

Os medicamentos podem ser causa de hiperglicemia. Alguns podem causar hiperglicemia transitória em não diabéticos, outros estão associados ao desenvolvimento de diabetes ou podem descompensar uma diabetes existente.



## Hiperglicemia e medicamentos

DATA 2017-12-27 AUTOR Aurora Simón, *Directora técnica do CIM*

A diabetes é a causa mais frequente de hiperglicemia crónica. A hiperglicemia aguda pode observar-se em situações como pancreatite aguda, desabitação alcoólica ou alimentação parenteral, entre outras. Em ocasiões, a gravidez expõe a uma diabetes gestacional.

A hiperglicemia moderada é assintomática. Quando é importante - superior a 2 g/l - manifesta-se com sede e urina abundante. Por vezes pode associar-se a sinais de carência de insulina, como cetonúria e emagrecimento.

Uma hiperglicemia continuada, ainda que moderada, pode expor a complicações. Na cetoacidose diabética e na hiperosmolaridade hiperglicémica existe uma hiperglicemia importante, que pode ser muito elevada. São situações urgentes que justificam hospitalização, hidratação e aporte de insulina.<sup>1</sup> A cetoacidose diabética pode manifestar-se com fadiga, fraqueza, hálito com cheiro a fruta, confusão, falta de concentração, dificuldade respiratória, náuseas e vômitos.<sup>2</sup> A longo prazo a hiperglicemia induz outras complicações, nomeadamente vasculares.<sup>1</sup>

Os medicamentos podem ser causa de hiperglicemia.<sup>3</sup> Alguns podem causar hiperglicemia transitória em não diabéticos, outros estão associados ao desenvolvimento de diabetes ou podem descompensar uma diabetes existente.<sup>4</sup> Usualmente os medicamentos causam hiperglicemia leve, mas pode ser importante, incluindo cetoacidose diabética.<sup>3</sup>

### Corticosteroides

Os corticosteroides induzem frequentemente hiperglicemia,<sup>1,5-8</sup> especialmente na administração oral e injetável, dependendo da dose e duração do tratamento.<sup>1,2,5</sup> A administração intra-articular também pode ter este efeito.<sup>1,2</sup> É um dos grupos terapêuticos que desmascara uma diabetes latente ou agrava a preexistente, podendo igualmente causar hiperglicemia em indivíduos não predispostos.<sup>7</sup>

Os glucocorticoides aumentam a resistência à insulina ao induzir gluconeogénese hepática.<sup>2,4,6-9</sup> Um efeito direto na libertação de insulina pelas células beta também pode contribuir.<sup>5,6,8,10</sup>

O risco de início de diabetes aumenta em doentes com intolerância à glucose. A hiperglicemia sucede tipicamente 8 semanas após início da terapêutica,<sup>9</sup> mas pode acontecer desde o primeiro dia, ou após meses a anos de terapêutica crónica.<sup>7,9</sup> Usualmente é

reversível após descontinuação do tratamento;<sup>3,7</sup> reversão que pode demorar vários meses.<sup>7</sup>

Mais de metade dos doentes hospitalizados que recebem doses altas de corticosteroides desenvolve hiperglicemia,<sup>8,9</sup> sendo os principais fatores de risco a diabetes previa, a existência de comorbilidades, o tratamento prolongado e a idade avançada.<sup>8</sup> A hiperglicemia associada ao uso de corticosteroides pode causar internamentos ou visitas a serviços de urgência, mas continua a ser um problema pouco considerado.<sup>5</sup> Há poucos dados sobre o tratamento ótimo, as normas existentes baseiam-se em opiniões de especialistas e são variáveis.<sup>6</sup> Em geral, uma glicemia superior a 200 mg/dl associada à terapêutica com este grupo de fármacos deve ser tratada com insulina.<sup>6,8</sup>

A utilização de corticosteroides no diabético pode conduzir a ligeira modificação da terapêutica, sendo prudente um controlo frequente da glicemia. Habitualmente não é possível prescindir do tratamento.<sup>11</sup> A abordagem inicial será minimizar a dose tanto quanto possível.<sup>3,6</sup> Quando se trata de um tratamento agudo num doente tratado com antidiabéticos orais, estes podem ser aumentados ou avaliado o uso transitório de insulina. Se o doente já a recebe, poderá ser necessário intensificar o tratamento.<sup>11</sup>

