

---

# *Artigo de Revisão*

---

# ESTUDO DE REVISÃO SOBRE A INTERFERÊNCIA DE HIPOGLICEMIANTE ORAIS NO EXAME QUÍMICO DE URINA<sup>1</sup>

*Carolina Machado Ramos<sup>1</sup>,  
Silvani Vargas Vieira<sup>2</sup>,  
Rita Gonçalves Mascarenhas<sup>3</sup>,  
Marcello Mascarenhas<sup>1,2</sup>*

## RESUMO

A diabetes mellitus (DM) é uma doença que vem aumentando exponencialmente nos últimos anos de vida dos indivíduos, e uma opção de tratamento farmacológico é feito através dos hipoglicemiantes orais (HO). Em virtude de serem substâncias amplamente utilizadas e terem como principal via de excreção a urinária, este tratamento pode provocar variações nos resultados dos parâmetros urinários. Portanto, este estudo tem a finalidade de avaliar a interferência causada pelo uso de hipoglicemiantes no exame de urina. Para esta investigação, foi feita uma pesquisa bibliográfica em diferentes bases de dados, selecionando os artigos pertinentes ao tema: diabetes, interferências laboratoriais e tratamento farmacológico. Os HO podem ser classificados em três grupos de acordo com o mecanismo de ação: estimuladores de insulinas pelo pâncreas, como sulfonilurías e metiglinidas; as sensibilizadoras de insulina, são as biguanidas, as tiazolidinedionas e as redutoras da absorção de carboidratos, que são as inibidoras da alfa-glicosidase. O exame de urina é uma ferramenta complementar no controle da DM devido a sua fácil coleta e baixo custo. As classes de hipoglicemiantes orais identificados como potencialmente interferentes no exame de urina foram as biguanidas (metformina) e as sulfonilurías (tobultamida, tolazamida, glicazida, clorpropramida). Resultam em interferência nos parâmetros densidade, proteínas, glicose, cetonas e bilirrubinas, levando a um diagnóstico inadequado e um tratamento insatisfatório gerando prejuízos ao bem estar do paciente.

**Palavras-chave:** Hipoglicemiantes orais. Urinálise. Interferências.

<sup>1</sup> Curso de Biomedicina do Centro Universitário Metodista-IPA

<sup>2</sup> Curso de Farmácia e Farmácia Escola Centro Universitário Metodista-IPA

<sup>3</sup> Programa de Pós Graduação de Biociências e Reabilitação do Centro Universitário Metodista-IPA

# REVIEW STUDY ABOUT THE INTERFERENCE OF ORAL HYPOGLYCEMIC IN CHEMICAL EXAMINATION OF URINE

## ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a disease that has been increasing exponentially in the last years of individuals' life and an option for pharmacological treatment is through oral hypoglycemic agents (OH). Because they are widely used drugs being the urinary the major route of excretion, this treatment can cause variations in the results of urinary parameters. Therefore, this study aims at evaluating the interference caused by the use of hypoglycemic agents in urinalysis. With this aim a bibliographic search was conducted in different databases, selecting relevant scientific articles on the topic: diabetes, laboratory interference and pharmacological treatment. The OH can be classified into three groups according to the mechanism of action: stimulators of insulin by the pancreas, such as sulfonylureas and metiglinidas; insulin sensitizers, such as biguanides, thiazolidinediones and the ones reducing the absorption of carbohydrates, which are the inhibitors of alpha-glucosidase. Urinalysis is a complementary tool in the management of MD due to its low cost and easy collection. The classes of oral hypoglycemic agents identified as potentially interfering in urinalysis were biguanides (metformin) and sulfonylureas (tobultamida, tolazamide, gliclazide, clorpropamida). They interfere on the parameters of density, protein, glucose, ketones, bilirubin, leading to an inappropriate diagnosis and an unsatisfactory treatment, generating an injury to the welfare of the patient.

**Keywords:** Oral hypoglycemic agents. Urinalysis. Interferences.

## INTRODUÇÃO

A Diabetes mellitus (DM) apresenta-se como uma doença endócrina com o curso de uma síndrome clínica de muita relevância para a saúde pública, gerando um impacto sanitário e na qualidade de vida. Dados mundiais apontam que a estimativa do número de pessoas com diagnóstico de DM no ano 2025 é de cerca de 355 milhões de pessoas (SANTOS et al., 2010; WILD et al., 2004, INTERNACIONAL DIABETES FEDERATION, 2014). A doença caracteriza-se pela elevação da glicemia em jejum (GJ) (índices maiores de 100mg/dL), e associada a diversos fatores como as complicações relacionadas ao diabetes, idade, histórico familiar, decréscimo da qualidade de vida, obesidade e a uma dieta com elevado teor de lipídios e glicídios, são responsáveis pela diminuição da expectativa de vida (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2011).

O tratamento farmacológico para a DM através dos Hipoglicemiantes orais, dentre as principais classes incluem-se as sulfonilurías, agentes que estimulam a secreção de insulina, as biguanidas que abreviam a produção hepática de glicose, os inibidores da  $\alpha$ -glicosidase tem como mecanismo retardar a digestão e absorção intestinal de carboidratos e as tiazolidinedionas que tem a finalidade de melhorar a ação da insulina, propiciando uma melhora no controle glicêmico (KRETZ; BAILEY, 2005).

