que respeita a terapêutica oral antidiabética, esta foi introduzida em 1955, tendo, dois anos mais tarde, sido identificados dois tipos de diabetes: a diabetes *mellitus* insulino dependente (DMID) ou do tipo 1 (DM1) e a diabetes *mellitus* não insulino dependente (DMNID) ou do tipo 2 (DM2). Na década de sessenta, desenvolvem-se os primeiros testes para avaliar em casa os níveis de glucose na urina e os primeiros métodos colorimétricos para avaliar os níveis de glucose no sangue. Posteriormente, em 1970, foi introduzido o primeiro aparelho no mercado para determinar a glicémia (Ames) e, seis anos mais tarde, o primeiro teste à hemoglobina glicada A1c (HbA1c). Em 1986, apresentou-se um sistema de administração de insulina

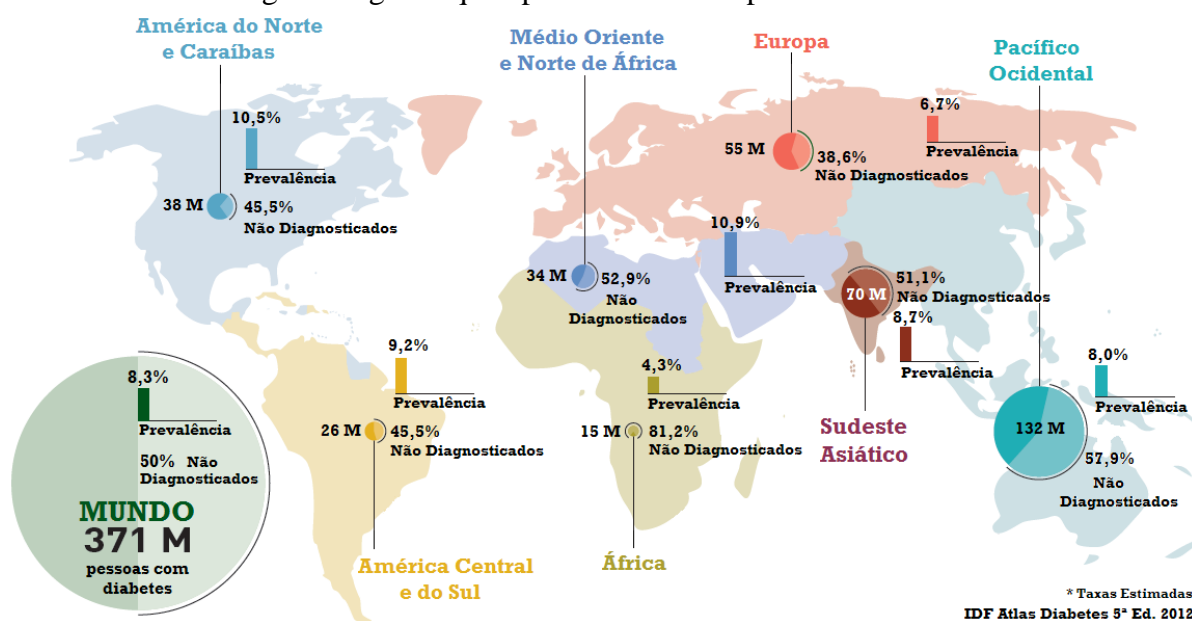
por caneta e, graças ao desenvolvimento da engenharia genética, em 1983, sintetizou-se a primeira insulina humana. Porém, somente em 1996 é que a FDA aprova a primeira insulina (Humalog® - insulina lispro), obtida pelo método de DNA recombinante (Accu-Chek Diabetes, s.d.; Bilous, Donnelly, 2010; Correia L.G. et al., 2012; Defeat Diabetes Foundation, s.d.).

Em 2003, começou apenas a aceitar-se a classificação etiológica da diabetes, deixando de serem utilizados os termos de insulino dependente para a DM1, e não insulino dependente para a DM2 (Correia L.G. et al., 2012; Defeat Diabetes Foundation, s.d.).

### 3. Epidemiologia da DM

A DM é uma doença crónica muito comum que no ano passado terá afetado cerca de 8,3% da população mundial entre os vinte e os setenta e nove anos, o que corresponde a mais de trezentos e setenta e um milhões de pessoas com esta patologia em todo o mundo. No entanto, estima-se que cerca de metade dos casos de diabetes ainda não foram diagnosticados (Correia L.G. et al., 2013; IDF, s.d.).

Esta doença afeta tanto os países desenvolvidos como os países em vias de desenvolvimento. Como é possível verificar na figura 3.1, a América do Norte e as Caraíbas são a região do globo que apresenta a maior prevalência estimada de diabetes

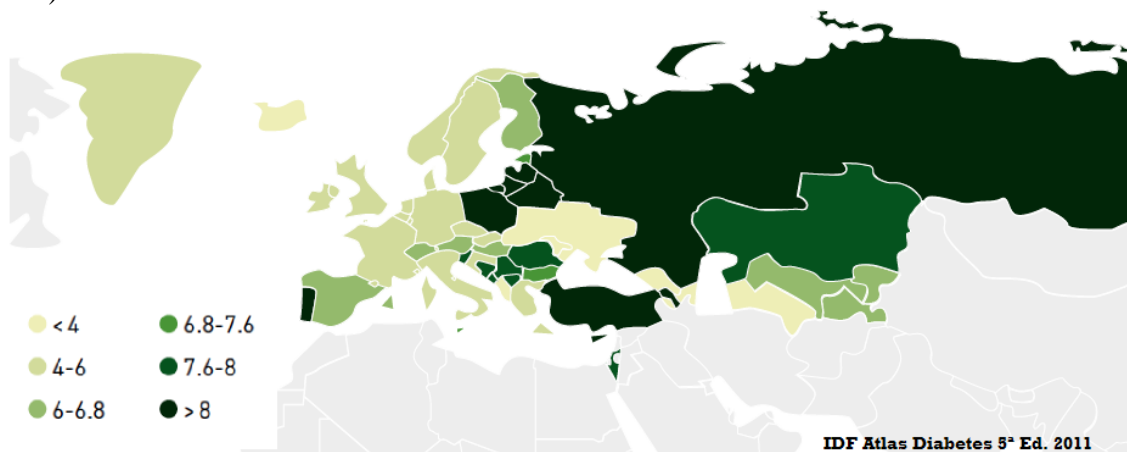


**Figura 3.1** – Estimativa da prevalência, do número de casos de diabetes e da percentagem de casos não diagnosticados no mundo em 2012, para indivíduos entre os 20-79 anos (adaptado de – IDF, s.d.)

(10,5%) e é na região de África que se estima a maior percentagem de casos não diagnosticados (81,2%) (IDF, s.d.).

Os cinco países do mundo que apresentam um maior número de casos de diabetes são a China (92,3 milhões), a Índia (63 milhões), os Estados Unidos da América (24,1 milhões), o Brasil (13,4 milhões) e a Rússia (12,7 milhões) (IDF, s.d.).

Na Europa, estima-se que há aproximadamente cinquenta e cinco milhões de pessoas entre os vinte e os setenta e nove anos com diabetes, podendo o número aumentar para além dos sessenta e quatro milhões até 2030. A Federação Russa, a Alemanha e a Itália são os três países da Europa que registam o maior número de pessoas com diabetes, com 12,7 milhões, 5,2 milhões e 3,9 milhões respetivamente. Na figura 3.2 representa-se a prevalência estimada da diabetes na Europa em 2011 (IDF, s.d.).



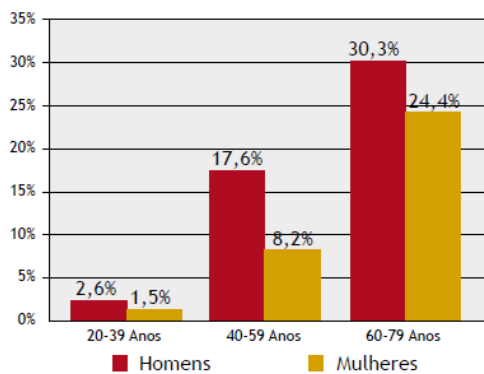
**Figura 3.2** – Estimativa da prevalência de diabetes na Europa em 2011, para indivíduos entre os 20-79 anos (IDF, s.d.)

O primeiro estudo de prevalência da diabetes em Portugal ocorreu em 2010<sup>1</sup>. Desde então, todos os anos o Observatório Nacional da Diabetes em Portugal emite um relatório com os dados relativos a Portugal. Estimando-se que em 2011 havia aproximadamente 1003 mil indivíduos entre os 20 e os 79 anos com diabetes, Portugal é um dos países da Europa que regista uma das mais elevadas taxa de prevalência estimada de diabetes – 12,7%. Calcula-se que a prevalência de diabetes diagnosticada é 7,2% e a prevalência de diabetes não diagnosticada é 5,5%, o que representa cerca de 509 mil casos não diagnosticados (Correia L.G. et al., 2010; Correia L.G. et al., 2013).

---

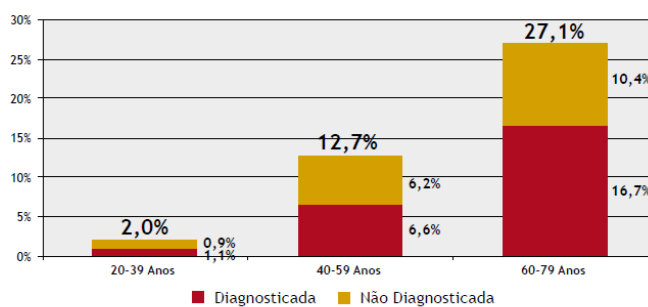
<sup>1</sup> Apesar deste estudo ter sido levado a cabo em 2010, os dados apresentados referem-se ao ano anterior. O mesmo ocorre nos estudos posteriores apresentados por este Observatório. Por conseguinte, referir-nos-emos sempre ao ano dos dados e não da publicação do relatório.

Como ilustra a figura 3.3, verifica-se uma diferença estatisticamente significativa na prevalência da diabetes entre os homens e as mulheres, sendo o sexo masculino o que apresenta as maiores taxas de prevalência em todos os escalões etários referenciados. Apurou-se ainda que há uma correlação direta entre o envelhecimento dos indivíduos e a prevalência da diabetes, afetando mais de um quarto da população portuguesa entre os sessenta e os setenta e nove anos (figura 3.4) (Correia L.G. et al., 2013).



Fonte: PREVADIAB - SPD; Tratamento OND

**Figura 3.3** – Prevalência estimada de diabetes em Portugal, por sexo e escalão etário, em 2011 (Correia L.G. et al., 2013)



Fonte: PREVADIAB - SPD; Tratamento OND

**Figura 3.4** – Prevalência estimada de diabetes em Portugal, por escalão etário, em 2011 (Correia L.G. et al., 2013)

A hipertensão arterial, a dislipidemia e a obesidade são fatores de risco para a diabetes, estando, por isso, normalmente presentes nas pessoas com esta patologia. Os dados de 2011 comprovam isso mesmo ao revelar que cerca de 90% da população portuguesa com diabetes apresenta excesso de peso ou obesidade e que 59,9% dos doentes com diabetes do Sistema Nacional de Saúde (SNS) têm registo de colesterol LDL, tendo apenas 43,7% dos doentes esse parâmetro inferior a 100 mg/dl (valor de referência). No ano anterior, a média do colesterol total foi de 202,8 mg/dl, um valor bastante elevado. Em relação à pressão arterial, 92,6% dos utentes do SNS com diabetes registam esses valores, tendo somente 35,7% dos utentes uma pressão arterial inferior a 130/80 mmHg (valor de referência). Por fim, apenas 90,3% dos utentes com diabetes do SNS têm um pedido de hemoglobina glicada (HbA1c) registado, parâmetro fundamental para um controlo da glicémia a longo prazo, uma vez que este permite estimar os níveis de glucose no sangue nos últimos três meses. Cerca de 40,7% dos doentes tem a HbA1c inferior a 6,5% (valor considerado normal) e 19,7% tem a HbA1c superior a 8%. A média deste parâmetro foi de 6,6% (Boavida et al., 2012; Correia L.G. et al., 2013).

A DM confere um risco aumentado de doença coronária e acidente vascular, calculando-se que em 2012 tenha matado aproximadamente 4,8 milhões de indivíduos em todo o mundo, metade dos quais com menos de sessenta anos. Esta doença também é a principal causa de cegueira entre os vinte e os setenta e quatro anos, de insuficiência renal e de amputação dos membros inferiores (IDF, s.d.).

Em 2030, estima-se que o número de pessoas com diabetes no mundo seja de 552 milhões, o que corresponde a um aumento de 49% da população atingida com esta doença. Como a DM consiste numa verdadeira pandemia, num problema de saúde pública da atualidade que irá continuar a aumentar enquanto o estilo de vida e os hábitos alimentares não forem alterados, é necessário atuar rapidamente para se travar a disseminação desta patologia e das suas complicações (Correia L.G. et al., 2013; IDF, s.d.).

#### **4. Classificação etiológica e diagnóstico da DM**

A DM é uma doença crónica na qual existe um défice relativo ou absoluto na síntese de insulina pelo pâncreas e/ou uma incapacidade do organismo em responder efetivamente à insulina (insulinorresistência). Como consequência, ocorrem distúrbios no metabolismo dos glícidos, dos lípidos e das proteínas (Bastaki, 2005; WHO, s.d.).

Os principais sinais e sintomas desta desordem metabólica são a polidipsia (sensação constante de sede exagerada), a polifagia (sensação de fome excessiva), a poliúria (produção e eliminação excessiva de urina), a xerostomia (sensação de boca seca), a fadiga, a perda de peso inexplicável, as cefaleias, a visão turva e o prurido no corpo, especialmente a nível dos órgãos genitais. As manifestações clínicas mais evidentes nesta patologia são a hiperglicemia (níveis elevados de glucose no sangue) e a glicosúria (níveis elevados de glucose na urina) (Bastaki, 2005; Correia L.G. et al. 2009; Costa, 2012; Viggiano, 2007; WHO, s.d.).

##### **4.1 Os tipos de DM**

Segundo a Organização Mundial Saúde (OMS) e a Associação Americana da Diabetes (ADA), existem quatro tipos clínicos diferentes de DM, os quais são

etiologicamente distintos: a diabetes tipo 1, a diabetes tipo 2, a diabetes gestacional e outros tipos específicos de diabetes (Bastaki, 2005; George, 2011; WHO, s.d.).

#### **4.1.1 A diabetes tipo 1**

A diabetes do tipo 1 emerge da deficiente produção de insulina pelo pâncreas e desenvolve-se, normalmente, em crianças e adolescentes não obesos. Existem dois subtipos desta forma de DM: a diabetes do tipo 1a, que resulta da destruição autoimune das células  $\beta$  do pâncreas (células secretoras de insulina), sendo, por isso, detetados anticorpos em circulação; e a diabetes do tipo 1b, menos frequente do que a anterior, cuja causa ainda não é conhecida. Acredita-se que a diabetes do tipo 1b não resulta de um processo autoimune, uma vez que não se encontram anticorpos em circulação (Bastaki, 2005; Correia L.G. et al., 2009; George, 2011; Pinto, 2009).

A diabetes do tipo 1 trata-se através de administrações de insulina, de exercício físico e de um controlo rigoroso da dieta. Como a insulina tem um papel primordial na sobrevivência destes doentes, este tipo de diabetes era anteriormente conhecido por diabetes *mellitus* insulino dependente (DMID) (Correia L.G. et al., 2009; Dipiro et al., 2008; Pinto, 2009; WHO, s.d.).

#### **4.1.2 A diabetes tipo 2**

A diabetes do tipo 2, outrora designada por diabetes *mellitus* não insulino dependente (DMNID), resulta de um processo de resistência à ação da insulina e da incapacidade de secreção compensatória de insulina pelas células  $\beta$  do pâncreas. Esta é uma doença silenciosa que, na maioria das vezes, apenas se diagnostica no decurso de uma hospitalização devido a outro problema de saúde ou em exames de rotina (Bastaki, 2005; George, 2011; Pinto, 2009).

Estando normalmente associada a maus hábitos alimentares e à inatividade física, a diabetes do tipo 2 é o tipo mais frequente (cerca de 90% dos casos de DM). Como a idade avançada, a hipertensão arterial, a dislipidemia e a obesidade são fatores de risco neste tipo de diabetes, os doentes normalmente têm mais de quarenta anos e

apresentam alguma(s) das comorbilidades referidas anteriormente (Bastaki, 2005; Correia L.G. et al., 2009; George, 2011).

Este tipo de diabetes trata-se não só através de uma dieta adequada e da prática de desporto, mas também através de uma terapêutica oral antidiabética, quando os dois parâmetros anteriores não são por si só suficientes. Embora a administração de insulina não seja necessária para a sobrevivência dos indivíduos com este tipo de patologia, esta pode e deve ser utilizada numa fase mais avançada, quando o organismo já não produz uma quantidade de insulina suficiente (Correia L.G. et al., 2009; Dipiro et al., 2008; Pinto, 2009; WHO, s.d.).

#### **4.1.3 A diabetes gestacional**

A diabetes gestacional é definida como uma intolerância à glucose, que se verifica, pela primeira vez, na mulher durante a gravidez. Ocorrendo em cerca de uma em cada vinte grávidas, este estado de intolerância à glucose aparece, normalmente, no segundo ou terceiro trimestre e tende a desaparecer quando a gravidez termina. No entanto, existe um risco de 30 a 50% das grávidas venham a desenvolver mais tarde a DM2 (Bastaki, 2005; WHO, s.d.).

O tratamento deste tipo de diabetes é conseguido através de um controlo acrescido da dieta e, caso este controlo não seja suficiente, utiliza-se a insulina como terapêutica farmacológica, já que os antidiabéticos orais estão desaconselhados durante gravidez (Prontuário Terapêutico 10, 2011; WHO, s.d.).

Se esta anomalia no metabolismo da glucose não for diagnosticada e tratada atempadamente, podem surgir complicações na gravidez, tais como um elevado risco de aborto espontâneo e de malformações congénitas. Além disso, estes bebés tendem a pesar mais de quatro quilogramas à nascença, o que pode significar a necessidade de recorrer a uma cesariana na altura do parto (Correia L.G. et al., 2009; WHO, s.d.).

#### 4.1.4 Outros tipos específicos de diabetes

As situações menos frequentes de diabetes classificam-se como outros tipos específicos de diabetes. Estas resultam de um processo etiopatogénico conhecido, tal como: defeitos genéticos da célula beta; defeitos genéticos na ação da insulina (mutações nos recetores da insulina); doenças do pâncreas exócrino (pancreatite, fibrose cística, adenocarcinoma do pâncreas); diversas endocrinopatias (Síndrome Cushing, acromegalia, hipertiroidismo); infeções por citomegalovírus ou rubéola congénita; diabetes induzida por substâncias químicas ou fármacos (glucocorticóides, agonistas adrenérgicos beta, tiazidas, hormonas da tiróide, pentamidina, interferão alfa) (Bastaki, 2005; Dipiro et al., 2008; George, 2011).

#### 4.2 – O diagnóstico da DM

De acordo com a OMS, o diagnóstico da diabetes em adultos não grávidos deve ser feito com base num ou em vários dos seguintes parâmetros:

- Glicemia de jejum<sup>2</sup> igual ou superior a 126 mg/dl <sup>3</sup> (7,0 mmol/l);
- Sintomas clássicos da diabetes e uma glicemia ocasional igual ou superior a 200 mg/dl (11,1 mmol/l);
- Glicemia igual ou superior a 200 mg/dl (11,1 mmol/l) às duas horas, na prova de tolerância à glucose oral (PTGO), utilizando 75g de glucose anidra;
- Hemoglobina glicada A1c (HbA1c) igual ou superior a 6,5%.

Ao contrário da ADA, que dá apenas primazia à glicemia de jejum para o diagnóstico da DM, a OMS defende que o diagnóstico de uma pessoa assintomática, não deve ser feito com base num único valor anormal de glicemia de jejum ou de HbA1c. Pelo contrário, devem sempre confirmar-se os resultados através de uma segunda análise, que deve ocorrer uma a duas semanas depois da primeira (Dipiro et al., 2008; George, 2011; Viggiano, 2007; WHO, s.d.).

---

<sup>2</sup> Entende-se por glicemia de jejum o valor de glucose no sangue obtido quando não ocorreu uma ingestão calórica pelo menos nas oito horas anteriores à análise.

<sup>3</sup> Em Portugal, os valores de referência são normalmente apresentados em mg/dl. Porém, nalguns países vêm expressos em mmol/l. A conversão para mg/dl obtém-se pela multiplicação do valor em mmol/l por dezoito.

### 4.3 – A hiperglicemia intermédia

Antes de termos uma hiperglicemia mantida, passamos por um estágio intermediário no distúrbio do metabolismo da glucose, designado de hiperglicemia intermédia. Esta desordem consiste, assim, numa condição metabólica em que os indivíduos apresentam uma glicemia superior ao normal que, no entanto, não é suficientemente elevada para ser classificada como DM. Dito por outras palavras, estes indivíduos podem apresentar uma anomalia da glicemia de jejum (AGJ) e/ou uma tolerância diminuída à glucose (TDG), estando os critérios de classificação e diagnóstico apresentados a seguir:

- Anomalia da Glicemia de Jejum (AGJ): o valor da glicemia em jejum é superior ao normal, mas é inferior ao valor necessário para o diagnóstico da DM. Isto é, o valor da glicemia de jejum está compreendido entre 110 e 126 mg/dl (6,1-7,0 mmol/l);

- Tolerância Diminuída à Glucose (TDG): o valor da PTGO é superior ao normal, mas abaixo do valor necessário para o diagnóstico da DM. Isto é, o nível de glicemia após duas horas na PTGO situa-se entre 140 e 200 mg/dl (7,8-11,1 mmol/l) (Dipiro et al., 2008; George, 2011; Viggiano, 2007; WHO, s.d.).

Os indivíduos com esta desordem são habitualmente assintomáticos, o que dificulta a deteção desta anomalia metabólica. Quando detetada, os doentes são aconselhados a um estilo de vida mais saudável, controlando a sua dieta e praticando exercício físico. No entanto, quando as alterações alimentares e desportivas não são suficientes por si só para normalizar a glicemia, pode ser necessária a utilização de uma terapêutica oral antidiabética. Deste modo, o despiste e o tratamento são fundamentais para travar a normal progressão da DM2 (WHO, s.d.).

Em Portugal, pensa-se que a hiperglicemia intermédia atinge 26,5% da população com idades compreendidas entre os vinte e os setenta e nove anos, correspondendo a dois milhões e oitenta e oito mil indivíduos. Considerando este estado intermédio e a diabetes, estima-se que 39,2% dos portugueses são afetados por uma destas patologias (Correia L.G. et al, 2013).

#### 4.4 – As complicações a longo prazo da DM

Com o passar dos anos, as pessoas com diabetes tendem a desenvolver complicações em vários órgãos. Cerca de 40% das pessoas com esta doença desenvolvem complicações tardias, causadas principalmente por lesões nos vasos sanguíneos. As complicações crônicas são a principal causa de morbidade e mortalidade associada a esta patologia e o risco de desenvolver complicações crônicas aumenta em função da duração e do grau da hiperglicemia. Assim, quanto melhor for o controlo da glicemia, menor é a probabilidade de vir a desenvolver complicações mais tarde (Bilous, 2011; Correia L.G. et al., 2009; Longo et al., 2012).

Como os vasos sanguíneos são fundamentais para o transporte de oxigénio e de nutrientes por todo o organismo, as lesões nestes comprometem gravemente a alimentação dos tecidos e órgãos. Podem ocorrer lesões tanto ao nível dos pequenos vasos (doença microvascular), quer ao nível dos grandes e médios vasos (doença macrovascular). Enquanto a doença microvascular é responsável por alterações na retina (retinopatia), nos rins (nefropatia) e nos nervos periféricos (neuropatia), a doença macrovascular tem repercussões no cérebro (acidente vascular cerebral), no coração (angina de peito, ataque cardíaco) e nos pés (úlceras) (Correia L.G. et al., 2009).

A doença macrovascular resulta de lesões, de evolução lenta e silenciosa, dos grandes e médios vasos que levam à redução do seu calibre (aterosclerose). O principal motivo da redução de calibre é o depósito de lípidos nas paredes destes vasos. Com o seu desenvolvimento, formam-se placas que reduzem o calibre dos vasos e tornam difícil a passagem do sangue. No coração, este sofrimento pode originar uma isquemia do miocárdio e, em casos extremos, um enfarte do miocárdio. Nos pés, pode originar diversas lesões e até mesmo gangrena. O aparecimento de doença coronária e o risco de ataques cardíacos aumenta muito quando se associam outros fatores de risco à diabetes, tais como a dislipidemia, a hipertensão arterial, a obesidade e o tabaco (Correia L.G. et al., 2009; Longo et al., 2012).

A doença microvascular é específica da diabetes e ainda não é totalmente conhecida. Verifica-se um espessamento de algumas estruturas da parede dos pequenos vasos que levam à redução do calibre e a alterações na consistência, na elasticidade e na permeabilidade destes vasos. Embora os elevados níveis de glucose desempenhem um importante papel neste processo, outras alterações sanguíneas presentes na diabetes,

nomeadamente a viscosidade e a adesividade, também agravam esta situação. Como referido anteriormente, a doença microvascular é responsável por alterações na retina (retinopatia), nos rins (nefropatia) e nos nervos periféricos (neuropatia). Seguidamente apresentar-se-á cada uma delas em maior detalhe (Correia L.G. et al., 2009; Longo et al., 2012).

#### 4.4.1 A visão

A diabetes pode afetar os olhos de várias formas: visão turva, cataratas e retinopatia. No início do tratamento com insulina ou com antidiabéticos orais, o doente pode notar a visão um pouco turva devido ao cristalino ficar desidratado no desenvolvimento da diabetes. Além disso, o tratamento hipoglicemiante provoca uma deslocação de fluido para o olho. Deste modo, esta é uma situação temporária que acaba por desaparecer sem necessidade de tratamento em poucos meses. Porém, com o passar dos anos, as pessoas com diabetes estão mais suscetíveis para desenvolver cataratas devido à acumulação de glucose e de outros glícidos no cristalino, que o tornam mais opaco, interferindo com a normal transmissão da luz (Bilous, 2011).

Como referido anteriormente, outra manifestação que pode ainda ocorrer é a retinopatia. A retina é uma zona no fundo do olho constituída por células altamente especializadas na captação das diferentes cores e intensidades de luz e é rica em pequenos vasos sanguíneos (capilares) e nervos. A diabetes afeta os capilares que nutrem a retina, o que se deve, possivelmente, à acumulação de glucose e de outros glícidos nas paredes destes vasos sanguíneos, enfraquecendo-os. Podem formar-se pequenas bolhas ou microaneurismas que podem, ocasionalmente, rebentar e formar pequenas hemorragias. A descoberta precoce destas fragilidades vasculares permite atuar através de laser e impedir a progressão de outras complicações. Se não for tratado atempadamente, poderá desenvolver-se uma forma mais grave de retinopatia, quando é afetada a mácula (zona da retina onde se forma a imagem). Esta situação é designada por maculopatia e há uma diminuição na irrigação sanguínea na parte central da retina, o que pode afetar seriamente a capacidade de distinguir as cores e os pormenores. Infelizmente, ao contrário da retinopatia, o tratamento a laser não é tão eficiente na resolução desta complicada situação (Bilous, 2011; Correia L.G. et al., 2009).

#### 4.4.2 A nefropatia

Tal como o olho, os capilares renais dos diabéticos podem ficar danificados devido à acumulação de glucose nas paredes destes vasos. Assim, o rim perde a sua capacidade de filtração e moléculas que deveriam ser reabsorvidas para a corrente sanguínea são eliminadas na urina. Uma das moléculas que surge na urina quando o sistema de filtração está danificado é a proteína albumina, que aparece muito antes dos sérios problemas renais provocados pela diabetes. A albuminúria (presença de albumina na urina) pode ser detetada através de uma análise e as suas principais manifestações são a fadiga, o cansaço e a perda de apetite. Na tabela 4.1 apresenta-se a classificação da albuminúria (Bilous, 2011; Correia L.G. et al., 2009).

**Tabela 4.1** – Classificação da albuminúria (adaptado de - ADA, 2004; Dipiro et al., 2008)

<b>Categoria<sup>4</sup></b>	<b>Urina de 24 horas (mg/24h)</b>	<b>Urina de tempo controlado (µg/min)</b>
<b>Normal</b>	< 30	< 20
<b>Microalbuminúria</b>	30 – 299	20 – 199
<b>Macroalbuminúria</b>	≥ 300	≥ 200

Uma vez que esta situação pode desencadear insuficiência renal, é de extrema importância avaliar a albuminúria nos doentes com diabetes para diminuir o risco de lesões renais mais graves. É ainda de salientar que como o rim tem um papel ativo na regulação da pressão arterial, alguns estudos revelaram que ao se baixar a pressão arterial nos diabéticos, reduz-se e previne-se a ocorrência de lesões neste órgão (Bilous, 2011; Correia L.G. et al., 2009).

#### 4.4.3 A neuropatia

A neuropatia diabética resulta dos elevados níveis de glucose no sangue e pode atingir os nervos de duas formas distintas: por afetar a irrigação sanguínea ou por

---

<sup>4</sup> Segundo a ADA, devido à variabilidade na excreção urinária de albumina, deve obter-se um resultado anormal em duas das três amostras coletadas num período de três a seis meses para poder afirmar-se que um doente se encontra em situação patológica. Além disso, é preciso ter em conta que praticar exercício físico nas vinte e quatro horas anteriores à análise, infeção, febre, insuficiência cardíaca congestiva, hiperglicemia acentuada, hipertensão acentuada, piúria e hematúria podem aumentar a excreção urinária de albumina.

danificar diretamente o próprio nervo. Existem três tipos de neuropatia: motora, sensorial e autônoma (Bilous, 2011).

Como a neuropatia motora resulta da lesão dos nervos motores (que transportam mensagens do cérebro para os músculos), provocando atrofia de alguns músculos, os doentes manifestam uma pequena perda da atividade muscular nos pés e nas mãos (Bilous, 2011; Correia L.G. et al., 2009).

A neuropatia sensorial surge quando os nervos sensoriais (que detetam a dor, o toque, o calor e outras sensações e enviam mensagens de volta ao cérebro) são afetados, tornando, inicialmente, os pés muito sensíveis. No entanto, estes depois acabam por se tornar dormentes e insensíveis a qualquer tipo de sensação, incluindo a dor ou o calor. As principais manifestações deste tipo de neuropatia são os formigueiros nas extremidades dos membros, a diminuição ou ausência de sensibilidade nas extremidades e a dor espontânea e constante nas extremidades. Por vezes, pode haver nestes doentes uma perda completa da sensibilidade ao nível dos pés, deixando de ser capazes de sentir objetos que ocasionalmente se introduzam no interior do sapato e que podem causar feridas. Além disso, são igualmente frequentes as queimaduras com os sacos de água quente durante a noite ou com a aproximação demasiada a uma lareira, devido à insensibilidade ao calor (Bilous, 2011; Correia L.G. et al., 2009).

Pode ainda ocorrer, mas com uma menor frequência, neuropatia ao nível dos nervos autónomos (responsáveis pelo controlo automático das funções fisiológicas, de que são exemplo a atividade do intestino, da bexiga e do coração). Assim, este tipo de neuropatia pode afetar: o aparelho digestivo, provocando perturbações no seu funcionamento (obstipação ou diarreia); o sistema urinário, com perda no tónus e sensibilidade da bexiga, levando a uma perda do seu controlo e, muitas vezes, a infeções urinárias repetidas; o sistema cardíaco, alterando o ritmo do coração (Bilous, 2011; Correia L.G. et al., 2009).

A diabetes pode ainda provocar impotência sexual no homem por afetar tanto a irrigação sanguínea como o controlo nervoso. A impotência sexual, também designada por disfunção erétil, é definida como a incapacidade persistente de se atingir e manter uma ereção suficiente para permitir uma relação sexual satisfatória. Os fatores que levam ao aparecimento deste estado patológico na diabetes são: alterações vasculares nas artérias e nas veias; alterações neurológicas no pénis; alterações no próprio pénis, na

estrutura da parede dos corpos cavernosos e determinados medicamentos que os diabéticos tomam concomitantemente para controlar outras patologias (por exemplo, alguns anti-hipertensores) também podem perturbar a ereção. Na mulher, há um favorecimento do aparecimento de agentes patogénicos (como, por exemplo, a candidíase) devido à hiperglicemia e à glicosúria que, se não forem tratados corretamente, podem desencadear um intenso prurido e corrimento vaginal (Bilous, 2011; Correia L.G. et al., 2009).

## 5. O pâncreas e as suas hormonas

O pâncreas é um órgão glandular com cerca de quinze centímetros e de forma alongada, situado na zona posterior do estômago (espaço retroperitoneal). Esta glândula apresenta um perfil de secreção mista, isto é, secreção externa (pâncreas exócrino) e secreção interna (pâncreas endócrino) (Infopedia; Seeley et al., 2007).

O pâncreas exócrino é formado por ácinos (células produtoras do suco pancreático) e por um sistema de canais que conduzem o suco produzido até ao intestino delgado. Por ser rico em várias enzimas, o suco pancreático desempenha um papel importante na digestão dos principais tipos de nutrientes (glícidos, lípidos e proteínas) (Seeley et al., 2007).

A porção endócrina do pâncreas é composta pelos ilhéus pancreáticos ou ilhéus de Langerhans e produz várias hormonas fundamentais no controlo da concentração sanguínea de nutrientes essenciais ao organismo, principalmente a glucose e os aminoácidos. O ser humano tem cerca de quinhentos mil a um milhão de ilhéus pancreáticos e cada um deles é composto por células alfa (20%), células beta (75%), células delta (3-5%), células G (1%) e células F (1%). Por sua vez, cada uma destas células tem uma produção específica de hormonas: as células alfa são produtoras de glucagina, as células beta de insulina e amilina, as células delta de somatostatina<sup>5</sup>, as células G de gastrina e as células F de polipeptídeo pancreático (Katzung et al., 2009; Seeley et al., 2007).

---

<sup>5</sup> A somatostatina é também produzida noutros tecidos além das células delta do pâncreas, como, por exemplo, o hipotálamo, onde é principalmente sintetizada. No pâncreas, esta hormona inibe a secreção de insulina e glucagina pelos outros ilhéus e apresenta ainda alguma ação no pâncreas exócrino.

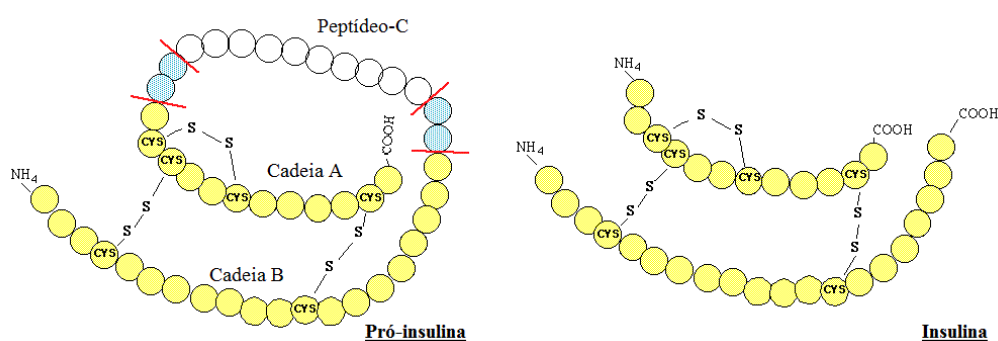
No que diz respeito às propriedades destas hormonas, a amilina é libertada conjuntamente com a insulina e tem como principal função regular o apetite, o esvaziamento gástrico, e a secreção de glucagina e insulina. A gastrina estimula a libertação de ácido gástrico e o peptídeo pancreático facilita a digestão. No entanto, a sua função fisiológica ainda não está bem clarificada. Relativamente às propriedades da glucagina e da insulina, estas são descritas em seguida (Katzung et al., 2009; Seeley et al., 2007).

É ainda de salientar que, por serem fortemente vascularizados, os ilhéus pancreáticos desempenham rapidamente o seu papel visto que as hormonas entram depressa no sistema circulatório (Seeley et al., 2007).

## 5.1 A insulina

A insulina é sintetizada pelas células beta do pâncreas e é a principal hormona na regulação do metabolismo dos glúcidos e dos lípidos. Além disso, influencia também, e de forma significativa, o metabolismo proteico e eletrolítico (Pinto, 2009).

