

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Instituto de Ciências Biológicas**  
**Departamento de Farmacologia**  
**Especialização em Farmacologia**

Thais da Silva Siqueira

**METFORMINA E CARDIOPROTEÇÃO: perspectivas do tratamento do  
diabetes mellitus tipo 2 e insuficiência cardíaca**

Belo Horizonte  
2024

Thais da Silva Siqueira

**METFORMINA E CARDIOPROTEÇÃO: perspectivas do tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e insuficiência cardíaca**

Monografia de especialização apresentada ao Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Farmacologia.

**Orientador:** Prof. Dr. Stéfany Bruno de Assis Cau

Belo Horizonte

2024

043

Siqueira, Thais da Silva.

Metformina e cardioproteção: perspectivas do tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2 e insuficiência cardíaca [manuscrito] / Thais da Silva Siqueira. – 2024.

36 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Prof. Dr. Stéfany Bruno de Assis Cau.

Monografia de especialização apresentada ao Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Farmacologia.

1. Farmacologia. 2. Diabetes Mellitus Tipo 2. 3. Insuficiência Cardíaca. 4. Metformina. I. Cau, Stéfany Bruno de Assis. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 615



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

## "METFORMINA E CARDIOPROTEÇÃO: PERSPECTIVAS DO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2 E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA"

**Thais da Silva Siqueira.**

Monografia de Especialização defendida e aprovada no dia **06 de dezembro de 2024**, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:

**Prof. Dr. Marcelo Rizzatti Luizon**

Universidade Federal de Minas Gerais

**Me.<sup>a</sup> Naiara de Assis Rabelo Ribeiro**

Universidade Federal de Minas Gerais

**Prof. Dr. Stêfany Bruno Assis Cau**

Universidade Federal de Minas Gerais

Orientador

Belo Horizonte, 06 de dezembro de 2024.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Stefany Bruno de Assis Cau, Professor do Magistério Superior**, em 09/12/2024, às 08:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Naiara de Assis Rabelo Ribeiro, Usuário Externo**, em 09/12/2024, às 11:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Rizzatti Luizon, Coordenador(a) de curso**, em 10/12/2024, às 00:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site  
[https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?)



[acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](#), informando o código verificador **3794100** e o código CRC **9079BAE3**.

---

Referência: Processo nº 23072.271537/2024-90

SEI nº 3794100

**METFORMINA E CARDIOPROTEÇÃO: perspectivas do tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e insuficiência cardíaca**

Thais da Silva Siqueira

Trabalho Final de Especialização defendido e aprovado no dia **06 de dezembro de 2024**, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Marcelo Rizzatti Luizon  
Universidade Federal de Minas Gerais

Me.<sup>a</sup> Naiara de Assis Rabelo Ribeiro  
Universidade Federal de Minas Gerais

Prof. Dr. Stéfany Bruno de Assis Cau  
Universidade Federal de Minas Gerais  
Orientador (Orientadora)

Curso de Especialização em Farmacologia  
Instituto de Ciências Biológicas - Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

**Belo Horizonte, 06 de dezembro de 2024**

## RESUMO

O diabetes mellitus (DM) é uma epidemia mundial e um desafio para os sistemas de saúde. O DM é um distúrbio metabólico caracterizado por um quadro de hiperglicemia persistente devido à deficiência na produção e/ou ação da insulina. O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é o tipo mais incidente e os fatores de risco estão relacionados ao envelhecimento populacional, estilo de vida não saudáveis, sedentarismo e obesidade. Entre as complicações do diabetes, está às alterações cardíacas, sobretudo a insuficiência cardíaca (IC). O manejo adequado do DM2 é imprescindível para reduzir os desfechos cardiovasculares indesejáveis. Nesse contexto, a terapia farmacológica desempenha um papel essencial. A metformina, pertencente à classe das biguanidas, é o medicamento de primeira escolha no tratamento do DM2. A metformina é de grande importância clínica no auxílio da redução das complicações cardiovasculares decorrentes da doença. A AMPK é um importante regulador energético, a ativação da enzima pela metformina justifica sua ação hipoglicemiante e também está associado à cardioproteção. Tal enzima é um sensor metabólico que coordena processos anabólicos e catabólicos celulares, contribuindo para a saúde e sobrevivência dos cardiomiócitos. Os principais mecanismos farmacológicos da ação cardioprotetora da metformina estão relacionados com a redução da glicemia, colesterol total, triglicerídeos e LDL, redução dos marcadores de estresse oxidativo e melhora da função endotelial e da homeostasia. À vista disso, a presente revisão bibliográfica tem como objetivo revisar os mecanismos cardioprotetores da metformina com ênfase no DM2 e IC como prevalente complicação e revisar estudos clínicos sobre o tema. As bases de dados Google Acadêmico, Scielo, Pubmed e Portal Capes foram utilizadas com os seguintes descritores: DM2, IC, metformina, IC e metformina, cardioproteção da metformina, metformina e AMPK.

**Palavras-chave:** diabetes mellitus tipo 2; insuficiência cardíaca; metformina; AMPK; cardioproteção.

## ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a global epidemic that poses a significant challenge for healthcare systems. DM is a metabolic disorder characterized by persistent hyperglycemia resulting from a deficiency in insulin production and/or action. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is the most prevalent form, with risk factors including population aging, unhealthy lifestyles, physical inactivity, and obesity. Among the complications of diabetes are cardiac alterations, particularly heart failure (HF). Proper management of T2DM is crucial to reduce undesirable cardiovascular outcomes. In this context, pharmacological therapy plays a vital role. Metformin, a biguanide class medication, is the first-line treatment for T2DM. Metformin holds substantial clinical importance in aiding the reduction of cardiovascular complications associated with the disease. AMPK (**adenosine monophosphate-activated protein kinase**) is an important energy regulator whose activation by metformin underlies its hypoglycemic action and is also associated with cardioprotection. This enzyme acts as a metabolic sensor, coordinating cellular anabolic and catabolic processes to promote the health and survival of cardiomyocytes. The primary pharmacological mechanisms of metformin's cardioprotective action include reductions in blood glucose levels, total cholesterol, triglycerides, and LDL cholesterol, as well as the reduction of oxidative stress markers and improvement in endothelial function and homeostasis. Hence, this literature review aims at examining the cardioprotective mechanisms of metformin, with an emphasis on T2DM and HF as prevalent complications. and to review clinical studies on this topic. The databases Google Scholar, Scielo, Pubmed, and Portal Capes were searched with the following keywords: T2DM, HF, metformin, HF and metformin, cardioprotection of metformin, and metformin and AMPK.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus; heart failure; metformin; AMPK; cardioprotection.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fatores que regulam a secreção de insulina	15
Figura 2 – Representação esquemática da fisiopatologia da IC	19
Figura 3 – Representação esquemática da farmacocinética da metformina	21
Figura 4 – Mecanismo de ação da ativação da AMPK	24
Figura 5 – Mecanismos hipoglicemiantes e cardioprotetores da metformina	28

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC	Acetil-CoA-carboxilase
AMP	Monofosfato de adenosina
AMPK	Proteinoquinase do AMP ativado
ANP	Peptídeo natriurético atrial
BNP	Peptídeo Natriurético B
DAC	Doenças arterial coronariana
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
eNOS	Sintase de óxido nítrico endotelial
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GIP	Peptídeo insulínico dependente de glicose
GLP-1	<i>Glucagon-like peptide-1</i>
GLUT-4	Transportador de glicose tipo 4
Hb1Ac	Hemoglobina glicada
HMG-CoA redutase	3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA redutase
IC	Insuficiência Cardíaca
ICFEi	Insuficiência Cardíaca com Fração de ejeção intermediária
ICFEp	Insuficiência Cardíaca com Fração de ejeção preservada
ICFEr	Insuficiência Cardíaca com Fração de ejeção reduzida
iSGLT2	Inibidor do cotransportador de sódio-glicose
LKB1	Hepática quinase B1
NT-proBNP	N-terminal pró-BNP
OMS	Organização Mundial da Saúde
RI	Resistência insulínica
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes

SLC22A1	Codificante da proteína OCT1
SLC22A2	Codificante da proteína OCT2
SLC47A1	Codificante da proteína MATE1
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
STK11	Serina-treonina quinase 11
TFG	Taxa de Filtração Glomerular

## SUMÁRIO

1. <b>INTRODUÇÃO</b> .....	10
2. <b>OBJETIVOS</b> .....	13
2.1 Objetivo geral .....	13
2.2 Objetivos Específicos .....	13
3. <b>DESENVOLVIMENTO</b> .....	14
3.1 Diabetes Melito tipo 2.....	14
3.2 Complicações cardíacas no DM2 com foco na insuficiência cardíaca (IC) .....	17
3.3 Metformina .....	20
3.4 Metformina e AMPK .....	23
3.5 Ações cardioprotetoras da metformina .....	27
4. <b>CONCLUSÃO</b> .....	30
5. <b>REFERÊNCIAS</b> .....	31

## 1. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é um crescente problema de saúde pública mundial. Estima-se, conforme a Federação Internacional de Diabetes, que 424,9 milhões de pessoas convivam com essa doença, com progressão até 2045 para 628,6 milhões de pessoas portadoras de DM<sup>1</sup>. Diante disso, é evidente a importância de ações de promoção à saúde e políticas para conscientização da população sobre o DM e suas complicações associadas ao diagnóstico tardio e a doença mal controlada.