Para reduzir os riscos de manifestações das complicações do DM deve ser feito o acompanhamento

médico e laboratorial do paciente para avaliar se o tratamento está sendo eficaz no controle da glicemia. Dentre os principais exames sanguíneos para o acompanhamento glicêmico, destaca-se a glicemia, o exame de urina, a hemoglobina glicada (HbA1C), e a frutossamina. Os parâmetros mais utilizados na avaliação do paciente diabético na urina são a determinação de glicose e de corpos cetônicos (GROSS et al., 2002).

Sabe-se que inúmeras são as condições que interferem em exames laboratoriais e foram constatados em diversos estudos que a maioria dos erros laboratoriais estão centralizados na fase pré-analítica (GUIDI et al., 2006; LIPPI et al., 2006a, LIPPI et al., 2006b). Os mecanismos de alterações analíticas em exames laboratoriais podem ser classificados em duas categorias principais, quando a interferência é causada por um mecanismo farmacológico ou fisiológico é chamada a interferência *in vivo* e os efeitos *in vitro* são caracterizados por ocorrer alterações no processo, quando o fármaco ou seu metabólito reagem com o reagente utilizado (MUNIVE et al., 2009). Decorrente destes fatores, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão da literatura sobre as interferências de hipoglicemiantes orais no exame químico de urina.

## PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Para a elaboração da revisão bibliográfica foi realizado uma pesquisa em diferentes bases de dados como Science Direct, Scopus, Pubmed, Lilacs e Banco de teses e dissertações da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoa de Nível Superior) para obtenção de artigos científicos nacionais e internacionais, além disso, foi realizado o levantamento em livros científicos da área. Os descritores utilizados em —língua portuguesa (língua inglesa, espanhola) foram: —diabetes, —tratamento (treatment, tratamiento) —hipoglicemiantes orais (oral hypoglycemic, oraleshipogluceimiantes) e —interferências (interferences), e composições entre elas. Foram selecionados artigos originais, de revisões, consensos e diretrizes sobre DM em português, inglês e espanhol, sendo a maioria deles escritos na língua inglesa. Os títulos e resumos de todos os artigos identificados pela pesquisa foram avaliados pelos pesquisadores, todos os resumos que não forneceram os dados necessários sobre a metodologia do estudo foram selecionados para leitura e avaliação do texto completo. Na leitura e avaliação do texto completo, todos os pesquisadores participaram e os artigos que apresentaram os critérios de inclusão foram selecionados por concordância.

## Diabetes Mellitus

A DM caracteriza-se por ser uma doença multifatorial provocada pela incapacidade do organismo de produzir ou responder adequadamente à insulina, desencadeando o aparecimento de sintomas agudos e complicações crônicas (POLAT et al., 2007). A manifestação clínica ocorre por sinais decorrentes da hiperglicemia, como o aumento de diurese, polidipsia, polifagia, visão turva e emagrecimento, também pode se apresentar através de sintomas agudos como síndrome hiperosmolar hiperglicêmica não cetótica e a cetoacidose diabética (UNITED KINGDOM PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP, 1998).

Em 2011, a incidência do DM apresentou um total de 175 milhões de indivíduos diabéticos no mundo (INTERNACIONAL DIABETES FEDERATION, 2011). É uma doença que está aumentando exponencialmente atingindo pessoas de todas as classes sociais e idades. Segundo a AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA), 2000, a incidência da DM está associada

ao aumento na prevalência de obesidade, sendo que a DM tipo 2 já tem se manifestado em crianças e adolescentes. A partir desta perspectiva DM se tornou um problema de saúde pública de grande importância, pois está associada ao aumento da mortalidade, sendo assim responsável por gastos expressivos na saúde, além de diminuição no potencial de trabalho do indivíduo diabético e também a redução da expectativa de vida.

De acordo com a classificação da ADA, a DM é dividida em 4 subtipos. A DM tipo 1, DM tipo 2, outros tipos específicos de diabetes e diabetes gestacional (Tabela 1). A DM tipo 1 na maioria dos casos é diagnosticada na infância e ocorre pela destruição das células beta das ilhotas de Langerhans do pâncreas levando a uma deficiência completa de insulina. Pode ser de origem autoimune (tipo 1 A), quando há uma pré-disposição genética ligada aos antígenos leucocitários humanos. A de causa idiopática (tipo 1 B), ainda não teve seu processo de destruição das células definido, no entanto sua clínica é muito semelhante com a tipo 1 A (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2012).

**Tabela 1 - Critérios de diagnóstico para DM.**

<b>Métodos de diagnósticos</b>	<b>Valores normais</b>	<b>Pré-diabetes</b>	<b>Diabetes</b>
Glicemia Jejum (mg/dL)	<100	100-125	>126
Glicemia de 75g *(mg/dL)	<140	140-199	>200
A1C(%)	<5,7	5,7-6,4	>6,5

\* Glicemia de 75g: Dosagem glicemia após sobrecarga de 75 g de glicose anidra

Fonte: adaptado de INTERNACIONAL DIABETES FEDERATION, 2011.