A insulina é uma pequena hormona com cinquenta e um aminoácidos, distribuídos em duas cadeias (A e B) ligadas por pontes dissulfureto. No entanto, por ser uma hormona peptídica, é segregada na forma de uma pró-hormona, a pró-insulina. Esta forma precursora é composta por três domínios distintos: uma extremidade terminal carboxilo (cadeia A), uma extremidade terminal amina (cadeia B) e um peptídeo de ligação (peptídeo-C). A insulina na sua forma madura e a libertação do peptídeo-C apenas ocorrem depois da clivagem da pro-insulina pelas endopeptidases no retículo endoplasmático. A estrutura da pró-insulina e da insulina está representada na figura 5.1 (Katzung et al., 2009; Pinto, 2009).

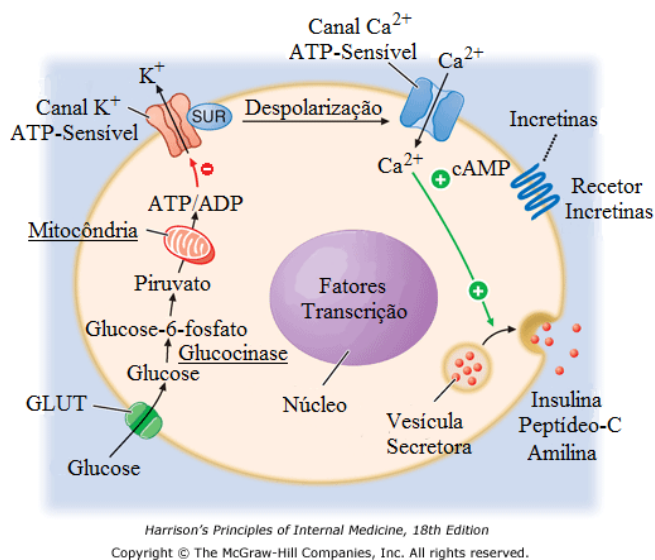


**Figura 5.1** – Representação gráfica da estrutura da pró-insulina e da insulina (adaptado de - Medical Pharmacology and Disease-Based Integrated Instruction, s.d.)

Posteriormente, a insulina e o peptídeo-C são armazenados no citoplasma em vesículas do aparelho de Golgi e são libertados, simultaneamente, por exocitose e em quantidades equimolares, quando ocorrer um estímulo das células beta. A insulina tem como principal função facilitar a entrada de glucose nas células e a ação do peptídeo-C ainda não é conhecida. Contudo, já que este se degrada mais lentamente que a insulina, o seu doseamento permite aferir de forma indireta a capacidade secretora da célula beta (Pinto, 2009).

O nível de glucose no sangue superior a 70 mg/dl é o principal estímulo de libertação da insulina, o que está de acordo com a sua principal propriedade biológica. Porém, o aumento da concentração de outros nutrientes (aminoácidos e outros glícidos) e hormonas (incretinas) também podem estimular a sua libertação. Na figura 5.2 está esquematizado o processo de secreção de insulina desencadeado pela glucose. Como é

possível verificar na figura, a glucose é transportada para o citoplasma da célula beta através de transportadores específicos, denominados de GLUT. Consequentemente, ocorrem vários processos químicos que levam à libertação de insulina e de péptido-C. É ainda de referir que o recetor das sulfonilureias (SUR), um recetor acoplado ao canal de  $K^+$  sensível a ATP, é o sítio de ligação de determinados fármacos libertadores de insulina (Katzung et al., 2009; Longo et al., 2012; Pinto, 2009).

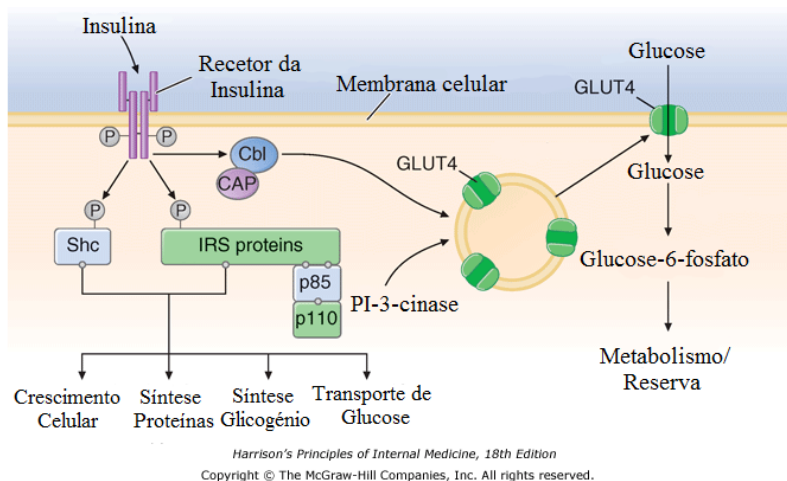


**Figura 5.2** – Mecanismo de secreção de insulina, mediado por glucose (adaptado de - Longo et al., 2012)

Os principais alvos da insulina são o fígado, os músculos e o tecido adiposo. Embora a insulina não afete diretamente a maior parte das áreas do sistema nervoso, esta regula o centro de saciedade no hipotálamo (neurónios do hipotálamo que controlam o apetite) (Seeley et al., 2007).

Para que a insulina atue é preciso que se forme um recetor específico a nível da membrana celular das células alvo. O recetor de insulina é composto por dois

heterodímeros, tendo cada um deles uma subunidade alfa e uma subunidade beta. As subunidades alfa são extracelulares e constituem o sítio de ligação da insulina. No que respeita a subunidade intracelular beta, esta contém uma cinase das tirosinas, ou seja, é uma enzima capaz de transferir grupos fosfato do ATP em resíduos de tirosina da célula alvo. Ao ligar-se ao seu recetor, a insulina induz um processo de autofosforilação e ativa a ação catalítica do recetor, como esquematizado na figura 5.3 (Katzung et al., 2009; Pinto, 2009).



**Figura 5.3** – Ação da insulina no músculo esquelético (adaptado de - Longo et al., 2012)

Por ativação das vias fosfatidilinositol-3-cinase (PI-3-cinase) e Cbl, nas células do músculo esquelético, ocorre a translocação do transportador da glucose 4 (GLUT 4) para a membrana plasmática dessas células (figura 5.3). O GLUT 4 é o transportador interplasmático mais importante e está presente no músculo esquelético e no tecido adiposo. Este transportador é dependente de insulina e é fundamental para a captação facilitada de glucose nestas células. No entanto, alguns tecidos não precisam de insulina para que a glucose os atravesse, uma vez que esse transportador de glucose não é dependente de insulina. São exemplo dessas exceções o cérebro e o fígado (Longo et al., 2012; Pinto, 2009).

No músculo esquelético ocorre ainda a síntese de proteínas, devido ao aumento no transporte de aminoácidos e na síntese proteica pelo ribossomas. Há também um aumento na síntese de glicogénio (forma de reserva de glucose), devido ao aumento do transporte de glucose e indução da enzima glicogénio sintetase (Katzung et al., 2009).

A insulina estimula a síntese de glicogénio e de ácidos gordos no fígado. A conversão de glucose em glicogénio está diretamente relacionada com a quantidade de glucose disponível e com a síntese de ácidos gordos a nível hepático, estando, por sua vez, diretamente relacionada com a quantidade de glicogénio acumulada. Assim, quando há saturação da reserva de glicogénio no fígado, ocorre uma síntese aumentada de ácidos gordos a partir da glucose. Posteriormente, os ácidos gordos são exportados do fígado sob a forma de lipoproteínas, que dão origem aos ácidos gordos livres e que são utilizados noutros tecidos como, por exemplo, nos adipócitos na síntese de triglicéridos (Pinto, 2009).

No tecido adiposo, a insulina impossibilita a libertação de gorduras pois inibe as lípases intracelulares, que hidrolisam os triglicéridos em ácidos gordos. Deste modo, a insulina facilita a entrada de glucose nos adipócitos para depois sintetizar glicerol. Por sua vez, o glicerol e os ácidos gordos libertados pelo fígado dão origem aos triglicéridos no tecido adiposo. A insulina está, assim, envolvida na acumulação de triglicéridos neste tecido (Pinto, 2009).

## 5.2 A glucagina

Tal como a insulina, a glucagina é uma hormona peptídica. Assim, é sintetizada inicialmente nas células alfa do pâncreas sob a forma de uma pró-hormona, a pró-glucagina, que posteriormente é clivada de forma proteolítica para originar a glucagina matura. A pró-glucagina também é expressa nalgumas células do trato gastrointestinal onde dá origem a outras hormonas designadas de incretinas (GLP-1 e GIP), as quais contribuem para um aumento da secreção de insulina após a ingestão de glucose por via oral (Pinto, 2009).

A principal função da glucagina é contribuir para a normalização da glicemia em jejum, através do aumento dos níveis de glucose circulante. Assim, quando os níveis de glucose no sangue descem, é libertada glucagina pelas células alfa do pâncreas. Por sua vez, há um aumento das enzimas hepáticas que clivam o glicogénio armazenado no fígado e, conseqüentemente, é libertada glucose. Outra das funções da glucagina é a ativação da neoglicogénese hepática, isto é, são utilizados outros substratos que não a

glucose como, por exemplo, os aminoácidos, para conversão em glucose. Deste modo, esta hormona tem uma ação contrária à ação da insulina (Pinto, 2009).

## 6. As comorbilidades

Como a hipertensão arterial e a dislipidemia são fatores de risco para a DM2, estas estão normalmente presentes nas pessoas com esta doença. Neste capítulo, definir-se-á cada uma destas comorbilidades e explicar-se-á a relação de cada uma delas com a DM2.

### 6.1 A hipertensão arterial (HTA)

A hipertensão arterial (HTA) é uma doença em que a pressão arterial está acima dos valores normais para a idade e sexo da pessoa. A HTA não é apenas uma doença, mas é também um fator de risco para a diabetes e para as doenças cardiovasculares. Além disso, pode também ser um sinal que acompanha outras patologias (Pinto, 2009).

Considera-se que um indivíduo adulto tem HTA quando os valores de pressão sistólica e diastólica são superiores a 139 e/ou 89 mmHg, respetivamente. Como se demonstra na seguinte tabela, onde se apresenta a classificação da pressão arterial, a sua leitura possibilita não só fazer um diagnóstico de hipertensão arterial, mas também permite avaliar a sua gravidade (Pinto, 2009).

**Tabela 6.1** – Classificação da pressão arterial (adaptado de - Longo et al., 2012; Pinto, 2009)

<b>Categoria</b>	<b>Sistólica (mmHg)</b>	<b>Diastólica (mmHg)</b>
<b>Ótima</b>	< 120	< 80
<b>Normal</b>	120 a 129	80 a 84
<b>Normal Alta (Pré-hipertensão)</b>	130 a 139	85 a 89
<b>Hipertensão</b>		
<b>Nível 1 (ligeira)</b>	140 a 159	90 a 99
<b>Nível 2 (moderada)</b>	160 a 179	100 a 109
<b>Nível 3 (grave)</b>	180 a 209	≥110 a 119
<b>Nível 4 (muito grave)</b>	≥ 210	≥ 120

No diagnóstico de HTA não devemos apenas basear-nos no valor de uma medição. Ao se registrar uma medição elevada, dever-se-á medir novamente a pressão arterial e por mais dois dias. Tendo em conta que há variação do perfil tensional ao longo do dia (a pressão arterial é, por exemplo, máxima ao acordar e mínima nas primeiras horas da madrugada), as medições devem ser realizadas de preferência à mesma hora para diminuir esta variação circadiana (Pinto, 2009).

A pressão arterial é diretamente proporcional ao produto do débito cardíaco (quantidade de sangue expulso por cada ventrículo num minuto) pela resistência vascular periférica (resistência à passagem do sangue através dos vasos sanguíneos periféricos). Fisiologicamente, a pressão arterial é mantida pela regulação do débito cardíaco e da resistência vascular periférica através de três estruturas anatómicas: o coração, as arteríolas e as vénulas. Ao regularem o volume do líquido intravascular através da retenção de sódio e água, os rins também contribuem para a manutenção da pressão arterial. Os barorreceptores e os mecanismos hormonais (sistema renina-angiotensina-aldosterona) contribuem, adicionalmente, na regulação da pressão arterial ao coordenarem a função das quatro estruturas anatómicas referidas anteriormente. Por fim, a libertação de substâncias vasoativas (endotelina-1 e óxido nítrico) no endotélio vascular estão também envolvidos na regulação da resistência vascular por contraírem ou dilatarem os vasos (Costa, 2012; Infopedia; Katzung et al., 2009; Pinto, 2009).

Etiologicamente, a HTA pode classificar-se como: primária, essencial ou idiopática, quando a sua causa não é conhecida, o que corresponde a cerca de 90% dos casos; ou secundária, quando tem uma causa definida (doenças renais, doenças endócrinas, medicamentos – corticosteróides, anti-inflamatórios não esteróides, contraceptivos orais, inibidores da recaptção de serotonina, inibidores da monoamina oxidase, entre outros) (Bilous, Donnelly, 2010; Pinto, 2009).

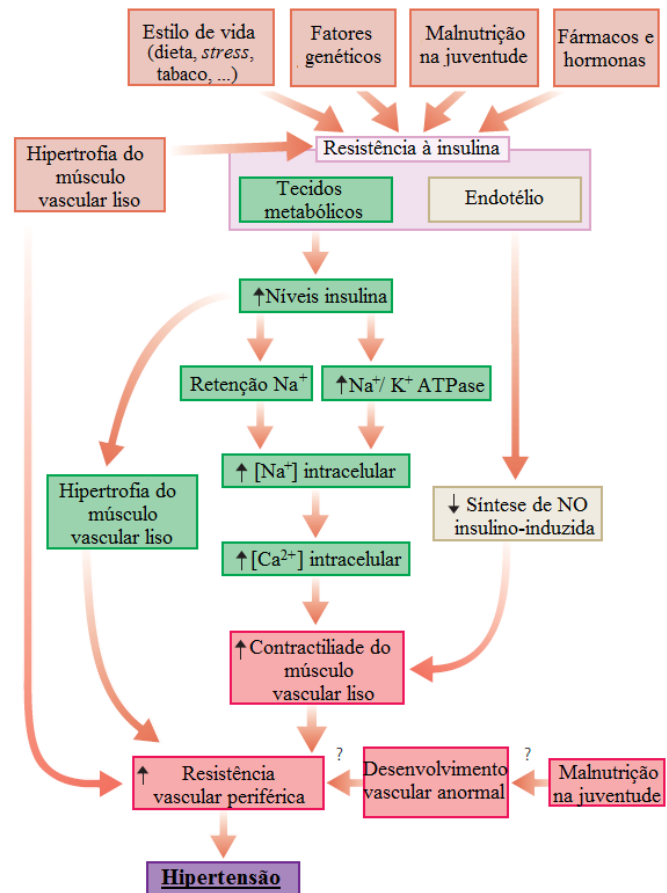
São vários os fatores conhecidos que podem contribuir para o desenvolvimento de hipertensão arterial: fatores endógenos (hereditariedade, patologia renal, alterações hemodinâmicas, resistência à insulina) e fatores ambientais (sal, excesso peso, álcool, café, tabaco, *stress*, medicamentos). Pela resistência à insulina e consequente hiperinsulinemia, a DM2 produz um aumento da pressão arterial (Pinto, 2009).

Apesar de serem várias as teorias estipuladas na relação da intolerância à glucose com a hipertensão (quadro 6.1), nem todos os estudos epidemiológicos têm demonstrado uma correlação positiva entre os níveis de insulina em jejum no sangue e a pressão arterial. De facto, pessoas com insulinoma (tumor no pâncreas que tem o aumento dos níveis de insulina no sangue como característica) não têm a pressão arterial elevada, tendo sido proposto, mais recentemente, o *stress* oxidativo como a principal causa da relação da hipertensão e da diabetes (quadro 6.1). Porém, é difícil avaliar o *stress* oxidativo nos humanos e ainda não existem dados sobre o benefício ou não de terapias antioxidantes. Também não foi provado o motivo da redução observada em algumas medições de *stress* oxidativo em resposta à terapêutica anti-hipertensiva (Bilous, Donnelly, 2010; Infopedia).

**Quadro 6.1** – Potenciais causas de relação entre resistência à insulina e a hiperinsulinemia (esquerda) e o *stress* oxidativo (direita) com a hipertensão (adaptado de – Bilous, Donnelly, 2010)

Possíveis fatores de relação da resistência à insulina e hiperinsulinemia com a hipertensão	Possíveis fatores de relação do <i>stress</i> oxidativo com a hipertensão
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retenção de sódio pelos rins, por estimulação da reabsorção tubular</li> <li>• Elevação de sódio intracelular devido ao aumento da atividade da Na<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> ATPase</li> <li>• Hipertrofia das células do músculo vascular liso</li> <li>• Aumento da contractilidade das células musculares vasculares lisas por aumento da concentração intracelular de cálcio</li> <li>• Aumento da estimulação do sistema nervoso simpático</li> <li>• Diminuição da síntese de óxido nítrico no endotélio vascular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução de óxido nítrico</li> <li>• Síntese por peroxidação lipídica de produtos vasoconstritores (por exemplo, isoprostano F<sub>2</sub>)</li> <li>• Depleção de tetrahydrobiopterina (BH4), um cofator da sintase de óxido nítrico</li> <li>• Aumento da permeabilidade devido a dano endotelial</li> <li>• Danos diretos nas células do músculo vascular liso</li> <li>• Aumento da contractilidade das células musculares vasculares lisas pelo aumento intracelular de cálcio</li> <li>• Aumento da inflamação e de fatores de crescimento</li> </ul>

Por haver sobreposição de alguns mecanismos de causalidade é possível que tanto a resistência à insulina como o *stress* oxidativo desempenhem um papel no desenvolvimento de HTA, com diferente predominância em cada indivíduo. Na figura 6.1 esquematizam-se as possíveis causas da hipertensão em condições de resistência à insulina (Bilous, Donnelly, 2010).



**Figura 6.1** – Possíveis causas da hipertensão em condições de resistência à insulina (adaptado de – Bilous, Donnelly, 2010)

A hipertensão arterial danifica os vasos sanguíneos arteriais dos rins, do coração e do cérebro. Como consequência, há um aumento da incidência de insuficiência renal, de doença coronária, de insuficiência cardíaca e de acidente vascular cerebral. Deste modo, a HTA pode acelerar outras complicações da DM, em especial a doença cardiovascular e a nefropatia. Assim, é igualmente importante o tratamento da HTA nas pessoas com diabetes e com esta comorbilidade, uma vez que há um risco cardiovascular acrescido. O tratamento da HTA será descrito num capítulo adiante (Katzung et al., 2009; Longo et al., 2012).

## 6.2 A dislipidemia

A dislipidemia ou hiperlipidemia é uma patologia em que os níveis sanguíneos de colesterol e/ou triglicéridos estão elevados. Esta doença pode ainda ser denominada

de hiperlipoproteinemia, uma vez que há alterações nos níveis de lipoproteínas no sangue (Katzung et al., 2009; The Merck Manual, 2012).

As lipoproteínas são moléculas que transportam o colesterol e os triglicéridos no sangue e classificam-se, segundo a sua densidade relativa, em cinco grupos principais<sup>6</sup>: quilomicra, lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteínas de densidade intermédia (IDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de alta densidade (HDL). Além de variarem na densidade, cada uma destas classes de lipoproteínas diverge ainda no tamanho e na composição em proteínas. Assim, a maior parte dos triglicéridos são transportados no sangue pelos quilomicra e pelos VLDL e o colesterol é transportado, na forma esterificada, nos LDL e nos HDL (Longo et al., 2012).

As dislipidemias foram classificadas inicialmente por Fredrickson. No entanto, os peritos da Organização Mundial de Saúde (OMS) introduziram, mais tarde, um novo tipo de dislipidemia (IIb). Na tabela 6.2 apresenta-se a classificação de Fredrickson-OMS em termos da elevação das lipoproteínas e dos lípidos (The Merck Manual, 2012).

**Tabela 6.2** – Classificação de Fredrickson-OMS para as dislipidemias (adaptado de - The Merck Manual, 2012)

Tipo	Lipoproteína(s) aumentada(s)	Lípidos aumentados
<b>I</b>	Quilomicra	Triglicéridos
<b>II</b>	LDL	Colesterol
<b>III</b>	IDL	Triglicéridos e colesterol
<b>IV</b>	VLDL	Triglicéridos
<b>IIb</b>	LDL e VLDL	Triglicéridos e colesterol

Etiologicamente, as dislipidemias podem classificar-se como: primárias, quando derivam de uma causa genética; ou secundárias, quando resultam de outras patologias (DM, hipotiroidismo, cirrose biliar primária), da administração de determinados medicamentos (glucocorticóides, tiazidas, bloqueadores beta) ou do estilo de vida sedentário e de consumo elevado de gorduras saturadas e de colesterol. As dislipidemias secundárias são mais frequentes do que as primárias (Bilous, Donnelly, 2010).

---

<sup>6</sup> Apresentados por ordem crescente de densidade.

Considerando que a DM2 pode ser uma causa secundária de dislipidemia, os indivíduos com esta patologia, mesmo com um controlo razoável da glicemia, apresentam frequentemente níveis elevados de triglicéridos e de VLDL, níveis reduzidos de colesterol HDL e diferenças pouco significativas nas concentrações de colesterol LDL e colesterol total. Embora não haja alterações revelantes nos níveis de colesterol total e de LDL entre os indivíduos com e sem DM2, o colesterol LDL apresenta um perfil mais aterogénico nos indivíduos com a DM2. Isto deve-se ao facto de estes indivíduos terem uma maior proporção de partículas densas de LDL (LDL do tipo B), as quais são mais susceptíveis à oxidação e, quando oxidadas, desempenham um papel principal na aterogénese (Bilous, Donnelly, 2010).

Metabolicamente, na DM2 a resistência à insulina no fígado reflete a falha da hiperinsulinemia em suprimir a gluconeogénese. Por isso verifica-se hiperglicemia em jejum e diminuição no armazenamento de glicogénio no fígado após a refeição. Posteriormente, como resultado da resistência à insulina no tecido adiposo, verifica-se um aumento da lipólise e no fluxo de ácidos gordos livres dos adipócitos, levando então ao aumento na síntese hepática de VLDL e de triglicéridos (Longo et al., 2012).

As dislipidemias têm como principais consequências a pancreatite aguda e a aterosclerose, sendo esta última a principal causa de morte em ambos os sexos nos países do ocidente. Devido ao sinergismo da hiperglicemia e da hiperlipidemia no risco cardiovascular, a dislipidemia deve ser avaliada de forma agressiva e tratada, quando presente, como parte dos cuidados primários de diabetes. Este tratamento será descrito mais adiante (Katzung et al., 2009; Longo et al., 2012).

## **7. A terapêutica da DM2, hipertensão arterial e dislipidemia**

Na DM2, o controlo da glicemia dentro dos valores padrão demonstrou uma diminuição do risco de desenvolver e agravar as complicações desta doença. Além disso, o tratamento da hipertensão e da dislipidemia é igualmente importante caso os doentes apresentem também alguma destas comorbilidades. Neste capítulo, apresentar-se-ão as estratégias farmacológicas e não farmacológicas para o tratamento da DM2, da HTA e da dislipidemia (DiStefano, Watanabe, 2010; Sathananthan, Vella, 2009).

## 7.1 A terapêutica da DM2

O principal objetivo do tratamento da DM2 é melhorar o perfil glicémico através da diminuição, até valores normais, da quantidade de glucose no sangue. A terapia atual desta doença compreende uma modificação no estilo de vida (hábitos alimentares, tabágicos e desportivos). Caso essas alterações não sejam suficientes por si só, podem e devem utilizar-se medicamentos hipoglicemiantes orais ou injetáveis (DiStefano, Watanabe, 2010).

### 7.1.1 A terapêutica não farmacológica da DM2

A primeira abordagem no tratamento da DM2 é a alteração do estilo de vida que conduziu à diabetes, ou seja, uma modificação na dieta, no exercício físico e no hábito tabágico. Modificar a alimentação, no sentido de ser mais equilibrada e fracionada, e aumentar a atividade física diária faz com que haja uma diminuição nos níveis de glicemia ou até mesmo uma normalização (Correia L.G. et al., 2009).

A educação alimentar é fundamental para o tratamento da diabetes. O plano alimentar aconselhado é um plano saudável, equilibrado e com as proporções de nutrientes adequadas às necessidades de cada pessoa, baseadas na idade, peso, atividade física e situação clínica. Fazer uma alimentação adequada significa, no fundo, seguir um plano alimentar equilibrado e não uma dieta restritiva e difícil. Alcança-se uma alimentação equilibrada através de uma ingestão variada de alimentos que se traduz, conseqüentemente, num aporte de vários nutrientes (Bilous, 2011; Correia L.G. et al., 2009).

Relativamente aos nutrientes fornecidos pelos alimentos, os glúcidos são os que mais influenciam os níveis de glicemia após as refeições. Por isso, devem preferir-se glúcidos complexos do tipo do amido, já que, no geral, elevam a glicemia de uma forma mais lenta e gradual. As massas, o grão, o feijão, a fava, o arroz branco e o pão branco são importantes fontes de amido. Embora os bolos e os *croissants* também o sejam, devem ser evitados visto que são ricos em açúcares e gorduras, sendo, por isso, muito calóricos, aumentando mais rapidamente a glicemia. Para substituir o açúcar, podem utilizar-se os edulcorantes ou adoçantes artificiais como, por exemplo, o aspartame, o acesulfame de potássio e a sacarina (Correia L.G. et al., 2009).

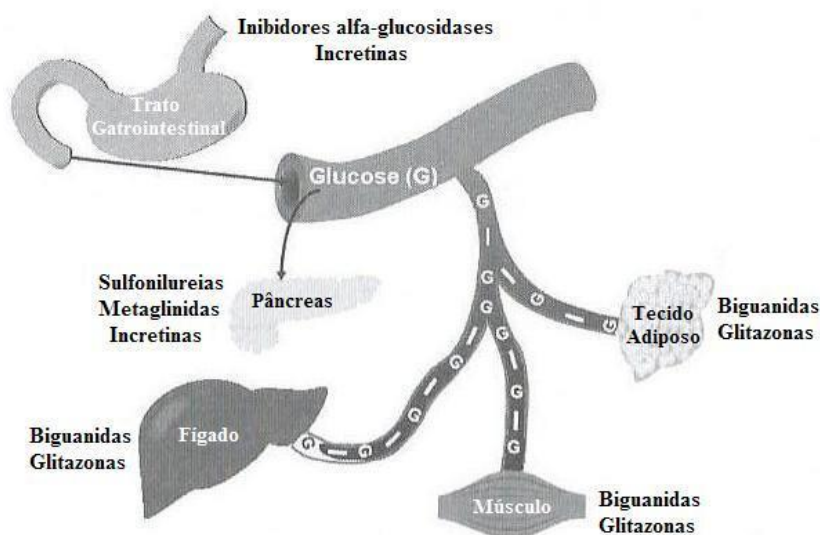
Em relação aos lípidos, estes não são todos iguais. Saber escolher as gorduras de melhor qualidade é determinante na redução do risco de doenças cardiovasculares. Assim, devem preferir-se as gorduras insaturadas pois contribuem para um melhor controlo dos níveis de colesterol. Estas encontram-se fundamentalmente no peixe e nos alimentos de origem vegetal como, por exemplo, no azeite, nos óleos vegetais, na soja e nos frutos secos como a amêndoa, o amendoim e a noz. Por outro lado, o elevado consumo de gorduras saturadas contribui para o aumento dos níveis de colesterol e um maior risco de doença cardiovascular, aconselhando-se, por conseguinte, uma redução na sua ingestão. Este tipo de gorduras está presente principalmente nos bolos, folhados, algumas bolachas e nos alimentos de origem animal, tais como as carnes gordas, os enchidos, o leite gordo, o queijo gordo, as manteigas e as natas. Como as carnes são uma fonte de proteínas, devem preferir-se as carnes mais magras, como as de aves e coelho, e devem retirar-se sempre as peles e as gorduras visíveis (Correia L.G. et al., 2009).

Além do controlo da alimentação, é fundamental ter horas regulares para as refeições e fazer-se pelo menos três refeições por dia ou comer em intervalos de quatro horas para se manter mais facilmente os níveis de glicemia controlados. Estas medidas poderão ainda ter um efeito adicional na perda de peso. O exercício físico deverá também fazer parte da rotina diária como uma componente do tratamento e controlo da diabetes. Este ajuda não só a manter a agilidade, o peso ideal e a tonificar os músculos, mas também aumenta a sensação de bem-estar físico e psicológico, assim como a resistência ao *stress* e ao cansaço do dia-a-dia. A atividade física regular contribui ainda para um aumento da sensibilidade à insulina porque os músculos exercitados adquirem uma maior capacidade para captar a glucose em circulação e também para uma redução da massa gorda, sobretudo a massa gorda da região abdominal (Bilous, 2011; Correia L.G. et al., 2009).

O consumo tabágico, tal como a DM, aumenta significativamente o risco de desenvolver doenças cardiovasculares. Deste modo, é muito importante que os doentes com DM deixem de fumar, estando assim, ao mesmo tempo, a reduzir este risco adicional para o desenvolvimento de complicações cardiovasculares (Bastaki, 2005).

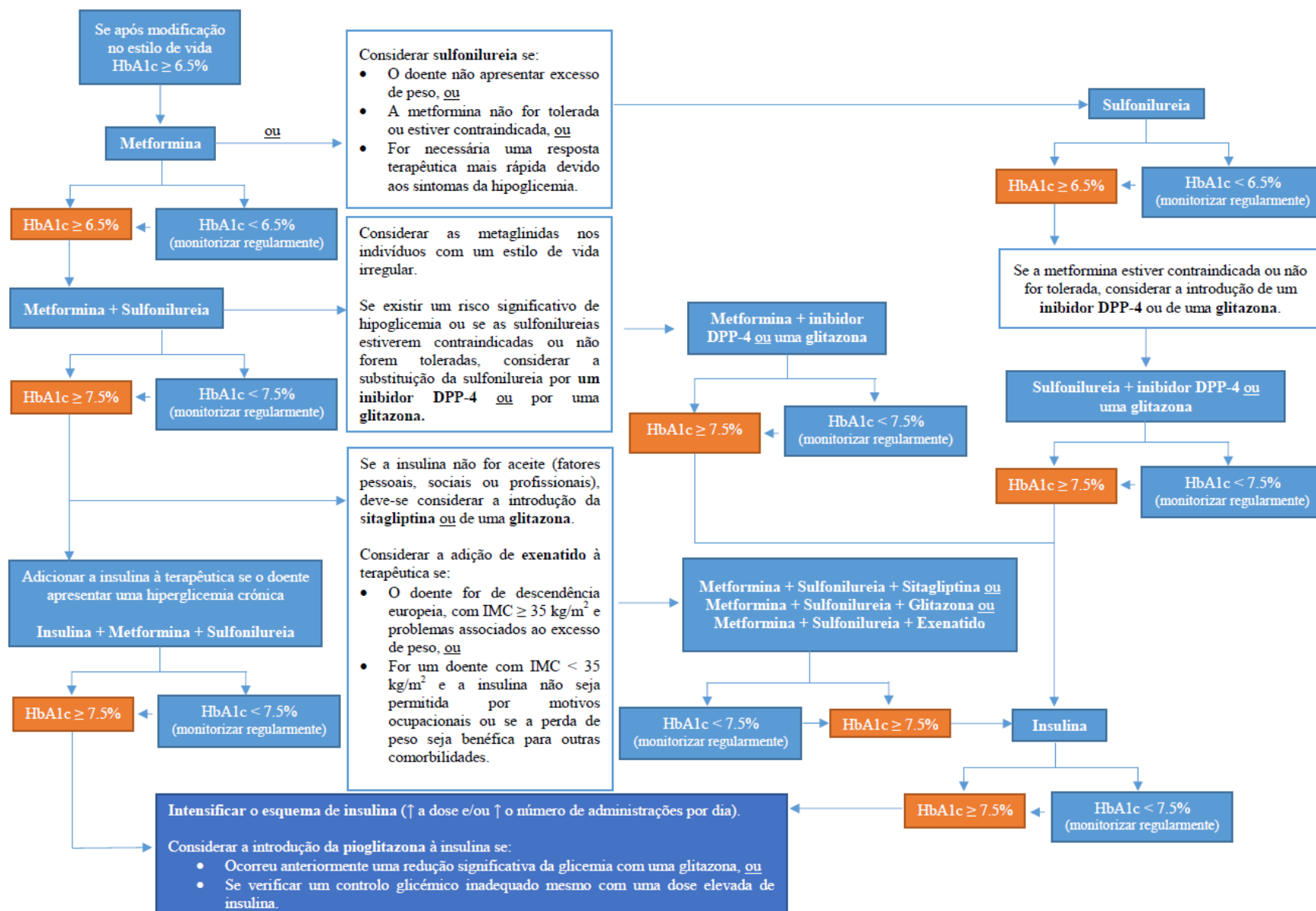
### 7.1.2 A terapêutica farmacológica da DM2

Os antidiabéticos orais são medicamentos utilizados apenas no tratamento da DM2 (estão contraindicados na DM1) quando as alterações no regime alimentar e na atividade física não são suficientes para normalizarem a quantidade de glucose no sangue. Em Portugal, existem atualmente para terapêutica da DM2 seis classes de fármacos antidiabéticos orais que podem dividir-se, de acordo com o seu modo de ação, em três grandes grupos: inibidores de absorção (inibidores das alfa-glucosidases), medicamentos que combatem a insulinoresistência (biguanidas e glitazonas) e medicamentos que aumentam a produção de insulina (sulfonilureias, metaglinidas e incretinas GLP1 e GIP). Na figura 7.1 esquematizam-se os locais de ação dos diferentes tipos de fármacos antidiabéticos orais (Correia L.G. et al., 2009; Gallego, 2005).



**Figura 7.1** – Locais de ação dos diferentes antidiabéticos orais (Correia L.G. et al., 2009)

Além dos antidiabéticos orais, a insulina também pode ser uma alternativa terapêutica. Tendo em conta a existência de uma grande variedade de fármacos disponíveis para o tratamento da DM2, na figura 7.2 apresenta-se o esquema da terapêutica a seguir pelo NICE para o tratamento desta patologia. (NICE 87, 2009)



**Figura 7.2** – Esquema da terapêutica aconselhada pelo NICE para o tratamento da DM2 (adaptado de - NICE 87, 2009)

Em seguida, descrever-se-ão não só os fármacos que mencionámos anteriormente, mas também uma nova classe de fármacos - os inibidores do cotransportador de sódio-glucose 2 (SGLT2) (Correia L.G. et al., 2009; Gallego, 2005).

#### **7.1.2.1 Os inibidores de absorção**

Quando nos alimentamos, ingerimos diferentes quantidades de nutrientes, entre os quais proteínas, lípidos e glícidos. Os glícidos podem dividir-se em dois tipos: glícidos simples ou monossacarídeos como, por exemplo, a glucose, a frutose e a galactose, são moléculas simples e que são rapidamente absorvidas nessa forma no tubo digestivo; e glícidos complexos (oligossacarídeos e polissacarídeos), tais como a sacarose (o “açúcar” que utilizamos vulgarmente) e a maltose, que são transformados por enzimas específicas ao longo do tubo digestivo em glícidos simples para serem absorvidos (Correia L.G. et al., 2009).

No intestino delgado existem enzimas denominadas de alfa-glucosidases (sacarase, maltase, amilase e isomaltase) que convertem os glícidos complexos em monossacarídeos. Se estas enzimas forem bloqueadas, há uma diminuição e um atraso na absorção dos glícidos, o que provoca uma diminuição da glicemia pós-prandial, isto é, uma diminuição da quantidade de glucose no sangue após a refeição. Deste modo, a inibição destas enzimas é benéfica para os doentes com DM2 visto que provoca uma diminuição da necessidade de insulina e provavelmente uma menor insulinoresistência, possibilitando, conseqüentemente, um melhor funcionamento das células que produzem insulina. Os inibidores das alfa-glucosidases são exemplo deste grupo terapêutico (Correia L.G. et al., 2009; Dipiro et al., 2008; Gallego, 2005).

- **Os inibidores das alfa-glucosidases**

Os inibidores das alfa-glucosidases são uma classe de fármacos utilizados no tratamento da DM2, conhecendo-se três compostos: a acarbose, o miglitol e o voglibose. Porém, em Portugal apenas se comercializa a acarbose (Glucobay® e genéricos de vários laboratórios) (Correia L.G. et al., 2009; Infomed, 2013; Prontuário Terapêutico 10, 2011).

