

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO  
SUL FACULDADE DE FARMÁCIA  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**ANTIDIABÉTICOS DA RELAÇÃO NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
ESSENCIAIS E SUAS INTERAÇÕES COM OUTROS MEDICAMENTOS  
OU PRODUTOS NATURAIS COM FOLDER EXPLICATIVO**

**ROVENA SANGINETO BOTONI**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO  
SUL FACULDADE DE FARMÁCIA  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Rovena Sangineto Botoni

**ANTIDIABÉTICOS DA RELAÇÃO NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
ESSENCIAIS E SUAS INTERAÇÕES COM OUTROS MEDICAMENTOS  
OU PRODUTOS NATURAIS COM FOLDER EXPLICATIVO**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
como requisito à obtenção do título de grau  
de Farmacêutica.

Orientadora: Profa. Dra. Rosane Gomez

## **AGRADECIMENTOS**

Aos familiares e amigos que me incentivaram em todos os momentos e compreenderam a minha ausência durante o período de dedicação e pelo suporte demonstrado.

À professora Rosane pelas correções e ensinamentos que me permitiram apresentar melhor desempenho no processo de desenvolvimento, pela ajuda e pela paciência, as quais guiaram o meu aprendizado.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE FIGURAS</b>	<b>5</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</b>	<b>6</b>
<b>RESUMO</b>	<b>7</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>9</b>
<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>10</b>
<b>Diabetes Mellitus Tipo 2</b>	<b>10</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>14</b>
<b>Objetivos gerais</b>	<b>14</b>
<b>Objetivos específicos</b>	<b>14</b>
<b>TRATAMENTO DO DM2</b>	<b>15</b>
<b>INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DE RISCO</b>	<b>19</b>
<b>Mecanismo envolvidos nas interações medicamentosas</b>	<b>19</b>
<b>Interações medicamentosas entre antidiabéticos da RENAME e outros medicamentos</b>	<b>21</b>
<b>Metodologia da busca de informações</b>	<b>22</b>
<b>Biguanidas: metformina</b>	<b>22</b>
<b>Sulfonilureias: gliclazida e glibenclamida</b>	<b>30</b>
<b>Inibidores do cotransportador de sódio-glicose do tipo 2: dapagliflozina</b>	<b>33</b>
<b>Insulinas</b>	<b>34</b>
<b>FATORES QUE DIFICULTAM O CONTROLE ADEQUADO DAS INTERAÇÕES</b>	<b>36</b>
<b>INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENTRE ANTIDIABÉTICOS DA RENAME E ALGUNS SUPLEMENTOS E PRODUTOS NATURAIS</b>	<b>37</b>
<b>FOLDER DE ORIENTAÇÃO PARA PACIENTES</b>	<b>42</b>
<b>CONCLUSÃO</b>	<b>45</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>46</b>

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1.** Relação ilustrativa das interações medicamentosas com a metformina que causam acidose láctica.

**Figura 2.** Relação ilustrativa das interações medicamentosas com a metformina que causam hiperglicemia ou hipoglicemia.

**Figura 3.** Relação ilustrativa das interações medicamentosas com a metformina que causam aumento da sua concentração sérica e diminuição da sua excreção renal.

**Figura 4.** Relação ilustrativa das interações medicamentosas entre metformina e anti-hipertensivos da classe dos diuréticos.

**Figura 5.** Relação ilustrativa das interações medicamentosas entre metformina e anti-hipertensivos que causam hipoglicemia.

**Figura 6.** Relação ilustrativa das interações medicamentosas entre a metformina e outros antidiabéticos.

**Figura 7.** Relação ilustrativa das interações medicamentosas entre as sulfonilureias e os anti-hipertensivos diuréticos e betabloqueadores.

**Figura 8.** Relação ilustrativa das interações medicamentosas entre a insulina e os antibióticos da classe das fluoroquinolonas.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUC - Área sob a curva

CFF - Conselho Federal de Farmácia

DCNT - Doenças crônicas não

transmissíveis DM - Diabetes *Mellitus*

DM2 - Diabetes *Mellitus* Tipo 2

GLP-1 - *Glucagon-like peptide-1* (peptídeo semelhante ao

Glucagon) HbA1C - Hemoglobina glicada

IAM - Infarto Agudo do Miocárdio

IECA - Inibidores da enzima conversora de

angiotensina IM - Interação medicamentosa

Inibidores do SGT2 - Inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

## RESUMO

Doenças crônicas não transmissíveis apresentam aumento crescente de prevalência no Brasil e no mundo, principalmente na população idosa. Entre elas, destaca-se o Diabetes *mellitus* (DM), uma doença caracterizada pela hiperglicemia crônica com alto potencial de causar danos microvasculares e macrovasculares. O DM Tipo 2, que é abordado no presente trabalho, caracteriza-se pela resistência à insulina nos receptores celulares, comumente envolve outras comorbidades. Em 2021, em torno de 3% da população mundial foi afetada pelo DM2. Considerando a alta prevalência dessa doença e a frequência de pacientes diabéticos em polifarmácia, o objetivo deste trabalho foi descrever sobre as interações entre antidiabéticos presentes na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e outros medicamentos ou produtos naturais como suplementos nutricionais e fitoterápicos e, por fim, produzir um folder informativo para pacientes diabéticos. As interações encontradas com o antidiabético de primeira escolha, metformina, foram com anti-hipertensivos diuréticos e betabloqueadores, anticonvulsivantes, agentes de contraste, antibióticos, imunossupressores, sulfonamidas, inibidores da anidrase carbônica como a metazolamida e etanol. A classe de antidiabéticos de segunda escolha, as sulfonilureias, apresentaram interações com anti-hipertensivos diuréticos, betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina, hipolipemiantes, antidepressivos, antifúngicos, etanol e rosiglitazona. A terapia com insulina mostrou interações com antibióticos da classe das fluoroquinolonas, salicilatos, tiazolidinedionas e etanol. As interações com suplementos nutricionais e terapias fitoterápicas também podem ocorrer, de forma benéfica ao tratamento ou de forma prejudicial, porém seu uso deve ser realizado a partir de acompanhamento detalhado do quadro clínico, visto que os efeitos a longo prazo da suplementação ainda não são conhecidos. Com base nesse conhecimento foi elaborado um folder explicativo, destinado aos indivíduos com DM2. Concluímos que tais interações devem ser consideradas pelo prescritor e monitoradas pelo profissional farmacêutico. Também é importante que os indivíduos com DM2 conheçam a doença e sejam alertados sobre os riscos de interações medicamentosas e com produtos naturais. Essas ações no seu conjunto contribuirão para a prevenção de danos à melhoria da saúde da população.

**Palavras-chave:** Diabetes *Mellitus* Tipo 2; antidiabéticos; interações medicamentosas; RENAME.

## ABSTRACT

The prevalence of non-communicable chronic diseases increases in Brazil and worldwide, especially in the elderly population. Among them, Diabetes *mellitus* (DM) stands out, with chronic hyperglycemia has been the cause of microvascular and macrovascular damage. DM Type 2 (DM2) is characterized by insulin resistance promoting cellular damage and comorbidities. In 2021, around 3% of the planet's population was affected by DM2. Considering the prevalence of this disease and comorbidities and the polypharmacy use (concurrent use of four or more drugs), this review intended to clarify the interactions between antidiabetics from The National List of Essential Medicines (Brazil) with other drugs, dietary supplements and phytotherapy, as well an informative folder regards drug interactions risk for diabetic patients. The interactions with metformin (first choice) were found with antihypertensives as diuretic and beta-blockers, anticonvulsants, contrast agents, antibiotics, immunosuppressants, carbonic anhydrase inhibitors and ethanol. Sulfonylureas, which are the second choice to DM2 treatment, interact with diuretic and beta-blockers, angiotensin-converting inhibitors, lipid-lowering drugs, antidepressants, antihypertensives, ethanol and thiazolidinediones. Insulin therapy showed interactions with antibiotics, salicylates, thiazolidinediones and ethanol. Interactions with dietary supplements and herbal therapy can be beneficial for glycemic control, but also can be harmful. Therefore the combined therapy must be followed by a clinical team. In addition, the long-term effects of dietary supplements are still unknown. Based on this knowledge, an informative folder was prepared, for individuals with DM2 to advice regards polypharmacy risks. We conclude that such interactions must be considered by the prescriber and monitored by the pharmacist. It is also important that individuals with DM2 are aware of the disease and alerted about the risks of drug-drug interactions and natural products. These actions will contribute to the damage prevention and improvement of the population's health.

**Keywords:** Diabetes *Mellitus* Type 2; antidiabetics; drug-drug interactions.

## **1.0 INTRODUÇÃO**

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) apresentam aumento crescente de prevalência no Brasil e no mundo, principalmente na população idosa. Dentre elas, o Diabetes *Mellitus* recebe destaque devido à quantidade de indivíduos acometidos pela doença (SOUZA et al., 2015). Atualmente, o Brasil contém cerca de 16 milhões de pessoas com diabetes. De acordo com um estudo epidemiológico realizado pela Sociedade Brasileira de Diabetes em 2019, estima-se um aumento da prevalência para 49 milhões em 2045 (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019).

DM é uma doença caracterizada por hiperglicemia crônica com alto potencial de causar danos microvasculares e macrovasculares (FREEMAN et. al., 2012). A doença se distingue em DM Tipo 1 e DM Tipo 2, sendo o DM1 caracterizado pela deficiência ou ausência de secreção de insulina a partir do dano autoimune, progressivo e irreversível das células beta pancreáticas (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022). Já o DM2, o qual será abordado no presente trabalho, é caracterizado pela resistência à insulina causada pela associação de fatores genéticos e ambientais envolvendo outras comorbidades, representando 90% dos casos de pacientes com DM (FREEMAN et. al., 2012; Sociedade Brasileira de Diabetes, 2022).

Com o crescente aumento da expectativa de vida da população mundial, os casos de DM2 acompanham esse crescimento. Em 2021, em torno de 3% da população do planeta foi afetada pela doença, estando na nona posição entre as comorbidades crônicas que mais provocam perda de qualidade de vida e saúde com o passar do tempo (MUZY, 2021).

### **1.1 Diabetes *Mellitus* Tipo 2**

O DM Tipo 2 é caracterizado por resistência à insulina e seu aparecimento geralmente resulta da associação de fatores genéticos e ambientais. É comum que esteja relacionado com comorbidades como obesidade e acometa indivíduos idosos.

A resistência à insulina tende a piorar com o tempo, após o diagnóstico e diversas estratégias farmacológicas e não farmacológicas utilizadas para prevenir complicações associadas ao quadro de hiperglicemia crônica (Associação Brasileira de Diabetes, 2022; BRUNTON, 2012).

Em pacientes saudáveis a glicemia de jejum deve ser menor do que 100 mg/dL, e após duas horas após 75 g de glicose (sobrecarga) deve ser menor do que 140 mg/dL. A concentração da hemoglobina glicada (HbA1C), um biomarcador de longo prazo da glicemia, deve ser menor que 5,7%. O diagnóstico de pré-diabetes ocorre quando a glicemia de jejum estiver entre 100 mg/dL e 125 mg/dL, a glicemia após duas horas de sobrecarga de glicose (75g de glicose) estiver entre 140 mg/dL e 199 mg/dL e a HbA1C entre 5,7% e 6,4% (LIDIA, 2017).

