

# EFEITOS SECUNDÁRIOS CUTÂNEOS DA TERAPÊUTICA HIPOGLICEMIANTE

## CUTANEOUS SIDE EFFECTS OF DIABETES TREATMENT

<sup>1</sup>Filipa Gomes, <sup>2</sup>João Borges-Costa

### RESUMO

As lesões cutâneas são frequentes na diabetes mellitus, havendo um envolvimento da pele em cerca de 30 a 91% dos doentes durante o curso da doença. Estas podem ser não infecciosas ou autoimunes, infecciosas ou resultar de complicações do tratamento da diabetes, pelo uso de insulina ou outros antidiabéticos.

O crescente aumento na prevalência da diabetes mellitus tipo 2 e o advento, na última década, de novos antidiabéticos orais e injetáveis com diferentes mecanismos celulares de atuação, justificam não só uma adequada orientação técnica sobre a sequência de introdução de cada classe terapêutica, como o reconhecimento dos seus efeitos laterais, nomeadamente eventuais reações cutâneas adversas. A resolução destas dermatoses passa pela substituição farmacológica ou pelo aumento da rotatividade do local onde se administra a insulina.

Os autores apresentam uma revisão da abordagem terapêutica da diabetes mellitus tipo 2, dando especial destaque às possíveis reações cutâneas adversas aos hipoglicemiantes que hoje em dia temos ao nosso dispor.

A pesquisa bibliográfica foi realizada através de ferramentas eletrónicas de pesquisa avançada e não avançada das seguintes fontes de dados: PubMed e Cochrane Library. Os artigos citados foram considerados os mais relevantes.

**Palavras-chave:** Antidiabéticos; Diabetes mellitus; Dermatoses medicamentosas

### ABSTRACT

*Skin lesions are common in diabetes mellitus, with approximately 30 to 91% of the patients experiencing at least one dermatologic complication during the course of their illness. These can be non-infectious or autoimmune manifestations, cutaneous infections or related to diabetic treatment by the use of insulin or other antidiabetic drugs.*

*The crescent increase of prevalence of type 2 diabetes mellitus and the emergence, in the last decade, of new oral and injectable drugs with different cellular mechanisms, not only implies an adequate guidance on the introduction sequence of each drug class but also the acknowledgment of their side effects, including adverse cutaneous reactions. These disorders usually resolve by switching treatment or by rotating the injection site of insulin.*

*The authors present a review of the therapeutic management of type 2 diabetes with a special emphasis to the adverse cutaneous reactions caused by antidiabetic drugs.*

*A bibliographic review of relevant and recent papers was performed using advanced electronic research tools and not advanced the following data sources: PubMed and Cochrane Library.*

**Keywords:** Antidiabetic drugs; Diabetes mellitus; Drug eruptions

### INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus (DM) é uma doença crónica de crescente importância pela sua elevada prevalência,<sup>1</sup> afetando cerca de 387 milhões de pessoas no mundo (8,3% da população mundial) e 52 milhões de pessoas na Europa. Em 2035 estima-se que este valor aumente consideravelmente e esta doença venha a atingir cerca de 205 milhões de pessoas.<sup>2</sup> Portugal posiciona-se entre os países europeus que registam uma taxa de prevalência mais elevada da DM. O relatório do Observatório Nacional da Diabetes de 2014 apontou para uma prevalência de aproximadamente 13,0% desta doença na população portuguesa entre os 20 e os 79 anos,<sup>3</sup> tendo-se assistido, na última década, a um aumento significativo do número de novos casos, a maioria deles diagnosticados através de achados laboratoriais, em doentes assintomáticos, ou

por sintomas clássicos espoliativos, como poliúria, polifagia, polidipsia e perda ponderal.