A fisiopatologia do DM é caracterizada por um distúrbio metabólico com quadro de hiperglicemia persistente devido à deficiência na produção e/ou ação da insulina. O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) corresponde a 90% ou 95% dos casos de DM. É caracterizado pela falha na produção ou secreção de insulina pelo pâncreas, ou ainda pela dificuldade de ligação da insulina aos receptores diminuindo sua ação. O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) caracteriza-se pela deficiência absoluta de insulina, devido um processo autoimune onde o organismo reconhece as células beta do pâncreas secretoras de insulina<sup>1,3,4,31</sup>.

O DM2 mal controlado é um fator de risco para o desenvolvimento de complicações cardiovasculares como a insuficiência cardíaca (IC). Estima-se a redução da expectativa de vida em 4 a 8 anos devido às disfunções cardíacas em decorrência do DM mal controlado, acarretando índices elevados de hospitalizações e taxas aumentadas de morbidade e mortalidade precoce mundial<sup>1</sup>.

A hiperglicemia persistente no DM2 é responsável pelos distúrbios microvasculares, como a retinopatia e nefropatia, e complicações macrovasculares, como doença coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica. O bom controle glicêmico se torna essencial por reduzir as complicações da doença<sup>1,2,3,23,26</sup>.

A patogênese da IC é explicada por débito cardíaco inadequado para suprir as demandas metabólicas, inicialmente durante o exercício, mas com o progresso da doença, também em repouso. Trata-se de uma síndrome clínica caracterizada por sintomas como falta de ar, fadiga e sobrecarga de líquido<sup>3,5</sup>.

Estudos demonstram que as disfunções cardíacas têm prevalência de 35% em indivíduos com DM2 e 14,5% no DM1, sendo a IC a complicação cardíaca predominante em indivíduos com DM2. O controle glicêmico nesses indivíduos é essencial. Um estudo demonstrou que a cada aumento de 1% na hemoglobina

glicada (HbA1c) há o aumento de 8% no risco de desenvolvimento de doenças cardíacas em pacientes com DM<sup>7</sup>. Diante disso, um tratamento farmacológico eficaz no controle glicêmico é fundamental na redução das complicações do diabetes.

A metformina, pertencente à classe das biguanidas, é o fármaco de primeira escolha no tratamento do DM2, conforme preconizado pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), devido sua eficácia, segurança, baixa incidência de hipoglicemia e baixo custo<sup>1</sup>.

O mecanismo de ação da metformina ainda não está totalmente esclarecido, mas as ações bioquímicas incluem a redução da produção de glicose hepática, aumento da captação de glicose e utilização no músculo esquelético, redução da absorção de carboidratos pelo intestino, aumento da oxidação de ácidos graxos e redução das lipoproteínas de baixa densidade circulantes<sup>3</sup>.

Os mecanismos de proteção cardiovascular da metformina em pacientes com DM2 e IC estão associados à redução da glicemia, melhora do perfil lipídico, redução do peso, melhora da função endotelial, melhora da hemostasia, redução dos marcadores de estresse oxidativo e inflamação, efeitos antiaterogênicos e equilíbrio da microbiota intestinal na redução de metabólitos associados à resistência insulínica (RI)<sup>4,5,6</sup>.

Portanto, é compreensível a relevância do uso da metformina no tratamento do DM2 associado à cardioproteção, sendo indiscutível a necessidade de melhor esclarecimento dos mecanismos envolvidos nesse processo para contribuir com melhor prognóstico e redução de eventos cardiovasculares.

Dentre os mecanismos de ação da metformina, a ativação da enzima quinase dependente de AMP (AMPK) é considerado o principal alvo molecular que justifica suas ações hipoglicemiantes. Além disso, esse potencial alvo farmacológico está associado também à ação cardioprotetora. A AMPK exerce papel de homeostase energética celular. A ativação das vias catabólicas geradoras de ATP resulta em inibição da síntese de triglicerídeos e proteínas, aumento de transportadores de glicose, estimulação de glicólise e oxidação de ácidos graxos<sup>2,26</sup>.

Diante disso, o foco desta revisão consiste nas ações cardioprotetoras da metformina no tratamento do DM2 e os impactos benéficos em indivíduos com IC. Busca-se, através da revisão da bibliografia, esclarecer os mecanismos envolvidos na ação cardioprotetora da metformina, com o intuito de otimizar a terapia,

garantindo a segurança e eficácia do tratamento e redução das complicações cardiovasculares no DM2.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

O presente estudo tem como objetivo revisar evidências de que a metformina é entre os fármacos usados no tratamento do DM2 uma das principais ferramentas farmacológicas para prevenir as complicações cardíacas da doença.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Revisar os mecanismos hipoglicemiantes da metformina.
- Fazer um levantamento das evidências clínicas de que a metformina tem efeitos benéficos na insuficiência cardíaca e outras complicações cardíacas do DM2.
- Levantar possíveis mecanismos das ações cardioprotetoras da metformina.

### 3. DESENVOLVIMENTO

#### 3.1 Diabetes Mellito tipo 2

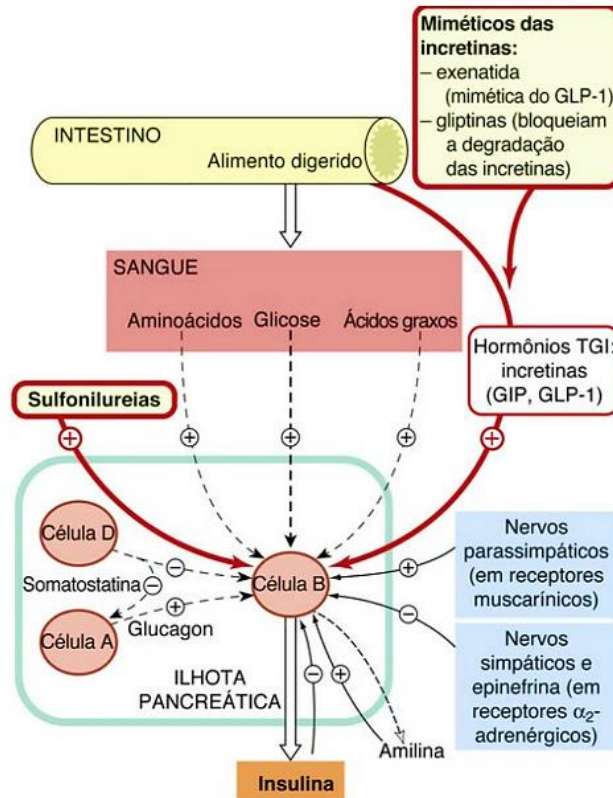
O DM2 é caracterizado por alterações metabólicas devido à falta ou resistência às ações da insulina e alterações na secreção das incretinas, ocasionando quadro de hiperglicemia. Os sintomas incluem poliúria, polidipsia, polifagia e perda ponderal. O diagnóstico é realizado pela detecção laboratorial da hiperglicemia, conforme critérios das diretrizes atualizadas da SBD<sup>1</sup>.

