



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CLEBERSON ROSA LIMA SANTOS

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA ENTRE HIPOGLICEMIANTES E AINEs:
UM OLHAR PARA O IDOSO DIABÉTICO

CURITIBA

2022

CLEBERSON ROSA LIMA SANTOS

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA ENTRE HIPOGLICEMIANTES E AINEs:
UM OLHAR PARA O IDOSO DIABÉTICO

Dissertação apresentada ao curso de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Marilis Dallarmi Miguel
Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Josiane de Fátima
Gaspari Dias

CURITIBA

2022

Santos, Cleberson Rosa Lima

Interação medicamentosa entre hipoglicemiantes e AINEs [recurso eletrônico]: um olhar para o idoso diabético / Cleberson Rosa Lima Santos – Curitiba, 2022.
1 recurso online: PDF.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2022.

Orientador: Profa. Dra. Marilis Dallarmi Miguel

Coorientador: Profa. Dra. Josiane de Fátima Gaspari Dias

1. Farmacodinâmica. 2. Idosos. 3. Dor. 4. Farmacocinética. 5. Biguanidas.
I. Miguel, Marilis Dallarmi. II. Dias, Josiane de Fátima Gaspari. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 615.19



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS - 40001016042P8

TERMO DE APROVAÇÃO

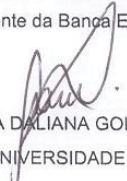
Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **CLEBERSON ROSA LIMA SANTOS** intitulada: **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA ENTRE HIPOGLICEMIANTES E AINEs: UM OLHAR PARA O IDOSO DIABÉTICO**, sob orientação da Profa. Dra. MARILIS DALLARMI MIGUEL, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua aprovado no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 24 de Março de 2022.


MARILIS DALLARMI MIGUEL

Presidente da Banca Examinadora


SAMANTA DALIANA GOLIN PACHECO

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)


CRISTIANE DA SILVA PAULA DE OLIVEIRA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pois é ele quem me direciona em todos os meus passos.

À professora Marilis Dallarmi Miguel que me orientou, me motivou e me apoiou durante todo este tempo.

À professora Josiane de Fatima Gaspari Dias que participou profundamente em minha formação profissional.

À minha esposa Brenda Stephanie de Oliveira Zanini que está sempre ao meu lado me motivando a buscar e realizar os meus sonhos.

Agradeço aos meus pais Etelvino Lima Santos e Marlene Rosa Ribeiro Lima Santos que sempre me apoiaram e me amaram incondicionalmente.

Agradeço ao meu cachorro “Rock” que esteve ao meu lado durante toda a pesquisa e a escrita deste trabalho.

Agradeço também a Daniela Regina Buch Leite que se tornou uma grande amiga e companheira durante todo este processo de evolução do conhecimento.

Agradeço a Universidade Federal do Paraná.

Agradeço a todos os funcionários da Universidade Federal do Paraná, pois sem eles não seria possível.

O Farmacêutico deve ser o tensoativo que atua entre a compreensão das debilidades humanas e a razão da ciência.

Cleberon Rosa Lima Santos

RESUMO

As alterações anatômicas e fisiológicas causadas pelo avanço da idade são cientificamente comprovadas, o idoso diabético pode apresentar, além das mudanças fisiológicas da idade, mudanças relacionadas ao aumento da glicemia tais como problemas renais, hepáticos, neurológicos e endoteliais. Neste processo fisiopatológico existe também a dor que é um fator limitante na qualidade de vida do idoso e, com isso, a utilização de AINEs para alívio da dor é muito evidente entre os idosos. Os efeitos das interações dos hipoglicemiantes orais Sulfoniluréias e Biguanidas associados aos AINEs podem levar a exacerbação dos danos causados pela idade e pela diabetes. Em busca de indicações científicas das possíveis interações medicamentosas foi realizada uma revisão sistemática integrativa de artigos dos últimos 25 anos nas principais bases de dados da área da saúde. Os resultados demonstraram que existem interações prejudiciais e interações benéficas entre estes medicamentos. Os estudos apresentaram uma boa interação entre metformina e AAS em baixa dose, pois diminuiu de maneira eficiente os fatores de inflamação, a glicose sanguínea, diminuiu a resistência à insulina e diminuiu a lipogênese. O uso de ibuprofeno em baixa dose com metformina mostrou ter um bom efeito de analgesia. Contudo, as interações relacionadas ao diclofenaco mostrou-se verdadeiramente nociva, o que é relevante devido ao uso abusivo, a sua ação de ativar os KATP interfere no mecanismo de ação das sulfoniluréias.

Palavras-chave: Interação medicamentosa; dor; idosos; farmacodinâmica; farmacocinética; sulfoniluréias; biguanidas; AINEs.

ABSTRACT

The anatomical and physiological changes caused by advancing age are scientifically proven, the diabetic elderly can present, in addition to the physiological changes of age, changes related to increased blood glucose such as kidney, liver, neurological and endothelial problems. In this pathophysiological process, there is also pain, which is a limiting factor in the quality of life of the elderly and, therefore, the use of NSAIDs for pain relief is very evident among the elderly. The effects of the interactions of the oral hypoglycemic agents Sulphonylureas and Biguanides associated with NSAIDs can lead to exacerbation of the damage caused by age and diabetes. In search of scientific indications of possible drug interactions, an integrative systematic review of articles from the last 25 years was carried out in the main databases in the health area. The results showed that there are harmful interactions and beneficial interactions between these drugs. The studies showed a good interaction between metformin and low dose ASA as it efficiently decreased inflammation factors, blood glucose, decreased insulin resistance and decreased lipogenesis. The use of low-dose ibuprofen with metformin has been shown to have a good analgesia effect. However, interactions related to diclofenac proved to be truly harmful, which is relevant due to abusive use, its action of activating KATP interferes with the mechanism of action of sulphonylureas.

Keywords: Drug interaction; pain; elderly; pharmacodynamics; pharmacokinetics; sulphonylureas; biguanides; NSAIDs.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – PROCESSO INFLAMATÓRIO.....	24
FIGURA 2 – SECREÇÃO DE INSULINA	27
FIGURA 3 – ESTRESSE OXIDATIVO	28
FIGURA 4 – MECANISMO DE RESISTÊNCIA A INSULINA	29
FIGURA 5 – MECANISMO DE AÇÃO DAS BIGUANIDAS	31
FIGURA 6 – FICHA DE AVALIAÇÃO DOS ARTIGOS	33
FIGURA 7 – FLUXOGRAMA.....	34
FIGURA 8 – INTERAÇÕES COM PROTEÍNAS PLASMÁTICAS.....	36
FIGURA 9 – INDUTORES E INIBIDORES DA CYP-450	47

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS NOS IDOSOS.....	22
QUADRO 1 – SELETIVIDADE DOS AINEs.....	25
QUADRO 2 – FATORES DE RISCO PARA SM	26
QUADRO 3 – RESULTADOS DAS BUSCAS	32

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – INTERAÇÕES FÍSICO-QUÍMICAS.....	35
TABELA 2 – INTERAÇÕES COM PROTEÍNAS PLASMÁTICAS	37
TABELA 3 – INTERAÇÕES LIGADAS A AMPK	40
TABELA 4 – INTERAÇÕES LIGADAS A KATP	42
TABELA 5 – ANTINOCICEPÇÃO	43
TABELA 6 – INTERAÇÕES EM RECEPTORES RENAIIS	46
TABELA 7 – INTERAÇÕES NO CITOCRÔMO P-450	48

LISTA DE SIGLAS

AAS	– Ácido acetilsalicílico
ACC	– Acetil carboxilase
AINEs	– Anti-inflamatórios não esteroidais
AMP	– Adenosina monofosfato
AMPK	– Proteína quinase ativada por AMP
ATP	– Trifosfato de adenosina
COX	– Ciclooxygenase
CYP-450	– Citocromo P 450
GSH	– Glutathiona
IL	– Interleucina
IMC	– Índice de massa corpórea
JAK	– Família de quinases intracelulares
KATP	– Canais de Potássio Sensíveis a ATP
NADP	– Fosfato Dinucleotideo de Nicotinamida e Adenina
NF-KB	– Fator nuclear Kappa B
NO	– Óxido nítrico
OAT	– Transportador aniônico orgânico
OMS	– Organização Mundial de Saúde
PD-1	– Proteína de morte Programada 1
PNS	– Pesquisa nacional de saúde
SM	– Síndrome Metabólica
SOC	– Supressor de Sinal de Citoquinas
SUR	– Receptor de Sulfonilureias
Th	– Linfócito T helper
TNF	– Fator de Necrose Tumoral

LISTA DE ABREVIATURAS

ed. – edição

dil. – diluição

f. – folha

p. – página

rev. – revista

v. – volume

LISTA DE SIMBOLOS

α – alfa

β – beta

κ – capa

® – marca registrada

γ – gama

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
1.1 DIABETES E FATORES DA IDADE RELACIONADOS A IDOSOS	17
1.2 PERFIL DE AUTOMEDICAÇÃO POR IDOSOS NO BRASIL	17
1.3 RELAÇÃO ENTRE DOR, IDADE E DIABETES	18
2. PROBLEMA DA PESQUISA	19
2.1 OBJETIVOS	19
2.1.2 Objetivos gerais.....	19
2.1.3 Objetivos específicos.....	19
2.1.4 JUSTIFICATIVA	20
3. REVISÃO TEÓRICO-EMPÍRICA	20
3.1 FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA NO IDOSO	20
3.2 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	22
3.3 ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINEs).....	24
3.4 SÍNDROME METABÓLICA.....	25
3.5 INSULINA.....	26
3.6 RESISTÊNCIA A INSULINA.....	27
3.7 DIABETES.....	29
3.8 MECANISMO DE AÇÃO DOS HIPOGLICEMIANTES	30
3.8.1 SULFONILURÉIAS.....	30
3.8.2 BIGUANIDAS	30
4. METODOLOGIA	31
4.1 METODOLOGIA: PESQUISA DE BULAS	32
4.2 SELEÇÃO DOS ARTIGOS.....	32
4.5 FLUXOGRAMA:	33
5. RESULTADOS	34
5.1 INTERAÇÕES FÍSICO-QUÍMICAS	34

5.2 INTERAÇÕES COM PROTEÍNAS PLASMÁTICAS	36
5.3 INTERAÇÕES LIGADAS A ENZIMA AMPK.....	37
5.4 CANAIS DE POTÁSSIO SENSÍVEIS A ATP (KATP).....	40
5.5 ANTINOCICEPÇÃO	42
5.6 INTERAÇÕES LIGADAS A RECEPTORES RENAI PARA EXCREÇÃO.....	45
5.7 INTERAÇÕES LIGADAS AO CITOCROMO P450.....	46
6. DISCUSSÃO	49
6.1 Diclofenaco.....	49
6.2 Indometacina.....	50
6.3 Ibuprofeno	50
6.4 Ácido acetilsalicílico (AAS).....	51
6.5 Meloxicam	51
6.6 Metamizol/ Dipirona.....	51
6.7 Celecoxibe.....	52
6.8 Naproxeno.....	52
6.9 Bulas	52
7. CONCLUSÃO	53
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
REFERÊNCIAS.....	55
APÊNDICE – COLETA DE DADOS	69

1. INTRODUÇÃO

1.1 DIABETES E FATORES DA IDADE RELACIONADOS A IDOSOS

A Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) realizada pelo Ministério da saúde em parceria com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2019 mostrou que 7,7% da população brasileira acima de 18 anos se auto referia como diabéticos, sendo que a proporção de autorreferidos aumentava com a idade, chegando a 21,9% com idosos acima de 75 anos. Outra pesquisa de 2020, destacou que a maior taxa de mortalidade por diabetes está entre as pessoas com mais de 60 anos (RIBEIRO, 2020).

Os idosos, devido às situações fisiológicas da idade, têm uma maior propensão a desenvolverem as fisiopatologias graves das doenças (COSTA, 2018). O uso concomitante de medicamentos para essas fisiopatologias aumenta os riscos de problemas relacionados a farmacoterapia, pois as alterações anatômicas e fisiológicas nos idosos resultam em diferenças farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos medicamentos (LONGRAS, 2016; ABDU, 2020). Desta maneira essas mudanças podem afetar, por exemplo, a biodisponibilidade dos medicamentos e por consequência levar a uma alteração farmacológica de aumento de efeito ou inibição terapêutica. (MCLEAN, 2004).