### Antipsicóticos

O tratamento prolongado com antipsicóticos pode induzir diabetes, ou descompensar a já existente.<sup>4,9</sup> Os antipsicóticos atípicos associam-se a hiperglicemia com maior frequência.<sup>4,6</sup> A clozapina e a olanzapina têm sido altamente relacionadas com este efeito,<sup>1,2,9,10,12,13</sup> tendo sido notificados alguns casos de cetoacidose e coma hiperosmolar.<sup>1</sup> Os efeitos parecem ser mínimos com o aripiprazol e a ziprasidona.<sup>6,9,10,12,13</sup>

O mecanismo exato responsável pelas alterações metabólicas causadas por antipsicóticos é desconhecido.<sup>2,13</sup> Um dos possíveis envolve o aumento de peso associado a estes fármacos<sup>6,9,12</sup> com subsequentes efeitos de resistência à insulina.<sup>6,12</sup> Alguns indivíduos desenvolvem diabetes sem alterações no peso. Pode contribuir um efeito direto na resistência à insulina e aumento da secreção desta.<sup>13</sup> Um estudo mostrou maior risco de desenvolvimento de diabetes nos doentes mais novos em comparação com os idosos. Os doentes devem ser estimulados a realizar exercício e seguir uma dieta adequada.<sup>12</sup>

## Hiperglicemia e medicamentos

DATA 2017-12-27 AUTOR; Aurora Simón, *Diretora técnica do CIM*

Sendo o aumento de peso um dos mecanismos propostos para desenvolvimento de diabetes é importante a sua vigilância durante o tratamento.<sup>3,13</sup> Parece prudente usar um antipsicótico de baixo risco em indivíduos de risco ou com diabetes preexistente, ou naqueles que desenvolvem hiperglicemia, dislipidemia e/ou substancial aumento de peso.<sup>12,13</sup>

Nos doentes que desenvolvem hiperglicemia pode ser considerada a descontinuação do antipsicótico, ou a alteração para outro com menor efeito, se possível.<sup>6,12,13</sup> Em alguns casos a diabetes será reversível com a descontinuação.<sup>9</sup>

Nos indivíduos sem diabetes é recomendável a monitorização da glicemia em jejum 12 semanas depois do início de antipsicóticos atípicos e posteriormente anualmente. Contudo, têm sido relatadas hiperglicémias poucas semanas após o início. Nos diabéticos em tratamento é prudente uma frequente monitorização e ajuste da medicação.<sup>2</sup>

### Estatinas

As estatinas têm sido associadas a um ligeiro aumento do risco de diabetes.<sup>3,4,6,9,11</sup> Pode ser maior com as de maior potência, como a rosuvastatina, atorvastatina e simvastatina, e no caso de doses elevadas.<sup>3,9,10</sup> Os doentes que já apresentam diminuição da tolerância à glucose e iniciam tratamento têm um risco de desenvolvimento de diabetes mais elevado.<sup>6</sup> Os mecanismos que a causam não são totalmente conhecidos.<sup>4,9</sup>

Quando as estatinas se usam em prevenção primária, os efeitos benéficos de diminuição do risco cardiovascular podem ser minimizados pelo aumento na incidência de diabetes, devendo existir uma vigilância periódica da glicemia. Em prevenção secundária, o benefício deste grupo é inquestionável.<sup>11</sup> A descontinuação não é habitualmente recomendada pois, se a indicação é correta, os benefícios cardiovasculares ultrapassam o risco de início de diabetes.<sup>4,9-11</sup>

### Antivíricos

Os inibidores da protease podem causar hiperglicemia, diabetes ou descompensação desta,<sup>1</sup> especialmente na utilização prolongada.<sup>1,4</sup> Têm sido relatados casos de cetoacidose e coma hiperosmolar.<sup>1</sup> Este grupo de antirretrovíricos promove hiperglicemia associada a resistência à insulina,<sup>1,4,9</sup> que poderia ser consequência de lipodistrofia e distribuição ectópica de gordura.<sup>4</sup> Os inibidores da protease de primeira geração também diminuem a primeira fase da secreção de insulina.<sup>6</sup> Quando o tratamento é necessário, deve existir monitorização.<sup>10</sup>