As alterações metabólicas e o quadro de hiperglicemia persistente estão associados em longo prazo às complicações do DM2, sendo as doenças cardiovasculares as mais prevalentes e de pior prognóstico. A incidência mundial de DM2 está relacionada à obesidade, sedentarismo, envelhecimento e a crescente urbanização. Conforme Federação Internacional de Diabetes, a prevalência de DM2 no mundo é de 537 milhões de pessoas com a doença, até 2045 as projeções do IDF mostram aproximadamente 783 milhões de pessoas com DM2<sup>32</sup>. No Brasil, a prevalência é 16,8 milhões de pessoas portadoras da doença<sup>11,12</sup>.

No DM2, há alterações no metabolismo dos carboidratos, lipídeos e proteínas devido à deficiência na produção de insulina e a resistência insulínica, ou seja, há uma diminuição da sensibilidade dos tecidos ao efeito metabólico da insulina<sup>14</sup>.

Na homeostasia da glicose, as incretinas GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) e GIP (peptídeo insulínico dependente de glicose) desempenham um papel importante, sendo responsáveis pela liberação de insulina. O GLIP-1 e GIP são liberados pelo intestino, sendo peptídeos insulínico glicose-dependente. A glicose proveniente da alimentação estimula a liberação das incretinas que promove a secreção da insulina, no DM2 essa estimulação é menos eficaz devido a deficiência associada à sensibilidade reduzida a ação da insulina<sup>3,28</sup>.

Na figura 1 são esquematizados os fatores que regulam a secreção da insulina. A secreção de insulina é dependente do aumento e redução de glicose, as incretinas GLIP-1 e GIP também são fatores que estimulam a secreção de insulina<sup>3</sup>.



**Figura 1** – Fatores que regulam a secreção de insulina. Disponível em: RITTER, J. M. et al. **Rang Y Dale. Farmacologia**. 9. ed. [s.l.]. Elsevier, 2020.

O DM2 é mais prevalente que o DM1, correspondendo a cerca de 90% dos casos de diabetes associado ao quadro de obesidade. A hereditariedade é predominante no DM2, correspondendo a 40% dos casos. O impacto do mal controle do diabetes e quadro de hiperglicemia persistente são as altas taxas de hospitalizações e incidência de complicações<sup>1,12</sup>.

Os efeitos crônicos do DM2 não tratado nos órgãos-alvo são divididos em complicações microvasculares e macrovasculares. As complicações microvasculares, como a retinopatia, nefropatia e neuropatia são específicas da doença, enquanto as macrovasculares, como aterosclerose, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e acidente vascular encefálico, ocorrem mais frequentemente em indivíduos com diabetes, mas não são específicas da doença. Evidências de ensaios clínicos demonstram que o controle do nível de glicose está associado à redução das complicações da doença<sup>3</sup>.

O quadro de hiperglicemia ocasiona glicotoxicidade. Os produtos da glicação afetam a estrutura, função, processamento de proteínas, lipídeos e DNA, ocasionando danos celulares. O excesso de glicose intracelular causa efeitos

deletérios no metabolismo celular e função endotelial, favorecendo processo da inflamação. O estresse oxidativo gerado nesse processo é responsável pela agressão aos órgãos e tecidos. Estudos demonstram que a redução da hemoglobina glicada (HbA1c) abaixo de 7% reduz as chances de complicações cardíacas<sup>1,11</sup>.

O tratamento farmacológico do DM2 é de suma importância no controle glicêmico e está associado à redução de complicações micro e macrovasculares que, correlacionadas às comorbidades como obesidade, hipertensão, dislipidemias, correspondem a 80% da mortalidade do DM<sup>1,11,12</sup>.

Conforme recomendações da SBD, o tratamento do DM2 inclui medidas de melhoria do estilo de vida, controle do peso, alimentação saudável e implementação de atividade física<sup>1</sup>. A escolha do tratamento farmacológico é individualizada de acordo com características clínicas do paciente como idade, complicações associadas, tolerabilidade e custo<sup>21</sup>.

Dentre as opções terapêuticas disponíveis para o manejo farmacológico do DM2, temos miméticos de incretina, biguanidas, sulfonilureias, tiazolidinedionas, gliptinas e inibidores do transporte de glicose e, em último caso, insulina<sup>3,11</sup>. A metformina, pertencente à classe das biguanidas é o fármaco de primeira escolha no tratamento do DM2. Isso se deve ao perfil de eficácia, segurança, baixo risco de quadro de hipoglicemia e acessibilidade devido ao baixo custo<sup>1,21,24</sup>.

A ação farmacológica da metformina é na redução da produção de glicose hepática e melhora da captação e utilização da glicose nos tecidos periféricos. A monoterapia se mostra inicialmente eficiente, mas, com o avanço da doença e o difícil controle glicêmico, se faz necessário a associação com outros fármacos. A escolha para a associação à metformina deve levar em consideração a redução das complicações da doença. Dessa maneira, a classe dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2) são de grande interesse para o tratamento das complicações cardiovasculares devido a ação cardioprotetora<sup>3,28</sup>.

Os iSGLT2 atuam promovendo a excreção de glicose pela urina, reduzindo a concentração de glicose circulante. O SGLT2 é o cotransportador de Na<sup>+</sup>-glicose localizado na porção proximal do túbulo renal. O transporte de glicose ocorre contra um gradiente de concentração, utilizando a energia gerada pelo fluxo de Na<sup>+</sup> nas células epiteliais. A retenção de glicose pelos rins em indivíduos não diabéticos é quase completa pelo SGLT2 (80-90%). Sendo assim, foram desenvolvidos os

fármacos da classe dos iSGLT2 para o tratamento do DM2 que, ao bloquear o transporte de glicose no túbulo proximal, são responsáveis por reduzir a glicemia ao promover perda urinária. A glicosúria está associada à diurese osmótica e excreção de sal, tendo efeito benéfico na redução do peso, pressão arterial e desfechos cardiovasculares<sup>33</sup>.

A cardioproteção dos iSGLT2 se deve a múltiplos fatores, como por exemplo à diminuição da pré-carga, em função da natriurese osmótica, e da pós-carga, em função da melhora da função endotelial com consequente diminuição da pressão arterial. Atualmente, os iSGLT2 constituem os fármacos de primeira escolha para o tratamento da IC em pacientes com diabetes e, mais recentemente, passaram a ser indicados para o tratamento da IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) de todas as etiologias<sup>8,10,29</sup>.

O tratamento combinado de medicamentos antidiabéticos com mecanismos de ações distintos, aumenta significativamente a probabilidade de atingir a meta de controle glicêmico de HbA1c < 7% quando comparado à monoterapia com metformina<sup>31</sup>.

Segundo a SBD, a estratégia farmacológica para o tratamento de indivíduos com DM2 e IC, independente dos valores da HbA1c, é a associação de metformina e iSGLT2<sup>1</sup>. Casos em que a HbA1c esteja acima da meta, pode-se associar um terceiro fármaco, como os agonistas do GLP-1. Conforme o controle glicêmico, ainda é possível associar um quarto fármaco ou uso de insulina<sup>1,12</sup>.

Conforme dados do estudo CAPTURE, realizado no Brasil com 912 indivíduos com DM2, a incidência de DCV em pacientes diabéticos é de 43,8%. Entre estes, a taxa de IC foi de 12%<sup>34</sup>. Diante desses dados, é evidente a relação entre a maior incidência de desfechos cardiovasculares desfavoráveis em indivíduos com DM2 e a importância do manejo terapêutico desses pacientes com foco em otimizar a terapêutica, promovendo o controle glicêmico associado aos benefícios dos antidiabéticos cardioprotetores.

### **3.2 Complicações cardíacas no DM2 com foco na insuficiência cardíaca (IC)**

A prevalência de IC no Brasil é de aproximadamente 2 milhões e a incidência é de 240 mil novos casos por ano. O envelhecimento da população está diretamente relacionado à alta prevalência de IC<sup>10</sup>. A IC é a principal causa de re-hospitalização

no Brasil, com elevada mortalidade em 5 anos, correspondendo a 5% dos gastos do orçamento destinado aos gastos em saúde no país<sup>8,10</sup>.

A IC é uma síndrome clínica caracterizada pela incapacidade do coração de bombear sangue e atender as necessidades metabólicas do organismo. A anormalidade fisiológica é um débito cardíaco inadequado e elevadas pressões de enchimento das câmaras cardíacas, a princípio, durante o exercício, mas com a progressão da doença também em repouso<sup>3,8</sup>.

