



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE LAVRAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

MARIA ISABEL CAMPOS MIRANDA

**AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS
GASTROINTESTINAIS ASSOCIADOS AO USO DE CLORIDRATO
DE METFORMINA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA**

**LAVRAS-MG
2022**

MARIA ISABEL CAMPOS MIRANDA

**AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS
GASTROINTESTINAIS ASSOCIADOS AO USO DE CLORIDRATO
DE METFORMINA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA**

Monografia apresentada ao Centro
Universitário de Lavras como parte das
exigências do curso de graduação em
farmácia.

Orientadora: Me. Karina Aparecida Resende
Co-orientador: Me. Angelo Elias Meri Junior

**LAVRAS-MG
2022**

Ficha Catalográfica preparada pelo Setor de Processamento Técnico da Biblioteca Central do
UNILAVRAS

Miranda, Maria Isabel Campos.

M672a Avaliação da frequência de eventos adversos gastrointestinais
associados ao uso de cloridrato de metformina de liberação prolongada/
Maria Isabel Campos Miranda, Angelo Elias Meri Junior, Karina Aparecida
Resende. – Lavras: Unilavras, 2022.

44 f.; il.

Monografia (Graduação em Farmácia) – Unilavras, Lavras,
2022.

Orientador: Prof.^a Karina Aparecida Resende.

1. Diabetes mellitus tipo 2. Biguanidas. 3. Distúrbios gastrointestinais. 4.
Diarreia. I. Resende, Karine Aparecida (Orient.). II. Título.

MARIA ISABEL CAMPOS MIRANDA

**AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS
GASTROINTESTINAIS ASSOCIADOS AO USO DE CLORIDRATO
DE METFORMINA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA**

Monografia apresentada ao Centro
Universitário de Lavras como parte das
exigências do curso de graduação em
farmácia.

APROVADO EM: _____ de _____ de 2022

ORIENTADORA

Profa. Me. Karina Aparecida Resende

CO-ORIENTADOR

Prof. Me. Angelo Elias Meri Junior

MEMBRO DA BANCA

Profa. Dra. Aline Pereira

**LAVRAS-MG
2022**

Dedico este trabalho a minha mãe Amanda e meus avós Maria Aparecida e Waldir, pelo exemplo de força e dedicação, os quais com muito carinho sempre me incentivaram a lutar pelos meus sonhos e nunca mediram esforços para me verem feliz.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me dar forças e persistência. Agradeço também à Maria por me guiar e passar sempre na frente abrindo meus caminhos e me dando coragem para enfrentar meus medos.

A minha mãe e aos meus avós, aos quais dedico essa vitória e conquista, agradeço pelo apoio, incentivo, companheirismo, dedicação para me estudar e principalmente amor, vocês são meu alicerce, os quais admiro. Aos meus familiares pela força, amor e orações a mim dedicadas, em especial minhas tias Rosane e Suellen, meus primos Jhonathan e Izabella, por serem minha rede de apoio e incentivo.

Agradeço ao meu noivo e sua família que também tiveram papel fundamental, por toda paciência, dedicação, incentivo e todo carinho.

Agradeço aos meus colegas de trabalho, que estiveram comigo em todos os momentos, me dando forças para concluir essa etapa da minha vida.

Às minhas amigas de faculdade por todos os momentos vividos com muitas emoções, alegrias, tristezas; levarei cada uma de vocês no meu coração e na minha memória, sempre com boas lembranças. Obrigada por tudo e principalmente pela amizade.

A minha orientadora Prof^a. Me. Karina Aparecida Resende e ao Prof. Me. Angelo Elias Meri Junior, pela dedicação, apoio e paciência.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de São João del-Rei.

Aos professores, Dr. Whocely Victor de Castro, Dr^a Ana Julia Pereira Santinho Gomes e Dra. Cristina Sanches da Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro Oeste Dona Lindu (UFSJ-CCO), pela contribuição na realização deste trabalho.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais – FAPEMIG.

Enfim, a todas as pessoas que passaram pela minha vida, tanto direta como indiretamente. OBRIGADA!

“Consagre ao Senhor tudo que você faz e os seus planos serão bem-sucedidos.” (Provérbios 16:3)

RESUMO

Introdução: O diabetes mellitus é definido por hiperglicemia decorrente da deficiência na secreção de insulina e em sua ação, ou em ambos. O medicamento cloridrato de metformina é muito prescrito para o controle da doença. Os eventos adversos mais comuns ocasionados pelo uso deste medicamento são: diarreia, náuseas e/ou desconforto abdominal. Normalmente os sintomas são leves ou moderados, transitórios e associados à dose, manifestando-se no início do tratamento. **Objetivo:** Avaliar o perfil da frequência de eventos adversos gastrointestinais associados ao uso de metformina. **Método:** Trata-se de um estudo observacional transversal, no qual foi relacionado a ocorrência de diarreia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 que iniciaram o tratamento com cloridrato de metformina na dose de 500 mg de liberação prolongada. **Resultados:** 12 (41,37%) participantes eram do sexo masculino, e 17 (58,62%) dos participantes representando o sexo feminino. Houve presença de diarreia ($n= 16$) em mais da metade dos pacientes (55,2%) que utilizaram o medicamento. Os pacientes apresentaram em média 12 episódios de diarreia no mês. Houve também a presença de desconforto abdominal ($n= 7$), no qual 24,1% relataram ser muito alto. Além disso, a presença de eventos adversos gastrointestinais afetou as atividades diárias, nível de disposição, humor, vida familiar e social dos pacientes. **Conclusão:** O estudo mostrou que o medicamento cloridrato de metformina 500 mg de liberação prolongada, pode provocar eventos adversos gastrointestinais no início do tratamento e dura aproximadamente doze dias.

Palavras-chaves: diabetes mellitus tipo 2, biguanidas, distúrbios gastrointestinais, diarreia, desconforto abdominal.

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus is defined by hyperglycemia resulting from a deficiency in insulin secretion and action, or both. The drug metformin hydrochloride is widely prescribed for the control of the disease. The most common adverse events caused by the use of this medication are: diarrhea, nausea and/or abdominal discomfort. Symptoms are usually mild or moderate, transient and dose-related, manifesting at the beginning of treatment. **Objective:** To assess the frequency profile of gastrointestinal adverse events associated with metformin use. **Method:** This is a cross-sectional observational study, in which the occurrence of diarrhea in patients with type 2 diabetes mellitus who started treatment with metformin hydrochloride at a dose of 500 mg of prolonged release was related. **Results:** 12 (41.37%) participants were male, and 17 (58.62%) of the participants were female. Diarrhea was present ($n= 16$) in more than half of the patients (55.2%) who used the drug. Patients had an average of 12 episodes of diarrhea per month. There was also the presence of abdominal discomfort ($n= 7$), in which 24.1% reported being very high. In addition, the presence of gastrointestinal adverse events affected the patients' daily activities, mood, family and social life. **Conclusion:** The study showed that the extended-release drug metformin hydrochloride 500 mg can cause gastrointestinal adverse events at the beginning of treatment and lasts approximately twelve days.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, biguanides, gastrointestinal disorders, diarrhea, abdominal discomfort.

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1 – INTRODUÇÃO | 24 |
| 2 – REFERENCIAL TEÓRICO | 25 |
| 2.1 Informações gerais e químicas | 25 |
| 2.2 Mecanismo de ação da metformina | 26 |
| 2.3 Características farmacológicas | 26 |
| 2.3.1 <i>Propriedades farmacocinéticas</i> | 26 |
| 2.3.2 <i>Apresentações farmacêuticas disponíveis comercialmente no Brasil do medicamento MET</i> | 27 |
| 2.4 Diarreia associada ao uso de MET | 28 |
| 3 – MÉTODOS | 29 |
| 3.1 Delineamento do estudo | 29 |
| 3.2 Contexto (setting) | 29 |
| 3.3 Participantes | 30 |
| 3.4 Variáveis | 30 |
| 3.5 Fontes de dados/Mensuração | 30 |
| 3.6 Viés | 31 |
| 3.7 População do estudo | 31 |
| 3.8 Variáveis quantitativas | 31 |
| 3.9 Análise estatística | 31 |
| 4 – RESULTADOS | 32 |
| 5 – DISCUSSÃO | 36 |
| 6 – CONCLUSÃO | 37 |
| 7. REFERÊNCIAS | 38 |

1 – INTRODUÇÃO

Conforme a Federação Internacional de Diabetes (2021), o diabetes mellitus (DM) é um conjunto de doenças metabólicas de caráter crônico. A prevalência é cerca de 10,5% na população mundial sendo considerada atualmente um crescente problema de saúde pública (IDF, 2021). Traz prejuízos sociais, financeiros e está associado como um importante fator para desenvolvimento de doenças cardio e cerebrovasculares, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico (GOLBERT *et al.*, 2019).