Os inibidores da transcriptase reversa também podem ser causa de hiperglicemia e diabetes, sobretudo com utilização prolongada.<sup>1,4</sup> Podem causar toxicidade pancreática.<sup>9</sup>

Há relatos de hiperglicemia com outros antirretrovíricos, como a enfuvirtida,<sup>1</sup> e com antivíricos para hepatite C, como a ribavirina, o boceprevir e o interferão.<sup>1,11</sup> O tratamento com interferão alfa aumenta a incidência de diabetes tipo 1.<sup>3</sup>

### Anti-hipertensores

As tiazidas promovem hiperglicemia e em algum caso podem contribuir ao desenvolvimento de diabetes.<sup>2,9,11</sup> O mecanismo parece envolver a inibição da recaptção de glucose, o aumento da resistência à insulina,<sup>2</sup> e a diminuição da libertação desta,

entre outros.<sup>2,4,9</sup> O efeito na insulina poderia relacionar-se com a hipocaliemia induzida por estes fármacos.<sup>2,9,10</sup> O efeito hiperglicémico não é relevante a doses baixas.<sup>4</sup> Por ex., não é significativo com doses de hidroclorotiazida de entre 6,25 e 12,5 mg/dia.<sup>1</sup> Num paciente diabético é recomendável iniciar o tratamento com doses baixas e otimizar as concentrações séricas de potássio.<sup>10</sup> O efeito parece ser reversível com a paragem.<sup>9,10</sup>

A furosemida em doses elevadas e outros diuréticos da ansa podem modificar o equilíbrio glicémico nos diabéticos.<sup>1,2,4,11</sup> Todavia, causam menos efeitos metabólicos do que as tiazidas.

Os bloqueadores beta adrenérgicos podem aumentar a resistência à insulina.<sup>9</sup> O uso em diabéticos de beta bloqueadores, como o propranolol, o metoprolol ou o atenolol, pode resultar em níveis de glicemia em jejum elevados.<sup>2</sup> Os bloqueadores beta reduzem a secreção de insulina e a sensibilidade a esta. O efeito é menor com fármacos não seletivos, como o carvedilol, e parece ser reversível com a paragem.<sup>9</sup>

A clonidina, anti-hipertensor de ação central, pode causar hiperglicemia transitória ao iniciar tratamento com doses elevadas, normalizando-se com a continuação do tratamento.<sup>1</sup>

### Hormonas e análogos

Os contraceptivos orais com altas doses de estrogénios podem causar hiperglicemia, não observada nos que contêm doses menores.<sup>1</sup> O megestrol, usado em caquexia, pode originar hiperglicemia em alguns doentes.<sup>4,6</sup>

A introdução de tratamento hormonal em mulheres diabéticas implica pequenos ajustes no tratamento hipoglicemiante, mas não costuma ser muito alterado. As restrições ao uso de estrogénios e progestagénios nos diabéticos estão relacionadas com as patologias cardiovasculares associadas. A contraceção por progestagénio a doses elevadas é fortemente desaconselhável.

O danazol, um androgénio, também pode causar hiperglicemia.<sup>1</sup>

Os análogos da somatostatina (lanreotido e octreotido), usados para acromegalia e doença de Cushing, têm sido associados a alterações da glicemia.<sup>1,3,14</sup> Têm surgido casos de hiperglicemia e diabetes em mais do 30 % dos doentes tratados com pasireotido, sendo reversíveis após descontinuação.<sup>3</sup>

### Antineoplásicos e imunomoduladores

Os inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolímus) são imunossuppressores amplamente usados em transplantação.<sup>6</sup> A sua utilização pode resultar em diabetes pós-transplante,<sup>2-4,6,9,11</sup> cuja incidência é estimada em cerca de 24% aos 36 meses depois do transplante.<sup>2</sup> O efeito é maior com tacrolímus quando comparado com a ciclosporina.<sup>1,3,6</sup>