O débito cardíaco insuficiente ocasiona o aumento de volume de líquido. Parte disso está relacionada ao aumento de pressão venosa sob a pressão capilar, ocasionando formação de líquido tecidual (edema). Já a redução do fluxo sanguíneo renal ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), causando vasoconstrição, aumento de retenção de sódio e água e, assim, contribuindo para retenção de líquido<sup>3</sup>.

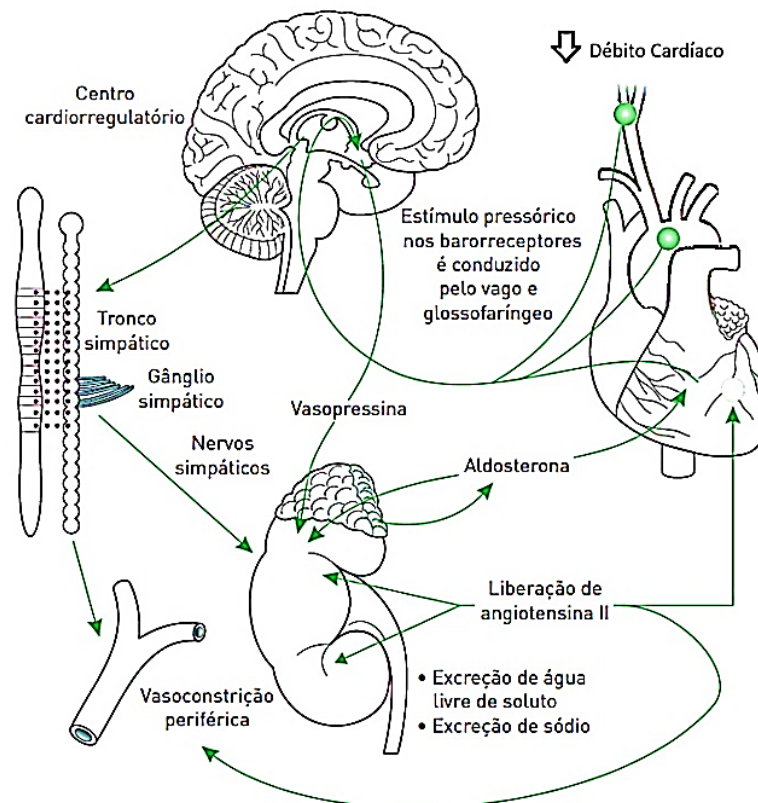
A classificação da IC baseia-se na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), sendo que quando a FEVE é  $\geq 50\%$  é denominada IC com fração de ejeção preservada (ICFEp), e quando a FEVE é  $<40\%$ , denominada IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr). Nos indivíduos com fração de ejeção entre 40 e 49%, é denominada como IC com fração de ejeção intermediária (ICFEi). A classificação da IC com relação à FEVE possibilita a diferenciação do quadro dos pacientes relacionadas às suas etiologias, comorbidades associadas e a resposta terapêutica<sup>8</sup>.

Para o diagnóstico da IC, é imprescindível uma anamnese completa com o histórico clínico do paciente e comorbidades prévias, exame físico, análise de sinais e sintomas, alterações do ecocardiograma, exames de imagens, avaliação da hemodinâmica e exames laboratoriais. No contexto laboratorial, a dosagem sérica de peptídeos natriuréticos de tipo B (BNP) e seu fragmento N-terminal pró-BNP são bastante úteis no diagnóstico de IC<sup>8,10</sup>.

O diagnóstico é um desafio para os profissionais de saúde, devido os sinais e sintomas não serem exclusivos da doença. Perante o exposto, exames complementares se fazem necessários, sendo a dosagem sérica dos biomarcadores BNP e NT-pró-BNP útil e preconizado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)<sup>8,10</sup>. Níveis séricos elevados de BNP ( $>35$  pg/mL) são altamente sugestivos de IC. É importante frisar que a dosagem de BNP e NT-pró-BNP é um método de apoio ao diagnóstico. A confirmação diagnóstica de IC é por exame de ecocardiografia<sup>3,10</sup>.

A utilização da dosagem sérica de BNP no DM2 pode ser utilizada para rastrear precocemente indivíduos com risco aumentando de cardiopatias como a IC<sup>25</sup>.

Os mecanismos fisiopatológicos da IC são desencadeados em resposta à redução do débito cardíaco. Mecanismos neuroendócrinos são ativados, desencadeando piora no quadro de IC. A ativação do sistema simpático e do SRAA causam dano endotelial, aumento de radicais livres, fibrose cardíaca, apoptose e desenvolvimento de quadros de arritmias<sup>8</sup>. Na figura 2, observa-se a representação esquemática da fisiopatologia da IC e ativação neuro-humoral devido à redução do débito cardíaco. A ativação do sistema neuro-humoral causa aumento da volemia, vasoconstrição e remodelamento cardíaco.



**Figura 2** – Representação esquemática da fisiopatologia da IC e ativação neuro-humoral devido à redução do débito cardíaco. Fonte: Insuficiência Cardíaca | dos Sintomas ao Diagnóstico e Tratamento | MedicinaNET. Acesso em: 27 de Jul.2023.

O tratamento da IC inclui medidas não farmacológicas e farmacológicas. As medidas não farmacológicas preconizadas pela SBC incluem restrição de sódio, restrição hídrica, dieta, perda de peso, cessação do tabagismo e de bebidas alcoólicas, entre outras<sup>8,10</sup>. O tratamento farmacológico inclui os inibidores da

enzima conversora de angiotensina (iECA) ou antagonistas dos receptores de angiotensina-II, antagonistas beta-adrenérgicos, antagonistas dos receptores mineralocorticoides, inibidor da neprilisina associado a antagonista dos receptores de angiotensina-II, ivabradina, digitálicos, diuréticos, nitratos e hidralazina<sup>3,8,10</sup>.

O DM2 é um fator de risco para IC, sendo que aproximadamente 12% dos pacientes com DM2 têm IC. Quando se correlaciona o fator de risco idade e IC, a incidência de IC nos pacientes idosos com DM2 sobe para 22%. O controle glicêmico reduz a incidência de IC e melhora o prognóstico<sup>8</sup>.

O diagnóstico tardio do DM aumenta o risco 4,8 vezes de desenvolver IC; indivíduos com DM e IC tem risco aumentado de desfechos cardiovasculares adversos. A abordagem terapêutica é de suma importância em pacientes com IC e DM2 concomitante, visando à melhoria da condição clínica do paciente e redução dos agravos cardiovasculares. A ação cardioprotetora dos antidiabéticos é alvo de estudos, uma vez que se estabelece a relação do DM mal controlado e o mal prognóstico em pacientes com IC.

Compreender os mecanismos bioquímicos que favorecem a ação cardioprotetora desses fármacos é de grande relevância para a área da saúde, otimizando a terapêutica e reduzindo os riscos de mortalidade precoce em indivíduos com IC.

Dada à importância do controle do DM2, a metformina foi recomendada pela SBD como tratamento de primeira linha. Sendo assim, o presente estudo sobre a metformina com ênfase em seu potencial farmacológico, relacionando sua eficácia no manejo do DM2 com seus efeitos cardioprotetores.

Nesse cenário o controle do DM2 e suas complicações cardiovasculares são imprescindíveis, contribuindo para a qualidade de vida e sobrevivência de indivíduos com DM2 e IC. As ações cardioprotetoras dos agentes antidiabéticos são de grande interesse em saúde pública, reduzindo as taxas de mortalidade e gastos em serviços de saúde devido às complicações do DM2.