Já o diagnóstico de DM2 ocorre por exames bioquímicos com a glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dL, glicemia após duas horas após da sobrecarga de glicose maior ou igual a 200 mg/dL. Além disso, se HbA1C for maior ou igual a 6,5% durante um período maior do que 120 dias o paciente será diagnosticado com a doença (LIDIA, 2017).

Dentre os principais sintomas de DM2, pode-se citar poliúria (aumento do volume de urina diário), polidipsia (aumento da ingestão de água diária) e polifagia (aumento da ingestão de alimentos diária). Pacientes acometidos pela doença comumente apresentam síndrome metabólica, caracterizada por gordura abdominal excessiva (obesidade), hipertensão arterial, resistência à insulina (DM2) e por níveis anormais de colesterol (dislipidemia). Está associada ao aumento de risco de problemas cardiovasculares e morte. Os danos vasculares resultam em retinopatias, nefropatias, neuropatias e problemas funcionais como a síndrome do pé diabético (NAUCK et al., 2021).

Essas comorbidades são decorrência, na maioria das vezes, da hiperglicemia não controlada que ocasiona oxidação e inflamação vascular, agravando quadros de aterosclerose, com aumento do risco de eventos cardiovasculares, distúrbios

gastrointestinais, redução da capacidade de cicatrização tecidual e neuropatia periférica (BRUNTON, 2012).

De acordo com um estudo publicado pelo Jornal Europeu de Farmacologia Clínica, pelo menos 50% de adultos acometidos por DM2 apresentam três ou mais condições de comorbidades crônicas adicionais, bem como a presença de complicações e síndromes geriátricas decorrentes da doença (AL-MUSAWE, 2021). Esses fatores, quando somados, direcionam o indivíduo diabético para a polifarmácia. Ou seja, definimos polifarmácia como o uso rotineiro e concomitante de cinco ou mais medicamentos, com ou sem prescrição médica (WHO, 2019). Esse uso concomitante de múltiplos fármacos está associado a níveis de HbA1C menores ou iguais a 8% (CÂNDIDO, 2019).

Indivíduos com DM2 que apresentam diferentes comorbidades e estão em polifarmácia, associada à carência de acompanhamento do seguimento farmacoterapêutico e resistência comportamental tendem a apresentar pior evolução.

É comum que, em pacientes diabéticos do tipo 2, o quadro de diabetes se agrave com o tempo, isso ocorre devido ao depósito excessivo de glicose no fígado, tecido muscular e tecido adiposo. Todas essas comorbidades decorrentes do DM2 geram a necessidade de utilização de maior número de medicamentos de forma concomitante (BRUNTON, 2012).

Uma vez que indivíduos com DM2 apresentam maior risco de comorbidades e que a evolução da doença exige adição de outros antidiabéticos ao arsenal terapêutico, é comum que esses indivíduos estejam em risco aumentado de sofrerem os efeitos de interações medicamentosas. As interações medicamentosas são classificadas em incompatibilidade farmacêutica (sinergismo ou antagonismo), interações farmacocinéticas (alteração cinética) e interações farmacodinâmicas (alteração no sítio de ação do fármaco). Contudo, poucos estudos avaliam essas interações entre fármacos antidiabéticos e outros fármacos para o tratamento do

diabetes. É possível que os indivíduos com diabetes desconheçam completamente essas interações e ainda adicionem suplementos nutricionais, fitoterápicos ou outros medicamentos sem prescrição médica, agravando ainda mais os riscos de interações.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivos gerais**

Identificar as interações medicamentosas de maior gravidade, bem como sua importância clínica, entre antidiabéticos e outros medicamentos utilizados para o tratamento de comorbidades associadas às complicações secundárias da doença ou outros. Dentro desse contexto, incluir suplementos nutricionais e terapias fitoterápicas que são utilizadas de forma adjuvante ao tratamento ou para outras finalidades secundárias ao quadro do paciente diabético.

### **Objetivos específicos**

Classificar o tipo de interações medicamentosas entre o antidiabético e os outros fármacos, suplementos ou fitoterápicos como de incompatibilidade farmacêutica, interação farmacocinética ou farmacodinâmica.

Classificar as interações medicamentosas de acordo com sua gravidade (alta, moderada ou baixa).

Produzir um folder explicativo com foco nos pacientes com diabetes, a fim de elucidar a importância da atenção às interações entre fármacos antidiabéticos e outras substâncias, minimizando sua ocorrência.

## TRATAMENTO DO DM2

O tratamento inicial para DM2 inclui terapia não farmacológica e farmacológica. A terapia não farmacológica ocorre a partir da mudança dietética, diminuindo a frequência e quantidade de ingestão de alimentos ricos em carboidratos e gorduras e aumentando o consumo de alimentos integrais. Para essas mudanças, recomenda-se acompanhamento de profissional nutricionista que orientará sobre a seleção e combinação adequada de alimentos. Também é comum que o paciente seja orientado a utilizar adoçantes ao invés de açúcar refinado, para reduzir o risco de hiperglicemia após as refeições (pós-prandial) (WHO, 2022).

Além disso, dentre as medidas não farmacológicas, o exercício físico também deve estar presente na rotina do paciente. Durante o exercício físico o tecido muscular capta glicose de modo não dependente de insulina, promovendo diminuição da glicemia, melhorando o perfil glicêmico global do indivíduo com diabetes (SYLOW, 2022). Adicionalmente, estudos mostram que a perda de peso corporal pode aumentar a sensibilidade de receptores de insulina (O'GORMAN, 2006).

O início do tratamento farmacológico é definido após o diagnóstico de diabetes, avaliando-se o tempo de doença e considerando-se outras comorbidades apresentadas pelo paciente. Portanto, a seleção do tratamento leva em consideração não apenas a eficácia e a segurança do medicamento, mas também comorbidades como cardiopatias, doenças renais crônicas e obesidade. Além disso, são considerados aspectos como custo e acesso do paciente aos medicamentos prescritos, além de sua preferência pelos diferentes tratamentos (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022).

Embora várias classes de medicamentos estão atualmente disponíveis para o tratamento do diabetes como: biguanidas; sulfonilureias; tiazolidinedionas, inibidores da acarbose, agonistas GLP-1, inibidores da enzima DPP-IV, inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (inibidores do SGT2) e insulina. Neste trabalho, serão apresentadas (Quadro 1) apenas as interações que ocorrem com a

medicamentos apresentados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), distribuídos no sistema público de saúde (Quadro 1) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

**Quadro 1: Lista de antidiabéticos presentes na lista da RENAME.**

Classe	Nome	Forma farmacêutica	Dose
Biguanidas	<b>Metformina</b>	Comprimido Básico	500 e 850mg
Sulfonilureias	<b>Glibenclamida</b>	Comprimido Básico	5mg
Sulfonilureias	<b>Gliclazida</b>	Comprimido básico de liberação prolongada	30, 60 e 80mg
Inibidores do SGT2	<b>Dapagliflozina</b>	Comprimido especializado	10mg
Insulina de ação rápida	<b>Regular</b>	Suspensão injetável básica	100 unidades internacionais/mL
Insulina de ação intermediária	<b>NPH</b>	Suspensão injetável básica	100 unidades internacionais/mL
Insulina análoga de ação prolongada	<b>Detemir</b>	Solução injetável especializada	100 ou 300 unidades internacionais/mL

Dentre os fármacos acima, o de primeira escolha é a metformina, pois apresenta elevada eficácia e segurança, com poucos riscos de complicações cardíacas e baixo custo. Está disponível na forma de liberação imediata ou prolongada. Embora seja segura, deve ser usada com cuidado em pacientes com insuficiência renal (taxa de filtração glomerular menor que 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), pois essa disfunção pode exacerbar efeitos adversos como a acidose láctica (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022).

A metformina não sofre interação com os alimentos e seu mecanismo de ação é principalmente no fígado, tecido adiposo e músculo esquelético. Por mecanismos complexos, ela promove sensibilização dos receptores de insulina, melhorando o perfil glicêmico dos usuários. Seus efeitos promovem a diminuição da glicose secretada pelo fígado, reduzindo a HbA1C em até 2% e diminuindo os níveis de gordura no tecido hepático sem afetar a secreção de insulina. Isso ocorre devido à

inibição da gliconeogênese no fígado e à indução da fosforilação de transportadores de glicose nos músculos esqueléticos (MUHAMMAD et al., 2014).

A segunda classe utilizada em pacientes que não se adaptam à metformina ou necessitam de uma terapia adjuvante, é a dos secretagogos. Esses fármacos atuam no pâncreas e são representados na RENAME pelas sulfonilureias gliclazida e glibenclamida. Esses fármacos são de segunda geração e são muito utilizados em função da eficácia e seu baixo custo, embora possuam efeitos adversos e interações medicamentosas elevadas (NAUCK et al., 2021; WHO, 2022).

Outra classe de fármacos antidiabéticos que já está na lista da RENAME é a dos inibidores de cotransportadores de sódio-glicose tipo 2. Esses atuam no sistema renal, melhorando sua hemodinâmica e promovendo glicosúria. O único fármaco que representa essa classe na RENAME é a dapagliflozina, eficaz e segura para administração por via oral, embora tenha custo elevado (FURTADO et al., 2019). Pacientes com doenças cardiovasculares, renais e/ou insuficiência renal são indicados para o tratamento com essa classe, pois contribuem com a melhora das cardiopatias, além de promoverem a diminuição glicêmica (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022).

O último fármaco da lista da RENAME é a insulina. As insulinas podem ter ação rápida, como a regular, ultrarrápida, como a lispro, intermediária, como a NPH, e prolongada, como a detemir. A administração de insulina em pacientes acometidos por DM2 é reservada para aqueles que não respondem bem às terapias anteriores e necessitam do próprio hormônio para melhor controle glicêmico. Não é primeira escolha, pois está associada ao aumento de peso, visto que estimula o armazenamento energético pelo tecido adiposo. Porém, em última instância, pode-se utilizar a administração subcutânea de insulina quando o quadro está em um grau avançado e o controle glicêmico não está sendo efetivo com os tratamentos convencionais. (BRUNTON, 2012). Se o paciente apresentar evidências de catabolismo contínuo e/ou hiperglicemia, poderá ser indicada a introdução precoce da insulina, a partir do uso combinado com agonistas do hormônio GLP-1 (American

Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022).

Independentemente dos fármacos disponíveis na lista RENAME para o tratamento do diabetes mencionados acima, há outras alternativas terapêuticas usualmente utilizadas em associação com a metformina quando a monoterapia não é suficiente para o controle hiperglicêmico. Nesses casos, as interações medicamentosas devem ser analisadas detalhadamente quanto ao mecanismo de ação de cada fármaco utilizado (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022). Cabe lembrar que, os indivíduos com diabetes, além das terapias combinadas para o controle glicêmico, estão em tratamento para comorbidades como hipertensão, dislipidemia, obesidade e outras doenças. A polifarmácia, nesses casos, aumenta o risco de interações medicamentosas.

## **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DE RISCO**

Interações medicamentosas (IM) são eventos clínicos passíveis de ocorrência na administração concomitante de mais de uma substância. Pacientes em polifarmácia estão mais propensos a sofrer esse tipo de reação, tanto de forma residencial quanto hospitalar. O conceito aceito para as interações entre medicamentos consiste em tipos especiais de respostas biológicas a um ou mais fármacos, nas quais os efeitos são modificados pela administração concomitante ou anterior de outros. Também podem ocorrer a partir da administração simultânea de alimentos, bebidas e/ou agentes químicos exógenos (SECOLI, 2001).