1.2 PERFIL DE AUTOMEDICAÇÃO POR IDOSOS NO BRASIL

A automedicação responsável se dá com o uso de medicamentos isentos de prescrição para doenças facilmente autodiagnosticadas ou previamente diagnosticada por um médico e, tal ação, deve vir acompanhada por informações sobre como utilizar, por quanto tempo, se existe algum efeito colateral e algum tipo de interação medicamentosa (OMS, 1998).

Uma revisão sistemática revelou que existe no Brasil, uma prevalência de automedicação entre idosos acima de 60 anos que varia entre 4% e 87% nos estudos relacionados e, segundo o mesmo estudo, os antipiréticos, analgésicos, AINES, suplementos alimentares e complementos da medicina alternativa estavam entre os mais utilizados pelos idosos (JEREZ-ROIG, 2014). Outro estudo realizado em uma farmácia no Rio Grande do Sul avaliou o perfil de automedicação de AINES por

peças com mais de 59 anos, o índice chegou a 43,54% no caso da Indometacina seguida por Piroxicam 32,38% e Naproxeno com 28,97% (ARAUJO, 2020).

A dor está entre os principais fatores limitantes para o idoso desenvolver atividades do seu cotidiano, afetando assim a sua qualidade de vida (AMORIM et al., 2020). A dor pode ser conceituada como uma experiência emocional e sensorial desagradável, podendo ser advinda de lesão tecidual (KONKIEWITZ, 2012). As células imunológicas do sistema nervoso central, tais como micróglia juntamente com astrócitos influenciam funções de neurônio somatossensorial da dor causando uma neuro inflamação, dor neuropática, quando são ativadas, um processo que pode ser crônico nos idosos. (PALADINI, 2015). Segundo estudos, a população idosa é a mais acometida pela dor neuropática (DILEMAN, 2008).

1.3 RELAÇÃO ENTRE DOR, IDADE E DIABETES

Os fatores fisiológicos ligados a idade juntamente com outras comorbidades, muitas vezes degenerativas, são um desafio para os profissionais da saúde (AMORIN, 2021). Os diabéticos, devido as condições de hiperglicemia, sofrem com o acometimento de danos a estruturas de nervos, o que pode levar, dependendo da região afetada, a uma dor neuropática (PAIVA, 2019). As dores nos diabéticos se distribuem também em articulações, coluna vertebral e musculatura (LINDBAUER et al., 2015). Os danos causados pela idade já são por si mesmos complexos, contudo entra nesta complexidade a farmacoterapia, levando-se em conta a farmacodinâmica e farmacocinética diferenciada no caso dos idosos (TINNIRELLO et al., 2021). Nesse âmbito de complexidade, a qualidade de vida dos idosos deve ser levada em conta e, por isso, faz-se necessária uma boa intervenção do profissional prescritor, para tal ação é imprescindível o entendimento das reais interações, ações medicamentosas e adaptações do organismo do indivíduo a farmacoterapia (VAN DER GAAG et al., 2021). Entender como os AINEs podem se comportar na presença dos medicamentos prescritos para diabetes pode ajudar na melhoria da qualidade de vida dos idosos, pois, como mencionado, a farmacodinâmica e a farmacocinética pode estar alterada nos idosos e isto aumenta muito as possibilidades de interações medicamentosas (LONGRAS, 2016).

Outro fator que implica no uso correto de medicamentos é o acesso à informação pela população (CANTARELI, 2021). Um estudo, realizado com 19.882

idosos em diferentes regiões do Brasil mostrou que existe uma baixa escolaridade entre os idosos (MELO et al., 2014). Hoje, com a internet, muitos buscam informações nas redes e em sites de busca, que, algumas vezes, não são confiáveis, ainda outros solicitam informações a pessoas com pouco conhecimento técnico, sem informações técnicas os idosos fazem o uso irracional de medicamentos o que pode levar a intoxicação, morte ou outros danos irreversíveis (JEREZ-ROIG, 2014). Diabéticos em tratamento que fazem uso de AINES podem sofrer danos graves à saúde (ABDU et al., 2020).

As bulas poderiam ser uma boa fonte de informação, contudo ainda apresentam algumas dificuldades de interpretação por parte da população, a leitura da bula é difícil, mesmo nos novos moldes (CANTARELI, 2021). Outro fator importante é que as bulas não atendem as necessidades dos idosos, porque a relação do idoso com o medicamento é diferente devido a sua fisiologia e a polifarmácia (GONÇALVES, 2013).

2. PROBLEMA DA PESQUISA

Entendendo o alto nível de automedicação de AINES por idosos e os altos índices de diabéticos no Brasil, quais são os principais problemas causados à saúde do idoso diabético pelas interações entre Biguanidas, Sulfoniluréias e AINES?

2.1 OBJETIVOS

2.1.2 Objetivos gerais

Avaliar as interações medicamentosas entre AINES e medicamentos prescritos para Diabetes tipo 2.

2.1.3 Objetivos específicos

- Realizar uma revisão sistemática integrativa.
- Identificar e classificar as interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre os AINEs e medicamentos prescritos para diabetes tipo 2.
- Identificar os possíveis danos causados à saúde do idoso pelo uso concomitante dos AINEs e hipoglicemiantes.

- Avaliar a clareza de informações de bulas de hipoglicemiantes estudados.

2.1.4 JUSTIFICATIVA

A utilização de AINEs pelos idosos ocorre devido a presença de dor neste público, principalmente os idosos com diabetes. Se a utilização é necessária, qual seria a melhor forma? Entender os atributos farmacológicos dos hipoglicemiantes e como influenciam na farmacocinética e farmacodinâmica no idoso e suas interações com os AINEs pode ajudar a escolher a melhor forma de tratamento.

3. REVISÃO TEÓRICO-EMPÍRICA

3.1 FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA NO IDOSO

A farmacocinética dos medicamentos nos idosos pode ter algumas diferenças importantes, principalmente em idosos polimedicados (MCLEAN, 2004). A farmacocinética estuda a absorção, distribuição, metabolização e eliminação do fármaco, e tudo isso implica na ação do mesmo no organismo, já a farmacodinâmica estuda como este afeta o sistema biológico (CURRIE, 2018).

As alterações implicadas na farmacocinética podem levar desde um aumento da biodisponibilidade, devido as condições hepáticas afetadas, até, dependendo da solubilidade do fármaco a uma alteração no volume de distribuição, fato ocorrido pela variação do teor gordura/água (KLOTZ, 2009). Existem fármacos hidrossolúveis e lipossolúveis, os fármacos hidrossolúveis são dissolvidos no sangue, entretanto os lipossolúveis, devido a hidrofobicidade, precisam de transportadores, são eles, a α 1-glicoproteína ácida e a albumina (BRUNTON, 2010). As ligações destas proteínas com os fármacos são reversíveis e, somente os fármacos não ligados, livres, são ativos, contudo com a idade a presença de albumina pode estar diminuída (LAFUENTE-LAFUENTE et al., 2013). Os problemas relacionados com ligações a estas proteínas podem levar a diferenças quanto a biodisponibilidade do fármaco por aumento da fração livre, pois caso um fármaco não se ligue corretamente a esta proteína a concentração da fração livre fica alterada o que pode levar a consequências drásticas relacionadas a efeitos adversos (SMITH, 2010). No caso dos diabéticos, o aumento de glicose no soro pode levar a uma glicação da albumina e com isto atrapalhar a ligação de algumas drogas, um estudo realizado com o diclofenaco em

albumina glicada mostrou que pode aumentar a concentração da fração livre de diclofenaco (INDURTHI et al., 2014).

O estudo da biodisponibilidade ajuda a entender o possível efeito do fármaco no organismo, ou seja, entender a quantidade de droga ativa que atuará no sistema biológico (BRUTON et al., 2010). Quando o fármaco chega no intestino ele pode ser absorvido de maneira passiva ou ativa utilizando, por exemplo, a P-gp, uma proteína transportadora que regula a passagem de medicamentos do intestino para os capilares sanguíneos (REIS, 2015). Nesse entendimento, no caso do idoso, toda farmacocinética pode estar alterada devido a diminuição da parede intestinal (MCLEAN, 2004).

Com o envelhecimento existe também um decaimento da taxa de aporte sanguíneo para o fígado de aproximadamente 40%, reduzindo o aporte sanguíneo pode diminuir também o metabolismo de fármacos hepáticos (MCLEAN, 1998). O fluxo sanguíneo esplênico, ou seja, o sangue que circula pelos vasos sanguíneos que circundam o trato gastrointestinal, baço, pâncreas e posteriormente o fígado está diminuído nos idosos (OLIVEIRA et al, 2018). A diminuição no fluxo sanguíneo para o fígado pode alterar a metabolização de primeira passagem. Segundo Klotz (2009), a atividade de CYP3A4, uma das principais enzimas do citocromo P450, não se altera com o avanço da idade, todavia existe ainda uma diminuição da massa hepática o que leva a diminuição de enzimas do fígado responsáveis pela inativação dos fármacos e, por consequência, aumentando a meia vida de alguns medicamentos (ANDRES et al., 2019).

Os rins também apresentam um déficit na filtração com o avanço da idade, a diminuição de glomérulos e outras alterações micro anatômicas culminam com o declínio da função renal (DENIC et al., 2016). O declínio da filtração renal pode expor o idoso a sérios efeitos colaterais graves causados pelos medicamentos (BURRIS, 2016).

Quanto a farmacodinâmica, nos estudos realizados com alguns medicamentos foi relatado um aumento na sensibilidade dos receptores farmacológicos nos idosos, entretanto isto não pode ser extrapolado para todos os medicamentos, pois devem ser avaliados individualmente (BOWIE et al., 2007). O ajuste de dose pode ser perigoso, causando tratamentos ineficientes ou uma alta exposição a droga gerando danos graves a saúde do idoso (LAFUENTE-LAFUENTE et al., 2013).

O quadro abaixo apresenta as principais debilidades farmacocinéticas nos idosos:

QUADRO 1 – ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS NOS IDOSOS

ALTERAÇÃO FISIOLÓGICA	ALTERAÇÕES
Atrofia intestinal	↓ Absorção
↑pH gástrico	Alteração da absorção
↓ fluxo sanguíneo esplênico	↓ absorção de drogas lipossolúveis
↓fluxo sanguíneo para o fígado ↓Massa do fígado	↓Metabolização
↓ Razão Água/Gordura	Altera a biodistribuição do fármaco
↓ proteínas sanguíneas	↑Forma livre de alguns fármacos
↓fluxo sanguíneo renal ↓Massa renal ↑Danos renais	↓Excreção dos fármacos

FONTE: O autor (2022)

As alterações fisiológicas relacionadas a idade, as comorbidades e a poli medicação são fatores que implicam no tratamento dos idosos (KLOTZ, 2009).

3.2 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A politerapia, fato que ocorre principalmente nos idosos, aumenta o risco das interações medicamentosas levando a reações adversas e diminuição da eficácia clínica (CATERINA et al., 2013). As interações farmacocinéticas podem interferir nos processos de absorção, no metabolismo, na distribuição e na excreção do fármaco (STOCKLEY, 2002).

A absorção de um fármaco pode ser alterada pelo pH do meio ou pela formação de complexos inativos e, por esse motivo, as características físico-químicas dos fármacos são de extrema importância para a sua absorção, uma mudança de pH no local de absorção ou a presença de um outro composto que possa se complexar com o mesmo diminuirá a sua penetração no organismo (GESSNER, 2019).

O metabolismo é realizado no fígado, existindo duas fases: a I, é a oxidação e a II de conjugação (BRUNTON, 2010). A fase I tem como precursoras as enzimas do citocromo P450, a ação destas enzimas determina quantidade de formas ativas ou livres de alguns fármacos no organismo (AUDI, 2000). Contudo, fármacos que induzem ou inibem a ação destas enzimas podem elevar ou diminuir a presença de formas ativas de outros fármacos, se utilizados em conjunto (CATERINA et al., 2013). Na fase II ocorre a conjugação e a glicuronidação que também são importantes para excreção do xenobióticos, pois aumentam a hidrofilicidade do composto (BEZOOIJEN, 1984). A diabetes mellitus tipo 2 pode afetar algumas modulações de isoformas específicas do CYP450 (GRAVEL, 2019).

Os fármacos que se ligam as proteínas no plasma para o transporte, podem se ligar, reversivelmente, de maneira mais forte ou mais fraca, podendo haver fármacos que deslocam uns aos outros devido a maior afinidade pela proteína plasmática (BRUNTON, 2010). Fármacos que deslocam estas formas ligadas às proteínas podem promover o aumento da forma livre do outro fármaco, gerando possíveis efeitos tóxicos (OLIVEIRA, 2018). O pH, o fluxo sanguíneo e a permeabilidade a barreiras naturais e teor água/gordura também são importantes para a distribuição dos medicamentos (ANKER, 2018).