A DM tipo 2 é a forma mais comum da doença, caracterizada por um quadro de resistência insulínica. Tem sua fisiopatologia envolvida com os tecidos sensíveis a insulina, nos quais a insulina não age, prejudicando a captação de glicose levando a uma resistência insulínica. Em um estágio inicial para tentar manter a glicemia, o pâncreas aumenta a produção de secreção de insulina e com o progresso da doença, ocorre a diminuição ou a suspensão de secreção de insulina pelas células beta pancreáticas. Sabe-se que a idade do início da DM 2 na maioria dos casos é após os 40 anos, tem seu pico de incidência perto dos 60 anos e acomete principalmente os obesos (HARRISON; BRAUNWALD, 2002; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2011).

A DM gestacional é diagnosticada durante a gestação, podendo resistir até o parto. Os outros tipos específicos de diabetes são caracterizados por ser uma categoria com mecanismos de patogênese distintos como defeitos das células beta, mutações genéticas na ação da insulina, doenças no pâncreas, endocrinopatias, indução por drogas ou produtos químicos, infecções e formas comuns de DM imunológica (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2012; GROSS et al., 2002).

As complicações agudas da DM ocorrem pela diminuição da ação da insulina circulante, associada com o aumento da liberação dos hormônios contra reguladores, promovendo uma elevação da produção hepática e renal de glicose e a redução do seu uso pelos tecidos, devido à ausência ou a resistência a insulina, causando a hiperglicemia e hiperosmolaridade. Os principais sintomas das complicações agudas são excessiva diurese, náuseas, vômitos e desidratação,

dentre os exames laboratoriais feitos para sua detecção e tratamento estão a glicemia, glicosúria, cetonúria, dosagem de eletrólitos e gasometria (KITABCHI et al., 2001a; KITABCHI et al., 2001b).

O desequilíbrio glicêmico poderá ocorrer quando a DM não for controlada, característica comum da doença, podendo ocasionar complicações em diversos órgãos, portanto é fundamental o acompanhamento médico-laboratorial do paciente para detecção dessas complicações que podem ser irreversíveis. Para o controle da glicemia na maioria dos casos é fundamental que seja instituído o tratamento farmacológico com HO, além de dieta e exercício físico (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1994).

## Hipoglicemiantes Orais

Os HO são as principais drogas utilizadas na terapia da DM tipo 2. Esses fármacos podem ser classificados por três grupos de acordo com o mecanismo de ação: os estimuladores de insulinas pelo pâncreas, como sulfoniluréias e metiglinidas; sensibilizadoras de insulina, são as biguanidas, as tiazolidinedionas e as redutoras da absorção de carboidratos, que são as inibidoras da alfa-glicosidase. Não sendo suficiente a administração de uma substância para o controle glicêmico o tratamento pode ser feito com a associação de mais outros HO (MARCONDES, 2003). As classes de hipoglicemiantes orais, os seus principais representantes, o mecanismo de ação e os efeitos colaterais estão sintetizados na Tabela 2.

**Tabela 2.** Principais Agentes hipoglicemiantes orais (adaptado de MARCONDES, 2003).

Classe	Mecanismo ação principal	Efeitos colaterais
Sulfoniluréias: -Clorpropamida -Tolazamida -Tobultamida - Gliburide - Glipizide - Glimpiride - Glicazida	Estimula a secreção de insulina em resposta a refeição	Hipoglicemia e ganho de peso
Metiglinidas: - Repaglinida - Nateglinida	Estimula a secreção de insulina estimulada por elevação aguda de glicose	Hipoglicemia se ingerido fora das refeições
Inibidores da $\alpha$ glucosidase: -Acarbose	Bloqueio enzimático de conversão de carboidratos no intestino	Flatulência, diarreia e desconforto abdominal
Tiazolidemidionas: - Roziglitazona - Pioglitazona	Facilita a captação periférica de glicose	Ganho de peso e edema
Biguanidas: -Metformina	Diminui a produção hepática de glicose	Flatulência, diarreia, desconforto abdominal e raramente acidose

Os medicamentos secretagogos de insulina são representados pelas sulfoniluréias e as metiglinidas, elas estimulam a secreção pancreática de insulina se ligando a canais de potássio na membrana plasmática da célula beta, diminuindo a permeabilidade do potássio, provocando despolarização da membrana e gerando potencial de ação para liberação de insulina. Os efeitos adversos mais comuns são hipoglicemia e ganho de peso (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007).

As sulfoniluréias produzem uma ação hipoglicemiante mais prolongada em comparação com as metiglinidas e estão divididas em dois grupos principais, as de primeira geração: clorpropamida, tolbutamida e talazamida. As de segunda geração: glimepirida, glicazida, glibenclamida, entre outras. Os tipos de metiglinidas são a nateglinida e repaglinida (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007). Os inibidores da alfa-glucosidase não tem a sua ação influenciada no aumento da secreção de insulina, agem retardando a digestão de oligossacarídeos em monossacarídeos, pela inibição de enzimas na borda em escova do intestino delgado, podendo causar flatulência, diarreia e desconforto abdominal. Como resultado, ocorre a diminuição da concentração de glicose no sangue (RABASA et al, 2001).