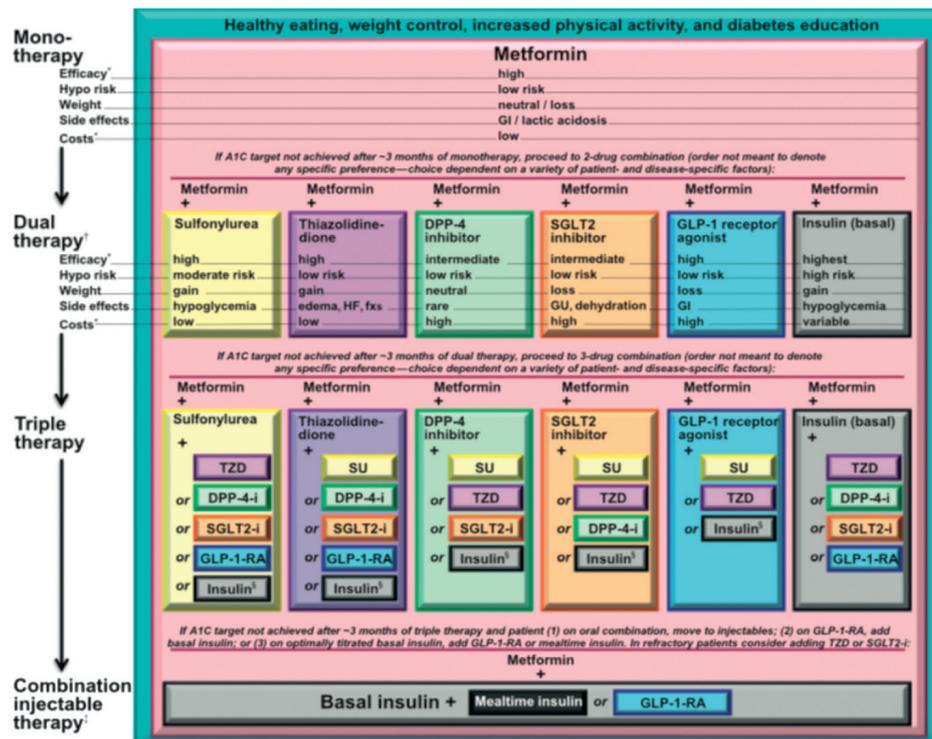
### MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica através de ferramentas eletrónicas de pesquisa avançada e não avançada das seguintes fontes de dados: PubMed e Cochrane Library. Não foram aplicados limites de idioma nem de data de publicação. Durante a pesquisa aplicaram-se os termos *Medical Subject Headings* (MeSH): *antidiabetic drugs* e *drug eruptions* ou *diabetes mellitus* e *drug eruptions*. Apesar de não serem considerados termos MeSH, mas por também se utilizarem frequentemente, os termos *dermatologic manifestations* e *diabetes mellitus* foram

<sup>1</sup>Interna da Formação Específica de Medicina Interna. Serviço de Medicina I do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal.

✉ [afigomes@gmail.com](mailto:afigomes@gmail.com)

<sup>2</sup>Professor auxiliar convidado de Dermatologia e Venereologia. Clínica Universitária de Dermatologia de Lisboa e Unidade de Investigação em Dermatologia, CHLN/IMM e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Instituto de Higiene e Medicina Tropical. Lisboa, Portugal.



Quadro 1: Abordagem terapêutica, proposta pela ADA, na DM tipo 2.<sup>6</sup>

também incluídos na pesquisa em substituição dos termos MeSH. A pesquisa bibliográfica foi realizada em abril e maio de 2015.

RESULTADOS

**Dermatoses na Diabetes Mellitus**

As lesões cutâneas são frequentes na DM, havendo um envolvimento da pele em cerca de 30%<sup>1</sup> a 91%<sup>4</sup> dos doentes durante o curso da doença. Porém, as dermatoses podem também ser o primeiro sinal de apresentação desta doença<sup>1,5</sup> ou até preceder o seu diagnóstico por muitos anos.<sup>1</sup> Mais recentemente foi também demonstrada a associação de determinadas lesões cutâneas com a presença de complicações microvasculares da DM.<sup>4</sup>

As manifestações cutâneas podem ser não infecciosas ou autoimunes, estando mais associadas à DM tipo 1, de acordo com a sua fisiopatologia subjacente; ou infecciosas (do tipo bacteriano ou fúngico), ocorrendo em cerca de 20-50% dos diabéticos, sendo mais frequentes na DM tipo 2; ou relacionar-se com complicações do tratamento da DM, decorrentes do uso de insulina ou de ADO ou injetáveis.<sup>1</sup>