As principais formas de excreção dos medicamentos são as biliares e as renais (HOWLAND, 2008). No caso de fármacos que sofrem secreção tubular ativa, a interação pode ocorrer nos sistemas de transporte, fármacos que tenham maior afinidade, ou maior polaridade são excretados antes, caso isto ocorra a excreção de um fármaco ou metabolito pode ser inibida (CATERINA et al., 2013).

As interações farmacodinâmicas estão mais ligadas aos receptores, podendo ser aditivas, sinérgicas, competitiva e antagonista (CURRIE, 2018).

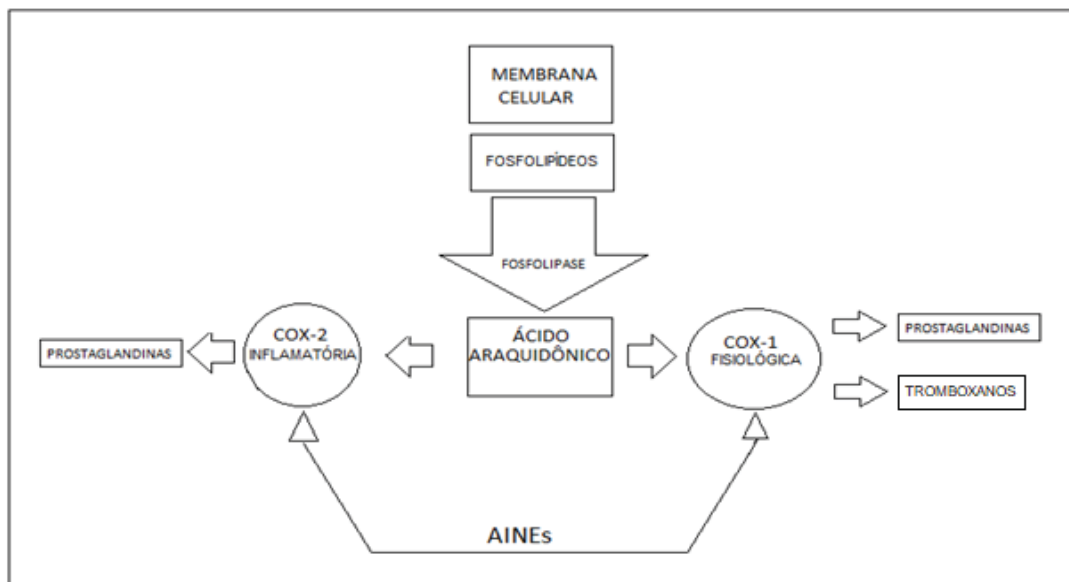
Os fármacos, em suas interações com seus receptores, podem ser Agonistas ou Antagonistas, os agonistas ativam os receptores, já os antagonistas se opõem aos agonistas inibindo a ação deles (BRUNTON et al., 2010). A força com a qual estes fármacos se ligam aos seus receptores determina a eficácia de sua resposta, esta força é representada pela constante de dissociação (K_d), quanto menor a constante de dissociação maior é a força com que os fármacos se ligam nos seus receptores, os fármacos com menor K_d têm uma maior potência, ou seja, precisa de uma menor concentração para fazer efeito, isto também pode influenciar nas interações (MARQUES, 2016). As interações aditivas são aquelas interações, nas quais os

efeitos de ambos os fármacos se somam levando a uma exacerbação do efeito causado pelos fármacos, já as sinérgicas ocorrem quando existe a polimedicação e uns alteram a ação dos outros fármacos qualitativa ou quantitativamente, isto ocorre também no antagonismo e nas competições (CURRIE, 2018).

3.3 ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDIAIS (AINES)

Quando existe uma injúria no sistema biológico, a fosfolipase forma ácido araquidônico a partir dos fosfolípidos da membrana celular, o ácido araquidônico, como mencionado, sofre ação da ciclooxigenase (COX) produzindo prostaglandinas e os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) atuam pela inibição destas enzimas, (FIGURA 2) Marnett & Serhan (1999, 2001). Contudo, existe também a COX-3, segundo alguns estudos, presentes no sistema nervoso central (GRAHAM, 2005). As prostaglandinas estão profundamente relacionadas com o processo inflamatório e possuem uma série de ações, tais como a sensação de dor, aumento da temperatura e aumento da permeabilidade vascular (BINDU, 2020).

FIGURA 1: PROCESSO INFLAMATÓRIO



FONTE: Autor (2022)

Todavia, os inibidores seletivos da COX-2, os coxibes, devido a inibição da produção de prostaciclina nos endotélios vasculares, aliado a produção de tromboxanos pelas COX-1 presentes nas plaquetas, aumentam a probabilidade da ocorrência de problemas relacionados a coagulação sanguínea (CARVALHO, 2007).

A classificação dos AINEs pode ser feita levando-se em conta a sua seletividade pela COX-1 ou COX-2, podendo ser seletivos COX-2 ou não seletivos, ou seja, tem ação tanto na COX-1 quanto COX-2 (RAO, 2008). Entretanto, a ação terapêutica está mais atrelada a inibição da COX-2 e os efeitos adversos estão mais associados a inibição da COX-1 (BINDU, 2020).

A COX-1 é uma enzima fisiológica ou constitutiva, existindo naturalmente no organismo, tendo funções sobre os rins, mucosa duodenal e plaquetas, já a COX-2 é uma enzima inflamatória, ou seja, ela é induzida em processos inflamatórios, todavia estando também presente em rins, sistema nervoso central e endotélio vascular (BATLOUNI, 2009).

Embora alguns AINEs sejam não seletivos eles podem apresentar uma maior seletividade por uma ou por outra COX e quanto maior for a seletividade para COX-2 maior será o efeito anti-inflamatório do fármaco e menores são os efeitos fisiológicos da inibição da COX-1 (BINDU, 2020) (QUADRO 1).

QUADRO 2: SELETIVIDADE DOS AINEs

AINEs	COX-1	COX-2
Aspirina	++ < 100mg	++ > 500mg
Diclofenaco	++	-
Ibuprofeno	++	-
Indometacina	++	-
Piroxicam	++	-
Meloxicam	-	++
Nimesulida	-	++
Etodolaco	-	++
Naproxeno	-	++

(+) = inibe mais (-) = inibe menos

FONTE: O autor (2022)

3.4 SÍNDROME METABÓLICA

A síndrome metabólica (SM) é um conjunto de padrões físicos e bioquímicos que podem evoluir para problemas cardiovasculares, dislipidemias e diabetes do tipo 2 (ALBERTI, 2005). Um estudo transversal com dados da pesquisa nacional de saúde mostrou uma prevalência de SM em indivíduos com baixa escolaridade e idosos no Brasil (OLIVEIRA, 2020). Pesquisas realizadas nos Estados Unidos, no México, na China e na Europa também apontam uma estimativa maior de ocorrência da SM em

peças com mais de 60 anos e os fatores de risco que levam ao aparecimento da SM estão relacionados desde fatores genéticos até fatores comportamentais, tais como fumar e sedentarismo (MCCRACKEN, 2018). A diretriz de tratamento e diagnóstico de SM estabelece alguns parâmetros para o diagnóstico da doença, são eles: circunferência abdominal, pressão arterial, resistência à glicose, triglicérides e HDL (QUADRO 2) (BOVOLINI et al., 2020), este quadro segue as definições adotadas pela National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, NCEP-ATP III.

A identificação de fatores físicos e metabólicos de risco para SM é de extrema importância para se evitar problemas crônicos de saúde futuros, pois tal problema de saúde tem seu aspecto comportamental e uma mudança de comportamento pode evitar consequências graves à saúde do paciente. (LUDWIG et al., 2020). Outros problemas relacionados ao aumento de peso também são observados, por exemplo as dores nas articulações, principalmente joelhos (FRANCO et al., 2019).

QUADRO 3: Fatores de risco para Síndrome Metabólica

CRITÉRIO DE DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME METABÓLICA	
Presença de três ou mais dos seguintes fatores:	
Triglicérides	≥ 150 mg/DL
HDL colesterol	
Homem	< 40 mg/dL
Mulher	< 50 mg/dL
Pressão arterial	≥ 130/85 mmHg
Obesidade central	
Homem	CC ≥ 102 cm
Mulher	CC ≥ 88 cm
Glicose de jejum	≥ 110 mg/dL

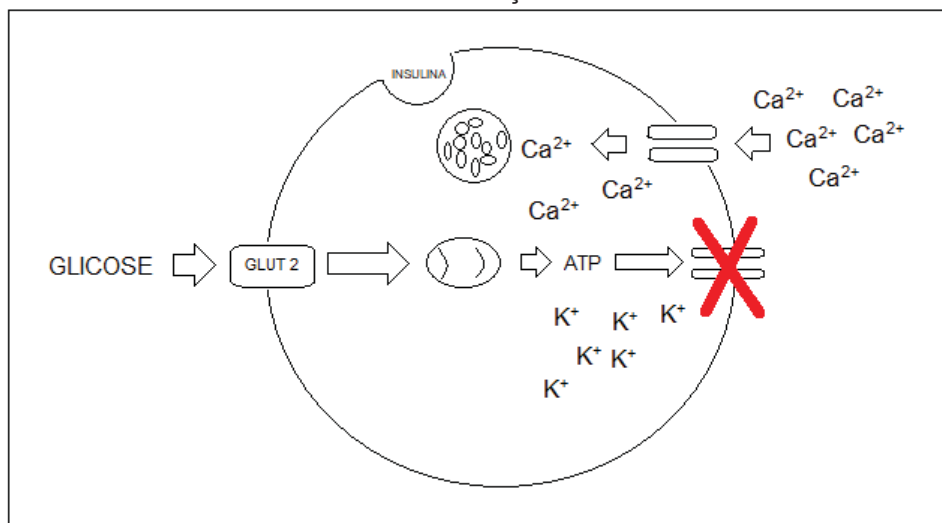
FONTE: O autor (2022)

3.5 INSULINA

A insulina é um hormônio que quando se liga em seus receptores celulares causa a saída de receptores chamados Glut-4 para a membrana celular facilitando a entrada de glicose para dentro das células (PATTI et al, 1998). Este processo ocorre quando os níveis de glicose estão altos no organismo, neste momento a glicose passa pelos transportadores Glut-2 presentes no pâncreas e sofre as devidas

transformações e é então utilizada pela mitocôndria para a produção de ATP, o ATP gerado bloqueia os canais de potássio sensíveis a ATP (TAHRANI, 2016). Este processo leva a um aumento na concentração intracelular de potássio resultando na abertura dos canais de cálcio por despolarização, o íon Ca^{2+} , por sua vez, se liga nas vesículas com insulina levando a liberação de insulina (PATTI et al., 1998) (FIGURA 3). Esta liberação é intermediada pela fosforilação da membrana que produz entre outras moléculas, tais como o diacilglicerol, o qual ativa a Proteína Quinase C que juntamente com o Ca^{2+} ativam microtúbulos e microfilamentos que fazem a migração dos grânulos com insulina pelo citosol levando a secreção (TAHRANI, 2016). Existem outras vias de aumento de ATP ou íon Ca^{2+} para a liberação de insulina, por exemplo a acetilcolina que quando se liga a receptores muscarínicos ativa a via da fosfolipase aumentando IP_3 aumentando a concentração do íon Ca^{2+} intracelular (JUNIOR et al., 2016).

FIGURA 2: SECREÇÃO DE INSULINA



FONTE: O autor (2022)

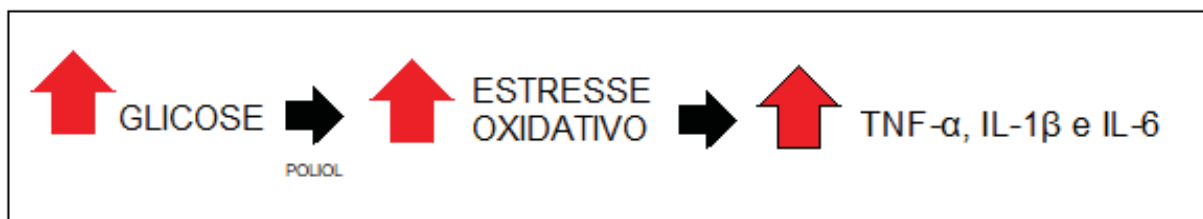
3.6 RESISTÊNCIA A INSULINA

O desequilíbrio metabólico causado por uma dieta rica em gordura já foi demonstrado em alguns estudos e neste processo existem três hormônios: a Leptina, a Adiponectina e a Resistina que estão alterados (GUIMARÃES et al., 2007). A leptina, hormônio da saciedade, mostrou ter ação pró inflamatória estimulando em monócitos e macrófagos a produção de $\text{TNF-}\alpha$, IL-6 e IL-12 , também induz a produção de óxidos nítricos e espécies de oxigênio reativas aumentando concentração de

monócitos circulantes, este hormônio está em alta concentração na obesidade (CARVALHO, 2006). Porém, um hormônio que tem ação anti-inflamatória, a adiponectina, está em baixa concentração na obesidade (GUIMARÃES et al., 2007). A adiponectina tem ação sobre a AMPK aumentando a oxidação muscular e reduzindo concentração de glicose, ela também aumenta a sensibilidade a insulina, regula a expressão de citocinas inflamatórias e suprime a produção de TNF- α (FONSECA-ALANIZ et al., 2007). A Resistina é um hormônio que está aumentado no caso da obesidade, segundo alguns estudos este hormônio está ligado a resistência à insulina, a ação aterogênica e em processos inflamatórios, pois TNF- α , IL-6 e alguns polissacarídeos podem regular a produção de resistina (SILVEIRA et al., 2009).