As interações podem alterar a absorção, excreção, metabolismo ou atividade no sítio de ação, entre outros. Dessa forma, cada quadro clínico irá definir a importância dos cuidados em relação à IM. Em muitos casos, as combinações medicamentosas podem ser benéficas, e portanto, justificadas. Em contrapartida, devem ser sempre acompanhadas por um profissional de saúde e exames laboratoriais de controle, independente de sua finalidade (OLIVEIRA, 1986).

Essas respostas poderão diminuir ou potencializar a eficácia e segurança, ou também podem não apresentar sintomas ou sinais clínicos relevantes. Entretanto, devem ser previstas, com objetivos terapêuticos ou não, para que a probabilidade de danos seja reduzida (SECOLI, 2001). Essas interações medicamentosas são decorrentes de reações que podem ocorrer previamente à sua administração ou absorção ou sistemicamente.

### **Mecanismo envolvidos nas interações medicamentosas**

As interações medicamentosas são classificadas de acordo com o local onde ocorrem e podem resultar tanto em aumento quanto em diminuição do efeito esperado após administração de dose terapêutica de determinados fármacos. São elas:

1. Interação ou incompatibilidade farmacêutica: Ocorre quando dois ou mais fármacos reagem entre si ou com o veículo utilizado como diluente, ou com o próprio recipiente, como na preparação de soluções injetáveis. Nesses casos, a IM ocorrerá de forma exógena e o potencial terapêutico dessa combinação será anulado (SECOLI, 2001). A inativação ou precipitação do fármaco pode ocorrer antes mesmo da administração no paciente. Um exemplo desse tipo de interação é aquele que ocorre quando com a penicilina, um antibiótico, que sofre precipitação quando se adiciona bicarbonato de sódio à solução de dextrose 5% utilizada para sua diluição (OLIVEIRA, 1986).
2. Interação farmacocinética: Ocorre quando há modificação de parâmetros como absorção, distribuição, metabolização e/ou excreção de um dos medicamentos a partir de uma determinada dose (SECOLI, 2001; OLIVEIRA, 1986). Em relação às alterações na absorção, parâmetro principal das interações farmacocinéticas, podem ocorrer a partir do impacto na velocidade de absorção, pH gástrico que interfere na ionização e solubilidade do fármaco, velocidade do esvaziamento gástrico, nas enzimas gastrointestinais e microbiota intestinal. Um exemplo desse tipo de interação são os antibióticos de largo espectro que, ao prejudicarem a flora responsável por sintetizar a vitamina K, potencializam os anticoagulantes, como a varfarina. As interações que podem ser relacionadas ao metabolismo ou biotransformação ocorrem por indução ou inibição enzimática (OLIVEIRA, 1986)
3. Interação farmacodinâmica: ocorre no sítio de ação ou nos mecanismos bioquímicos decorrentes da administração dos medicamentos, ocasionando sinergismo (aumento da ação) ou antagonismo (anulação de atividade) (SECOLI, 2001). Um exemplo de sinergismo é aquele que ocorre pela associação dos antibióticos sulfametoxazol e trimetoprim. Quando estes são administrados conjuntamente apresentam efeito antimicrobiano maior do que em seu uso isolado, uma vez que atuam em diferentes etapas da cascata de produção do DNA pelas bactérias, essa combinação é conhecida como

cotrimoxazol (BRUNTON, 2012).

## **Interações medicamentosas entre antidiabéticos da RENAME e outros medicamentos**

Como mencionado acima, a incidência de DM2 aumenta constante e rapidamente, assim como a indicação de tratamento em polifarmácia de forma contínua. Isso aumenta os riscos de interações medicamentosas com fármacos prescritos para o tratamento do DM2 ou de outras complicações decorrentes ou não dessa doença (MUHAMMAD et al., 2014). Portanto, os pacientes acometidos pelo DM2 estão dentro do grupo de risco em relação a essas alterações de respostas farmacológicas, especialmente indivíduos idosos, imunocomprometidos ou pacientes com doenças crônicas (SECOLI, 2001).

Pacientes em polifarmácia de forma crônica comumente utilizam medicamentos como anti-hipertensivos, antiplaquetários, hipolipemiantes, antibióticos e antifúngicos. Esses últimos são utilizados principalmente em populações com maior vulnerabilidade social e, conseqüentemente, sistema imunológico prejudicado. A maioria das interações de risco são de caráter farmacocinético, porém as interações farmacodinâmicas e incompatibilidades farmacêuticas também poderão apresentar risco clínico significativo (MUHAMMAD et al., 2014).

Considerando o prognóstico comum do DM2, que indica aumento da gravidade do quadro clínico com o passar dos anos, com necessidade da adição de mais medicamentos para atingir o alvo terapêutico, associado ao aparecimento de comorbidades decorrentes da idade ou da própria doença, os riscos de interações medicamentosas aumentam (WHO, 2022; American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022).

Portanto, faz-se necessário identificar essas interações para redução de riscos à saúde do paciente com DM2, bem como para redução de custos públicos com o tratamento dessa doença e suas comorbidades. Das inúmeras classes de medicamentos disponíveis para o tratamento do diabetes, selecionamos aquelas

constantes na lista RENAME (Quadro 1) pela sua frequência de uso na população brasileira, uma vez que estão disponíveis em farmácias populares sem custos. Além disso, exploramos o uso de fitoterápicos e suplementos que, pelo baixo custo e poucos efeitos adversos percebidos pelos usuários, também são frequentemente utilizados pela população em geral e podem interagir com antidiabéticos.

### **Metodologia da busca de informações**

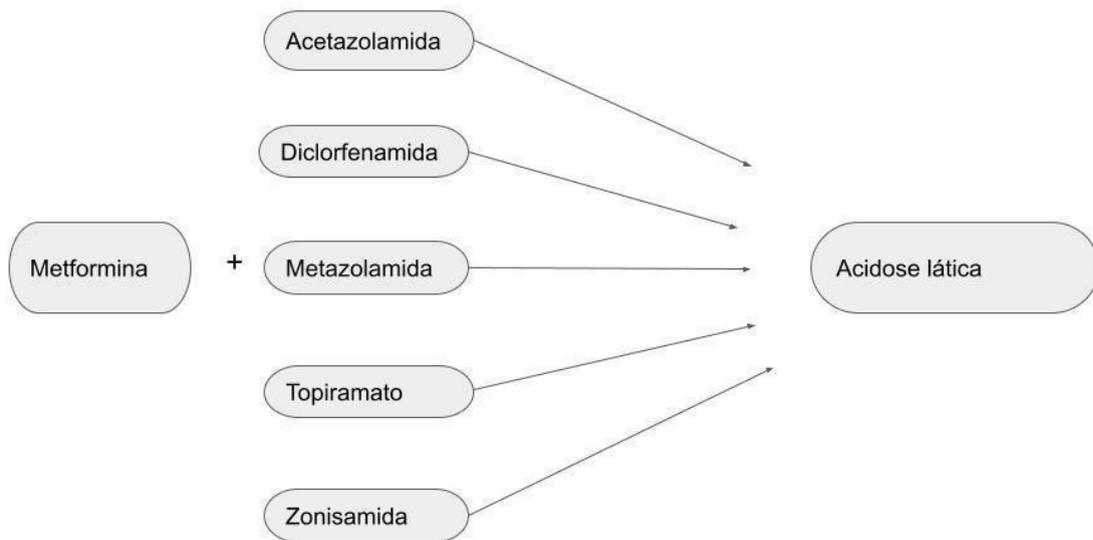
As informações sobre as interações entre antidiabéticos e outros medicamentos ou suplementos foram obtidas da literatura em geral, incluindo Pubmed e Science Direct, bem como de bases de dados específicas indicadas pelo Conselho Federal de Farmácia (CFF) como Drugs.com e Drugbank. Na busca, foram utilizadas palavras-chave em inglês ou português como: “interações medicamentosas” e “diabetes”, ou os nomes específicos dos fármacos constantes na lista RENAME. Também foram utilizadas buscas com as palavras “suplementos” e “fitoterápicos” combinados com “diabetes” e “interações medicamentosas”, sem data restritiva para as publicações. As informações obtidas foram agrupadas e transcritas nesta revisão.

### **Biguanidas: metformina**

Os eventos mais comuns decorrentes de interações medicamentosas com a metformina são a acidose láctica, alterações nos níveis glicêmicos (hipoglicemia ou hiperglicemia) e nefrotoxicidade. Na acidose láctica, ocorre um acúmulo de ácido láctico na corrente sanguínea, sendo o efeito adverso de maior gravidade durante o tratamento com a metformina (DRUGS.COM, 2022; SALVATORE et al, 2019). O aumento do ácido láctico decorre da inibição da enzima piruvato carboxilase e da gliconeogênese hepática e se manifesta por dificuldade respiratória, calafrios, dores musculares, sonolência e fraqueza, dores abdominais e batimento cardíaco lento ou irregular (SALVATORE et al, 2019). O risco de ocorrência será maior se o paciente apresentar doenças renais, hepáticas, insuficiência cardíaca aguda ou instável,

ingestão recente de álcool ou desidratação (DRUGBANK ONLINE, 2022, DRUGS.COM, 2022).

A partir da base de dados Drugs.com e Drugbank, realizou-se uma busca de identificação de risco de acidose láctica na combinação do antidiabético metformina com os medicamentos que apresentam maior gravidade, ou seja, grau de risco elevado de interação. Os fármacos de maior risco estão apresentados na Figura 1.

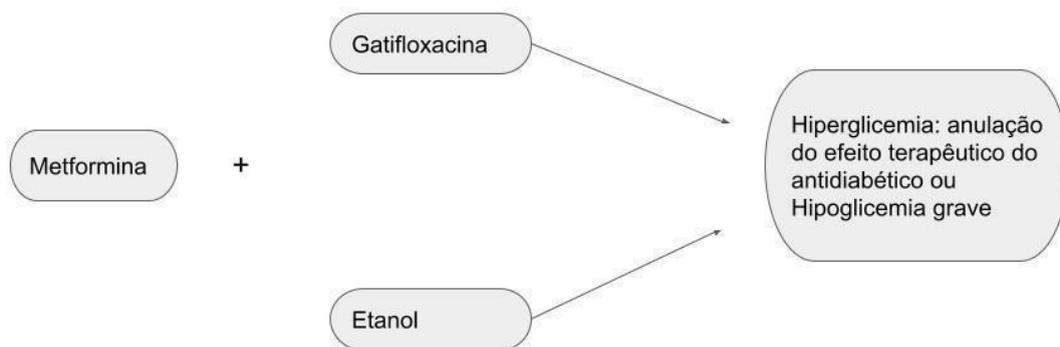


**Figura 1.** Relação ilustrativa das interações medicamentosas com a metformina que causam acidose láctica.

As três primeiras interações consistem na combinação da metformina com diuréticos da classe dos inibidores da anidrase carbônica como a acetazolamida, diclorfenamida e metazolamida, comumente utilizados para redução da pressão intraocular nos casos de glaucoma (DRUGBANK ONLINE, 2022, DRUGS.COM, 2022). Essa é uma interação que deve ser considerada para pacientes com DM2, visto que estes têm 40% mais chance do que a população geral de apresentarem glaucoma, associada ao baixo controle glicêmico (SONG et al., 2016). Portanto, é necessário que o prescritor considere o risco de acidose láctica com o uso de metformina.

