

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO POLYDORO ERNANI DE SÃO THIAGO DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DE SANTA CATARINA (HU-UFSC/EBSERH)  
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA  
CURSO DE MEDICINA

**ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DE EXPOSIÇÕES HUMANAS À METFORMINA EM SANTA  
CATARINA REGISTRADAS PELO CIATox/SC, DE 2016 A 2022.**

Florianópolis  
2024  
Autor: João Victor Simão

**ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DE EXPOSIÇÕES HUMANAS À METFORMINA EM SANTA CATARINA REGISTRADAS PELO CIATox/SC, DE 2016 A 2022.**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Medicina do Campus Florianópolis da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientadora: Dra. Cristina Schreiber Oliveira

Coorientadora: Profa. Dra. Claudia Regina dos Santos

Florianópolis

2024

Ficha de Identificação do Trabalho  
Biblioteca Universitária - UFSC

SIMÃO, JOÃO VICTOR

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DE EXPOSIÇÕES HUMANAS À  
METFORMINA EM SANTA CATARINA REGISTRADAS PELO CIATOx/SC,  
DE 2016 A 2022. / JOÃO VICTOR SIMÃO ; orientadora,  
CRISTINA SCHREIBER OLIVEIRA, coorientador, CLAUDIA REGINA  
DOS SANTOS, 2024.

29 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -  
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências  
da Saúde, Graduação em Medicina, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Medicina. 2. Metformina. I. OLIVEIRA, CRISTINA  
SCHREIBER. II. DOS SANTOS, CLAUDIA REGINA . III.  
Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em  
Medicina. IV. Título.

## RESUMO

Publicada pela primeira vez em 1957, a Metformina é o antidiabético oral mais utilizado em território brasileiro e, de maneira geral, a primeira escolha para tratamento de diabetes mellitus tipo 2. Quanto à sua eficácia e segurança, diversos estudos mostram que sua toxicidade está restrita a condições renais crônicas ou superdosagens. Porém, o acesso facilitado ao fármaco e sua alta demanda traz o questionamento quanto às exposições tóxicas, provocadas ou não, ao medicamento. Deste modo, o presente estudo ecológico faz uma análise sobre as exposições ao medicamento entre os anos de 2016 e 2022, registrados pelo CIATox/SC. Ao todo, houve um total de 349 registros no intervalo, sendo 54 exclusivamente à Metformina. As variáveis analisadas no foram sexo, idade, dose de exposição, desfecho pós-exposição (sintomatologia, presença de acidose metabólica, óbito), uso concomitante de outros fármacos. Os resultados foram um aumento de exposições prévias ao período inicial da pandemia por COVID-19, com nova curva crescente a partir de 2021. A sintomatologia mostrou-se mais exacerbada em pacientes com associações medicamentosas (81/109 sintomáticos no grupo com associações contra 25/54 nos pacientes sem associações), as quais foram majoritariamente com medicações de receita não controlada. Não existiram registros de óbitos ou necessidade de terapia intensiva utilizando Metformina de maneira isolada (em associações, 2/109 óbitos e 3/109 necessitam de terapia intensiva), independente da dose administrada, sendo que 2/54 tiveram acidose metabólica com hiperlactatemia e apenas 6/54 pacientes em dose tóxica precisaram ficar hospitalizados. Nota-se que a maioria das exposições em dose tóxica verificadas foram por tentativa de suicídio, em que a faixa etária mais acometida foi de 35 a 59 anos (61/163) e que o sexo mais acometido foi o feminino (116/163). Conclui-se, porém, que o aumento da prevalência, assim como o acometimento em faixas etárias mais jovens (41/163 em pessoas de 12 a 18 anos), pode inferir uma necessidade de maior vigilância no que se refere ao armazenamento e acesso indevido à medicação, especialmente em casos de indivíduos que ingerem mais de um tipo de remédio ao dia, por conta de possíveis interações com a Metformina, mesmo que esta que de maneira isolada não tenha mostrado tantos prejuízos à população analisada.

**Palavras-chave:** Metformina; Toxicidade; Diabetes;

## ABSTRACT

Published for the first time in 1957, Metformin is the most widely used oral antidiabetic in Brazil and, in general, the first choice for treating type 2 diabetes mellitus. Regarding its efficacy and safety, several studies show that its toxicity is restricted to chronic kidney conditions or overdoses. However, easy access to the drug and its high demand raises questions regarding toxic exposures, whether provoked or not, to the drug. Therefore, the present ecological study analyzes exposure to the drug between the years 2016 and 2022, recorded by CIATox/SC. In total, there were a total of 349 records in the interval, 54 of which were exclusively for Metformin. The variables analyzed were sex, age, exposure dose, post-exposure outcome (symptoms, presence of metabolic acidosis, death), concomitant use of other drugs. The results were an increase in exposures prior to the initial period of the COVID-19 pandemic, with a new increasing curve starting in 2021. Symptoms were more exacerbated in patients with drug combinations (81/109 symptomatic in the group with combinations against 25/54 in patients without associations), which were mostly with uncontrolled prescription medications. There were no records of deaths or the need for intensive therapy using Metformin alone (in combinations, 2/109 deaths and 3/109 required intensive therapy), regardless of the dose administered, with 2/54 having metabolic acidosis with hyperlactatemia and only 6/54 patients at a toxic dose needed to be hospitalized. It is noted that the majority of toxic dose exposures were due to attempted suicide, in which the most affected age group was 35 to 59 years old (61/163) and the most affected sex was female (116/163). It is concluded, however, that the increase in prevalence, as well as the involvement in younger age groups (41/163 in people aged 12 to 18 years), may infer a need for greater vigilance with regard to storage and improper access medication, especially in cases of individuals who take more than one type of medication per day, due to possible interactions with Metformin, even though in isolation it has not shown much harm to the population analyzed.

**Keywords:** Metformin; Toxicity, Diabetes.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura química da Metformina	12
Figura 2 – Mecanismo da Metformina em acidose metabólica com hiperlactatemia	15
Figura 3 – Distribuição dos registros no CIATox/SC, envolvendo exposição/intoxicação por Metformina entre 2016 e 2022.	18
Figura 4 – Distribuição das faixas etárias de exposições tóxicas à Metformina entre 2016 e 2022, registradas pelo CIATox/SC.	19

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 – Associações utilizadas com Metformina em dose tóxica registradas pelo CIATox/SC, entre 2016 e 2022. 19
- Tabela 2 – Sintomas iniciais na admissão dos pacientes com exposição em dose tóxica de Metformina e associações registrados pelo CIATox/SC em Santa Catarina, entre 2016 e 2022. 20
- Tabela 3 – Sintomas iniciais em admissão dos pacientes com exclusiva exposição à Metformina em dose tóxica registradas pelo CIATox/SC, entre 2016 e 2022. 20
- Tabela 4 – Sintomas iniciais em relação às doses nos pacientes com exclusiva exposição à Metformina em dose tóxica registrados pelo CIATox/SC, entre 2016 e 2022. 21