Há diferentes classificações para o diabetes sendo as mais conhecidas o diabetes tipo I, no qual há uma hiperglicemia decorrente da deficiência na secreção de insulina e o diabetes tipo II ocasionado por dificuldade na ação da insulina. O subtipo II é o mais comum na população e o tratamento farmacológico inclui como primeira escolha o medicamento cloridrato de metformina (MET) pertencente à classe das biguanidas (KUMAR *et al.*, 2019). O efeito anti-hiperglicemiante da MET ocorre pela sua capacidade de ação exercida nos tecidos hepático e muscular. Essa ação sensibiliza o efeito da insulina, gerando à inibição da gliconeogênese e glicogenólise (JUNIOR *et al.*, 2020).

Os eventos adversos (EAs) mais comuns ocasionados a uso de MET de liberação imediata são: diarreia, náuseas e/ou desconforto abdominal. Normalmente os sintomas são leves ou moderados, transitórios e associados à dose, manifestando-se no início do tratamento, porém são capazes de atingir até 60% dos pacientes que fazem uso do medicamento, levando a sua descontinuação precoce (RANGEL; INZUCCHI, 2017; SIQUEIRA; FRIGERI, 2018).

A MET de liberação prolongada, com denominação XR, foi desenvolvida como estratégia para pacientes que são intolerantes aos EAs gastrointestinais causados pelo uso da formulação de liberação imediata. A MET XR possibilita, no trato gastrointestinal superior, uma liberação mais lenta do fármaco no seu principal sítio de absorção (DEROSA *et al.*, 2017). A absorção da formulação XR ocorre gradativamente pelo intestino, devido a utilização de uma matriz polimérica dupla, diminuindo o acúmulo do fármaco no intestino e, conseqüentemente aumentando sua tolerância aos EAs gastrointestinais (MCCREIGHT *et al.*, 2016).

Há no mercado brasileiro diferentes laboratórios que comercializam o MET, no entanto, apesar de ser exigido a comprovação de segurança e eficácia dos medicamentos por meio de testes de bioequivalência, tem se tornado um obstáculo para a saúde pública, os medicamentos com padrões abaixo do que é imposto pelas agências reguladoras (SILVA *et al.*, 2017). Com os padrões de segurança abaixo do esperado pode-se aumentar ainda mais a possibilidade de

EAs, além de gastos desnecessários ao sistema de saúde pela não adesão do tratamento por parte da população (SILVA *et al.*, 2017).

Fica claro, portanto, a necessidade de avaliar a ocorrência dos EAs gastrointestinais na população e como a presença dos efeitos negativos associados ao medicamento afeta o curso do tratamento influenciando a qualidade de vida.

2 – REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Informações gerais e químicas

O MET, é o medicamento de primeira escolha para tratamento do DM2, tornando-se um anti-hiperglicemiante oral bastante prescrito, em razão do seu perfil de toxicidade vantajoso e eficácia clínica. O fármaco diminui os níveis de glicose pela via da gliconeogênese hepática, gerando uma redução nos níveis de insulina, bem como gera a captação de glicose no músculo. É o único representante das classes de biguanidas disponível no comércio de medicamentos brasileiro (SACHAN; KUMAR; GUPTA, 2016).

Em relação as suas características químicas, a MET, com fórmula molecular $C_4H_{11}N_5 \times HCL$, é uma dimetilbiguanida, quimicamente N₇N-dimetilbiguanida, derivada da guanidina. Apresenta-se como um pó branco, cristalino, quase inodoro com sabor amargo e propriedades higroscópicas (USP, 2018).

A MET é obtida por meio da junção de duas moléculas de guanidina e eliminação de amônio. A substituição de dois hidrogênios por grupos metila aumenta a estabilidade metabólica da molécula evitando-se a formação de metabólitos potencialmente (NASCIMENTO, 2018). Este fármaco é classificado como de classe III no sistema de classificação biofarmacêutico (BCS), solúvel em água (1:2), levemente solúvel no álcool etílico 96°, e praticamente insolúvel em acetona, clorofórmio e diclorometano. Deve ser conservado em recipientes bem fechados, devido a sua higroscopicidade (NARDINO, 2018).

Segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), a MET é classificada como classe III, por apresentar alta solubilidade e baixa permeabilidade. Na classe citada, a permeabilidade é o fator que regula a absorção. Nesses casos, o perfil de dissolução será bem definido e a simplificação das especificações de dissolução, assim como para o fármaco da classe I, será aplicável para formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata, onde a passagem do fármaco para o intestino é controlada pela taxa de esvaziamento gástrico. Tanto a velocidade quanto a extensão da absorção, podem ser altamente variáveis para essa classe de

fármacos, mas se a dissolução for rápida, por exemplo, 85 % em 15 minutos, essas variações serão devido ao trânsito intestinal, permeabilidade da membrana e conteúdo luminal, e não os fatores relacionados a formulação (BONAMICI, 2009; SKRIPNIK, 2015).

2.2 Mecanismo de ação da metformina

O mecanismo básico de ação da MET é eliminar a gliconeogênese, compondo 75% do seu efeito farmacológico. Outros efeitos desempenhados são a diminuição da absorção da glicose pelo trato gastrointestinal e a diminuição dos níveis plasmáticos de glucagon (SILVA, 2006; PEREIRA *et al.*, 2020).

A MET age diminuindo a síntese de glicose hepática mediante a ativação da AMP-proteína quinase ativada pelo monofosfato de adenosina (AMPK), assim sendo leva a diminuição da concentração de glicose no sangue, restabelecendo a sensibilidade à insulina nos tecidos muscular e adiposo, e desse modo a redução da hiperinsulinemia. A MET pode desempenhar efeito direto sobre o tecido muscular, ativando a AMPK e elevando a captação de glicose independentemente da insulina, como também aumentar a oxidação de ácidos graxos (FATIMA; SADEEQA; NAZIR, 2018).

Segundo Barros (2019), a AMPK é uma enzima que comanda a carga energética celular, preservando a homeostase energética da célula, controlando muitas moléculas e vias de sinalizações no músculo esquelético, coração, tecido adiposo, fígado, células β pancreáticas e cérebro relacionado a captação, estoque e utilização de glicose e lipídeos. Esta enzima é ativada quando os níveis de ATP (adenosina trifosfato) são reduzidos e os níveis de AMP (adenosina monofosfato) são aumentados.

A absorção da formulação XR ocorre gradativamente pelo intestino, devido a utilização de uma matriz polimérica dupla, diminuindo o acúmulo do fármaco no intestino e, conseqüentemente aumentando sua tolerância aos EAs gastrointestinais. (BUSE *et al.*, 2015; MCCREIGHT *et al.*, 2016).

2.3 Características farmacológicas

2.3.1 Propriedades farmacocinéticas

O MET é administrado por via oral, absorvido de forma incompleta e lentamente pela parte superior do intestino delgado, porém não sofre influência pela presença de alimentos. Os

transportadores de cátions orgânicos OCT1 e OCT2 estão circundados com a entrada da MET no fígado e rins, respectivamente (RODRIGUES NETO *et al.*, 2015).

A fração de MET ligado as proteínas plasmáticas pode ser considerada como insignificante ao contrário das sulfonilureias, que se ligam em 90% às proteínas. Em função do tempo, a MET se compartimentaliza nos eritrócitos. Nas doses clínicas e esquemas de dosagem usuais, as concentrações plasmáticas são alcançadas dentro de 24-48h horas e são geralmente <1 µg/mL (RODRIGUES NETO *et al.*, 2015).

O MET não sofre processo de metabolização e sua excreção é, majoritariamente, por via urinária de forma inalterada e muito rápida. Seu clearance, em uma pessoa sadia é, em média, de 400 mL/min, indicando filtração glomerular seguida por secreção tubular (NASCIMENTO, 2018).

2.3.2 Apresentações farmacêuticas disponíveis comercialmente no Brasil do medicamento MET

O MET está disponível no mercado brasileiro sob a forma farmacêutica de comprimidos, nas concentrações de 500 mg, 750 mg, 850 mg e 1000 mg/comprimido (RODRIGUES; ÁLVARES, 2017).

Tabela 1. Apresentações farmacêuticas do medicamento MET disponíveis comercialmente no Brasil, conforme dose e mecanismo de liberação do fármaco.

| | 500 mg | 750 mg | 850 mg | 1000 mg |
|---------------------------------|--------|--------|--------|---------|
| MET liberação imediata | X | - | X | X |
| MET liberação prolongada | X | X | X | X |

Legenda: “-” = ausência; “X” = presença. Fonte: Bulário ANVISA.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (2002, p. 26), descrito por Sousa *et al.* (2018), EAs é definido como: “qualquer ocorrência médica indesejável que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, sem necessariamente possuir uma relação causal com este tratamento”.

Um dos EAs mais comuns relacionados ao uso de MET é a intolerância gastrointestinal, também pode apresentar o gosto metálico, náuseas, anorexia, distensão abdominal, diarreia, flatulência que é dependente da dose, autolimitada e transitória, e que

normalmente surgem no início do tratamento, podendo permanecer por um bom tempo (KUMAR *et al.*, 2019).