Outro problema é que o excesso de glicose ativa a via do polioliol, na qual a glicose sofre ação da aldose redutase e sorbitol desidrogenase formando aldose e sorbitol, esta reação precisa de NADP que é essencial para produção de glutathiona (GSH), que tem ação antioxidante, o resultado é a depleção da produção de GSH gerando estresse oxidativo (JOHAR, 2017) (FIGURA 4). O estresse oxidativo, por sua vez, aumenta a expressão de fatores inflamatórios como as citoquinas TNF- α , IL-1 β e IL-6, essas citoquinas estão ligadas a resistência à insulina pelas células, pois tais fatores inflamatórios estão presentes em alta concentração em diabéticos (CARVALHO, 2006). A ativação da Proteína quinase C e hexosamina também contribuem para o estresse oxidativo na diabetes (RANIA et al., 2021).

FIGURA 3: ESTRESSE OXIDATIVO

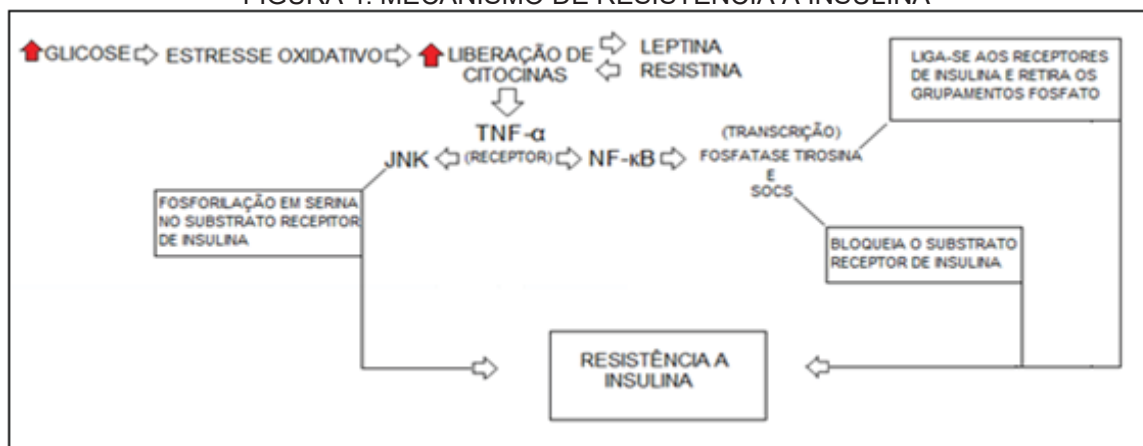


FONTE: O autor (2022)

Outra molécula existente no processo inflamatório da diabetes é o inflamador NLRP3 que atua principalmente na produção de IL-1 β e IL-18 por ativação da caspase-1 (KIM et al., 2015). Essas interleucinas controlam a expressão de genes relacionados aos sistemas de inflamação e indução da imunidade adaptativa respectivamente (KELLEY et al., 2019). O estresse oxidativo pode ativar esse inflamador na diabetes, a metformina através da ativação da AMPK conseguiu evitar

a maturação da IL-1 β em pacientes diabéticos, pois conseguiu controlar a modulação do NLRP3 (LEE et al., 2013). A inflamação, causada pelo estresse oxidativo, resulta na liberação por células epiteliais e células do sistema imunológico de citocinas e quimiocinas, tais como a IL-6 e TNF- α que se ligam em seus receptores na membrana plasmática e através das vias de sinalização JAK-STAT1 e NF- κ B geram mais citocinas (CARVALHEIRA et al., 2002) (FIGURA 5). Quando existe um alto nível de citocinas, como é o caso das inflamações crônicas, existe um aumento também das proteínas supressoras de sinalização de citocinas conhecidas como SOCS que se ligam aos JAKs inibindo a produção de citocinas inflamatórias (RIEUSSET, 2004). Neste interim, a super expressão de SOCS pode levar a resistência à insulina, pois o SOCS se liga competitivamente aos receptores de insulina inibindo a fosforilação do substrato receptor de insulina bloqueando a sinalização inibindo a translocação do GLUT-4 para a membrana plasmática (BAKO et al., 2019). A resistência à insulina também pode ser causada pelo palmitato que é um dos ácidos graxos saturados mais abundantes no sangue. O palmitato liga-se a um receptor chamados TLR ativando as vias NF- κ B ou JNK (SILVA, 2013).

FIGURA 4: MECANISMO DE RESISTÊNCIA A INSULINA



FONTE: O autor (2022)

3.7 DIABETES

A Diabetes Mellitus pode ser causada pela insensibilidade dos receptores a insulina ou pela produção ineficiente de insulina pelas células beta do pâncreas, estes processos causam um aumento da glicose fora da célula e ausência dentro da célula, gerando problemas graves a saúde (DAVIDSON, 2001). No caso da diabetes tipo 2 o

problema está mais relacionado com a resistência à insulina que, geralmente, é causada por fatores comportamentais, como a alimentação inadequada e o sedentarismo, contudo a idade e fatores genéticos também podem ser fatores operantes no desenvolvimento desta doença (BRUTTI et al., 2019).

3.8 MECANISMO DE AÇÃO DOS HIPOGLICEMIANTES

3.8.1 SULFONILURÉIAS

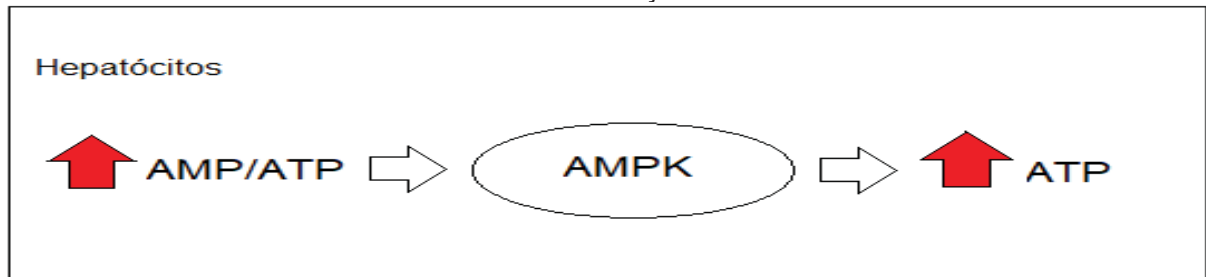
As Sulfonilureias atuam estimulando a produção de insulina pelas células beta do pâncreas por inibição dos canais de potássio sensíveis a ATP (KATP) (PANTEN, 1996). A ligação da Sulfonilureias em canais de potássio dependentes de ATP causa o bloqueio destes canais aumentando a concentração de potássio intracelular, o que leva a uma despolarização obrigando a entrada de íons cálcio para dentro da célula com posterior liberação de insulina (GRIBBLE, 2003).

3.8.2 BIGUANIDAS

A linhagem fitoterápica das biguanidas pode ser observada a partir da *Galega officinales*, rica em guanidinas (FLORY, 2019). A ação das guanidinas para reduzir a glicemia em animais foi promissora, porém com pouco sucesso em humanos, entretanto os trabalhos de Adolph Strecker e Bernhard Rathke resultaram na junção de duas moléculas de guanidinas gerando as Biguanidas (BAILEY, 2017). A metformina é um medicamento da classe das biguanidas utilizado para diabetes tipo 2, por ter uma boa ação clínica e boa segurança é utilizada no mundo todo (FLORY, 2019).

O mecanismo de ação da metformina para causar a diminuição da glicose sanguínea se dá pela ativação da enzima AMPK (ZHOU, 2001). A AMPK, uma serina/tirosina quinase, atua como regulador metabólico ou energético por sensibilidade ao AMP/ATP quando existe um aumento de AMP há uma ativação da enzima levando a produção de ATP (ANTUNES, 2015) (FIGURA 6). Para gerar ATP precisa-se de glicose, então a metformina ao ativar a AMPK faz com que todo maquinário energético celular se volte para a absorção de glicose diminuindo a concentração da glicose plasmática (APOSTOLOVA, 2020).

FIGURA 5: MECANISMO DE AÇÃO DAS BIGUANIDAS



FONTE: Autor (2022)

4. METODOLOGIA

Uma revisão integrativa de literatura científica com a finalidade de avaliar e identificar interações medicamentosas entre medicamentos prescritos para Diabetes tipo 2, Biguanidas e Sulfoniluréas, e Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINES) nos últimos 25 anos. As bases de dados utilizadas foram Science direct, Pub Med, Scielo, Lilacs, Portal Capes, EMBASE (QUADRO 3).

Os critérios de inclusão foram todos os estudos realizados sobre estudos de farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos prescritos para diabetes tipo 2, Sulfonilureias e Biguanidas, e suas interações com AINEs. Para exclusão os critérios utilizados foram os estudos que não mencionavam interações medicamentosas.

Todos os trabalhos incluídos foram devidamente escrutinados pelos participantes do artigo. Todas as interações avaliadas foram indicadas com o seu potencial farmacocinético ou farmacodinâmico indicados em tabelas. A estratégia de busca foi elaborada da melhor forma para adaptação as bases de dados:

QUADRO 4: RESULTADOS DAS BUSCAS

(continua)

BASE	ESTRATÉGIA	ART.
PUBMED	(metformin OR tolbutamide OR acetohexamide OR tolazamide OR chlorpropamide OR glibenclamide OR glyburide OR glipizide OR glimepiride OR gliclazide) AND ("drug interaction" OR pharmacodynamics OR pharmacokinetics) AND (NSAIDs OR "Nonsteroidal Anti Inflammatory Agents")	626
SCOPUS	(metformin OR tolbutamide OR acetohexamide OR tolazamide OR chlorpropamide OR glibenclamide OR glyburide OR glipizide OR glimepiride OR gliclazide) AND ("drug interaction" OR pharmacodynamics OR pharmacokinetics) AND (NSAIDs OR "Nonsteroidal Anti Inflammatory Agents")	687

FONTE: O autor (2022)

QUADRO 4: RESULTADOS DAS BUSCAS

(continuação)

BASE	ESTRATÉGIA	ARTIGOS
SCIENCE DIRECT	(acetohexamide OR tolazamide OR chlorpropamide OR glibenclamida OR glyburide OR glipizide OR glimepiride OR gliclazide) AND "drug interaction" AND NSAIDs)	1351
EMBASE	(metformin OR tolbutamide OR acetohexamide OR tolazamide OR chlorpropamide OR glibenclamida OR glyburide OR glipizide OR glimepiride OR gliclazide) AND ("drug interaction" OR pharmacodynamics OR pharmacokinetics) AND (NSAIDs OR "Nonsteroidal Anti Inflammatory Agents")	87

FONTE: O autor (2022)

4.1 METODOLOGIA: PESQUISA DE BULAS

Para a pesquisa de algumas bulas foi acessado o bulário da anvisa em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>, onde as bulas estão separadas em bulas para pacientes e bulas profissionais, foram analisadas bulas da glibenclamida, da gliclazida e metformina. Nas bulas foram avaliadas a clareza de informações sobre os hipoglicemiantes estudados.