### **3.3 Metformina**

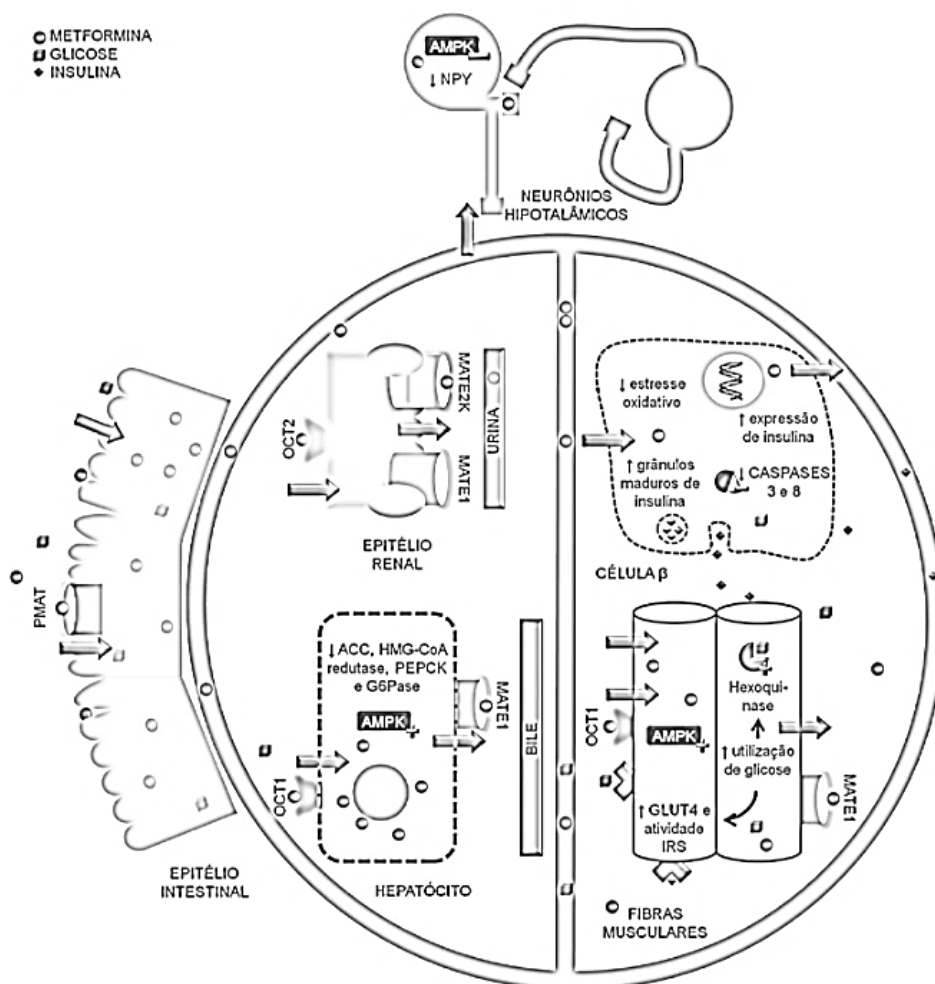
A metformina, pertencente à classe das biguanidas, é um derivado da guanidina do composto ativo da planta *Galega Officinalis*, utilizada clinicamente para o manejo do DM2 por mais de 60 anos. O mecanismo de ação está relacionado ao

aumento da sensibilidade insulínica no fígado, redução da produção hepática de glicose e aumento da captação muscular de glicose pela ativação da AMPK<sup>1,13</sup>.

As ações bioquímicas são a inibição da gliconeogênese, redução da absorção de carboidratos pelo intestino, aumento da oxidação de ácidos graxos, redução das lipoproteínas (LDL e VLDL) e, nos tecidos insulínica, aumenta a captação de glicose causando rápida redução da glicemia<sup>3,13</sup>. O baixo risco de hipoglicemia, devido a sua ação não ser diretamente na liberação da insulina, garante vantagem na escolha da terapia farmacológica<sup>1</sup>.

O fármaco é administrado por via oral, com biodisponibilidade de 50 a 60% sendo absorvido no intestino delgado. Os transportadores de cátions orgânicos OCT1 e OCT2 auxiliam na entrada do fármaco no fígado e rins. O tempo de meia vida é aproximadamente 6 horas, com concentração máxima entre 1-3 horas. A eliminação é por via renal. É um fármaco dialisável, logo, quadros de acidose láctica em pacientes com função renal reduzida podem ser revertidos na diálise<sup>13</sup>.

A metformina é absorvida no epitélio intestinal, sendo um substrato da proteína PMAT. Os transportadores de cátions orgânicos OCT1 e OCT2 auxiliam a entrada da metformina nos diferentes tecidos (fígado e músculos), onde o fármaco atua modulando a atividade da AMPK. As proteínas MATE1 e MATE2-K são responsáveis pela excreção do fármaco. A farmacocinética da metformina descrita acima pode ser visualizada na figura 3.



**Figura 3** – Esquema sobre a farmacocinética da metformina Disponível em: Vista do Metformina e Diabetes Melito Tipo 2: Passado, Presente e Farmacogéutica (ufrgs.br). Acesso em: 31 de Jul.2023.

O tratamento do DM2 com a metformina reduz a glicemia de jejum a 60-70mg/dL, reduz a Hb1Ac a 1,5-2,0%, reduzem os riscos de eventos cardiovasculares, melhora do perfil lipídico, desacelera a progressão do DM e, ainda, é um medicamento de fácil acesso devido ao baixo custo<sup>1</sup>.

Dados demonstram que, anualmente, cerca de 190 mil pacientes são internados por IC aguda, com média de idade de 64 anos, com alta taxa de mortalidade intra-hospitalar<sup>31</sup>.

A metformina também atua no metabolismo lipídico, reduzindo os níveis de triglicerídeos e ácidos graxos por inibir a lipólise, reduzindo colesterol total e LDL e aumento discreto do HDL. A redução da glicemia favorece a função endotelial e, conseqüentemente, auxilia na redução da pressão arterial. A metformina também possui efeitos anorexígenos que contribui para a perda de peso<sup>1,13</sup>.

Os mecanismos supracitados podem estar relacionados pela ativação da AMPK pela metformina, tal enzima é responsável pela manutenção da homeostasia energética no metabolismo celular. A ativação da AMPK pela metformina exerce efeitos sobre o metabolismo da glicose, lipídeos e síntese proteica. A AMPK atua em diversos órgãos como fígado, músculo esquelético, coração, tecido adiposo e pâncreas<sup>3,13</sup>.

A resistência insulínica (RI) está associada à epidemia global de DM2 e obesidade, a prevalência é de 8% a 43%. A insulina é responsável por estimular a lipogênese, aumentar a captação da glicose e síntese de glicogênio na musculatura esquelética e síntese de glicogênio no fígado. Alterações nesse metabolismo favorecem o quadro de RI e, conseqüentemente, o DM2<sup>6</sup>. Nesse contexto, o estudo *Diabetes Prevention Program Research Group* demonstrou que a utilização da metformina associada a mudanças de hábitos de vida reduziram a incidência do DM2 em 31 a 58%, com redução da glicemia de jejum e da Hb1Ac<sup>33</sup>.

Acredita-se que a enzima AMPK seja o principal alvo sobre o qual a metformina atua para induzir estes efeitos benéficos sobre o metabolismo de glicose e lipídeos, conforme detalhado abaixo.

### **3.4 Metformina e AMPK**

Admite-se que a ação farmacológica da metformina tem como alvo a ativação da AMPK. Essa enzima é um sensibilizador do balanço energético celular, sendo ativada pela razão AMP/ATP<sup>16</sup>.