Segundo Bonnet e Scheen (2017), a velocidade de liberação do fármaco é um dos mecanismos descritos como provável causa da intolerância gastrointestinal causada pela MET, no qual está relacionado diretamente na diminuição de Transportadores de Cátions Orgânicos (OCT1), aumento na produção de lactato plasmático, levando a modificações na microbiota intestinal e diminuição do transporte de serotonina.

Outros EAs apresentados são o sabor metálico, déficit de absorção de vitamina B12 e raramente causa anemia perniciosa, que são menos frequentes. O EAs mais graves, apesar de muito raro, é acidose láctica, o que causou à sua contra-indicação na insuficiência renal ou cardíaca (ALMEIDA, 2014).

2.4 Diarreia associada ao uso de MET

Diarreia e náuseas são os EAs mais comumente encontrado nos pacientes que fazem uso de MET. Pode persistir desde o início do tratamento e pode continuar no decorrer da terapia medicamentosa (BURTON *et al.*, 2015).

A MET é considerada um substrato que possui inúmeros transportadores (OCT1, PMAT, SERT, CHT) dentre eles, ressalta-se o Transportador de Cátions Orgânicos (OCT1). A diminuição de OCT1 pode ocasionar no acúmulo de MET no lúmen intestinal, levando a intolerância gastrointestinal, podendo essa redução da função de OCT ser genética ou por meio de medicamentos que interagem com esse transportador. Já o acúmulo de serotonina no lúmen intestinal, origina a náusea, o vômito e a diarreia que são similares à intolerância a MET. Deste modo, a troca no transporte de serotonina pela MET, pode estar relacionado ao surgimento de EAs gastrointestinais (KOESELL, ENDOU; 2004; FATIMA; SADEEQA; NAZIR; 2018).

Conforme Bonnet e Scheen (2017) a ação da MET no intestino acontece por meio da absorção e utilização de glicose, acarretando no aumento do lactato plasmático, causando EAs gastrointestinais devido ao aumento da produção de lactato resultante do acúmulo do MET no intestino, ocasionando alterações na microbiota intestinal por inibição da glicerofosfato desidrogenase existente em algumas bactérias do cólon.

Uma estratégia para auxiliar com os pacientes em uso de MET é o cuidado farmacêutico que tem por objetivo o controle, manejo e adesão a farmacoterapia. Neste tipo de serviço, os profissionais buscam uma farmacoterapia segura, para que o paciente faça o uso

racional de medicamentos, obtendo sucesso no seu tratamento. (ROLIM et al., 2016). Em casos de paciente com DM, essa atenção é fundamental, pois é uma morbidade que afeta grande parte da população no Brasil. Os eventos adversos gastrointestinais, podem ser minimizados com orientações corretas sobre o seu uso ou por meio da substituição entre as formulações (COELHO, J. F. et. al., 2021).

3 – MÉTODOS

3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional transversal, no qual foi relacionado a ocorrência de diarreia em pacientes com DM2 que iniciaram o tratamento com MET na dose de 500 mg XR. Para melhor apoio metodológico, utilizou-se a declaração *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)* (ANEXO 1) (MALTA et al., 2010).

Este estudo (CAAE 45296121.7.0000.5116), foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro Universitário de Lavras, conforme número do parecer 4.653.632, bem como pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), conforme número do parecer 4.499.538 (ANEXO 2).

3.2 Contexto (setting)

O estudo foi conduzido nas drogarias Americana Saúde Droganil Ltda. e Drogeria Dois Amigos Ltda., localizados nas cidades de Aguanil – MG e Divinópolis – MG, respectivamente, além de pacientes do sistema público de Aguanil – MG.

O recrutamento foi realizado durante a dispensação do medicamento pela equipe de funcionários onde realizou-se a coleta de dados. Para isso, os pacientes eram questionados sobre o uso do medicamento MET 500 mg XR, devendo ser utilizado pela primeira vez, além do interesse em participar do estudo. Todos os pacientes elegíveis que aceitaram ou não a participar do estudo foram orientados em relação a ocorrência de EAs gastrointestinais, condução da farmacoterapia e manejo da doença, além da guarda e descarte correto de medicamentos, sendo entregues e explicados os materiais informativos (cartilhas) validados por Aquino et al. (2017), disponíveis no endereço eletrônico (<https://ufsj.edu.br/lafarc/arquivos.php>).

Os pacientes que aceitaram participar do estudo foram encaminhados para uma sala privativa, aos quais responderam perguntas relacionadas aos hábitos intestinais e estilo de vida, para avaliação da influência da alimentação no surgimento dos EAs gastrointestinais

(APÊNDICE 1). Em seguida, foram orientados sobre o preenchimento do formulário de percepção de EAs (APÊNDICE 2).

Para o preenchimento do formulário de percepção de EAs, havia adesivos que deveriam ser colados pelo paciente, onde classificavam a intensidade de diarreia, conforme a quantidade de adesivos, sendo leve, moderada e forte. Os adesivos tinham como finalidade facilitar o preenchimento do formulário pelo paciente. Esse formulário foi elaborado com base nos estudos de Lui, Gallo-Hershberg e Deangelis (2017).

Durante o atendimento, o paciente foi orientado sobre as características dos EAs causados pelo uso do medicamento, para que não houvesse engano, caso eles ocorressem, além de como conduzir e quais condutas a serem tomadas. Também foram esclarecidos para retornarem com o formulário em 30 dias ou em, no máximo 90 dias. O envio de fotos via aplicativo *WhatsApp*® também foi disponibilizado. Aqueles que não retornassem em 30 dias, eram contatados via telefone.

3.3 Participantes

Foram selecionados pacientes que procuraram o serviço no período de estudo e aceitaram participar dessa pesquisa e iniciaram o tratamento com o uso de MET 500 mg XR pela primeira vez, após a leitura e a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Foram incluídos pacientes em uso de MET 500 mg XR pela primeira vez, com idade igual ou superior a 18 anos. Os critérios de exclusão foram gestantes e, para pacientes com a presença de cuidador, as perguntas e orientações foram direcionadas ao cuidador.

A identificação dos pacientes foi realizada de forma numérica, sendo tratados como perda, aqueles que não retornaram com o formulário de percepção de EAs em 90 dias.

3.4 Variáveis

- ✓ Variável desfecho: ocorrência de EAs gastrointestinais.
- ✓ Variáveis explicativas: sexo, peso, altura e índice de massa corporal (IMC).
- ✓ Variável confusão: alimentação e hábitos intestinais.

3.5 Fontes de dados/Mensuração

Entrevista semiestruturada e formulário de percepção de EAs.

3.6 Viés

- ✓ Viés de memória: foi entregue aos pacientes o formulário de percepção de EAs adversos. Além disso, trata-se de um estudo prospectivo, aos quais somente os pacientes que iniciaram o uso do medicamento foram recrutados.
- ✓ Viés de seleção: todas as equipes dos locais foram treinadas e orientadas quanto aos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa para auxiliar no recrutamento dos pacientes.

3.7 População do estudo

Foram considerados elegíveis todos os pacientes que buscaram o serviço no período de março de 2021 a junho de 2022 nas cidades alocadas para o estudo.

3.8 Variáveis quantitativas

- ✓ As variáveis sexo, peso e altura foram descritas por meio de autorrelato.
- ✓ Alimentação: avaliado por meio do questionário (APÊNDICE 1) e somente após análise estatística foi relacionado se o fator alimentação contribuiu ou não com o surgimento de EAs gastrointestinais.
- ✓ Os hábitos intestinais foram avaliados conforme questionário validado por Lui; Gallo-Hershberg e Deangelis (2017), no qual o formulário de percepção de EAs foi adaptado. Foram considerados como EAs gastrointestinais a presença de diarreia e desconforto abdominal.
- ✓ O IMC foi calculado por meio da divisão do peso (quilos) pela altura (metros) elevada ao quadrado, $IMC = \text{Peso} \div (\text{Altura} \times \text{Altura})$.

3.9 Análise estatística

Os dados foram coletados utilizando o programa *Questionnaire Development System*, QDS[®] V2. 6.1 e exportados como banco de dados para o *Microsoft Office Excel*[®].

Para a análise descritiva dos dados, aplicou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov, onde foi considerada distribuição normal, quando $p > 0,05$. Na comparação dos dados numéricos com distribuição normal, aplicou-se Teste T independente. Para dados com distribuição anormal, foi realizado Teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis categóricas foram avaliadas por Teste Qui-quadrado de Person. Todas as análises foram realizadas utilizando software estatístico IBM[®] SPSS[®] versão 9.0, considerando o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Na avaliação da frequência de desconforto abdominal, os dados foram categorizados em quatro intervalos quartílicos ou quartis, sendo a frequência de desconforto abdominal baixa: 0 vezes; média: 1 a 2 vezes; alta: 3 a 9 vezes; muito alta: 10 a 30 vezes.