4.2 SELEÇÃO DOS ARTIGOS

Para a seleção dos artigos utilizamos o programa RAYYAN. Depois de realizada as buscas em cada base de dados os artigos foram exportados para o programa RAYYAN, este programa facilita a garimpagem pelos artigos intencionados, pois tem-se acesso ao título, ao resumo e, caso seja necessário, ao artigo (OUZZANI et al., 2016). A seleção dos artigos para a revisão foram realizadas por dois pesquisadores em primeira instância, para isto foi utilizado um instrumento adaptado de coleta de dados que foi validado por Ursi (2005 p. 126), com questões fechadas para avaliação do artigo. Tal instrumento, foi validado também pelos pesquisadores participantes do estudo. As questões incluíram nome do artigo, tipo de estudo, medicamentos, tipo de interação e resultado (FIGURA 7). Logo após foram retirados os artigos repetidos e foi efetuada a filtragem, os artigos que ficaram em conflito foram discutidos e avaliados pelos pesquisadores.

FIGURA 6: FICHA DE AVALIAÇÃO DE ARTIGOS

<p>Nome do artigo:</p> <p>Autor/Ano:</p> <p>Foi identificado algum tipo de interação medicamentosa?</p> <p>() Sim</p> <p>() Não</p> <p>Qual tipo?</p> <p>() Farmacodinâmica</p> <p>() Farmacocinética</p> <p>Quais são os medicamentos envolvidos?</p> <p>Tipo de estudo</p> <p>() In vitro</p> <p>() In vivo</p> <p>() Clínico</p> <p>Resultado:</p>

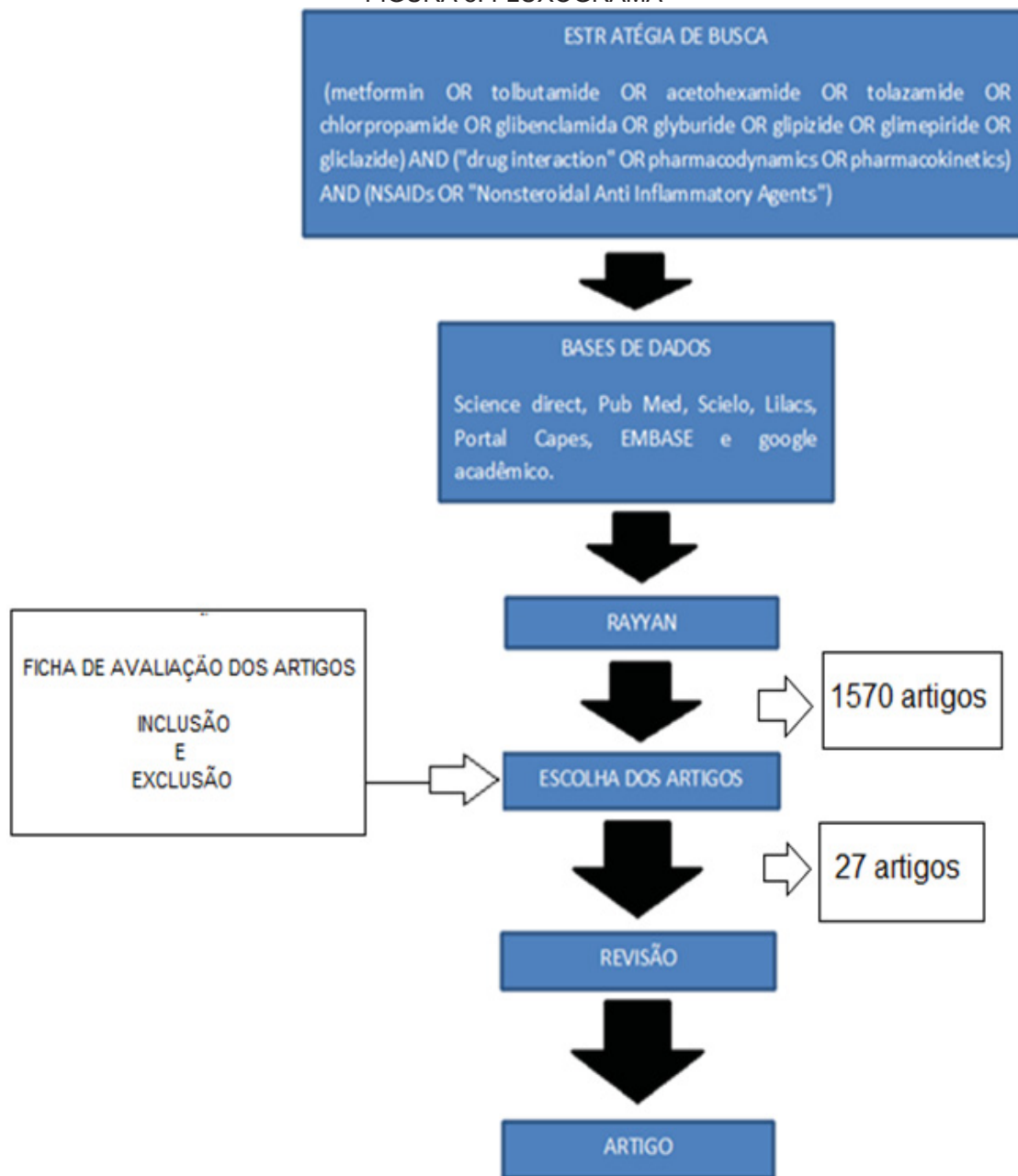
FONTE: Adaptado de Ursi (2005).

NOTA: *As fichas preenchidas estão no apêndice.

4.5 FLUXOGRAMA:

Foi idealizado um fluxograma, para facilitar o desenvolvimento do projeto, constando todas as fases do projeto desde a formulação da estratégia de busca passando pela seleção dos artigos, exclusão e inclusão, até a escrita do artigo (FIGURA 8). O fluxograma foi fundamental para regrar os passos da pesquisa e dar cunho científico ao trabalho, todas as fases foram devidamente respeitadas e evoluídas.

FIGURA 8: FLUXOGRAMA



FONTE: O Autor (2022)

5. RESULTADOS

5.1 INTERAÇÕES FÍSICO-QUÍMICAS

O estudo das interações físico-químicas entre os medicamentos é muito importante, pois, em alguns casos, a interação química entre os medicamentos pode inibir a absorção dos medicamentos e interferir diretamente na biodisponibilidade

(AHSAN, 2012). Os estudos sobre as interações físico-químicas estão apresentados na TABELA 2.

A interação química entre metformina e diclofenaco foi avaliada em pH 1,4, 2,4 e 7,4 e, para tal, foram utilizados métodos de espectrofotometria, condutometria, variações contínuas de concentração em um solvente e HPLC. As variações de absorvância das misturas foram avaliadas entre 200 e 400nm, sendo que a absorvância a da metformina sozinha foi de 228nm (SAHA et al., 2012). A condutância de um líquido muda com a interação entre as espécies (RUSSEL, 1990). Foram realizadas titulações com metformina colocando-se diclofenaco e depois o contrário, quando havia interação a condutância era quebrada (SAHA et al., 2012). O tempo de retenção e absorção de pico no caso do HPLC demonstraram também a existência da formação de complexos. As variações contínuas de concentração utilizando-se o mesmo solvente foi plotada em gráfico de absorvância por fração volume de um reagente o que demonstrou a interação de 1:1 entre metformina e diclofenaco (SAHA et al., 2012).

TABELA 1: INTERAÇÕES FÍSICO-QUÍMICAS

DESENVOLVIMENTO	PESQUISA	RESULTADO	REFERÊNCIAS
Metformina + Diclofenaco	In vitro pH 1,4 2,4 7,4 Condutância Variação de concentração UV/VIS HPLC	Formação de complexo estável de 1:1.	SAHA et al., 2012
Metformina + Ibuprofeno	Dissolutor pH 4,6,8 e 9 UV/VIS RP- HPLC	Formação de complexos estáveis com os AINEs em todos os pH.	ARAYNE et al., 2010
Metformina + Diclofenaco		(Exceto Ibuprofeno e Diclofenaco sódico em pH 9)	
Metformina + Acido mefenâmico			
Metformina + Meloxicam			
Metformina + Ac. Tiaprofeno			

FONTE: O autor (2022)

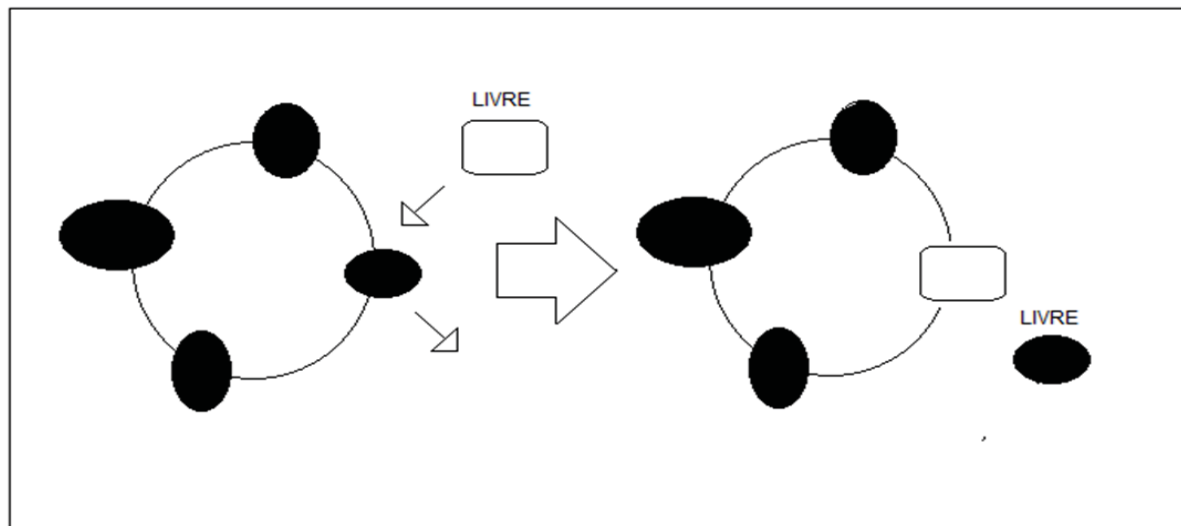
Um estudo avaliou a possibilidade de formação de complexos estáveis entre a Metformina e alguns AINEs dependendo do pH, neste trabalho foram utilizados aparelhos de dissolução para simular o movimento peristáltico do estômago,

espectroscopia UV/VIS, para avaliar a concentração e formação de complexos e HPLC, que dentro dos picos observados nas substâncias puras e complexadas ajudaram a descrever as interações químicas, foram utilizados comprimidos de metformina, diclofenaco, Ibuprofeno, flurbiprofeno, ácido mefenâmico, meloxicam e ácido tiaprofeno (ARAYNE et al., 2010). O estudo mostrou que em pH 9 o Ibuprofeno e o Diclofenaco não interagiram quimicamente com a metformina, pois não tiveram as suas disponibilidades em vitro afetadas pela presença de metformina, contudo em todos os outros casos houve interação. Os tipos de interações químicas que ocorreram, avaliado por RP-HPLC, um estudo cromatográfico, foram principalmente por transferência de cargas entre os fármacos (ARAYNE et al., 2010).

5.2 INTERAÇÕES COM PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

O transporte de alguns medicamentos pelo plasma se dá por ligações não covalentes a proteínas plasmáticas, tais como a albumina, as moléculas ligadas a albumina ficam inativas, pois somente a fração livre do fármaco no plasma é responsável pelo efeito farmacológico (FIGURA 9) (BRUNTON, 2010).

FIGURA 8: INTERAÇÕES COM PROTEÍNAS PLASMÁTICAS



FONTE: O autor (2022)

Os estudos sobre as interações com proteínas plasmáticas estão apresentados na TABELA 3.

Em um estudo clínico foi avaliado a interação entre Ácido Acetil Salicílico (AAS) e Glibenclamida e Ibuprofeno com Glibenclamida (KUBACKA et al., 1996). O

ensaio foi realizado visando a concentração de fração livre de Glibenclamida após a administração concomitante de AAS e Ibuprofeno. Segundo o estudo o AAS foi capaz de deslocar a Glibenclamida aumentando em até 29% a fração livre de glibenclamida, já o Ibuprofeno resultou em um aumento pouco expressivo da fração livre de glibenclamida (KUBACKA et al., 1996). Em outra pesquisa o naproxeno e a glibenclamida mostraram afinidade pelos locais I e II da albumina nos quais se liga a varfarina (BENKESTOCK et al., 2005). Esse estudo utilizou espectrometria de massa com um detector nanoESI e os espectros de massa foram comparados (BENKESTOCK et al., 2005).