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>9</b>
<b>2.</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>10</b>
2.1.	POPULAÇÃO ANALISADA	10
2.2.	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	11
2.3.	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	11
2.4.	TAMANHO DA AMOSTRA	11
2.5.	TABULAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS	11
<b>3.</b>	<b>DESENVOLVIMENTO</b>	<b>12</b>
3.1.	METFORMINA E SUAS APLICABILIDADES	12
3.2.	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	13
3.3.	EFEITOS ADVERSOS	13
3.4.	CONTRAINDICAÇÕES	13
3.5.	DOSE MÁXIMA	14
3.6.	COMPLICAÇÕES DE SUPERDOSAGENS	14
3.7.	CONDUTA EM INTOXICAÇÕES AGUDAS	15
3.8.	USO DE METFORMINA NO BRASIL	16
<b>3.8.1.</b>	<b>Metformina e diabetes mellitus em Santa Catarina</b>	<b>17</b>
<b>3.8.2.</b>	<b>Base de dados de exposições humanas à Metformina em Santa Catarina</b>	<b>17</b>
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>17</b>
4.1.	EXPOSIÇÕES EM DOSE TÓXICA	18
<b>4.1.1.</b>	<b>Intoxicação por Metformina associada a outras substâncias</b>	<b>19</b>
<b>4.1.2.</b>	<b>Exposições em dose tóxica exclusivamente por Metformina</b>	<b>20</b>
<b>5.</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>21</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>24</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Por ter efeitos de queda glicêmica e redução de poliúria em indivíduos com diabetes relatados desde a idade média, a *Galega officinalis* sempre foi alvo de estudos para o tratamento da condição. Na década de 1920, foi demonstrado que a biguanida era o princípio ativo responsável pela ação terapêutica observada. Entretanto, o uso isolado do composto possuía um alto potencial de toxicidade e, por conta disso, foram realizados esforços para buscar derivados da biguanida para o tratamento de pacientes diabéticos. Assim, em 1957 foi publicada a primeira descrição da 1,1 dimetilbiguanida, a Metformina (ou Cloridrato de Metformina), uma proposta de antidiabético oral não hipoglicemiante, diferentemente dos fármacos disponíveis à época, como sulfonilureias <sup>[1]</sup>. Duas décadas depois, o fármaco começou a ter seu uso clínico difundido progressivamente. No Brasil, é o medicamento mais utilizado para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2, além de fazer parte do programa Farmácia Popular do Ministério da Saúde <sup>[2]</sup>.

Como supracitado, a biguanida é um princípio ativo com potencial de toxicidade no organismo. Outro derivado da substância, a Fenformina (feniletil biguanida), foi descrita no mesmo ano que a Metformina. Porém, a partir dos anos 70, começou a ser retirada do mercado em vários países, como Brasil e Estados Unidos, especialmente por conta de episódios de acidose metabólica e hiperlactatemia. A fisiopatologia de toxicidade do Cloridrato de Metformina também é baseada nesses fenômenos, porém ocorre numa escala menor e geralmente está restrita a grupos específicos, como em condições de superdosagem ou insuficiência renal <sup>[1]</sup>.

O Brasil é o quinto país mais prevalente em diabetes mellitus no mundo, com 10,2% da população adulta acometida através de dados obtidos em 2023 <sup>[3]</sup>. Em Santa Catarina, a prevalência de diabetes aumentou de 5,5% para 7,4% no período de 2006 a 2019 <sup>[4]</sup>. Tais dados mostram uma maior susceptibilidade a exposições humanas por Metformina, por ser disponibilizada no Sistema Único de Saúde e ser a primeira droga oral de escolha no tratamento de pacientes diabéticos tipo 2, salvo contra-indicações. Entende-se que a incidência de uso da droga tende a aumentar cada vez mais nos próximos anos. Em 2019, o percentual estimado de pacientes diabéticos em tratamento medicamentoso foi de 89,3%, com valores acima de 92% em pacientes idosos <sup>[5]</sup>. A incomum, porém não inexistente toxicidade do medicamento traz a necessidade de uma abordagem de análise dos casos de

exposição, dada a facilidade do acesso ao fármaco, que está cada vez mais presente na residência das pessoas.

O CIATox/SC é uma unidade pública de caráter referencial na área de toxicologia clínica em Santa Catarina. O serviço mantém plantão ininterrupto, com o objetivo de prestar informações em caráter de urgência para casos de intoxicação ou acidentes com animais peçonhentos, através de equipe multidisciplinar técnica, de caráter gratuito. A instituição completou 40 anos de existência em 10 de maio de 2024 <sup>[6]</sup>.

Nesse sentido, o presente estudo aborda uma análise epidemiológica das exposições humanas à Metformina no período de 2016 a 2022 registradas pelo Centro de Informação e Assistência Toxicológica de Santa Catarina (CIATox/SC), do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC/EBSERH).

## **2. METODOLOGIA**

É um estudo ecológico, com análise dos casos de exposição à Metformina no período de 2016 a 2022 registradas pelo CIATox/SC.

As variáveis analisadas no estudo foram sexo, idade, dose de exposição, desfecho pós-exposição (sintomatologia, presença de acidose metabólica, óbito), associações de outros fármacos. Espera-se avaliar a prevalência de exposições e, de acordo com os desfechos, levantar hipóteses sobre o cuidado no armazenamento da medicação, assim como orientações durante sua prescrição.

Os dados foram coletados através de informações registradas no CIATox/SC, disponibilizados mediante à Carta de Anuência emitida pela instituição. As variáveis foram analisadas em forma de planilha, sendo dispostas em ordem anual. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (CEPSH-UFSC) sob número 77146424.1.0000.0121 e segue a Lei Geral de Proteção de Dados (Lei Nº 13.709/18). Os pesquisadores do presente estudo se comprometem a conduzir o projeto e zelar pela confidencialidade dos dados e privacidade dos participantes, de acordo com as Resoluções CNS 466/2012.

### **2.1. POPULAÇÃO ANALISADA**

Todo indivíduo com exposição à Metformina com dados registrados no CIATox/SC, no período de 2016 a 2022.

## 2.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram todos os pacientes, de todas as faixas etárias, com exposição relatada à Metformina, seja de maneira isolada ou combinada a outras substâncias, na base de dados do CIATox/SC no período de 2016 a 2022 no estado de Santa Catarina. A inclusão independeu de sexo, tempo de exposição ou dose de exposição.

## 2.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os pacientes não elegíveis nos critérios de inclusão, bem como possíveis dados sem informações consistentes de idade e/ou sexo, informações duplicadas, ausência de registros do uso da medicação, dados de outros estados ou exposições fora do período em que pretende-se realizar a análise.