Para a avaliação do impacto na qualidade de vida dos pacientes, os dados foram categorizados em 3 intervalos quartílicos ou quartis, sendo pouco: 0 a 3; razoável: 4 a 7; muito: 8 a 10.

4 – RESULTADOS

Vinte e nove pacientes adultos foram incluídos no estudo (Figura 1). Um total de 12 (41,37%) participantes eram do sexo masculino e 17 (58,62%) dos participantes do sexo feminino. A idade mediana foi de 57, variando de 44,50 - 63,00, e o peso corporal médio foi de 78,35. A estatura média foi de 1,68 cm, e a média do índice de massa corporal (IMC) de 27,43 (Tabela 2).

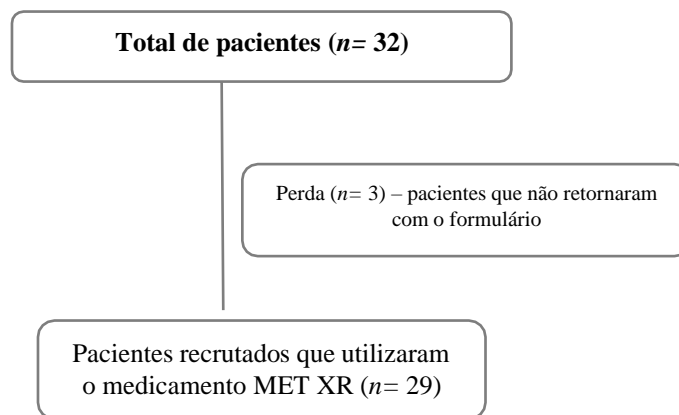


Figura 1. Fluxograma de pacientes usuários de cloridrato de metformina 500 mg de liberação prolongada recrutados para o estudo.

Tabela 1. Dados sociodemográficos de pacientes selecionados para o estudo e tratados com cloridrato de metformina 500 mg de liberação prolongada referência (R) e genérico (G), em Divinópolis – MG e Aguanil – MG, 2021 – 2022 ($n= 29$).

| Variável | Pacientes $n= 29$ | p valor |
|-------------------------------|----------------------|------------------------------|
| Masculino | 12 | 0,353 ^a |
| Feminino | 17 | |
| Idade (anos) | 57 (44,50 - 63,00) | 0,009^b |
| Peso (kg) | 78,35 (4,07) | <0,001^c |
| Altura (m) | 1,68 (0,02) | <0,001^c |
| IMC (kg/m²) | 27,43 (1,01) | <0,001^c |

^aTeste Qui-quadrado de Person. ^bDados não paramétricos apresentados em mediana (intervalo interquartil: 25-75%) e análises estatísticas realizadas por Teste de Kolmogorov-Smirnov. ^cDados paramétricos apresentados em média (desvio padrão) e análises estatísticas realizadas por Teste T independente.

Em relação ao consumo alimentar quase a metade dos pacientes (44,8%) ingerem frutas todos os dias da semana. O consumo de verduras e saladas cruas todos os dias da semana foi maior do que o consumo de verduras cozidas. Verifica-se que mais da metade dos pacientes analisados nunca ingeriam bebida alcoólica (Tabela 2).

Tabela 2. Consumo semanal de frutas, verduras e bebida alcoólica dos pacientes recrutados no estudo ($n= 29$).

| | Frequência | n (%) | p valor |
|---------------------------------|-------------------|--------------|---------------------|
| Frutas | Todos os dias | 13 (44,8) | 0,381 ^a |
| | Frequentemente | 9 (31,1) | |
| | Raramente | 7 (24,1) | |
| | Nunca | 0 (0,0) | |
| Verduras e saladas cruas | Todos os dias | 10 (34,5) | 0,056 ^a |
| | Frequentemente | 10 (34,5) | |
| | Raramente | 8 (27,6) | |
| | Nunca | 1 (3,4) | |
| Verduras cozidas | Todos os dias | 9 (31,1) | 0,073 ^a |
| | Frequentemente | 15 (51,7) | |
| | Raramente | 5 (17,2) | |
| | Nunca | 0 (0,0) | |
| Bebida alcoólica | Todos os dias | 1 (3,4) | <0,001 ^a |
| | Frequentemente | 3 (10,3) | |
| | Raramente | 9 (31,1) | |
| | Nunca | 16 (55,2) | |

^aTeste Qui-quadrado de Person.

A maioria dos pacientes não apresentaram queixas de desconforto abdominal e diarreia (89,7%) antes de iniciar o tratamento com MET 500 mg XR, onde apenas (10,3%) dos pacientes recrutados, relatam a presença de diarreia no mês anterior. No que se refere a frequência de evacuações, dezoito (62,1%) relataram ir ao banheiro uma vez ao dia, sete (24,1%) duas vezes ao dia e quatro (13,8%) três ou mais vezes ao dia. Estes resultados apontam que apesar de apresentar diferença estatisticamente significativa no consumo de bebida alcoólica entre os pacientes do estudo, não houve influência deste, bem como da alimentação e demais variáveis do estudo (idade, sexo, peso, altura e IMC) no surgimento de EAs gastrointestinais.

Sobre o perfil de EAs gastrointestinais com o uso de MET liberação prolongada, conforme Tabela 3, houve presença de diarreia ($n= 16$) em mais da metade dos pacientes (55,2%) que utilizaram o medicamento. Os indivíduos apresentaram em média 12 episódios de

diarreia no mês. Houve também presença de desconforto abdominal ($n= 7$), no qual 24,1% relataram ser muito alto. Além disso, a presença de EAs gastrointestinais afetou as atividades diárias, nível de disposição, humor, vida familiar e social dos pacientes.

Tabela 3. Percepção dos EAs gastrointestinais associados ao uso de cloridrato de metformina 500 mg de liberação prolongada.

| Variável | Frequência (n= 29) | p valor |
|---|--------------------|--------------------|
| Presença de diarreia | 16 (55,2%) | 0,310 ^b |
| Diarreia | Leve | 14 (48,3%) |
| | Moderada | 12 (41,4%) |
| | Forte | 8 (27,6%) |
| | Total de dias | 8,5 (4,3 – 11,5) |
| | Episódios por mês | 12,5 (6,5 – 17) |
| Presença de desconforto abdominal | 16 (55,2%) | 0,834 ^b |
| Desconforto abdominal | Baixa | 13 (44,9%) |
| | Média | 2 (6,9%) |
| | Alta | 7 (24,1%) |
| | Muito alta | 7 (24,1%) |
| | Total de dias | 9,0 (3,0 – 12,0) |
| Influência dos hábitos intestinais | | |
| Atividades diárias | Pouco | 25 (86,2%) |
| | Razoável | 4 (13,8%) |
| | Muito | 0 (0,0%) |
| Nível de disposição | Pouco | 23 (79,4%) |
| | Razoável | 3 (10,3%) |
| | Muito | 3 (10,3%) |
| Humor | Pouco | 25 (86,2%) |
| | Razoável | 3 (10,4%) |
| | Muito | 1 (3,4%) |
| Vida familiar | Pouco | 26 (89,6%) |
| | Razoável | 3 (10,4%) |
| | Muito | 0 (0,0%) |
| Vida social | Pouco | 24 (82,8%) |
| | Razoável | 4 (13,8%) |
| | Muito | 1 (3,4%) |

^aDados não paramétricos apresentados em mediana (intervalo interquartil: 25-75%) e análises estatísticas realizadas por Teste de Kolmogorov-Smirnov. ^bTeste Qui-quadrado de Person.

5 – DISCUSSÃO

Apesar da literatura apontar que a MET XR é uma opção para redução de EAs gastrointestinais, o presente estudo mostrou que uma boa parte dos participantes são afetados no início do tratamento, interferindo em mais da metade dos pacientes que utilizam pela primeira vez o medicamento. O desconforto é maior nos primeiros doze dias de utilização, com tendência em reduzir após este período.

No estudo de Kumar *et al.*, 2019, os pesquisadores relataram que muitos pacientes não toleram a MET em quantidades adequadas devido a seus efeitos gastrointestinais. Apesar da forma XR ter sido desenvolvida para reduzir os efeitos gastrointestinais e melhorar a adesão do paciente ao tratamento, o comprimido foi associado a um efeito de “pílula fantasma”; ou seja, uma “casca” externa insolúvel da pílula é excretada intacta nas fezes e serve como fonte de ansiedade e desconfiança entre pacientes e cuidadores.

Uma revisão sistemática mostrou que não foram identificadas diferenças nos resultados de eficácia e segurança entre as duas formas de MET (incluindo, eventos adversos de dor abdominal ou quaisquer eventos gastrointestinais). Além disso, adesão do paciente ligeiramente superior ao uso de MET XR em comparação com o uso de metformina imediata, foi atribuído a preferência pela administração uma vez ao dia com MET XR (TAN *et al.* 2021).