TABELA 2: INTERAÇÕES COM PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

DESENVOLVIMENTO	PESQUISA	RESULTADO	REFERÊNCIAS
AAS + Glibenclamida Ibuprofeno + Glibenclamida	Clínico	AAS+ Glibenclamida = ↑ da fração livre de Glibenclamida. Ibuprofeno + Glibenclamida= ↑ não significativo de fração livre de Glibenclamida.	KUBACKA et al., 1996
Naproxeno Glibenclamida Albumina plasmática Ligações em sítios de varfarina.	Nanoeleionização (nano ESI-MS)	Naproxeno/Glibenclamida Ligação não covalente nos locais I e II sítios de varfarina	BENKESTOCK et al., 2005

FONTE: O autor (2022)

5.3 INTERAÇÕES LIGADAS A ENZIMA AMPK

A enzima AMPK   um heterotrímero $\alpha\beta\gamma$ atua na percep o energética celular, ou seja, quando existe uma queda no nível de ATP e aumento do AMP ela induz todo maquinário celular necessário para a produ o de ATP (CARLING et al., 1989). Todavia, a AMPK também está envolvida em efeitos anticonceptivos, pois quando ativada inibe alguns sinalizadores que estão envolvidos com o desenvolvimento da hiperalgia (RUSSE et al., 2013). As a o es anti-inflamatórias ligadas a metformina têm sido relacionadas com a inibi o de alguns mediadores inflamatórios conhecidos como TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17 e NO (JOSEPH et al., 2019). Existe também uma a o o antinociceptiva provocada por este fármaco e estas a o es, aparentemente, são mediadas por ativa o de vias opioid rgicas, serotoninérgicas e ativa o de canais de potássio dependentes de ATP (AUGUSTO, 2016).

Alguns estudos têm demonstrado a ação de alguns AINEs sobre esta enzima, tais pesquisas avaliam a Antinocicepção, a diminuição de fatores inflamatórios e, até mesmo, a queda da glicemia sanguínea no uso de alguns hipoglicemiantes e AINEs utilizados concomitantemente (FORD et al., 2015). Os estudos sobre interações ligadas a enzima AMPK estão apresentados na TABELA 4.

O Ibuprofeno e o Diclofenaco, em uma pesquisa realizada com células neurais e hepáticas de rato, mostraram exercer ação sobre a AMPK, esse estudo foi feito com anticorpos fosfoespecíficos contra AMPK e seus substratos como o Acetil CoA carboxilase (ACC), depois disto foram aplicadas doses dos mesmos medicamentos diretamente nos ratos e o efeito foi o mesmo, houve a ativação da AMPK (KING et al., 2015). O estudo relata que o Ibuprofeno e o diclofenaco têm uma estrutura acida, assim como o ácido acetilsalicílico e que, segundo eles, esta estrutura tem afinidade pela enzima, pois tanto o paracetamol quanto o Etoricoxibe não realizaram a mesma ação devido a sua estrutura diferente. (KING et al., 2015).

Outro resultado apresentado em 2017 por Guzmán-priego mostrou que existem realmente mecanismos envolvidos na ação de AINEs e Metformina, este estudo avaliou efeitos periféricos e sistêmicos sobre a Antinocicepção e hiperalgia em cobaias, ratos (GUZMAN-PRIEGO, 2017). Primeiramente se estimulou um efeito inflamatório por efeito térmico induzido por carragenina, contudo antes de receberem doses de indometacina ceterolaco e metamizol os ratos foram pré tratados com metformina (GUZMAN-PRIEGO, 2017). Na reação periférica a metformina diminuiu a antinocicepção da indometacina e do metamizol, mas não a o do ceterolaco, já no experimento sistêmico apenas o efeito do metamizol foi afetado (GUZMAN-PRIEGO, 2017).

A metformina administrada juntamente com o Celecoxibe mostrou ter um efeito muito benéfico em ratos (LU et al., 2016). Nos foram induzidos a obesidade por uma dieta rica em gordura. A administração conjunta em doses menores de ambos os fármacos diminuiu a presença de fatores de inflamação, diminuiu a concentração de leptina, diminuiu o peso, diminuiu a presença de gordura no fígado e ainda, segundo a pesquisa, devido as doses de metformina utilizadas serem menores, existe um risco menor de causar problemas renais (LU et al., 2016).

A metformina e o Diclofenaco também foram avaliados em uso conjugado em ratos induzidos à diabetes por injeção intraperitoneal de nicotinamida e à inflamação por injeção de Freud na pata traseira resultando em dor (RANIA et al., 2021). O uso

concomitante mostrou diminuir o nível de glicemia sanguínea juntamente com alguns fatores de inflamação diminuindo a dor, entretanto não restabeleceu a perturbação causada no organismo, por exemplo fatores de inflamação, e não aumentou os níveis de insulina. No caso do diclofenaco, o uso concomitante aumentou a sua ação anti-inflamatória (RANIA et al., 2021).

Outra pesquisa realizada com ratos evidenciou que o aumento da intolerância à glicose está mais relacionado com o aumento das citocinas Th2 e o uso da metformina com AAS em baixa dose ajudou a diminuir a produção do perfil de citocina de linfócitos T helper tipo 1, e diminuiu drasticamente a produção de IL-6 uma importante citocina pro- inflamatória (MAHLANGU et al., 2020).

Na diabetes a expressão dos reguladores negativos CD69 estão em concentração baixa, pois existe na hiperglicemia uma alta ativação do sistema imunológico por meio de citocinas gerando uma inflamação (GESSL et al., 1998). O receptor CD69 é um receptor que é expresso na superfície de linfócitos T quando existe a ativação deles em um processo inflamatório, estes receptores estão envolvidos em alguns processos tais como a diferenciação de células T helper e regulação negativa do processo inflamatório (CIBRIÁN et al., 2019). Um tratamento com AAS em baixa dose e metformina mostrou ser muito eficaz na diminuição do processo inflamatório e, segundo o estudo, houve um aumento acentuado na presença de CD69 e, sendo ele um regulador negativo, ajudou no controle da inflamação, todavia a combinação não produziu efeito sobre o PD-1, expressão de morte celular programada 1, um regulador negativo da função de células T, pois aparentemente o PD-1 está mais ligado ao processo inflamatório crônico (NYAMBUYA et al., 2021). Outro efeito interessante do uso simultâneo de Metformina e AAS foi constatado em uma pesquisa realizada com ratos e células hepáticas de ratos, em que houve a diminuição da lipogênese e diminuição da resistência à insulina, objetivando que tanto o AAS quanto a metformina ativaram a AMPK (FORD et al., 2015).

A ativação da AMPK pela Metformina e AAS podem ocorrer por vias diferentes, a metformina induz o aumento do adenilato celular, ou seja, aumento dos níveis de AMP, já o AAS utiliza a subunidade AMPK β 1, a ativação por ambas as vias fosforila a acetil COA carboxilase limitando a síntese de ácidos graxos reduzindo a lipogênese hepática (ZHOU, 2001; HAWLEY, 2012).

TABELA 3: INTERAÇÕES LIGADAS A AMPK

DESENVOLVIMENTO	PESQUISA	RESULTADO	REFERÊNCIAS
Diclofenaco AAS Ibuprofeno Etoricoxibe Paracetamol AMPK	<i>In Vitro</i> (Células) <i>In vivo</i> (Ratos)	Diclofenaco, AAS e Ibuprofeno Ativam AMPK. Etoricoxibe e Paracetamol não Ativam AMPK.	KING et al., 2015
Periférico: Metformina Indometacina/Metamizol/ cetorolaco Sistêmico: Metformina + indometacina/ Metamizol/ Cetorolaco	<i>In vivo</i> (Ratos)	Antinocicepção Periférico: ↓Indometacina ↓Metamizol Sistêmico: ↓Metamizol	GUZMÁN- PRIEGO., 2017
Celecoxibe + Metformina	<i>In Vivo</i> (Ratos)	↓ TNF- α ; MCP-1 ↓ Leptina ↓ presença de triglicerídeos hepáticos.	LU et al., 2016
Metformina + Diclofenaco sódico	<i>In Vivo</i> (Ratos)	•Não diminuiu a resistência à insulina. •Não restaurou os seus níveis normais. •Níveis aumentados de citocinas pro-inflamatórias. •Diminuiu os níveis de glicose. •Diclofenaco melhorou suas ações anti-inflamatórias.(redução do edema)	RANIA et al., 2021
Metformina + AAS	<i>In vivo</i> (Ratos)	•Dieta rica em gordura induziu inflamação e distúrbios e disfunção de células T. •↓ A regulação do CD69 em células T. •Met. + AAS ↓ a inflamação e aumentou a expressão de CD69. •PD-1 está ligado a inflamação crônica.	NYAMBUYA et al., 2021
Metformina AAS baixa dose	<i>In vivo</i> Ratos	↓ os níveis de citocinas T helper (fatores de inflamação)	MAHLANGU et al., 2020
Metformina + AAS	<i>In vivo</i> (Ratos) <i>In vitro</i> (células)	↓ Lipogênese Hepática ↑ sensibilidade a insulina.	FORD et al., 2015

FONTE: O autor (2022)

5.4 CANAIS DE POTÁSSIO SENSÍVEIS A ATP (KATP)

Existem quatro tipos de canais de potássio com estruturas e tipos de ativações

diferentes, contudo, alguns experimentos demonstraram que a antinocicepção causada por alguns AINEs está ligada aos canais de potássio sensíveis a ATP (OCANÑA et al., 2004).

O uso concomitante de AINEs e Sulfoniluréas também pode apresentar problemas relacionados a receptores de KATP, pela ação de alguns AINEs sobre tais canais, pois esta ação pode ser de ativação ou de bloqueio (ORTIZ et al., 2002).

A antinocicepção causada pela ativação dos canais de potássio dependentes de ATP também foi comprovada, pois a antinocicepção foi verificada com o uso de opioides que atuavam por ativar, abrir, os canais de potássio sensíveis a ATP, efeito contrário ao das Sulfonilureias (OCAÑA et al., 2004). Os estudos sobre as interações em canais de potássio sensíveis a ATP estão na TABELA 5.

A administração de glibenclamida ou tolbutamida foi efetiva na diminuição da antinocicepção causada pelo diclofenaco, mesmo 45 minutos depois da aplicação do diclofenaco (ALVES et al., 2004). Já indometacina não sofreu nenhum bloqueio da antinocicepção periférica com o uso das Sulfoniluréias (ALVES et al., 2004). A ação do diclofenaco em canais de potássio sensíveis a ATP foi comprovada neste estudo, visto que foram utilizados bloqueadores de outros tipos de canais de potássio e não surtiram efeito algum, pois o efeito antinociceptivo do diclofenaco não foi bloqueado pelo Charybdotoxin, um bloqueador de canais de potássio dependentes de grande condução, nem pelo Dequalinium, um bloqueador de canais de potássio dependentes de Ca^{2+} e nem por bloqueadores de canais de potássio dependentes de tensão, o Tetraetilamônio (ALVES et al., 2004).

A indometacina foi avaliada no mecanismo de indução de ulceração gástrica em uso conjunto com glibenclamida e diazoxida, um bloqueador e um abridor de canais de potássio dependente de ATP, respectivamente (TOROUDI et al., 1999). A aplicação foi peritoneal, a glibenclamida piorou a ulceração gástrica em todos os grupos de ratos que utilizaram a indometacina o que não ocorreu com a diazoxida, entretanto a glibenclamida diminuiu a glicose no sangue o que não ocorreu com a diazoxide (TOROUDI et al., 1999). Outro estudo realizado com a utilização de alguns AINEs com Glibenclamida ou Glipizida avaliou a glicemia e a antinocicepção gerada pelo uso concomitante destes medicamentos em ratos diabéticos induzidos pela Estreptozotocina (ORTIZ et al., 2012). O uso conjunto dos AINEs e Sulfoniluréas estudados diminuiu o nível glicêmico nos ratos diabéticos e não diabéticos mais do que o uso separado, entretanto a antinocicepção do diclofenaco foi a única a ser

bloqueada pelas Sulfoniluréias utilizadas, portanto Lumiracoxibe, Meloxicam, Metamizol e Indometacina postulam, neste estudo, não terem seus mecanismos de analgesia ligados a canais de potássio sensíveis a ATP (ORTIZ et al., 2012).