**Abordagem terapêutica da Diabetes Mellitus tipo 2**

As mais recentes recomendações da *American Diabetes Association* (ADA) na abordagem terapêutica da DM tipo 2<sup>6</sup> (Quadro 1) incluem o uso de metformina como tratamento de primeira linha, em monoterapia, se bem tolerada e não contraindicada. Caso o valor alvo de HbA1c não seja atingido ao fim de três meses, deve ser ponderada uma das cinco opções de tratamento associada à metformina: sulfonilureia, glitazona, inibidor da protease polipeptídica-4 (DPP-4), agonista dos recetores do *glucagon like peptide-1* (GLP-1) ou insulina basal. Os secretagogos de ação rápida (glinidas) podem ser usados como alternativa às sulfonilureias nos doentes com horários de refeições irregulares que desenvolvem hipoglicemias tardias

pós-prandiais às sulfonilureias. Poderão ser utilizados outros fármacos não indicados (como os inibidores das  $\alpha$ -glicosidases ou os agonistas da dopamina) quando disponíveis, em doentes selecionados, embora estes apresentem eficácia reduzida e/ou efeitos secundários limitantes. Nos doentes com intolerância ou contraindicação para tratamento com metformina, seleciona-se um antidiabético inicial das outras classes indicadas e prossegue-se o tratamento em conformidade. A escolha da classe de fármacos adjuvante deve ter em consideração as preferências do doente, as características do fármaco e do doente, assim como os objetivos glicémicos a atingir, de forma a minimizar os efeitos secundários, nomeadamente a hipoglicemia.

Em todos os doentes deve ser iniciada terapêutica dupla se HbA1c  $\geq$  9%. Nos recém diagnósticos de DM tipo 2 com sintomas clássicos (perda ponderal, cetose) e/ou glicemias  $\geq$  300-350 mg/dL ou HbA1c  $\geq$  10-12%, deverá ser considerada primariamente a insulinoterapia (10U ou 0,1-0,2U/Kg), com ou sem terapêutica adjuvante. Após resolução da toxicidade hiperglicémica, o esquema terapêutico pode ser simplificado.<sup>6</sup>

INSULINA

A insulina corrige a deficiência e resistência à insulina, apresentando um efeito anabólico que reduz os marcadores inflamatórios. Dispõe de algumas vantagens relativamente aos outros antidiabéticos, como a ausência de interações farmacológicas e de efeitos adversos gastrointestinais; não é contraindicada na disfunção renal e/ou hepática e não aumenta o risco de doença cardiovascular. Porém, apresenta efeitos adversos, como a hipoglicemia e pode aumentar o apetite.

**Manifestações cutâneas secundárias à insulina**

A hipersensibilidade à insulina é, hoje em dia, observada em menos de 1% dos doentes, sendo a hipersensibilidade

retardada o tipo de reação alérgica mais frequente. Nestes casos, o tratamento passa pelo uso de anti-histamínicos e corticosteróides, pela rotação dos locais de administração, pela dessensibilização à insulina ou mesmo pela descontinuação terapêutica.<sup>7</sup> Nos locais de administração do fármaco também podem ocorrer outras alterações cutâneas, como a lipoatrofia (perda de gordura subcutânea) e lipohipertrofia (hipertrofia localizada da gordura subcutânea), ainda que sejam menos frequentes com as novas formulações de insulina.<sup>1,7</sup> O fenómeno desencadeante da lipoatrofia é desconhecido,<sup>7</sup> sendo mais frequente no género feminino, enquanto que a lipohipertrofia é mais comum nos homens<sup>1</sup> e resulta da repetida estimulação local dos adipócitos pela insulina. De realçar que a absorção de insulina pode estar comprometida nestes locais, o que condiciona o controlo metabólico do doente. Habitualmente, a resolução destas alterações da pele ocorre espontaneamente com a rotação do local de administração da insulina.<sup>7</sup> Ainda menos frequentes são as complicações observadas com as bombas infusoras de insulina, de entre as quais se destacam as infeções locais no local de inserção da agulha, a alergia ao dispositivo e a formação de nódulos subcutâneos.<sup>1</sup>

A insulina não é, contudo, o único hipoglicemiante desencadeador de alterações cutâneas. Cada vez mais, têm sido referidas reações cutâneas graves associadas aos antidiabéticos orais (ADO) e injetáveis mais recentes, tais como urticária, eritema multiforme, erupções liquenóides e fotossensibilidade,<sup>1,7</sup> sendo, deste modo, importante estarmos aptos no seu reconhecimento.