Tem sido proposto que o efeito resulte da inibição da expansão das células beta pancreáticas promovida pela calcineurina.<sup>2</sup> Também pode acontecer com imunossuppressores como sirolímus, everolímus, e ácido micofenólico.<sup>1</sup> Em alguns casos o efeito pode ser reversível.<sup>9</sup>

Os inibidores da tirosina cinase, imatinib e nilotinib, associam-se a hiperglicemia, relacionada com resistência a insulina, e também hipoglicemia. A terapêutica de privação androgénica usada no cancro da próstata associa-se a aumento de diabetes e doença cardiovascular, ao criar um estado de resistência à insulina que

## Hiperglicemia e medicamentos

DATA 2017-12-27 | AUTOR Aurora Simón, *Directora técnica do CIM*

piora o controlo da glucose.<sup>3</sup> Também referida hiperglicemia com asparaginase,<sup>1,4,6</sup> bortezomib, bevacizumab, decitabina, eribulina, paclitaxel, temozolamida, trióxido de arsénio, vorinostat, estramustina,<sup>1</sup> temsirolímus,<sup>3</sup> dabrafenib e aldesleucina.<sup>14</sup>

### Outros medicamentos

Tem sido relatada hiperglicemia com levotiroxina.<sup>4,11</sup> O tratamento do hipotireoidismo no diabético pode aumentar as necessidades de insulina ou de antidiabéticos orais.<sup>1</sup>

Os agonistas adrenérgicos beta provocam hiperglicemia dependente da dose e da via de administração.<sup>1,11</sup>

Os inibidores da anidrase carbónica (acetazolamida, dorzolamida e brinzolamida) expõem a hiperglicemia nos diabéticos.<sup>1,4</sup>

A pirazinamida e o baclofeno podem desequilibrar também a terapêutica antidiabética.

Têm sido referidos comas hiperosmolares não cetósicos após a administração oral de glicerol, especialmente em indivíduos diabéticos idosos.<sup>1</sup>

O ácido nicotínico pode aumentar a gluconeogénese hepática, com aumento de glicemia em diabéticos.<sup>6,9</sup>

A administração aguda de simpaticomiméticos (adrenalina e noradrenalina) ativa a gluconeogénese e glicogenólise.

Uma dose de diazóxido, cuidadosamente ajustada, pode controlar alguns tipos de hipoglicemia hiperinsulinémica, mas um efeito excessivo pode causar hiperglicemia reversível.<sup>6</sup>

Há relatos de hiperglicemia com outros fármacos: anti-histamínicos fenotiazínicos (acepromazina, alimemazina, mequitazina, prometazina),<sup>4,11</sup> anti-inflamatórios não esteroides como a indometacina, anti-epiléticos (fenitoína, em doses altas, ou gabapentina), opiáceos, febusostate, raloxifeno, glucosamina, calcitonina, varenicína, duloxetina, tolvaptano, epoprostenol, aprepitant e atosibano.

Certos fármacos podem induzir hiper ou hipoglicemias: fluoroquinolonas, hormona do crescimento, pentamidina ou ciclofosfamida.<sup>1</sup>

### Aspetos a considerar e possíveis medidas

A hiperglicemia por medicamentos é subestimada.<sup>3</sup> Estabelecer a relação causa-efeito é um desafio, já que os estudos clínicos não estão desenhados para a sua avaliação. Os doentes frequentemente tomam vários medicamentos, sendo difícil determinar qual o responsável pela hiperglicemia. Por exemplo, num doente transplantado que toma um glucocorticoide e um inibidor da calcineurina será difícil atribuir o efeito a um ou outro fármaco. O aumento de peso associado a corticosteroides e antipsicóticos pode tornar difícil saber se o desenvolvimento de diabetes foi um efeito primário ou secundário da medicação. Um fármaco pode causar hiperglicemia só em alguns utilizadores, sugerindo que estes podem ser mais suscetíveis, ou que há outras condições que os tornam mais vulneráveis.<sup>6</sup>