TABELA 4: INTERAÇÕES LIGADAS A CANAIS KATP

DESENVOLVIMENTO	PESQUISA	RESULTADO	REFERÊNCIAS
AAS entérico Ácido Meclofenâmico Ácido Flufenâmico	<i>In vitro</i> (Células beta isoladas de Ratos)	Todos inibiram os canais de K ⁺ dependentes de ATP ↑ de insulina	LI et al., 2007
Diclofenaco Indometacina	<i>In vivo</i> (Ratos) Periférica	Ativa canais de Potássio dependentes de ATP (exclusivamente). Não ativa canais de Potássio	ALVES et al., 2004
Indometacina Glibenclamida	<i>In vivo</i> (Ratos) Periférica	↑ de ulceração gástrica com o uso concomitante de indometacina e Glibenclamida Possível ação dos canais de K ⁺ dependentes de ATP	TOROUDI et al., 1999
Glibenclamida Glipizida Diclofenaco Metamizol Lumiracoxibe Indometacina Meloxicam	<i>In vivo</i> (Ratos diabéticos Induzidos com Estreptozotocina) (Sistêmico)	Diclofenaco ativou canais de K ⁺ dependentes de ATP. Glibenclamida e Glipizida bloquearam a Antinocicepção sistêmica causada pelo diclofenaco, mas não do metamizol, Lumiracoxibe, Indometacina e do meloxicam	ORTIZ et al., 2012

FONTE: O autor (2022)

5.5 ANTINOCICEPÇÃO

A definição utilizada pelo dicionário para antinocicepção é o que anula ou reduz a percepção e transmissão dos estímulos que causam dor (PRIBERAM, 2017). Os AINEs atuam neste sentido por inibirem a produção de prostaglandinas, entretanto alguns estudos vêm apresentando alguns resultados de que o mecanismo de ação de

alguns AINEs na percepção da dor não está somente ligado a inibição das COXs, mas também na indução de canais de potássio sensíveis a ATP e indução de AMPK (ORTIZ et al., 2002 & KING et al., 2015). Os hipoglicemiantes orais Sulfoniluréas e Biguanidas têm seus mecanismos de ação sobre canais de potássio dependentes de ATP e AMPK respectivamente, possuindo desta forma, além de ações hipoglicemiantes, ações anticonceptivas (PANDEY, 2016; ALVES, 2004). Os estudos sobre antinocicepção estão apresentados na TABELA 6.

O diclofenaco tanto no uso com Glibenclamida quanto Metformina teve o seu efeito de antinocicepção diminuído e o uso combinado de Sulfoniluréas com metformina diminuíram ainda mais o efeito antinociceptivo do diclofenaco (LEÓN-REYES, 2008; ORTIZ, 2013). O fato de a glibenclamida e a tolbutamida conseguirem bloquear a antinocicepção periférica causada pelo diclofenaco nos ratos mostrou que esta ação poderia estar relacionada a canais de potássio sensíveis a ATP, segundo este estudo o pináceo um abridor de canais de potássio também resultou em antinocicepção e a antinocicepção causada pelo diclofenaco também está relacionada com o aumento de cGMP, um segundo mensageiro, no nociceptor, contudo o mesmo não foi observado no uso da indometacina (ORTIZ et al., 2003). A metformina também conseguiu diminuir a antinocicepção sistêmica e periférica do diclofenaco nos estudos apresentados, pois assim como o Ibuprofeno, AAS e Etoricoxibe apresentam ação sobre a AMPK, via comum com a metformina (KING et al., 2015). Já a indometacina teve sua antinocicepção diminuída pela via periférica com o uso conjunto com metformina, entretanto na utilização sistêmica de indometacina com metformina não houve diminuição da antinocicepção e tanto a glibenclamida quanto a glipizida não diminuíram a ação analgésica da indometacina no experimento sistêmico e periférico (ORTIZ et al., 2012). Todavia a antinocicepção sistêmica do metamizol foi diminuída com a utilização da metformina (GUZMAN-PRIEGO, 2017). Ainda em outra pesquisa, nem a Metformina, Fenformina, Glibenclamida ou Glipizida, foram capazes de bloquear a antinocicepção sistêmica induzida pela indometacina, entretanto todas bloquearam a antinocicepção sistêmica induzida pelo diclofenaco (ORTIZ et al., 2011).

Um outro estudo sobre o uso de Ibuprofeno, AAS, Tramadol e Pregabalina juntamente com metformina mostrou atenuação da dor em ratos e, na mesma pesquisa, foi realizado um estudo isobolográfico mostrando que as doses dos medicamentos envolvidos poderiam ser diminuídas em até 5 vezes e ainda assim

teriam o efeito analgésico, o uso em conjunto de tais medicamentos também melhorou a regulação da glicose (PECIKOZA et al., 2017).

TABELA 5: ANTINOCICEPÇÃO

(continua)

DESENVOLVIMENTO	PESQUISA	RESULTADO	REFERÊNCIAS
Diclofenaco + Glibenclamida	<i>In vivo</i> (Ratos) Periférico	↓ Antinocicepção	LEÓN-REYES., 2008
Diclofenaco Diclofenaco + Glibenclamida Diclofenaco + Glipizida Diclofenaco + Metformina Diclofenaco + Glibenclamida/Metformina Diclofenaco + Glipizida/Metformina	<i>In Vivo</i> (Ratos) Periférico (patas)	Diclofenaco= Antinocicepção ↓Antinocicepção. ↓Antinocicepção. ↓Antinocicepção. ↓↓ Antinocicepção ↓↓Antinocicepção	ORTIZ., 2013
Metformina + indometacina/ Metamizol/ Cetorolac	<i>In vivo</i> (Ratos)	Antinocicepção Periférica: Indometacina ↓Antinocicepção Metamizol ↓Antinocicepção Sistêmica: Metamizol ↓Antinocicepção	GUZMAN-PRIEGO., 2017
Diclofenaco + Tolbutamida Diclofenaco + Glibenclamida Indometacina Tolbutamida Glibenclamida	<i>In vivo</i> (Ratos) Periférica	Bloqueou a Antinocicepção Bloqueou a Antinocicepção Não bloqueou Antinocicepção	ORTIZ et al., 2003

FONTE: O autor (2022)

TABELA 5: ANTINOCICEPÇÃO

(continuação)

DESENVOLVIMENTO	PESQUISA	RESULTADO	REFERÊNCIAS
Diclofenaco	<i>In vivo</i> (Ratos) Sistêmico	Antinocicepção	ORTIZ.,2011
Indometacina		Antinocicepção	
Metformina/Fenformina + Diclofenaco		↓Antinocicepção	
Metformina/ Fenformina + Indometacina		Antinocicepção	
Glipizida/Glibenclamida + Diclofenaco		↓Antinocicepção	
Glipizida/Glibenclamida + Indometacina		Antinocicepção	
Metformina + Diclofenaco	<i>In vivo</i> (Ratos) Periférico	↓ Antinocicepção	ORTIZ., 2012
Fenformina + Diclofenaco		↓ Antinocicepção	
Glibenclamida + Diclofenaco		↓ Antinocicepção	
Glipizida + Diclofenaco		↓ Antinocicepção	
Metformina + Indometacina		↓ Antinocicepção	
Fenformina + indometacina		↓ Antinocicepção	
Glibenclamida + indometacina		Antinocicepção	
Glipizida + indometacina		Antinocicepção	
Metformina + Ibuprofeno	<i>In vivo</i> (Ratos) (Electronic Von Frey anesthesiometer)	As utilizações da Metformina com Ibuprofeno, AAS, em baixas doses mostraram ser eficientes na diminuição da dor.	PECIKOZA et al., 2017
Metformina + Aspirina			

FONTE: O autor (2022)

5.6 INTERAÇÕES LIGADAS A RECEPTORES RENAIIS PARA EXCREÇÃO

Os rins desempenham algumas atividades de extrema importância para o

organismo tais como manter a saúde dos ossos, regular a pressão arterial e excretar produtos de degradação (GIACOMINI, 2010). A excreção renal afeta profundamente a ação dos medicamentos, pois eliminação ou excreção é parte fundamental na farmacocinética, os medicamentos hidrofílicos, geralmente são eliminados via renal, entretanto os lipofílicos, em sua maioria, sofrem ação de metabolização pelo fígado e são transformados em hidrofílicos por oxidação ou conjugação (MINERS et al., 2017). Porém, existem vias de excreção, ou seja, receptores de metabolitos renais, que ao serem ativados fazem a liberação dos metabolitos, é nesta condição que podem ocorrer, também, as interações, pois os medicamentos que competem pelos mesmos receptores podem ter maior ou menor afinidade o que pode levar a excreção maior de um em comparação ao outro levando a potencialização do efeito farmacológico do não secretado podendo aumentar a toxicidade (LEPIST, 2014). Os trabalhos sobre as interações ligadas a receptores renais para excreção estão apresentados na TABELA 7.

TABELA 6: INTERAÇÕES EM RECEPTORES RENAIIS

DESENVOLVIMENTO	PESQUISA	RESULTADO	REFERÊNCIAS
Teste de inibição dos transportadores renais OAT1 e OAT3 Indometacina Glibenclamida	<i>In vitro</i>	1°. Indometacina 2°. Glibenclamida 3°. Meloxicam 4°. Diclofenaco 5°. Cetoprofeno 6°. Naproxeno 7°. Celecoxibe	ZHOU et al., 2020

FONTE: O autor (2022)

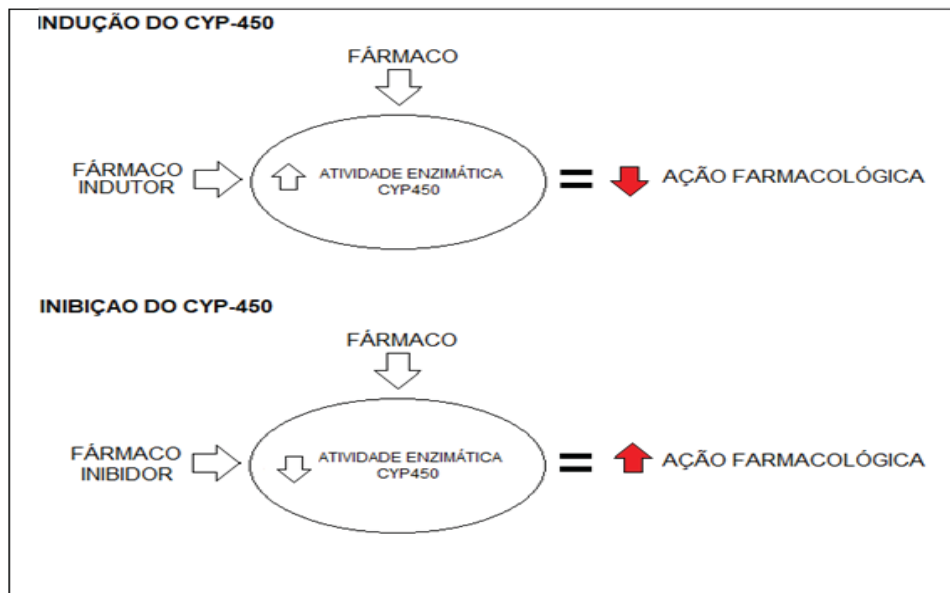
Segundo o trabalho de Zhou et al. (2020) a indometacina e a Glibenclamida, ou seja, seus metabólitos, têm maior afinidade por receptores renais OAT3 e depois os outros AINEs tais como meloxicam, diclofenaco, cetoprofeno, naproxeno e Celecoxibe.

5.7 INTERAÇÕES LIGADAS AO CITOCROMO P450

O citocromo P450 é um conjunto de enzimas responsáveis por metabolizar algumas substâncias endógenas e xenobióticos, existem várias famílias e subfamílias, e sua função ou objetivo, no caso dos xenobióticos, é torná-los excretáveis por meio de reações de oxidação melhorando a hidrossolubilidade e, no caso de algumas substâncias, também é responsável pela bioativação (FLOCKHART et al., 2000). Os

medicamentos metabolizados pela CYP450, sob a sua família específica ou via, podem ter interações com outros medicamentos, são as induções ou inibições do complexo enzimático do citocromo P-450 (FIGURA 9) (ABERNETHY, 1991). Existem fármacos que são capazes de inibir a atividade de algumas famílias enzimáticas do CYP450 (SCHMIDER, 1997). Esta inibição tem como consequência um aumento da concentração do medicamento que necessitaria da via enzimática para a sua metabolização, o que pode gerar uma resposta muito agressiva de alguns fármacos (STOUT, 2020). Já a indução acontece quando alguns fármacos aumentam a velocidade de metabolização das enzimas da via o que leva a uma baixa concentração de medicamentos no sangue (WADELIUS et al., 1997) A indução pode ocorrer por dois processos são eles: o aumento da produção de enzimas e/ou a inibição da destruição enzimática, já a inibição pode ser irreversível, quando existe depleção total da produção enzimática, ou reversível que pode ser dividida em competitiva, não competitiva ou mista, dependente da afinidade e seletividade pela enzima (PELKONEN et al., 2008).