## SULFONILUREIAS

As sulfonilureias atuam ao nível das células  $\beta$  do pâncreas, estimulando a secreção de insulina. O seu efeito é rápido, porém são pouco eficientes devido à resistência à insulina presente nos doentes diabéticos. Ainda assim proporcionam uma redução de cerca de 1% da HbA1c. As sulfonilureias podem resultar em aumento ponderal, mas o seu principal efeito secundário é a hipoglicemia pelo seu mecanismo de ação. Assim, devem preferir-se as sulfonilureias de 2ª geração (mais seletivas para os recetores pancreáticos), como a gliclazida (que demonstrou ser relativamente segura no estudo ADVANCE) ou a glimepirida.<sup>6,8</sup>

### *Manifestações cutâneas secundárias às sulfonilureias*

De todos os ADO, as sulfonilureias são as que mais condicionam efeitos secundários cutâneos, como prurido, urticária e reações de fotossensibilidade, pelo facto de se relacionarem estruturalmente com as sulfamidas. No entanto, a maioria das alterações cutâneas eram observadas com as sulfonilureias de 1ª geração, já descontinuadas.<sup>7</sup> Habitualmente com a suspensão do fármaco verifica-se resolução da dermatose.

## METFORMINA

A metformina melhora a sensibilidade à insulina e a tolerância à glicose, reduz a gordura subcutânea, com consequente perda ponderal. Pode, também, proporcionar redução do risco cardiovascular e diminuir cerca de 1% da HbA1c, com a vantagem de não causar hipoglicemias ou ganho ponderal.<sup>6,9,10</sup> Função renal comprometida (creatinina

> 1,4mg/dL na mulher ou 1,5mg/dL no homem), insuficiência hepática (pelo risco de acidose láctica), alcoolismo e insuficiência cardíaca congestiva são todas contraindicações ao uso de metformina. Os efeitos secundários gastrointestinais, nomeadamente náuseas e diarreia, são mais frequentes comparativamente aos outros ADO, podendo, contudo, ser atenuados através do início de metformina em dose baixa, com posterior aumento progressivo.<sup>11</sup>

### *Manifestações cutâneas secundárias à metformina*

Associada à terapêutica com metformina foram referidos casos de erupção cutânea psoriasiforme,<sup>12</sup> eritema multiforme, alopecia não cicatricial e líquen plano.<sup>13</sup> Apesar de rara, a vasculite leucocitoclástica surgiu em três doentes,<sup>14-16</sup> sendo o último descrito em 2012 como variante bolhosa. Em todos os casos verificou-se melhoria significativa após suspensão da metformina.<sup>7,17</sup>

## PIOGLITAZONAS

A tiazolidinediona atua ao nível do músculo, aumentando a sensibilidade à insulina e a gordura subcutânea, motivo pelo qual pode originar um aumento ponderal. A sua metabolização é hepática e, por isso, é contraindicada nos doentes com doença hepática pelo risco de hepatotoxicidade.

Efeitos adversos como a osteoporose,<sup>18</sup> hematúria, o elevado risco de neoplasia maligna da bexiga<sup>19</sup> e de retenção hídrica com insuficiência cardíaca congestiva têm levado à menor utilização deste fármaco.<sup>6,20</sup>

### *Manifestações cutâneas secundárias às pioglitazonas*

Para esta classe de fármacos não estão descritas reações cutâneas adversas.<sup>20</sup>