Estes fármacos inibem competitivamente e temporariamente as alfa-glucosidases. Por outras palavras, estas moléculas são “pseudoaçúcares” que têm uma elevada afinidade com o recetor dessas enzimas e o seu efeito de inibição na hidrólise dos glícidos complexos é limitado no tempo. Deste modo, por inibirem a absorção dos glícidos complexos, estes medicamentos não afetam a utilização da glucose nem a secreção de insulina (Gallego, 2005; Longo et al., 2012).

A farmacocinética da acarbose e do viglibose é diferente do miglitol. Ao contrário do miglitol, a acarbose e o viglibose são pouco absorvidos no intestino. Enquanto alguns metabolitos da acarbose sofrem absorção sistémica e são eliminados pela via renal, o miglitol absorvido é eliminado pelos rins sem sofrer metabolização (Bastaki, 2005; Correia L.G. et al., 2009; Dipiro et al., 2008).

Os efeitos secundários ao nível do trato gastrointestinal, tal como a flatulência, o meteorismo, as cólicas abdominais e a diarreia, são muito frequentes, limitando, por isso, fortemente a utilização desta classe de hipoglicemiantes. Estes efeitos resultam do maior tempo de permanência dos glícidos no intestino, o que aumenta a oferta destes à microflora intestinal. Consequentemente, há uma produção de gás (dióxido de carbono e metano) resultante do processo de degradação por fermentação pela microflora intestinal dos glícidos não digeridos, o qual é o responsável pelas queixas gastrointestinais relatadas. A fim de atenuar estes efeitos secundários, esta classe de medicamentos deve ser administrada quinze minutos antes das refeições e iniciada com um aumento gradual da dose (Correia L.G. et al., 2009; Dipiro et al., 2008; Gallego, 2005).

Pelos efeitos adversos ao nível do trato gastrointestinal, estes fármacos estão contraindicados em doentes com diverticulose intestinal, doenças gastrointestinais agudas, colite ou doença obstrutiva intestinal. Além disso, como são eliminados por via renal, também não devem ser administrados a pessoas com insuficiência renal. Tendo em conta que a acarbose está associada a um aumento reversível das transaminases hepáticas, deve ser utilizada com precaução em caso de insuficiência hepática. Por não existir informação suficiente, também não devem ser utilizados durante a gravidez e a amamentação (Correia L.G. et al., 2009; Dipiro et al., 2008; Katzung et al., 2009).

### 7.1.2.2 Os medicamentos que combatem a insulinoresistência

Como já foi referido anteriormente, a insulinoresistência é o problema inicial que leva a uma maior necessidade de produção de insulina na DM2. Uma vez que o pâncreas de um diabético do tipo 2 não tem capacidade para produzir a quantidade de insulina adequada no tempo certo, surge a hiperglicemia, pois o organismo não consegue produzir uma quantidade de insulina suficiente para diminuir a quantidade de glucose no sangue. Dentro dos medicamentos que combatem a insulinoresistência há dois subgrupos que atuam por mecanismos diferentes – as biguanidas e as glitazonas (Correia L.G. et al., 2009).

- **As biguanidas**

As biguanidas são uma das classes de antidiabéticos orais mais antigas, tendo sido introduzidas no mercado, em 1957, as seguintes substâncias ativas: fenformina e metformina. No entanto, produtos derivados de plantas que continham estas substâncias já eram utilizados na Idade Média (Correia L.G. et al., 2009).

A fenformina (Debeina<sup>®</sup> e Lentobetic<sup>®</sup>) deixou de ser utilizada principalmente devido ao risco de efeitos secundários graves, nomeadamente a acidose láctica. Assim, este grupo é atualmente constituído apenas pela metformina. Em Portugal, a metformina é comercializada como medicamento de marca (Glucophage<sup>®</sup>, Stagid<sup>®</sup> e Risidon<sup>®</sup>) e como medicamento genérico de vários laboratórios (Correia L.G. et al., 2009; Infomed, 2013; Prontuário Terapêutico 10, 2011).

Embora a metformina seja utilizada há mais de cinquenta anos, o seu mecanismo de ação ainda não está completamente esclarecido. Provavelmente, esta atua diminuindo a produção de glucose pelo fígado (neoglicogénese), havendo, conseqüentemente, uma diminuição da quantidade de glucose que entra em circulação. Além disso, está também demonstrado um aumento da sensibilidade à insulina no músculo esquelético e uma melhoria no metabolismo dos lípidos, com uma diminuição dos níveis plasmáticos dos triglicéridos e colesterol LDL e um ligeiro aumento dos níveis plasmáticos de colesterol HDL. É ainda de salientar que normalmente há uma redução considerável no peso dos doentes que tomam este medicamento (menos dois a três quilogramas) (Bastaki, 2005; Correia L.G. et al., 2009; Dipiro et al., 2008).

Como este fármaco não tem um efeito direto nas células beta do pâncreas, diminui a concentração plasmática de glicose sem causar hipoglicemia. A diminuição observada nos níveis de glicose resulta, assim, do aumento da sensibilidade à insulina. A metformina não se liga às proteínas plasmáticas e não sofre metabolização no organismo, sendo eliminada inalterada por secreção tubular e por filtração glomerular. Uma vez que esta molécula entra nas células através de transportadores orgânicos catiónicos, os quais podem sofrer polimorfismos, pode haver, conseqüentemente, uma variação na resposta à terapêutica (Dipiro et al., 2008; DiStefano, Watanabe, 2010; Gallego, 2005).

Em relação aos efeitos adversos, os efeitos mais frequentes são ao nível do trato gastrointestinal – náuseas, vômitos, azia, enfartamento e alterações no trânsito intestinal. Por vezes, pode ser necessário proceder ao abandono desta terapêutica devido à intensidade dos seus efeitos secundários ou por não se atingir uma dose desejável. Contudo, estes efeitos podem ser diminuídos se o início da terapêutica com metformina for feito de um modo gradual e se for tomada no final da refeição. Geralmente, esta toma-se duas a três vezes por dia. Como consequência do bloqueio da gluconeogénese pela metformina, este medicamento pode prejudicar o metabolismo hepático do ácido láctico. Por isso, o seu efeito adverso mais grave é a acidose láctica, a qual, pela dificuldade de tratamento, pode ser mortal. Porém, este efeito adverso raramente está associado à utilização da metformina mas antes à fenformina que foi, por esse motivo, retirada do mercado. Embora esta situação seja rara com a metformina, pode ser evitada através de uma rigorosa seleção dos doentes a administrar este medicamento (Correia L.G. et al., 2009; DiStefano, Watanabe, 2010; Katzung et al., 2009).

Pela eficácia demonstrada, este é o medicamento utilizado como primeira linha na DM2 e, em especial, em pessoas com esta patologia e com excesso de peso ou obesidade. Devido ao risco de acidose láctica, a metformina deve utilizar-se com precaução em pessoas com insuficiência cardíaca e está contraindicada em pessoas com insuficiência hepática ou insuficiência renal grave, já que pode levar a uma acumulação de metformina e, conseqüentemente, a um maior risco de acidose láctica. Deverá ainda ser interrompida a sua administração em caso de cirurgia ou exames radiológicos que utilizem contraste endovenoso. Como durante um tratamento prolongado com metformina há uma redução da absorção intestinal da vitamina B12, deve-se ainda ter em atenção os níveis desta vitamina, fazendo uma monitorização regular. Normalmente

não se utiliza este medicamento para controlar a diabetes durante a gravidez nem durante a amamentação (Bastaki, 2005; Correia L.G. et al., 2009; Gallego, 2005; Katzung et al., 2009; Sathananthan, Vella, 2009).

- As glitazonas

Como a classe citada anteriormente, as glitazonas ou tiazolidinedionas são uma classe de antidiabéticos orais que têm uma ação insulinosensibilizadora (isto é, diminuem a resistência à insulina). Tendo surgido na década de noventa, o primeiro medicamento a ser comercializado foi a troglitazona (Rezulin<sup>®</sup>). No entanto, este foi posteriormente retirado do mercado devido à sua elevada toxicidade hepática. Depois, surgiram dois novos fármacos: a rosiglitazona (Avandia<sup>®</sup>) e a pioglitazona (Actos<sup>®</sup> e Glustin<sup>®</sup>), estando apenas este último a ser atualmente comercializado em Portugal. A rosiglitazona foi retirada do mercado europeu em 2010 devido aos benefícios da sua utilização não serem superiores aos riscos (este fármaco está associado a um aumento do risco cardiovascular). É ainda de salientar que a pioglitazona foi recentemente suspensa na França e na Alemanha por a sua toma estar associada a um maior risco de desenvolver cancro de bexiga (Bastaki, 2005; Correia L.G. et al., 2009; Holstein et al., 2012; Infarmed, s.d.; Infomed, 2013; Leeuwen et al., 2013; Prontuário Terapêutico 10, 2011).

Depois de serem absorvidas, as glitazonas são ligandos do recetor nuclear ativado por proliferador de peroxissoma do tipo gama (PPAR- $\gamma$ ). Localizados principalmente nas células do tecido adiposo e vascular e em menor concentração no tecido muscular e noutros tecidos, estes recetores modulam a expressão de genes envolvidos no metabolismo dos lípidos e dos glúcidos, a sinalização da insulina e a diferenciação de adipócitos e de outros tecidos. Por atuarem noutros tecidos como, por exemplo, nos ovários e nas células tumorais, podem ter interesse no tratamento de outras patologias (Correia L.G. et al., 2009; Dipiro et al., 2008; Katzung et al., 2009).

O principal sítio de ação destes fármacos em pessoas com diabetes é o tecido adiposo. Ao interagirem com os recetores PPAR- $\gamma$  do tecido adiposo, há uma promoção da captação e utilização de glucose neste tecido e uma regulação da síntese de diversos compostos tais como, as hormonas lipídicas, as citocinas e outras proteínas envolvidas

na regulação do metabolismo energético. Estes recetores são ainda responsáveis por regular a morte celular (apoptose) e a diferenciação dos adipócitos. Além de alterarem o metabolismo no tecido adiposo (aumento da captação de glucose e de ácidos gordos livres pelos adipócitos), estes fármacos diminuem também a produção de glucose no fígado e aumentam a sensibilidade à insulina no músculo e no fígado. Deste modo, há uma diminuição da insulinoresistência. No entanto, a capacidade destes fármacos para diminuir a glicemia depende de uma insulinemia suficiente. Assim, se não existir uma produção endógena satisfatória ou uma administração de insulina, não haverá uma diminuição significativa da concentração plasmática de glucose (Correia L.G. et al., 2009; Dipiro et al., 2008; Katzung et al., 2009).

Além de melhorar a glicémia, a pioglitazona diminui ainda os níveis plasmáticos de triglicéridos. Pelo contrário, a rosiglitazona não induz alterações significativas nos triglicéridos e tende a aumentar a concentração de colesterol LDL, aumento que não se verifica significativamente com a pioglitazona. Ambos os fármacos aumentam a dimensão das partículas densas de LDL (LDL do tipo B), tornando-as menos densas e menos aterogénicas e verifica-se um aumento na concentração nos níveis de HDL. Embora as evidências da utilização destes fármacos apontem para alterações lipídicas, estas ainda não estão bem esclarecidas, uma vez que grande parte dos doentes com DM2 também faz estatinas (grupo de medicamentos para reduzir o colesterol) (Dipiro et al., 2008; Longo et al., 2012).

No que concerne à farmacocinética destes fármacos, tanto a pioglitazona como a rosiglitazona ligam-se às proteínas plasmáticas. A pioglitazona é metabolizada em maior extensão pelo CYP2C8 e em menor pelo CYP1A1 e CYP3A4 e é eliminada principalmente nas fezes. Já a rosiglitazona é metabolizada principalmente pelo CYP2C8 e em menor extensão pelo CYP2C9 e é eliminada principalmente na urina. Pelas suas propriedades farmacocinéticas, esta classe de medicamentos pode ser tomado com ou sem comida, visto que são bem absorvidos, e são de toma diária única, pois têm uma ação hipoglicemiante superior a 24 horas (Bastaki, 2005; Correia L.G. et al., 2009; Dipiro et al., 2008; Leeuwen et al., 2013).

Os efeitos secundários mais frequentes são as cefaleias, a retenção de fluídos e os edemas, geralmente nos tornozelos. Embora a etiologia da retenção de fluídos ainda não esteja bem clarificada, pensa-se que esteja relacionado com a vasodilatação

periférica e/ou com o aumento da retenção renal de sódio e de água. Em relação aos edemas, devem ser devidos à maior sensibilização à insulina pois verifica-se um aumento da sua incidência quando as glitazonas são administradas juntamente com a insulina. Estes estão também associados a um ganho moderado de peso com a sua utilização, sendo este efeito, provavelmente, devido ao aumento do tecido adiposo subcutâneo (acumulação de gordura) e eventualmente à retenção de água neste tecido (edemas). Além disso, estes fármacos estimulam a diferenciação do tecido adiposo e reduzem os níveis de leptina, o que estimula o apetite e a ingestão de comida (Correia L.G. et al., 2009; Dipiro et al., 2008; Holstein et al., 2012).

Antes de iniciar a terapêutica com estes fármacos, deve-se analisar os valores da ALT (alanina aminotransferase). Embora não haja uma evidência significativa de hepatotoxicidade ao utilizar estes fármacos, têm ocorrido alguns casos. Se o valor da ALT for 2.5 vezes superior ao valor normal, não se deve iniciar o tratamento. Se o valor desse parâmetro for três vezes superior ao valor normal, a terapêutica deve ser descontinuada. Após a iniciação da sua toma, é ainda recomendada a monitorização periódica da função hepática: de dois em dois meses no primeiro ano e, posteriormente, com maior frequência (Dipiro et al., 2008; Longo et al., 2012).

Deste modo, estes medicamentos não devem ser utilizados em pessoas que tenham alterações hepáticas significativas, traduzidas por alterações nas transaminases hepáticas AST (aspartato aminotransferase) ou ALT. Como estes fármacos foram recentemente introduzidos no mercado e ainda não existem estudos suficientes para aferir a segurança da sua utilização na gravidez ou durante o aleitamento, não devem ser utilizados durante estas fases (Bastaki, 2005; Correia L.G. et al., 2009).

### **7.1.2.3 Os medicamentos que aumentam a produção de insulina**

Na DM2, as células produtoras de insulina perdem a capacidade de produzir a quantidade suficiente de insulina no tempo relativamente à concentração de glucose em circulação. Como tal, quando os medicamentos que combatem a insulinoresistência não são suficientes para melhorar a glicemia, podem ser utilizados fármacos para estimular a secreção de insulina. Os medicamentos que aumentam a produção de insulina, ou também conhecidos por secretagogos de insulina, podem dividir-se

conforme o seu mecanismo de ação em três subclasses: sulfonilureias, metaglinidas e incretinas GLP1 e GIP (Correia L.G. et al., 2009).

- **As sulfonilureias**

As sulfonilureias desenvolveram-se a partir das sulfamidas, uma classe de antibióticos, por verificar-se que estas tinham uma ação hipoglicemiante. Por este motivo, sintetizaram-se diferentes moléculas ao longo do século XX e desenvolveram-se várias gerações de sulfonilureias, as quais diferem na potência e na duração do efeito hipoglicemiante, o que, atendendo às diferentes características dos doentes, permite aos médicos selecionar qual o fármaco que melhor se adapta ao doente. Por conseguinte, estes são dos fármacos antidiabéticos mais utilizados no tratamento da DM2 no nosso país (Correia L.G. et al., 2009; Gallego, 2005).

As sulfonilureias de primeira geração - a tolbutamida, a clorpropamida e a tolazamida, já não são muito utilizadas porque têm uma ação hipoglicemiante mais fraca e uma maior incidência de reações adversas (elevada incidência de hipoglicemia) devido ao seu elevado tempo de semivida. No que respeita as sulfonilureias de segunda geração - a glipizida (Minidiab<sup>®</sup>), a glibenclamida (Daonil<sup>®</sup>, Semi-Daonil<sup>®</sup> e genéricos) e a gliclazida (Diadeon LM<sup>®</sup>, Diamicron LM<sup>®</sup> e genéricos), estas são muito utilizadas. Mais recentemente, surgiu uma outra sulfonilureia, a glimepirida (Gludon<sup>®</sup>, Glimial<sup>®</sup>, Diapiride<sup>®</sup> e genéricos), que, por vezes, é classificada como uma sulfonilureia de terceira geração devido a ter algumas ações extrapancreáticas (Correia L.G. et al., 2009; Infomed, 2013; Longo et al., 2012; Prontuário Terapêutico 10, 2011).

Esta classe de fármacos atua diretamente nas células beta do pâncreas e aumenta significativamente a secreção de insulina. Como já foi referido no capítulo 5, as sulfonilureias ligam-se a um recetor específico, o recetor das sulfonilureias (figura 5.2). Ao ligarem-se a este recetor, inibem o efluxo de potássio através do canal  $K^+/Na^+$  dependente de ATP e há uma despolarização da membrana. Depois da despolarização da membrana, os canais de  $Ca^{2+}$  dependentes da voltagem abrem e permitem o influxo de cálcio para o interior da célula beta pancreática. Com o aumento do cálcio intracelular, dá-se uma translocação dos grânulos de insulina para a membrana plasmática, onde ocorre, por fim, a libertação da insulina preformada por exocitose.

Devido à maior quantidade de insulina em circulação e à consequente inibição da síntese hepática de glucose, supera-se a resistência à insulina e reduzem-se também os níveis de glucagonina. Assim, estes fármacos reduzem a glicemia de jejum e a glicemia pós-prandial (Bastaki, 2005; Correia L.G. et al., 2009; Dipiro et al., 2008; Katzung et al., 2009; Longo et al., 2012).

Relativamente à farmacocinética das sulfonilureias, estas ligam-se em grande extensão às proteínas plasmáticas e são metabolizadas no fígado, gerando alguns metabolitos ativos e outros inativos. Embora o CYP2C9 seja o principal responsável pela metabolização da maior parte das sulfonilureias, o CYP3A4 e o CYP2C19 também estão envolvidos na metabolização de alguns destes fármacos. Como os metabolitos são eliminados por via renal, é necessário o ajuste da dose, conforme o tempo de semivida, em doentes com insuficiência renal (Bastaki, 2005; Dipiro et al., 2008; Holstein et al., 2012).

Devido às sulfonilureias terem um tempo de ação muito prolongado, o risco de hipoglicemia é maior neste grupo terapêutico, sendo esta a sua reação adversa mais comum. Deste modo, é importante educar os doentes medicados com estes medicamentos a reconhecerem os seus sintomas e a tratarem a hipoglicemia. A hipoglicemia pode ser recidivante e, quando presente, deve ser tratada durante várias horas, sendo necessário, por vezes, vigiá-la durante mais vinte e quatro horas. As sulfonilureias que se descrevem como causando menos hipoglicemias (a gliclazida, a glimepirida e as novas formulações - a gliclazida de libertação prolongada), foram criadas para se obter um efeito hipoglicemiante semelhante, mas com uma dose menor e um menor risco de hipoglicemia (Correia L.G. et al., 2009; Gallego, 2005).

Além do elevado risco de hipoglicemia, o ganho de peso também está associado à utilização desta classe de fármacos. É importante que os doentes que tomam estes medicamentos tenham um maior cuidado na dieta alimentar e aumentem a atividade física, pois com o aumento da produção de insulina há uma maior utilização da glucose em circulação e, se o consumo a nível muscular for baixo, o único destino possível é a transformação em gordura. Outros efeitos adversos, mas menos comuns, são o *rash* (reação de hipersensibilidade cutânea, erupção cutânea), a anemia hemolítica, os transtornos gastrointestinais e a colestase (diminuição ou interrupção do fluxo biliar) (Correia L.G. et al., 2009; Costa, 2012; Dipiro et al., 2008; Gallego, 2005).

Considerando o seu mecanismo de ação (aumento da libertação de insulina), estas devem ser tomadas imediatamente antes da refeição. Já a glipizida deve ser tomada pelo menos trinta minutos antes da refeição, visto que a sua absorção é atrasada quando tomada conjuntamente com a comida. Enquanto a glimepirida e a gliclazida de libertação modificada devem ser tomadas apenas uma vez ao dia, a toma das restantes deve ser, geralmente, faseada durante o dia. Os indivíduos com um elevado risco de hipoglicemia (os idosos e as pessoas com insuficiência renal ou doença hepática avançada) devem começar o tratamento com uma dose baixa de uma sulfonilureia de um tempo de semivida curto. Esta classe de medicamentos também está contraindicada durante a gravidez e a amamentação (Correia L.G. et al., 2009; Dipiro et al., 2008; Katzung et al., 2009; Longo et al., 2012).

- As metaglinidas

As metaglinidas são uma classe de novos medicamentos que também se ligam às células produtoras de insulina, as células beta do pâncreas, e que estimulam a produção e a libertação de insulina. Diferem das sulfonilureias por terem um período de ação mais curto (Correia L.G. et al., 2009).

Existem dois fármacos nesta classe de antidiabéticos orais: a nateglinida, um derivado do ácido benzóico; e a repaglinida, um derivado do aminoácido fenilalanina. Em Portugal, a nateglinida é comercializada com o nome Starlix<sup>®</sup> e Trazec<sup>®</sup> e a repaglinida é comercializada com o nome Novonorm<sup>®</sup>, Prandin<sup>®</sup> e Enyglid<sup>®</sup> e em genéricos de vários laboratórios (Correia L.G. et al., 2009; Dipiro et al., 2008; Infomed, 2013; Prontuário Terapêutico 10, 2011).

Embora o sítio de ligação destes fármacos seja adjacente ao sítio de ligação das sulfonilureias, as metaglinidas, tal como as sulfonilureias, estimulam a secreção de insulina por se ligarem ao recetor das sulfonilureias. Assim, estes fármacos dependem da presença de glucose para estimular a secreção de insulina, estando esta diminuída quando os níveis de glucose estão abaixo do normal (Bastaki, 2005; Dipiro et al., 2008).

Tanto a nateglinida como a repaglinida são rapidamente absorvidas e têm um curto tempo de semivida (1h a 1h30m). Relativamente à nateglinida, esta liga-se às proteínas plasmáticas como, por exemplo, a albumina e é metabolizada pelo CYP2C9

(70%) e pelo CYP3A4 (30%). Sofre ainda conjugação com ácido glucurônico, o que permite uma eliminação renal mais rápida. No que respeita a repaglinida, esta é principalmente metabolizada pelo CYP2C8 e, em menor extensão, pelo CYP3A4, sendo excretada na bÍlis. Como têm um modo de ação e um tempo de duração de efeito mais curto, devem ser tomadas 30 minutos antes do início da refeição. Se por algum motivo não se realizar essa refeição, deve-se omitir a sua toma. No que respeita a refeição, esta deve ter um conteúdo em glÍcidos adequado para minimizar o risco de hipoglicemia, uma vez que a secreção de insulina depende de glucose (Correia L.G. et al., 2009; Dipiro et al., 2008; Holstein et al., 2012; Katzung et al., 2009).

A principal reação adversa desta classe de fármacos é a hipoglicemia. Embora o risco de desenvolver uma hipoglicemia pareça ser menor em relação às sulfonilureias, este é notável com ambos os compostos. Parece estar também associado um ganho de peso de dois a três quilogramas com a repaglinida, e um ganho de peso inferior a um quilograma com a nateglinida. Estes fármacos devem ser utilizados com moderação em pessoas com insuficiência renal e/ou com insuficiência hepática e são uma excelente alternativa às sulfonilureias em doses baixas em doentes que apresentam um risco considerável de hipoglicemia. No entanto, estão contraindicadas durante a gravidez e a amamentação (Bastaki, 2005; Dipiro et al., 2008; Holstein et al., 2012; Katzung et al., 2009; Manolopoulos et al., 2011).

- **As incretinas GLP1 e GIP**

Como já foi referido anteriormente, as incretinas GLP-1 e GIP são hormonas produzidas no tubo digestivo e contribuem para um aumento da secreção de insulina após a ingestão de glucose por via oral (efeito incretinas). Estas hormonas, que são introduzidas em circulação após uma refeição, estimulam a secreção de insulina, facilitam o consumo de glucose, suprimem a libertação de glucagina e retardam a entrada dos alimentos no intestino, já que atrasam o esvaziamento gástrico. Além disso, estudos em laboratório com animais têm demonstrado que as incretinas podem ser importantes no tempo de vida das células produtoras de insulina (Correia L.G. et al., 2009; Gallwitz, 2013).

As incretinas GLP-1 e GIP têm um tempo de semivida biológico muito curto (1 a 2 minutos) pois são rapidamente degradadas no organismo pela enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). Além disso, na DM2 os níveis de incretinas estão diminuídos e, por isso, a resposta do organismo a estas também é menor. Deste modo, foi criada uma nova classe de fármacos, os inibidores da DPP-4, com o objetivo de aumentar a quantidade de incretinas em circulação e possibilitar um maior tempo de ação. Neste subcapítulo descrever-se-ão os inibidores da DPP-4 e os agonistas do recetor GLP-1 (Correia L.G. et al., 2009; Gallwitz, 2013).

### ➤ Os inibidores da enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4)

Os inibidores da DPP-4 foram introduzidos no mercado em 2006. Como prolongam o tempo de semivida das hormonas endógenas GLP-1 e GIP, reduzem significativamente os níveis elevados e inapropriados da glucagina após a refeição e melhoram a resposta da insulina aos elevados níveis de glucose. Embora os níveis de insulina estejam inalterados com a utilização destes fármacos, há uma redução dos níveis de glucose, o que traduz um melhoramento na secreção de insulina. É ainda de salientar que estes fármacos não alteram o esvaziamento gástrico. Em Portugal comercializam-se a sitagliptina (Januvia<sup>®</sup>, Ristaben<sup>®</sup>, Tesavel<sup>®</sup> e Xelevia<sup>®</sup>), a vildagliptina (Galvus<sup>®</sup>, Jalra<sup>®</sup> e Xiliarx<sup>®</sup>), a saxagliptina (Onglyza<sup>®</sup>) e a linagliptina (Trajenta<sup>®</sup>) (Correia L.G. et al., 2009; Dipiro et al., 2008; Gallwitz, 2013; Infomed, 2013; Prontuário Terapêutico 10, 2011).

Em relação à farmacocinética, a sitagliptina é rapidamente absorvida e é excretada principalmente, na forma inalterada, na urina por secreção tubular. A saxagliptina é metabolizada pelo CYP3A4 e CYP3A5 e cerca de um quarto do fármaco não é absorvido, sendo eliminado nas fezes e na urina. A linagliptina é rapidamente absorvida após administração oral e é o único desta classe que se liga, em grande extensão, às proteínas plasmáticas e que não é metabolizada por nenhuma enzima do complexo P450, sendo principalmente eliminada pelo sistema hepatobiliar nas fezes (Dipiro et al., 2008; Gallwitz, 2013).

Os inibidores da DPP-4 são bem tolerados e não provocam efeitos adversos ao nível do trato gastrointestinal nem alterações no peso do doente. Embora possa ocorrer

hipoglicemia, estes fármacos não aumentam o risco de desenvolver hipoglicemia. As reações adversas mais frequentes são a nasofaringite, as infeções no trato respiratório superior e cefaleias (Dipiro et al., 2008; Gallwitz, 2013; Katzung et al., 2009; Russell, 2012).

Relativamente à sua toma, estes fármacos não devem ser utilizados em caso de pancreatite e devem ser utilizados com precaução em doentes com insuficiência hepática. Deve-se ainda ter em conta que é preciso fazer ajustes na dose em doentes com insuficiência renal, exceto com a linagliptina, que não é eliminada por via renal (Dipiro et al., 2008; Gallwitz, 2013; Katzung et al., 2009; Russell, 2012).

### ➤ Os agonistas do recetor GLP-1

Os recetores GLP-1 estão localizados no pâncreas, estômago, cérebro e coração. Como já foi referido, a incretina GLP-1 reduz a glicemia através da secreção de insulina dependente de glucose e da redução da libertação de glucagina. Além disso, esta atrasa o esvaziamento gástrico após a ingestão de comida, reduz a sensação de fome, melhora o funcionamento do miocárdio e do endotélio e aumenta a excreção de sódio. Deste modo, parece haver benefício na sua utilização em pessoas com hipertensão (Russell, 2012).

Pelos benefícios da incretina GLP-1 na DM2 e pelos níveis destas incretinas estarem minimizados nesta doença, desenvolveram-se os agonistas do recetor GLP-1 ou “incretino-miméticos”, os quais imitam a ação das incretinas. Ao contrário dos fármacos já apresentados, esta recente classe de fármacos para o tratamento da DM2 é de administração injetável (via subcutânea) (Correia L.G. et al., 2009; Russell, 2012).

O exenatido (Byetta<sup>®</sup>), o primeiro desta nova classe de fármacos, foi aprovado nos Estados Unidos da América pela FDA no tratamento da DM2 em pessoas que não consigam controlar a patologia com a medicação oral. Mais recentemente, foi também autorizado o liraglutido (Victoza<sup>®</sup>). Estes fármacos<sup>7</sup> são bastantes efetivos na redução da glicemia, com um risco mínimo de hipoglicemia. Além disso, estão associados a uma melhoria na pressão arterial e a uma redução de peso do doente. Por não existirem dados

---

<sup>7</sup> Embora já tenham sido autorizados em Portugal, estes fármacos ainda não estão a ser comercializados.

sobre a sua segurança em doentes com insuficiência renal, estes fármacos não estão recomendados para estas pessoas (Correia L.G. et al., 2009; Infomed, 2013; Russell, 2012).

#### **7.1.2.4 A insulina**

Por vezes, a alteração no estilo de vida e a implementação de uma terapêutica antidiabética oral não são suficientes para normalizar os níveis de glicemia. Por outro lado, com a progressão natural da doença e o passar dos anos, verifica-se também uma deficiência relativa de insulina nestes doentes, sendo, conseqüentemente, necessário utilizar a insulina. Embora não seja fácil determinar o momento ideal para se iniciar o tratamento com insulina, torna-se evidente a sua introdução quando não é possível controlar a diabetes com os métodos referidos anteriormente (Correia L.G. et al., 2009; Longo et al., 2012).

O tratamento com insulina é uma prática que tem tido um lugar crescente no tratamento da DM2, tanto a título transitório como a título definitivo. A insulino-terapia transitória deve ser aplicada durante as descompensações agudas da diabetes (cetoacidose diabética e coma hiperosmolar), em intervenções cirúrgicas e durante a gravidez. Por outro lado, a insulino-terapia definitiva torna-se necessária quando não se consegue obter um bom controlo metabólico após se estabelecerem e cumprirem medidas dietéticas, praticar exercício físico adequado e de se ter recorrido aos diversos antidiabéticos orais disponíveis e em associações crescentes (Correia L.G. et al., 2009).

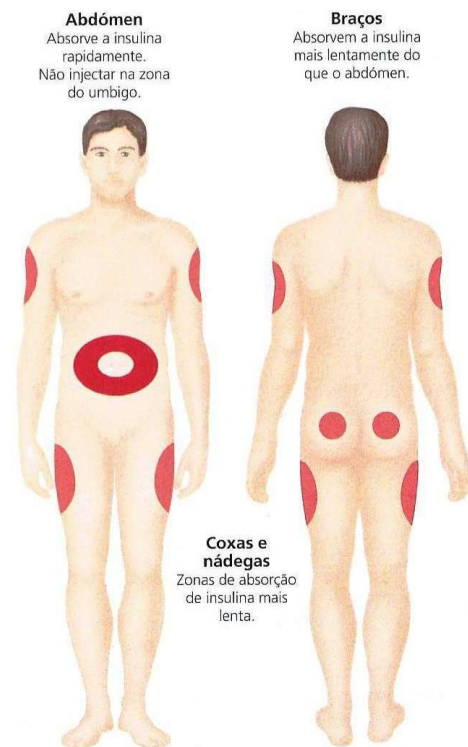
Como mencionado anteriormente, o tempo certo para se iniciar a insulina na DM2 é variável, dependendo de inúmeros fatores, tais como o estilo de vida do diabético, a função residual das células beta do pâncreas e a aceitação da pessoa em iniciar uma terapêutica que requer injeções, uma vez que não pode ser administrada por via oral. A utilização precoce de insulina nesta patologia permite que muitas das células beta possam recuperar as suas funções, visto que se reduz a toxicidade provocada pelo excesso de glucose a que estas células estão sujeitas. Assim, há uma melhoria na sua secreção e reduz-se a libertação de glucose pelo fígado. Além disso, há um aumento na captação de glucose pelos músculos e pelo tecido adiposo, reduzindo a resistência à insulina e a libertação de lípidos pelo tecido adiposo (Correia L.G. et al., 2009).

Como a insulina é inativada por enzimas gastrointestinais, deve ser administrada através de uma injeção (via parentérica). A insulina é usualmente administrada por via subcutânea nos antebraços, nas coxas, nas nádegas e na região abdominal como se pode observar na figura 7.3. Existem diferentes aparelhos de administração de insulina, tais como as seringas de plástico com agulha, as canetas de injeção e as seringas pré-cheias descartáveis (Correia L.G. et al., 2009; BNF 61, 2011).

As preparações de insulina comercializadas diferem em diferentes aspetos, como, por exemplo, a técnica de produção, a sequência de aminoácidos, a concentração, a solubilidade, o início de ação, o pico máximo e a duração de ação. Anteriormente, estas preparações provinham de fontes bovinas e porcinas. No entanto, atualmente são obtidas por engenharia genética, mais especificamente a partir da técnica do DNA recombinante, existindo preparações com várias concentrações de insulina: 40 unidades/mL (U-40), 80 unidades/mL (U-80), 100 unidades/mL (U-100) e 500 unidades/mL (U-500). Apesar da existência de todas estas concentrações, em Portugal apenas está disponível a U-100 (Correia L.G. et al., 2009; Dipiro et al., 2008; DiStefano, Watanabe, 2010).

Relativamente à ação das insulinas, deve ter-se em conta o início de ação (tempo em que a insulina, depois de injetada, demora a atuar), o pico máximo (período de tempo em que a insulina atua com maior atividade) e a duração de ação (tempo que a insulina atua no organismo), dividindo-as em quatro classes distintas de acordo com estas características:

- Insulinas de ação lenta: têm o início de ação 1 a 2 horas após a sua administração e a sua duração é de cerca de 24 horas para a glargina (Lantus<sup>®</sup>) e 20 horas para a detemir (Levemir<sup>®</sup>);



**Figura 7.3** – Locais de administração da insulina (Bilous, 2011)

- Insulinas de ação intermédia: o início de ação destas insulinas é de 1 a 2 horas depois de serem administradas, o pico máximo da sua ação é de 4 a 12 horas, atuando durante 18 a 26 horas. Em Portugal, estão disponíveis a Insulina Insulatard<sup>®</sup>, a Insuman<sup>®</sup> Basal e a Humulin<sup>®</sup> NPH;

- Insulinas de ação rápida: estas insulinas têm um início de ação mais curto do que as anteriores (30 a 45 minutos após administração) e têm um pico máximo e um tempo de ação de 2 a 4 horas e 6 a 8 horas, respetivamente. Em Portugal comercializa-se a Insulina Actrapid<sup>®</sup>, a Insuman<sup>®</sup> Rapid e a Humulin<sup>®</sup> Regular;

- Insulinas de ação ultrarrápida: são as insulinas que têm o início de ação mais rápido (10 a 15 minutos). O seu pico máximo é 1 a 2 horas depois da administração e o período de duração da sua ação é de 4 a 6 horas. Em Portugal comercializa-se a Humalog<sup>®</sup> e a NovoRapid<sup>®</sup> (Correia L.G. et al., 2009; Infomed, 2013; Prontuário Terapêutico 10, 2011).

Além das insulinas apresentadas anteriormente, também estão disponíveis pré-misturas de insulina de ação rápida e de ação intermédia: Insulina Insuman<sup>®</sup> Comb 25 (25% de insulina rápida e 75% de insulina intermédia) e Insulina Mixtard<sup>®</sup> 30 e Humulin<sup>®</sup> M3 (30% de insulina rápida e 70% de insulina intermédia). Encontram-se ainda disponíveis pré-misturas fixas de insulina de ação ultrarrápida com insulina de ação intermédia a 25% e 50% - Humalog<sup>®</sup> Mix 25 e Mix 50, e uma mistura de insulina de ação ultrarrápida (aspart) com insulina de ação intermédia (aspart protaminada), sendo a mistura constituída, respetivamente, por 30% e 70% - NovoMix<sup>®</sup> 30 Penfil<sup>®</sup> (Correia L.G. et al., 2009; Dipiro et al., 2008; DiStefano, Watanabe, 2010; Infomed, 2013; Prontuário Terapêutico 10, 2011).