As tiazolinedionas diminuem a resistência periférica à ação da insulina por meio de receptores nucleares denominados receptores ativados por proliferadores de peroxissoma, PeroxisomeProliferator-Activated Receptors (PPARs), que desencadeia um aumento da expressão dos transportadores de membrana da glicose, sendo que as reações adversas mais habituais são edema e ganho de peso (GALE, 2001).

O único medicamento da classe das biguanidas com venda liberada no Brasil é a metformina, encontrada em diferentes apresentações, como comprimidos com 500 mg, 850 mg e 1 g. O fármaco também pode ser encontrado em associações, ou ainda em uma formulação de longa duração, a metformina XR, que tem uma fórmula de liberação prolongada minimizando a ocorrência de efeitos colaterais (SILVIO et al., 2002).

A metformina atua aumentando a sensibilidade hepática à ação da insulina o que resulta em uma redução da produção hepática de glicose, 90% do fármaco é excretado na urina de forma inalterada. Os principais efeitos colaterais são desconforto abdominal, diarreia e raramente causa acidose (SILVIO et al., 2002).

É considerada um fármaco de primeira escolha para o tratamento da DM tipo 2, porém a monoterapia com este fármaco, em alguns casos, não é suficiente para alcançar controle da glicemia, sendo preciso complementar a terapia, por exemplo, com uma sulfoniluréia como a glibenclamida (BRASIL, 2006).

As sulfoniluréias de curta duração são na maioria dos casos, metabolizadas no fígado para formas inativas que são excretadas pelo rim e as de ação mais longa são minimamente metabolizadas pelo fígado e excretadas na urina. Apenas 50% da metformina é absorvida e um terço metabolizada no fígado, a maior concentração do medicamento é excretada de forma inalterada na urina (ZACARELLI, 1987).

## **Exame de urina uma estratégia complementar para controle da diabetes**

A análise de urina ou exame qualitativo de urina foi o primórdio da análise laboratorial através dos personagens importantes da medicina como Hipócrates, que escreveram sobre a uroanálise e nesta época, já era evidente algumas informações básicas para os diagnósticos através da análise de parâmetros urinários como, cor, turvação, odor, volume, viscosidade e até mesmo a presença de açúcar nas amostras pela observação de aproximação de formigas (STRASINGER, 2009). Contudo é uma ferramenta muito importante para a avaliação de muitas patologias, bem como, distúrbios metabólicos como a DM. Na análise dos constituintes urinários pode se detectar as complicações da doença como a nefropatia diabética, acidose e hiperglicemia (GOMES, 2012).

O exame qualitativo de urina é composto por três etapas, o exame físico, o exame químico e a análise microscópica do sedimento. A primeira etapa é o exame físico o qual caracteriza a amostra de acordo com a cor, volume, aspecto e densidade. No que se refere ao exame químico ele abrange vários métodos em uma fita reagente apresentando os parâmetros urinários como pH, proteínas, glicose, corpos cetônicos, hemoglobina, urobilinogênio e nitritos. No sedimento urinário podem ser observados, através do microscópio, leucócitos, hemácias, cilindros, células epiteliais, filamentos de muco, cristas, bactérias entre outros elementos (HASENACK et al., 2004, FUNCHAL et al., 2008).

O exame de urina é muito importante para o acompanhamento do paciente diabético, para detectar possíveis alterações e uma correta avaliação do estado do paciente, fazem parte da análise dos constituintes bioquímicos da urina como a proteinúria que pode ser detectada em casos de nefropatia diabética (GROSS; NEHME, 1999). A presença de glicose na urina indica uma hiperglicemia que ultrapassa o limiar de reabsorção renal de glicose, outros parâmetros muito importantes é o pH e a presença de cetonas na urina que pode apontar umacetoacidose diabética, esta ocorrência é de gravidade para os pacientes, portanto um resultado alterado pode trazer consequências inesperadas na interpretação do diagnóstico médico, trazendo um comprometimento para a saúde do paciente (SACKS, 1998).

## **Interferências Analíticas**

O propósito principal dos laboratórios de análises clínicas é fornecer resultados precisos e confiáveis, minimizando ao máximo as possíveis variações nos resultados. A interferência analítica pode ocorrer devido a erros em uma ou mais, das diversas etapas do processo de trabalho no laboratório clínico, que são determinadas pelos fatores pré-analíticos, de ordem intrínseca ou não extrínseca, fatores analíticos e fatores pós-analíticos (YADAV et al., 2012; MOTTA, 2009; SOBREIRA e SANCHES, 2001).