As duas últimas interações de risco elevado ocorrem pela administração concomitante da metformina com os anticonvulsivantes topiramato e zonisamida, utilizados para tratamento de pacientes com epilepsia (DRUGBANK ONLINE, 2022, DRUGS.COM, 2022).

O segundo efeito mais frequente decorrente das interações com a metformina é aquele associado a variações glicêmicas. A hipoglicemia, a qual pode ocorrer de forma conjunta à acidose láctica, consiste em níveis de glicose sanguínea insuficientes para manter a homeostase corporal. Já na hiperglicemia, acontece o efeito oposto, com aumento significativo nos níveis glicêmicos (DRUGS.COM, 2022). As interações com a metformina que produzem hiperglicemia estão associadas a incompatibilidade farmacêutica (anulação de efeito terapêutico) e farmacocinético e as interações que provocam hipoglicemia possuem apenas caráter farmacocinético. Ambas são de alto grau de gravidade e serão apresentadas a seguir, a partir das informações coletadas nas bases de dados citadas anteriormente (Figura 2) (DRUGBANK ONLINE, 2022, DRUGS.COM, 2022).



**Figura 2.** Relação ilustrativa das interações medicamentosas com a metformina que causam hiperglicemia ou hipoglicemia.

O gatifloxacino é um antibiótico de quarta geração pertencente à classe das fluoroquinolonas, cujo mecanismo de ação resulta da inibição das enzimas DNA girase e topoisomerase IV das bactérias (BRUNTON et al., 2012). Dentre as fluoroquinolonas, o gatifloxacino apresenta maior risco de IM com metformina. Por apresentar amplo espectro, inibindo bactérias gram positivas e negativas é utilizado para tratamento de conjuntivites bacterianas e para o tratamento de tuberculose pulmonar e meníngea multirresistente (DESHPANDE et al., 2018). Quando utilizada em associação com a metformina pode acarretar anulação do efeito terapêutico esperado causando tanto hiperglicemia quanto hipoglicemia grave (DRUGBANK ONLINE, 2022, DRUGS.COM, 2022).

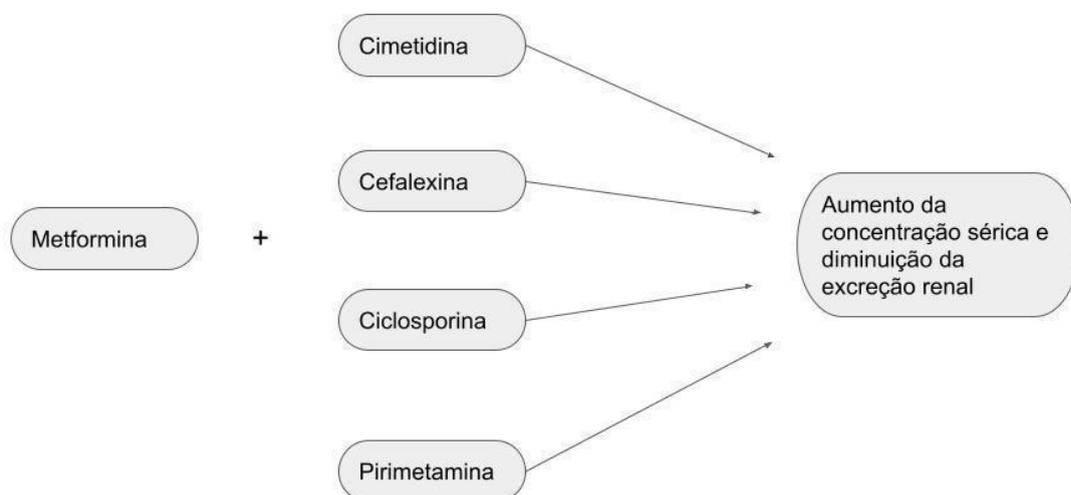
Esses efeitos são decorrentes das alterações diretas nos canais de potássio sensíveis à molécula de ATP nas células beta pancreáticas, as quais regulam a secreção de insulina. Os casos de hipoglicemia geralmente ocorrem nos primeiros três dias de terapia combinada, enquanto a hiperglicemia ocorre de quatro a dez dias após a administração da primeira dose. Os mecanismos que definem se o efeito adverso da IM será hiperglicemia ou hipoglicemia ainda não estão esclarecidos, mas é possível que a hipoglicemia inicial decorra da liberação massiva de insulina das reservas pancreáticas pelo bloqueio dos canais e, posteriormente, uma hiperglicemia decorrente da redução das reservas endógenas de insulina pelo uso crônico do antibiótico. Isto é particularmente importante em pacientes que necessitam de longo tempo de tratamento por via oral, uma vez que conjuntivites bacterianas são de fácil remissão e o fármaco é aplicado topicamente (DRUGBANK ONLINE, 2022, DRUGS.COM, 2022).

A interação da metformina com a ingestão de álcool é mais grave se o paciente apresentar neuropatia, pancreatite e se estiver em déficit calórico no momento da ingestão ou utilizar álcool de forma contínua. O desfecho terapêutico dessa combinação também irá depender da quantidade de álcool ingerido e do quão controlado estiver o quadro de DM2, ou seja, da efetividade do tratamento antidiabético (DRUGBANK ONLINE, 2022, DRUGS.COM, 2022).

Outro tipo de efeito adverso decorrente das interações medicamentosas com a metformina é a nefrotoxicidade, que pode ocorrer durante a realização de exames como tomografias e raios-X pelo uso de agentes de contraste como: diatrizoato, iodamida, iodipamida, iodixanol, iohexol, iopamidol, iopromida, iotalamato, ioversol, ioxaglato, ioxilano e metrizamida. Quando esse tipo de exame se fizer necessário para o diagnóstico adequado do paciente, o tratamento com a metformina deverá ser interrompido 48h antes e retomado 48h após a finalização do procedimento (MUHAMMAD et al., 2014).

De fato, pacientes com doenças hepáticas e renais, desidratados ou que já utilizam medicamentos com potencial risco de causar nefrotoxicidade apresentam agravamento de dano renal. Os meios de contraste citados acima administrados por via intravenosa ou oral apresentam como efeito adverso a lesão renal aguda. Portanto, a partir da diminuição da função renal do paciente a excreção da metformina será reduzida e sua concentração sérica irá aumentar, com potencial dano renal e de acidose láctica também (DRUGBANK ONLINE, 2022, DRUGS.COM, 2022). Através da experiência como usuários do sistema de saúde no Brasil, pode-se observar que essas interações ainda não são cuidadosamente evitadas nos estabelecimentos que realizam esse tipo de exame.

Além das interações presentes nas bases de dados apresentadas, estudos constataram outras interações de menor relevância clínica, mas de gravidade significativa que serão relatadas a seguir (Figura 3).



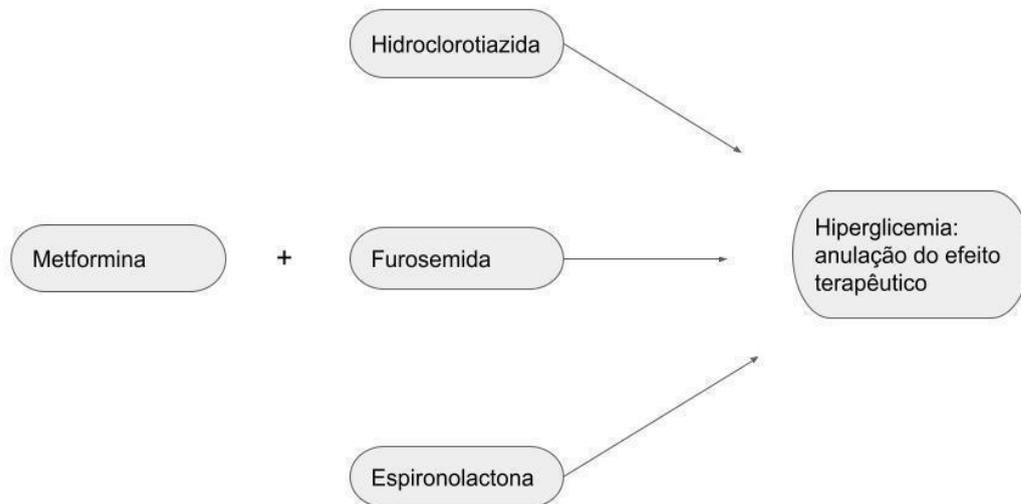
**Figura 3.** Relação ilustrativa das interações medicamentosas com a metformina que causam aumento da sua concentração sérica e diminuição da sua excreção renal.

As duas primeiras interações consistem na administração combinada com o antagonista de receptores histamínicos H<sub>2</sub>, cimetidina, utilizado no tratamento de úlcera e refluxo gastroesofágico, e o antibiótico beta-lactâmico pertencente à classe das cefalosporinas, a cefalexina, (indicada para infecções bacterianas). Ambas interferem na excreção renal da metformina, aumentando sua concentração sérica por competição pela secreção tubular e seu *clearance* renal. Em um estudo realizado com pacientes saudáveis, 60% tiveram aumento do pico plasmático da metformina e 40% tiveram aumento da área sob a curva (AUC) no sangue durante o tratamento com essa combinação de cimetidina e metformina (DRUGBANK ONLINE, 2022; BURT et al., 2016). Esse efeito adverso decorrente das interações aumenta o risco de acidose láctica e hipoglicemia, porém em pacientes com maior risco as doses podem ser ajustadas conforme o aparecimento dos sintomas (MUHAMMAD et al., 2014).

A terceira e quarta IM apresentadas na Figura 3 consistem na interação com a ciclosporina, um agente imunossupressor e a pirimetamina, um antagonista do ácido fólico, utilizado como antiprotozoário, mas também com propriedades imunossupressoras. Esses fármacos diminuem a excreção renal da metformina e aumentam sua concentração sérica. Além disso, a ciclosporina também apresenta nefrotoxicidade e danos hepáticos como efeitos adversos quando administrada individualmente. Esses efeitos são provocados pelos medicamentos administrados individualmente e são potencializados quando utilizados em combinação com a metformina. É possível realizar o ajuste de dose para controlar os sintomas e sinais clínicos desses efeitos (DRUGBANK ONLINE, 2022, DRUGS.COM, 2022).

Dentre as DCNT, além do DM2, a hipertensão recebe destaque principalmente em pacientes acometidos pela síndrome metabólica visto que é considerada um fator de risco para a ocorrência de complicações secundárias (SOUZA et al., 2015; LUZ et al., 2018). Assim como a metformina, o controle da hipertensão exige terapia continuada e, com o tempo, adição de um segundo ou

terceiro fármaco para atingir o alvo pressórico considerado seguro. Portanto, nesses casos, é comum a polifarmácia e, conseqüentemente, o aumento do risco de IM.