## 2.4. TAMANHO DA AMOSTRA

O tamanho da amostra foi composto por todos os indivíduos que atenderem aos critérios de inclusão e que não estejam presentes nos critérios de exclusão.

## 2.5 TABULAÇÃO E ANÁLISE DOS RESULTADOS

Os dados foram obtidos através dos registros envolvendo Metformina como um dos agentes informados ao CIATox/SC no período de 2016 a 2022. Tendo em mente as variáveis propostas para análise, foi realizada a plotagem na plataforma de planilhas Excel, em máquina própria, para tabulação. Cada coluna foi dividida de acordo com a característica estudada (sexo, idade, dose de exposição em mg/kg, associações medicamentosas, sintomatologia pós-exposição, presença ou ausência de acidose metabólica, desfecho pós-exposição).

Os resultados foram evidenciados para análise por meio de tabelas e gráficos em barra. Os gráficos em barra impuseram a prevalência das exposições e faixas etárias. As tabelas ficaram responsáveis por demonstrar a sintomatologia em decorrência de associações medicamentosas - em dose tóxica - ou não, bem como a presença ou não de acidose metabólica.

### 3. DESENVOLVIMENTO

#### 3.1. METFORMINA E SUAS APLICABILIDADES

A Metformina é uma biguanida que tem ação antidiabética oral. Em 1957 foi publicada a sua primeira descrição como 1,1 dimetilbiguanida. A partir da década de



80, teve seu uso clínico difundido progressivamente, inclusive em território brasileiro. Outro derivado da substância, a Fenformina (feniletil biguanida), foi descrita no mesmo ano que a Metformina, mas logo retirada do mercado por conta de episódios de acidose metabólica e hiperlactatemia mesmo em dose tolerada <sup>[1]</sup>. A fisiopatologia de toxicidade do Cloridrato de Metformina também é baseada

nesses fenômenos, porém ocorre em superdosagens ou condições restritas de saúde.

No que tange às ações da Metformina, o seu mecanismo é múltiplo: reduz a gliconeogênese hepática (pelo efeito anti-hiperglicemiante), diminui absorção de glicose no aparelho do trato gastrointestinal, promove melhor resposta à insulina em tecidos periféricos através da disposição de proteínas transportadoras GLUT-4, bem como mantém controle de gasto calórico e apetite através de regulação de uma proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK) <sup>[1]</sup>. Consegue também atuar no metabolismo lipoproteico, não só reduzindo os valores de triglicerídeos, mas também melhorando a relação entre HDL e colesterol por aumentar a fração HDL e reduzir as frações VLDL e LDL <sup>[7]</sup>.

Seu uso é fundamentalmente conhecido no tratamento de diabetes mellitus tipo 2, sendo a primeira droga oral de escolha na inexistência de contra indicações quanto ao seu uso, existindo variantes do fármaco quanto ao tempo de liberação no organismo. Pode ser utilizada também em outras condições, como na Síndrome dos Ovários Policísticos, como terapia complementar da diabetes

mellitus tipo 1 e em obesidade com hiperinsulinemia <sup>[6]</sup>. Por atuar na regulação de uma proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK), observações mais recentes apontam que também pode atenuar cascatas inflamatórias, como na fibrose pulmonar induzida por sílica <sup>[8]</sup> ou em cardiopatias induzidas por pesticidas, em especial o Clorpirifós <sup>[9]</sup>.

Quanto às propriedades farmacocinéticas, a sua biodisponibilidade é de 40% a 60% no paciente que ingere, por via oral, em jejum. Como não é metabolizado, circula de forma livre, com meia-vida plasmática de cerca de duas horas, com 90% da dose absorvida. Os outros 10% são eliminados de maneira mais lenta, com meia-vida que pode chegar até 12 horas. Sua excreção é por via urinária que, em pacientes sem afecções renais, o clearance é de 440 mL/min <sup>[10]</sup>.

### 3.2. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Atém-se ao fato de que agentes hiperglicemiantes, como é o caso corticosteróides, diuréticos tiazídicos e contraceptivos orais podem aumentar a dosagem da medicação ou a necessidade de combinação com outros hipoglicemiantes. O uso de betabloqueadores não cardiosseletivos, por sua vez, possuem relato tanto de hiperglicemia, como hipoglicemia, além de elevação de pressão arterial. Sabe-se que o uso juntamente à Cimetidina aumenta a concentração do cloridrato no organismo de um indivíduo, enquanto que o uso de Digoxina aumenta o pico plasmático desta concentração da medicação <sup>[11]</sup>.

### 3.3. EFEITOS ADVERSOS

Dos efeitos adversos, os principais relatos são de intolerância gastrointestinal, relatada em até 1/3 dos pacientes que fazem uso, especialmente por diarreia. Podem existir também náuseas, inapetência, distensão do abdome, sensação de gosto metálico na boca. Porém, a tendência é que a intolerância vá reduzindo gradualmente <sup>[12]</sup>. Um evento adverso muito conhecido também é a diminuição da absorção de vitamina B12 com o uso crônico, ainda sem mecanismo completamente esclarecido, mas com proposições multifatoriais relacionadas à alteração da microbiota intestinal <sup>[13]</sup>. O fármaco não eleva os níveis séricos de insulina, o que torna rara a existência de hipoglicemia relatada <sup>[14]</sup>.

### 3.4. CONTRAINDICAÇÕES

Quando elucidados os mecanismos de ação, as contraindicações para o uso do medicamento ficam claras. Por ter excreção através de via urinária, uma função renal inadequada ou qualquer exacerbação de estresse metabólico é um gatilho para o acúmulo da Metformina no organismo de um indivíduo, alterando a situação de homeostasia. Por isso, tem como critérios de impedimento a insuficiência renal orgânica ou funcional (especialmente em taxa de filtração glomerular abaixo de 30 mL/min), patologias agudas que possuem potencial de alteração renal (vômitos incoercíveis, diarreia, desidratação, febre, sepse), estados hipóxico-isquêmico graves, insuficiência hepatocelular ou cardíaca graves, descompensação ceto-acidótica, pré-coma diabéticos, uso crônico ou agudo de álcool (pela possibilidade de dano hepático e acúmulo de lactato induzido pelo etanol) [15]. Na gestação, preferencialmente não deve ser utilizado, salvo indicações médicas específicas, detalhadas caso a caso [16]. Evidencia-se também que relato de hipersensibilidade por qualquer um dos seus componentes também inviabiliza o seu uso [15].

### 3.5. DOSE MÁXIMA

Se um dos grandes alicerces para o uso seguro da medicação é a certeza de que poderá ser excretada, levanta-se o questionamento de qual é o valor considerado como superdosagem no uso de Metformina. Tendo em consideração os diversos estudos, a dose máxima estipulada diária é de 2550 mg em um paciente com taxa de filtração glomerular (TFG) acima de 45 mL/min, com meia dose máxima num indivíduo com TFG entre 30 e 45 mL/min [17]. A dose tóxica de Metformina varia conforme a instituição de referenciamento, porém tem valores acima de 80 mg/kg [18].