Uma das maneiras mais frequentes de iniciar o tratamento com a insulina é manter a terapêutica oral durante o dia e complementar o tratamento com administração de insulina de ação intermédia ou análogo de insulina de ação prolongada ao deitar. A administração de insulina ao deitar diminui a produção de glucose pelo fígado, diminuindo-se, assim, a glicemia de jejum. Ao aumentar progressivamente a dose de insulina a administrar à noite é possível obter glicemias de jejum próximas do normal, o que leva a uma diminuição da toxicidade provocada pela elevada concentração de glucose e permite que as células beta respondam melhor aos medicamentos orais tomados durante o dia. Deste modo, esta estratégia terapêutica é uma das formas mais

frequentes e efetiva de iniciar o tratamento com insulina pois permite um melhor controle metabólico ao diminuir a glucotoxicidade e permite uma maior adesão do doente ao tratamento, visto que apenas é necessária uma única administração de insulina por dia (Correia L.G. et al., 2009).

A hipoglicemia é a complicação mais frequente do tratamento com insulina e resulta normalmente da ingestão inadequada de glícidos, da variação na atividade física e/ou administração de uma dose muito elevada. Este efeito adverso pode minimizar-se educando os doentes que administram este fármaco para os sinais, os sintomas e o tratamento desta complicação, ao mesmo tempo que se incentiva uma monitorização regular da glicemia. Os principais sinais e sintomas de hipoglicemia são a taquicardia, os tremores, o aumento da sudorese, a confusão, a agitação e a perda da consciência, que pode progredir para o coma e este estado é tratado através da ingestão de glícidos, preferivelmente a glucose. Caso o doente esteja inconsciente, deve administrar-se glucose intravenosa ou glucagina, caso não seja possível administrar a glucose (Dipiro et al., 2008; DiStefano, Watanabe, 2010).

Outro efeito adverso bastante comum é o ganho de peso. Podem ainda ocorrer reações imunopatológicas à terapêutica com insulina: hipersensibilidade à insulina - urticária local ou sistémica, reação anafilática; resistência imune à insulina; e lipodistrofia nos locais de administração (atrofia do tecido adiposo subcutâneo) (Dipiro et al., 2008; DiStefano, Watanabe, 2010).

A insulino terapia na DM2 tem sido geralmente encaradas como o último recurso a ser utilizado. Atualmente, acredita-se que a insulina é a terapêutica mais efetiva e segura a utilizar para se atingirem e manterem os objetivos terapêuticos, ao mesmo tempo que se preserva a função residual das células beta pancreáticas. A sua atual facilidade de administração através das canetas de insulina tem não só aumentado a adesão a este tipo de terapêutica, mas também o desenvolvimento e o aparecimento de novas insulinas que permitem assegurar uma insulinemia basal com apenas uma administração diária e que promovem o uso mais precoce e sistemático de insulina na DM2 como uma terapêutica válida e efetiva na obtenção das metas terapêuticas (Correia L.G. et al., 2009).

### 7.1.2.5 Os inibidores do cotransportador de sódio-glucose 2 (SGLT2)

No Homem existem dois grupos de transportadores que estão envolvidos na absorção de glucose no intestino, na sua reabsorção nos túbulos renais e na sua captação e libertação pelas células – os transportadores de glucose (GLUT) e os cotransportadores de sódio-glucose (SGLT). Os SGLTs transportam sódio e glucose para as células através de um gradiente de sódio gerado por uma bomba sódio/potássio ATPase. Embora estejam identificados seis transportadores desta classe no rim, o SGLT1 e o SGLT2 são os principais responsáveis pela reabsorção renal de glucose. Enquanto o SGLT1 promove a absorção de glucose e galactose da dieta nos enterócitos (tipo de células do intestino) e é responsável pela reabsorção renal de apenas 10% da glucose, o SGLT2 apresenta um papel primordial na reabsorção renal de glucose, sendo responsável por cerca de 90% da glucose reabsorvida. Deste modo, o sistema renal desempenha um importante papel na homeostasia da glucose. Como a glucose sanguínea é filtrada pelo glomérulo e é completamente absorvida no túbulo proximal através das SGLTs (apenas se verifica glicosúria quando os níveis de glucose no sangue são superiores ao limiar - 180 mg/dl), a inibição desses transportadores no rim representa uma estratégia terapêutica da DM. Este interesse pelos inibidores da SGLT2 para o tratamento da DM2 foi descoberto em indivíduos com glicosúria renal familiar (mutação no gene *SLC5A2* – gene que codifica a SGLT2), os quais apresentavam uma diminuição na reabsorção de glucose ao nível renal e tinham, conseqüentemente, uma excreção aumentada de glucose na urina (Chen, Leung, 2013; Misra, 2013).

São vários os fatores que fazem com que os inibidores da SGLT2 sejam uma nova e tão atrativa estratégia antidiabética. Primeiro, porque provocam glicosúria através da redução da reabsorção de glucose no túbulo renal proximal sem nunca desregularem a função renal. Segundo, porque diminuem a glicemia e podem reverter, por isso, a resistência à insulina oriunda da glucotoxicidade. Por fim, porque têm um mecanismo de ação tão particular e único que pode ser combinado com outras classes de fármacos antidiabéticos, incluindo a insulina. Todavia, para que estes fármacos sejam eficazes, dependem da quantidade de glucose que é filtrada pelo glomérulo. Se houver um declínio na taxa de filtração glomerular (situação de insuficiência renal), há, conseqüentemente, uma redução no efeito destes fármacos. Por este motivo, os inibidores da SGLT2 apenas devem ser utilizados em doentes diabéticos com uma função renal ou uma ligeira insuficiência renal (Chen, Leung, 2013; Misra, 2013).

A florizina (extraída da casca das macieiras) foi a primeira substância conhecida com capacidade de inibir a SGLT. Contudo, por ser um potente inibidor não seletivo (SGLT1 e SGLT2) e por ter uma fraca biodisponibilidade por via oral (rápida degradação intestinal), não foi introduzido no mercado devido às suas reações adversas graves (diarreia e perda de sais, que podiam evoluir para insuficiência cardíaca). Porém, desenvolveram-se a partir deste composto novos inibidores da SGLT2 mais seletivos (menor risco de reações adversas graves) e mais resistentes à degradação das beta-glucosidases intestinais (maior biodisponibilidade). São vários os fármacos em ensaio clínico (canagliflozina, empagliflozina, ipragliflozina, luseogliflozina, tofogliflozina e ertugliflozina) e já se encontra aprovado na Europa, incluindo Portugal<sup>8</sup>, a dapagliflozina com o nome comercial Forxiga<sup>®</sup> (Chen, Leung, 2013; Infomed, 2013; Misra, 2013).

Como já foi referido, ao inibirem a reabsorção de glucose no túbulo proximal, os inibidores da SGLT2 diminuem os níveis de glucose no sangue através da sua excreção na urina. Assim, esta classe de fármacos reduz a glicemia pré-prandial, a glicemia pós-prandial e a hemoglobina glicada através do melhoramento da sensibilidade do fígado à insulina e da supressão da síntese hepática de glucose, apresentando um risco mínimo de hipoglicémia, uma vez que diminui a glicemia sem interagir com as células beta do pâncreas. Porém, quando são tomados conjuntamente com outras classes de fármacos antidiabéticos, é importante avaliar regularmente a glicemia. Além da melhoria da glicemia, estes levam também a uma redução de peso devido à glicosúria e a uma diminuição na pressão arterial, possivelmente resultante da perda de peso e do seu moderado efeito diurético. Portanto, estes fármacos levam a um benefício cardiovascular não só por melhorarem a glicemia, mas também por controlarem a pressão arterial e o peso do doente (Chen, Leung, 2013; Misra, 2013).

No que respeita a dapagliflozina, esta tem um longo tempo de semivida, sendo apenas necessária uma dose para suprimir a hiperglicemia de jejum e a pós-prandial. Este fármaco diminui a pressão arterial sem aumentar a incidência de hipotensão postural e revela ainda melhorar o perfil lipídico, já que parece aumentar os níveis de HDL no sangue e diminuir os níveis de triglicéridos. Contudo, como este fármaco aumenta a glucose na urina, verificou-se um aumento da incidência de infeções no trato-

---

<sup>8</sup> Embora já tenha sido autorizado em Portugal, ainda não está em comercialização.

urinário (não depende da dose) e nos genitais (depende da dose), sendo ambas mais comuns nas mulheres. Outros efeitos adversos bastantes graves, mas mais raros, são o desenvolvimento de cancro (bexiga e mama) e a hepatotoxicidade. Devido ao risco de cancro, este fármaco não é recomendado como primeira linha, sendo necessários efetuarem-se mais estudos para averiguar o aumento da incidência de cancro, já que os transportadores SGLT2 não são expressos nem na bexiga, nem na mama. Além disso, estudos carcinogénicos em animais não comprovaram qualquer atividade neoplásica deste composto (Chen, Leung, 2013; Misra, 2013).

#### 7.1.2.6 As associações fixas de fármacos para a DM2

As pessoas com DM2 têm geralmente de fazer simultaneamente outras terapêuticas para outras complicações que tenham como, por exemplo, uma terapêutica anti-hipertensiva (normalmente com mais do que um medicamento) e uma terapêutica antidislipidemiante (para o colesterol ou triglicéridos). Por conseguinte, como se torna muito difícil para a grande parte das pessoas cumprir toda esta medicação ao longo de muitos anos (a adesão à terapêutica nas doenças crónicas é muito baixa), têm vindo a ser introduzidos progressivamente no mercado medicamentos que resultam de associações fixas dos fármacos referidos anteriormente. No quadro 7.1, apresentam-se os nomes

**Quadro 7.1** – Associações fixas de fármacos para o tratamento da DM2 (Correia L.G. et al., 2009; Infomed, 2013)

Nome Comercial	Princípios Ativos
<b>Glucovance<sup>®</sup></b>	Metformina + Glibenclamida
<b>Efficib<sup>®</sup></b> <b>Janumet<sup>®</sup></b> <b>Ristfor<sup>®</sup></b> <b>Velmetia<sup>®</sup></b>	Metformina + Sitagliptina
<b>Eucreas<sup>®</sup></b> <b>Icandra<sup>®</sup></b> <b>Zomarist<sup>®</sup></b>	Metformina + Vildagliptina
<b>Komboglyze<sup>®</sup></b>	Metformina + Saxagliptina
<b>Jentaducto<sup>®</sup></b>	Metformina + Linagliptina
<b>Glubrava<sup>®</sup></b>	Metformina + Pioglitazona
<b>Tandemact<sup>®</sup></b>	Glimepirida + Pioglitazona

comerciais dessas associações e os princípios ativos desses medicamentos (Correia L.G. et al., 2009).

Estas associações são fundamentais pois otimizam a terapêutica para uma maior comodidade do doente. Ao diminuir o número de comprimidos a tomar, reduz-se a possibilidade do erro de administração e permite-se ainda uma maior adesão à terapêutica e a melhores resultados.

## **7.2 A hipertensão arterial (HTA)**

Como já foi referido anteriormente, as pessoas com diabetes apresentam, por norma, valores elevados de pressão arterial, isto é, têm hipertensão arterial. Tal como a diabetes, a hipertensão é um fator de risco das doenças cardiovasculares. Por isso, é igualmente importante tratá-la para reduzir o risco cardiovascular. A abordagem terapêutica da HTA consiste numa alteração no estilo de vida dos doentes com pré-hipertensão ou hipertensão. Se a pessoa já estiver em situação de hipertensão ou se não se conseguir controlar a pressão arterial, nos doentes com pré-hipertensão, apenas com medidas não farmacológicas, é necessário introduzir uma terapêutica farmacológica. Nas pessoas com diabetes e hipertensão são recomendados níveis de pressão arterial inferiores a 130/80 mmHg de modo a minimizar o risco de complicações cardiovasculares (NICE 87, 2009; NICE 127, 2011; Rydén; Standl, 2007; Sathanathan, Vella, 2009; Wells et al., 2009).

### **7.2.1 A terapêutica não farmacológica da HTA**

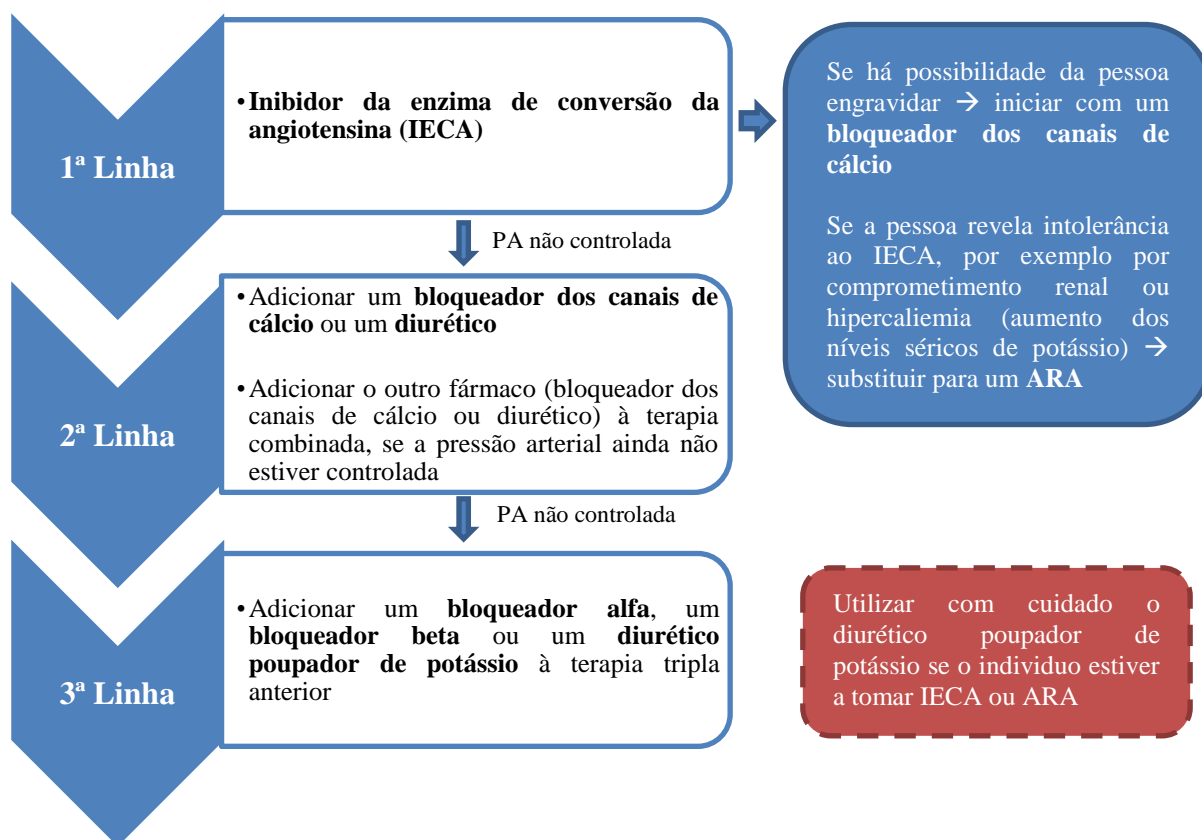
As medidas não farmacológicas devem ser aconselhadas a todos os doentes com pré-hipertensão ou hipertensão. Estes doentes devem fazer alterações no seu estilo de vida: devem ser encorajados a perder peso (caso tenham excesso de peso ou obesidade), a adotar uma dieta equilibrada (rica em legumes, fruta e reduzir nas gorduras, em especial nas gorduras saturadas) e a restringir o uso de sódio na dieta, até um máximo de 6g de cloreto de sódio (o vulgar “sal de cozinha”) por dia ou a substituí-lo por um sal sem sódio (por exemplo, o BONSALT®). Devem ainda praticar atividade física aeróbia com frequência (por exemplo, uma caminhada diária em passo acelerado de trinta minutos), evitar o consumo excessivo de café e de outros produtos ricos em cafeína,

moderar a ingestão de álcool (ingerir apenas dois ou menos copos por dia) e cessar o hábito tabágico. Como uma modesta perda de peso pode levar a uma diminuição da pressão arterial e a uma melhoria na sensibilidade à insulina, a atividade física tem, por isso, uma grande importância (Longo et al., 2012; NICE 87, 2009; NICE 127, 2011; Wells et al., 2009).

### **7.2.2 A terapêutica farmacológica da HTA**

A introdução de uma terapêutica farmacológica surge quando, em pessoas com pré-hipertensão, não se consegue controlar a pressão arterial somente com medidas não farmacológicas e de imediato em situação de hipertensão. Embora se introduza uma terapêutica farmacológica, devem manter-se igualmente os cuidados não farmacológicos (ADA 2013; NICE 87, 2009; NICE 127, 2011).

Segundo as recomendações da ADA, os fármacos de primeira linha no tratamento da HTA na diabetes devem ser os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) ou os antagonistas do recetor da angiotensina II (ARAs), uma vez que ambos podem conferir proteção renal, reduzem o risco cardiovascular e melhoram a ação da insulina. Apontam também para uma necessidade de uma terapêutica combinada de dois ou mais fármacos para se atingirem os objetivos terapêuticos. Referem ainda que ao se utilizarem IECAs, ARAs ou diuréticos, deve monitorizar-se a creatinina sérica e a caliemia (níveis de potássio no sangue). Já o Instituto Nacional da Saúde e Excelência Clínica (NICE) do Reino Unido, refere igualmente os IECAs e os ARAs como uma terapêutica de primeira linha mas com algumas exceções. Na figura 7.4, apresenta-se o esquema, aconselhado pelo NICE, da terapêutica a seguir no tratamento da HTA na diabetes (ADA, 2013; Longo et al., 2012; NICE 87, 2009; NICE 127, 2011; Wells et al., 2009).



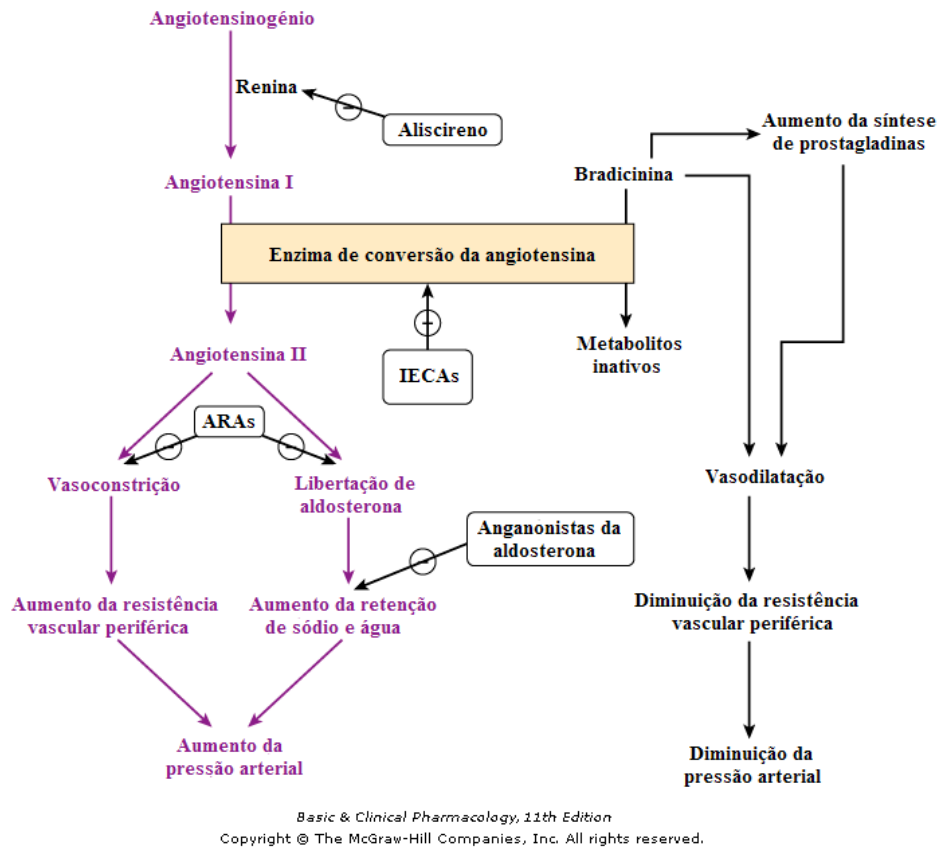
**Figura 7.4** – Esquema da terapêutica aconselhada pelo NICE para o tratamento da HTA na diabetes (adaptado de - NICE 87, 2009)

De seguida, apresentar-se-ão as classes recomendadas por estas duas instituições. Contudo, algumas classes como, por exemplo, os inibidores da renina (aliscireno - Rasilez<sup>®</sup>) e os agonistas  $\alpha_2$  centrais (metildopa – Aldomet<sup>®</sup>; clonidina - Catapresan<sup>®</sup>) não serão apresentadas, o que não significa que não possam ser utilizadas em pessoas com HTA e diabetes (Infomed, 2013; Prontuário Terapêutico 10, 2011).

### 7.2.2.1 Os modificadores do eixo renina-angiotensina-aldosterona

A renina, a angiotensina e a aldosterona têm uma função importante na regulação da pressão arterial e, por isso, a sua regulação é de interesse terapêutico. A libertação de renina no córtex renal é estimulada pela redução da pressão arterial renal, pela estimulação do sistema nervoso simpático e pelo aumento da concentração de sódio no túbulo renal distal. Como demonstra a figura 7.5, a renina transforma o angiotensinogénio em angiotensina I. Posteriormente, a angiotensina I é convertida,

principalmente pela enzima de conversão da angiotensina, em angiotensina II (figura 7.5). A angiotensina II é um potente vasoconstritor e estimula a secreção de aldosterona (Katzung et al., 2009; Wells et al., 2009).



**Figura 7.5** – Locais de ação dos fármacos que interferem com o eixo renina-angiotensina-aldosterona (adaptado de - Katzung et al., 2009)

Existem três classes de fármacos que atuam essencialmente no sistema renina-angiotensina: os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), os antagonistas do recetor da angiotensina II (ARAs) e os inibidores da renina. Como já foi referido anteriormente, os inibidores da renina não serão caracterizados. Adicionalmente, os antagonistas da aldosterona, um tipo de diuréticos poupadores de potássio, também atuam neste eixo e serão discutidos nos diuréticos. Os bloqueadores beta também podem reduzir a secreção de renina e serão apresentados posteriormente (Katzung et al., 2009).

- **Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs)**

Os IECAs<sup>9</sup> são fármacos que bloqueiam a conversão de angiotensina I em angiotensina II. Ao inibirem a enzima de conversão da angiotensina, os IECAs bloqueiam também a degradação da bradicinina e estimulam a síntese de outras substâncias vasodilatadoras como, por exemplo, a prostaglandina E<sub>2</sub> e a prostaciclina (Wells et al., 2009).

No início do tratamento podem ocorrer algumas crises hipotensivas, especialmente nos idosos, em pessoas que têm uma grande depleção de sódio ou fluídos, ou em pessoas que fazem também vasodilatadores ou diuréticos. O aumento da concentração sérica de potássio (hipercaliemia) é outra reação adversa que pode surgir. Esta reação, que ocorre devido à diminuição da aldosterona, é mais comum em pessoas com diabetes, com doença renal crônica ou que fazem ARAs, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), suplementos de potássio ou diuréticos poupadores de potássio. Pode ainda ocorrer insuficiência renal aguda, que embora seja rara, há um maior risco de acontecer se pré-existir doença renal. Verifica-se também uma diminuição na taxa de filtração glomerular devido à inibição da angiotensina II (uma vez que provocava vasoconstrição nas arteríolas eferentes) e há um pequeno aumento da concentração sérica de creatinina. Pode também surgir angioedema, que embora seja raro, é uma situação grave e manifesta-se como um inchaço dos lábios e da língua, podendo dificultar a respiração. Além disso, estes doentes apresentam frequentemente tosse seca devido a via de degradação da bradicinina estar bloqueada (Katzung et al., 2009; Longo et al., 2012; Wells et al., 2009).

Os IECAs desempenham um importante papel na doença renal crônica e na diabetes porque diminuem a albuminúria e estabilizam a função renal. No entanto, estão completamente contraindicados na gravidez, visto que estão associados a malformações congénitas, quando administrados no primeiro trimestre, e a sérios problemas neonatais (hipotensão, anúria, insuficiência renal e morte do bebé), quando administrados durante o segundo e terceiro trimestres (Bilous, 2010; Katzung et al., 2009; Wells et al., 2009).

---

<sup>9</sup> A enzima de conversão da angiotensina facilita a síntese de angiotensina II. Apesar de estar distribuída em diversos tecidos e tipos de células, está principalmente localizada nas células endoteliais. Assim, o local de maior síntese de angiotensina II é nos vasos sanguíneos e não nos rins.

Em Portugal, comercializam-se os seguintes fármacos: captopril (Capoten<sup>®</sup>, Hipotensil<sup>®</sup> e genéricos), cilazapril (Inibace<sup>®</sup> e genéricos), enalapril (Cetampril<sup>®</sup>, Prilan<sup>®</sup>, Renitec<sup>®</sup>, Tensazol<sup>®</sup> e genéricos), fosinopril (Fositen<sup>®</sup>, e genéricos), imidapril (Cardipril<sup>®</sup>), lisinopril (Lipril<sup>®</sup>, Prinivil<sup>®</sup>, Zestril<sup>®</sup> e genéricos), perindopril (Coversyl<sup>®</sup> e genéricos), quinapril (Acupril<sup>®</sup> e genérico da Mylan), ramipril (Triatec<sup>®</sup> e genéricos), trandolapril (Gopten<sup>®</sup>, Odrik<sup>®</sup> e genéricos), zofenopril (Zofenil<sup>®</sup>) (Infomed, 2013; Prontuário Terapêutico 10, 2011; Wells et al., 2009).

- **Os antagonistas do recetor da angiotensina II (ARAs)**

Além da enzima de conversão da angiotensina, outras enzimas, como as quimases, estão envolvidas na síntese de angiotensina II. A classe referida anteriormente, os IECAs, inibem a enzima de conversão da angiotensina. Já os antagonistas do recetor da angiotensina (ARAs) atuam por outro mecanismo: estes fármacos bloqueiam o recetor da angiotensina II do tipo 1, o qual medeia os efeitos conhecidos da angiotensina II (vasoconstrição, libertação de aldosterona, ativação simpática, libertação de hormona antidiurética e constrição das arteríolas eferentes do glomérulo) (Wells et al., 2009).

Ao contrário dos IECAs, os ARAs não bloqueiam a via de degradação da bradicinina e, por isso, não provocam a tosse seca, característica dessa outra classe de fármacos. Porém, tal como os IECAs, os ARAs podem provocar insuficiência renal, hipercaliemia e hipotensão ortostática. O angioedema é menos frequente e não devem ser igualmente utilizados durante a gravidez (Wells et al., 2009).

Estes fármacos têm demonstrado uma redução da progressão da nefropatia em doentes com DM2 (diminuem a albuminúria), sendo, por conseguinte, uma das classes de fármacos recomendada como primeira linha e a mais utilizada para o tratamento da HTA na diabetes (Bilous, 2010; Wells et al., 2009).

Em Portugal, comercializam-se os seguintes princípios ativos: candesartan (Atacand<sup>®</sup>, Blopress<sup>®</sup> e genéricos), eprosartan (Teveten<sup>®</sup>), irbesartan (Aprovel<sup>®</sup> e genéricos), losartan (Cozaar<sup>®</sup>, Lortaan<sup>®</sup> e genéricos), olmesartan (Olmotec<sup>®</sup> e Olsar<sup>®</sup>), telmisartan (Micardis<sup>®</sup>, Pritor<sup>®</sup> e genéricos) e valsartan (Diovan<sup>®</sup>, Tareg<sup>®</sup> e genéricos) (Bilous, 2010; Infomed, 2013; Prontuário Terapêutico 10, 2011; Wells et al., 2009).

### 7.2.2.2 Os bloqueadores dos canais de cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio, também utilizados no tratamento da angina, podem ser utilizados no tratamento da HTA, uma vez que causam o relaxamento dos músculos liso e cardíaco. Estes fármacos têm uma ação vasodilatadora, que ocorre devido ao bloqueio dos canais de cálcio sensíveis à voltagem (há uma redução da entrada de cálcio para as células). Assim, reduzem a resistência periférica e a pressão arterial (Katzung et al., 2009; Wells et al., 2009).

Os bloqueadores dos canais de cálcio podem dividir-se em dois grupos: os dihidropiridínicos (amlodipina – Norvasc<sup>®</sup> e genéricos; felodipina – Preslow<sup>®</sup> e genéricos; isradipina - Dilatol Sro<sup>®</sup> e Lomir<sup>®</sup>; lacidipina - Lacipil<sup>®</sup>, Tens<sup>®</sup> e genérico Generis; lercanidipina – Zanicor<sup>®</sup>, Zanidip<sup>®</sup> e genéricos; nifedipina – Adalat<sup>®</sup>, Angipina<sup>®</sup> e genéricos; nilvadipina – Nivadil<sup>®</sup>; nimodipina - Brainox<sup>®</sup>, Modina<sup>®</sup>, Nimotop<sup>®</sup> e Sobrepina<sup>®</sup>; nitrendipina - Hiperdipina<sup>®</sup>) e os não-dihidropiridínicos (verapamilo - Isoptin<sup>®</sup>; diltiazem – Dilfar<sup>®</sup>, Diltiem<sup>®</sup>, Etizem<sup>®</sup>, Herbesser<sup>®</sup> e genéricos) (Infomed, 2013; Katzung et al., 2009; Prontuário Terapêutico 10, 2011).

Os bloqueadores dos canais de cálcio não-dihidropiridínicos, por alterarem a condução elétrica no miocárdio, podem ser também utilizados no tratamento de arritmias. Por isso, podem causar anomalias na condução cardíaca, tais como bradicardia, bloqueio do átrio ventricular e insuficiência cardíaca, e não devem ser utilizados juntamente com os bloqueadores beta, porque também diminuem a frequência cardíaca. Podem ainda causar anorexia, náusea, edema periférico e hipotensão. Já o verapamilo está também associado a prisão de ventre (Bilous, 2010; Wells et al., 2009).

Por outro lado, os bloqueadores dihidropiridínicos, ao não reduzirem a condução do nódulo auriculoventricular, não são eficazes no tratamento de arritmias. As reações adversas deste subgrupo são tonturas, rubor facial, dor de cabeça, hiperplasia gengival e edema periférico (Wells et al., 2009).

Como os bloqueadores dos canais de cálcio podem aumentar a albuminúria na nefropatia, são menos efetivos na preservação da função renal em doentes com DM2 e nefropatia (Bilous, 2010).

### 7.2.2.3 Os diuréticos

Os diuréticos regulam a pressão arterial, inicialmente, através da diurese. Isto é, ao reduzirem o volume plasmático e o volume sistólico, diminuem o débito cardíaco e conseqüentemente a pressão arterial. Porém, esta queda inicial no débito cardíaco provoca, de modo compensatório, um aumento da resistência vascular periférica. Com a continuação da terapêutica, o volume extracelular e o volume plasmático regressam quase aos níveis anteriores ao início do tratamento. Contudo, há também uma diminuição da resistência vascular periférica, sendo esta diminuição responsável pelos efeitos hipotensores a longo prazo (Wells et al., 2009).

Existem três classes de diuréticos: as tiazidas, os poupadores de potássio e os diuréticos da ansa (Wells et al., 2009).

- As tiazidas

As tiazidas inibem o cotransportador de  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  no túbulo contornado distal, aumentando, conseqüentemente, a excreção de sódio. Quando combinados com bloqueadores beta, IECAs e ARAs, têm um efeito aditivo na diminuição da pressão arterial. Porém, quando administrados com bloqueadores dos canais de cálcio, esse efeito é menor (Longo et al., 2012).

Os diuréticos tiazídicos são segregados no túbulo proximal pelo sistema de secreção de ácidos orgânicos e competem com a secreção de ácido úrico. Portanto, pode ocorrer um bloqueio na secreção de ácido úrico e, conseqüentemente, um aumento dos níveis séricos de ácido úrico (hiperuricemia). Ao promoverem a reabsorção de cálcio, podem também causar hipercalcemia. Outras reações adversas que podem ocorrer são a hipocaliemia, a hipomagnesemia, a hiponatremia, a hiperglicemia, a hiperlipidemia, a disfunção sexual, as cólicas e a fadiga muscular, devido à hipocaliemia e à hipomagnesemia. Por interferirem com a homeostasia da glucose e dos lípidos sanguíneos, estas não estão recomendadas no tratamento da HTA na diabetes e na dislipidemia (Katzung et al., 2009; Wells et al., 2009).

Em Portugal comercializam-se a clorotalidona (Hygroton<sup>®</sup>), a indapamida (Fludex<sup>®</sup>, Fluidema<sup>®</sup>, Tandix<sup>®</sup>, Vasodipin<sup>®</sup> e genéricos), a metolazona (Diulo<sup>®</sup>), a

xipamida (Diurexan<sup>®</sup>) e a hidroclorotiazida, que é comercializada em associações fixas com outras classes de fármacos anti-hipertensores (Infomed, 2013; Prontuário Terapêutico 10, 2011).

- **Os poupadores de potássio**

Os diuréticos poupadores de potássio evitam a secreção de potássio porque antagonizam os efeitos da aldosterona no túbulo distal final e no túbulo coletor, isto é, a aldosterona regula a secreção de potássio e a absorção de sódio. Uma vez que a secreção de potássio está acoplada à entrada de sódio neste segmento, esses agentes conseguem reter potássio através da inibição dos canais de sódio. Portanto, podem dividir-se em dois distintos grupos, dependendo do seu mecanismo de ação: podem bloquear os recetores mineralocorticóides (espironolactona – Inspra<sup>®</sup>; eplerenona – Aldactone<sup>®</sup> e genéricos), sendo também, por isso, designados de antagonistas da aldosterona; ou podem inibir os canais de sódio da membrana nessa região do nefrónio (amilorida) (Infomed, 2013; Katzung et al., 2009; Longo et al., 2012; Prontuário Terapêutico 10, 2011; Wells et al., 2009).

A espironolactona, um esteroide sintético, atua como antagonista competitivo da aldosterona e é inativada principalmente no fígado. O início de ação da terapêutica é lento, requerendo, assim, alguns dias ou semanas para se observar o seu resultado por completo (pode ser superior a seis semanas). A eplerenona (análogo da espironolactona) é menos ativa que a espironolactona nos recetores da progesterona e androgénicos, apresentando, conseqüentemente, menos efeitos secundários (Katzung et al., 2009; Longo et al., 2012; Wells et al., 2009).

A amilorida, um dito poupador de potássio, bloqueia o canal de sódio no túbulo distal final e no túbulo coletor. Ao contrário da espironolactona e a eplerenona, este fármaco apresenta um efeito anti-hipertensor mais fraco, quando utilizado sozinho. No entanto, a amilorida pode ter um efeito aditivo, quando administrado com diuréticos tiazídicos ou da ansa, e proteger o indivíduo da hipocaliemia provocada por essas classes de diuréticos. Em Portugal, a amilorida comercializa-se numa associação fixa com a hidroclorotiazida e está disponível no mercado como medicamento de marca

Moduretic® ou genérico da Ratiopharm (Infomed, 2013; Katzung et al., 2009; Longo et al., 2012; Prontuário Terapêutico 10, 2011; Wells et al., 2009).

Como reações adversas, os diuréticos poupadores de potássio causam hipercaliemia, em especial nos doentes com doença renal crónica ou com diabetes, e doentes que façam tratamento com IECAs, ARAs, AINEs ou suplementos de potássio. Por ser metabolizada no fígado, deve ajustar-se a dose de espironolactona, na doença hepática, estando a espironolactona também associada a ginecomastia, visto que é um esteroide. No entanto, esta última situação não está reportada com a eplerenona, a qual está também associada a um maior risco de hipercaliemia estando, assim, contraindicada em pessoas com insuficiência renal ou DM2 e proteinúria. Além disso, os potentes inibidores do CYP3A4 (por exemplo, o cetoconazol e o itraconazol) podem aumentar significativamente os níveis séricos de eplerenona (Katzung et al., 2009; Longo et al., 2012; Wells et al., 2009).