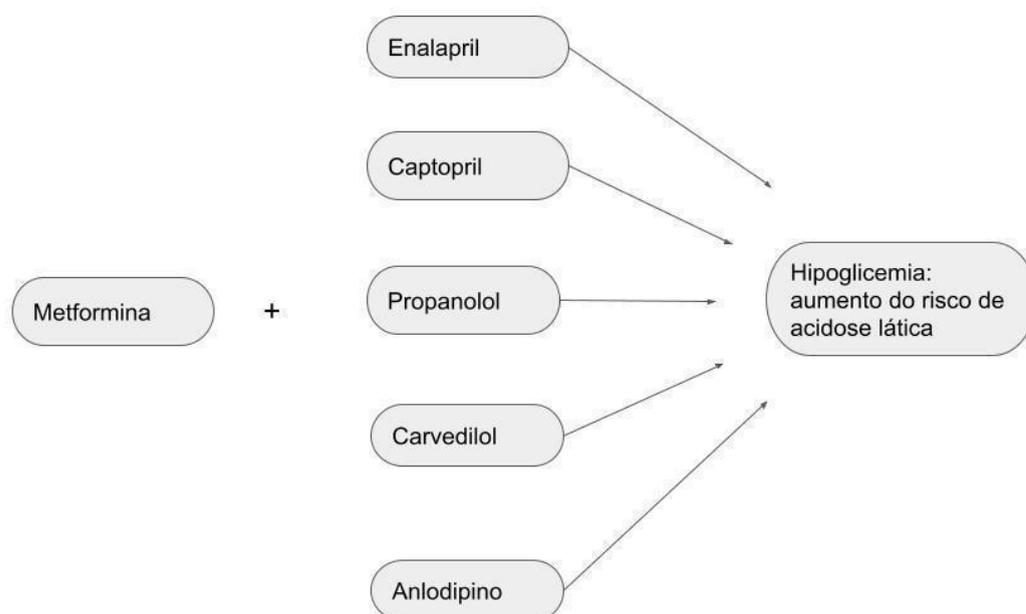


**Figura 4.** Relação ilustrativa das interações medicamentosas entre metformina e anti-hipertensivos da classe dos diuréticos.

As interações apresentadas na Figura 4 acima são a combinação da metformina com medicamentos anti-hipertensivos com risco de redução dos efeitos terapêuticos da metformina, gerando, principalmente, hiperglicemia. Enquanto os dois primeiros medicamentos atuam sobre canais de sódio renal, o último inibe a ação da aldosterona e do hormônio antidiurético (BRUNTON et al., 2012). Entretanto, os diuréticos têm como efeitos adversos globais o aumento de risco da insuficiência renal e desidratação. Portanto, também podem aumentar o risco de ocorrência de acidose láctica e hipoglicemia provocadas pela metformina (DRUGBANK ONLINE, 2022, DRUGS.COM, 2022).

Estudos já constataram que, dentre esses diuréticos, a combinação com a furosemida pode aumentar a concentração sérica da metformina em torno de 22%, devido à falha na excreção renal do medicamento. Em contrapartida, a concentração máxima e tempo de meia-vida da furosemida diminuí em torno de 32%. Essas interações poderão ser controladas através do ajuste de dose, posologia e manejo

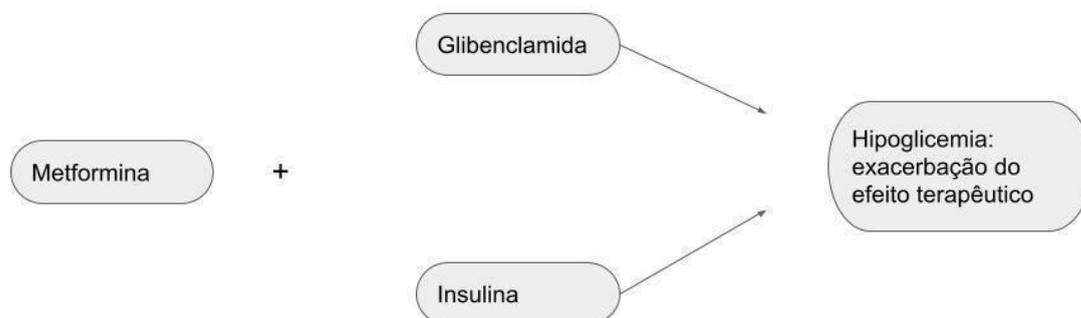
dos sintomas e sinais clínicos (DRUGS.COM, 2022). Além dos riscos pelo uso de furosemida, os outros diuréticos também acabam interferindo sobre a excreção da metformina, com risco de hipoglicemia.



**Figura 5.** Relação ilustrativa das interações medicamentosas entre metformina e anti-hipertensivos que causam hipoglicemia.

O uso combinado de outros medicamentos anti-hipertensivos podem exacerbar o efeito antidiabético, ocasionando hipoglicemia e acidose láctica. Estudos realizados em pacientes com diabetes e hipertensão concluíram que a administração conjunta com anti-hipertensivos aumenta as chances de hipoglicemia em cerca de 1.27 vezes nesses pacientes. O mecanismo dessas interações ainda não estão esclarecidos, porém o enalapril e o captopril, ambos inibidores da enzima conversora de angiotensina, alteram a hemodinâmica renal mesmo que sejam administrados em doses terapêuticas e, portanto, reduzem a filtração glomerular e a excreção da metformina (DRUGBANK ONLINE, 2022).

Por fim, a metformina também apresenta interações medicamentosas de potencial risco com outros medicamentos antidiabéticos. A seguir serão listadas e apresentadas as principais.



**Figura 6.** Relação ilustrativa das interações medicamentosas entre a metformina e outros antidiabéticos.

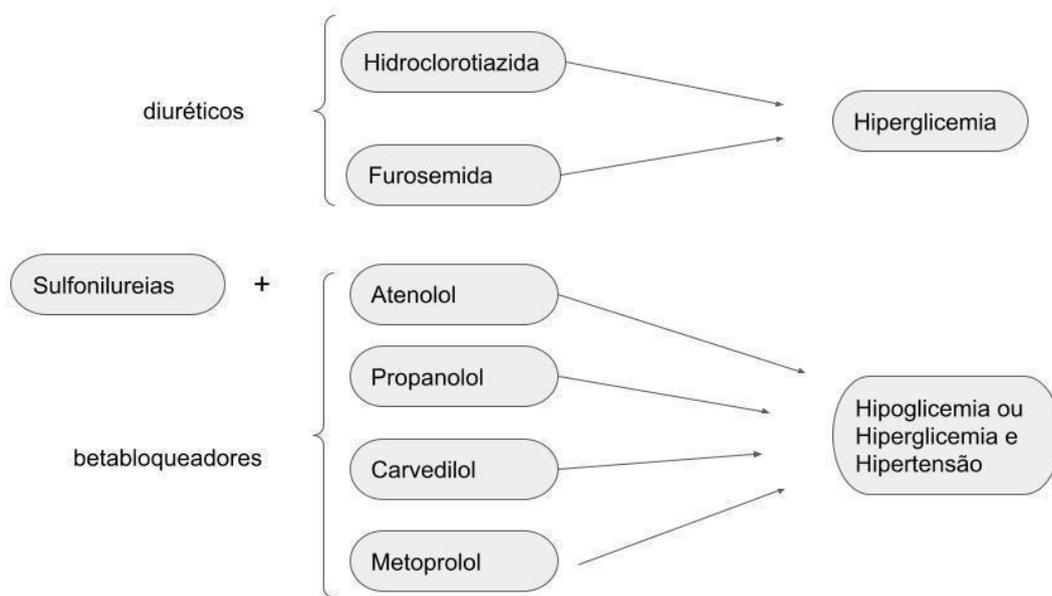
Conforme citado anteriormente, a combinação de medicamentos antidiabéticos tem a finalidade terapêutica de melhorar o estado clínico do paciente e promover o controle glicêmico. Porém, em casos em que o paciente utiliza a metformina de forma contínua e inicia o tratamento com a glibenclamida ou insulina, os riscos de hipoglicemia aumentam, principalmente em pacientes em déficit calórico. Esses casos deverão ser acompanhados pelos profissionais de saúde responsáveis de forma detalhada por meio de exames laboratoriais frequentes e controle dos sintomas do paciente pelo ajuste de dose ou suspensão do tratamento com um dos fármacos (DRUGBANK ONLINE, 2022, DRUGS.COM, 2022).

### **Sulfonilureias: gliclazida e glibenclamida**

Essa classe de fármacos identificados como secretagogos têm sua ação indutora da secreção de insulina pelo bloqueio de canais de potássio dependentes de ATP nas células beta-pancreáticas. Esse efeito justifica o aumento do risco de hipoglicemia quando em adição a outras terapias para o diabetes, pois se o paciente já está utilizando um sensibilizador de receptores de insulina como a metformina, a adição de um fármaco que aumentará a secreção de insulina, por si só já será de

risco para hipoglicemia. Contudo, o prescritor normalmente ajusta as doses no início do tratamento para evitar esse tipo de interação (BRUNTON et al., 2012).

Adicionalmente, assim como com a metformina, IM entre sulfonilureias e anti-hipertensivos podem ocasionar hipoglicemia adicional ao tratamento, devido à menor excreção renal das sulfonilureias. Um estudo publicado pela Faculdade de Medicina da PUCRS concluiu que podem ocorrer interações de gravidade moderada na associação entre sulfonilureias e anti-hipertensivos (Figura 7) (BANDEIRA et al., 2014).



**Figura 7.** Relação ilustrativa das interações medicamentosas entre as sulfonilureias e os anti-hipertensivos diuréticos e betabloqueadores.

A gliclazida ou glibenclamida quando administradas em conjunto com os diuréticos tiazídicos, como a hidroclorotiazida, têm seus metabolismos alterados, promovendo a hiperglicemia. O mecanismo de ação ainda não foi completamente elucidado, porém o uso de diuréticos tiazídicos e de alça está associado ao aumento da resistência insulínica, aumento da produção hepática de glicose e à redução da secreção da insulina. Tais efeitos têm sido associados à hipopotassemia resultante do mecanismo de ação desses diuréticos. Esse íon é muito importante para a adequada ação de receptores de insulina, bem como para a secreção de insulina

pelas células beta-pancreáticas e sua deficiência está associada a desequilíbrio glicídico (ZILLICH et al, 2006). Particularmente no caso da glibenclamida, outro efeito adverso adicional é o aumento do risco de hiponatremia (redução dos níveis de sódio) quando associada aos diuréticos (BANDEIRA et al., 2014; DRUGBANK ONLINE, 2022). Embora essa interação não promova alterações adicionais à glicemia, aumentam o risco de arritmia decorrente desse desequilíbrio eletrolítico potencializado pela associação dos medicamentos.

Na IM entre betabloqueadores e sulfonilureias, os anti-hipertensivos podem interferir no efeito terapêutico do antidiabético, causando hiperglicemia ou hipoglicemia. Os fatores decisivos no mecanismo da IM entre essas duas classes para a ocorrência dos efeitos adversos ainda não foram esclarecidos (BANDEIRA et al., 2014). Ainda a bosentana, um antagonista do receptor de endotelina utilizado para redução da hipertensão arterial pulmonar, aumenta a toxicidade hepática quando utilizada simultaneamente com a glibenclamida, além de diminuir a concentração máxima e AUC do antidiabético (MUHAMMAD et al., 2014).