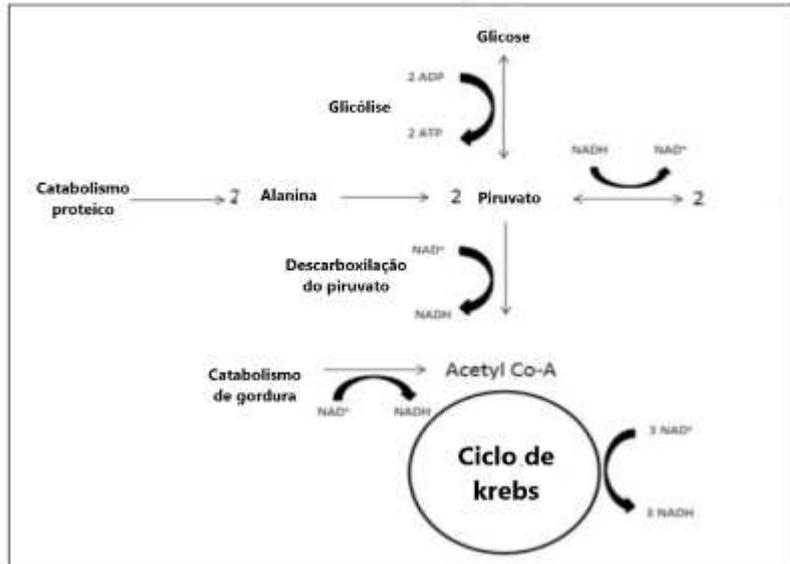
### 3.6. COMPLICAÇÕES DE SUPERDOSAGENS

Quanto à superdosagem, muitas vezes, encontra-se o termo “acidose láctica” na bula do medicamento como a principal complicação relatada, porém a nível bioquímico o mecanismo é diferente. A acidose láctica seria a liberação de um próton após a produção de lactato, que causaria a redução nos valores sanguíneos de pH. O principal artefato que ocorre na falha de excreção adequada ou alta ingestão é na verdade, em poucas palavras, um processo de hiperlactatemia que altera o metabolismo aeróbico e inibe vias que reciclam o H<sup>+</sup> proveniente da hidrólise do

ATP [1]. O acúmulo deste íon, por sua vez, culmina em acidose metabólica. Tal ciclo de ação pode ser elucidado na Figura 2.

A presença de hiperlactatemia e acidose metabólica têm como sinais premonitórios a presença de câibras musculares, dor abdominal, sintomas gastrointestinais inespecíficos e astenia. A evolução do quadro mostra dispneia, hipotermia, que pode evoluir para coma. O exame de gasometria é imprescindível na suspeita de exposição

Figura 2 – Mecanismo da Metformina em acidose metabólica com hiperlactatemia



à Metformina, pois elucidam acidose através da redução do pH sanguíneo, bem como valores elevados de lactato (acima de 5 mmol/L) [1].

Não se sabe ao certo qual valor de ingestão aguda causa as principais complicações relatadas anteriormente. Casuísticas, de maneira geral, trazem complicações em dosagens acima de 20g em pacientes jovens saudáveis [19]. Porém, é necessário ressaltar que a superdosagem terá efeitos relativos levando em consideração não apenas a dosagem ingerida, mas também a presença ou não de comorbidades, assim como a identificação precoce por meio do serviço de atendimento quanto à etiologia do quadro. Outro fator que influencia na questão de superdosagem é a idade do paciente acometido, uma vez que o envelhecimento está diretamente relacionado com a redução da função renal e, deste modo, da excreção adequada. Portanto, indica-se internação hospitalar em qualquer caso de exposição à superdosagens de Metformina. Séries de casos dos EUA e Canadá referem, respectivamente, 4 e 9 casos de acidose láctica e hiperlactatemia por 100 mil habitantes que fazem uso de Metformina, com fator de risco [20].

### 3.7. CONDUTA EM INTOXICAÇÕES AGUDAS

Quanto ao manejo do paciente exposto à dosagem elevada, é válido ressaltar que não existe antídoto para a medicação. A terapia é de suporte, com reposição de fluidos e manejo de distúrbios hidroeletrólíticos. A alcalinização com uso de bicarbonato de sódio é uma das principais terapêuticas utilizadas, especialmente em pacientes com doenças cardíacas de base, pois a normalização do pH ajuda a melhorar a contratilidade miocárdica e posterior perfusão sanguínea <sup>[1]</sup>. O uso de Azul de Metileno vem sendo considerado por ter possíveis relações no ajuste das vias inibidas devido à hiperlactatemia, porém a eficácia ainda não é tão evidente <sup>[21]</sup>.

### 3.8. USO DE METFORMINA NO BRASIL

Por sua comprovada segurança e tolerabilidade, a medicação é comercializada em território brasileiro e faz parte do Programa Farmácia Popular, do Ministério da Saúde, disponível de forma gratuita para a população.

O protocolo do Ministério da Saúde, de 2020, indica o uso da Metformina como primeira medida terapêutica farmacológica para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 na inexistência de contraindicações <sup>[22]</sup>. Nesse sentido, é importante entender que a prevalência dessa condição vem aumentando de maneira significativa nos últimos anos. O último relato nacional é da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), de 2013 a 2019, em que houve aumento da prevalência de diabetes mellitus tipo 2 em todas regiões do país, em todas as faixas etárias, em todas as raças, em todos os níveis de escolaridade e em todos os índices de massa corporal quando comparados os anos de 2013 e 2019 <sup>[23]</sup>.

Outros dados relevantes da PNS de 2019 são que, por estimativa, 12,3 milhões de brasileiros adultos possuíam o diagnóstico de diabetes em 2019, um valor de 7,8% da população, sendo a quinta nação com maior prevalência da condição no mundo <sup>[23]</sup>. Verificou-se também que o envelhecimento populacional foi responsável por pelo menos um terço do aumento de números absolutos de diagnóstico de Diabetes no país.

Como discutido anteriormente, um dos fatores de risco no prognóstico das exposições humanas ao fármaco é a idade do paciente acometido. Apesar do país não possuir uma base de dados que denota especificamente quantos usuários de Metformina existem no país, o aumento da prevalência da principal condição que indica o seu uso traz a discussão sobre uma análise mais aprofundada em questões de superdosagens.

### **3.8.1. Metformina e diabetes mellitus em Santa Catarina**

Apesar de, em comparação ao cenário brasileiro, o estado ter melhorado no ranking de prevalência de diabetes mellitus na PNS de 2013 a 2019 (em 2013, era o nono com menor prevalência e em 2019 foi o quinto com menor prevalência), o estado de Santa Catarina aumentou sua prevalência de diabetes mellitus, quando compara-se os valores prévios. Em 2013, 6,0% era acometida, enquanto que em 2019 o valor foi de 6,4% [23]. Deve-se ressaltar que este incremento pode ser atribuído à cronicidade da doença, envelhecimento populacional e otimização do tratamento.