A variação analítica total resulta da variação pré-analítica e da variação instrumental. A variação pré-analítica é o erro de resultado da sumarização de todos os limites de variação, desde a coleta da amostra, transporte e preservação antes da introdução do sistema analítico. Este é especialmente importante, podendo levar a variações instrumentais, que são erros durante o método de análise, podendo estes, serem controlados e documentados (SIEST et al., 1988).

Muitos fatores podem afetar os resultados de numerosos ensaios para os constituintes do soro, plasma, sangue total e urina, podendo ser divididos em variações intrínsecas e variações extrínsecas. As variações intrínsecas referem-se às diferenças nos teores verdadeiros de um analito entre indivíduos, essas são influenciadas por raça, idade, sexo, gestação e peso corporal, podendo ser divididas em três componentes principais: variação analítica, variação na preparação do paciente e variação relacionada ao horário de coleta (MOTTA, 2009).

As variações extrínsecas são definidas pelas modificações no valor verdadeiro de um analito de um mesmo indivíduo em momentos diferentes. Esta variação temporal ocorre por alterações no clima, atividade, estado emocional e condições de saúde no momento da coleta. Tais variações envolvem dieta, jejum, exercício e podem ser influenciadas pelo fumo, cafeína, álcool, drogas, fármacos e postura corporal (MOTTA, 2009).

Para cada analito a ser medido é importante conhecer a variação dos fatores fisiológicos relevantes, que são a idade, sexo, peso corporal, práticas de exercícios, fatores cronobiológicos e gravidez. Também são inclusos os fatores genéticos como a raça, além dos fatores externos, como o tabagismo, nutrição e condições sociais (SIEST et al., 1988).

As fontes de interferência são várias e podem ser definidas em interferentes endógenos, como hemoglobina, bilirrubina, proteínas e lipídios, e os exógenos podem ser alimentação, vitaminas e

medicamentos. Os medicamentos são uma das principais substâncias exógenas interferentes nas análises clínicas, os HO podem levar a alterações nos resultados do exame de urina devido a sua grande utilização e ao de fato de ser excretado pelos rins. (KROLL et al., 1994; PEDRAZZI et al., 1997)

A ação do medicamento depende fundamentalmente da dose prescrita, do nível sérico, da susceptibilidade individual, da via de administração, da forma farmacêutica, do esquema terapêutico e pode também provocar interferência a água ingerida, caracterizando assim a ação interferente do medicamento como um assunto de difícil interpretação (PEDRAZZI et al., 1997; FERREIRA et al., 2009).

Existem na prática dois tipos de ação interferente, do tipo *in vitro* e *in vivo*. A interferência *in vitro* ou analítica é caracterizada pela influência do fármaco na reação química do método analítico, ou seja, o medicamento interage com os reagentes da metodologia analítica de quantificação do parâmetro sérico alterando, propiciando um falso diagnóstico clínico. A interferência do tipo *in vivo* ou biológica, ocorre quando o fármaco provoca um efeito colateral, refletindo lesão a um determinado órgão, como o fígado ou rim, ou em alguns casos são induzidas alterações metabólicas específicas (PEDRAZZI et al., 1997; WALLACH, 1999).

A interferência analítica pode ser química, quando há competição do medicamento com o parâmetro sanguíneo em avaliação ou com os reagentes da metodologia analítica. Ou ainda, pode ser física, quando o medicamento absorve energia na mesma região espectral que a cor final da reação analítica. Assim, quando as reações se desenvolvem em meio muito ácido ou muito alcalino, essas variantes se intensificam, sendo o poder redutor dos medicamentos ou de seus metabólitos, o principal fator. Há também, outros mecanismos, como a formação de complexos, ou ações sobre enzimas ou proteínas (PORTOS, 1992; PEDRAZZI et al., 1997).

Tendo em vista o grande número de medicamentos utilizados pela população em geral que influenciam aos mais diversos exames laboratoriais, tais influências. Na prática clínica, estas interferências são pouco conhecidas e não se dispõe de informação em numerosas situações (SIEST et al., 1988; PORTOS, 1992; PEDRAZZI, 1997),

Este falso resultado provocado pela interação dos medicamentos com as análises laboratoriais poderá trazer consequências inesperadas, tanto na interpretação do diagnóstico pelo médico, como comprometendo a saúde do paciente, podendo levá-lo ao óbito. Nestas situações onde ocorre a interferência de medicamentos, diversos mecanismos desencadeantes podem operar ocasionalmente ou de forma simultânea (PORTOS, 1992).

Apesar de muito importante, poucos profissionais estão atentos as possíveis interferências que os medicamentos podem ter nos exames laboratoriais. Após os procedimentos pré-analíticos, durante na leitura urofita podem produzir-se interferências analíticas, onde o medicamento interage com os reagentes da metodologia analítica de quantificação do parâmetro e alterando os resultados das análises, propiciando um falso diagnóstico clínico (PORTOS, 1992; PEDRAZZI et al., 1997).