## GLIFLOZINAS

As gliflozinas são inibidores do cotransportador-2 sódio glicose (SGLT2), que bloqueiam a reabsorção renal de glicose (insulino-independente) ao nível do túbulo contornado proximal, com consequente excreção de glicose.<sup>21</sup> A dapagliflozina, a única gliflozina atualmente disponível em Portugal, apresenta vantagens como perda ponderal de cerca de 2Kg e reduz a pressão arterial, sem condicionar hipoglicemias. Estes ADO são contraindicados nos doentes com disfunção renal moderada (*clearance* da creatinina < 60mL/min) e conjuntamente com diuréticos de ansa pelo risco de hipovolémia, dado que a excreção de glicose ocorre em paralelo com a excreção de água.<sup>22</sup>

### *Manifestações cutâneas secundárias às gliflozinas*

Há que realçar o impacto da glicosúria resultante do uso destes fármacos, que predispõe à ocorrência de infeções bacterianas ou fúngicas do trato urinário, efeitos adversos mais frequentemente observados, com uma incidência  $\geq$  5%. Contudo, Johnsson et al. salienta que o risco de infeções genitais fúngicas (vulvovaginite e balanite candidiásica) é ainda superior ao risco de infeções do trato urinário, sendo independente da dose de gliflozina, não só porque a glicosúria, só por si, se associa a um aumento de infeções fúngicas, como também porque o doente diabético já está predisposto à colonização por *candida spp.* A resolução destas infeções

genitais ocorre espontaneamente ou após terapêutica com antifúngico.<sup>23</sup>

## ANÁLOGOS DO GLP-1

Os análogos do recetor do GLP-1, exenatide e liraglutide, apresentam efeitos semelhantes ao GLP-1 endógeno, ou seja, induzem a secreção de insulina, regulam o esvaziamento gástrico e aumentam a saciedade, mas com uma semi-vida mais prolongada.<sup>24,25</sup> Além da insulina, os análogos do GLP-1 são os únicos antidiabéticos administrados por via subcutânea. Reduzem a glicemia em jejum e pós-prandial,<sup>26</sup> com um decréscimo de cerca de 1-2% da HbA1c,<sup>25</sup> sem induzir hipoglicemias. Adicionalmente, proporcionam uma perda ponderal<sup>25</sup> de cerca de 2-5 Kg, com melhoria da distribuição da gordura corporal e do risco cardiovascular, motivo pelo qual tem sido usado como terapêutica de segunda linha nos doentes com obesidade e DM tipo 2. Os análogos do GLP-1 são também uma opção nos doentes sob monoterapia com metformina, que não atingiram o controlo glicémico, ou nos casos de contraindicação à metformina.<sup>27</sup>

No entanto, o custo destes fármacos é elevado e cerca de 40% dos seus efeitos laterais são gastrointestinais, sendo as náuseas o mais frequente.<sup>25,28</sup> Antecedentes familiares de carcinoma medular da tiróide e antecedentes pessoais de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 são contraindicações ao uso de liraglutide.<sup>29</sup> Além disso, estão a decorrer ensaios pós-comercialização do exenatide para avaliar a possibilidade de risco acrescido de pancreatite, neoplasia maligna da tiróide e do pâncreas.<sup>30</sup>

### *Manifestações cutâneas secundárias aos análogos do GLP-1*

Ao nível do tegumento cutâneo, o efeito secundário mais frequente (2-10%) é o exantema cutâneo inespecífico.<sup>28,31</sup>

Está também descrito um caso de dermatose vesiculopustulosa,<sup>32</sup> caracterizada por um conjunto de vesículas não agrupadas, com bordo eritematoso, dolorosas mas não pruriginosas, que regrediram duas semanas após suspensão da terapêutica com liraglutide. A imunogenicidade pode estar na origem da reação cutânea observada neste doente.<sup>32</sup> Todavia, nos ensaios "*Liraglutide and action in diabetes*" (LEAD) realizados para avaliar a resposta imunogénica destes fármacos verificou-se que o liraglutide é menos imunogénico que o exenatide, com formação de anticorpos anti-liraglutide em menos de 10% dos doentes.<sup>33</sup>