- **Os diuréticos da ansa**

Relativamente aos diuréticos da ansa, estes inibem o cotransportador de  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  no ramo ascendente grosso da ansa de Henle e estão reservados aos doentes com uma taxa de filtração glomerular baixa (creatinina sérica superior a 2,5 mg/dL). Estes diuréticos são rapidamente absorvidos e eliminados nos rins por filtração glomerular e por secreção tubular. As reações adversas desta classe são a hiperuricemia, a hipomagnesemia, a hipocaliemia e a ototoxicidade. Embora com um efeito menor do que as tiazidas, também interferem com a glicemia e a lipemia. Em Portugal comercializam-se a furosemida (Lasix® e genéricos) e a torasemida (Tation®) (Infomed, 2013; Katzung et al., 2009; Longo et al., 2012; Prontuário Terapêutico 10, 2011; Wells et al., 2009).

#### **7.2.2.4 Os bloqueadores beta**

O mecanismo exato como os bloqueadores beta diminuem a pressão arterial ainda não é conhecido. Contudo, pensa-se que seja devido à diminuição do débito cardíaco pelo efeito cronotrópico negativo (diminuição da frequência cardíaca) e pelo

efeito inotrópico negativo (diminuição da força de contração do coração) no coração ou ainda por inibirem a libertação de renina nos rins. Embora haja diferenças na farmacocinética e na farmacodinâmica destes fármacos, não existem diferenças significativas na sua eficácia anti-hipertensiva (Longo et al., 2012; Wells et al., 2009).

Os bloqueadores beta cardiosseletivos disponíveis em Portugal são o atenolol (Tenormin<sup>®</sup> e genéricos), o bisoprolol (Concor<sup>®</sup> e genéricos), o metoprolol (Lopresor<sup>®</sup> e genérico Aurobindo) e o nebivolol (Nebilet<sup>®</sup> e genéricos). A seletividade destes fármacos depende da dose. Em doses baixas estes fármacos ligam-se em maior extensão aos recetores  $\beta_1$  (coração) do que aos recetores  $\beta_2$  (pulmões e músculo vascular liso). No entanto, com o aumento da dose, perde-se esta. Como resultado, por estes fármacos se ligarem em menor extensão aos recetores  $\beta_2$ , há um menor risco de provocarem broncospasmo e vasoconstrição. Assim, são mais seguros do que os bloqueadores beta não seletivos (propranolol – Inderal<sup>®</sup>; tertatolol – Artex<sup>®</sup>; carvedilol – Dilbloc<sup>®</sup> e genéricos) nos doentes com asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença arterial periférica e diabetes (Infomed, 2013; Katzung et al., 2009; Longo et al., 2012; Prontuário Terapêutico 10, 2011; Wells et al., 2009).

No que concerne à farmacocinética, o metoprolol sofre efeito de primeira passagem e é extensamente metabolizado pelo CYP2D6. Assim, tem um tempo de semivida curto, podendo ser administrado duas vezes ao dia. Já o atenolol é eliminado principalmente por via renal e não sofre uma metabolização tão intensa, tendo, por isso, um tempo de semivida que permite apenas uma administração diária. (Katzung et al., 2009; Wells et al., 2009).

Por outro lado, o acebutolol (Prent<sup>®</sup>) é um bloqueador beta com atividade simpaticomimética intrínseca (agonista parcial do recetor beta), que diminui a pressão arterial através da diminuição da resistência vascular. Deste modo, tem um efeito cronotrópico e inotrópico menor que os demais fármacos desta classe, o que poderá ser devido ao seu maior efeito agonista do que antagonista dos recetores  $\beta_2$ . Este fármaco traz vantagens em doentes com bradiarritmia ou doença vascular periférica mas, infelizmente, como não reduz os eventos cardiovasculares como os outros bloqueadores beta (o risco pode aumentar após enfarte do miocárdio ou em pessoas com um elevado risco de doença coronária), raramente é utilizado (Infomed, 2013; Katzung et al., 2009; Wells et al., 2009).

Os efeitos adversos dos bloqueadores beta são a fadiga, as perturbações do sono (os pesadelos), a bradicardia, as anomalias na condução auriculoventricular e a insuficiência cardíaca aguda. Além disso, alguns deles, por bloquearem também os recetores  $\beta_2$  da musculatura vascular lisa, podem ainda agravar a doença arterial periférica ou o fenómeno de Raynaud's porque diminuem o fluxo sanguíneo periférico. Embora pareça ser de modo transitório e com pouca importância clínica, os bloqueadores beta aumentam a glicémia e a lipemia. Além disso, interferem também com a resposta fisiológica à hipoglicémia, visto que podem mascarar os seus sintomas (tremor, taquicardia e palpitações). Aumentam ainda os níveis séricos de triglicéridos e diminuem ligeiramente os níveis de HDL, não se verificando esta situação com bloqueadores beta que também bloqueiam os recetores alfa (carvedilol) (BNF 61, 2011; Wells et al., 2009).

Embora sejam preferíveis os bloqueadores cardiosseletivos, ainda que evitados em pessoas que tenham hipoglicemias com frequência, os bloqueadores beta não estão contraindicados na diabetes. De facto, estes estão indicados para o tratamento da hipertensão em pessoas com taquicardia e podem ser combinados com diuréticos para um efeito hipotensivo maior. Porém, a combinação destes fármacos com diuréticos tiazídicos deve ser evitada em pessoas com diabetes (BNF 61, 2011; Longo et al, 2012; Wells et al., 2009).

É ainda de referir que estes fármacos não devem ser interrompidos abruptamente pois, em doentes com doença coronária, podem causar angina instável, enfarte do miocárdio ou até mesmo morte. Em doentes sem esta doença, a interrupção repentina parece estar associada a taquicardia, a sudorese, a um mal-estar generalizado, bem como a um aumento da pressão arterial. Desta forma, é sempre prudente reduzir a dose gradualmente durante uma ou duas semanas antes da sua descontinuação (Wells et al., 2009).

#### **7.2.2.5 As associações fixas de fármacos para a HTA**

Geralmente, o controlo da pressão arterial requer uma combinação de dois ou mais fármacos para se atingirem os objetivos terapêuticos. Como já foi referido, os doentes com DM2 e hipertensão não são exceção e, por norma, também apresentam a

necessidade de uma terapêutica combinada. Assim, para otimizar-se a terapêutica e oferecer-se uma melhor qualidade de vida a estes doentes, foram desenvolvidas associações fixas de fármacos anti-hipertensores. No Anexo I, é possível encontrar um quadro com os medicamentos comercializados em Portugal para o tratamento da HTA que resultam de uma associação fixa de fármacos anti-hipertensores.

### **7.3 A dislipidemia**

Como já foi referido anteriormente, os níveis baixos de colesterol HDL e os níveis elevados de triglicéridos são o tipo de dislipidemia mais comum nas pessoas com DM2, estando as alterações quantitativas e qualitativas nos lípidos e nas lipoproteínas nesta patologia relacionadas com a resistência à insulina. Tal como a DM2 e a HTA, a dislipidemia é um importante fator de risco de doenças cardiovasculares. É sabido que os elevados níveis de LDL proporcionam um maior risco cardiovascular devido ao seu efeito aterosclerótico. Por isso, o tratamento da dislipidemia em doentes diabéticos é igualmente importante para se atenuar este risco cardiovascular adicional. Neste subcapítulo abordar-se-á a terapêutica não farmacológica e a terapêutica farmacológica da dislipidemia (Bilous, Donnelly, 2010; Prontuário Terapêutico 10, 2011; Rydén, Standl, 2007; Sathananthan, Vella, 2009).

#### **7.3.1 A terapêutica não farmacológica da dislipidemia**

Tal como na DM2 e na HTA, a terapêutica não farmacológica da dislipidemia consiste em pequenas modificações no estilo de vida, as quais são igualmente importantes no tratamento desta patologia mesmo quando se torna necessário recorrer à terapêutica farmacológica (Wells et al., 2009).

Estas medidas não farmacológicas compreendem não só uma restrição calórica, mas também a recomendação de uma dieta pobre em gorduras, especialmente as saturadas (principal fator para o aumento do colesterol LDL), de uma perda de peso (caso o doente tenha excesso de peso ou seja obeso), do aumento da atividade física (trinta minutos de atividade física moderada) e o desaconselhamento do hábito tabágico e do consumo de álcool, o qual provoca um aumento dos triglicéridos. Pode ainda ser

aconselhado o consumo de produtos com esteróis vegetais (por exemplo, iogurtes e margarinas “especiais”) que, por interferirem com a absorção do colesterol, reduzem o colesterol LDL (Katzung et al., 2009; Longo et al., 2012; Wells et al., 2009).

### 7.3.2 A terapêutica farmacológica da dislipidemia

Segundo as recomendações da ADA, deve introduzir-se a terapêutica com estatinas independentemente dos níveis lipídicos basais em doentes com DM2 que manifestem uma doença cardiovascular e em indivíduos com mais de quarenta anos que não sofram de uma doença cardiovascular mas que tenham um ou mais fatores de risco cardiovascular (história familiar de doença cardiovascular, fumador, hipertensão, dislipidemia ou albuminúria). Esta terapêutica farmacológica deve ainda ser instituída em doentes com baixo risco (por exemplo, sem manifestação de doença cardiovascular e com menos de quarenta anos) quando a modificação no estilo de vida não é suficiente por si na redução dos níveis de colesterol LDL abaixo dos 100 mg/dl ou quando os doentes apresentam mais do que um fator de risco de doença cardiovascular. O NICE recomenda a sinvastatina de 40 mg e caso o tratamento com esta estatina não seja efetivo na redução do colesterol, deve aumentar-se a dose para 80 mg ou substituí-la por outra estatina ou ezetimiba (ADA, 2013; NICE 87, 2009).

No que diz respeito aos níveis elevados de triglicéridos, o NICE recomenda a introdução de fibratos à terapia com estatinas em doentes que apresentem um elevado risco cardiovascular, como é usual nas pessoas com DM2. Por vezes, torna-se necessário iniciar a terapêutica com fibratos, primeiramente, devido ao risco de pancreatite. A terapêutica com fibratos não se deve iniciar ao mesmo tempo da terapêutica com estatinas, devido à maior incidência de reações adversas (NICE 87, 2009).

Por fim, o NICE sugere ainda que o ácido nicotínico e os seus derivados<sup>10</sup> não devem ser utilizados rotineiramente em pessoas com DM2 (apenas se não reagirem à terapêutica convencional), nem as preparações com ómega-3 (Omacor<sup>®</sup>) como

---

<sup>10</sup> O ácido nicotínico (Niaspan<sup>®</sup>) e a combinação fixa de ácido nicotínico com laropiprant (Pelzont<sup>®</sup>, Tredaptive<sup>®</sup> e Trevaclyn<sup>®</sup>) foram recentemente revogados em Portugal.

terapêutica de primeira linha para a prevenção de doença coronária nestes doentes (Infomed, 2013; NICE 87, 2009).

Nesta subsecção abordar-se-ão as classes de fármacos recomendados pela ADA e pelo NICE no tratamento da dislipidemia na DM2 (estatinas, ezetimiba e fibratos) e classificar-se-á ainda uma outra classe de fármacos disponível em Portugal para o tratamento da hipercolesterolemia - as resinas ligadoras dos ácidos biliares. Embora esta classe de fármacos não seja referida pela ADA e pelo NICE, pode ser utilizada em doentes com DM2 desde que não tenham hipertrigliceridemia.

### **7.3.2.1 As estatinas**

As estatinas inibem a redutase HMG-CoA, uma enzima fundamental na síntese endógena de colesterol. Assim, ao bloquearem esta enzima, estes fármacos diminuem a síntese de colesterol e aumentam o catabolismo de LDL devido ao aumento da afinidade dos recetores de LDL para este tipo de lipoproteína. Verifica-se ainda uma redução nos triglicéridos plasmáticos e um pequeno aumento no colesterol HDL. Por conseguinte, as estatinas reduzem o risco de eventos cardiovasculares e são de todos os fármacos disponíveis os mais efetivos na redução do colesterol LDL (Bilous, Donnelly, 2010; BNF 61, 2011; Katzung et al., 2009; Wells et al., 2009).

Em relação à farmacocinética das estatinas, estas sofrem efeito de primeira passagem (metabolização no fígado). A sinvastatina, a lovastatina, a atorvastatina são metabolizadas principalmente pelo CYP3A4 e a fluvastatina e a rosuvastatina pelo CYP2C9. Embora também sejam eliminadas por via renal, as estatinas são eliminadas principalmente através da via biliar (Katzung et al., 2009).

As reações adversas mais frequentes da utilização deste tipo de fármacos são as cefaleias (dores de cabeça), a fadiga, as mialgias (dores musculares), a dispepsia, a prisão de ventre e o aumento das transaminases hepáticas (principalmente a ALT). Pode ainda ocorrer, mais raramente, uma miopatia grave ou rabdomiólise (destruição das células musculares estriadas). Estas duas últimas reações adversas estão frequentemente associadas ao aumento da idade, à insuficiência renal, a variações genéticas num transportador aniónico (OATP1B1) e à coadministração de outros fármacos que interferem com a metabolização das estatinas (determinados antibióticos como, por

exemplo, a eritromicina, os antifúngicos, os imunossupressores e os fibratos - especialmente o gemfibrozil). Assim, deve monitorizar-se a creatinina cinase (CK) e utilizar-se estes fármacos com precaução em idosos. É ainda de salientar que os mesmos estão contraindicados na doença hepática, na gravidez e durante a lactação (Katzung et al., 2009; Longo et al., 2012; Prontuário Terapêutico 10, 2011; Wells et al., 2009).

Em Portugal, comercializam-se atualmente a atorvastatina (Zarator<sup>®</sup> e genéricos), a fluvastatina (Canef<sup>®</sup>, Cardiol<sup>®</sup>, Lescol<sup>®</sup> e genéricos), a lovastatina (Lipus<sup>®</sup>, Lipdaune<sup>®</sup> e genéricos), a pitavastatina (Alipza<sup>®</sup> e Livazo<sup>®</sup>), a pravastatina (Pravacol<sup>®</sup>, Sanaprav<sup>®</sup> e genéricos), a rosuvastatina (Crestor<sup>®</sup> e Tilvissot<sup>®</sup>) e a sinvastatina (Dislipina<sup>®</sup>, Jabastatina<sup>®</sup>, Simvacol<sup>®</sup>, Sinvastil<sup>®</sup>, Zocor<sup>®</sup> e genéricos) (Infomed, 2013; Prontuário Terapêutico 10, 2011).

### 7.3.2.2 O ezetimiba

O ezetimiba é um inibidor seletivo da absorção intestinal de colesterol (um terço provém da dieta e os restantes dois terços da biliar) que, por interferir com a absorção do colesterol sem aparentemente intervir na absorção dos ácidos gordos e das vitaminas lipossolúveis, se trata de um novo mecanismo que permite reduzir o colesterol LDL. O alvo terapêutico desta substância parece ser a proteína transportadora NPC1L1. Embora também possa ser utilizado em monoterapia, devido a esta particularidade no seu mecanismo de ação, este fármaco é uma ótima escolha como terapia adjuvante. Além disso, é bem tolerado e não parece ser substrato do complexo enzimático P450 (Katzung et al., 2009; Longo et al., 2012; Prontuário Terapêutico 10, 2011; Wells et al., 2009).

Como efeitos secundários, estão reportados transtornos gastrointestinais, cefaleias e mialgias. Pode ainda ocorrer, ainda que com menor frequência, miosite, reações de hipersensibilidade, hepatite, pancreatite e rabdomiólise. O risco de rabdomiólise é maior se o ezetimiba for administrado concomitantemente com estatinas (BNF 61, 2011; Prontuário Terapêutico 10, 2011; Wells et al., 2009).

Este fármaco está contraindicado na insuficiência hepática e deve ser reservado apenas a doentes que não tolerem as estatinas ou que não tenham obtido resultados benéficos com estas, uma vez que tem um efeito desprezável nos níveis de colesterol

HDL e dos triglicéridos (Longo et al., 2012; Prontuário Terapêutico 10, 2011; Wells et al., 2009).

Em Portugal comercializa-se com o nome comercial Ezetrol<sup>®</sup> e a associação fixa com sinvastatina com os nomes comerciais Inegy<sup>®</sup> e Vytorin<sup>®</sup> (Infomed, 2013; Prontuário Terapêutico 10, 2011).

### 7.3.2.3 Os fibratos

Os fibratos atuam principalmente como ligandos de um recetor de transcrição nuclear. Estes são agonistas do recetor nuclear ativado por proliferador de peroxissoma do tipo alfa (PPAR- $\alpha$ ), recetor que está envolvido na regulação do metabolismo lipídico. De todas as classes de fármacos disponíveis para o tratamento da dislipidemia são os mais efetivos na redução dos níveis de triglicéridos, aumentando também os níveis plasmáticos do colesterol HDL. Por isso, têm especial interesse em diabéticos dislipidémicos, já que reduzem a progressão da doença coronária em doentes com DM2. Embora reduzam efetivamente os níveis de VLDL, pode ocorrer um aumento recíproco do LDL, sem que ocorram alterações significativas no colesterol total (Bilous, Donnelly, 2010; Katzung et al., 2009; Longo et al., 2012; Prontuário Terapêutico 10, 2011; Wells et al., 2009).

Estes fármacos são geralmente bem tolerados e os efeitos adversos mais frequentes são os transtornos gastrointestinais como, por exemplo, a dispepsia. No entanto, podem ainda surgir, ainda que com menor frequência, tonturas, *rash*, miopatia, arritmia, hipocalcemia, aumento dos níveis das transaminases hepáticas e da fosfatase alcalina, rabdomiólise e em alguns doentes, diminuição na contagem do número de leucócitos ou do hematócrito. Como estes fármacos potenciam o efeito anticoagulante dos anticoagulantes cumarínicos (a varfarina, por exemplo) e de certos agentes hipoglicemiantes, devem monitorizar-se rigorosamente os parâmetros de coagulação e a glicemia. O risco de miopatia aumenta quando estes fármacos são administrados conjuntamente com estatinas (exceto com a rosuvastatina, que parece minimizar esse risco) (Katzung et al., 2009; Longo et al., 2012; Wells et al., 2009).

Os fibratos estão contraindicados na doença hepática ou doença renal devido ao aumento da creatinina. Por potenciarem a formação de cálculos biliares, devido ao

aumento da excreção de colesterol na bÍlis, estão também desaconselhados na litÍase biliar. Devem ainda ser evitados na gravidez e durante a lactaçao (Katzung et al., 2009; Prontuário Terapêutico 10, 2011; Wells et al., 2009).

Em Portugal, encontram-se atualmente disponÍveis o gemfibrozil (Lopid<sup>®</sup> e genérico da Generis.), o bezafibrato (Bezalip<sup>®</sup>), o ciprofibrato (Lipanor<sup>®</sup>), o fenofibrato (Catalip<sup>®</sup>, Lipofen<sup>®</sup>, Supralip<sup>®</sup> e genérico da Zentiva) e a combinaçao fixa de fenofibrato com pravastatina (Pravafenix<sup>®</sup>) (Infomed, 2013; Prontuário Terapêutico 10, 2011).

#### **7.3.2.4 As resinas ligadoras dos ácidos biliares**

Os ácidos biliares (metabolitos do colesterol) so normalmente reabsorvidos no intestino delgado (no jejuno e no Íleo). As resinas ligadoras dos ácidos biliares ligam-se a estes no lúmen intestinal, prevenindo a sua reabsorçao e aumentando a sua excreçao em cerca de dez vezes. Esta classe de fármacos no deve ser utilizada no tratamento da hipertrigliceridemia, já que os nÍveis de VLDL podem aumentar durante o tratamento. Assim, deve ser utilizada apenas no tratamento da hipercolesterolemia (em especial no aumento isolado de LDL). Em Portugal comercializa-se apenas a colestiramina com o nome comercial Quantalan<sup>®</sup> (Infomed, 2013; Katzung et al., 2009; Longo et al., 2012; Prontuário Terapêutico 10, 2011).

Os efeitos adversos mais frequentes deste grupo de fármacos so as complicaçaes gastrointestinais, tais como a obstipaçao, a dispepsia, a náusea e a flatulência, que podem ser controladas através do aumento da ingesto de fluÍdos e de uma modificaçao na dieta (aumentando a ingesto de fibra). Outros efeitos adversos que podem ocorrer so o comprometimento da absorçao das vitaminas lipossolúveis (vitaminas A, D, E e K), a hipernatremia, a hipercloremia e a obstruçao gastrointestinal (Wells et al., 2009).

Como estes fármacos podem ainda comprometer a absorçao de determinados fármacos (por exemplo, dos cardioglicosÍdeos, das tiazidas, da varfarina, das tetraciclina, da pravastatina e da fluvastatina, do ácido fólico, do ácido acetilsalicÍlico e do paracetamol), qualquer medicaçao adicional deve ser administrada uma hora antes ou pelo menos duas horas depois da administraçao dos primeiros para garantir uma correta

absorção. Esta classe de fármacos deve ainda ser evitada em doentes com diverticulose e em situação de obstrução completa da via biliar. Uma vez que não sofrem absorção sistémica, estes fármacos podem ser utilizados em mulheres em idade fértil, que estejam grávidas ou a amamentar (Katzung et al., 2009; Longo et al., 2012; *Prontuário Terapêutico* 10, 2011).

## **8. A importância da farmacogenómica na terapêutica da DM2, da HTA e da dislipidemia**

No capítulo anterior descreveram-se as diversas classes de fármacos disponíveis para o tratamento da DM2 e das comorbilidades frequentemente associadas à mesma (nomeadamente a hipertensão arterial e a dislipidemia). No entanto, verifica-se uma significativa variabilidade na resposta a estes fármacos entre os indivíduos, especialmente nos antidiabéticos orais (variação considerável na incidência de efeitos adversos e no controlo da glicemia). Estima-se que cerca de 95% da variabilidade interindividual na resposta à terapêutica é devido a diferenças genéticas, sendo os *single nucleotide polymorphisms* (SNPs<sup>11</sup>) a forma de variação mais frequente (Avery et al., 2009; Leeuwen et al., 2013).

Como as diretrizes terapêuticas não colmatam este problema, surge, por conseguinte, a farmacogenómica, uma área de investigação que tenta explicar a variabilidade interindividual na resposta aos fármacos. Esta disciplina dedica o seu estudo às variações genéticas que, por sua vez, podem estar localizadas nos genes que codificam os transportadores (família de transportadores orgânicos catiónicos e aniónicos), nos genes que codificam as enzimas envolvidas no metabolismo (superfamília citocromo P450) e/ou nos genes que codificam o alvo terapêutico (recetor SUR-1, no caso das sulfonilureias). Assim, a farmacogenómica pretende aumentar a segurança e o perfil terapêutico (otimização da farmacocinética e da farmacodinâmica) em cada indivíduo através do estudo de como é que as variações no genoma humano podem alterar a resposta, prometendo, por isso, um novo processo de seleção de

---

<sup>11</sup> Designa-se por polimorfismo as diferenças genéticas que são relativamente comuns na população. Por sua vez, os SNPs são o tipo de polimorfismo mais prevalente no genoma humano e consistem na alteração de uma base do genoma por outra.

fármacos (terapêutica personalizada) (Avery et al., 2009; Leeuwen et al., 2013; Mannino, Sesti, 2012).

Deste modo, apresentar-se-ão seguidamente vários estudos de farmacogenómica realizados e as suas principais conclusões sobre a influência de vários polimorfismos na terapêutica antidiabética oral, bem como na terapêutica das comorbilidades que a ela estão por vezes associadas (hipertensão arterial e dislipidemia).

## **8.1 A influência da Farmacogenómica na DM2**

Como já foi referido, existe uma grande variabilidade interindividual na resposta à terapêutica antidiabética oral. Nesta subsecção, demonstrar-se-á a importância da farmacogenómica na otimização da terapêutica das sulfonilureias, das metaglidinas, das biguanidas e das glitazonas.

### **8.1.1 As sulfonilureias**

Está reportado na literatura uma significativa variabilidade interindividual na resposta às sulfonilureias: cerca de 10-20% dos doentes apresentam falha terapêutica primária (os doentes não conseguem um controlo adequado da glicemia mesmo com as mais elevadas doses recomendadas) e cerca de 5-10% dos indivíduos apresentam falha terapêutica secundária (respondem inicialmente ao tratamento mas perdem posteriormente a capacidade de manter a glicemia dentro dos valores normais) (DiStefano, Watanabe, 2010; Leeuwen et al., 2013).

Como mencionado no capítulo 7, as sulfonilureias desempenham o seu efeito terapêutico ao ligarem-se ao recetor das sulfonilureias do tipo 1 (SUR-1) e são metabolizadas principalmente pelo CYP2C9. Consequentemente, os genes que codificam o recetor SUR-1 e o CYP2C9 podem ser responsáveis pela variabilidade interindividual observada nesta classe de fármacos. Seguidamente apresentar-se-ão as principais conclusões de alguns estudos de farmacogenómica das sulfonilureias. Apresentar-se-á ainda no anexo II um quadro resumo com os polimorfismos estudados, o tamanho e o tipo de amostra, os parâmetros analisados e os principais resultados desses e de outros estudos realizados. No entanto, é ainda de salientar que existem

estudos que avaliam a influência de polimorfismos noutros genes (*NOS1AP*, *IRS-1* e *TCF7L2*), os quais não serão retratados nesta monografia (Leeuwen et al., 2013).

### 8.1.1.1 A variabilidade no CYP2C9

Como foi referido anteriormente, as sulfonilureias são metabolizadas pelo CYP2C9 (codificado pelo gene *CYP2C9*). Foram identificadas duas variantes genéticas do gene *CYP2C9* que afetam a capacidade metabólica da enzima codificada por esse gene: as variantes *CYP2C9\*2* (rs1799853) e *CYP2C9\*3* (rs1057910). Tratando-se de alterações *missense*, isto é, que levam à alteração do aminoácido codificado (na variante *CYP2C9\*2* ocorre a substituição de arginina por cisteína na posição 144 e na variante *CYP2C9\*3*, isoleucina por leucina na posição 359), estes polimorfismos são responsáveis pela perda de função da enzima (Grant, Wexler, 2010; Leeuwen et al., 2013; Manolopoulos et al., 2011).

Assim, verificou-se a influência destes polimorfismos na terapêutica com sulfonilureias: em vários estudos com indivíduos saudáveis observou-se que esses polimorfismos diminuem a *clearance* oral das sulfonilureias em cerca de 20-80% e aumentam a área sob a curva (AUC) destas em aproximadamente 50-400%. Todavia, alguns desses estudos são limitados, uma vez que utilizaram uma amostra de poucas centenas de participantes. O estudo que apresenta até à data a maior dimensão da amostra (mil e setenta e três doentes com DM2) foi realizado por Zhou et al.. Neste estudo quinhentos e setenta e oito desses doentes estavam medicados com uma sulfonilureia em monoterapia (especialmente a gliclazida) e os restantes quatrocentos e noventa e cinco com uma terapia combinada de uma sulfonilureia e metformina. Como apresentado no quadro 8.1, os autores concluíram que os indivíduos com duas cópias do

**Quadro 8.1** – Efeito dos vários genótipos do *CYP2C9* na redução da HbA1c (adaptado de – Zhou et al., 2010)

Genótipo	Redução máxima da HbA1c (regressão linear)		HbA1c < 7% (regressão logística)	
	(95% CI)	P	OR (95% CI)	P
*1/*1 (n = 678)	ref	—	ref	—
*1/*2 or *1/*3 (n = 346)	0.04 (−0.09, 0.18)	0.53	1.13 (0.86, 1.48)	0.37
*2/*2 or *2/*3 or *3/*3 (n = 49)	0.50 (0.18, 0.83)	0.003	3.44 (1.65, 7.15)	0.0009
*1/*2 (n = 221)	0.07 (−0.09, 0.24)	0.39	1.09 (0.79, 1.51)	0.59
*1/*3 (n = 125)	0.03 (−0.19, 0.25)	0.78	1.27 (0.84, 1.91)	0.25
*2/*2 (n = 22)	0.34 (−0.14, 0.82)	0.16	2.69 (0.99, 7.31)	0.05
*2/*3 (n = 22)	0.83 (0.35, 1.31)	0.0008	7.54 (2, 28.45)	0.003
*3/*3 (n = 5)	−0.22 (−1.23, 0.78)	0.66	0.88 (0.14, 5.54)	0.89

alelo da variante (*CYP2C9\*2* ou *CYP2C9\*3*) tinham uma probabilidade 3,4 vezes maior de atingir níveis de HbA1c iguais ou inferiores a 7% do que os doentes que tinham apenas um ou nenhum desses alelos (corresponde a uma redução dos níveis de HbA1c de 0,5%). Num estudo caso-controlo realizado por Holstein et al., em trezentos e cinquenta e sete indivíduos com diabetes tratados com sulfonilureias, foram admitidos na urgência hospitalar vinte doentes com hipoglicemia grave. Os autores verificaram que os alelos *CYP2C9\*2* e *CYP2C9\*3* conferiam um maior risco de hipoglicemia grave (OR: 5.2). Porém, essas evidências não foram confirmadas num estudo *follow-up* durante dez anos. Assim, os autores julgam que por a DM2 ser uma doença complexa e poligénica, a influência do gene *CYP2C9* na resposta a esta classe de fármacos poderá estar atenuada por polimorfismos noutros genes (*KCNJ11* e *TCF7L2*) (Holstein et al., 2005; Holstein et al., 2011; Leeuwen et al., 2013; Manolopoulos et al., 2011; Zhou et al., 2010).

#### **8.1.1.2 A variabilidade no recetor das sulfonilureias**

Ao ligarem-se ao recetor SUR-1, as sulfonilureias provocam a libertação de insulina por exocitose como consequência do encerramento do canal de potássio sensível ao ATP e da despolarização da membrana. O canal de potássio sensível ao ATP é composto por quatro subunidades SUR-1 e quatro subunidades Kir6.2 sendo, nos humanos, as subunidades SUR-1 codificadas pelo gene *ABCC8* e as subunidades Kir6.2 pelo gene *KCNJ11*. Como esses genes estão diretamente envolvidos no mecanismo de ação das sulfonilureias são, por isso, potenciais candidatos ao estudo da sua variação na resposta a esta classe de fármacos. Os principais polimorfismos analisados são o *ABCC8* S1369A (rs757110) e o *KCNJ11* E23K (rs5219), que sendo polimorfismos *missense* provocam, respetivamente, a substituição de serina por alanina na posição 1369 e glutamato por lisina na posição 23. Estes polimorfismos foram identificados como estando em desequilíbrio de *linkage*, o que significa, por outras palavras, que estes são herdados normalmente em simultâneo e, por isso, aparecem com maior frequência na população em conjunto do que isoladamente. Sabendo-se que o haplótipo *K23/A1369* está associado a um maior risco de desenvolver DM2, estudou-se a influência destes polimorfismos na terapêutica com sulfonilureias (Aquilante, 2010;

Javorsky et al., 2012; Kirchheiner et al., 2005; Leeuwen et al., 2013; Manolopoulos et al., 2011).

Num estudo realizado por Hamming et al., verificou-se que os portadores dos alelos *KCNJ11* 23K e *ABCC8* 1369A são mais sensíveis ao tratamento com sulfonilureias. Posteriormente, demonstrou-se que o canal de potássio sensível ao ATP permanecia mais tempo fechado nos indivíduos com DM2 medicados com gliclazida e portadores dessas variantes, prolongando, por sua vez, a libertação de insulina. Como resultado, estes indivíduos apresentavam um maior controlo da glicemia e uma maior diminuição da HbA1c. Num outro grupo, constituído por cento e quinze indivíduos chineses com DM2 e medicados com gliclazida, Zhang et al. verificaram que os portadores do alelo *ABCC8* 1369A exibiam, após o tratamento e comparativamente aos não portadores da variante, uma maior diminuição da HbA1c (-1.6% vs -0.76%,  $p = 0.044$ ). Estes resultados sugerem então que esses doentes devem ser mais sensíveis à terapêutica. Numa amostra maior, com mil duzentos e sessenta e oito doentes chineses igualmente medicados com gliclazida, Feng et al. confirmaram os resultados obtidos pelo grupo anterior. Como apresentado no quadro 8.2, os indivíduos *ABCC8* 1369SA e *ABCC8* 1369AA tiveram uma maior redução da glicemia de jejum que os indivíduos *ABCC8* 1369SS (-2.8% e -7.7%, respetivamente) assim como uma maior diminuição da PTGO (-10.8% e -11.9%, respetivamente). Os autores reportam ainda que os indivíduos com os genótipos *ABCC8* 1369SA e 1369AA respondem melhor à gliclazida do que os indivíduos *ABCC8* 1369SS (OR: 1.4 e 2.2, respetivamente) (DiStefano, Watanabe, 2010; Feng et al., 2008; Hamming et al., 2009; Leeuwen et al., 2013; Manolopoulos et al., 2011; Zhang et al., 2007).

**Quadro 8.2** – Associação entre os genótipos *ABCC8* Ser1369Ala e a redução da glicemia de jejum, a PTGO e a HbA1c, após 8 semanas de tratamento com gliclazida de doentes com DM2 (adaptado de – Feng et al., 2008)

	Genótipo	n	Inicial	Dia 57	Redução (%)	Regressão linear (Se)	P
Glicemia de jejum (mmol/l)	Ser/Ser	363	11.1 ± 2.9	7.9 ± 2.4	26.1 ± 20.2	—	—
	Ser/Ala	562	11.0 ± 2.9	7.6 ± 2.0	27.9 ± 18.9	2.8 (1.6)	0.076
	Ala/Ala	224	11.5 ± 3.3	7.6 ± 2.5	31.6 ± 19.8	7.7 (1.9)	<0.001
PTGO (mmol/l)	Ser/Ser	269	18.9 ± 4.7	15.2 ± 5.9	22.3 ± 22.8	—	—
	Ser/Ala	404	18.4 ± 4.7	14.0 ± 4.1	23.3 ± 23.4	10.8 (3.3)	0.001
	Ala/Ala	157	18.8 ± 4.4	13.9 ± 4.4	27.6 ± 20.3	11.9 (4.1)	0.003
HbA1c (%)	Ser/Ser	151	8.4 ± 1.9	7.0 ± 1.5	14.2 ± 17.6	—	—
	Ser/Ala	251	8.3 ± 2.0	6.8 ± 1.2	15.8 ± 15.3	1.9 (1.4)	0.195
	Ala/Ala	106	8.7 ± 2.0	7.0 ± 1.4	17.4 ± 13.5	3.5 (1.8)	0.060

"Se" - ajuste à idade, sexo e dose total de gliclazida.

Realizaram-se também vários estudos que relacionam a influência dos polimorfismos *KCNJ11* E23K e *ABCC8* S1369A e a incidência de hipoglicemia induzida pelas sulfonilureias. Em dois estudos conduzidos por Holstein et al. e Sato et al. verificou-se que não há qualquer associação entre essas variantes e o principal efeito adverso desta classe de fármacos - a hipoglicemia grave. Apesar de os autores sugerirem o efeito protetor dos alelos, em ambos os estudos observou-se que a prevalência dos alelos *KCNJ11* 23K e *ABCC8* 1369A era tendencialmente maior nos doentes com hipoglicemia (Manolopoulos et al., 2011).

Como os estudos que avaliam a influência dos polimorfismos nos genes *ABCC8* e *KCNJ11* são, até à data, estudos retrospectivos, há por isso algumas limitações dos estudos observacionais – elevada variabilidade na definição de eficácia, no tamanho e características da amostra, tipo e dose da sulfonilureias. Além disso, as diferenças observadas nos vários estudos podem ainda ser devidas à influência de outros genes. Por isso, a variabilidade da resposta às sulfonilureias não pode ser explicada apenas com os genes referidos anteriormente e isoladamente (Leeuwen et al., 2013).

### 8.1.2 As metaglidinas

As metaglidinas (repaglinida e nateglinida) exercem, tal como as sulfonilureias, o seu efeito terapêutico ao ligarem-se ao recetor das sulfonilureias e também são metabolizadas por enzimas do complexo P450 (CYP3A4, CYP2C8 e CYP2C9). Deste modo, os polimorfismos nos genes que codificam as componentes desse recetor e nos genes que codificam as enzimas envolvidas na metabolização destes fármacos poderão explicar a variabilidade interindividual observada na resposta terapêutica a esta classe de fármacos. Além destes genes, o gene *SLCO1B1* também parece ter um importante papel na variabilidade a estes fármacos. Este gene codifica o transportador de influxo OATP1B1, o qual é responsável pelo transporte das metaglidinas da corrente sanguínea para o fígado (Leeuwen et al., 2013).