### **3.8.2. Base de dados de exposições humanas à Metformina em Santa Catarina**

Santa Catarina também não possui uma base de dados esclarecida sobre a circulação de Metformina e o número estimado de usuários. Em relação às exposições humanas à superdosagens de fármacos, o Centro de Informação e Assistência Toxicológica de Santa Catarina (CIATox/SC) do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC/EBSERH) acata de maneira referencial os casos, com base de dados presente na instituição [6].

A partir disso, o estudo abordou os dados de exposição humana à Metformina referenciados ao CIATox/SC no período de 2016 até 2022, período em que a instituição começou a ter dados plenamente informatizados.

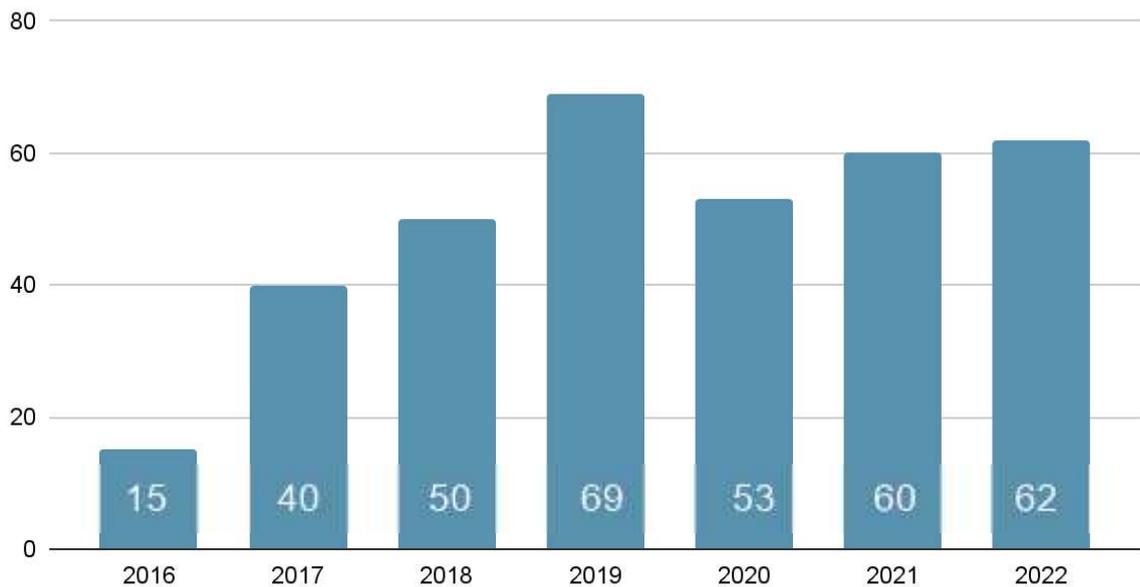
## **4. RESULTADOS**

No período de 2016 a 2022, o CIATox/SC registrou 125.232 ocorrências. A palavra-chave Metformina está presente em 361 registros no período analisado.

Partiu-se, portanto, para avaliar os critérios de inclusão e exclusão para plotar a população no escopo do estudo. Deste modo, excluíram-se 2 registros de outros estados que não de Santa Catarina. Após isso, foram removidos também os materiais sem identificação do paciente, com fichas duplicadas ou então sem relatos de exposição à Metformina na história clínica. Sendo assim, mais 10 foram excluídos. Ao fim, restaram 349 registros para serem aprofundadas na análise.

Em primeiro lugar, foram dispostos anualmente os dados, com pico de prevalência no ano de 2019, com um valor total de 69 eventos neste ano. A Figura 3 traz a disposição anual destes registros.

Figura 3: Distribuição dos registros no CIATox/SC, envolvendo exposição/intoxicação por Metformina entre 2016 e 2022.



Após, foi realizada a divisão entre as exposições com dose comprovadamente tóxica (maior que 80 mg/kg) das que não possuíam dose tóxica ou então as quais não foi possível calcular a dose total ingerida.

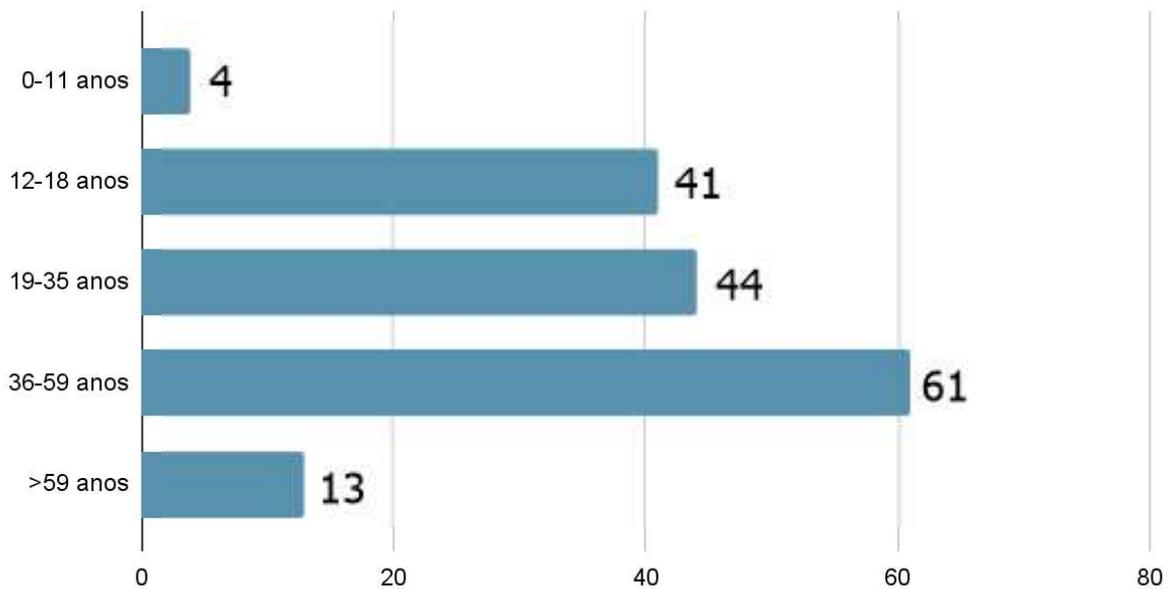
Dos 349, um total de 186 não atingiram a dose tóxica ou não tinham informações consistentes sobre a dose administrada, seja pelo estado geral do paciente, inconsistência de relato denotada em prontuário ou pelo não presenciamento de terceiros no uso do fármaco.