Com a finalidade de se comparar o uso de MET XR com MET de liberação imediata (LI), um estudo clínico randomizado foi conduzido com pacientes utilizando MET XR, uma vez ao dia na dose de 2000 mg e MET LI 1000 mg, duas vezes ao dia. Houve presença semelhante em relação aos EAs gastrointestinais nos dois grupos, porém por se tratar de um medicamento de XR, este obteve a preferência dos participantes do estudo, devido a posologia de um comprimido ao dia (AGGARWAL *et al.*, 2018).

O mecanismo básico de ação da MET é eliminar a gliconeogênese, compondo 75 % do seu efeito farmacológico. Outros efeitos desempenhados são a diminuição da absorção da glicose pelo trato gastrointestinal e a diminuição dos níveis plasmáticos de glucagon (SILVA, 2006; PEREIRA *et al.*, 2020). A MET age diminuindo a síntese de glicose hepática mediante a ativação da AMP- proteína quinase ativada pelo monofosfato de adenosina AMPK, assim sendo leva a diminuição da concentração de glicose no sangue, restabelecendo a sensibilidade à insulina nos tecidos muscular e adiposo, e desse modo a redução da hiperinsulinemia (NASCIMENTO, 2018).

A MET pode desempenhar efeito direto sobre o tecido muscular, ativando a AMPK e elevando a captação de glicose independentemente da insulina, como também aumentar a

oxidação de ácidos graxos (FATIMA; SADEEQA; NAZIR,2018). Segundo Barros (2019), a AMPK é uma enzima que comanda a carga energética celular, preservando a homeostase energética da célula, controlando muitas moléculas e vias de sinalizações no músculo esquelético, coração, tecido adiposo, fígado, células β pancreáticas e cérebro relacionado a captação, estoque e utilização de glicose e lipídeos. Esta enzima é ativada quando os níveis de ATP (adenosina trifosfato) são reduzidos e os níveis de AMP (adenosina monofosfato) são aumentados.

A absorção da formulação XR ocorre gradativamente pelo intestino, devido a utilização de uma matriz polimérica dupla, diminuindo o acúmulo do fármaco no intestino e, conseqüentemente aumentando sua tolerância aos EAs gastrointestinais (MCCREIGHT *et al.*, 2016). Segundo Bonnet e Scheen (2017), a velocidade de liberação do fármaco é um dos mecanismos descritos como provável causa da intolerância gastrointestinal causada pela MET, no qual está relacionado diretamente na diminuição de transportadores de cátions orgânicos (OCT1), aumento na produção de lactato plasmático, levando a modificações na microbiota intestinal e diminuição do transporte de serotonina.

A MET é considerada um substrato que possui inúmeros transportadores, como transportadores de cátions orgânicos (OCT1), transportador de monoaminas de membrana plasmática (PMAT), transportador de serotonina (SERT) e transportador colinérgico (CHT) dentre eles, ressalta-se o OCT1. A diminuição de OCT1 pode ocasionar no acúmulo de MET no lúmen intestinal, levando a intolerância gastrointestinal, podendo essa redução da função de OCT ser genética ou por meio de medicamentos que interagem com esse transportador. Já o acúmulo de serotonina no lúmen intestinal, origina a náusea, o vômito e a diarreia que são similares à intolerância a MET. Deste modo, a troca no transporte de serotonina pela MET, pode estar relacionado ao surgimento de EAs gastrointestinais (KOEPSSELL, ENDOU; 2004; FATIMA; SADEEQA; NAZIR; 2018).

Este estudo tem algumas limitações como, baixo número de pacientes, no entanto, por se tratar de um estudo piloto recomenda-se novas pesquisas com um número maior de pessoas.

6 – CONCLUSÃO

O estudo mostrou que a MET XR pode provocar EAs gastrointestinais no início do tratamento e dura aproximadamente doze dias. O surgimento de EAs gastrointestinais em decorrência do uso de MET traz agravos, tanto para o paciente quanto para o sistema de saúde, na forma de não adesão à farmacoterapia e conseqüente complicações do DM2 não controlado.

Esta pesquisa poderá auxiliar em novos estudos principalmente no que tange ao manejo dos EAs para aprimorar o tratamento dos pacientes e levar a uma melhora na adesão à terapia.

REFERÊNCIAS

AQUINO, J. A. *et al.* Como elaborar uma estratégia para empoderar pacientes com Diabetes Mellitus? **Journal of Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 4, n.2, p. 8-11, 2017.

AGGARWAL, N. *et al.* Metformin extended-release versus immediate-release: an international, randomized, double-blind, head-to-head trial in pharmacotherapy-naïve patients with type 2 diabetes. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 20, n. 2, p. 463–467, 2018.

BARROS, L. S. A. **Alterações de parâmetros bioenergéticos hipocâmpais induzidos por hiperglicemia crônica e derivados da glicose em células neurais.** Universidade Federal de Santa Catarina. 2019.

BONAMICI, D. **Sistema de Classificação Biofarmacêutica e Biosenções.** Universidade de São Paulo. 2009. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-29032010-151226/publico/Dissertacao_DeniseBonamici.pdf>. Acesso em: 22 out. 2020.

BONNET, F.; SCHEEN, A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. **Journal Diabetes, Obesity and Metabolism**, Bélgica, v. 19, n. 4, p. 473-481. 2017.

COELHO, J. F. *et al.* A importância do farmacêutico no tratamento da Diabetes mellitus tipo 2. Research, society nas development. V. 10, n. 14, e573101422352, 2021

DEROSA, G. *et al.* Efeitos da liberação prolongada de metformina em comparação com a fórmula de liberação imediata no controle glicêmico e variabilidade glicêmica em pacientes com diabetes tipo 2. **National Center for Biotechnology Information**, v. 16, n. 11, p. 1481-1488, 2017.

FATIMA, M.; SADEEQA, S.; NAZIR, S. U. R. Metformin and its gastrointestinal problems: a review. **Biomedical Research**, v. 29, n. 11, 2018.

GOLBERT, A. *et al.* Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. **Soc. Brasileira de Diabetes (BR)**, 2019.

IDF. **International Diabetes Federation**. IDF Atlas. 10. ed. Bruxelas: International Diabetes Federation; 2021.

JUNIOR, A. E. M. *et al.* Quality assessment of metformin hydrochloride tablets commercially available in Brazil. **Journal of Applied Pharmaceutical Sciences**, n.7, p. 117-127, 2020.

KOEPSSELL, H; ENDOU, H. The SLC22 drug transporter family. **Pflugers Arch**, v. 447, n. 5, p. 666-676, 2004.

KUMAR, K. M. P. *et al.* Adherence, satisfaction, and experience with metformin 500 mg prolonged release formulation in Indian patients with type 2 diabetes mellitus: a postmarketing observational study. **International Journal of General Medicine**, v. 12, p. 147-159, 2019.

LUI, M. *et al.* Development and validation of a patient-reported questionnaire assessing systemic therapy induced diarrhea in oncology patients. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 15, n. 1, p. 1-12, 2017.

MALTA, M. *et al.* Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. **Rev. Saúde Pública**, v. 44, n. 3, p. 559-65, 2010.

MCCREIGHT, L. J.; BAILEY, C. J.; PEARSON, E. R. Metformina e o trato gastro intestinal. **National Center for Biotechnology Information**, v. 59, n. 3, p. 426-435, 2016.

MICROMEDEX, Thomson. **Micromedex® Healthcare Series**. USA: Thomson Micromedex, (1974–2006), 2020.

NARDINO, D. **Preparo e caracterização dos diferentes polimorfos do cloridrato de metformina utilizando técnica de recristalização por evaporação de solventes**. Universidade Tecnológica Federal do Paraná. 2018. Disponível em: <https://repositorio.utfpr.edu.br/jspui/bitstream/1/3363/1/diferentespolimorfoscloridratoformina.pdf>. Acesso em: 28 out. 2020.

NASCIMENTO, J. S. **O uso indiscriminado do cloridrato de metformina por indivíduos obesos como agente emagrecedor**. Faculdade Maria Milza. 2018. Disponível em: <http://131.0.244.66:8082/jspui/bitstream/123456789/741/1/TCC%20JULIETE%20DE%20SOUSA%20DO%20NASCIMENTO.pdf>. Acesso em 28 out. 2020.

PEREIRA, A. C. C. *et al.* Relação entre o uso de metformina e a deficiência de vitamina B12 em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. **Rev. Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, n. 10, p. e4469-e4469, 2020.

RANGEL, E. S.; INZUCCHI, S. E. METFORMINA: uso clínico em diabetes tipo 2. p. 1586-1593. 2017.

RODRIGUES NETO, E. M. *et al.* Meformina: uma revisão da literatura. **Revista saúde e pesquisa**, v. 8, n. 2, p. 355-362, 2015.

RODRIGUES, T. J.; ÁLVARES, A. C. M. Estudo comparativo das propriedades físico-químicas de comprimidos de cloridrato de metformina comercializados no interior de Goiás. **Revista Científica Sena Aires**, v. 6, n. 2, p. 126-133, 2017.