Entre os riscos para o desenvolvimento de diabetes por medicamentos estão a dose e a duração do tratamento e fatores como a idade, a história familiar de diabetes e o índice de massa corporal.<sup>3</sup>

Perante uma hiperglicemia deve ser avaliado o papel dos medicamentos que o doente toma.<sup>4</sup> Quando um doente com baixa tolerância à glucose inicia medicação com este efeito é recomendável uma monitorização glicémica frequente.<sup>3,9</sup> Como primeira medida poderá ser considerada a paragem ou a alteração da medicação.<sup>6</sup> A retirada do fármaco frequentemente resolve a situação.<sup>1,3,4</sup> Se o medicamento deve ser continuado, geralmente a situação é tratável com antidiabéticos.

Quando existe diabetes devem ser avaliados os benefícios e riscos da administração de fármacos indutores de hiperglicemia. Numa utilização curta pode ser procurado um medicamento semelhante que tenha pouco, ou nenhum, efeito na glicemia. Se a administração for prolongada deverá existir uma adequação terapêutica e em alguns casos será necessário adicionar insulina.<sup>1</sup> Os farmacêuticos encontram-se numa posição única para aconselhar os doentes que recebem estes fármacos e encorajar a autovigilância.<sup>13</sup>

### Referências bibliográficas

1. Hyperglycémies d'origine médicamenteuse. *Rev Prescrire*. 2012; 32(348): 749-53.
2. Rehman A, Setter SM, Vue MH. Drug-Induced Glucose Alterations Part 2: Drug-Induced Hyperglycemia. *Diabetes Spectrum*. 2011 [acedido a 10-10-17]; 24(4): 234-238. Disponível em: <http://spectrum.diabetesjournals.org/content/24/4/234>
3. Jain V, Patel RK, Kapadia Z, Galiveeti S, Banerji M, Hope L. Drugs and hyperglycemia: A practical guide. *Maturitas*. 2017; 104: 80-83.
4. Hiperglicemias de causa farmacológica. *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya*. 2013 [acedido a 10-10-17]; 11(1): 1-3. Disponível em: [http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6\\_publicacions/butlletins/boletim\\_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv\\_v11\\_n1e.pdf](http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/boletim_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv_v11_n1e.pdf)
5. Saigó Ullastre I, Pérez Pérez A. Hiperglicemia inducida por glucocorticoides. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2011 [acedido a 10-10-17]; 12: 83-90. Disponível em: <http://www.elsevier.es/es-revista-seminarios-fundacion-espanola-reumatologia-274-articulo-hiperglicemia-inducida-por-glucocorticoides-S1577356611000480>
6. Repaske DR. Medication-induced diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2016 [acedido a 10-10-17]; 17: 392-397. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pedi.12406/full>
7. Koda-Kimble MA. *et al.* eds. *Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs*, 9th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
8. Tamez-Pérez HE, Quintanilla-Flores DL, Rodríguez-Gutiérrez R, González-González JG, Tamez-Peña AL. Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative review. *World Journal of Diabetes*. 2015 [acedido a 10-10-17]; 6(8): 1073-1081. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4515447/pdf/WJD-6-1073.pdf>
9. Detail-Document, Drugs That Significantly Increase Blood Glucose. *Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter*. May 2014.
10. Korayem GB. Medications affecting glycemic control. *Int Clin Med*. 2017; 1(1): 1-8.
11. Millaruelo Trillo JM. Manejo de la hiperglicemia inducida por fármacos. *FMC*. 2016; 23(4): 227-30.
12. Berg J, Stajich G, Zdanowicz M. Atypical antipsychotic-induced type 2 diabetes. *Pharmacy Times*. March 13, 2012. [acedido a 10-10-17] Disponível em: <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2012/march2012/olanzapine-and-clozapine-atypical-antipsychotic-induced-type-2-diabetes>
13. Chhin T, Chase P, Nuemiller JJ. Antipsychotic-induced diabetes mellitus. *US Pharm*. 2012 [acedido a 10-10-17]; 37(11): 39-44. Disponível em: <https://www.uspharmacist.com/article/antipsychotic-induced-diabetes-mellitus>
14. DRUGDEX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. [acedido a 11/11/2016]