## INIBIDORES DA DPP-4

Os inibidores da DPP-4 (vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina e linagliptina) bloqueiam a enzima DPP4, a qual destrói o GLP-1 e, assim, através do prolongamento do efeito das incretinas há redução dos níveis de glicose no sangue.<sup>24</sup> Os inibidores da DPP-4 dispõem de vantagens semelhantes aos análogos do GLP-1, mas com a particularidade da redução da HbA1c ser ligeiramente inferior (0,5-1,0%).<sup>25,34</sup> Em caso de comprometimento da função renal deve ser efetuado o ajuste de dose consoante a clearance da creatinina, a menos que se use a linagliptina, o único inibidor da DPP-4 sem excreção renal.<sup>35-37</sup>

Comparativamente aos análogos do GLP-1, têm menos efeitos acessórios gastrointestinais, mas podem ocorrer casos

de nasofaringite, infeção das vias respiratórias superiores, pancreatite aguda e elevação das transaminases.<sup>37</sup>

### *Manifestações cutâneas secundárias aos inibidores da DPP-4*

Foram descritas reações de hipersensibilidade, como anafilaxia, angioedema,<sup>38</sup> urticária, vasculite, assim como reações cutâneas graves (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica).<sup>37,39</sup>

Com a ampla utilização desta classe de ADO, têm sido cada vez mais as lesões dermatológicas observadas. Foi recentemente descrito um caso de toxidermia fixa consequente à exposição à sitagliptina.<sup>40</sup> Esta caracteriza-se por uma reação de hipersensibilidade retardada mediada por linfócitos T CD8<sup>+</sup>, apresentando-se habitualmente sob a forma de manchas eritemato-violáceas arredondadas, que resolvem deixando uma hiperpigmentação pós inflamatória. Aquando da reexposição ao fármaco, as lesões recidivam tipicamente no mesmo local.

O exantema maculopapular generalizado, pruriginoso, com algumas áreas de liquenificação foi também observado num doente, na sequência da terapêutica com sitagliptina.<sup>38</sup> Com a sua suspensão verificou-se resolução do exantema, porém com aparecimento intermitente de pequenas lesões eczematosas nas áreas fotoexpostas.

Outro caso de eczema em áreas fotoexpostas induzido pela sitagliptina foi reportado 2 semanas após início deste fármaco.<sup>41</sup> A erupção cutânea era acompanhada de prurido intenso, escoriações profundas e marcado edema da derme. Os autores defendem que esta fotossensibilidade esteja primariamente relacionada com a radiação ultravioleta A.

Por último, têm sido relatados cada vez mais casos de penfigóide bolhoso induzido pelos inibidores da DPP-4. Em 2010 foi descrita uma série de 22 casos<sup>39</sup> mencionados como "dermatoses bolhosas" após terapêutica com sitagliptina. Um ano depois, surgem dois casos<sup>42</sup> de penfigóide bolhoso induzido pela vildagliptina e, posteriormente, é reportada uma série de cinco casos<sup>43</sup> e outra de três casos<sup>44</sup> em que ambos os fármacos (sitagliptina e vildagliptina) desencadearam esta dermatose. Mais recentemente, Attaway et al.<sup>45</sup> descreve o caso de um doente com penfigóide bolhoso após exposição à sitagliptina e Béné et al.<sup>46</sup> reporta o caso de 3 doentes com lesões dermatológicas semelhantes, após início de vildagliptina. De notar que a maioria dos doentes estava concomitantemente sob terapêutica com metformina. Contudo, esta já é usada há vários anos e nunca foi descrito nenhum caso de penfigóide bolhoso. Por outro lado, a patofisiologia está mais relacionada com a ação das gliptinas e estas lesões dermatológicas regrediram sempre com a descontinuação do inibidor da DPP-4 e com tratamento imunossupressor. O mecanismo exato é ainda desconhecido, mas pensa-se que seja multifatorial, envolvendo vários aspetos do sistema imunitário.<sup>45</sup> Além do seu efeito no metabolismo glicídico, as DPP-4 (ou antigénio de ativação de células T CD26, que se expressa em várias células do organismo, incluindo a pele)<sup>24,34,45</sup> estão implicadas na regulação de funções. O complexo CD26/DPP-4 está envolvido na estimulação das células T, na transdução de sinal e na interação entre células apresentadoras de antigénios e células T CD4<sup>+</sup>.<sup>34</sup> A inibição da atividade das DPP-4 (logo do complexo DPP4/CD26) pelos ADO resulta na diminuição de todas estas funções celulares e dos níveis de DPP-4. Os baixos níveis de DPP-4 estão relacionados com a gravidade de doenças autoimunes, tais como artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico e