SACHAN, A. K.; KUMAR, V.; GUPTA, A. **Comparative in-vitro evaluation of four different brands of metformin HCl available in Kanpur district, India.** Der Pharmacia Lettre. 2016. Disponível em: <https://www.scholarsresearchlibrary.com/articles/comparative-invitro-evaluation-of-four-different-brands-of-metformin-hclavailable-in-kanpur-district-india.pdf>. Acesso em: 1 dez. 2020.

SILVA, C. B. *et al.* Desafios ao controle da qualidade de medicamentos no Brasil. **Cad. Saúde Colet.**, v. 25, p. 362-370, 2017.

SILVA, P. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

SIQUEIRA, L. O.; FRIGERI, F. C. Uso da metformina como agente emagrecedor. **Revista Brasileira De Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 12, n. 71, p. 285-292, 2018.

TAN, J. *et al.* Long-acting metformin vs. Metformin immediate release in patients with type 2 diabetes: a systematic review. **Frontiers in pharmacology**, v. 12, p. 669814, 2021.

SKRIPNIK, K. K. S. **Investigação e comparação de perfis de dissolução de comprimidos de liberação modificada contendo fármacos com diferentes classificações biofarmacêuticas utilizando diferentes aparatos de dissolução.** Universidade Federal de Santa Catarina. 2015. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/169439>. Acesso em: 8 dez. 2020.

APÊNDICES

Apêndice 1. Formulário de recrutamento.

FORMULÁRIO DE RECRUTAMENTO

1. ALOCAÇÃO: _____
2. DATA DA ENTREVISTA: _____/_____/_____
3. CÓDIGO DO ESTABELECIMENTO: _____
4. CÓDIGO DO ENTREVISTADOR(A): _____
5. ENDEREÇO: _____
6. TELEFONE: () _____ - _____
7. SEXO: () masculino (*siga com a questão 2*) () feminino (*fazer questão 1*)
8. MARCA (LABORATÓRIO) DO MEDICAMENTO: _____
9. DOSE: () 850 liberação imediata () 500 liberação prolongada
10. LOTE: _____
11. VALIDADE: _____/_____/_____
12. HORA DE INÍCIO DA ENTREVISTA: _____:_____ horas
13. HORA DE ENCERRAMENTO DA ENTREVISTA: _____:_____ horas

Questão 1: A senhora está grávida?

() Sim (*inelegível*) (*agradecer, explicar que ele(a) não atende aos critérios de inclusão e finalizar*)

() Não (*siga com a questão 2*)

Questão 2: Será a primeira vez que o(a) senhor(a) irá fazer o uso de Cloridrato de Metformina?

() Sim (*siga com a questão 3*)

() Não (*inelegível*) (*agradecer, explicar que ele(a) não atende aos critérios de inclusão e finalizar*)

Questão 3: O(A) senhor(a) poderia me informar sua data de nascimento?

_____/_____/_____

() Não sabe

() Não quer responder

Idade (anos): _____ *(se maior que 18 anos, siga com a questão 4, caso contrário, agradecer, explicar que ele(a) não atende aos critérios de inclusão e finalizar).*

Questão 4: Qual o seu grau de escolaridade?

() Nunca frequentou escola *(se tiver cuidador, seguir para questão 5, caso contrário, agradecer, explicar que ele(a) não atende aos critérios de inclusão e finalizar)*

() Ensino fundamental incompleto

() Ensino fundamental completo

() Ensino médio incompleto

() Ensino médio completo

() Ensino superior incompleto

() Ensino superior completo

() Pós-graduação

Questão 5: O(A) senhor(a) aceita participar do projeto?

() Sim *(aplique o TCLE, siga para a questão 6)*

() Não *(inelegível) (agradecer e finalizar)*

“Agora iremos falar um pouco sobre seus hábitos alimentares e estilo de vida”.

Questão 6: O(A) senhor(a) sabe a sua altura (em m)?

_____m

() Não sabe

Questão 7: O(A) senhor(a) sabe o seu peso (kg)?

_____kg

() Não sabe

Cálculo do IMC: _____

Questão 8: Quantos dias na semana o(a) senhor(a) costuma comer frutas?

() Todos os dias

() Frequentemente

() Raramente

() Nunca

Questão 9: Em um dia comum, quantas vezes o(a) senhor(a) come frutas?

() 01 vez ao dia

() 02 vezes ao dia

() 03 ou mais vezes ao dia

Questão 10: Quantos dias na semana o(a) senhor(a) costuma comer saladas cruas, como exemplo: alface, tomate, pepino?

() Todos os dias

() Frequentemente

Raramente

Nunca

Questão 11: Em um dia comum, o(a) senhor(a) come saladas cruas:

01 vez ao dia

02 vezes ao dia

Questão 12: Quantos dias na semana o(a) senhor(a) costuma comer verduras e legumes cozidos, como couve, cenoura, chuchu, berinjela, abobrinha, sem contar batata ou mandioca?

Todos os dias

Frequentemente

Raramente

Nunca

Questão 13: Num dia comum, o(a) senhor(a) come verduras e legumes cozidos:

01 vez ao dia

02 vezes ao dia

Questão 14: O(A) senhor(a) costuma consumir bebida alcoólica?

Sim (*siga com a questão 15*)

Não (*siga com a questão 16*)

Questão 15: Com que frequência o (a) senhor (a) costuma ingerir alguma bebida alcoólica?

- Todos os dias
- Frequentemente
- Raramente
- Nunca

Questão 16: No último mês, você teve algum episódio de diarreia?

- Sim
- Não

Questão 17: Com qual frequência você faz cocô ao longo do dia?

- 01 vez ao dia
- 02 vezes ao dia
- 03 vezes ao dia
- Mais de 04 vezes ao dia

REALIZAR ORIENTAÇÕES PERTINENTES E ENTREGA DAS CARTILHAS

AGRADECER AO PARTICIPANTE E ENCERRAR A ENTREVISTA

HORA DE ENCERRAMENTO DA ENTREVISTA: _____:_____ hora

Apêndice 2. Formulário de percepção de eventos adversos gastrointestinais.

FORMULÁRIO DE PERCEPÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS GASTROINTESTINAIS

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| <p>Dia 01</p> <p>Quantas vezes você teve diarreia hoje? _____</p> <p>Colocar o adesivo abaixo, conforme intensidade</p> <p><i>1 adesivo = fraco; 2 adesivos = moderado; 3 adesivos = forte.</i></p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Teve desconforto abdominal? () sim () não</p> | <p>Dia 02</p> <p>Quantas vezes você teve diarreia hoje? _____</p> <p>Colocar o adesivo abaixo, conforme intensidade</p> <p><i>1 adesivo = fraco; 2 adesivos = moderado; 3 adesivos = forte.</i></p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Teve desconforto abdominal? () sim () não</p> | <p>Dia 03</p> <p>Quantas vezes você teve diarreia hoje? _____</p> <p>Colocar o adesivo abaixo, conforme intensidade</p> <p><i>1 adesivo = fraco; 2 adesivos = moderado; 3 adesivos = forte.</i></p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Teve desconforto abdominal? () sim () não</p> | <p>Dia 04</p> <p>Quantas vezes você teve diarreia hoje? _____</p> <p>Colocar o adesivo abaixo, conforme intensidade</p> <p><i>1 adesivo = fraco; 2 adesivos = moderado; 3 adesivos = forte.</i></p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Teve desconforto abdominal? () sim () não</p> | <p>Dia 05</p> <p>Quantas vezes você teve diarreia hoje? _____</p> <p>Colocar o adesivo abaixo, conforme intensidade</p> <p><i>1 adesivo = fraco; 2 adesivos = moderado; 3 adesivos = forte.</i></p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Teve desconforto abdominal? () sim () não</p> |
| <p>Dia 06</p> <p>Quantas vezes você teve diarreia hoje? _____</p> <p>Colocar o adesivo abaixo, conforme intensidade</p> <p><i>1 adesivo = fraco; 2 adesivos = moderado; 3 adesivos = forte.</i></p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Teve desconforto abdominal? () sim () não</p> | <p>Dia 07</p> <p>Quantas vezes você teve diarreia hoje? _____</p> <p>Colocar o adesivo abaixo, conforme intensidade</p> <p><i>1 adesivo = fraco; 2 adesivos = moderado; 3 adesivos = forte.</i></p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Teve desconforto abdominal? () sim () não</p> | <p>Dia 08</p> <p>Quantas vezes você teve diarreia hoje? _____</p> <p>Colocar o adesivo abaixo, conforme intensidade</p> <p><i>1 adesivo = fraco; 2 adesivos = moderado; 3 adesivos = forte.</i></p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Teve desconforto abdominal? () sim () não</p> | <p>Dia 09</p> <p>Quantas vezes você teve diarreia hoje? _____</p> <p>Colocar o adesivo abaixo, conforme intensidade</p> <p><i>1 adesivo = fraco; 2 adesivos = moderado; 3 adesivos = forte.</i></p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Teve desconforto abdominal? () sim () não</p> | <p>Dia 10</p> <p>Quantas vezes você teve diarreia hoje? _____</p> <p>Colocar o adesivo abaixo, conforme intensidade</p> <p><i>1 adesivo = fraco; 2 adesivos = moderado; 3 adesivos = forte.</i></p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Teve desconforto abdominal? () sim () não</p> |

Fonte: adaptado de Lui; Gallo-Hershberg e Deangelis (2017).