## **Interferências dos Hipoglicemiantes no exame de urina**

Abordando a questão de alterações analíticas causadas por HO no exame de urina, COLOMBELI (2006) constatou que o uso da metformina pode provocar um resultado falso positivo no parâmetro densidade no exame químico, porém esta interferência não se apresentou clinicamente significativa tendo em vista que os resultados tanto do controle quanto do teste estavam dentro do valor de referência. Porém, em amostras onde o valor se encontra no limite de normalidade, esta interferência pode apresentar valores clinicamente significantes. Quanto aos valores limítrofes é indicado o uso de uma metodologia mais confiável, com maior precisão e exatidão, para confirmação da densidade como a refratometria (Tabela 3).

**Tabela 3** - Interferentes nos parâmetros analisados no exame químico de urina

Parâmetros Urinários	Hipoglicemiantes	Ação Interferente
pH	NA	NA
Densidade	metformina	Falso positivo
Proteínas	tobultamida	Falso positivo
Glicose	tolazamida	Falso positivo
	glicazida	
	tobultamida	Falso positivo
Cetonas	metformina	Falso positivo
Hemoglobina	NA	NA
Bilirrubina	dorpropamida	Falso positivo
Urobilinogênio	NA	NA
Nitritos	NA	NA
Esterase	NA	NA
Leucocitária		

NA: não apresenta

Em um estudo realizado por COLOMBELI e colaboradores (2012) foi avaliada a interferência de medicamentos na análise de proteínas urinárias e cetonas através do exame químico de urina. Dentre os fármacos selecionados para o estudo a metformina representou os HO, porém este estudo não relatou interferências no exame de urina. Em contrapartida, ZANINI e cols. (1997) descreveram que o fármaco seria um provável interferente no parâmetro cetonas causando um resultado falso negativo.

Desde 1972, SHARP e colaboradores já vinham estudando sobre os efeitos das sulfoniluréias de primeira geração sobre a determinação de glicose através do método glicose oxidase/peroxidase, apontando que a tolazamida produziria resultados falsos negativos, foram encontradas evidências de que esta substância é um concorrente para o oxigênio liberado pela peroxidase. A tolbutamida produziu um falso aumento da glicose no sangue, mas nos níveis sanguíneos esperados desta substância seu efeito seria mínimo. A dosagem de proteínas pelo método de precipitação do ácido sulfossilícico, que é indicado como confirmatório para proteínas na urina, a tolbutamida provoca a precipitação do ácido, causando um falso positivo (BARROS et al., 2010).

NAKASHIMA e cols. (1995) realizaram um estudo que indicou a glicazida, um hipoglicemiante da classe das sulfoniluréias de segunda geração, que produz uma interferência falso negativa na glicose dosada pelo método glicose oxidase/peroxidase devido à atividade redutora desta, pois possui o grupamento -N-N- na sua conformação química o que auxilia na oxidação desta, em desvantagem ao cromógeno reativas que utiliza a mesma reação química. Estes fatos corroboram para a possibilidade de haver uma interferência destas drogas na dosagem de glicosúria através das tiras.

Em um estudo, SÁNCHEZ e colaboradores (2005) apontaram a clorpropamida, um outro hipoglicemiante da classe das sulfoniluréias, como um potencial interferente para a análise de bilirrubinas sanguíneas. Como a análise de bilirrubinas utiliza o mesmo princípio de diazotização e formação de azobilirrubina e a clorpropamida é excretada na urina, podemos sugerir que esta interferência possa vir a acontecer na análise de bilirrubinas em urina.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise da literatura existente nos expõe os medicamentos como as principais fontes de interferências em exames laboratoriais e que os HO do mesmo modo são potenciais interferentes no exame de urina. Desta maneira é de suma importância esclarecer nos métodos para detecção, classificação e redução das interferências.

É também de extrema relevância a coleta de dados do paciente, a fim de obter informações sobre quais os medicamentos está consumindo, para que essas interferências possam ser diminuídas. Para isso é necessário a constante atualização dos profissionais, desde a recepção do laboratório com treinamentos para a coleta de dados e orientações para as colheitas de materiais biológicos, até o analista clínico que precisa conhecer quais os efeitos do uso dos medicamentos associados aos exames.

A busca da precisão e exatidão é uma preocupação presente nos laboratórios, pois são muitas as variáveis que podem interferir nas provas laboratoriais afetando a qualidade do serviço, e efetividade do tratamento. Considerando que os laboratórios querem atender melhor e se destacar através da qualidade no serviço, ser atendido com excelência também é um desejo de todos. A propagação do conhecimento é a regra básica para se alcançar estes desígnios.

Contudo, são escassos artigos que abordem o tema, tendo em vista que a DM tipo 2, é uma das doenças mais difundidas no mundo, acometendo milhões de pessoas e o principal tratamento farmacológico são os HO, é necessário que se façam mais estudos na área de interferentes em exames laboratoriais. É fundamental que tanto o analista clínico quanto o médico e outros profissionais da saúde estejam cientes dos medicamentos que o paciente está consumindo, e tenham conhecimento dos fatores interferentes dos fármacos, para se possível, minimizar os efeitos das substâncias sobre os ensaios clínicos, para uma correta interpretação dos dados, e assim levando a uma adequada intervenção clínica e bem estar do paciente. Sendo assim, o efeito potencial de variação analítica deve ser previamente analisado para cada novo medicamento e para cada novo método de análise proposto.

## REFERÊNCIAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**. v. 35, p. s64-s71, 2012.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Executive Summary: *Standards of Medical Care in Diabetes*. **Diabetes Care**. v. 34, p.s4-s10. 2011.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**. v.33, p.562-569. 2010.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Type 2 diabetes in children and adolescents. **Diabetes Care**, v. 23, p. 381-389. 2000

BARROS, E; BARROS, H. **Medicamentos na prática clínica**. 1ed. São Paulo: Editora Art Med, 936p., 2010.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Cadernos de atenção básica: Diabetes mellitus. 56p, 2006. Disponível: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diabetes\\_mellitus.PDF](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diabetes_mellitus.PDF) >. Acesso em: 24 maio 2014.:

COLOMBELI, A. **Avaliação do potencial de interferência analítica de fármacos na análise química do exame de urina**. Dissertação (Mestrado). Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/88952/233101.pdf?sequence=1>. Acesso: maio, 2015.

FERREIRA, B.; SANTOS, S.; RUDOLPH, S.; ALCANFOR, J.; CUNHA, L. Estudo dos medicamentos utilizados pelos pacientes atendidos em laboratório de análises clínicas e suas interferências em testes laboratoriais: uma revisão da literatura. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v.6, p.33-43. 2009.

FUNCHAL, C; MASCARENHAS, M; GUEDES, R. **Correlação clínica e técnicas de uroanálise: teoria e prática**. 1 ed. Porto Alegre: Sulina, 112p., 2008.

GALE, E. Lessons from the glitazones: a story of drug development. **The Lancet**, v. 357, p. 1870- 1875. 2001. Disponível em: <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2800%2904960-6/references>. Último acesso: mai, 2015.

GOMES, Gustavo. **Exame dos elementos anormais e do sedimento da urina: alterações encontradas em portadores de diabetes mellitus tipo 2**. 2012. 26 pg. Monografia (Graduação) Departamento de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2012. Disponível em: <http://dspace.bc.uepb.edu.br:8080/jspui/bitstream/123456789/325/1/PDF%20-%20Gustavo%20Adolfo%20Santia%20Gomes.pdf>. Acesso em: mai, 2015.

GROSS, J; NEHME, M. Detecção e tratamento das complicações crônicas do diabetes melito: Consenso da Sociedade Brasileira de Diabetes e Conselho Brasileiro de Oftalmologia. **Revista Associação Médica Brasileira**. v.45, p. 274 -289. 1999.

GROSS, J.; SILVEIRO, S.; CAMARGO, J.; REICHEL, J.; AZEVEDO, M. Diabetes Melito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. v. 46, p.16-26. 2002.

GUIDI, G.; LIPPI, G.; SOLERO, G.; POLI, G.; PLEBANI, M. Managing transferability of laboratory data. *Clinica química acta*, v.374, p 57-62. 2006.

HARRISON, T. R.; BRAUNWALD, E. **Medicina interna**. 15. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2v, 2002.

HASENACK, B.; MARQUEZ, A.; PINHEIRO, E.; GUILHERME, R.; FRASSON, F.; AVELAR, G. Disúria e polaciúria: sintomas realmente sugestivos de infecção no trato urinário. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. v. 36, p. 163-166. 2004.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION IDF- Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus – Position Statement. **Diabetes Care**. v. 34, p .62-69. 2011.

\_\_\_\_\_. Atlas Diabetes. 62p. Disponível em: [http://www.idf.org/sites/default/files/EN\\_6E\\_Atlas\\_Full\\_0.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf)>. Acesso em: 20 mar. 2014.59

KITABCHI, A.; UMPIERREZ, G.; MURPHY, M.; BARRETE,.; KREISBERG, R.; MALONE, J.;

WALL, B. Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. Position Statement. American Diabetes Association. **Diabetes Care**, v.19. p.82 – 90. 2001a. Disponível em: [http://care.diabetesjournals.org/content/26/suppl\\_1/s109.full](http://care.diabetesjournals.org/content/26/suppl_1/s109.full). Último acesso: mai, 2015.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. Technical review. **Diabetes Care**, v. 24, p.131 – 153. 2001b. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2699725/>. Último acesso: mai, 2015.

KRETZ, A.; BAILEY, C. **Oral Antidiabetic Agents. Drugs**, v. 65 p. 385-411. 2005. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15669880>. Último acesso: mai, 2015.

KROLL, M.; ELLIN, R. Interference with clinical laboratory analyses. **Clinical Chemistry**, v. 40, p. 1996-2005. 1994. Disponível em: <http://www.clinchem.org/content/40/11/1996.full.pdf>. Último acesso: mai, 2015.

LIPPI, G.; BASSI, A.; BROCCO, G.; MONTAGNANA, M.; SALVAGNO, G.; GUIDI, G. Pre analytic error tracking in a laboratory medicine department results of 1 year experience. **Clinical chemistry**, v. 52, p. 1442-1443. 2006. Disponível em: <http://www.clinchem.org/content/52/7/1442.full/>. acesso em> a: mai, 2015.