Além das interações com betabloqueadores, as sulfonilureias apresentam IM com hipolipemiantes como o fenofibrato e sinvastatina, antidepressivos como a fluoxetina e inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) como o captopril. O efeito comum observado pela IM entre esses medicamentos é hipoglicemia, na dependência da dose administrada. Em contrapartida, a fluoxetina também tem seu efeito terapêutico exacerbado pela sulfonilureia, devido à indução da coenzima P-450 pela glibenclamida (BANDEIRA et al., 2014). Para todos esses fármacos, o início do tratamento deve ser acompanhado por profissional da saúde, com monitoramento da hipoglicemia decorrente do uso concomitante dos fármacos e recomendação de retorno ao endocrinologista na medida da necessidade de ajuste de doses do antidiabético.

Adicionalmente, um estudo realizado na Finlândia revelou que a combinação entre a glibenclamida com inibidores do complexo enzimático CYP2C9, como o antifúngico fluconazol, o antidepressivo e ansiolítico fluvoxamina e o antibiótico

rifampicina, também aumentam o risco de hipoglicemia, associado a redução do metabolismo da sulfonilureia, com consequente redução da sua excreção e aumento da sua concentração plasmática (TIRKKONEN et al., 2010).

Assim como a metformina, a ingestão de álcool durante o tratamento com as sulfonilureias, promove inibição da gliconeogênese e aumento do risco de hipoglicemia. O risco de hipoglicemia aguda é ainda mais importante se considerarmos que o próprio álcool inibe a gliconeogênese, potencializando os efeitos da sulfonilureia. Portanto, sua ingestão deverá ser controlada e evitada ao máximo durante o tratamento, principalmente em momentos de déficit calórico, pontuais ou contínuos (MUHAMMAD et al., 2014).

Referente às IM entre antidiabéticos, a combinação do fármaco rosiglitazona, outro sensibilizador dos receptores de insulina, com uma sulfonilureia resulta no aumento do risco de edema e insuficiência cardíaca. Porém, essa combinação é indicada apenas quando o paciente não responder à terapia combinada de primeira escolha (metformina + sulfonilureia) (MUHAMMAD et al., 2014).

Particularmente, fármacos da classe das sulfonilureias são os antidiabéticos que apresentam maior risco de hipoglicemia ou hiperglicemia decorrente de interações medicamentosas. Pelo seu efeito secretagogo, fármacos que afetem sua ligação à proteína plasmática, seu metabolismo ou excreção são capazes de promover aumento da secreção de insulina pelas células beta-pancreáticas, resultando em hipoglicemia grave. Em alguns países, como nos Estados Unidos, o risco associado às sulfonilureias fez com que elas fossem relegadas à última escolha para associação com metformina, visto a maior segurança de fármacos mais modernos e sem ação direta sobre a secreção de insulina, apesar de sua eficácia na redução da hemoglobina glicada (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022).

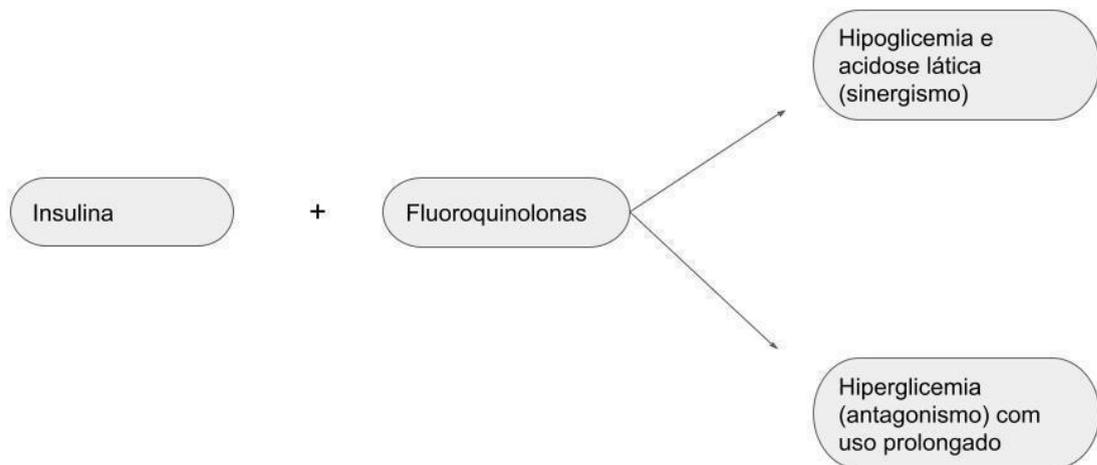
## **Inibidores do cotransportador de sódio e glicose do tipo 2: dapagliflozina**

A dapagliflozina é um potente inibidor do cotransportador sódio-glicose (SGLT2) renal. O estudo que indicou sua eficácia foi publicado em 2010 e desde então sua eficácia e segurança tem sido avaliada por inúmeros estudos que comprovam seu efeito terapêutico, não apenas no tratamento do diabetes, mas para outras doenças cardíacas. Sua forte ligação às proteínas plasmáticas evita deslocamento por outros fármacos, aumentando sua segurança. Além disso, possui um perfil farmacocinético é pouco propenso a interações (MUHAMMAD et al., 2014; DHILLON, 2019).

Entretanto, de acordo com a base de dados Drugs.com, a dapagliflozina também apresenta interação de alta gravidade com o antibiótico gatifloxacino. Como mencionado acima, as fluoroquinolonas bloqueiam os canais de potássio sensíveis ao ATP nas células beta-pancreáticas, secretando insulina. Dessa forma, essa combinação pode ocasionar um efeito sinérgico, resultando em hipoglicemia severa. Porém, estudos já demonstraram que esse efeito está associado ao início do tratamento, resultando em hiperglicemia pelo uso prolongado. Além disso, um estudo comparativo sobre o efeito do gatifloxacino sobre a glicemia revelou que ele apresenta a maior taxa de efeitos adversos e menor estabilidade glicêmica, devendo ser evitado em diabéticos (DRUGBANK ONLINE, 2022, DRUGS.COM, 2022).

## **Insulinas**

Por ser um hormônio endógeno, a insulina ou seus análogos apresentam interações de maior gravidade com os antibióticos da classe das fluoroquinolonas, assim como a metformina e a dapagliflozina (Figura 8). Conforme citado anteriormente, os antimicrobianos apresentam um efeito insulínico, aumentando o risco de hipoglicemia e acidose láctica (DRUGBANK ONLINE, 2022, DRUGS.COM, 2022).



**Figura 8.** Relação ilustrativa das interações medicamentosas entre a insulina e os antibióticos da classe das fluoroquinolonas.

Novamente, o prescritor deve considerar a relação risco benefício, em relação à combinação desses fármacos, uma vez que pacientes com DM2 comumente apresentam aumento do risco de eventos cardíacos que indicam o uso de baixas doses de ácido acetilsalicílico para prevenção de tromboembolismo.

Conforme citado nos tópicos relacionados às sulfonilureias e metformina, a ingestão de bebida alcoólica durante o tratamento com insulina não é indicada. Por fim, estudos já demonstraram que a combinação terapêutica entre insulina e os antidiabéticos tiazolidinedionas poderão ocasionar hipoglicemia, edema e IAM (MUHAMMAD et al., 2014).

## **FATORES QUE DIFICULTAM O CONTROLE ADEQUADO DAS INTERAÇÕES**

Pacientes em polifarmácia apresentam frequentemente dificuldade na rotina de administração dos medicamentos, incluindo horários e organização dos medicamentos que apresentam interações com alimentos. Além disso, é comum que pacientes com diabetes apresentem a doença de forma crônica, diminuindo o acompanhamento do seguimento farmacoterapêutico pelo atendimento médico e/ou farmacêutico. Isso ocorre devido ao paciente apresentar os mesmos sintomas por muitos anos, gerando hábitos que diminuem a percepção da gravidade e cuidados com as doenças que geraram as prescrições (DE OLIVEIRA, 2013).

Por outro lado, no aparecimento de complicações decorrentes da DM2 e devido ao início do tratamento das mesmas, as interações inadequadas poderão ocorrer em casos que o paciente seja atendido por uma equipe multiprofissional diferente que não possua o conhecimento do quadro do paciente de forma completa ou em casos que o paciente não informe todos os medicamentos de uso contínuo que administra.

Por fim, também é importante ressaltar a resistência comportamental de muitos pacientes, muitas vezes idosos, à adesão a novos tratamentos para que sejam obtidos melhores resultados clínicos. Pacientes que administram o mesmo medicamento por longos períodos podem apresentar resistência e negligenciar as orientações médicas de atualização do tratamento para gerar melhores resultados clínicos (PÉRES et al., 2007).

## **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENTRE ANTIDIABÉTICOS DA RENAME E ALGUNS SUPLEMENTOS E PRODUTOS NATURAIS**

Segundo o FDA (Administração de Comidas e Remédios - *Food and Drug Administration*), um suplemento nutricional é um produto administrado por via oral que contenha um ingrediente dietético, como vitaminas, minerais, plantas, aminoácidos, enzimas ou metabólitos (COVOLO et al., 2013).

A utilização de suplementos para suprir carências nutricionais diagnosticadas ou não, pode proporcionar a diminuição dos sintomas de polifagia, melhorando a qualidade de vida e bem-estar do paciente. Porém, nem sempre os suplementos utilizados sem indicação profissional a partir da realização de exames serão suficientes e/ou adequados para as carências nutricionais presentes. Além disso, é necessário uma avaliação adequada das possíveis interações dos medicamentos administrados e da suplementação nutricional no trato gastrointestinal, incluindo o tecido hepático (HANNON et al., 2020).

Frente a perspectiva socioeconômica, muitos sites de venda desses produtos ditos como naturais não deixam claro a funcionalidade bioquímica do produto, evidenciando a problemática da administração desses compostos no controle glicêmico dos pacientes com diabetes sem prévia avaliação profissional (HANNON et al., 2020).

As plataformas comerciais apresentam relatos positivos de pacientes que utilizaram o tratamento de modo empírico. Muitos sites também não evidenciam que os produtos não são substitutos do tratamento medicamentoso prescrito pelo médico, contribuindo para o abandono ou baixa adesão ao tratamento convencional. Dessa forma, o paciente com diabetes que busca maior qualidade de vida por meio desses produtos é influenciado a iniciar o tratamento com base nesses relatos, normalmente lúdicos e impressionantes, de indivíduos que muitas vezes apresentam uma condição clínica global diferente ou não têm diabetes diagnosticado (COVOLO et al., 2013).

Em relação à forma de comercialização dos produtos por meio de relatos, é importante salientar que divulgar suplementos nutricionais como cura, prevenção ou tratamento para uma doença específica é uma prática considerada ilegal pelas agências reguladoras dos Estados Unidos, com o FDA (COVOLO et al., 2013). Ademais, a facilidade de acesso a informações com pouco ou nenhum embasamento científico e o senso comum de que os produtos são de origem natural e, portanto, não apresentariam risco significativo à saúde, aumentam a compra e uso desses produtos sem orientação ou indicação adequadas. (COVOLO et al., 2013).

Outro ponto a ser ressaltado é o uso crônico desses produtos, tendo em vista que a maioria dos pacientes acreditam que esses suplementos estão associados à cura de doenças crônicas como o diabetes. Até o momento, não dispomos de uma quantidade significativa de estudos avaliando o efeito a longo prazo da suplementação contínua de muitos desses produtos naturais e suplementos (COVOLO et al., 2013).