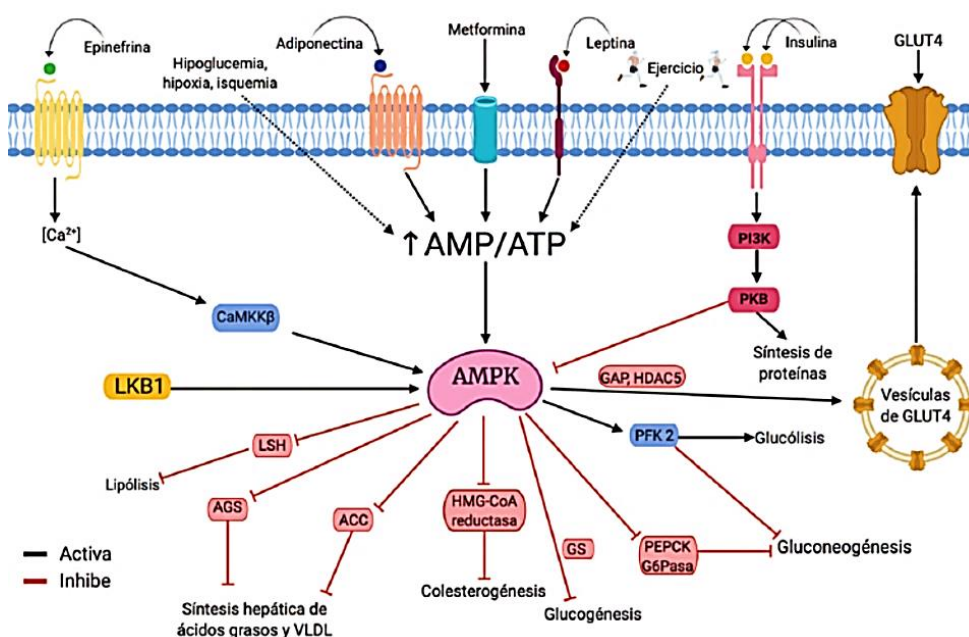
O aumento da relação AMP-ATP ativa o sistema AMPK. O estímulo pode ser fisiológico, através da atividade física devido a contração muscular, ou devido processo patológico, como privação de glicose, hipóxia, estresse oxidativo, choque osmótico, diminuição do pH, aumento de radicais livres, inibição da glicólise, isquemia e desacopladores de fosforilação oxidativa. A AMPK é inibida por concentrações fisiológicas de fosfocreatina ou antagonizada por altas concentrações de ATP<sup>16,19</sup>.

A AMPK é uma enzima que desempenha papel fisiológico de manutenção da homeostasia energética. É uma molécula heteromérica, com uma subunidade catalítica alfa e duas subunidades regulatórias beta e gama. As isoformas da AMPK são tecido-específico; sendo a isoforma alfa 1 predomina no fígado e tecido adiposo,

enquanto a isoforma alfa 2 predomina no cérebro, coração e músculo esquelético. É ativada pela fosforilação do resíduo de treonina 172 da alça de ativação da subunidade alfa, com auxílio de quinase regulatória denominada AMPK quinase (AMPKK)<sup>6,16,17</sup>.

A ativação da AMPK por metformina é dose-dependente. A metformina é capaz de ativar as isoformas alfa 1 e 2, sua ação hipoglicemiante se deve à diminuição da síntese hepática de glicose e aumento da utilização da glicose. A ativação da AMPK aumenta a captação de glicose devido o aumento da translocação de transportador de glicose tipo 4 (GLUT4)<sup>16</sup>.

Na figura 4 é representado o mecanismo de ação da ativação da AMPK. A AMPK ativada inibe a ACC (acetil-CoA-carboxilase) e AGS (ação do complexo ácido graxo sintetase) que conseqüentemente diminui a síntese de ácidos graxos, enquanto inativa LHS (lipase hormônio-sensível), que diminui a degradação de triacilgliceróis. A AMPK também inibe a expressão de HMG CoA redutase e, assim, síntese de colesterol e inibe a gliconeogênese devido à diminuição da expressão gênica da PEPCK (fosfoenolpiruvato carboxilase) e G6Pase (glicose-6-fosfatase). A AMPK causa diminuição da GS e, assim, inibe a glicogênese. A fosforilação da PEPCK por AMPK estimula a glicólise. Por fim, a AMPK favorece a captação de glicose devido ao aumento da translocação de GLUT4.



**Figura 4** – Mecanismo de ação da ativação da enzima AMPK nos diferentes órgãos e tecidos. Disponível em: AMPK como alvo terapêutico da síndrome metabólica (redalyc.org). Acesso em: 20 de Jul.2023.

Sendo a AMPK um regulador celular do metabolismo lipídico e glicídico, estudo demonstra que a metformina ativa a AMPK nos hepatócitos, reduzindo a atividade da acetil-CoA-carboxilase (ACC), aumentando a oxidação de ácidos graxos e suprimindo a expressão de enzimas lipogênicas<sup>26</sup>.

Estudo em hepatócitos isolados de ratos demonstra que a metformina induz a inativação do ACC nos hepatócitos através da ativação da AMPK. A ACC catalisa a biossíntese de malonil-CoA a partir de acetil-CoA. O malonil-CoA é um substrato para o biossíntese de ácidos graxos. Logo, a inativação da ACC reduz a concentração de malonil-CoA, diminuindo a síntese lipídica e o aumento de oxidação de ácidos graxos. Esse mesmo estudo demonstra também que a metformina ativa a AMPK muscular aumentando a captação de glicose devido o aumento da translocação de GLUT-4. Observou-se que a incubação do músculo de ratos isolado com metformina resultou em aumento da atividade da AMPK, aumentando a captação de glicose com efeito aditivo da estimulação da insulina<sup>26</sup>.

A AMPK induz a fosforilação e inibe a atividade da ACC. A via ativada está relacionada a eventos metabólicos, como beta oxidação de ácidos graxos, inibição da síntese de colesterol, translocação do GLUT4, aumento da glicólise, aumento da lipólise, inibição da gliconeogênese, diminuição da resistência insulínica na musculatura esquelética e ativação da enzima sintase de óxido nítrico endotelial (eNOS)<sup>16,17,19</sup>.

Estudo com indivíduos com DM2 por 10 semanas em tratamento com metformina demonstrou que há um aumento da atividade alfa 2 da AMPK no músculo esquelético, devido o aumento da fosforilação da AMPK pela treonina 172 e diminuição da ACC. A atividade da AMPK está associada a uma mudança de estado energético devido à diminuição de ATP e fosfocreatina. Evidenciou-se diminuição do peso (2,2%), redução das concentrações de glicose e insulina em 14 e 28%, as concentrações séricas de colesterol HDL aumentaram em 11% e de colesterol LDL diminuíram em 14%. A fosforilação da AMPK no resíduo de treonina 172 aumentou em 80% após 10 semanas de tratamento com a metformina, sendo este o provável mecanismo pelo qual a metformina ativa a AMPK<sup>27</sup>.

Ainda, estudos demostram que a ativação da via AMPK/ACC pela metformina está relacionada à diminuição da produção hepática de glicose e modulação na

expressão de enzimas gliconeogênicas como a G6Pase e PEPCK; ambas as vias independentes da ação da insulina<sup>17</sup>.

A translocação de GLUT-4 estimulando pela ativação da via AMPK aumenta a captação de glicose pelo tecido muscular, diminuindo a resistência à insulina. Um estudo realizado através de ancoragem molecular avaliou as interações no sítio ativo da AMPK entre a molécula de AMP, a metformina e ligantes com modificação do radical "R" da metformina. Conclui-se que há alta afinidade entre a AMPK e AMP comparado aos outros ligantes<sup>19</sup>.

A ação farmacológica da metformina sobre a AMPK promove melhora do perfil lipídico e glicídico ao inibir a ACC, hidroximetilglutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase) e a glicogênio sintase. A AMPK hepática inibe a gliconeogênese, síntese de triacilglicerol e colesterol. No músculo a ativação da AMPK favorece a utilização de glicose devido maior translocação de GLUT4. Um estudo com ratos de laboratório em dieta hiperlipídica receberam 250mg/kg de metformina, evidenciando aumento da fosforilação da AMPK e elevação da AMP no fígado, sendo proposta a inibição das ações do glucagon na produção de glicose<sup>6</sup>.

Ademais, é preciso considerar a farmacogenética na resposta terapêutica da metformina devido sua variabilidade interindividual. Estudos sugerem que indivíduos portadores de polimorfismos nos genes SLC22A1 (codificante da proteína OCT1), SLC22A2 (codificante da proteína OCT2) e SLC47A1 (codificante da proteína MATE1) apresentam um efeito reduzido da ação da metformina. Esses genes codificam os transportadores de cátions orgânicos (OCT1 e OCT2) responsáveis pela entrada e saída do fármaco no fígado e rins. Tratando-se a AMPK como potencial alvo de ação da metformina estudos sugerem que alterações no gene STK11 (serina-treonina quinase 11) que codifica a proteína LKB1 (hepática quinase B1) envolvido na ativação da AMPK também são responsáveis pela resposta terapêutica a metformina<sup>22</sup>.