Seguidamente, apresentar-se-ão os principais resultados de vários estudos que avaliaram a influência de vários polimorfismos nesses genes na farmacocinética e na farmacodinâmica destes fármacos. Além disso, apresenta-se ainda um resumo desses e de outros estudos (polimorfismo, amostra utilizada, parâmetros investigados e principais

conclusões) no anexo III. É ainda de salientar que também tem sido avaliada a influência de polimorfismos noutros genes (*TCF7L2*, *NOS1AP*, *IGF2BP2*, *NAMPT*, *SLC30A8* e *ABCB1*), mas estes não serão abordados nesta monografia (Leeuwen et al., 2013).

#### 8.1.2.1 A variabilidade no CYP2C8 e CYP2C9

A repaglinida é metabolizada pelo CYP3A4 e pelo CYP2C8, tendo este último o papel primordial na metabolização deste fármaco. Uma vez que os polimorfismos nos genes que codificam estas enzimas podem ser uma das razões da variabilidade observada na resposta à repaglinida, realizaram-se vários estudos para averiguar a influência dos polimorfismos no gene *CYP2C8* na farmacocinética da repaglinida. Num estudo conduzido por Niemi et al. administrou-se 0.25mg de repaglinida em vinte e oito voluntários saudáveis. Sete horas após a sua administração, avaliou-se a glicemia e a concentração plasmática deste fármaco. Os indivíduos com o genótipo *CYP2C8*\*1/\*3 apresentaram, em relação aos indivíduos com genótipo de referência (*CYP2C8*\*1/\*1), uma redução de 45% na AUC da repaglinida e uma redução de 39% no pico de concentração plasmática do fármaco. O mesmo grupo replicou o seu estudo em cinquenta e seis voluntários saudáveis quando avaliou também a influência do gene que codifica o transportador OATP1B1. Tal como no estudo anterior, os indivíduos *CYP2C8*\*1/\*3 apresentaram, comparativamente aos indivíduos de referência *CYP2C8*\*1/\*1, uma redução de 48% na AUC da repaglinida e uma diminuição de 44% no pico de concentração plasmática. Os resultados obtidos para o transportador OATP1B1 serão apresentados no tópico 9.1.2.2 (Kalliokoski et al., 2010; Manolopoulos et al., 2011).

No que concerne à nateglinida, esta é metabolizada essencialmente pelo CYP2C9 e em menor extensão pelo CYP3A4. Num estudo prospetivo onde foi avaliado a *clearance* da nateglinida ao longo de trinta e quatro horas após a administração de 180mg desse fármaco em vinte e seis indivíduos saudáveis, Kirchheiner et al. verificaram que os portadores do alelo *CYP2C9*\*3 tinham uma redução significativa na *clearance* da nateglinida (os indivíduos *CYP2C9*\*2/\*3 tiveram uma *clearance* média de 5,8 L/h, os indivíduos *CYP2C9*\*3/\*3 uma *clearance* média de 4,1 L/h e os indivíduos *CYP2C9*\*1/\*1 uma *clearance* média de 7,9 L/h – quadro 8.3). Assim, os autores

consideram que este polimorfismo pode aumentar ligeiramente o risco de hipoglicemia (Glamočlija, Čaušević, 2010; Kirchheiner et al, 2004; Manolopoulos et al., 2011).

**Quadro 8.3** – Associação entre os genótipos *CYP2C9* e a AUC de 0 a 12 horas, a clearance oral e a concentração máxima de nateglinida (adaptado de - Kirchheiner et al., 2004)

Grupo	n	<i>CYP2C9</i>	AUC <sub>12</sub> (mg • h/L)	CL/F (L/h)	C <sub>max</sub> (mg/L)
<b>CYP2C9</b>					
Rápido	5	*1/*1	21.8 (15.9–23.1)	7.9 (7.1–10.9)	6.4 (5.3–8.0)
	3	*1/*2	21.7 (18.0–26.0)	8.4 (6.8–9.8)	7.7 (6.6–11.4)
	3	*2/*2	22.9 (15.4–27.3)	6.5 (6.4–11.4)	7.2 (3.9–13.9)
Intermédio	5	*1/*3	25.5 (20.0–32.6)	6.9 (5.4–8.9)	8.0 (5.1–9.0)
	4	*2/*3	24.1 (18.0–43.9)	5.8 (4.0–8.0)	6.1 (3.0–10.2)
Lento	3	*3/*3	42.8 (39.2–48.6)	4.1 (3.6–4.1)	13.4 (9.4–14.2)
Significância <sup>a</sup>			p = 0.005	p < 0.001	p = 0.02 <sup>b</sup>

a p-Values according to the Jonckheere-Terpstra trend test for differences between the groups of none, one and two *CYP2C9* alleles \*3 are given.

b Differences between C<sub>max</sub> in carriers of *CYP2C9*\*1/\*1, \*1/\*3 and \*3/\*3 without taking allele *CYP2C9*\*2 into account.

Num outro estudo realizado por Sabia et al., administrou-se 120mg de nateglinida em monoterapia ou em combinação com sulfonpirazona (um potente inibidor do *CYP2C9*) em dezoito voluntários saudáveis. Verificou-se um aumento de 28% na AUC média quando se coadministrava nateglinida e sulfonpirazona (Manolopoulos et al., 2011; Sabia et al., 2004).

Por fim, pode concluir-se que as variações nos genes que codificam estas enzimas parecem influenciar a farmacocinética das metaglidinas.

### 8.1.2.2 A variabilidade no transportador OATP1B1

O transportador de influxo OATP1B1, expresso na membrana sinusoidal do hepatócito, é responsável pelo transporte de diversos aniões orgânicos da corrente sanguínea para o fígado. São exemplo desses aniões orgânicos os ácidos biliares e vários fármacos (as estatinas, os ARAs, as glitazonas e as metaglidinas). Assim, o OATP1B1 desempenha um importante papel na distribuição da nateglinida e da repaglinida no organismo. Sendo este transportador codificado pelo gene *SLCO1B1*, são vários os estudos que investigam a influência de vários polimorfismos neste gene e a sua influência na variabilidade da farmacocinética das metaglidinas (Huang, Florez, 2011; Manolopoulos et al., 2011).

Relativamente à repaglinida, Niemi et al. analisaram a influência dos polimorfismos *SLCO1B1* -11187G>A e 521T>C na farmacocinética desse fármaco em cinquenta e seis voluntários saudáveis. Os autores verificaram que os indivíduos com o genótipo *SLCO1B1* 521CC têm uma maior AUC da repaglinida que os indivíduos 521TC e 521TT (107 e 188%, respetivamente). Num outro estudo, Kalliokoski et al. avaliaram o mesmo polimorfismo (*SLCO1B1* 521T>C) em vinte voluntários saudáveis (doze 521TT e oito 521CC). Os autores referem que após a administração de 0.25, 0.5, 1 e 2mg desse fármaco a AUC da repaglinida foi maior 82, 72, 56 e 108%, respetivamente, nos indivíduos *SLCO1B1* CC do que nos *SLCO1B1* TT e que os indivíduos *SLCO1B1* CC apresentaram também, relativamente aos indivíduos *SLCO1B1* TT, um maior pico de concentração. Apesar de não ter significado estatístico, os autores verificaram ainda uma maior diminuição na glicemia nos indivíduos com o genótipo *SLCO1B1* 521CC do que nos indivíduos com o genótipo de referência *SLCO1B1* 521TT. Como não tinham considerado a influência do CYP2C8, o mesmo grupo avaliou novamente, em trinta e dois indivíduos saudáveis e com o genótipo *CYP2C8*\*1/\*1, o efeito do polimorfismo *SLCO1B1* 521T>C na farmacocinética da repaglinida após administrarem 0.5mg do fármaco. No quadro 8.4 apresentam-se os valores obtidos para a concentração máxima, tempo de concentração máxima, tempo de semivida e AUC de 0 a 7 horas e de 0 horas a tempo infinito após a administração de 0.5mg de repaglinida. Neste estudo os autores verificaram que os indivíduos *SLCO1B1* 521CC tinham em comparação com os indivíduos *SLCO1B1* 521TC e TT uma maior AUC (59% e 72%, respetivamente) e um maior pico de concentração do fármaco. Deste modo, estes resultados estão de acordo com os do estudo anterior, levando, por isso, a crer que os indivíduos com esta variante genética têm uma maior tendência para os efeitos hipoglicemiantes da repaglinida (Kalliokoski et al., 2008a; Kalliokoski et al., 2008b; Manolopoulos et al., 2011).

**Quadro 8.4** – Relação entre os genótipos *SLCO1B1* 521T>C e a farmacocinética da repaglinida, após administração de uma dose de 0.5mg desse fármaco (adaptado de – Kalliokoski et al., 2008b)

Genótipo <i>SLCO1B1</i>	C <sub>max</sub>	t <sub>max</sub>	t <sub>½</sub>	AUC <sub>0-7h</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>
c.521TT (n = 16)	7.6 ± 2.6 ng/mL	30 (30-60) min	1.5 ± 0.4 h	9.4 ± 2.5 ng·h/mL	9.7 ± 2.6 ng·h/mL
c.521TC (n = 12)	9.0 ± 1.9 ng/mL	30 (30-30) min	1.7 ± 0.6 h	10.2 ± 2.8 ng·h/mL	10.5 ± 2.9 ng·h/mL
c.521CC (n = 4)	12.3 ± 5.5 ng/mL <sup>a</sup>	37.5 (30-45) min	1.6 ± 0.3 h	16.2 ± 2.4 ng·h/mL <sup>b</sup>	16.7 ± 2.5 ng·h/mL <sup>b</sup>

a. P=0.030 vs. genótipo 521TT

b. P<0.001 vs. genótipo 521TT e P=0.001 vs. genótipo 521TC

Finalmente, num estudo com cinquenta e quatro amostras de fígado de indivíduos de raça caucasiana, Antona et al. verificaram que as amostras *SLCO1B1* 521TC e com um alelo *CYP2C8*\*3 apresentavam, comparativamente aos não portadores desse mesmo alelo, uma redução de cerca de metade na AUC da repaglinida. Por conseguinte, os autores sugerem que tanto os polimorfismos no *CYP2C8* como no *SLCO1B1* podem afetar a farmacocinética deste fármaco (Antona et al., 2008; Manolopoulos et al., 2011).

No que respeita a farmacocinética da nateglinida, também se avaliou a influência do polimorfismo *SLCO1B1* 521T>C. Num estudo conduzido por Zhang et al., administrou-se 90mg de nateglinida por via oral a dezassete chineses saudáveis do sexo masculino (onze indivíduos 521TT, quatro 521TC e dois 521CC) e avaliou-se a concentração sanguínea desse fármaco ao longo de oito horas após a sua administração. Comparativamente aos indivíduos *SLCO1B1* TT, os autores reportam que tanto a concentração máxima de nateglinida como a sua AUC aumentaram 76 e 108%, respetivamente, nos indivíduos *SLCO1B1* CC, e 83 e 82%, respetivamente, nos indivíduos *SLCO1B1* TC. No quadro 8.5 apresenta-se a relação entre os diversos génotipos do *SLCO1B1* 521T>C e a concentração máxima, tempo de semivida e AUC de 0 a 8 horas e de 0 horas a tempo infinito (Avery et al., 2009; Manolopoulos et al., 2011; Zhang et al., 2006).

**Quadro 8.5** – Relação entre os génotipos *SLCO1B1* 521T>C e vários parâmetros da farmacocinética da nateglinida (adaptado de – Zhang et al., 2006)

Genótipo <i>SLCO1B1</i>	$C_{max}$ (ng ml <sup>-1</sup> ) (95% CI)	$t_{1/2}$ (h) (95% CI)	AUC(0,8 h) (ng ml <sup>-1</sup> h) (95% CI)	AUC(0,∞) (ng ml <sup>-1</sup> h) (95% CI)
521TT (n = 11)	2708 ± 244 (2164, 3253)	1.24 ± 0.12 (0.96, 1.51)	5350 ± 530 (4170, 6530)	5705 ± 523 (4539, 6871)
521TC (n = 4)	4944 ± 626 (2950, 6938)	1.65 ± 0.46 (0.19, 3.10)	9748 ± 896 (6895, 12601)	10322 ± 1108 (6795, 13849)
521CC (n = 2)	4772 ± 1007 (-8025, 17568)	2.21 ± 0.06* (1.7, 2.7)	10974 ± 928 (-819, 22768)	11842 ± 1132 (-2251, 26236)
P value	0.002	0.080	0.000	0.000

\* Comparando com o génotipo *SLCO1B1* 521TT, P=0.036

Mais recentemente, Kalliokoski et al. analisaram também a influência do polimorfismo *SLCO1B1* 521T>C numa amostra de trinta e dois indivíduos de raça caucasiana, considerando, no entanto, a variabilidade no gene *CYP2C9*. Nesse estudo, os autores referem que o polimorfismo no gene *SLCO1B1* não provoca alterações significativas na farmacocinética e na farmacodinâmica da nateglinida, não suportando

assim os resultados obtidos pelo grupo anterior. Portanto, são precisos mais estudos para avaliar o papel destes polimorfismos na farmacocinética da nateglinida e preferencialmente numa amostra de maior dimensão e de indivíduos com DM2 (Cheng et al., 2013; Huang, Florez, 2011; Kalliokoski et al., 2008b).

### 8.1.2.3 A variabilidade no recetor das sulfonilureias

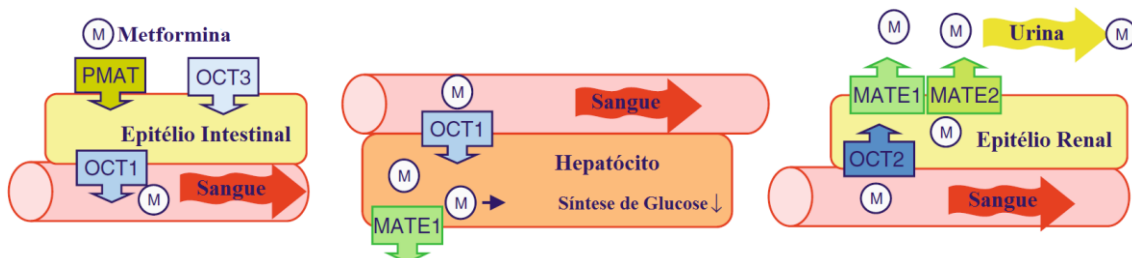
Uma vez que as metaglidinas exercem o seu efeito terapêutico através do recetor das sulfonilureias, foi também analisado a influência dos polimorfismos nos genes que codificam este recetor (*KCNJ11* e *ABCC8*) e a variabilidade interindividual à repaglinida. He et al. investigaram num estudo a influência do polimorfismo *KCNJ11* E23K e do *ABCC8* -3C>T (um polimorfismo no exão 16) em cem doentes chineses recentemente diagnosticados com DM2 e tratados com repaglinida durante vinte e quatro semanas. Estes autores verificaram que a variante *KCNJ11* 23K estava associada a melhores resultados na terapêutica com a repaglinida pois os indivíduos com o genótipo *KCNJ11* 23EK e 23KK apresentavam uma maior diminuição da HbA1c. Relativamente ao polimorfismo no exão 16 do *ABCC8*, os autores observaram uma maior sensibilidade à insulina nos indivíduos homozigotas -3CC para esse polimorfismo. Num estudo posterior, apesar de Yu et al. terem confirmado o resultado obtido pelo grupo anterior para o *KCNJ11* em quarenta doentes com DM2, Hamming et al. não verificaram nenhum efeito do polimorfismo no gene *ABCC8* na sua experiência *in vitro*. Deste modo, são necessários mais estudos para avaliar a influência destes polimorfismos na resposta à repaglinida (Hamming et al., 2009; He et al., 2008; Leeuwen et al., 2013; Manolopoulos et al., 2011).

### 8.1.3 As biguanidas

A metformina é atualmente a única substância desta classe de fármacos disponível em Portugal e é utilizada em primeira linha no tratamento da DM2 devido à sua segurança e não provocar hipoglicemia. Contudo, o seu efeito terapêutico varia entre os indivíduos. Mais de 30% dos doentes tratados com este fármaco apresentam náusea, dor abdominal e diarreia, e em cerca de 5 a 10% dos doentes torna-se necessário

descontinuar o tratamento devido aos severos efeitos secundários gastrointestinais (Leeuwen et al., 2013).

Como já foi mencionado, a metformina é ativamente transportada no organismo para vários tecidos e é eliminada por via renal, sem sofrer qualquer metabolização. Como esquematizado na figura 8.1, a metformina é absorvida no intestino, sendo os transportadores PMAT e OCT3 (presente em menor concentração) os responsáveis pelo transporte desta substância para o enterócito. Já na membrana basolateral dos enterócitos é o OCT1 que facilita o transporte da metformina para a corrente sanguínea, sendo esse mesmo transportador também responsável pelo transporte da metformina da corrente sanguínea para o hepatócito. Ainda no fígado, o transportador MATE1, expresso na membrana canalicular do hepatócito, desempenha um importante papel na eliminação da metformina pela biliar. Por fim, no rim, onde a metformina é principalmente excretada, o OCT2 é responsável pelo transporte da metformina da corrente sanguínea para as células tubulares do sistema renal, sendo uma vez mais o MATE1 e principalmente o MATE2 os responsáveis pela sua secreção na urina (Avery et al., 2009; Leeuwen et al., 2013; Manolopoulos et al., 2011; Tkáč, 2013).



**Figura 8.1** – Representação gráfica dos transportadores da metformina no intestino, no fígado e no rim (adaptado de - Leeuwen et al., 2013)

Desta forma, as variações genéticas nos genes *SLC22A1*, *SLC22A2*, *PMAT*, *SLC47A1* e *SLC47A2* que codificam, respetivamente, os transportadores OCT1, OCT2, PMAT, MATE1 e MATE2, poderão explicar a variabilidade interindividual observada na resposta terapêutica com a metformina, sendo, por isso, alvo de estudo (Leeuwen et al., 2013; Manolopoulos et al., 2011; Tkáč, 2013).

Seguidamente apresentar-se-ão as principais conclusões de alguns estudos de farmacogenómica da metformina. Apresentar-se-á ainda no anexo IV, um quadro resumo com a amostra, parâmetros analisados e as principais conclusões desses e de outros estudos realizados. Porém, é ainda de salientar que embora existam estudos que

analisam a influência de polimorfismos no gene *ATM*, esses estudos não serão apresentados nesta monografia (Leeuwen et al., 2013).

### 8.1.3.1 A variabilidade no *OCT1*, *OCT2* e *MATE1*

Shu et al. avaliaram a influência de quatro variantes do *OCT1* (R61C, G401S, M420del e G465R) na resposta terapêutica e na farmacocinética da metformina em duzentos e vinte e seis voluntários saudáveis (administraram 1000mg de metformina à noite e 850mg de manhã). Os autores verificaram que estas variantes genéticas reduzem significativamente o efeito hipoglicemiante da metformina. Num outro estudo com a mesma amostra, os autores verificaram que os indivíduos portadores de um alelo para a variante tinham a AUC e a concentração plasmática de metformina significativamente maiores. Posteriormente, Tzvetkov et al. investigaram num outro estudo a relação dessas variantes com a *clearance* renal da metformina em cento e três indivíduos saudáveis do sexo masculino. Os autores demonstraram que a expressão renal desse transportador pode ser determinante na resposta à metformina (Manolopoulos et al., 2011; Shu et al., 2007; Shu et al., 2008; Tzvetkov et al., 2009).

Ainda no que concerne os polimorfismos no *OCT1*, Becker et al. avaliaram a associação de onze SNPs no *OCT1* e a variação na HbA1c em cento e dois indivíduos com DM2 que tomam metformina. Estes autores encontraram uma associação significativa entre o polimorfismo rs622342 A>C e a redução dos níveis de HbA1c (redução de 0.28% por cada alelo rs622342 C). Este grupo avaliou ainda o efeito do polimorfismo *MATE1* rs2289669 G>A na redução da HbA1c numa amostra de cento e dezasseis doentes com DM2 medicados com metformina, verificando que por cada alelo com a variante a redução na HbA1c foi 0.30% maior. O mesmo grupo de investigação analisou também a interação entre os polimorfismos *OCT1* rs622342 A>C e *MATE1* rs2289669 G>A e a redução dos níveis de HbA1c após tratamento com metformina em noventa e oito doentes, observando uma maior redução nos níveis de HbA1c nos portadores dos alelos *OCT1* rs622342 A e *MATE1* rs2289669 A. Os autores verificaram, mais especificamente, uma redução de 0.91% nos níveis de HbA1c nos indivíduos homocigotas AA para ambos os genes e um aumento de 0.48% na HbA1c nos indivíduos *OCT1* rs622342 CC e *MATE1* rs2289669 GG (Becker et al., 2009a; Becker et al., 2009b; Manolopoulos et al., 2011).

Num estudo com dois mil novecentos e noventa e quatro indivíduos, Jablonski et al. analisaram também a associação entre um polimorfismo no *MATE1* e a fraca resposta à metformina. Estes autores reportam que o polimorfismo *MATE1* rs8065082, um polimorfismo que está em desequilíbrio de *linkage* com o polimorfismo *MATE1* rs2289669, está associado a uma diminuição na resposta terapêutica da metformina, confirmando, assim, os resultados obtidos pelo grupo de Becker et al. (Jablonski et al., 2010; Manolopoulos et al., 2011).

Relativamente ao transportador OCT2, Wang et al. demonstraram uma associação entre o polimorfismo *OCT2* 808G>T (um polimorfismo bastante comum na população chinesa) e a *clearance* renal tubular da metformina através de uma amostra de quinze indivíduos saudáveis, os quais receberam apenas uma dose de 500mg de metformina. Posteriormente, Chen et al. avaliaram a influência desse mesmo polimorfismo na farmacocinética da metformina. Ao administrarem por via oral uma única dose de 850mg metformina em vinte e três indivíduos saudáveis, verificaram que os portadores do alelo da variante (808T) tinham, em relação aos do genótipo de referência (808GG), uma *clearance* renal da metformina significativamente maior. A *clearance* renal tubular da metformina foi de 8.78 ml/min/kg nos indivíduos GG, 7.68 ml/min/kg nos indivíduos GT e 6.32 ml/min/kg nos indivíduos TT (Chen et al., 2009; Manolopoulos et al., 2011).

#### 8.1.4 As glitazonas

Como foi apresentado no capítulo anterior, as glitazonas são agonistas do PPAR- $\gamma$  e são metabolizadas por enzimas do complexo P450 (CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 e CYP1A1). Tal como as metaglidinas, as glitazonas também são potenciais substratos do transportador OATP1B1 (codificado pelo gene *SLCO1B1*), o qual media o transporte destes fármacos da corrente sanguínea para o hepatócito. Uma vez que podem haver variações genéticas nos genes que codificam o PPAR- $\gamma$ , as enzimas envolvidas no metabolismo e o transportador de influxo OATP1B1, vários investigadores estudaram a influência de vários polimorfismos nesses genes com o objetivo de explicar a variabilidade interindividual observada nesta classe terapêutica. Além desses genes, também há estudos que avaliam a influência de vários polimorfismos nos genes que

codificam a lipoproteína lípase, a adiponectina, a resistina e a lipina. No entanto, esses não serão descritos nesta monografia (Leeuwen et al., 2013; Manolopoulos et al., 2011).

Em seguida apresentar-se-ão as principais conclusões de vários estudos de farmacogenómica realizados para a pioglitazona, o único fármaco desta classe ainda autorizado em Portugal.

#### **8.1.4.1 A variabilidade no CYP2C8**

A pioglitazona é metabolizada principalmente pelo CYP2C8 e em menor extensão pelo CYP1A1 e CYP3A4, podendo as variações genéticas nos genes que codificam essas enzimas explicar a variabilidade interindividual observada. Assim, Tornio et al. investigaram o efeito do alelo *CYP2C8\*3* na farmacocinética da pioglitazona em dezasseis indivíduos saudáveis: todos os indivíduos receberam uma única dose de 15mg de pioglitazona e enquanto uns recebiam 160mg de trimetoprim duas vezes ao dia, outros recebiam placebo. Os autores referem que os indivíduos portadores de um alelo *CYP2C8\*3* que receberam placebo tiveram uma menor concentração média plasmática de pioglitazona, um menor tempo de semivida e, por isso, apresentaram uma menor AUC da pioglitazona. Comparativamente aos indivíduos *CYP2C8\*1/\*1*, a AUC da pioglitazona foi 34% menor nos indivíduos *CYP2C8\*3/\*3* e menor 26% nos indivíduos *CYP2C8\*1/\*3* (Leeuwen et al., 2013; Manolopoulos et al., 2011; Pearson, 2009; Tornio et al., 2008).

#### **8.1.4.2 A variabilidade no OATP1B1**

Como mencionado anteriormente, o transportador OATP1B1 parece desempenhar um importante papel no transporte da pioglitazona da corrente sanguínea para o fígado. Deste modo, Kalliokoski et al. estudaram a influência do polimorfismo *OATP1B1 521T>C* na farmacocinética da pioglitazona através de uma amostra de trinta e dois voluntários saudáveis, a quem lhes foi administrado uma única dose de 15mg de pioglitazona. Os autores referem não ter encontrado nenhuma associação entre esse polimorfismo e a farmacocinética desse fármaco. Uma vez que é o único estudo realizado até à data e que utilizaram uma amostra de apenas três dezenas de indivíduos,

torna-se necessário replicar este estudo numa amostra maior e preferencialmente em indivíduos com a DM2 (Kalliokoski et al, 2007; Leeuwen et al., 2013; Manolopoulos et al., 2011).

#### 8.1.4.3 A variabilidade no PPAR- $\gamma$

Relativamente à variabilidade no local de ação das glitazonas, Ramirez-Salazar et al. estudaram numa amostra de oitenta e três mulheres obesas na pós-menopausa a influência do polimorfismo *PPAR* $\gamma$  Pro12Ala na resposta terapêutica à pioglitazona. Após o tratamento, o qual decorreu ao longo de quinze dias com uma administração de 15mg de pioglitazona por dia, os investigadores demonstraram que o genótipo *PPAR* $\gamma$  12ProAla, comparativamente ao genótipo *PPAR* $\gamma$  12ProPro, está associado a uma maior diminuição dos níveis de concentração de glucose no sangue (-15mg/dl vs -7mg/dl). Por conseguinte, os autores concluíram que as mulheres portadoras do alelo 12Ala deverão beneficiar melhor do tratamento com a pioglitazona (Leeuwen et al., 2013; Manolopoulos et al., 2011).

Num outro estudo, realizado por Hsieh et al., foi igualmente avaliado a influência desse polimorfismo (*PPAR* $\gamma$  Pro12Ala) numa população de duzentos e cinquenta indivíduos com DM2, aos quais lhes foi administrado 30mg de pioglitazona durante vinte e quatro semanas. Como os indivíduos portadores do alelo *PPAR* $\gamma$  12Ala tiveram uma maior redução da HbA1c e da glicemia de jejum, os autores concluíram que o alelo *PPAR* $\gamma$  12Ala está associado a um aumento da resposta à terapêutica com pioglitazona. Além disso, a frequência deste alelo também é maior nos indivíduos que responderam à terapêutica do que naqueles que não responderam (15.6 vs 7.3%, respetivamente –  $p=0.008$ ). Nesse mesmo estudo, os autores investigaram também a influência do polimorfismo *PPAR* $\gamma$ CI Gly482Ser mas não encontraram nenhuma associação com a resposta à pioglitazona (Hsieh et al., 2010; Leeuwen et al., 2013; Manolopoulos et al., 2011).

Por último, Mathur et al. avaliaram a influência do polimorfismo *PPAR* $\gamma$  Pro12Ala em trinta doentes com DM2 tratados com pioglitazona em monoterapia mas não encontraram nenhuma associação entre esse polimorfismo e os parâmetros examinados (glicemia e falha terapêutica primária). Deste modo, são necessários mais

estudos para avaliar a influência desses polimorfismos na resposta à pioglitazona (Leeuwen et al., 2013; Manolopoulos et al., 2011).

## **8.2 A influência da farmacogenómica na terapêutica da HTA e da dislipidemia**

Como acontece com os antidiabéticos orais, também se verifica uma grande variabilidade interindividual na resposta aos fármacos anti-hipertensivos e aos antidislipidémicos. Esta variabilidade pode ser igualmente devida às diferenças genéticas localizadas tanto nos genes que codificam o alvo terapêutico (por exemplo, no caso dos bloqueadores beta os genes que codificam o recetor beta 1 e no caso das estatinas os genes que codificam a HMG-CoA redutase) como nos genes que codificam as enzimas envolvidas no metabolismo (superfamília citocromo P450) e/ou nos genes que codificam os transportadores (família de transportadores orgânicos catiónicos e aniónicos) (Johnson, 2012; Leeuwen et al., 2013).

Apesar de a variabilidade na farmacocinética e na farmacodinâmica serem extremamente importantes, nesta monografia apenas se fará uma breve descrição da importância da farmagenómica na metabolização desses fármacos e na possível interação entre eles.

### **8.2.1 A influência da farmacogenómica na HTA**

Os fármacos anti-hipertensivos são metabolizados principalmente por enzimas da família do citocromo P450, sendo o CYP2D6, o CYP2C9, o CYP2C19 e o CYP3A4 os principais responsáveis pela sua metabolização. Nesta secção, pretende-se demonstrar a importância da farmacogenómica na variabilidade observada entre os indivíduos na metabolização desses fármacos e nas consequências das interações fármaco-fármaco. Assim, descrever-se-ão as enzimas envolvidas no metabolismo destes fármacos e alguns estudos que revelam a influência de alguns polimorfismos nos genes que codificam as enzimas responsáveis pela sua metabolização (Arcas et al., 2011).

### 8.2.1.1 Os bloqueadores beta

A maior parte dos bloqueadores beta são metabolizados essencialmente pelo CYP2D6: enquanto cerca de 70-80% do metoprolol é metabolizado pelo CYP2D6, o carvedilol e o propranolol são metabolizados por esse mesmo CYP e também pelo CYP2C9 e pelo CYP2C19, respetivamente. Relativamente ao bisoprolol, apenas 50% deste fármaco sofre metabolização hepática (CYP2D6 e CYP3A4), sendo os restantes 50% eliminados parcialmente inalterados por via renal. Finalmente, tanto o atenolol como o acebutolol não são metabolizados via citocromo P450: o primeiro sofre uma acetilação e o segundo é metabolizado pelas esterases dos glóbulos vermelhos (Arcas et al., 2011; Voora, Ginsburg, 2012).

Por conseguinte, o CYP2D6 desempenha um importante papel no metabolismo desta classe de fármacos. Sabendo que o gene que codifica esta enzima é muito polimórfico e que as variantes alélicas *CYP2D6\*3*, *CYP2D6\*4*, *CYP2D6\*5* e *CYP2D6\*6* são as mais importantes, uma vez que são responsáveis por cerca de 95% dos metabolizadores lentos na população caucasiana, estudou-se a influência destas variantes genéticas na metabolização dos bloqueadores beta. Além disso, também se verificou que alguns indivíduos apresentam uma duplicação dos genes funcionais do CYP2D6 (isto é, a duplicação dos alelos *CYP2D6\*1* e *CYP2D6\*2*), o que lhes confere um aumento da atividade enzimática – metabolizadores ultrarrápidos (Arcas et al., 2011).

Num estudo de Rau et al. demonstrou-se que os indivíduos medicados com metoprolol e metabolizadores lentos para o CYP2D6 apresentam uma menor *clearance*. Consequentemente, estes indivíduos têm uma concentração plasmática cerca de cinco vezes maior do que os metabolizadores intermédios e rápidos, verificando-se, assim, uma maior diminuição da frequência cardíaca e da pressão arterial (Arcas et al., 2011; Voora, Ginsburg, 2012).

Num outro estudo, onde se analisaram mil quinhentos e trinta e três doentes medicados com beta-bloqueadores, Bijl et al. observaram que os indivíduos com o genótipo *CYP2D6\*4/\*4* (metabolizadores lentos) apresentaram uma menor pressão arterial do que os indivíduos com o genótipo de referência (o genótipo *CYP2D6\*1/\*1*). Estes autores verificaram ainda uma associação significativa entre o alelo *CYP2D6\*4* e

o risco de reações adversas como, por exemplo, a bradicardia (Arcas et al., 2011; Voora, Ginsburg, 2012).

Relativamente ao nebivolol, Scheen et al. e Wojciechowski et al. investigaram a influência dos polimorfismos do CYP2D6 na sua metabolização. Estes autores verificaram que enquanto os metabolizadores rápidos para essa enzima excretam apenas 38% do nebivolol na urina e 44% nas fezes, os metabolizadores lentos excretam 67% na urina e 17% nas fezes. Ainda no que concerne à farmacocinética do nebivolol, Lefebvre et al. observaram um aumento da concentração plasmática do nebivolol nos metabolizadores lentos CYP2D6. No entanto, este aumento não afetou nem a sua eficácia nem sequer a sua tolerância (Arcas et al., 2011).

No que respeita ao carvedilol, observaram-se diferenças na concentração plasmática desse fármaco nos indivíduos portadores de polimorfismos para o CYP2D6 (metabolizadores lentos e rápidos). Contudo, não se verificou uma associação significativa entre os diferentes genótipos do CYP2C9 e a resposta ao carvedilol (Arcas et al., 2011).

Como foi descrito anteriormente, as variações genéticas no *CYP2D6* parecem condicionar, no geral, o tratamento com os bloqueadores beta. Deste modo, acredita-se ainda que os metabolizadores lentos para o CYP2D6 tenham um aumento da concentração plasmática dos bloqueadores beta metabolizados por essa enzima (especialmente o metoprolol) quando coadministrados com outros fármacos inibidores do CYP2D6 (antidepressivos – fluoxetina; antiarrítmicos – quinidina; antirretrovirais – ritonavir). No caso do metoprolol, acredita-se que há uma diminuição da sua cardiosseletividade, levando, por isso, a uma maior incidência dos seus efeitos adversos. Uma vez que tanto o atenolol como o carvedilol são pouco metabolizados pelo CYP2D6, esses fármacos poderão ser uma excelente alternativa para os doentes portadores do alelo *CYP2D6\*4* (como se referiu anteriormente, existem claras evidências de um maior risco de bradicardia ao se utilizar o metoprolol nos indivíduos portadores desse alelo) (Arcas et al., 2011; Voora, Ginsburg, 2012).

### 8.2.1.2 Os bloqueadores dos canais de cálcio

Como é sabido, alguns bloqueadores dos canais de cálcio dihidropiridínicos, tais como a amlodipina, a nifedipina, a felodipina, a nimodipina, a nitrendipina e a lercadipina, são oxidados por enzimas da família CYP3A, especialmente o CYP3A4. Relativamente aos bloqueadores dos canais de cálcio não-dihidropiridínicos, sabe-se que tanto o diltiazem como o verapamil são metabolizados pelo CYP3A4, embora neste último também estejam envolvidos o CYP1A2 e a família CYP2C (Arcas et al., 2011).

Desempenhando a família CYP3A um importante papel na metabolização desta classe de fármacos, estudou-se a influência de polimorfismos nos genes que codificam essas enzimas na metabolização destes fármacos. Um estudo de Kim et al. refere que o polimorfismo *CYP3A5* A6986G (também designado por *CYP3A5\*3*) condiciona a concentração plasmática de amlodipina, podendo este, por isso, ser uma das causas de variabilidade da resposta a este fármaco entre os indivíduos. Posteriormente, num outro estudo, Bhatnagar et al. avaliaram esse mesmo polimorfismo no *CYP3A5* e vários polimorfismos no *CYP3A4*. No entanto, os autores verificaram que o polimorfismo *CYP3A4* T16090C provocava uma maior influência na variação da pressão arterial nos doentes medicados com amlodipina do que o polimorfismo *CYP3A5* A6986G (Arcas et al., 2011).

No que respeita a variabilidade interindividual na resposta ao verapamil, um estudo americano encontrou uma associação significativa entre os alelos do *CYP3A5* e os indivíduos hispânicos e de raça negra, mas não com os caucasianos (Arcas et al., 2011).

### 8.2.1.3 Os diuréticos

Como a maior parte dos diuréticos não sofre metabolização hepática, estes são normalmente eliminados inalterados na urina (por exemplo, a hidroclorotiazida). Relativamente aos diuréticos que sofrem metabolização hepática, sabe-se que a torasemida é metabolizada pelo CYP2C9 e que a espironolactona sofre uma intensa metabolização hepática. Contudo, ainda se desconhecem as enzimas envolvidas nesta metabolização (Arcas et al., 2011).