Em relação à segurança do desenvolvimento e produção dos suplementos o histórico de avaliação é de extrema importância, visto que os requisitos para aprovação na Comissão Federal de Comércio (FTC - *Federal Trade Commission*) são menos rigorosos do que os exigidos pelo FDA (Administração de Comidas e Remédios - *Food and Drug Administration*), os quais envolvem a inspeção detalhada de todos os processos envolvidos no desenvolvimento e produção. Porém, neste tipo de inspeção há um volume de violações maior do que a capacidade de fiscalização do FTC (HANNON et al., 2020). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) também regulamenta a aprovação e comercialização desses produtos, porém não há rastreamento de resultados relativos ao impacto do uso crônico desses produtos na saúde dos indivíduos.

Entretanto, considerando a ocorrência de uma avaliação detalhada do produto e sua composição, a suplementação pode ser adequada para pacientes diabéticos, visto que é uma doença altamente influenciada pelos hábitos relacionados ao estilo

de vida. Portanto, suplementos nutricionais podem promover melhora clínica e acrescentar um incentivo comportamental ao paciente, desde que utilizados com orientação profissional (HANNON et al., 2020).

Além disso, os suplementos poderão apresentar efeito terapêutico, atuando como adjuvantes no tratamento convencional do DM2. Um exemplo desse efeito foi observado pela suplementação com potássio em indivíduos pré-diabéticos. Nesses indivíduos o potássio reduziu a glicemia de jejum, apesar de promover ganho de peso. Por outro lado, a eficácia da suplementação com selênio foi investigada em mais de 20 estudos e também evidenciou redução da glicemia de jejum. Estudo de meta-análise avaliando o efeito da suplementação com zinco mostrou que este foi capaz de reduzir, não apenas a glicemia de jejum, mas também HbA1C (HANNON et al., 2020).

Embora não haja estudos bem conduzidos para avaliação dos efeitos sinérgicos desses minerais em associação com antidiabéticos constantes da lista RENAME, não se descarta que possam contribuir para o aparecimento de hipoglicemia ao longo do dia em pacientes DM2 que combinam o uso de terapia convencional e suplementação com esses minerais.

Além desses, alguns produtos naturais como prebióticos e simbióticos têm sido utilizados como estratégia para o controle glicêmico. De fato, as interações gastrointestinais estão entre os principais fatores que devem ser avaliados na indicação e/ou prescrição de suplementos, dada a diferença de composição da microbiota intestinal em pacientes com ou sem DM2. O objetivo dessas terapias é a manipulação da população microbiana intestinal de forma a contribuir para a redução de absorção de glicose da dieta, assim como já ocorre durante a utilização dos tratamentos antidiabéticos convencionais (NAUCK et al., 2021).

Estudos envolvendo transplante de microbiota fecal de doadores saudáveis para pacientes diabéticos ou suplementação com microbiota específica mostraram que a sensibilidade insulínica aumenta por um período de seis a dezoito semanas.

Esses resultados evidenciam que a microbiota gastrointestinal pode influenciar as funções metabólicas e promover o início do desenvolvimento de novas terapias (BOCK et al., 2022).

Usualmente a administração de formas farmacêuticas que contenham plantas medicinais como princípio ativo, principalmente as que são rotuladas como orgânicas, são utilizadas como tratamento adjuvante a diversas condições clínicas como diabetes. A problemática envolvida na administração dessas preparações de forma simultânea ao tratamento convencional sem avaliação prévia pode interagir com as ações esperadas de medicamentos convencionais (THIKEKAR et al., 2020).

Os mecanismos envolvidos na interação entre preparações vegetais e medicamentos antidiabéticos tradicionais geralmente ocorrem pela indução ou inibição das enzimas constituintes do complexo Citocromo P450, responsável pela biotransformação da maioria dos fármacos, e também no transporte ou efluxo de proteínas. Também, algumas preparações podem alterar a absorção ou excreção renal dos fármacos, modificando a resposta esperada (THIKEKAR et al., 2020).

A revisão da literatura mostra que mais de 800 preparações vegetais são comercializadas com a intenção de substituir ou complementar o tratamento para DM2. Porém, muitas delas apresentam modesto efeito sobre a glicemia e outras são preparadas sem o controle laboratorial adequado, contribuindo para a piora do controle glicêmico em pacientes com DM2 (THIKEKAR et al., 2020). Algumas populares no Brasil são apresentadas abaixo.

Estudos mostram que produtos naturais como o *Ginseng*, quando administrados por via oral, contribuem para a redução da absorção da glicose intestinal, aumento da secreção de insulina e aumento da sensibilidade dos receptores insulínicos (VIEIRA, 2017). Tais efeitos podem interagir de modo sinérgico à terapia convencional, sendo necessário acompanhamento médico e ajuste de dose para evitar efeitos de hipoglicemia no início do tratamento.

Outros compostos que podem apresentar esse efeito são a *Ginkgo Biloba*, a castanha da Índia e o alho (quando administrados de forma farmacêutica suplementar à alimentação), porém não possuem seus mecanismos especificados, embora haja indícios que afetam a microflora intestinal, interferindo na absorção de glicose da dieta, aumentando a secreção de insulina sensibilizando receptores de insulina em pacientes com diabetes ou saudáveis (NICOLETTI, et al., 2007).

Apesar da escassez de estudos para a comprovação da eficácia clínica, algumas preparações contendo plantas medicinais possuem evidências científicas significativas quanto ao seu efeito antidiabético. Um exemplo é a *Gymnema sylvestre* que mostrou eficácia para o aumento da secreção de insulina através da restauração das células beta-pancreáticas, e *Allium sativum* que contribuiu para a inibição da absorção da glicose (THIKEKAR, et al., 2020).

Além disso, estudos já mostram que a *Bauhinia forficata* e o *Syzygium cumini* podem aumentar o efeito hipoglicêmico dos antidiabéticos (VIEIRA, 2017). Outros compostos utilizados tradicionalmente com finalidade antioxidante e melhora do metabolismo são os flavonoides, alcaloides, indóis, compostos fenólicos e terpênicos, que podem contribuir no tratamento e melhora do quadro clínico global do paciente diabético (VIEIRA, 2017).

## **FOLDER DE ORIENTAÇÃO PARA PACIENTES**

Como muitos pacientes com diabetes desconhecem os riscos de interações medicamentosas, faz-se necessário o esclarecimento e alerta sobre esses riscos em uma linguagem mais simplificada. Nesse contexto, é relevante conceituar a educação em saúde, a qual consiste na combinação de ações e experiências de aprendizado planejado com o intuito de habilitar as pessoas a obterem conhecimento sobre fatores determinantes e comportamentos de saúde (OMS, 2022). Portanto, considerando a importância da produção de materiais educativos para a população, elaboramos o folder a seguir com a intenção de disseminação do conhecimento, com possibilidade de distribuição em farmácias populares.

# Simplificando o Diabetes

UM RESUMO DE UMA DAS DOENÇAS MAIS COMUNS DA ATUALIDADE



**O Diabetes Tipo 2 deve ser controlado com tratamento adequado e hábitos saudáveis.**



**Essa doença aparece mais em adultos e o Tipo 2 é o mais comum. Pessoas com excesso de peso que fazem pouca atividade física e se alimentam de forma pouco saudável têm mais chances de ter diabetes.**



**A doença é causada pelo "desgaste" de células relacionadas à insulina, responsável por "tirar" o excesso de açúcar (glicose) do sangue.**



**O excesso de glicose no sangue pode machucar os vasos sanguíneos e tecidos internos. Com o passar do tempo, isso pode causar outras doenças.**

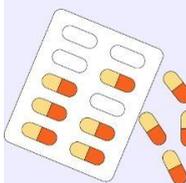
**Quanto mais açúcar no sangue, maior serão os danos nos vasos sanguíneos.**

## Cuidados necessários para pacientes diabéticos

SE PRECISAR TOMAR MAIS DE UM MEDICAMENTO AO MESMO TEMPO, ATENTE-SE A ESSES CUIDADOS



Outros medicamentos usados junto com aqueles para Diabetes podem aumentar ou diminuir o açúcar no sangue, causando mal-estar, atrapalhando o tratamento e sua saúde.



Alguns medicamentos para pressão alta, glaucoma, convulsão ou antibióticos estão entre as combinações de maior risco. A ingestão de álcool também apresenta riscos, portanto evite bebidas alcoólicas na sua rotina.



Suplementos e plantas medicinais também podem apresentar riscos.

Somente use "produtos naturais" quando for indicado por um profissional de saúde.



Sempre informe seu médico ou farmacêutico sobre os medicamentos e suplementos alimentares que você já utiliza. Assim, os riscos para a sua saúde diminuem.

**Seguindo esses cuidados, você terá mais saúde e qualidade de vida!**

## **CONCLUSÃO**

Considerando os dados apresentados no presente estudo, pode-se concluir que as interações medicamentosas de maior risco e relevância clínica com medicamentos antidiabéticos disponíveis na RENAME são anti-hipertensivos, antibióticos, anticonvulsivantes e tratamentos específicos para casos de glaucoma. Os principais sintomas e sinais clínicos observados nessas interações são acidose láctica, hipoglicemia ou hiperglicemia.

Além disso, pode-se concluir que a utilização de produtos naturais como adjuvantes da terapia convencional também podem apresentar riscos e por isso se recomenda que o uso deve ser sempre orientado por um profissional de saúde capacitado.

Devido à alta prevalência da doença na população mundial e aos riscos apresentados, realizou-se a produção de um folder de orientação para pacientes diabéticos, a fim de esclarecer o tópico das interações medicamentosas e agir na prevenção dos efeitos.

## REFERÊNCIAS

AL-MUSAWE, Labib *et al.* Drug-drug interactions and inappropriate medicines impact on glycemic control and kidney function in older adults with diabetes-attending specialty care institution. *European Journal of Clinical Pharmacology*, p. 1-11, 20 mar. 2021. Disponível em: *European Journal of Clinical Pharmacology*. Acesso em: 12 jun. 2022.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*, p. 1-19, 1 jan. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc22-S009>. Acesso em: 21 jun. 2022.

BANDEIRA, Vanessa; DE OLIVEIRA, Karla. Potenciais interações entre medicamentos usados na síndrome metabólica. *Scientia Medica*, FAMED PUCRS, p. 1-9, 2014. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/19fd/7c486251f5b0587ec1a359f3e273e0a69e0a.pdf>. Acesso em: 23 ago. 2022

BOCK PM, Martins AF, Ramalho R, Telo GH, Leivas G, Maraschin CK, Schaan BD. The impact of dietary, surgical, and pharmacological interventions on gut microbiota in individuals with diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022. DOI 10.1016/j.diabres.2022.109944. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35697155/>. Acesso em: 8 set. 2022.

BRUNTON LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's: Manual de Farmacologia e Terapêutica. 12ª ed. Porto Alegre, Artmed, 2012. (ISBN: 8577260011). Disponível online Bibliotecas UFRGS. <https://bit.ly/38cB3Kp> BURT HJ, Neuhoff S, Almond L, Gaohua L, Harwood MD, Jamei M, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT, Rowland-Yeo K. Metformin and cimetidine: Physiologically based pharmacokinetic modelling to investigate transporter mediated drug-drug interactions. *Eur J Pharm Sci.* 2016. DOI: 10.1016/j.ejps.2016.03.020. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27019345/>. Acesso em: 8 set, 2022.