LEMBRE-SE

Desconforto abdominal: dores na barriga, gases ou barriga inchada.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| <p align="center">Dia 11</p> <p>Quantas vezes você teve diarreia hoje? _____</p> <p align="center">Colocar o adesivo abaixo, conforme intensidade</p> <p><i>1 adesivo = fraco; 2 adesivos = moderado; 3 adesivos = forte.</i></p> <p align="center"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Teve desconforto abdominal? () sim () não</p> | <p align="center">Dia 12</p> <p>Quantas vezes você teve diarreia hoje? _____</p> <p align="center">Colocar o adesivo abaixo, conforme intensidade</p> <p><i>1 adesivo = fraco; 2 adesivos = moderado; 3 adesivos = forte.</i></p> <p align="center"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Teve desconforto abdominal? () sim () não</p> | <p align="center">Dia 13</p> <p>Quantas vezes você teve diarreia hoje? _____</p> <p align="center">Colocar o adesivo abaixo, conforme intensidade</p> <p><i>1 adesivo = fraco; 2 adesivos = moderado; 3 adesivos = forte.</i></p> <p align="center"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Teve desconforto abdominal? () sim () não</p> | <p align="center">Dia 14</p> <p>Quantas vezes você teve diarreia hoje? _____</p> <p align="center">Colocar o adesivo abaixo, conforme intensidade</p> <p><i>1 adesivo = fraco; 2 adesivos = moderado; 3 adesivos = forte.</i></p> <p align="center"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Teve desconforto abdominal? () sim () não</p> | <p align="center">Dia 15</p> <p>Quantas vezes você teve diarreia hoje? _____</p> <p align="center">Colocar o adesivo abaixo, conforme intensidade</p> <p><i>1 adesivo = fraco; 2 adesivos = moderado; 3 adesivos = forte.</i></p> <p align="center"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Teve desconforto abdominal? () sim () não</p> |
| <p align="center">Dia 16</p> <p>Quantas vezes você teve diarreia hoje? _____</p> <p align="center">Colocar o adesivo abaixo, conforme intensidade</p> <p><i>1 adesivo = fraco; 2 adesivos = moderado; 3 adesivos = forte.</i></p> <p align="center"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Teve desconforto abdominal? () sim () não</p> | <p align="center">Dia 17</p> <p>Quantas vezes você teve diarreia hoje? _____</p> <p align="center">Colocar o adesivo abaixo, conforme intensidade</p> <p><i>1 adesivo = fraco; 2 adesivos = moderado; 3 adesivos = forte.</i></p> <p align="center"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Teve desconforto abdominal? () sim () não</p> | <p align="center">Dia 18</p> <p>Quantas vezes você teve diarreia hoje? _____</p> <p align="center">Colocar o adesivo abaixo, conforme intensidade</p> <p><i>1 adesivo = fraco; 2 adesivos = moderado; 3 adesivos = forte.</i></p> <p align="center"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Teve desconforto abdominal? () sim () não</p> | <p align="center">Dia 19</p> <p>Quantas vezes você teve diarreia hoje? _____</p> <p align="center">Colocar o adesivo abaixo, conforme intensidade</p> <p><i>1 adesivo = fraco; 2 adesivos = moderado; 3 adesivos = forte.</i></p> <p align="center"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Teve desconforto abdominal? () sim () não</p> | <p align="center">Dia 20</p> <p>Quantas vezes você teve diarreia hoje? _____</p> <p align="center">Colocar o adesivo abaixo, conforme intensidade</p> <p><i>1 adesivo = fraco; 2 adesivos = moderado; 3 adesivos = forte.</i></p> <p align="center"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Teve desconforto abdominal? () sim () não</p> |

Fonte: adaptado de Lui; Gallo-Hershberg e Deangelis (2017).

LEMBRE-SE

Desconforto abdominal: dores na barriga, gases ou barriga inchada.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| <p align="center">Dia 21</p> <p>Quantas vezes você teve diarreia hoje? _____</p> <p align="center">Colocar o adesivo abaixo, conforme intensidade</p> <p><i>1 adesivo = fraco; 2 adesivos = moderado; 3 adesivos = forte.</i></p> <p align="center"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Teve desconforto abdominal? () sim () não</p> | <p align="center">Dia 22</p> <p>Quantas vezes você teve diarreia hoje? _____</p> <p align="center">Colocar o adesivo abaixo, conforme intensidade</p> <p><i>1 adesivo = fraco; 2 adesivos = moderado; 3 adesivos = forte.</i></p> <p align="center"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Teve desconforto abdominal? () sim () não</p> | <p align="center">Dia 23</p> <p>Quantas vezes você teve diarreia hoje? _____</p> <p align="center">Colocar o adesivo abaixo, conforme intensidade</p> <p><i>1 adesivo = fraco; 2 adesivos = moderado; 3 adesivos = forte.</i></p> <p align="center"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Teve desconforto abdominal? () sim () não</p> | <p align="center">Dia 24</p> <p>Quantas vezes você teve diarreia hoje? _____</p> <p align="center">Colocar o adesivo abaixo, conforme intensidade</p> <p><i>1 adesivo = fraco; 2 adesivos = moderado; 3 adesivos = forte.</i></p> <p align="center"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Teve desconforto abdominal? () sim () não</p> | <p align="center">Dia 25</p> <p>Quantas vezes você teve diarreia hoje? _____</p> <p align="center">Colocar o adesivo abaixo, conforme intensidade</p> <p><i>1 adesivo = fraco; 2 adesivos = moderado; 3 adesivos = forte.</i></p> <p align="center"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Teve desconforto abdominal? () sim () não</p> |
| <p align="center">Dia 26</p> <p>Quantas vezes você teve diarreia hoje? _____</p> <p align="center">Colocar o adesivo abaixo, conforme intensidade</p> <p><i>1 adesivo = fraco; 2 adesivos = moderado; 3 adesivos = forte.</i></p> <p align="center"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Teve desconforto abdominal? () sim () não</p> | <p align="center">Dia 27</p> <p>Quantas vezes você teve diarreia hoje? _____</p> <p align="center">Colocar o adesivo abaixo, conforme intensidade</p> <p><i>1 adesivo = fraco; 2 adesivos = moderado; 3 adesivos = forte.</i></p> <p align="center"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Teve desconforto abdominal? () sim () não</p> | <p align="center">Dia 28</p> <p>Quantas vezes você teve diarreia hoje? _____</p> <p align="center">Colocar o adesivo abaixo, conforme intensidade</p> <p><i>1 adesivo = fraco; 2 adesivos = moderado; 3 adesivos = forte.</i></p> <p align="center"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Teve desconforto abdominal? () sim () não</p> | <p align="center">Dia 29</p> <p>Quantas vezes você teve diarreia hoje? _____</p> <p align="center">Colocar o adesivo abaixo, conforme intensidade</p> <p><i>1 adesivo = fraco; 2 adesivos = moderado; 3 adesivos = forte.</i></p> <p align="center"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Teve desconforto abdominal? () sim () não</p> | <p align="center">Dia 30</p> <p>Quantas vezes você teve diarreia hoje? _____</p> <p align="center">Colocar o adesivo abaixo, conforme intensidade</p> <p><i>1 adesivo = fraco; 2 adesivos = moderado; 3 adesivos = forte.</i></p> <p align="center"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Teve desconforto abdominal? () sim () não</p> |

Fonte: adaptado de Lui; Gallo-Hershberg e Deangelis (2017).

LEMBRE-SE

Desconforto abdominal: dores na barriga, gases ou barriga inchada.

**APÓS O PREENCHIMENTO DO FORMULÁRIO DE PERCEPÇÃO DE
EVENTOS ADVERSOS GASTROINTESTINAIS, DURANTE 30 DIAS,
RESPONDER O QUESTIONÁRIO ABAIXO:**

Questão 1: Nos últimos 30 dias, quanto seus hábitos intestinais afetaram sua capacidade de realizar atividades diárias?



Questão 2: Nos últimos 30 dias, quanto seus hábitos intestinais afetaram seu nível de disposição?



Questão 3: Nos últimos 30 dias, quanto seus hábitos intestinais afetaram seu humor?



Questão 4: Nos últimos 30 dias, quanto a presença de diarreia afetou a sua vida familiar?





Questão 5: Nos últimos 30 dias, quanto a presença de diarreia afetou a sua vida social?