Do agrupamento de grupos supracitado, 2 registros foram por uso crônico. Os 184 restantes, ingestas agudas, tiveram 163 casos por tentativa de suicídio e 21 por administração acidental. Em relação às tentativas de suicídio, 121 foram do sexo feminino e 42 do sexo masculino. Observa-se que, das exposições acidentais, a maioria foi na população inferior a 4 anos de idade (15), sendo as demais em população adulta jovem (4) e idosa (2).

#### 4.1. EXPOSIÇÕES EM DOSE TÓXICA

Em relação à dose efetivamente tóxica, foram apresentados 163 registros. Destes, 47 foram do sexo masculino e 116 do sexo feminino. Apenas 4 não foram denotados como tentativa de suicídio, sendo todos em população pediátrica com idade inferior a 11 anos. A disposição das faixas etárias pode ser analisada na Figura 4.

Figura 4: Disposição de faixas etárias de exposições tóxicas à Metformina entre 2016 e 2022, registradas pelo CIATox/SC.



#### 4.1.1. Intoxicação por Metformina associada a outras substâncias

Outro fator analisado foi a presença de outras substâncias em dose tóxica associadas com intoxicação à Metformina. Dos 163 registros, 109 envolveram associações. A Tabela 1 evidencia as principais associações verificadas.

Tabela 1. Associações utilizadas com Metformina em dose tóxica registradas pelo CIATox/SC, entre 2016 e 2022.

SUBSTÂNCIA	NÚMERO DE ASSOCIAÇÕES	SUBSTÂNCIA	NÚMERO DE ASSOCIAÇÕES
IECA/BRA	35	Estabilizadores de humor	7
Outros antidiabéticos orais	24	Beta-Bloqueadores	7
AINES	18	Bloqueadores de canal de cálcio	7
Moduladores lipídicos	16	Insulina*	4
ISRS	16	Antibióticos	4

Diuréticos	14	Tricíclicos	4
Benzodiazepínicos	11	Outros	27
Antipsicóticos	9		

\* Dose de insulina acima da basal administrada pelo paciente.

Destes pacientes, também foram analisados os sintomas iniciais a descritos na admissão, registrada na Tabela 2.

Tabela 2. Sintomas iniciais na admissão dos pacientes com exposição em dose tóxica de Metformina e associações registrados pelo CIATox/SC em Santa Catarina, entre 2016 e 2022.

SINTOMAS INICIAIS	ACOMETIDOS	SINTOMAS INICIAIS	ACOMETIDOS
Assintomático	28	Epigastralgia ou dor abdominal leve	6
Êmeses ou náuseas	30	Hipoglicemia	4
Sonolência ou tontura leve	25	Cefaleia	2
Glasgow menor ou igual a 10	14	Outros	10
Taquicardia ou sudorese ou hipotensão leve ou calafrios	10		

Deste grupo, 80 foram monitorizados no serviço de saúde e liberados em seguida. Um total de 16 foram hospitalizados por mais de 24 horas, com posterior alta. Três pacientes necessitaram de terapia intensiva, com alta hospitalar após. Em outros 3 casos foram descritos acidose metabólica com hiperlactatemia, nenhum deles culminando em óbito, todos revertidos com uso de bicarbonato. Foram registrados 2 óbitos e 6 perdas de seguimento.

#### 4.1.2. Exposições em dose tóxica exclusivamente por Metformina

Dos 54 casos com exposições humanas tóxicas exclusivas à Metformina, a sintomatologia inicial em admissão foi observada conforme descrito na Tabela 3, com as mesmas referências das exposições com as associações.

Tabela 3. Sintomas iniciais em admissão dos pacientes com exclusiva exposição à Metformina em dose tóxica registradas pelo CIATox/SC, entre 2016 e 2022.

SINTOMAS INICIAIS	ACOMETIDOS	SINTOMAS INICIAIS	ACOMETIDOS
Assintomático	25	Epigastralgia ou dor abdominal leve	6

Êmeses ou náuseas	16	Hipoglicemia	1
Sonolência ou tontura leve	5	Cefaleia	1
Glasgow menor ou igual a 10	1	Outros	2
Taquicardia ou sudorese ou hipotensão leve ou calafrios	4		

Deste grupo, 46 foram monitorizados no serviço de saúde e liberados em seguida. Um total de 6 foram hospitalizados por mais de 24 horas, com posterior alta. Nenhum necessitou de terapia intensiva. Não houve registro de óbitos, existiram 2 perdas de seguimento. Foram registrados 2 casos de acidose metabólica com hiperlactatemia, revertidos após uso de bicarbonato.

Disponíveis nas histórias clínicas, a dose por peso também foi uma vertente aprofundada. A Tabela 4 traz informações relacionadas às dosagens e a sintomatologia registrada, assim como a presença de acidose metabólica nos intervalos e a necessidade de internação por mais de 24 horas.

Tabela 4. Sintomas iniciais em relação às doses nos pacientes com exclusiva exposição à Metformina em dose tóxica registrados pelo CIATox/SC, entre 2016 e 2022.

MANIFESTAÇÕES / DOSE	ASSINTOMÁTICO	SINTOMÁTICO	ACIDOSE METABÓLICA	INTERNAÇÃO >24h
80 - 150 mg/kg	13	10	1	2
151 - 300 mg/kg	7	13	-	3
301 - 500 mg/kg	2	5	-	-
Mais de 500 mg/kg	3	1	1	1

## 5. DISCUSSÃO

A análise dos dados obtidos pode ser feita a partir de vários aspectos. O registro de 361 ocorrências num intervalo de 7 anos pode ser considerado, a princípio, relativamente baixo quando comparado ao montante da instituição, que ultrapassa o valor de 125 mil. É válido ressaltar, entretanto, que a subnotificação dos valores é uma hipótese a ser levantada, uma vez que os registros na base de dados do CIATox/SC é realizado mediante contato de algum interessado (profissional da saúde ou leigo) em discutir o caso. Deste modo, pode-se aferir que boa parte das ingestas indevidas acabam sendo manejadas no próprio serviço de saúde ou então podem ser confundidas com outras possíveis etiologias para o quadro,

especialmente quando há intoxicação crônica, que foi pouco relatada na conferência dos dados.

Outro fator preponderante para a dissertação dos achados é o pico de prevalência em 2019, com 69 casos, que pode ser visto na Tabela 1. Nota-se que a curva era crescente dos anos de 2016 a 2019, até uma queda abrupta em 2020, com posterior curva crescente até o último ano estudado. Tal fator pode ser atribuído, dentre as diversas hipóteses, à pandemia por COVID-19, que fez com que a população procurasse menos os serviços de saúde especialmente no ano de 2020 [24]. Esse fator pode ter sido mais um adjuvante no que tange ao subregistro dos dados, que após mantiveram a tendência de crescimento.