Quanto aos estudos de farmacogenômica já realizados, Vormfelde et al. demonstraram em indivíduos saudáveis que o alelo *CYP2C9*\*3 é um preditor independente da farmacodinâmica da torasemida. Quando administrado juntamente com o irbesartan (também metabolizado pelo *CYP2C9*), verifica-se um aumento significativo da concentração plasmática da torasemida (Arcas et al., 2011).

#### **8.2.1.4 Os ARAs e os IECAs**

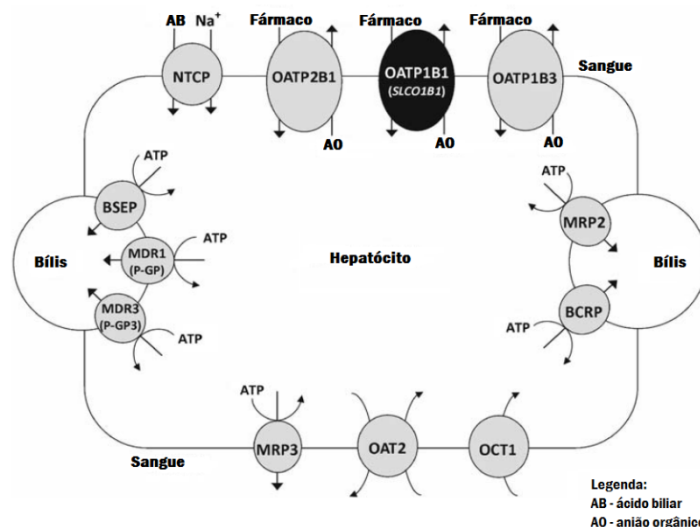
Relativamente aos ARAs, o telmisartan, o olmesartan e o candesartan são eliminados essencialmente inalterados. Por outro lado, o losartan e o irbesartan parecem sofrer metabolização hepática pelo *CYP2C9*. Sabe-se ainda que cerca de 20% do valsartan sofre metabolização. Porém, apesar de ainda se desconhecerem as enzimas envolvidas na sua metabolização, acredita-se que as enzimas do complexo P450 não estejam envolvidas (Arcas et al., 2011).

No que respeita a metabolização dos IECAs, sabe-se que o lisinopril não sofre metabolização hepática e que é eliminado inalterado na urina. Sabe-se ainda que o captopril é metabolizado pelo *CYP2D6* e o enalapril pelo *CYP3A4* (Arcas et al., 2011).

#### **8.2.2 A influência da farmacogenômica na dislipidemia**

As estatinas são atualmente a classe de fármacos mais utilizada no tratamento da hiperlipidemia. Esta classe de fármacos é geralmente bem tolerada pelos doentes, desenvolvendo apenas uma minoria dos indivíduos os graves efeitos adversos que lhes estão associados (a miopatia ou a rabdomiólise). Sabendo que as estatinas são substratos de vários transportadores (*OATP1B1*, *OATP1B3*, *OATP2B1*, *BCRP*, *MDR1* e *MRP2* – figura 8.2) e que são metabolizadas essencialmente por enzimas do complexo P450, acredita-se que a incidência dos efeitos adversos está não só associada à administração de elevadas concentrações de estatinas, mas também à administração conjunta das estatinas com outros medicamentos que utilizam os mesmos transportadores membranares e/ou as mesmas vias de metabolização das estatinas (Daily, Aquilante, 2009; Klatt et al., 2013; Schmitz, Drobnik, 2003).

**Figura 8.2** – Representação gráfica dos transportadores de influxo e de efluxo expressos nos hepatócitos humanos, envolvidos no transporte de ácidos biliares, aniões orgânicos e fármacos (adaptado de – Romaine et al., 2010)



Seguidamente apresentar-se-ão as vias de metabolização das estatinas e as interações com outros fármacos (interações via citocromos P450).

Como já foi referido anteriormente, as estatinas são essencialmente metabolizadas por enzimas do complexo P450: a atorvastatina, a lovastatina e a sinvastatina são metabolizadas especialmente pelo CYP3A4 e pelo CYP2C8; a fluvastatina é metabolizada principalmente pelo CYP2C9 e os CYP3A4, CYP2C8 e CYP2D6 parecem também exercer um efeito na sua metabolização, embora em menor extensão; por fim, a rosuvastatina (CYP2C9 e CYP2C19, em menor extensão), a pitavastatina (CYP2C9) e a pravastatina (CYP3A4) sofrem um metabolismo menos intenso (Daily, Aquilante, 2009; Katzung et al., 2009; Neuvonen, 2010; Schmitz, Drobnik, 2003).

Uma vez que o complexo P450 desempenha um importante papel na metabolização das estatinas, estudou-se a influência destas enzimas e dos polimorfismos nos genes que as codificam na sua farmacocinética. Dado o pequeno contributo do CYP2C8 na metabolização da fluvastatina, é expectável que os polimorfismos no gene *CYP2C8* não sejam os principais responsáveis pela variabilidade ao nível da farmacocinética deste fármaco. Spence et al. investigaram esta hipótese através de um estudo no qual administraram fluvastatina e gemfibrozil (inibidor do CYP2C8). Como esperado, os autores não observaram nenhum efeito desta inibição na farmacocinética da fluvastatina (quadro 8.6) (Daily, Aquilante, 2009; Neuvonen, 2010).

Por outro lado, Kirchheiner et al. avaliaram a influência de vários polimorfismos nos genes *CYP2C8* e *CYP2C9* na farmacocinética da fluvastatina após administrarem 40mg desse fármaco em vinte e seis indivíduos alemães saudáveis durante catorze dias em vinte. Os autores verificaram que nem o *CYP2C8*\*3 nem o *CYP2C9*\*2 tinham influência na farmacocinética desse fármaco. Contudo, os indivíduos homozigotas *CYP2C9*\*3 apresentaram comparativamente aos indivíduos de referência (*CYP2C9*\*1/\*1) uma maior AUC da fluvastatina. Portanto, verificou-se que, ao contrário do *CYP2C8*, as variações no *CYP2C9* podem explicar parte da variabilidade interindividual observada na resposta a este fármaco (Daily, Aquilante, 2009).

Relativamente à sinvastatina e à lovastatina, é importante realçar o aumento médio de três a oito vezes da AUC da sinvastatina e da lovastatina quando administradas juntamente ao verapamilo ou ao diltiazem, como se pode verificar na quadro 8.6, na qual se apresentam ainda os efeitos da inibição ou da indução dos vários CYP estudados para a atorvastatina, a pravastatina, a rosuvastatina e a pitavastatina.

Como ilustrado no quadro 8.6, visto que a pravastatina, a rosuvastatina e a pitavastatina não sofrem um intenso metabolismo pelos citocromos P450, verificou-se uma menor influência na inibição ou indução dos diversos citocromos na variação na AUC desses fármacos (Daily, Aquilante, 2009; Neuvonen, 2010).

Tendo em consideração tudo o que foi referido relativamente à metabolização das estatinas, o *CYP3A4* desempenha um importante papel no metabolismo das estatinas. Sendo o verapamilo e o diltiazem (ambos bloqueadores dos canais de cálcio) dois fármacos inibidores do *CYP3A4* que podem ser utilizados no tratamento da HTA, é preciso ter-se em consideração a interação entre eles e as estatinas, uma vez que se associa uma maior incidência dos seus efeitos adversos (miopatia e rabdomiólise) ao aumento da sua concentração plasmática. Além disso, é ainda importante referir que os diferentes inibidores, tais como o ritonavir, a ciclosporina, o itraconazol, o fluconazol, claritromicina, eritromicina, amiodarona, diltiazem e o verapamilo, podem ter entre si um efeito sinérgico quer por bloquearem o *CYP3A4* quer por bloquearem o transportador OATP1B1. Deste modo, a fluvastatina, a pravastatina, a rosuvastatina e a pitavastatina, são excelentes escolhas para os doentes transplantados medicados com ciclosporina por não serem fortemente metabolizadas por esse CYP (Neuvonen, 2010; Schmitz, Drobnik, 2003).

**Quadro 8.6** – Efeito da inibição ou indução dos CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 e OATP1B1 na AUC das estatinas (adaptado de - Neuvonen, 2010)

		Sinvastatina	Lovastatina	Atorvastatina	Fluvastatina <sup>#</sup>	Pravastatina	Rosuvastatina <sup>#</sup>	Pitavastatina
Inibidores (Aumento da AUC)	Potentes inibidores do CYP3A4 (por exemplo o itraconazol)	Aumentou 5 a 20 vezes	Aumentou 5 a 20 vezes	Aumentou 2 a 4 vezes	Aumento menor que 1.5 vezes	Aumento menor que 1.5 vezes	Aumento menor que 1.5 vezes	Sem alteração <sup>*</sup>
	Inibidores do CYP3A4 (por exemplo a claritromicina e o diltiazem)	Aumentou 4 a 12 vezes	Aumentou 2 a 10 vezes	Aumentou 1 a 5 vezes	Sem alteração <sup>*</sup>	Aumento menor que 2 vezes	Sem alteração <sup>*</sup>	Sem alteração <sup>*</sup>
	Ciclosporina (inibidor do OATP1B1 e do CYP3A4)	Aumentou 6 a 10 vezes	Aumentou 5 a 20 vezes	Aumentou 6 a 15 vezes	Aumentou 2 a 4 vezes	Aumentou 5 a 10 vezes	Aumentou 5 a 10 vezes	Aumentou 5 vezes
	Gemfibrozil (inibidor do OATP1B1 e do CYP2C8)	Aumentou 2 a 3 vezes	Aumentou 2 a 3 vezes	Aumento menor que 1.5 vezes	Sem alteração	Aumentou 2 vezes	Aumentou 2 vezes	Aumento menor ou igual que 1.5 vezes
Indutores (Diminuição da AUC)	Potentes indutores do CYP3A4 (por exemplo a rifampicina e a carbamazepina)	Diminuição de 70 a 95%	Diminuição de 70 a 95% <sup>*</sup>	Diminuição de 60 a 90%	Diminuição de 50%	Diminuição de 30%	Sem alteração	Desconhecido

<sup>\*</sup> Resultado estimado a partir das propriedades farmacocinéticas da estatina.

<sup>#</sup> Os inibidores do CYP2C9 aumentaram o valor da AUC da fluvastatina e da rosuvastatina em cerca de 2 vezes.

### 8.3 Substratos, inibidores e indutores dos citocromos P450

Como se demonstrou ao longo desta monografia, os citocromos P450 são um importante fator de interação entre fármacos pois são responsáveis pela metabolização da maior parte dos mesmos. Sabe-se que a família CYP3A metaboliza aproximadamente 50% dos fármacos disponíveis no mercado e que o CYP2D6 metaboliza cerca de um quarto de todos os fármacos, sendo alguns deles utilizados no tratamento de doenças cardiovasculares. Por representar cerca de 20% do conteúdo total dos citocromos P450 no fígado, a família CYP2C também parece estar fortemente envolvida na metabolização dos fármacos. Como o CYP2C9 é a isoforma que exhibe a maior expressão da família CYP2C no nosso fígado, acredita-se que este seja o responsável pela maior parte das interações fármaco-fármaco nesta família (Siest et al., 2007; Ribeiro, Cavaco, 2006).

No anexo VI apresenta-se um quadro com os vários substratos, indutores e inibidores do CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4/5/7. Através da observação desse quadro, podem prever-se algumas interações entre os fármacos utilizados no tratamento da diabetes, da hipertensão arterial e da dislipidemia, sendo a interação que se apresentou neste capítulo entre as estatinas metabolizadas pelo CYP3A4 (atorvastatina, lovastatina e sinvastatina) e o dialetizem ou o verapamilo um exemplo da interação de fármacos via citocromo P450 (Neuvonen, 2010; Schmitz, Drobnik, 2003).

No entanto, nem sempre é possível prever-se este tipo de interações. Embora seja expectável uma interação entre a fluvastatina e o gemfibrozil, já que este inibe o CYP2C8, como pudemos verificar anteriormente esta situação não se verifica. Isto poder-se-á dever ao facto de este citocromo não ser o principal responsável pela metabolização da fluvastatina. Assim, apesar de serem necessários estudos para confirmar a interação entre os fármacos, o quadro que apresentamos em anexo (anexo VI) permite estimar se haverá algum risco na administração de dois ou mais fármacos (Neuvonen, 2010).

## 8.4 Polimorfismos em Portugal

Ao longo desta monografia apresentou-se a influência de alguns polimorfismos na resposta aos fármacos antidiabéticos orais, anti-hipertensores e antilipídicos. Deste modo, antes de concluirmos esta monografia, consideramos pertinente apresentar as frequências alélicas obtidas para alguns polimorfismos na população portuguesa. No quadro seguinte, apresentam-se as frequências alélicas de polimorfismos nos genes *CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP3A4* e *CYP3A5* obtidas em estudos com indivíduos portugueses. É de realçar que a frequência do alelo *CYP2C8\*3* (parece influenciar a resposta terapêutica da repaglinida e da pioglitazona) na nossa população é de 19.8% e que a frequência do alelo *CYP2D6\*4* (parece influenciar a resposta terapêutica dos bloqueadores beta) situa-se entre os 13.3 e os 24.6%.

**Quadro 8.7** - Frequências alélicas de polimorfismos nos genes *CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP3A4* e *CYP3A5* obtidas em estudos com indivíduos portugueses

Polimorfismo	Frequência do alelo (%)	Referência bibliográfica
<i>CYP2C8*2</i>	1.2%	Cavaco et al., 2006
<i>CYP2C8*3</i>	19.8%	
<i>CYP2C8*4</i>	6.4%	
<i>CYP2C9*2</i>	13.2%	Oliveira et al., 2007
<i>CYP2C9*3</i>	8.0%	
<i>CYP2D6*4</i>	24.6%	Lemos et al., 1999
<i>CYP2D6*4</i>	21.7%	Lemos et al., 2007
<i>CYP2D6*3</i>	1.4%	Correia C. et al., 2009
<i>CYP2D6*4</i>	13.3%	
<i>CYP2D6*5</i>	2.8%	
<i>CYP2D6*6</i>	1.8%	
Duplicação <i>CYP2D6</i>	6.1%	
<i>CYP3A4*1B</i>	7.0%	Oliveira et al., 2007
<i>CYP3A4*1B</i>	4.9%	Nogal et al., 2007
<i>CYP3A4*1B</i>	4.0%	Cavaco et al., 2003
<i>CYP3A4*2</i>	4.5%	
<i>CYP3A5*3C</i>	87.5%	Oliveira et al., 2007

## 9. Conclusão

A DM2 é uma doença metabólica que tem vindo a aumentar progressivamente nestas últimas décadas devido ao envelhecimento da população, ao sedentarismo, aos maus hábitos alimentares e a outros fatores comportamentais. Como se apresentou nesta monografia, os indivíduos com esta patologia apresentam frequentemente hipertensão arterial e dislipidemia. Por conseguinte, acredita-se que a relação entre a DM e a hipertensão arterial seja devido ao aumento da contractilidade do músculo vascular liso e da resistência vascular periférica resultantes da hiperinsulinemia e/ou do *stress* oxidativo. No caso da dislipidemia, sabe-se que está é devido ao aumento da síntese hepática de VLDL e de triglicéridos resultante da resistência à insulina no tecido adiposo.

Como estas doenças estão frequentemente associadas à DM2, apresentou-se não só o tratamento recomendado para a DM2, mas também para a hipertensão arterial e dislipidemia nestes doentes. Assim, as principais diretrizes recomendam que, além das medidas não farmacológicas, se utilize IECAs ou ARAs para o tratamento da hipertensão e um tratamento com estatinas ou fibratos para a dislipidemia.

Porém, verifica-se uma significativa variabilidade na resposta terapêutica aos fármacos antidiabéticos orais, anti-hipertensores e antidislipidémicos. Embora a farmacogenómica se tenha revelado uma ótima ferramenta para se atingir uma terapêutica individualizada e com resultados bastante promissores, são necessários mais estudos para determinar a influência dos vários polimorfismos na terapêutica da DM2, da HTA e da dislipidemia.

Assim sendo, deve-se continuar a investigar nesta área para que no futuro se possa criar uma terapêutica individualizada capaz de aumentar os efeitos terapêuticos dos vários fármacos utilizados no tratamento destas doenças, diminuindo, por conseguinte, os efeitos secundários dos mesmos e melhorando a qualidade de vida dos doentes com estas patologias de prevalência cada vez maior na sociedade em que vivemos.

## 10. Referências Bibliográficas

- Accu-Chek Diabetes (s.d.), <http://www.accu-chekdiabeteslink.com/the-history-of-diabetes.html> - consultado em Janeiro 2013
- American Diabetes Association – ADA. (2004). Nephropathy in Diabetes. *Diabetes Care*, 27(1), S79-S83
- American Diabetes Association – ADA. (2013). Standards of medical care in diabetes 2013. *Diabetes Care*, 36(1), S11-S66
- Antona C.R., Niemi M., Backman J.T., Kajosaari L.I., Neuvonen P.J., Robledo M. et al. (2008). Characterization of novel *CYP2C8* haplotypes and their contribution to paclitaxel and repaglinide metabolism. *The Pharmacogenomics Journal*, 8, 268-277
- APDP: Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal (s.d.), <http://www.apdp.pt/> - consultado em Janeiro 2013
- Aquilante C.L. (2010). Sulfonylurea pharmacogenomics in Type 2 diabetes: the influence of drug target and diabetes risk polymorphisms. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 8(3), 359-372
- Arcas M.J.R., Jinénez E.G., Martínez F.M., Zamora P.C. (2011). Papel del citocromo P450 en la farmacocinética y en la farmacogenética de los fármacos antihipertensivos. *Farmacia Hospitalaria*, 35(2), 84-92
- Avery P., Mousa S.S., Mousa S.A. (2009). Pharmacogenomics in type II diabetes mellitus management: Steps toward personalized medicine. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 2, 79-91
- Bastaki S. (2005). Diabetes mellitus and its treatment. *International Journal of Diabetes and Metabolism*, 13, 111-134
- Becker M.L., Visser L.E., Schaik R.H.N van, Hofman A., Uitterlinden A.G., Stricker B.H.C. (2009a). Genetic variation in the organic cation transporter 1 is associated with metformin response in patients with diabetes mellitus. *The Pharmacogenomics Journal*, 9, 242-247
- Becker M.L., Visser L.E., Schaik R.H.N van, Hofman A., Uitterlinden A.G., Stricker B.H.C. (2009b). Genetic Variation in the Multidrug and Toxin Extrusion 1 Transporter Protein Influences the Glucose-Lowering Effect of Metformin in Patients With Diabetes: A Preliminary Study. *Diabetes*, 58, 745-749
- Bilous R., Donnelly R. (2010). *Handbook of Diabetes* (4th Edition). Southern Gate: Wiley-Blackwell
- Bilous R.W. (2011). *Compreender a Diabetes*. Porto: Porto Editora
- Boavida J.M., Almeida J.P.F., Cardoso S.M., Duarte J.S., Duarte R., Ferreira H. et al. (2012). Diabetes: Factos e Números 2011. *Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes Portugal*. Disponível em [http://www.portugal.gov.pt/media/463407/diabetes\\_2011.pdf](http://www.portugal.gov.pt/media/463407/diabetes_2011.pdf)

British National Formulary (BNF) 61 (2011). British Medical Association / Royal Pharmaceutical Society

Cavaco I., Gil J.P., Berglung E.G., Ribeiro V. (2003). *CYP3A4* and *MDR1* Alleles in a Portuguese Population. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 41(10), 1345-1350

Cavaco I., Piedade R., Gil J.P., Ribeiro V. (2006). *CYP2C8* polymorphism among the Portuguese. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 44(2), 168-170

Chen L.H., Leung P.S. (2013). Inhibition of the sodium glucose co-transporter-2: its beneficial action and potential combination therapy for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 15(5), 392-402

Chen Y., Li S., Brown C., Cheatham S., Castro R.A., Leabman M.K. et al. (2009). Effect of Genetic Variation in the Organic Cation Transporter 2, OCT2, on the Renal Elimination of Metformin. *Pharmacogenetics and Genomics*, 19(7), 497-504

Cheng Y., Wang G., Zhang W., Fan L., Chen Y., Zhou H. (2013). Effect of *CYP2C9* and *SLCO1B1* polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nateglinide in healthy Chinese male volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69, 407-413

Correia C., Santos P., Coutinho A.M., Vicente A.M. (2009). Characterization of pharmacogenetically relevant *CYP2D6* and *ABCB1* gene polymorphisms in a Portuguese population sample. *Cell Biochemistry and Function*, 27, 251-255

Correia L.G., Boavida J.M., Almeida J.P.F., Cardoso S.M., Dores J., Duarte J.S. et al. (2013). Diabetes: Factos e Números 2012. *Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes Portugal*. Disponível em [http://www.portugal.gov.pt/media/871173/20130219\\_relatorioanualdiabetes\\_2012.pdf](http://www.portugal.gov.pt/media/871173/20130219_relatorioanualdiabetes_2012.pdf)

Correia L.G., Boavida J.M., Raposo J.F. (2009). *Diabetes Tipo 2: Um Guia de Apoio e Orientação*. Lisboa: Lidel

Correia L.G., Boavida J.M., Raposo J.F., Mesquita A.C., Fona C., Carvalho R. et al. (2010). First diabetes prevalence study in Portugal: PREVIAB study. *Diabetic Medicine*, 27, 879-881

Correia L.G., Raposo J.F., Boavida J.M. (2012). *Viver com a Diabetes* (3ª Edição). Lisboa: Lidel

Costa M.F. (2012). *Dicionário de termos médicos*. Porto: Porto Editora

Daily B.E., Aquilante C.L. (2009). Cytochrome P450 2C8 pharmacogenetics: a review of clinical studies. *Pharmacogenomics*, 10(9), 1489-1510

Defeat Diabetes Foundation (s.d.), Inc., <http://www.defeatdiabetes.org/> - consultado em Janeiro 2013

Dipiro J.T., Talbert R.L., Yee G.C., Matzke G.R., Wells B.G., Posey L.M. (2008). *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach* (7th Edition). Nova Iorque: McGraw-Hill Medical

- DiStefano J.K., Watanabe R.M. (2010). Pharmacogenetics of Anti-Diabetes Drugs. *Pharmaceuticals (Basel)*, 3(8), 2610-2646
- Feng Y., Mao G., Ren X., Xing H., Tang G., Li Q. et al. (2008). Ser1369Ala Variant in Sulfonylurea Receptor Gene *ABCC8* Is Associated With Antidiabetic Efficacy of Gliclazide in Chinese Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*, 31(10), 1939-1944
- Flockhart D.A. (2007). Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine. Disponível em <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/clinical-table/>
- Fundação Ernesto Roma, [http://fundacaoernestoroma.org/wp-content/uploads/2011/05/ernestoroma\\_1.jpg](http://fundacaoernestoroma.org/wp-content/uploads/2011/05/ernestoroma_1.jpg) - consultado em Janeiro 2013
- Gallego M.R. (2005). Terapêutica Oral da Diabetes Tipo 2. *Revista Portuguesa Clinica Geral*, 21, 575-584
- Gallwitz B. (2013). Emerging DPP-4 inhibitors: focus on linagliptin for type 2 diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 6, 1-9
- George F.H.M. (2011). Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. Norma da Direcção-Geral da Saúde Nº 002/2011. Disponível em <http://www.dgs.pt/ms/7/pagina.aspx?codigoms=5519&back=1&codigono=0005AAAAAAAAAAAAAAAAAAAA>
- Glamočlija U., Čaušević A.J. (2010). Genetic polymorphisms in diabetes: Influence on therapy with oral antidiabetics. *Acta Pharmaceutica*, 60, 387-406
- Grant R.W., Wexler D.J. (2010). Loss-of-function *CYP2C9* variants: finding the correct clinical role for Type 2 diabetes pharmacogenetic testing. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 8(3), 339-343
- Hamming K.S.C. Soliman D., Matemisz L.C., Niazi O., Lang Y., Gloyne A.L. et al. (2009). Coexpression of the Type 2 Diabetes Susceptibility Gene Variants *KCNJ11* E23K and *ABCC8* S1369A Alter the ATP and Sulfonylurea Sensitivities of the ATP-Sensitive K<sup>+</sup> Channel. *Diabetes*, 58, 2419-2424
- He Y.Y., Zhang R., Shao X.Y., Hu C., Wang C.R., Lu J.X. et al. (2008). Association of *KCNJ11* and *ABCC8* genetic polymorphisms with response to repaglinide in Chinese diabetic patients. *Acta Pharmacology*, 29(8), 983-989
- Holstein A., Beil W., Kovacs P. (2012). CYP2C metabolism of oral antidiabetic drugs: impact on pharmacokinetics, drug interactions and pharmacogenetic aspects. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, 8(12), 1549-1563
- Holstein A., Hahn M., Patzer O., Seeringer A., Kovacs P., Stingl J. (2011). Impact of clinical factors and CYP2C9 variants for the risk of severe sulfonylurea-induced hypoglycemia. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 67, 471-476
- Holstein A., Plaschke A., Ptak M., Egberts E.H., Din J.E., Brockmüller J. et al. (2005). Association between CYP2C9 slow metabolizer genotypes and severe hypoglycaemia on

medication with sulphonylurea hypoglycaemic agents. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 60(1), 103-106

Hsieh M.C., Lin K.D., Tien K.J., Tu S.T., Hsiao J.Y., Chang S.J. et al. (2010). Common polymorphisms of the peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (Pro12Ala) and peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ . *Metabolism Clinical and Experimental*, 59, 1139-1144

Huang C., Florez J.C. (2011). Pharmacogenetics in type 2 diabetes: potential implications for clinical practice. *Genome Medicine*, 3(76), 1-9. Disponível em <http://genomemedicine.com/content/3/11/76>

IDF: International Diabetes Federation (s.d.), <http://www.idf.org>; <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/Update2012> - consultado a Fevereiro 2013

Infarmed: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (s.d.) [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO\\_SEGURANCA/CARTAS\\_PROFISSEIONAIS/Tab/ROSIGLITAZONA-Set%202010.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/CARTAS_PROFISSEIONAIS/Tab/ROSIGLITAZONA-Set%202010.pdf) – consultado em Maio de 2013

Infomed: Base de Dados de Medicamentos (2013), <http://www.infopedia.pt/> - consultado entre Abril e Setembro de 2013

Jablonski K.A., McAteer J.B., Bakker P.I.W., Franks P.W., Pollin T.I., Hanson R.L. et al. (2010). Common Variants in 40 Genes Assessed for Diabetes Incidence and Response to Metformin and Lifestyle Intervention in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes*, 59, 2672-2681

Javorsky M., Klimcakova L., Schroner Z., Zidzik J., Babjakova E., Fabianova M. et al. (2012). *KCNJ11* gene E23K variant and therapeutic response to sulfonylureas. *European Journal of Internal Medicine*, 23, 245-249

Johnson J.A. (2012). Advancing management of hypertension through pharmacogenomics. *Annals of Medicine*, 44(1), S17-S22

Kalliokoski A., Neuvonen M., Neuvonen P.J., Niemi M. (2007). No significant effect of *SLCO1B1* polymorphism on the pharmacokinetics of rosiglitazone and pioglitazone. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 65(1), 78-86

Kalliokoski A., Neuvonen M., Neuvonen P.J., Niemi M. (2008a). The effect of *SLCO1B1* polymorphism on repaglinide pharmacokinetics persists over a wide dose range. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 66(6), 818-825

Kalliokoski A., Neuvonen M., Neuvonen P.J., Niemi M. (2008b). Different Effects of *SLCO1B1* Polymorphism on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Repaglinide and Nateglinide. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 48, 311-321

Kalliokoski A., Neuvonen P.J., Niemi M. (2010). *SLCO1B1* Polymorphism and Oral Antidiabetic Drugs. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 107, 775-781

Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J. (2009). *Basic and Clinical Pharmacology* (11th Edition). Washington D.C.: McGraw-Hill Medical

- Kirchheiner J., Meineke I., Müller G., Bauer S., Rohde W., Meisel C. et al. (2004). Influence of CYP2C9 and CYP2D6 Polymorphisms on the Pharmacokinetics of Nateglinide in Genotyped Healthy Volunteers. *Clinical Pharmacokinetics*, 43(4), 267-278
- Kirchheiner J., Roots I., Goldammer M., Resenkranz B., Brockmöller J. (2005). Effect of Genetic Polymorphisms in Cytochrome P450 (CYP) 2C9 and CYP2C8 on the Pharmacokinetics of Oral Antidiabetic Drugs. *Clinical Pharmacokinetics*, 44(12), 1209-1225
- Klatt S., Fromm M.F., König J. (2013). The Influence of Oral Antidiabetic Drugs on Cellular Drug Uptake Mediated by Hepatic OATP Family Members. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 112, 244-250
- Leeuwen N. van, Swen J.J., Guchelaar H.J., Hart L.M. 't (2013). The Role of Pharmacogenetics in Drug Disposition and Response of Oral Glucose-Lowering Drugs. *Clinical Pharmacokinetics*. DOI: 10.1007/s40262-013-0076-3
- Lemos M.C., Cabrita F.J., Silva H.A., Vivan M., Plácido F., Regateiro F.J. (1999). Genetic polymorphism of CYP2D6, GSTM1 and NAT2 and susceptibility to haematological neoplasias. *Carcinogenesis*, 20(7), 1225-1229
- Lemos M.C., Carrilho F., Rodrigues F., Coutinho E., Gomest L., Carvalheiro M., Regateiro F.J. (2007). Genetic polymorphism of *CYP2D6* influences susceptibility to papillary thyroid cancer. *Clinical Endocrinology*, 67, 180-183
- Levien T.L., Baker D.E. (2003). Cytochrome P450 Drug Interactions. *Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter*, 150400, 1-4, Disponível em [http://www.ildcare.eu/downloads/artseninfo/cyp450\\_drug\\_interactions.pdf](http://www.ildcare.eu/downloads/artseninfo/cyp450_drug_interactions.pdf)
- Longo D.L., Kasper D.L., Jameson J.L., Fauci A.S., Hauser S.L., Loscalzo J. et al. (2012). *Harrison's: Principles of Internal Medicine* (18th Edition). Washington D.C.: McGraw-Hill Medical
- Mannino G.C., Sesti G. (2012). Individualized Therapy for Type 2 Diabetes: Clinical Implications of Pharmacogenetic Data. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 16, 285-302
- Manolopoulos V.G., Ragia G., Tavridou A. (2011). Pharmacogenomics of oral antidiabetic medications: current data and pharmacoepigenomic perspective. *Pharmacogenomics*, 12(8), 1161-1191
- Medical Pharmacology and Disease-Based Integrated Instruction (s.d.), <http://www.pharmacology2000.com/Diabetes/Insulin.gif> - consultado em Abril 2013
- Misra M. (2013). SGLT2 inhibitors: a promising new therapeutic option for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 65, 317-327
- National Institute for Health and Care Excellence – NICE (2009) Clinical Guideline 87: The management of type 2 diabetes
- National Institute for Health and Care Excellence - NICE (2011) Clinical Guideline 127: Clinical management of primary hypertension in adults

- Neuvonen P.J. (2010). Drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors (statins): The importance of CYP enzymes, transporters and Pharmacogenetics. *Current Opinion in Investigational Drugs*, 11(3), 323-332
- Nogal A., Coelho A., Catarino R., Morais A., Lobo F., Medeiros R. (2007). The *CYP3A4\*1B* polymorphism and prostate cancer susceptibility in a Portuguese population. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 177, 149-152
- Oesterheld J. (2008). P450 Drug-Interactions Substrates Table. Disponível em [http://www.genemedrx.com/Cytochrome\\_P450\\_Metabolism\\_Table.php](http://www.genemedrx.com/Cytochrome_P450_Metabolism_Table.php)
- Ogu C.C., Maxa J.L. (2000). Drug interactions due to cytochrome P450. *Baylor University Medical Center Proceedings*, 13, 421-423
- Oliveira E., Marsh S., Booven D.J. van, Amorim A., Prata M.J., McLeod H.L. (2007). Pharmacogenetically relevant polymorphisms in Portugal. *Pharmacogenomics*, 8(7), 703-712
- Pearson E.R. (2009). Pharmacogenetics in Diabetes. *Current Diabetes Reports*, 9, 172-181
- Pinto A.M. (2009). *Fisiopatologia: Fundamentos e Aplicações*. Lisboa: Lidel
- Prontuário Terapêutico 10 (2011). Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. / Ministério da Saúde (Ed.)
- Ribeiro V., Cavaco I. (2006). Pharmacogenetics of Cytochromes P450 in Tropical Medicine. *Current Drug Targets*, 7, 1709-1719
- Romaine S.P.R., Bailey K.M., Hall A.S., Balmforth A.J. (2010). The influence of *SLCO1B1* (*OATP1B1*) gene polymorphisms on response to statin therapy. *The Pharmacogenomics Journal*, 10, 1-11
- Russell S. (2012). Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: a review of direct comparisons of efficacy, safety and patient satisfaction. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 35(2), 159-172
- Rydén L., Standl E. (2007). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. *European Heart Journal*, 28(1), 88-136
- Sabia H., Sunkara G., Saylan M.L., Wang Y., Smith H., McLeod J. et al. (2004). Effect of a selective CYP2C9 inhibitor on the pharmacokinetics of nateglinide in healthy subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 60, 407-412
- Sathanathan A., Vella A. (2009). Personalized pharmacotherapy for Type 2 diabetes mellitus. *Personalized Medicine*, 6(4), 417-422
- Schmitz G., Drobnik W. (2003). Pharmacogenomics and Pharmacogenetics of Cholesterol-Lowering Therapy. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 41(4), 581-589
- Seeley R.R., Stephens T.D., Tate P. (2007). *Anatomia & Fisiologia (6ª Edição)*. Loures: Lusociência

Shu Y., Brown C., Castro R.A., Shi R.J., Lin E.T., Owen R.P. et al. (2008). Effect of Genetic Variation in the Organic Cation Transporter 1, OCT1, on Metformin Pharmacokinetics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 83(2), 273-280

Shu Y., Sheardown S.A., Brown C., Owen R.P., Zhang S., Castro R.A. et al. (2007). Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(5), 1422-1431

Siest G., Jeannesson E., Siest S.V. (2007). Enzymes and Pharmacogenetics of cardiovascular drugs. *Clinica Chimica Acta*, 308, 26-31

The Merck Manual (2012), <http://www.merckmanuals.com/> - consultado em Abril 2013

Tkáč I. (2013). Pharmacogenomic association between a variant in *SLC47A1* gene and therapeutic response to metformin in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 15, 189-191

Tornio A., Niemi M., Neuvonen P.J., Backman J.T. (2008). Trimethoprim and the *CYP2C8\*3* Allele Have Opposite Effects on the Pharmacokinetics of Pioglitazone. *Drug Metabolism and Disposition*, 36, 73-80

Tzvetkov M.V., Vormfelde S.V., Balen D., Meineke I., Schmidt T., Sehr D. et al. (2009). The Effects of Genetic Polymorphisms in the Organic Cation Transporters OCT1, OCT2 and OCT3 on the Renal Clearance of Metformin. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 86(3), 299-306

Viggiano C.E. (2007). A Review On Diabetes Mellitus. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*, 11, 53-60

Voorra D., Ginsburg G.F. (2012). Clinical Application of Cardiovascular Pharmacogenetics. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(1), 9-20,

Wells B., Dipiro J.T., Schwinghammer L., Dipiro C.V. (2009). *Pharmacotherapy Handbook* (7ª Edição). Nova Iorque: McGraw-Hill Medical

WHO: World Health Organization (s.d.), [http://www.who.int/topics/diabetes\\_mellitus/en/](http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/en/) - consultado em Fevereiro 2013

Zhang H., Liu X., Kuang H., Yi R., Xing H. (2007). Association of sulfonylurea receptor 1 genotype with therapeutic response to gliclazide in type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 77, 58-61

Zhang W., He Y.J., Han C.T., Liu Z.Q., Li Q., Fan L. et al. (2006). Effect of *SLCO1B1* genetic polymorphism on the pharmacokinetics of nateglinide. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 62(5), 567-572

Zhou K., Donnelly L., Burch L., Tavendale R., Doney A.S.F., Leese G. et al. (2010). Loss-of-Function *CYP2C9* Variants Improve Therapeutic Response to Sulfonylureas in Type 2 Diabetes: A Go-DARTS Study. *Clinical pharmacology & Therapeutics*, 87(1), 52-56

# **ANEXO I**

**Associações fixas de fármacos para a HTA**

**Anexo I - Associações fixas de fármacos para a HTA**  
(Infomed, 2013; Prontuário Terapêutico 10, 2011)

<b>Princípio(s) ativo(s)</b>	<b>Nome comercial</b>
Captopril + Hidroclorotiazida	Lopiretic <sup>®</sup> Genéricos
Cilazapril + Hidroclorotiazida	Inibace Plus <sup>®</sup> Genéricos
Enalapril + Hidroclorotiazida	Renidur <sup>®</sup> Renipril Plus <sup>®</sup> Genéricos
Fosinopril + Hidroclorotiazida	Fositen Plus <sup>®</sup> Genéricos
Lisinopril + Hidroclorotiazida	Ecamaís <sup>®</sup> Prinzide <sup>®</sup> Zestoretic <sup>®</sup> Genéricos
Perindopril + Amlodipina	Coveram <sup>®</sup> Genéricos
Perindopril + Indapamida	Predonium <sup>®</sup> Preterax <sup>®</sup> Genéricos
Quinapril + Hidroclorotiazida	Acuretic <sup>®</sup>
Ramipril + Hidroclorotiazida	Triatec Composto <sup>®</sup> Genéricos
Candesartan + Hidroclorotiazida	Blopress <sup>®</sup> Hytacand <sup>®</sup> Genéricos
Eprosartan + Hidroclorotiazida	Teveten Plus <sup>®</sup>
Irbesartan + Hidroclorotiazida	Coaprovel <sup>®</sup> Genéricos
Losartan + Hidroclorotiazida	Cozaar Plus <sup>®</sup> Fortzaar <sup>®</sup> Lortaan Plus <sup>®</sup> Genéricos

Olmesartan + Hidroclorotiazida	Olmetec Plus <sup>®</sup> Olsar Plus <sup>®</sup>
Telmisartan + Hidroclorotiazida	MicardisPlus <sup>®</sup> PritorPlus <sup>®</sup>
Valsartan + Hidroclorotiazida	Co-Diovan <sup>®</sup> Co-Tareg <sup>®</sup> Genéricos
Valsartan + Hidroclorotiazida + Amlodipina	Exforge HCT <sup>®</sup>
Atenolol + Clorotalidona	Tenoretic <sup>®</sup>
Bisoprolol + Hidroclorotiazida	Concor 10 Plus <sup>®</sup>
Enalapril + Lercanidipina	Zanipress <sup>®</sup> Zanitek <sup>®</sup>
Enalapril + Nitrendipina	Eneas <sup>®</sup>
Felodipina + Ramipril	Triapin <sup>®</sup>
Perindopril + Amlodipina	Coveram <sup>®</sup> Genérico Krka

# **ANEXO II**

**Estudos que avaliam o efeito de polimorfismos genéticos  
na farmacocinética e na farmacodinâmica das  
sulfonilureias**

**Anexo II** - Estudos que avaliam o efeito de polimorfismos genéticos na farmacocinética e na farmacodinâmica das sulfonilureias  
(adaptado de - Leeuwen et al., 2013; Manolopoulos et al., 2011)

Fármaco	Polimorfismos genéticos estudados	Amostra	Parâmetro(s) analisado(s)	Principais resultados
Glibenclamida e glimepirida	CYP2C9*2 e CYP2C9*3 vs CYP2C9*1/*1	16 indivíduos saudáveis	Concentração plasmática da glibenclamida e da glimepirida	Os portadores do alelo CYP2C9*3 apresentaram uma maior concentração plasmática de glibenclamida e de glimepirida (280% e 267%, respetivamente).
Glibenclamida		21 indivíduos saudáveis: dose oral de 3.5mg de glibenclamida seguida de 75g de glucose 1, 4.5 e 8h após a administração do fármaco	Clearance oral da glibenclamida	Os indivíduos CYP2C9*3/*3 apresentaram uma redução de 50% na clearance oral da glibenclamida (p<0.001).
		18 indivíduos saudáveis	Farmacocinética	Os indivíduos CYP2C9*1/*3 apresentaram um aumento de 125% da AUC (p=0.008).
		80 indivíduos com DM2	Controlo da diabetes e hipoglicemia	Encontrou-se uma associação entre o polimorfismo estudado e o controlo da diabetes. No entanto, não se observou uma diferença no número de eventos hipoglicémicos.
Glimepirida		19 indivíduos saudáveis	Farmacocinética	Os indivíduos com o genótipo CYP2C9*1/*3 apresentaram, relativamente aos indivíduos com o genótipo de referência, um aumento de aproximadamente 130% na AUC da glimepirida (p<0.05).
		134 indivíduos com DM2	Farmacocinética e HbA1c	Os indivíduos CYP2C9*1/*3 apresentaram, relativamente aos indivíduos com o genótipo de referência, um aumento de aproximadamente 2.5 vezes da AUC da glimepirida e uma maior redução da HbA1c.