LIPPI, G.; CESARE, G.; MATTIUZZI, C.; PLEBANI, M. Preanalytical variability: the dark side of the moon inlaboratory. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**. v.44, p. 358-365. 2006.60

MARCONDES, J. Diabetes melito: Fisiopatologia e tratamento. **Revista da Faculdade de Ciência Medica de Sorocaba**, v. 5, p. 18-26. 00MOTTA, V. **Bioquímica clinica para o laboratório: Princípios e interpretações. 5ed.** Editora Med Book, 400 p. 2009.

MUNIVE, M.; SIMON, J.; OROPEREZA, R. Interferência entre medicamentos y pruebas de laboratório en pacientes hospitalizados. **Revista Mexicana de Patologia Clinica**, v. 56, p. 265-270. 2009.

NAKASHIMA, E.; NAKAMURA, J.; HAMADA, Y.; KOH, N.; SAKAKIBARA, F.; HOTTA, N. Interference by gliclazide in the glucose oxidase/peroxidase method for glucose assay. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 30, p. 149-152. 1995.

PEDRAZZI, A.; RODRIGUES, G.; ZANARDO, F. **Medicamentos e a ação interferente nas análises clínicas.** Laes & Haes, v. 109, p. 78-86, 1997.

PORTOS, M. **Interacciones medicamentosas.**1 ed. Montevideo: Libreria Médica Editorial, 1.ed,325p.1992.

POLAT, K., GUNES, S. An expert system approach based on principal component analysis and adaptive neuro-fuzzy inference system to diagnosis of diabetes disease. **Digital Signal Processing** v. 17, p. 702-710. 2007.

RABASA, L.; BERELLE, Y.; DUCROS, F.; BOURQUE. J.; LAVOIE, C.; MASSICOTTE, D.; PÉRONNET, F.; CHIASSON, J. Use of an a-glucosidase inhibitor to maintain glucose homoeostasis

during post prandial exercise in intensively treated type 1 diabetes subjects. **Diabetic Medicine**. v. 18, p. 739-744. 2001.

SACKS, B.; BURTIS, A.; ASHWOOD, R. **Fundamentos de Química Clínica**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. 457 pg.

SÁNCHEZ, O.; GARCÍA, M.; KEILA, K.; ROSALE, A.; VÁZQUEZ, Y.; FONSECA, O. Interferencias de medicamentos con pruebas de laboratórios. **Revista Cubana de Farmácia**, v.31. 2005.

SANTOS, F. S; OLIVEIRA, K. R.; COLET, C.F. Adesão ao tratamento medicamentoso pelos portadores de Diabetes Mellitus atendidos em uma unidade básica de Saúde no município de Ijuí/RS: um estudo exploratório. **Revista Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 31, p. 223- 227. 2010.

SHARP, P.; RILEY, C.; COOK, J.; PINK, P. Effect of two sulphonylureas on glucose determinations by enzymic methods. **Clinical Chemistry**, v. 36, p. 93-98. 1972.

SHER, P. **Drug interferences with clinical laboratory tests**. v.24, p.24-63.1982. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6179732>. acesso em: mai, 2015.

SIEST, G.; APPEL, W.; BLIJENBERG, B.; CAPOLAGHI, B.; GALTEAU, M.; HEUSGHEM, C.; HJELM, M.; LAUER, K.; PERRON, B.; LOPPINET, V. Drug interference in clinical chemistry: studies on ascorbic acid. **Journal of clinical chemistry and clinical biochemistry**, v.6, p.103-110. 1988

SILVA, A S. Avaliação da interferência analítica de fármacos na determinação de proteínas e cetonas no exame químico de urina – estudos in vitro e in vivo. Tese (Doutorado) Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2012. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/100495/310058.pdf?sequence=1>. acesso em: mai, 2015.

SILVIO, E.; INZUCHI, M. Oral Ant hyperglycemic Therapy for Type 2 Diabetes. **The Journal of American Medical Association**, v.287, p.360-372. 2002.

SOBREIRA, R.; SANCHES, C. **Erros Laboratoriais**. Laes & Haes, v.141, p. 140-154, 2001.

SOCIEDADE PORTUGUESA DE DIABETOLOGIA. Grupo de estudo de diabetes e gravidez. Registo Nacional de Diabetes Gestacional, 2004. 36p. Disponível em:> <http://www.spd.pt> > Acesso em: mar, 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Tratamento e acompanhamento de diabetes mellitus – Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2007, 168p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Study Group on Diabetes Mellitus. Prevention of diabetes mellitus. World Health Organization. 1994. (WHO – Technical Report Series, 844). Disponível em:> <http://www.who.in> > Acesso em: mar, 2015.

WALLACH, J. Interpretação de Exames de Laboratório. 6 ed, 290p. Medsi.199

ZACARELLI, M. A. Hipoglicemiantes orais. *Cir. Vasc. Ang.*, v. 3, n.2, p. 9-14, 1987.

ZANINI, C. et al. Dicionário de Medicamentos Genéricos. 560p., IPEX, 1999.