A prevalência no sexo feminino para as tentativas de suicídio segue um padrão já vistos em estudos transversais de grande monta, em que mulheres são caracterizadas por maiores tentativas de suicídio através de medicações [25].

A maior prevalência pediátrica nas exposições acidentais traz uma discussão importante sobre o manejo e uso domiciliar da medicação, que por muitas vezes não é mantida longe do alcance de crianças por ser de uso diário e sem necessidade de receitas rigidamente controladas para sua obtenção.

O número de exposições que não atingiram a dose tóxica ou não eram precisos da dose ingerida foi expressivo, acima de 50% do intervalo visto. Sendo assim, a análise da influência da Metformina para com o quadro do paciente ficou impossibilitada para com esses pacientes, uma vez que não há certeza de que o medicamento estaria causando a sintomatologia apresentada. Assim, optou-se por verificar apenas casos em que comprovadamente há toxicidade de dose.

Tendo em mente apenas a dose tóxica, em que a imensa maioria ocorreu por tentativas de suicídio, a disposição das faixas etárias também trouxe um aspecto importante. A figura 2 apresenta pico de prevalência na população adulta jovem, a mais exposta. Porém, nota-se que em seguida está o público de 12 a 18 anos de idade, com parcela significativa dos valores, o que mostra uma necessidade quanto à abordagem psiquiátrica para a faixa etária analisada, bem como o acesso desse grupo de pacientes ao fármaco, uma vez que o público desta faixa etária comumente não utiliza a medicação de maneira rotineira.

Na associação com outras substâncias, pode-se aferir uma intensa relação com fármacos de uso diário para tratamento de doenças crônicas não psiquiátricas, como anti-hipertensivos e moduladores lipídicos. Isso deixa implícito que boas

partes das tentativas de suicídio ocorreram com medicações de fácil acesso, não rigidamente controladas.

A sintomatologia do grupo com uso de outras substâncias ao mesmo tempo foi mais variada, sendo que apenas cerca de  $\frac{1}{4}$  dos casos permaneceu assintomático. Dentre os sintomas registrados, náuseas ou vômitos foram os mais frequentes. Observa-se que achados incomuns (como a hipoglicemia), além da intensidade da gravidade dos casos, podem ser atribuídos ao uso de outros medicamentos que podem causar este desfecho.

O desfecho do grupo em dose tóxica com associação de fármacos foi, em sua maioria, resolvido sem complicações. A porcentagem de óbitos ficou em 2/109. Já a acidose metabólica com hiperlactatemia, apesar de não culminar em nenhum óbito, teve prevalência de 3/109. As complicações podem ter sido causadas ou agravadas por influência dos outros agentes.

Agora, tratando-se especificamente das exposições tóxicas única e exclusivamente por Metformina, nota-se que praticamente metade dos pacientes foram assintomáticos. Dos principais sintomas relatados, verificam-se náuseas, vômitos, epigastria e dor abdominal, todos previstos no uso do medicamento tanto em dose tóxica, como também pode ocorrer em pessoas que usam doses terapêuticas <sup>[12]</sup>.

Infere-se que, na vista dos registros por dose tóxica apenas pelo Cloridrato de Metformina, não existiram óbitos ou internados em terapia intensiva. Apenas 6/54 dos pacientes necessitaram de internação por mais de 24 horas em serviço de saúde. Quanto à acidose metabólica com hiperlactatemia, os dois casos informados dão uma prevalência de 2/54 da complicação nos indivíduos verificados. É importante lembrar que, por ser um centro de referência, o CIATox/SC tende a ser comunicado de casos mais graves, o que pode explicar o valor superior a séries de casos nos EUA e Canadá com, respectivamente, 4 e 9 casos de acidose láctica e hiperlactatemia por 100 mil habitantes que fazem uso de Metformina <sup>[20]</sup>.

Com relação às manifestações e internações por dose administrada, é possível ver que no quesito de apresentação de sintomatologia, a parcela sintomática não obedece necessariamente a progressão de valores ingeridos, uma vez que a maior proporção de sintomáticos encontra-se no grupo de 301 a 500 mg/kg (5/7 sintomáticos), porém é sempre válido ressaltar que os registros incluem relatos de terceiros por contato, que podem sofrer vieses. Já a complicação de

acidose metabólica e internações foram proporcionalmente maiores nos pacientes com dose acima de 500 mg/kg ( $\frac{1}{4}$  dos pacientes), o que sugere o mecanismo fisiopatológico em altas doses <sup>[1]</sup>.

## 6. CONCLUSÃO

Apesar de comprovadamente ter uso seguro em estudos prévios <sup>[1], [19], [20]</sup>, o Cloridrato de Metformina deve, assim como todas as outras medicações, ser prescrita com critérios bem estabelecidos pelo médico, visto que possui contraindicações bem estabelecidas.

O fácil manejo e a ampla disponibilidade da substância deixam à deriva o cuidado necessário para evitar seu uso inadequado, especialmente por ingestão acidental da população pediátrica ou então por uso intencional em indivíduos com tendências suicidas. Discriminar a necessidade do uso e restringir de forma consciente o acesso inadvertido são medidas que auxiliam não só para evitar esses eventos com a Metformina, mas também com outras medicações de uso contínuo, que foram associadas em grandes montantes na análise do estudo.

Percebe-se uma curva crescente nas exposições, o que corrobora com o aumento da disponibilidade do medicamento, que pode ser atribuído, dentre demais fatores, ao aumento da incidência e prevalência de diabetes mellitus nas populações brasileira e catarinense. Sugestões para análises futuras podem avaliar a prevalência do uso de Metformina em Santa Catarina para aprimorar os valores vistos neste trabalho. Outro fator que pode ser questionado em análises futuras é a escolaridade das pessoas com exposições tóxicas, que pode influenciar principalmente em intoxicações crônicas, por desconhecimento da forma correta de uso.

Além disso, é importante o reconhecimento das complicações das exposições em dose tóxica para fechar um diagnóstico que, quando conduzido da maneira adequada, reduz significativamente o mau desfecho.