Glipizida		18 indivíduos chineses: dose única de 5mg de glipizida	Concentração plasmática de glipizida durante um período de 36h	Os indivíduos <i>CYP2C9</i> *1/*3 tiveram uma maior AUC (cerca de 95.5%) e uma menor <i>clearance</i> da glipizida (-51.1%) do que os indivíduos <i>CYP2C9</i> *1/*1.
Sulfonilureias		1073 indivíduos com DM2 medicados com sulfonilureias (80% dos doentes medicados com gliclazida)	HbA1c	Os indivíduos <i>CYP2C9</i> *2/*2, <i>CYP2C9</i> *2/*3 e <i>CYP2C9</i> *3/*3 foram 3.4 vezes mais propensos de atingir HbA1c<7% que os indivíduos <i>CYP2C9</i> *1/*1 (p=0.0009). Este resultado corresponde a uma redução de 0.5% maior desse parâmetro (p=0.003). Assim, os portadores dos alelos <i>CYP2C9</i> *2 e <i>CYP2C9</i> *3 experienciaram uma menor falha terapêutica à sulfonilureia administrada em monoterapia.
		207 indivíduos com DM2 medicados com sulfonilureias	Dose média estável da sulfonilureia	Os portadores do alelo <i>CYP2C9</i> *3 apresentaram uma tendência para uma menor dose média estável de glimepirida.
		357 indivíduos com DM2: 20 doentes com hipoglicemia grave e restantes 337 sem histórico de hipoglicemia grave	Hipoglicemia grave	Maior risco de desenvolver hipoglicemia grave com o genótipo <i>CYP2C9</i> *3/*3 ou *2/*3 (OR: 5.2).
		176 indivíduos com DM2: 92 doentes com hipoglicemia ligeira e restantes 84 doentes sem história de hipoglicemia	Hipoglicemia ligeira	Observou-se um maior risco de desenvolver hipoglicemia ligeira com o alelo <i>CYP2C9</i> *3 (OR: 1.7).
		108 indivíduos com DM2	Hipoglicemia	Os doentes tratados com gliclazida e portadores do alelo <i>CYP2C9</i> *2 e <i>CYP2C9</i> *3 apresentaram um maior risco de hipoglicemia.

Gliclazida	<i>ABCC8</i> S1369A	115 indivíduos com DM2 medicados com gliclazida	HbA1c	Os indivíduos portadores do alelo <i>ABCC8</i> 1369A apresentaram uma maior redução dos níveis de HbA1c do que os indivíduos de referência (-1.6% vs -0.76%, respectivamente – p=0.044).
	<i>ABCC8</i> S1369A e <i>KCNJ11</i> E23K	1268 indivíduos chineses com DM2 tratados com gliclazida durante 8 semanas	Glicemia de jejum, PTGO 2h, HbA1c	Os portadores do alelo <i>ABCC8</i> 1369A e <i>KCNJ11</i> 23K demonstraram uma maior redução na glicemia de jejum. Os doentes <i>ABCC8</i> 1369SA e 1369AA apresentaram, respectivamente, em relação aos <i>ABCC8</i> 1369SS, uma maior diminuição na glicemia de jejum (-2.8 e -7.7%), uma maior diminuição na PTGO 2h (-10.8 e -11.9%) e uma maior diminuição nos níveis de HbA1c (-1.5 e -1.7%). Esses doentes ( <i>ABCC8</i> 1369SA e 1369AA) têm também uma maior probabilidade de resposta à gliclazida (OR: 1.4 e 2.2, respectivamente) do que os indivíduos <i>ABCC8</i> 1369SS.
Glibenclamida	<i>KCNJ11</i> E23K	525 indivíduos com DM2 medicados com glibenclamida	Falha terapêutica secundária	Os portadores do alelo <i>KCNJ11</i> 23K apresentaram um maior risco de falha terapêutica secundária do que os homozigotas de referência (OR: 1.69, p=0.04).
Glimepirida e glibenclamida	<i>ABCC8</i> S1369A	157 indivíduos com DM2: 32 com hipoglicemia grave e restantes 125 sem história de hipoglicemia grave	Hipoglicemia grave	Não se encontrou uma associação entre o polimorfismo <i>ABCC8</i> S1369A e o risco de hipoglicemia grave.
Sulfonilureias	<i>ABCC8</i> -3C>T (polimorfismo no intrão/exão 16)	122 indivíduos com DM2: 70 eram medicados com sulfonilureias	Perfil lipídico	O alelo <i>ABCC8</i> -3C foi associado a uma maior redução da trigliceridemia (-35%).

	<i>KCNJ11</i> E23K	97 indivíduos com DM2: 43 com hipoglicemia grave e restantes 54 sem histórico de hipoglicemia grave	Hipoglicemia grave e HbA1c	O alelo <i>KCNJ11</i> 23K foi associado a uma diminuição da resposta à terapêutica com sulfonilureias (aumento do HbA1c) e poderá, por isso, reduzir o risco de hipoglicemia grave.
	<i>KCNJ11</i> E23K	101 indivíduos com DM2 medicados com sulfonilureias	HbA1c	Os portadores do alelo <i>KCNJ11</i> 23K apresentaram uma maior redução dos níveis de HbA1c do que os homozigotas <i>KCNJ11</i> 23E (respetivamente, -1.15% e -0.80% - p=0.036).
	<i>KCNJ11</i> E23K e L20V	364 indivíduos com DM2 medicados com sulfonilureias	Resposta à terapêutica com sulfonilureias	Não se observou uma associação significativa.

# **ANEXO III**

**Estudos que avaliam o efeito de polimorfismos genéticos  
na farmacocinética e na farmacodinâmica das  
metaglidinas**

**Anexo III** - Estudos que avaliam o efeito de polimorfismos genéticos na farmacocinética e na farmacodinâmica das metaglidinas  
(adaptado de - Leeuwen et al., 2013; Manolopoulos et al., 2011)

<b>Fármaco</b>	<b>Polimorfismos genéticos estudados</b>	<b>Amostra</b>	<b>Parâmetro(s) analisado(s)</b>	<b>Principais resultados</b>
<b>Repaglinida</b>	<i>CYP2C8*3 vs CYP2C8*1/*1</i>	28 indivíduos saudáveis: administrou-se 0.25mg de repaglinida	Concentração plasmática de repaglinida e glicemia 7h após administração do fármaco	Os indivíduos <i>CYP2C8*1/*3</i> apresentaram uma redução de 45% na AUC média da repaglinida e uma diminuição de 39% no pico de concentração.
		36 indivíduos saudáveis	Farmacocinética	Sem efeito na farmacocinética.
		28 indivíduos saudáveis	Farmacocinética e glicemia	Sem efeito na farmacocinética e na redução da glicemia.
	<i>CYP2C8*2, *3, *4 e *5 vs CYP2C8*1/*1, CYP3A4*4, *5 e *18 vs CYP3A4*1/*1</i>	121 indivíduos saudáveis	Farmacocinética e glicemia	Nenhum efeito observado na diminuição da glicemia. Os indivíduos <i>CYP3A4*1/*18</i> tiveram uma redução na taxa de eliminação e um aumento no tempo de semivida da repaglinida.
	<i>CYP2C8*3 vs CYP2C8*1/*1, SLCO1B1 -11187G&gt;A e 521T&gt;C</i>	56 indivíduos saudáveis: administrou-se 0.25mg de repaglinida	Concentração plasmática de repaglinida e glicemia 7h após administração do fármaco	Os indivíduos <i>CYP2C8*1/*3</i> tiveram uma redução de 48% na AUC da repaglinida e uma redução de 44% no pico de concentração do fármaco. Comparativamente aos indivíduos <i>SLCO1B1 521TC</i> e <i>TT</i> , os indivíduos <i>SLCO1B1 521CC</i> apresentaram, respectivamente, um aumento de 107 e 188% na AUC da repaglinida. Os autores concluíram ainda que o alelo <i>CYP2C8*3</i> e o genótipo <i>SLCO1B1 521CC</i> influenciam independentemente a concentração e a AUC da repaglinida.
	<i>CYP2C8*3 vs CYP2C8*1/*1, SLCO1B1 521T&gt;C</i>	54 amostras de fígado de indivíduos de raça caucasiana	Metabolismo da repaglinida	O alelo <i>CYP2C8*3</i> foi associado a uma redução de 50% da AUC da repaglinida.

	<i>SLCO1B1</i> 521T>C	20 indivíduos saudáveis: administrou-se uma única dose de 0.25, 0.5, 1 ou 2mg de repaglinida	Glicemia e concentração plasmática da repaglinida e seus metabolitos	Comparativamente aos indivíduos <i>SLCO1B1</i> 521TT, os indivíduos <i>SLCO1B1</i> 521CC apresentaram uma maior AUC e uma maior concentração máxima de repaglinida (60-70%). Não se verificou nenhuma diferença significativa na redução da glicemia entre os genótipos.
		32 indivíduos saudáveis e genótipo <i>CYP2C8</i> *1/*1 receberam uma única dose de 0.5mg de repaglinida	Farmacocinética e glicemia	Os indivíduos <i>SLCO1B1</i> 521CC apresentaram, comparativamente aos indivíduos <i>SLCO1B1</i> 521TC e TT, uma maior AUC (59 e 72%) e uma maior concentração máxima de repaglinida (27 e 62%). Não se observou nenhuma diferença significativa na redução da glicemia entre os genótipos.
	<i>KCNJ11</i> E23K e <i>ABCC8</i> -3C>T (polimorfismo no exão 16)	100 indivíduos chineses com DM2 medicados com repaglinida durante 24 semanas	Resposta terapêutica à repaglinida	Os indivíduos <i>KCNJ11</i> 23EK e 23KK apresentaram uma maior redução da HbA1c. Relativamente ao polimorfismo no exão 16 do <i>ABCC8</i> , verificou-se um aumento na sensibilidade à insulina nos indivíduos -3CC.
		<i>In vitro</i>	<i>In vitro</i>	Nenhum efeito.
	<i>KCNJ11</i> E23K	40 indivíduos com DM2	Glicemia e HbA1c	Verificou-se um aumento do efeito terapêutico na variante <i>KCNJ11</i> 23K.
<b>Nateglinida</b>	<i>CYP2C9</i> *2 e *3	26 voluntários: administrou-se 180mg de nateglinida (estudo prospetivo)	<i>Clearance</i> oral da nateglinida e glicemia	Os portadores do alelo <i>CYP2C9</i> *3 apresentaram uma redução significativa da <i>clearance</i> oral da nateglinida. Não se observou um efeito significativo na glicemia.

		18 voluntários: administrou-se 120mg de nateglinida em monoterapia ou em combinação com um inibidor do CYP2C9 (iniciado ao dia 7 - 200mg de sulfpirazona 2x/dia)	<i>Clearance</i> da nateglinida	A coadministração de nateglinida e sulfpirazona resultou num aumento de 28% da AUC da nateglinida.	
		35 indivíduos saudáveis	Farmacocinética e glicemia	Os portadores de um alelo <i>CYP2C9</i> *3 apresentaram um aumento da AUC e uma diminuição da <i>clearance</i> da nateglinida. Não se observou nenhum efeito na diminuição da glicemia.	
	<i>SLCO1B1</i> 521T>C		17 voluntários: administrou-se uma única dose de 90mg de nateglinida	Concentração plasmática de nateglinida	Comparativamente aos indivíduos com o genótipo de referência, os indivíduos <i>SLCO1B1</i> 521CC e TC apresentaram, respetivamente, um aumento de 108 e 82% na AUC e um aumento de 76 e 83% na concentração máxima de nateglinida. O tempo de semivida da nateglinida foi maior nos portadores de um alelo <i>SLCO1B1</i> 521C.
			32 indivíduos saudáveis e genótipo <i>CYP2C9</i> *1/*1 receberam uma única dose de 60mg de nateglinida	Farmacocinética e glicemia	Não se encontrou nenhuma associação entre o polimorfismo e a variação da farmacocinética da nateglinida e da glicemia.
			35 indivíduos saudáveis	Farmacocinética e glicemia	Os portadores de um alelo <i>SLCO1B1</i> 521C apresentaram um aumento da AUC e uma diminuição da <i>clearance</i> da nateglinida. Não se verificou nenhum efeito na diminuição da glicemia.
	<i>KCNJ11</i> E23K e <i>ABCC8</i> S1369A		<i>In vitro</i>	<i>In vitro</i>	Nenhum efeito na inibição do canal de potássio sensível ao ATP.

# **ANEXO IV**

**Estudos que avaliam o efeito de polimorfismos genéticos  
na farmacocinética e na farmacodinâmica da  
metformina**

**Anexo IV - Estudos que avaliam o efeito de polimorfismos genéticos na farmacocinética e na farmacodinâmica da metformina**  
(adaptado de - Leeuwen et al., 2013; Manolopoulos et al., 2011)

<b>Polimorfismos genéticos estudados</b>	<b>Amostra</b>	<b>Parâmetro(s) analisado(s)</b>	<b>Principais resultados</b>
<i>OCT1</i> R61C, G401S, M420del e G465R	226 indivíduos saudáveis: administraram-se duas doses consecutivas de metformina (1000mg à noite e 850mg de manhã)	Concentração de metformina no sangue e na urina	As variantes genéticas foram associadas a uma diminuição significativa da resposta à metformina.
		Farmacocinética	Os portadores de duas variantes genéticas apresentaram um efeito significativo na farmacocinética da metformina: uma maior AUC, uma maior concentração plasmática e um menor volume de distribuição oral.
<i>OCT1</i> R61C, G401S, M420del e G465R; <i>OCT2</i> 982T>G; <i>MATE1</i> rs2289669 G>A	103 indivíduos saudáveis	<i>Clearance</i> renal de metformina	Associação da expressão do <i>OCT1</i> com a resposta à metformina. Os portadores do alelo <i>OCT1</i> 465R tiveram um aumento na <i>clearance</i> da metformina (a <i>clearance</i> da metformina foi de 30.6 L/h nos indivíduos <i>OCT1</i> 465GG, 33.1 L/h nos indivíduos <i>OCT1</i> 465GR e 37.1 L/h nos indivíduos <i>OCT1</i> 465RR). Não foi associado nenhum efeito entre os polimorfismos <i>OCT2</i> 982T>G e <i>MATE1</i> rs2289669 G>A e a <i>clearance</i> renal da metformina.
<i>OCT1</i> R61C e M420del	1531 indivíduos com DM2	HbA1c	Sem efeito na redução da HbA1c.
<i>OCT1</i> : 11 SNPs (rs3798174, rs6937722, rs628031, rs9457843, rs3798167, rs2197296, rs622342, rs1443844, rs2297374, rs1564348 e rs622591)	102 indivíduos com DM2 medicados com metformina	HbA1c	Associação entre o polimorfismo rs622342 A>C e a redução dos níveis de HbA1c - por cada alelo rs622342 C, a diminuição da HbA1c foi menos 0.28%.

OCT2 808G>T	15 indivíduos saudáveis: administrou-se uma única dose de 500mg de metformina	Clearance renal tubular de metformina	Associação entre o polimorfismo e a <i>clearance</i> renal tubular da metformina.
	23 indivíduos saudáveis: administrou-se uma única dose de 850mg de metformina	Farmacocinética	Os portadores do alelo OCT2 808T apresentaram, comparativamente aos indivíduos com o genótipo de referência (OCT2 808CC), um aumento significativo da <i>clearance</i> renal média e da <i>clearance</i> renal por secreção.
OCT2 808G>T	15 indivíduos saudáveis	Farmacocinética	Redução da <i>clearance</i> renal tubular da metformina por cada alelo OCT2 808T.
OCT2 982T>G	<i>In vitro</i>	<i>In vitro</i>	Redução da atividade.
	26 indivíduos saudáveis	Farmacocinética	Aumento da AUC e da concentração máxima de metformina. Redução da <i>clearance</i> renal de metformina.
OCT2 982T>G	<i>In vitro</i>	<i>In vitro</i>	Aumento da atividade.
	23 indivíduos saudáveis	Farmacocinética	Aumento da <i>clearance</i> renal e da <i>clearance</i> renal por secreção da metformina.
OCT2 982T>G	200 indivíduos com DM2	Concentração de lactato	Aumento da concentração de lactato no sangue.
OCT2 A270S	<i>In vitro</i>	<i>In vitro</i>	Redução da atividade.

<i>OCT1</i> -43T>C; <i>OCT2</i> Val408Met	33 indivíduos com DM2: 24 responderam à terapêutica e restantes 9 não responderam	Eficácia clínica da metformina	Pequena contribuição para a eficácia clínica da metformina.
<i>OCT1</i> rs622342 A>C; <i>MATE1</i> rs2289669 G>A	116 indivíduos com DM2 medicados com metformina	HbA1c	Por cada alelo <i>MATE1</i> rs2289669 A verificou-se um aumento de 0.30% na diminuição da HbA1c. Verificou-se uma interação entre o polimorfismo <i>OCT1</i> rs622342 A>C e o <i>MATE1</i> rs2289669 G>A e a diminuição da HbA1c.
	98 indivíduos com DM2 medicados com metformina	HbA1c	Os polimorfismos <i>OCT1</i> rs622342 A>C e o <i>MATE1</i> rs2289669 G>A foram associados a alterações na HbA1c, verificando-se uma maior diminuição dos níveis de HbA1c por cada alelo <i>OCT1</i> rs622342 A e <i>MATE1</i> rs2289669 A. Os indivíduos homocigotas AA para ambos os genes tiveram uma maior diminuição da HbA1c (-0.91%). Por outro lado, os indivíduos <i>OCT1</i> rs622342 CC e <i>MATE1</i> rs2289669 GG tiveram um aumento de 0.48% nos níveis de HbA1c.
<i>MATE1</i> rs8065082 (em desequilíbrio de <i>linkage</i> com rs2289669 G>A)	2994 indivíduos: 990 medicados com metformina	Resposta à metformina	O polimorfismo <i>MATE1</i> rs8065082 foi associado a uma diminuição da resposta ao tratamento com a metformina.
<i>OCT1</i> rs622342 A>C; <i>OCT2</i> 982T>G; <i>MATE1</i> rs2289669 G>A	148 indivíduos com DM2	HbA1c	O polimorfismo <i>MATE1</i> rs2289669 G>A foi associado a uma maior redução dos níveis de HbA1c.

<p><i>OCT1</i> R61C, G401S, M420del e G465R;  <i>OCT2</i> 982T&gt;G;  <i>MATE1</i> rs2289669 G&gt;A e rs2252281 C&gt;T;  <i>MATE2</i> rs34399035 C&gt;T;  <i>PMAT</i> rs2685753, rs3889348, rs470572 e rs6971788</p>	<p>371 indivíduos com DM2</p>	<p>HbA1c</p>	<p>Associação da concentração de metformina e da diminuição da HbA1c com o número de alelos <i>OCT1</i> da variante. Os polimorfismos <i>OCT2</i> 982T&gt;G, <i>MATE1</i> rs2289669 G&gt;A e rs2252281 C&gt;T e <i>MATE2</i> rs34399035 C&gt;T não foram associados a nenhum efeito de redução da HbA1c. Relativamente aos polimorfismos do <i>PMAT</i>, apenas se verificou uma associação do <i>PMAT</i> rs2685753 A&gt;G com a concentração de metformina.</p>
<p><i>MATE1</i> 404T&gt;C</p>	<p><i>In vitro</i></p>	<p><i>In vitro</i></p>	<p>Redução da atividade.</p>
<p><i>MATE1</i> rs2289669 G&gt;A</p>	<p>48 indivíduos com DM2</p>	<p>Farmacocinética</p>	<p>Nenhum efeito na <i>clearance</i> renal da metformina.</p>
<p><i>MATE1</i> g.-66T&gt;C (no promotor) e rs2252281 T&gt;C;  <i>MATE2</i> g.-130G&gt;A (no promotor) e rs12943590 G&gt;A</p>	<p>57 indivíduos saudáveis</p>	<p>Farmacocinética e PTGO</p>	<p>Não foi associado nenhum efeito entre o polimorfismo no promotor do gene <i>MATE1</i> e a farmacocinética. Por outro lado, os indivíduos CC para o polimorfismo <i>MATE1</i> rs2252281 T&gt;C apresentaram uma menor AUC da glucose após a PTGO. Relativamente aos polimorfismos no <i>MATE2</i>, os portadores de um alelo A para cada um dos polimorfismos apresentaram um maior tempo de semivida da metformina e uma maior AUC da glucose.</p>
<p><i>MATE2</i> rs12943590 G&gt;A</p>	<p>253 indivíduos com DM2</p>	<p>HbA1c</p>	<p>Menor redução da HbA1c nos indivíduos com o genótipo AA.</p>

# **ANEXO V**

**Estudos que avaliam o efeito de polimorfismos genéticos  
na farmacocinética e na farmacodinâmica da  
pioglitazona**

**Anexo V** - Estudos que avaliam o efeito de polimorfismos genéticos na farmacocinética e na farmacodinâmica da pioglitazona  
(adaptado de - Leeuwen et al., 2013; Manolopoulos et al., 2011)

<b>Polimorfismos genéticos estudados</b>	<b>Amostra</b>	<b>Parâmetro(s) analisado(s)</b>	<b>Principais resultados</b>
<i>CYP2C8</i> *2 e *3 vs <i>CYP2C8</i> *1/*1	16 indivíduos saudáveis: administrou-se uma única dose oral de 15mg de pioglitazona e 160mg de trimetoprim 2x/dia ou placebo	Farmacocinética	Os indivíduos <i>CYP2C8</i> *3/*3 e os indivíduos <i>CYP2C8</i> *1/*3 apresentaram, comparativamente aos indivíduos com o genótipo de referência, uma diminuição de 34% e 26%, respectivamente, na AUC da pioglitazona. Não se verificou nenhuma associação entre o genótipo <i>CYP2C8</i> e o aumento da concentração plasmática de pioglitazona, nos doentes que receberam trimetoprim.
<i>SLCO1B1</i> 521T>C	32 indivíduos saudáveis: administrou-se 15mg de pioglitazona	Farmacocinética	Nenhuma associação com a farmacocinética da pioglitazona.
<i>PPAR</i> γ Pro12Ala	83 mulheres obesas na pós-menopausa: administrou-se 15mg de pioglitazona por dia durante 15 dias	Glicemia	O genótipo <i>PPAR</i> γ 12ProAla foi associado a uma maior diminuição da glicemia. Assim, os autores referem que as mulheres portadoras do alelo 12Ala poderão beneficiar do tratamento com a pioglitazona.
<i>PPAR</i> γ Pro12Ala e <i>PPAR</i> γC1 Gly482Ser	250 indivíduos com DM2 medicados com 30mg de pioglitazona durante 24 semanas	Resposta à terapêutica	Verificou-se uma maior frequência do alelo <i>PPAR</i> γ 12Ala nos indivíduos que responderam à terapêutica. Esse mesmo alelo foi associado a uma maior diminuição da HbA1c e da glicemia de jejum após o tratamento durante 24 semanas. Não se encontrou nenhuma associação entre o polimorfismo <i>PPAR</i> γC1 Gly482Ser e os parâmetros analisados.
<i>PPAR</i> γ Pro12Ala	30 indivíduos com DM2 medicados com pioglitazona em monoterapia	Glicemia e falha primária à pioglitazona	Nenhuma associação entre o polimorfismo e os parâmetros investigados.

# **ANEXO VI**

**Substratos, inibidores e indutores do CYP2C8, CYP2C9,  
CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4/5/7**

**Anexo VI** – Substratos, inibidores e indutores do CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4/5/7 (adaptado de - Flockhart, 2007; Holstein et al., 2012; Levien, Baker, 2003; Oesterheld, 2008; Ogu, Maxa, 2000)

<b>CYP2C8</b>		
<b>Substratos</b>	<b>Inibidores</b>	<b>Indutores</b>
Amiodarona	Anastrozol	Carbamazepina
Carbamazepina	<b>Gemfibrozil</b>	Fenobarbital
Docetaxel	<b>Pioglitazona</b>	Rifabutina
Fenitoína	Trimetoprim	Rifampicina
<b>Fluvastatina</b>		
Isotretinoína		
Paclitaxel		
<b>Pioglitazona</b>		
<b>Repaglinida</b>		
Retinol		
<b>Torasemida</b>		
Tretinoína		
Varfarina		
<b>Verapamilo</b>		
<b>CYP2C9</b>		
<b>Substratos</b>	<b>Inibidores</b>	<b>Indutores</b>
Amitriptilina	Anastrozol	Aprepitant
<b>Candesartan</b>	Amiodarona	Barbitúricos
<b>Carvedilol</b>	Cetoconazol	Carbamazepina
Celecoxib	Cimetidina	Fenitoína
Clomipramina	Clopidogrel	Fenobarbital
Desogestrel	Cloranfenicol	Rifampicina
Diazepam	Dissulfiram	Ritonavir
Diclofenac	Efavirenz	
Fenitoína	<b>Fenofibrato</b>	
Fluoxetina	Fluconazol	
<b>Fluvastatina</b>	Fluorouracilo	
Formoterol	Fluoxetina	
<b>Glibenclamida</b>	<b>Fluvastatina</b>	
<b>Gliclazida</b>	Fluvoxamina	
<b>Glimepirida</b>	<b>Gemfibrozil</b>	
<b>Glipizida</b>	Isoniazida	
Ibuprofeno	Itraconazol	
Imipramina	<b>Lovastatina</b>	
<b>Irbesartan</b>	Metronidazol	
<b>Losartan</b>	Modafinil	
Meloxicam	Omeprazol	
Montelucaste	Paroxetina	
Naproxeno	Sertralina	
<b>Nateglinida</b>	Sulfametoxazol	
Omeprazol	Tamoxifeno	

Piroxicam	Ticlopidina	
Sildenafil	Voriconazol	
Sulfametoxazol	Zafirlucaste	
Tamoxifeno		
<b>Torasemida</b>		
<b>Valsartan</b>		
Varfarina		
Voriconazol		
Zafirlucaste		
<b>CYP2C19</b>		
<b>Substratos</b>	<b>Inibidores</b>	<b>Indutores</b>
Amitriptilina	Cetoconazol	Carbamazepina
Ciclofosfamida	Citalopram	Fenitoína
Citalopram	Cloranfenicol	Prednisona
Clomipramina	Efavirenz	Rifampicina
Clopidogrel	Esomeprazol	
Diazepam	Fluconazol	
Escitalopram	Fluoxetina	
Esomeprazol	<b>Fluvastatina</b>	
Fenitoína	Fluvoxamina	
Formoterol	Isoniazida	
<b>Gliclazida</b>	Lansoprazol	
Imipramina	Letrozol	
Lansoprazol	Modafinil	
Moclobemida	Omeprazol	
Omeprazol	Oxcarbazepina	
Pantoprazol	Pantoprazol	
Progesterona	Paroxetina	
<b>Propranolol</b>	Rabeprazol	
Rabeprazol	Sertralina	
Sertralina	Telmisartan	
Varfarina	Ticlopidina	
Voriconazol	Topiramato	
	Voriconazol	
<b>CYP2D6</b>		
<b>Substratos</b>	<b>Inibidores</b>	<b>Indutores</b>
Amitriptilina	Amiodarona	Carbamazepina
<b>Bisoprolol</b>	Celecoxib	Fenitoína
<b>Carvedilol</b>	Cimetidina	Fenobarbital
Clomipramina	Citalopram	Rifampicina
Cloropromazina	Clomipramina	Ritonavir
Clozapina	Cloroquina	
Codeína	Difenidramina	
Dextrometorfano	Doxorrubicina	
Donepezilo	Duloxetina	
Doxorrubicina	Escitalopram	

Duloxetina	Flufenazina	
Fentanilo	Fluoxetina	
Flecainida	Halofantrina	
Flufenazina	Haloperidol	
Fluoxetina	Hidroxiclороquina	
Fluvoxamina	Levomepromazina	
Formoterol	Metoclopramida	
Haloperidol	Moclobemida	
Hidroxizina	Paroxetina	
Imipramina	Propafenona	
Lidocaína	Quinidina	
Metoclopramida	Ranitidina	
<b>Metoprolol</b>	Ritonavir	
Mirtazapina	Sertralina	
Morfina	Terbinafina	
<b>Nebivolol</b>		
Nortriptilina		
Olanzapina		
Oxicodona		
Paroxetina		
Propafenona		
<b>Propranolol</b>		
Quetiapina		
Risperidona		
Tamoxifeno		
Timolol		
Tramadol		
Trazodona		
Venlafaxina		
<b>CYP3A4/5/7</b>		
<b>Substratos</b>	<b>Inibidores</b>	<b>Indutores</b>
Alfentanilo	Acitretina	Aprepitant
Almotriptano	Amiodarona	Barbitúricos
Alprazolam	Aprepitant	Carbamazepina
Amiodarona	Cetoconazol	Dexametasona
Amitriptilina	Ciclosporina	Efavirenz
<b>Amlodipina</b>	Cimetidina	Fenitoína
Aprepitant	Ciprofloxacina	Fenobarbital
<b>Atorvastatina</b>	Claritromicina	Glucocorticóides
Budesonida	Cloranfenicol	Modafinil
Buprenorfina	Danazol	Nevirapina
Buspirona	<b>Diltiazem</b>	Oxcarbazepina
Carbamazepina	Doxiciclina	<b>Pioglitazona</b>
Cetoconazol	Efavirenz	Primidona
Ciclofosfamida	Eritromicina	Rifabutina
Ciclosporina	Etinilestradiol	Rifampicina
Citalopram	Fluconazol	

Claritromicina	Fluoxetina	
Clindamicina	Fluvoxamina	
Clomipramina	Gestodeno	
Clonazepam	Indinavir	
Clopidogrel	Isoniazida	
Desloratadina	Itraconazol	
Desogestrel	Metilprednisolona	
Dexametasona	Metronidazol	
Dextrometorfano	Miconazol	
Diazepam	Mifepristona	
Di-hidroergotamina	Nifedipina	
<b>Diltiazem</b>	Norfloxacina	
Docetaxel	Prednisona	
Donepezilo	Quinina	
Domperidona	Ritonavir	
Doxorrubicina	Roxitromicina	
Dutasterida	Saquinavir	
Efavirenz	Sertralina	
Ergotamina	<b>Verapamilo</b>	
Eritromicina	Voriconazol	
Esomeprazol	Zafirlucaste	
Etinilestradiol		
Etonogestrel		
Etoposido		
Exemestano		
<b>Felodipina</b>		
Fentanilo		
Fexofenadina		
Finasterida		
Fluoxetina		
Fluticasona		
Haloperidol		
Hidrocortisona		
Ifosfamida		
Imipramina		
Indinavir		
Itraconazol		
Lansoprazol		
<b>Lercadipina</b>		
Letrozol		
Levobupivacaína		
Lidocaína		
Lopinavir		
Loratadina		
<b>Losartan</b>		
<b>Lovastatina</b>		
Metilprednisolona		
Miconazol		

Midazolam		
Mifepristona		
Mirtazapina		
Modafinil		
Mometasona		
Montelucaste		
<b>Nateglinida</b>		
<b>Nevirapina</b>		
<b>Nifedipina</b>		
<b>Nimodipina</b>		
<b>Nitrendipina</b>		
Omeprazol		
Oxibutinina		
Paclitaxel		
Pantoprazol		
<b>Pioglitazona</b>		
Prednisolona		
Prednisona		
Progesterona		
Quetiapina		
Quinidina		
Quinina		
Rabeprazol		
<b>Repaglinida</b>		
Rifabutina		
Rifampicina		
Ritonavir		
Salmeterol		
Saquinavir		
Sertralina		
Sildenafil		
<b>Sinvastatina</b>		
Sirolímus		
Tacrolímus		
Tamoxifeno		
Temazepam		
Testosterona		
Tramadol		
Trazodona		
Triazolam		
Varfarina		
<b>Verapamilo</b>		
Vinblastina		
Vincristina		
Voriconazol		
Ziprasidona		
Zolpidem		

Estão representados a azul os fármacos antidiabéticos orais, a laranja os fármacos para a hipertensão arterial e a amarelo os fármacos para a dislipidemia.