doença inflamatória intestinal. Attaway et al. avançam com a hipótese de que a inibição das DPP-4 origina ativação dos eosinófilos a nível cutâneo e, conseqüentemente, essa ativação eosinofílica e as alterações das propriedades antigénicas da membrana possam estar na base da formação do penfigóide bolhoso.<sup>45</sup>

## CONCLUSÃO

O crescente aumento na prevalência da DM tipo 2 e o advento, na última década, de novos ADO e injetáveis com diferentes mecanismos celulares de atuação, justificam não

só uma adequada orientação técnica sobre a sequência de introdução de cada classe terapêutica, como o reconhecimento dos seus efeitos laterais, nomeadamente eventuais reações cutâneas adversas. A resolução destas dermatoses passa pela substituição farmacológica ou pelo aumento da rotatividade do local onde se administra a insulina.

Conflitos de interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

Fontes de financiamento: Os autores declaram inexistência de fontes de financiamento.

## REFERÊNCIAS

- Ahmed I, Goldstein B. Diabetes mellitus. *Clin Dermatol*. 2006;24(4):237-246.
- IDF Diabetes Atlas - 2014 Update. Vol 6th editio. International Diabetes Federation; 2014. [consultado 2015 abr 28]. Disponível em: [www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas).
- Correia LG. Diabetes : Factos & Números 2014 - Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. Lisboa; 2014.
- Demirseren DD, Emre S, Akoglu G, et al. Relationship Between Skin Diseases and Extracutaneous Complications of Diabetes Mellitus: Clinical Analysis of 750 Patients. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15:65-70.
- Levy L, Zeichner JA. Dermatologic manifestation of diabetes. *J Diabetes*. 2012;4:68-76.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:S9-S11.
- Murphy-Chutorian B, Han G, Cohen SR. Dermatologic Manifestations of Diabetes Mellitus: A Review. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42:869-898.
- Groop LC. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care*. 1992;15:737-754.
- Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:221-228.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-1589.
- Glucophage (metformin) Full Prescribing Information. Bristol Myers Squibb; 2009. [consultado 2015 maio 2]. Disponível em: [http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_glucophage\\_xr.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_glucophage_xr.pdf).
- Koca R, Altinyazar HC, Yenidunya S, Tekin NS. Psoriasisiform drug eruption associated with metformin hydrochloride: A case report. *Dermatol Online J*. 2013;19:1-19.
- Azzam H, R B, Friedman-Birnbaum R. Lichen planus Associated with Metformin Therapy. *Dermatology*. 1997;194:376.
- Czarnowicki T, Ramot Y, Ingber A, Maly A, Horev L. Metformin-Induced Leukocytoclastic Vasculitis: A Case Report. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13:61-63.
- Klapholz L, Leitersdorf E, Weinrauch L. Leucocytoclastic vasculitis and pneumonitis induced by metformin. *Br Med J*. 1986;293:483.
- Ben Salem C, Hmouda H, Slim R, Denguezli M, Belajouza C, Bouraoui K. Rare case of metformin-induced leukocytoclastic vasculitis. *Ann Pharmacother*. 2006;40:1685-1687.
- Badr D, Kurban M, Abbas O. Metformin in dermatology: an overview. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2013;27:1329-1335.
- Schwartz A V, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, et al. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3349-3354.
- Piccinni C, Motola D, Marchesini G, Poluzzi E. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes Care*. 2011;34:1369-1371.
- Actos (pioglitazone) Full Prescribing Information. Takeda Pharmaceuticals America; 1999. [consultado 2015 maio 2]. Disponível em: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/021073s043s044lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021073s043s044lbl.pdf).
- Taylor SR, Harris KB. The clinical efficacy and safety of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in adults with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*. 2013;33:984-999.
- FORXIGA (dapagliflozin) Full Prescription Information.; 2014. [consultado 2015 maio 27]. Disponível em: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/202293s003lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/202293s003lbl.pdf).
- Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications*. 2013;27:479-484.
- Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev*. 2012;33:187-215.
- Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368:1696-1705.
- Bunck MC, Diamant M, Eliasson B, et al. Exenatide affects circulating cardiovascular risk biomarkers independently of changes in body composition. *Diabetes Care*. 2010;33:1734-1737.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1963-1972.
- Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*. 2009;374:39-47.
- Victoza (liraglutide) Full Prescription Information. Novo Nordisk; 2010. [consultado 2015 maio 21]. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/022341lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022341lbl.pdf).
- Byetta Safety Update for Healthcare Professionals. [consultado 2015 maio 21]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm190406.htm>.
- Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-