## REFERÊNCIAS

1. WANG, George Sam; HOYTE, Christopher. Review of Biguanide (Metformin) Toxicity. **Journal Of Intensive Care Medicine**, [S.L.], v. 34, n. 11-12, p. 863-876, 21 ago. 2018. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0885066618793385>.
2. Muzy, Jéssica, et al. “Prevalência de diabetes mellitus e suas complicações e caracterização das lacunas na atenção à saúde a partir da triangulação de pesquisas”. **Cadernos de Saúde Pública**, vol. 37, n o 5, 2021, p. e00076120. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1590/0102-311x00076120>.
3. Sociedade Brasileira de Diabetes. **Brasil já tem cerca de 20 milhões de pessoas com Diabetes**. São Paulo, 2024. Disponível em <<https://diabetes.org.br/brasil-ja-tem-cerca-de-20-milhoes-de-pessoas-com-diabetes/>>. Acesso em 29 de maio de 2024.
4. Secretaria de Vigilância em Saúde de Santa Catarina. **Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no estado de Santa Catarina**. Disponível em <<https://portal.sgpe.sea.sc.gov.br/portal-externo/conferenciadocumento/U0VTXzcwN TfMDAxODkwNzhfMTkxODk5XzlwMjFfOFo1QTJEN1E>>.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. **Vigitel Brasil 2019: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2019 [recurso eletrônico]**. Brasília, 2020. Disponível em: <[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel\\_brasil\\_2019\\_vigilancia\\_fatores\\_risco.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2019_vigilancia_fatores_risco.pdf)>.
6. Centro de Informação e Assistência Toxicológica de Santa Catarina (CIATox/SC) do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina. **Institucional**. <<http://ciatox.sc.gov.br/index.php/institucional.html>>. Acesso em 16/05/2024.

7. BAILEY, Clifford J.. Metformin: historical overview. **Diabetologia**, [S.L.], v. 60, n. 9, p. 1566-1576, 3 ago. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-017-4318-z>.
8. CHENG, Demin; XU, Qi; WANG, Yue; LI, Guanru; SUN, Wenqing; MA, Dongyu; ZHOU, Siyun; LIU, Yi; HAN, Lei; NI, Chunhui. Metformin attenuates silica-induced pulmonary fibrosis via AMPK signaling: .. **Journal Of Translational Medicine**: ., [S.L.], v. 19, n. 1, 16 ago. 2021. Semanal. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-021-03036-5>.
9. FARHADI, Ramtin; DANIALI, Marzieh; BAEERI, Maryam; FOROUMADI, Roham; GHOLAMI, Mahdi; HASSANI, Shokoufeh; MIRZABABAEI, Soheyl; HAGHI-AMINJAN, Hamed; NAVAEI-NIGJEH, Mona; RAHIMIFARD, Mahban. Metformin ameliorates cardiopulmonary toxicity induced by chlorpyrifos. **Drug And Chemical Toxicology**, [S.L.], p. 1-13, 28 jul. 2023. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/01480545.2023.2239523>.
10. SCHEEN, André J.. Clinical Pharmacokinetics of Metformin. **Clinical Pharmacokinetics**, [S.L.], v. 30, n. 5, p. 359-371, maio 1996. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-199630050-00003>.
11. STAGE, Tore Bjerregaard; BRØSEN, Kim; CHRISTENSEN, Mette Marie Hougaard. A Comprehensive Review of Drug–Drug Interactions with Metformin. **Clinical Pharmacokinetics**, [S.L.], v. 54, n. 8, p. 811-824, 6 maio 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40262-015-0270-6>.
12. SHURRAB, Noura T.; ARAFA, El-Shaimaa A.. Metformin: a review of its therapeutic efficacy and adverse effects. **Obesity Medicine**, [S.L.], v. 17, p. 100186, mar. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.obmed.2020.100186>.
13. KIM, Jiwoon; AHN, Chul Woo; FANG, Sungsoon; LEE, Hye Sun; PARK, Jong Suk. Association between metformin dose and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. **Medicine**, [S.L.], v. 98, n. 46, nov. 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000017918>.
14. FRUEHWALD-SCHULTES, Bernd; KERN, Werner; OLTMANN, Kerstin M.; SOPKE, Stefan; TOSCHEK, Barbara; BORN, Jan; FEHM, Horst L.; PETERS, Achim. Metformin Does Not Adversely Affect Hormonal and Symptomatic Responses to Recurrent Hypoglycemia. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 86, n. 9,

p. 4187-4192, 1 set. 2001. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.86.9.7790>.

**15.** JONES, G C. Contraindications to the use of metformin. **Bmj**, [S.L.], v. 326, n. 7379, p. 4-5, 4 jan. 2003. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.326.7379.4>.

**16.** HYER, Steve; BALANI, Jyoti; SHEHATA, Hassan. Metformin in Pregnancy: mechanisms and clinical applications. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 19, n. 7, p. 1954, 4 jul. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19071954>.

**17.** MAYNARD, Robert D; KORPI-STEINER, Nichole; COTTEN, Steven W. Concordance of Chronic Kidney Disease Stage and Metformin Management Using CKD-EPI 2021 Race-Free Equation vs CKD-EPI 2009 Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. **Clinical Chemistry**, [S.L.], v. 69, n. 2, p. 202-204, 12 dez. 2022. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/clinchem/hvac195>.

**18.** **ToxBase**. <<https://www.toxbase.org/>>. Acesso em 11/12/2023.

**19.** MCNAMARA, K.; ISBISTER, G. K.. Hyperlactataemia and clinical severity of acute metformin overdose. **Internal Medicine Journal**, [S.L.], v. 45, n. 4, p. 402-408, abr. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/imj.12713>.

**20.** MISBIN, Robert I.; GREEN, Lanh; STADEL, Bruce V.; GUERIGUIAN, John L.; GUBBI, Ananda; FLEMING, G. Alexander. Lactic Acidosis in Patients with Diabetes Treated with Metformin. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 338, n. 4, p. 265-266, 22 jan. 1998. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199801223380415>.

**21.** WORKUM, Jessica D.; KEYANY, Ala; JASPERS, Tessa C.C.. Methylene blue as treatment for vasoplegic shock in severe metformin overdose: a case report. **Toxicology Reports**, [S.L.], v. 11, p. 141-144, dez. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxrep.2023.07.005>.

**22.** Ministério da Saúde, Brasil. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Diabetes Mellitus tipo 2**. <[https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20201113\\_pcdt\\_diabete\\_melito\\_tipo\\_2\\_29\\_10\\_2020\\_final.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20201113_pcdt_diabete_melito_tipo_2_29_10_2020_final.pdf)>. Acesso em 01/11/2023.

**23.** REIS, Rodrigo Citton Padilha dos; DUNCAN, Bruce Bartholow; MALTA, Deborah Carvalho; ISER, Betine Pinto Moehlecke; SCHMIDT, Maria Inês. Evolution of diabetes

in Brazil: prevalence data from the 2013 and 2019 brazilian national health survey. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.L.], v. 38, n. 1, p. 1-10, 2022. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00149321>.

24. FioCruz. **Impactos sociais, econômicos, culturais e políticos da pandemia**. <<https://portal.fiocruz.br/impactos-sociais-economicos-culturais-e-politicos-da-pandemia>>. Acesso em 20/02/2024.

25. AZARBAKHS, Habibollah; MOFTAKHAR, Leila; AMIRI, Sanaz; MIRAHMADIZADEH, Alireza. Epidemiology of Suicide by Medication Overdose: a population-based study 2011-2019. **Archives Of Medical Research**, [S.L.], v. 53, n. 3, p. 304-311, abr. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.10.006>.