A resposta farmacológica à metformina é beneficiada quando associada à prática do exercício físico. Estudo realizado por Musi e colaboradores correlaciona ação do exercício físico em pacientes com DM2. Comparou-se a atividade da subunidade  $\alpha 2$  da AMPK em pacientes com DM2 e indivíduos controle e conclui-se que a atividade da AMPK estimulada pelo exercício físico aumenta a captação de

glicose, promove melhora na homeostase glicídica, aumento da sensibilidade à insulina e aumento da capacidade oxidativa<sup>20</sup>.

Nesse contexto, é evidente o potencial farmacológico da metformina como fármaco de primeira escolha no tratamento do DM2. A metformina associada a mudanças no estilo de vida, prática de exercícios físicos é eficaz no controle do DM2 e contribui na redução das complicações cardíacas da doença<sup>1,20,21,35</sup>.

### **3.5 Ações cardioprotetoras da metformina**

Há diversas evidências clínicas do efeito cardioprotetor da metformina. Uma revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais com 34.504 pacientes comparando a segurança e eficácia da metformina em pacientes com DM2 e IC, sendo 9 estudos de coorte, evidenciou que 6.624 pacientes em uso de metformina foi associada a risco reduzido de hospitalizações e mortalidade<sup>36</sup>. Os estudos evidenciaram que pacientes com DM2 e ICFeP (FEVE >50%) apresentaram redução de mortalidade com uso da metformina.

Uma revisão do estudo prospectivo sobre diabetes no Reino Unido (UKPDS) demonstrou que o uso da metformina reduziu em 29% os riscos de complicações microvasculares e macrovasculares comparando ao tratamento com sulfonilureia e insulina, que diminuíram o risco em 16%. O UKPDS demonstrou que com o avanço da doença é necessário associações medicamentosas para melhor controle glicêmico, após 9 anos de tratamento apenas 25% dos pacientes respondem a monoterapia<sup>15</sup>.

A eficácia da metformina em reduzir as complicações do DM foi demonstrada no Estudo Prospectivo de Diabetes desenvolvido pelo Reino Unido (*UKPDS*), um estudo com 1.704 pacientes com DM2 recém-diagnosticados e com sobrepeso. O ensaio foi realizado comparando o tratamento convencional com dieta isolada (n = 411), controle do DM2 em uso de metformina isolada (n=342) e uso de sulfonilureia ou insulina (n=951) em um período de mais ou menos 10 anos. Diante disso, comparando o grupo em uso de metformina e tratamento convencional, conclui-se que indivíduos em uso de metformina apresentaram redução em 32% de complicações cardiovasculares, como a IC<sup>33</sup>.

Estudo de Zang e cols. demonstraram a ação da metformina na melhora do perfil lipídico<sup>16</sup>. Tal ação está relacionada à ativação da enzima AMPK devido a

inativação da ACC e da enzima HMGCoA redutase nos hepatócitos. Com isso, há redução de ácidos graxos, colesterol e diminuição da síntese de lipoproteínas; contribuindo para aumentar a sensibilidade do fígado a insulina. Considerando que o LDL-c é aterogênico, é possível correlacionar os efeitos benéficos da metformina na redução dos desfechos cardiovasculares desfavoráveis do DM2.

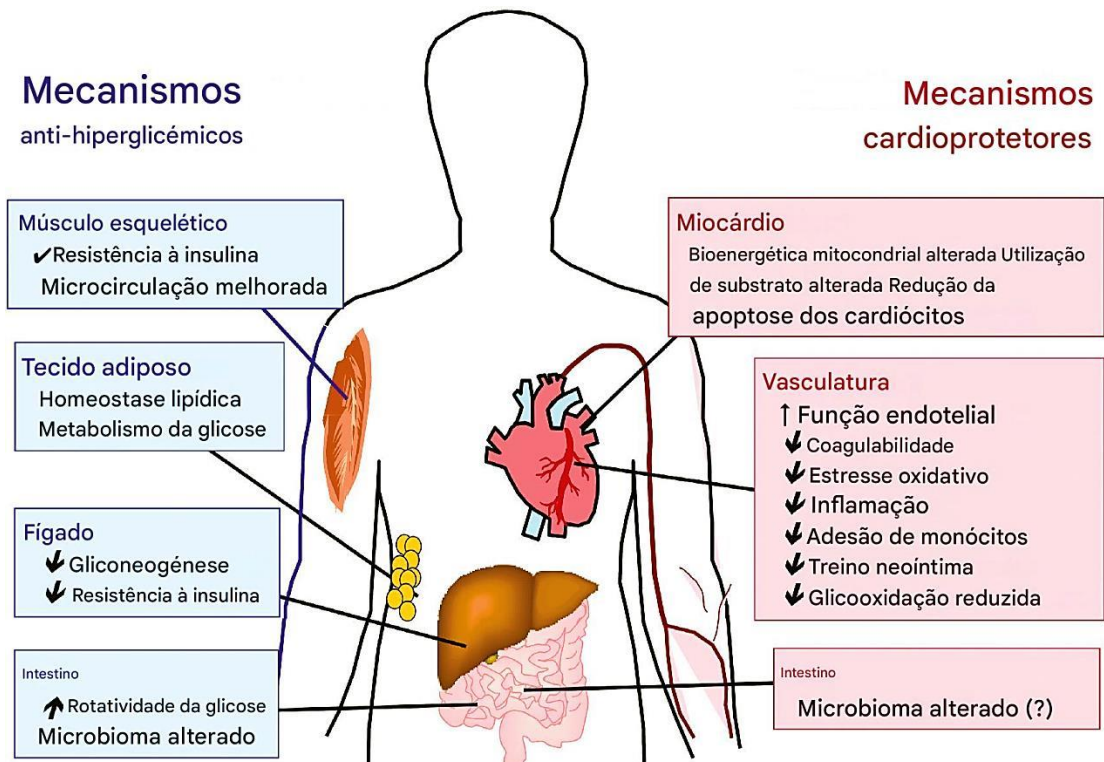
Além das ações da AMPK supracitadas, pode-se destacar sua ação cardioprotetora, uma vez que essa enzima funciona como um importante sensor regulador da homeostase energética celular, sendo ativada no coração após um estresse isquêmico, responsável por aumentar o suprimento energético ao ativar a glicólise, regular a translocação de GLUT4 para o sarcolema e fosforilar a enzima de óxido nítrico endotelial (eNOS) na via do óxido nítrico, exercendo a sua ação de cardioproteção<sup>18</sup>.

Um estudo com coração de ratos transgênicos que expressam a forma não ativa da enzima AMPK avaliou as consequências cardíacas em longo prazo da ausência da atividade da AMPK após serem submetidos ao estresse cardíaco. A AMPK é um regulador importante de vias celulares no estresse energético e possui ação cardioprotetora, diminuindo os danos e atividade apoptótica. O estudo demonstrou significativo prejuízo no processo de glicólise, captação de glicose e translocação do transportador de glicose, e consequentemente dano cardíaco<sup>37</sup>.

A AMPK é sensor metabólico que coordena processos anabólicos e catabólicos celulares, nos cardiomiócitos é importante regulador da homeostase energética, contribuindo para sobrevivência e saúde das células cardíacas. O catabolismo do substrato nos cardiomiócitos é utilizado em vários processos celulares como reparo celular, síntese e renovação de proteínas, renovação de organelas e função contrátil. A doença cardiovascular está relacionada a alterações na bioenergética do coração, sendo assim, enzimas como a AMPK que regula vias de sinalização do metabolismo de cardiomiócitos podem ser alvo potenciais para a farmacoterapia<sup>38</sup>.

Portanto, a metformina desencadeia inúmeras ações cardioprotetoras como redução da glicemia, redução do colesterol total, LDL e triglicerídeos, melhora da função endotelial e da hemostasia, redução dos marcadores de estresse oxidativo, supressão da glicoxidação, efeitos antiaterogênicos celulares e equilíbrio da microbiota intestinal com modulação de metabólitos associados à resistência a

insulina, que foram sumarizados na figura 5. Dentre os mecanismos cardioprotetores, destaca-se a ação da metformina no miocárdio ao ativar a enzima AMPK e aumentar a atividade mitocondrial, sendo responsável por manter a homeostase energética e redução da apoptose dos cardiomiócitos por aumentar a oxidação de ácidos graxos a principal fonte energética do coração<sup>5</sup>.