EM CASO DE DÚVIDAS ENTRE EM CONTATO:

Angelo Elias Meri Junior

 (35) 9 9953-7505.

 angeloemj@gmail.com

MODELO DE ADESIVO:



ANEXOS

Anexo 1. Itens essenciais que devem ser descritos em estudos observacionais, segundo a declaração *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)*.

| | Item No | Recommendation |
|------------------------------|--------------------|--|
| Title and abstract | 1 | <p>(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract</p> <p>(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found</p> |
| Introduction | | |
| Background/rationale | 2 | Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported |
| Objectives | 3 | State specific objectives, including any prespecified hypotheses |
| Methods | | |
| Study design | 4 | Present key elements of study design early in the paper |
| Setting | 5 | Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection |
| Participants | 6 | <p>(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up</p> <p>(b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed</p> |
| Variables | 7 | Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable |
| Data sources/ measurement | 8* | For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group |
| Bias | 9 | Describe any efforts to address potential sources of bias |
| Study size | 10 | Explain how the study size was arrived at |
| Quantitative variables | 11 | Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why |

| | | |
|---------------------|-----|--|
| Statistical methods | 12 | <p>(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding</p> <hr/> <p>(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions</p> <hr/> <p>(c) Explain how missing data were addressed</p> <hr/> <p>(d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed</p> <hr/> <p>(e) Describe any sensitivity analyses</p> |
| Results | | |
| Participants | 13* | <p>(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed</p> <hr/> <p>(b) Give reasons for non-participation at each stage</p> <hr/> <p>(c) Consider use of a flow diagram</p> |
| Descriptive data | 14* | <p>(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders</p> <hr/> <p>(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest</p> <hr/> <p>(c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount)</p> |
| Outcome data | 15* | Report numbers of outcome events or summary measures over time |
| Main results | 16 | <p>(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included</p> <hr/> <p>(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized</p> <hr/> <p>(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period</p> |
| Other analyses | 17 | Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses |
| Discussion | | |
| Key results | 18 | Summarise key results with reference to study objectives |

| | | |
|--------------------------|----|--|
| Limitations | 19 | Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias |
| Interpretation | 20 | Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence |
| Generalisability | 21 | Discuss the generalisability (external validity) of the study results |
| Other information | | |
| Funding | 22 | Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based |

Anexo 2. Parecer de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro Universitário de Lavras e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS GASTROINTESTINAIS ASSOCIADOS AO USO DE CLORIDRATO DE METFORMINA

Pesquisador: KARINA APARECIDA RESENDE

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 45296121.7.0000.5116

Instituição Proponente: Fundação Educacional de Lavras-MG/Centro Universitário de Lavras -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.653.632

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas abaixo foram retiradas do arquivo Informações básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1729366).

O diabetes mellitus é um conjunto de doenças metabólicas definido por hiperglicemia decorrente da deficiência na secreção de insulina e em sua ação, ou em ambos. O medicamento cloridrato de metformina pertence à classe das biguanidas, muito prescrito para o controle do diabetes mellitus tipo 2, sendo o único medicamento representante da classe disponível no Brasil. Os eventos adversos mais comuns de da metformina são: diarreia, náuseas e/ou desconforto abdominal, são normalmente leves, transitórios e associados à dose, se manifestando no princípio do tratamento, porém são capazes de apresentar em até 60 % dos pacientes que fazem o uso do medicamento. O objetivo do estudo é avaliar a frequência de eventos adversos gastrointestinais associados ao uso da metformina e associação com as diferentes apresentações disponíveis. Trata-se de um estudo observacional de coorte prospectivo, em que será abordado um grupo de pessoas com o mesmo problema de saúde, onde será avaliada a frequência de eventos adversos gastrointestinais, principalmente diarreia, associados ao uso de metformina. Todos os pacientes elegíveis que aceitarem ou não a participar do estudo (estes últimos apenas se desejarem) serão orientados quanto a ocorrência de efeitos adversos, manejo da doença, bem como o uso e descarte correto de medicamentos e somente aqueles que aceitarem

| | |
|---|-------------------------------------|
| Endereço: Rua Padre José Poggel, 506 | CEP: 37.200-000 |
| Bairro: Centenário | |
| UF: MG | Município: LAVRAS |
| Telefone: (35)3826-4188 | Fax: (35)3826-4188 |
| | E-mail: cep@unilavras.edu.br |

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE
LAVRAS - FUNDAÇÃO
EDUCACIONAL DE LAVRAS /
UNILAVRAS -MG



Continuação do Parecer: 4.653.632

| | | | | |
|---|------------------|------------------------|--------------------------|--------|
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_Etapa_1.pdf | 03/04/2021 14:15:13 | KARINA APARECIDA RESENDE | Aceito |
|---|------------------|------------------------|--------------------------|--------|

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

LAVRAS, 16 de Abril de 2021

Assinado por:

Luciana Aparecida Gonçalves Oliveira
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Padre José Poggel, 506
Bairro: Centenário **CEP:** 37.200-000
UF: MG **Município:** LAVRAS
Telefone: (35)3826-4188 **Fax:** (35)3826-4188 **E-mail:** cep@unilavras.edu.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: OCORRÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS GASTROINTESTINAIS E O USO DE CLORIDRATO DE METFORMINA: EXISTEM OUTRAS OPÇÕES DE MANEJO?

Pesquisador: ANGELO ELIAS MERI JUNIOR

Área Temática: A critério do CEP

Versão: 3

CAAE: 35995620.0.0000.5545

Instituição Proponente: Fundação Universidade Federal de São João Del Rei - C. C. Oeste Dona

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.499.538

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1601465.pdf, de 11/12/2020).

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus é considerado um problema de saúde pública, tendo a estimativa, segundo a Federação Internacional de Diabetes, de 8,8% da população mundial, com idade entre 20 a 79 anos[1]. O aumento do número de portadores da doença está relacionado, principalmente, ao estilo de vida sedentário, excesso de peso, crescimento e envelhecimento populacional e maior sobrevivência dos indivíduos[2]. Dentre as opções de tratamento, o medicamento Cloridrato de Metformina (MET) é um agente hipoglicemiante, via oral, considerado a primeira linha para o tratamento do diabetes mellitus tipo II (DM2). Atua, principalmente no intestino, reduzindo o nível de glicose no plasma através da diminuição da liberação de glicose e aumento da sensibilidade à insulina[3]. Os principais eventos adversos (EAs) descritos para a MET são os distúrbios gastrointestinais, dentre eles flatulências, indigestão, vômitos e desconforto abdominal, sendo diarreia e náuseas as mais comuns[4]. A diarreia associada ao uso de MET surge no início do tratamento, podendo permanecer por muito tempo durante a terapia medicamentosa[5]. Sendo mais frequentes nas formulações de liberação imediata e apresentando como alternativa a formulação de liberação

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 4.499.538

| | | | | |
|---|---|------------------------|-----------------------------|--------|
| Ausência | TCLE_Etapa_2.pdf | 11/12/2020 16:13:16 | ANGELO ELIAS MERI JUNIOR | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_Etapa_1_-versaolimpa.pdf | 11/12/2020 16:12:54 | ANGELO ELIAS MERI JUNIOR | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_Etapa_1.pdf | 11/12/2020 16:12:14 | ANGELO ELIAS MERI JUNIOR | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | Declaracao_de_infra_estrutura_Renato_Sergio_de_Faria.pdf | 16/09/2020 15:24:21 | ANGELO ELIAS MERI JUNIOR | Aceito |
| Declaração de concordância | Declaracoes_de_setor_Concordancia.pdf | 16/09/2020 15:22:02 | ANGELO ELIAS MERI JUNIOR | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_Angelo_Ok.pdf | 16/09/2020 15:18:14 | ANGELO ELIAS MERI JUNIOR | Aceito |
| Folha de Rosto | Folha_de_rosto_Angelo_ok.pdf | 16/09/2020 14:56:43 | ANGELO ELIAS MERI JUNIOR | Aceito |
| Outros | Check_list_ok.pdf | 28/07/2020 15:18:45 | ANGELO ELIAS MERI JUNIOR | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | Declaracao_de_infra_estrutura_Michelly_Oliveira_Silva.pdf | 27/07/2020 00:17:00 | ANGELO ELIAS MERI JUNIOR | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | Declaracao_de_infra_estrutura_Marcelo_Alves_Dias.pdf | 27/07/2020 00:16:40 | ANGELO ELIAS MERI JUNIOR | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | Declaracao_de_infra_estrutura_Daniela_Dias_Vasconcelos_ok.pdf | 27/07/2020 00:16:30 | ANGELO ELIAS MERI JUNIOR | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | Declaracao_de_infra_estrutura_Antonio_Jose_Manoel.pdf | 27/07/2020 00:16:17 | ANGELO ELIAS MERI JUNIOR | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.719-040
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3315-5877 E-mail: conep@saude.gov.br