- blind, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2009;373:473-481.
32. Besemer F, Verschoor AJ, Diamant M, Hoogma RPLM. Vesiculopustular dermatosis: An uncommon side-effect of liraglutide? *J Diabetes Complications*. 2012;26:458-459.
33. Buse JB, Garber A, Rosenstock J, et al. Liraglutide treatment is associated with a low frequency and magnitude of antibody formation with no apparent impact on glycemic response or increased frequency of adverse events: Results from the Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1695-1702.
34. Makdissi A, Ghanim H, Vora M, et al. Sitagliptin Exerts an Antiinflammatory Action. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3333-3341.
35. Onglyza (saxagliptin) Full Prescribing Information. AstraZeneca Pharmaceuticals; 2009. [consultado 2015 maio 25]. Disponível em: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/022350lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022350lbl.pdf).
36. Galvus (vildagliptin) Full Prescription Information. Novartis; 2010. [consultado 2015 maio 25]. Disponível em: [http://www.novartis.com.au/PI\\_PDF/gal.pdf](http://www.novartis.com.au/PI_PDF/gal.pdf).
37. Januvia (sitagliptin) Full Prescription Information. Merck Sharp & Dohme; 2006. [consultado 2015 maio 25]. Disponível em: [http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/j/januvia/januvia\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/j/januvia/januvia_pi.pdf).
38. Nakatani K, Kurose T, Hyo T, et al. Drug-induced generalized skin eruption in a diabetes mellitus patient receiving a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor plus metformin. *Diabetes Ther*. 2012;3:1-5.
39. Desai S, Brinker A, Swann J, Iyasu S. Sitagliptin-associated drug allergy: review of spontaneous adverse event reports. *Arch Intern Med*. 2010;170:1169-1171.
40. Gupta M, Gupta A. Fixed drug eruption to sitagliptin. *J Diabetes Metab Disord*. 2015;14:2-4.
41. Stricklin SM, Stoecker W V., Rader RK, Hood AF, Litt JZ, Schuman TP. Persistent edematous-plaque photosensitivity observed with sitagliptin phosphate (Januvia®). *Dermatol Online J*. 2012;18:15-17.
42. Pasmatzis E, Monastirli A, Habeos J, Georgiou S, Tsambaos D. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors cause bullous pemphigoid in diabetic patients: Report of two cases. *Diabetes Care*. 2011;34:2011.
43. Skandalis K, Spirova M, Gaitanis G, Tsartsarakis A, Bassukas ID. Drug-induced bullous pemphigoid in diabetes mellitus patients receiving dipeptidyl peptidase-IV inhibitors plus metformin. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2012;26:249-253.
44. Aouidad I, Fite C, Marinho E, Deschamps L, Crickx B, Descamps V. A case report of bullous pemphigoid induced by dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *JAMA dermatology*. 2013;149:243-245.
45. Attaway A, Mersfelder TL, Vaishnav S, Baker JK. Bullous pemphigoid associated with dipeptidyl peptidase IV inhibitors. A case report and review of literature. *J Dermatol Case Rep*. 2014;8:24-28.
46. Bénédicte J, Jacobsoone A, Coupe P, et al. Bullous pemphigoid induced by vildagliptin: a report of three cases. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015;29:112-114.