**Figura 5** - Mecanismos hipoglicemiantes e cardioprotetores da metformina. Fonte: Metabolism.2022 May; 130:155160<sup>5</sup>.

Assim, a ativação da AMPK pela metformina torna essa enzima um importante alvo farmacológico da sua ação cardioprotetora. Sendo a AMPK responsável pela manutenção da homeostase energética frente a fatores estressores cardíacos, a metformina, favorece não apenas o controle glicêmico, mas contribui na redução das complicações cardíacas<sup>31</sup>.

#### 4. CONCLUSÃO

Considerando que o DM2 é uma epidemia mundial e que as complicações cardíacas, como a IC, têm alta prevalência nos pacientes diabéticos, é evidente a importância de fármacos antidiabéticos com ações cardioprotetoras. A metformina é há muitos anos aprovada e preconizada como medicamento de primeira escolha no tratamento dos pacientes diabéticos com IC devido sua ação cardioprotetora. As ações cardioprotetoras da metformina são justificadas não apenas pela ação hipoglicemiante, já que o controle do DM2 é importante no controle das complicações, mas também devido suas ações diretas no coração, inclusive sobre a AMPK cardíaca. Certamente existem outros potenciais alvos farmacológicos envolvidos na ação de cardioproteção da metformina e novos estudos se fazem necessários.

## 5. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. Brasília: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019. 491 p. ISBN: 978-85-93746-02-4.
2. SALVATORE, T. et al. Effects of Metformin in Heart Failure: From Pathophysiological Rationale to Clinical Evidence. **Biomolecules**, v. 11, n. 12, p. 1834, 4 dez. 2021.
3. RITTER, J. M. et al. **Rang Y Dale. Farmacologia**. 9. ed. [s.l.]. Elsevier, 2020.
4. YANG, X. et al. Metformin, beyond an insulin sensitizer, targeting heart and pancreatic  $\beta$  cells. **Biochimica Et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease**, v. 1863, n. 8, p. 1984–1990, ago. 2017.
5. SCHERNTHANER, G.; BRAND, K.; BAILEY, C. J. Metformin and the heart: Update on mechanisms of cardiovascular protection with special reference to comorbid type 2 diabetes and heart failure. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 130, p. 155160, maio 2022.
6. ANTUNES, M. M.; BAZOTTE, R. B. EFEITOS DA METFORMINA NA RESISTÊNCIA INSULÍNICA: ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E MECANISMOS DE AÇÃO FARMACOLÓGICA. **SaBios-Revista de Saúde e Biologia**, v. 10, n. 3, p. 105–112, 8 dez. 2015.
7. PEREIRA, I. W. DE S. et al. Cardiomiopatia diabética e insuficiência cardíaca em pacientes com diabetes mellitus: revisão de literatura / Diabetic cardiomyopathy and heart failure in patients with diabetes mellitus: literature review. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 5, p. 39210–39221, 20 maio 2022.
8. RODHE, L. E. P. et al. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 111, n. 3, p. 436–539, 1 set. 2018
9. CESTARI, V. R. F. et al. Distribuição Espacial de Mortalidade por Insuficiência Cardíaca no Brasil, 1996-2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 118, p. 41–51, 21 fev. 2022.
10. MARCONDES-BRAGA, F. G. et al. Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 26 maio 2021.
11. NEGRÃO, C.E. et al. **Cardiologia do exercício do atleta ao cardiopata**. 4 ed., rev e ampl. – Barueri, SP: Manole, 2019.
12. **Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos. Aprova Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2**, 2020. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/>>
13. MARTINS RODRIGUES NETO, E. et al. Metformina: Uma Revisão da Literatura. **Saúde e Pesquisa**, v. 8, p. 355, 28 set. 2015.
14. OLIVEIRA, J. E.; GUYTON, A. C. Tratado de Fisiologia Médica. 12. ed. [s.l.] Elsevier Editora Ltda, 2011.
15. TURNER, R. C. The U.K. Prospective Diabetes Study: A review. **Diabetes care**, v. 21, n. Supplement\_3, p. C35–C38, 1998.
16. ZANG, M. et al. AMP-activated protein kinase is required for the lipid-lowering effect of metformin in insulin-resistant human HepG2 cells. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 46, p. 47898–47905, 12 nov. 2004.
17. PÁDUA, M. F. DE et al. Exercício físico reduz a hiperglicemia de jejum em camundongos diabéticos através da ativação da AMPK. **Revista brasileira de medicina do esporte**, v. 15, n. 3, p. 179–184, 2009.
18. TAVARES, F. M. **Efeito do hormônio tireoideano na função cardíaca no modelo de isquemia/reperfusão em ratos. Papel do receptor AT2 e da via intracelular**

- AMPK.** Mestrado em Ciências Morfofuncionais—São Paulo: Universidade de São Paulo, 30 mar. 2012.
19. SANTOS, E. B. DOS; FREITAS, B. D. S. **Docking molecular da proteína Quinase ativada por AMP (AMPK): caracterização in silico das principais propriedades referentes à interação proteína-ligante.** 2018.  
Disponível em: <<https://www.semanticscholar.org/paper/Docking-molecular-da-prote%C3%ADna-Quinase-ativada-por-%C3%A0-Santos-Freitas/e170a5aa377589b925ae6b270160af5ea6cecf2>>. Acesso em: 20 jan. 2024.
  20. MUSI, N. et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) is activated in muscle of subjects with type 2 diabetes during exercise. **Diabetes**, v. 50, n. 5, p. 921–927, maio 2001.
  21. NETO, H. **Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos. Aprova Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2.** , 2020. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/>>
  22. ROVARIS, D. L. et al. Metformina e Diabetes Mellito Tipo 2: Passado, Presente e Farmacogética. **Clinical and Biomedical Research**, v. 30, n. 4, 2010.
  23. REIS, M. A. O. DE M. DOS et al. Complicações cardiovasculares em pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 3, p. e6426, 2 mar. 2021.
  24. BAHIA, L.; DE ALMEIDA-PITITTO, B. Tratamento do DM2 no SUS. [s.d.].
  25. SILVA, L. B. DA et al. Peptídeo natriurético tipo-B e doenças cardiovasculares. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 81, p. 529–534, nov. 2003.
  26. ZHOU, G. et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 108, n. 8, p. 1167–1174, out. 2001.
  27. MUSI, N. et al. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 51, n. 7, p. 2074–2081, 2002
  28. PEREIRA, C. et al. Perfil socioeconômico, clínico e farmacoterapia de pacientes geriátricos com Diabetes Mellitus. **Research, Society and Development**, v. 10, p. e5310312995, 4 mar. 2021.
  29. PACHECO, R. B. et al. Renoproteção e cardioproteção associadas ao uso de inibidores de SGLT-2. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 23, n. 5, p. e12579, 10 maio 2023.
  30. EVANGELISTA, G. L. et al. Análise da terapia combinada com inibidores do SGLT2 e DPP4 em pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2: uma revisão integrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 23, n. 5, p. e12495, 2 maio 2023.
  31. IDF Diabetes Atlas 2021 – 10th edition. Disponível <[www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)>.
  32. BRUNTON, L.L. et al. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman.** 13.ed. – Porto Alegre: AMGH,2019.
  33. UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. **Lancet (London, England)**, v. 352, n. 9131, p. 854–865, 12 set. 1998.
  34. VENCIO, S. et al. Contemporary (2019) prevalence of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes in Brazil: the cross-sectional CAPTURE study. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 14, n. 1, p. 5, 10 jan. 2022.
  35. KNOWLER, W. C. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. **The New England Journal of Medicine**, v. 346, n. 6, p. 393–403, 7 fev. 2002.
  36. EURICH, D. T. et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies

- involving 34,000 patients. **Circulation. Heart Failure**, v. 6, n. 3, p. 395–402, maio 2013.
37. RUSSELL, R. R. et al. AMP-activated protein kinase mediates ischemic glucose uptake and prevents postischemic cardiac dysfunction, apoptosis, and injury. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 114, n. 4, p. 495–503, 16 ago. 2004.
38. BAIRWA, S. C.; PARAJULI, N.; DYCK, J. R. B. The role of AMPK in cardiomyocyte health and survival. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, The role of post-translational protein modifications on heart and vascular metabolism. v. 1862, n. 12, p. 2199–2210, 1 dez. 2016.