CÂNDIDO, Raissa Carolina Fonseca. Desprescrição – reduzindo a polifarmácia e prevenindo erros de medicação. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos, p. 1, 2019. Disponível em: <https://www.ismp-brasil.org/site/noticia/desprescricao-reduzindo-a-polifarmacia-e-prevenindo-erros-de-medicacao/>. Acesso em: 12 jun. 2022.

COVOLO, Loredana *et al.* Nutritional supplements for diabetes sold on the internet: business or health promotion?. BMC Public Health, p. 1-9, 2013. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/13/777>. Acesso em: 12 jun. 2022.

DESHPANDE D, Pasipanodya JG, Srivastava S, Bendet P, Koeth T, Bhavnani SM, Ambrose PG, Smythe W, McIlleron H, Thwaites G, Gumusboga M, Van Deun A, Gumbo T. Gatifloxacin Pharmacokinetics/Pharmacodynamics-based Optimal Dosing for Pulmonary and Meningeal Multidrug-resistant Tuberculosis. Clin Infect Dis. 2018. DOI: 10.1093/cid/ciy618. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30496459/>. Acesso em: 8 set. 2022.

DE OLIVEIRA, ANTONIO MARCIO. FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À POLIFARMÁCIA NO IDOSO. UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM ATENÇÃO BÁSICA EM SAÚDE DA FAMÍLIA, p. 1-54, 1 jan. 2013. Disponível em: <https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/ANTONIO-MARCIO-OLIVEIRA.pdf>. Acesso em: 10 ago. 2022.

DHILLON S. Dapagliflozin: A Review in Type 2 Diabetes. Drugs. 2019. DOI: 10.1007/s40265-019-01148-3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6879440/>. Acesso em: 8 set. 2022.

DRUGBANK Interaction Checker. OMx Personal Health Analytics, Inc. 2022 | Privacy & Terms, 2022. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drug-interaction-checker>.

Acesso em: 8 ago. 2022.

DRUGS.COM: Drug Interactions Checker, 2022. Disponível em: [https://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](https://www.drugs.com/drug_interactions.html). Acesso em: 10 ago. 2022.

CEDRAZ, Karoline; JUNIOR, Manoelito. Identificação e caracterização de interações medicamentosas em prescrições médicas da unidade de terapia intensiva de um hospital público da cidade de Feira de Santana, BA. Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), p. 25-31, 12 jun. 2012. Disponível em: [sbcm.org.br/revistas/RBCM/RBCM-2014-02.pdf#page=25](http://sbcm.org.br/revistas/RBCM/RBCM-2014-02.pdf#page=25). Acesso em: 30 ago. 2022.

FILHO, Ruy; ALBUQUERQUE, Luciano; CAVALCANTI, Saulo; TAMBASCIA, Marcos. Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2. *In*: SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES: Diretriz, 2022. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/tratamento-farmacologico-da-hiperglicemia-no-dm2/#ftoc-nota-importante-5-sulfonilureias>. Acesso em: 10 ago. 2022.

FREEMAN, Jeffrey; GROSS, Benjamim. Potenciais interações medicamentosas associadas a tratamentos para diabetes tipo 2 e suas comorbidades: uma revisão de farmacologia clínica. *Revisões de especialistas*, pág. 1-12, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22142157/>. Acesso em: 2 jul. 2022.

FURTADO, H.M *et al.* Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. *American Heart Association*, p. 1-12, 28 maio 2019. DOI <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039996>. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039996>. Acesso em: 6 set. 2022.

HANNON, Bridget *et al.* Use and abuse of dietary supplements in persons with diabetes. *Nutrition & Diabetes*, p. 1-12, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41387-020-0117-6>. Acesso em: 12 jun. 2022.

LIDIA, Liga Interdisciplinar de Diabetes. Critérios para o diagnóstico de Diabetes, p. 1, 8 abr. 2017. Disponível em:

<https://www.ufrgs.br/lidia-diabetes/2017/04/08/diagnostico-de-diabetes/#:~:text=N%C3%ADveis%20de%20glicose%20em%20jejum,prevenir%20o%20surgimento%20da%20doen%C3%A7a>. Acesso em: 10 ago. 2022.

LIDIA, Liga Interdisciplinar de Diabetes. O que é pré-diabetes?, p. 1, 14 mar. 2017. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/lidia-diabetes/2017/03/14/o-que-e-pre-diabetes/>. Acesso em: 15 ago. 2022.

LUZ, Vilmar; MARQUES, Matheus; DE JESUS, Naila. Riscos de Interações Medicamentosas Presentes nos Receituários de Pacientes Hipertensos e Diabéticos: Uma Revisão Bibliográfica. *Revista Multidisciplinar de Psicologia*, p. 1-14, 2018. Disponível

em: <https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/1160/1721>. Acesso em: 10 ago. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). RENAME. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos, p. 1-183, 2022. Disponível

em: <https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>. Acesso em: 29 ago. 2022.

MUHAMMAD, Amin; NAETI, Suksomboon. *Pharmacotherapy of Type 2 Diabetes Mellitus: An Update on Drug–Drug Interactions*. Springer International Publishing Switzerland, p. 1-17, 2014. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-014-0223-2>. Acesso em: 16 jun. 2022.

NAUCK, Michael; WEFERS, Jakob; MEIER, Juris. Treatment of type 2 diabetes:

challenges, hopes, and anticipated successes. *Lancet Diabetes Endocrinol*, p. 1-20, 25 jun. 2021. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00113-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00113-3). Acesso em: 12 jun. 2022.

NICOLETTI, , MARIA; OLIVEIRA, MARCOS ANTÔNIO; BERTASSO, CARLA CRISTINA; CAPOROSSI, PATRÍCIA; TAVARES, ANA PAULA. PRINCIPAIS INTERAÇÕES NO USO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS. *Infarma*, p. 1-9, 2007. Disponível em: <https://cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/10/infa09.pdf>. Acesso em: 10 ago. 2022.

O'GORMAN, D.J., Karlsson, H.K.R., McQuaid, S. et al. Exercise training increases insulin-stimulated glucose disposal and GLUT4 (SLC2A4) protein content in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2006. DOI <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0457-3>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-006-0457-3>. Acesso em 3 set. 2022. OLIVEIRA, S. D. INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: PARTE I. *Caderno de Farmácia UFRGS*, [S. l.], p. 1-6, 1 jan. 1986. Disponível em: [https://www.saudedireta.com.br/docsupload/1339872233CdF\\_v2\\_n1\\_p03\\_20\\_1986.pdf](https://www.saudedireta.com.br/docsupload/1339872233CdF_v2_n1_p03_20_1986.pdf). Acesso em: 8 set. 2022.

PÉRES, Denise; DOS SANTOS, Manoel Antônio; ZANETTI, Maria Lúcia; FERRONATO, Antônio Augusto. DIFICULDADES DOS PACIENTES DIABÉTICOS PARA O CONTROLE DA DOENÇA: SENTIMENTOS E COMPORTAMENTOS. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, p. 1-8, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rlae/a/d85XstzvKWtHHs7HPPrpQnck/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 10 ago. 2022.

SALVATORE T, Pafundi PC, Marfella R, Sardu C, Rinaldi L, Monaco L, Ricozzi C, Imbriani S, Nevola R, Adinolfi LE, Sasso FC. Metformin lactic acidosis: Should we

still be afraid? Diabetes Res Clin Pract. 2019. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107879. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31618624/>. Acesso em: 8 set. 2022.

SECOLI, Silvia Regina. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: FUNDAMENTOS PARA A PRÁTICA CLÍNICA DA ENFERMAGEM. Revista da escola de enfermagem da USP, p. 1-7, mar. 2001. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reeusp/a/LkJwbLV8RVjVKZNMSDXPNsj/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 12 jul. 2022.

SOCIEDADE , BRASILEIRA DE DIABETES. Dados epidemiológicos do diabetes mellitus no Brasil. Departamento de Epidemiologia, Economia e Saúde Pública, p. 1-39, 2019. Disponível em: [https://diabetes.org.br/wp-content/uploads/2021/06/SBD-\\_Dados\\_Epidemiologicos\\_d\\_o\\_Diabetes\\_-\\_High\\_Fidelity.pdf](https://diabetes.org.br/wp-content/uploads/2021/06/SBD-_Dados_Epidemiologicos_d_o_Diabetes_-_High_Fidelity.pdf). Acesso em: 8 set. 2022

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES: Diagnóstico e tratamento, 2022. Disponível em: <https://diabetes.org.br/diagnostico-e-tratamento/>. Acesso em: 10 ago. 2022.

SONG BJ, Aiello LP, Pasquale LR. Presence and Risk Factors for Glaucoma in Patients with Diabetes. Curr Diab Rep. 2016. DOI: 10.1007/s11892-016-0815-6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5310929/>. Acesso em: 8 set. 2022.

SOUZA, Natália; DE OLIVEIRA, Glória; GIRÃO, Ana Livia; SOUZA, Livia; MANIVA, Samia; DE FREITAS, Consuelo Helena. Adoecimento por hipertensão arterial e Diabetes Mellitus: concepções de um grupo de pacientes hospitalizados. Revista Enfermagem UERJ, p. 1-6, 2015. DOI <http://dx.doi.org/10.12957/reuerj.2015.15579>. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/enfermagemuerj/article/view/15579>. Acesso em: 17 ago. 2022.

SYLOW L, Kleinert M, Richter EA, Jensen TE. Exercise-stimulated glucose uptake - regulation and implications for glycaemic control. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Mar;13(3):133-148. DOI: 10.1038/nrendo.2016.162. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27739515/>. Acesso em 6 set. 2022.

THIKEKAR, Archana; THOMAS, Asha; CHITLANGE, Sohan. Herb-drug interactions in diabetes *mellitus*: A review based on pre-clinical and clinical data. Wiley, p. 1-19, 2020. DOI 10.1002/ptr.7108. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33908677/>. Acesso em: 2 ago. 2022.

TIRKKONEN, T.; HEIKKILA, P.; HUUPPONEN, R.; LAINE, K. Potential CYP2C9-mediated drug–drug interactions in hospitalized type 2 diabetes mellitus patients treated with the sulphonylureas glibenclamide, glimepiride or glipizide. *Journal of Internal Medicine*, [S. l.], p. 1-8, 1 set. 2010. DOI <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02257.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2796.2010.02257.x>. Acesso em: 29 ago. 2022.

VIEIRA, Lívia. O uso de fitoterápicos e plantas medicinais por pacientes diabéticos. Universidade de Brasília - UnB - Curso de Farmácia, [S. l.], p. 1-68, 2017. Disponível em: [https://bdm.unb.br/bitstream/10483/17579/1/2017\\_LiviaGumieriVieira.pdf](https://bdm.unb.br/bitstream/10483/17579/1/2017_LiviaGumieriVieira.pdf). Acesso em: 10 ago. 2022.

WORLD Health Organization - WHO, Medication Safety in Polypharmacy: technical report. World Health Organization, 20 jun. 2019. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UHC-SDS-2019>. Acesso em: 3 set. 2022.

ZILLICH, Alan J.; GARG, Jay; BASU, Sanjib; BAKRIS, George L.; CARTER, Barry L. Diuréticos tiazídicos, potássio e o desenvolvimento de diabetes. *AHA Journals*, p. 1, 2006. Disponível em:

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.hyp.0000231552.10054.aa>. Acesso em:  
8 set. 2022.