FIGURA 9: INDUTORES E INIBIDORES DO CYP - 450



FONTE: O Autor (2022)

Dentre as famílias enzimáticas a CYP2C9 é a que atua sobre alguns AINEs e Sulfonilureias e outros medicamentos (HANATANI et al., 2003). A CYP2C9 metaboliza dentre os AINEs Ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, ácido mefenâmico, piroxicam, tenoxicam e lonorxicam (MINERS et al., 1998). O CYP2C9 também tem como

substratos a Glibenclamida, a Glipizida, a Glimepirida, a tolbutamida e Celecoxibe (HAKKOLA et al., 2020). Contudo, o diclofenaco é um substrato de referência com uma alta especificidade pela CYP2C9 o uso concomitante pode gerar uma inibição competitiva deste complexo enzimático que pode afetar a atividade da Glibenclamida, Glimepirida, Gliclazida e Glipizida (HAKKOLA et al., 2020).

Hoje sabe-se que até mesmo o genótipo do indivíduo pode afetar, em alguns casos, a metabolização dos fármacos, pois existem genótipos de subfamílias cujas enzimas metabolizam de maneira mais lenta os substratos (HOLSTEIN et al., 2004). Neste âmbito, o polimorfismo da CYP2C9 vem sendo bastante avaliado, pois estas enzimas são responsáveis por efeitos adversos e eficácia dos medicamentos (ZHOU et al., 2010). A idade não é um fator interferente na metabolização enzimática do CYP2C9 (BRENNER et al., 2003). As interações ligadas ao citocromo P-450 estão apresentadas na TABELA 8.

Um estudo *in vivo* realizado com ratos mostrou que o ibuprofeno e o ácido acetilsalicílico induziram a metabolização da tolbutamida, uma Sulfoniluréea, sendo que o ibuprofeno foi mais forte (WEN et al., 2018). Porém, o Etodolaco, um AINE, mostrou ter pouca interação com a CYP2C9, ou seja, existe pouca probabilidade de ocorrer interações com medicamentos que utilizem esta subfamília (NAKAMURA et al., 2005). O meloxicam e o celecoxibe também inibiram a Hidroxilação da tolbutamida pelo CYP2C9 segundo Chesne (1998), Tang (2000). Em outro estudo a tolbutamida inibiu a metabolização do Lornoxicam (BONNABRY et al., 1996).

TABELA 7: INTERAÇÕES NO CITOCROMO P – 450

(continua)

DESENVOLVIMENTO	PESQUISA	RESULTADO	REFERÊNCIAS
Ibuprofeno AAS Tolbutamida (Sonda)	<i>In vivo</i> (Ratos)	Ibuprofeno e AAS induziram a metabolização da tolbutamida pela CYP2C9	WEN et al., 2018
Etodolaco + Tolbutamida	<i>In vivo</i> Microsossomos hepáticos humanos	Etodolaco é Inibidor Fraco da CYP2C9	NAKAMURA et al., 2005
Meloxicam + tolbutamida	<i>In Vitro</i> Microsossomos hepáticos humanos	Meloxicam inibe a hidroxilação da tolbutamida por CYP2C9 e inibe em menor proporção a CYP3A4	CHESNÉ et al., 1998

FONTE: O autor (2022)

TABELA 7: INTERAÇÕES NO CITOCROMO P – 450

(continuação)

DESENVOLVIMENTO	PESQUISA	RESULTADO	REFERÊNCIAS
Lornoxicam+ tolbutamida	<i>In vitro</i> Microsossomos hepáticos humanos	A tolbutamida inibe metabolização do Lonorxicam em CYP2C9	BONNABRY et al., 1996

FONTE: O autor (2022)

6. DISCUSSÃO

Dos artigos selecionados para o estudo cerca de 66% eram sobre interações farmacodinâmicas e cerca de 34% estavam relacionados a interações farmacocinéticas. As interações farmacodinâmicas estavam ligadas ações em alvo receptores tais como a AMPK e Canais de potássio sensíveis a ATP. Já as farmacocinéticas abordaram ligações químicas, mecanismos de metabolização e excreção. Alguns AINEs demonstram ter ações sobre os alvos supramencionados e desencadeiam juntamente com as biguanidas ou Sulfoniluréas reações importantes, boas em alguns casos e prejudiciais em outros.

Para um melhor entendimento os AINEs pesquisados foram separados e descritos segundo todas as pesquisas captadas neste estudo, são eles:

6.1 Diclofenaco

O diclofenaco apresenta a sua antinocicepção diminuída com o uso concomitante com as biguanidas e com as Sulfonilureias (LEÓN-REYES, 2008; ORTIZ, 2013). Outro fator ligado ao uso concomitante das Sulfoniluréas e do diclofenaco é que, segundo os estudos, o diclofenaco faz a abertura de canais de potássio sensíveis a ATP e as Sulfonilureias, para realizarem suas ações farmacológicas, causam o fechamento destes canais (ALVES et al., 2004). O diclofenaco também é um inibidor competitivo forte da CYP2C9 (FLOCKHART et al., 2000). Isso afeta na metabolização das sulfonilureias, pois as Sulfoniluréas também são metabolizadas pela CYP2C9 (HANATANI et al., 2003). Este quadro pode ser piorado com a diminuição de fluxo sanguíneo para o fígado, o que é comum nos idosos (MCLEAN, 1998). O número de idosos que utilizam livremente um medicamento chamado Torsilax[®], cuja fórmula contém o diclofenaco sódico é muito alto (AOYAMA, 2021). O perigo maior é que dentre os idosos o índice de diabéticos é muito alto também, o uso deste medicamento pode corroborar para um desfecho ruim do

controle da doença devido a abertura dos canais de potássio e a diminuição da antinocicepção pode levar ao abuso do medicamento (VAN DER GAAG et al., 2021).

6.2 Indometacina

A indometacina não teve sua antinocicepção sistêmica alterada nem pela metformina e nem pela Glibenclamida (ORTIZ, 2003; ORTIZ, 2011). Entretanto, segundo um estudo realizado por Zhou (2020) a indometacina tem maior afinidade pelo OAT3, transportador renal aniônico, que a glibenclamida. Todavia, por serem interações farmacocinéticas, pode-se avaliar o uso em horários diferentes levando-se em conta o tempo de depuração total da droga e possíveis debilidades do indivíduo. Outro fator importante do uso conjunto com Glibenclamida é a possibilidade de ulceração gástrica (TOROUD et al., 1999). Deve-se avaliar o tempo de uso.

6.3 Ibuprofeno

O ibuprofeno ativa a AMPK, local de ação da metformina (KING et al., 2015) Em usuários de metformina uma dose baixa de ibuprofeno mostrou ser bem eficaz contra a dor (PECIKOZA et al., 2017). Contudo existe a possibilidade de formação de complexos químicos estáveis quando são administrados juntos (ARAYNE et al., 2010) Nesse âmbito, deve ser avaliado o tempo de absorção dos medicamentos para correta prescrição em horários independentes, ou pode ser melhorado com estudos farmacotécnicos de absorção, pois em pH9, não houve formação de complexos estáveis por estes dois medicamentos (ARAYNE et al., 2010). Todavia a utilização com Glibenclamida pode gerar alguns transtornos, o primeiro ocorre devido a ligação da Glibenclamida com a albumina, proteína plasmática, que é deslocada pelo ibuprofeno aumentando a fração livre de glibenclamida (KUBACKA et al., 1996). O aumento da fração livre de glibenclamida, mesmo em pequena quantidade, pode gerar uma hipoglicemia grave devido ao baixo índice terapêutico das sulfonilurêias (MUNAR, 2007). Isso pode ocorrer porque a concentração de albumina pode estar diminuída nos idosos, para além disso, no caso dos diabéticos pode haver uma glicação da albumina diminuindo ainda mais a concentração de albumina disponível para o transporte do fármaco (LAFUENTE-LAFUENTE, 2013; INDURTHI, 2014). O segundo problema é a indução enzimática que o ibuprofeno pode causar na CYP2C9

(WEN et al., 2018). Isto pode levar a uma diminuição da ação farmacológica da Glibenclamida que é metabolizada pela mesma subfamília (HAKKOLA, 2020). Nesse caso, o uso com as sulfonilureias deve ser avaliado, seria importante realizar um estudo de dose e duração de tratamento.

6.4 Ácido acetilsalicílico (AAS)

O AAS em baixas doses mostrou, em estudos pré-clínicos, ser um bom aliado no combate aos problemas relacionados a diabetes tipo 2 e , segundo as pesquisas, o AAS tanto inibiu os canais de potássio dependentes de ATP, produzindo insulina, quanto ativou a AMPK, alvo da metformina (LI, 2007; KING, 2015). O uso de AAS com a metformina também diminuiu os fatores de inflamação, diminuiu a lipogênese e aumentou a sensibilidade a insulina (FORD, 2015; MAHLANGU, 2020; NYAMBUIA, 2021) Porém, o uso com Glibenclamida apresentou alguns problemas devido ao deslocamento de proteínas plasmáticas pelo AAS e a indução que pode ocorrer pelo AAS em CYP2C9 (KUBACKA,1996; WEN, 2018). Neste caso seria interessante realizar um estudo isobolográfico para identificar a concentração máxima que poderia ser utilizada sem causar danos a saúde do idoso.

6.5 Meloxicam

O meloxicam, em estudos pré-clínicos, não teve sua antinocicepção alterada nem pela Glibenclamida e nem pela Glipizida (ORTIZ et al., 2012). A Glipizida tem menos afinidade pelos receptores renais OAT1 e OAT2 que a Glibenclamida (ZHOU, 2020) Contudo, o meloxicam inibiu a Hidroxilação da tolbutamida, uma sulfonilureia, no CYP2C9 (CHESNÉ et al., 1998). O uso concomitante do meloxicam com a metformina pode gerar complexos químicos estáveis dificultando a absorção de ambos (ARAYNE et al., 2010). As interações apresentadas estão relacionadas com a farmacocinética, o uso do meloxicam pode ser avaliado em horários diferentes, levando-se em conta o tempo de meia vida dos fármacos.

6.6 Metamizol/ Dipirona

Segundo os estudos pré-clínicos, o metamizol teve a sua antinocicepção

sistêmica bloqueada pela metformina, mas não pela Glibenclamida ou glipizida (ORTIZ et al., 2012; GUZMÁN-PRIEGO, 2017). A dipirona, um analgésico, também está entre os medicamentos mais utilizados por idosos (JEREZ-ROIG, 2014). Porém, o uso concomitante pode ser evitado. A utilização em horários diferentes, levando-se em conta os fatores farmacocinéticos das drogas e as possíveis debilidades do idoso, pode surtir um efeito farmacológico mais adequado.

6.7 Celecoxibe

A utilização de celecoxibe com metformina também apresentou resultados interessantes, pois diminuiu a presença de fatores inflamatórios, diminuiu a presença de triglicerídeos no fígado e diminuiu a presença de leptina (LU, 2016). Contudo, o celecoxibe, segundo Tang (2000), faz a inibição da CYP2C9. Portanto, o uso em conjunto do celecoxibe com as Sulfoniluréas pode levar a um aumento na concentração sanguínea de Sulfoniluréa, o que pode ser perigoso para o idoso devido a baixa concentração de albumina sanguínea e o baixo índice terapêutico das sulfonilureias (MUNAR, 2007; LAFUENTE-LAFUENTE, 2013). A utilização em horários diferentes, pode ser avaliada.

6.8 Naproxeno

Faz ligação em sítios I e II da varfarina em albumina, existe o risco de deslocamento de glibenclamida em proteínas plasmáticas (BENKESTOCK et al; 2005).

6.9 Bulas

Foram analisadas algumas bulas dos hipoglicemiantes envolvidos no estudo. A busca foi realizada no bulário eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), no qual as bulas estão divididas em profissionais e pacientes. As bulas profissionais analisadas constavam informações importantes para o profissional, porém, dão pouca atenção aos AINEs, pois apenas descrevem os salicilatos como interação importante no caso das Sulfonilureias. Contudo, deveria haver uma escala de interações com maior risco a saúde devido a interação, pois os salicilatos estão entre os AINEs de maior consumo no país, por exemplo, dentre todos, a interação

com diclofenaco é a mais grave. Já as bulas da Glibenclamida para os pacientes são muito técnicas no âmbito dos AINEs citando-os como salicilatos e, enquadrando-os nos inibidores da CYP2C9.

A dificuldade de aquisição de informação pelo idoso também foi explanada neste estudo, mencionar salicilatos e citar CYP2C9 não irá ajudar para o uso correto do medicamento. As bulas da metformina para os pacientes também são muito técnicas mencionando AINEs e COX-2, o paciente, provavelmente, não irá entender, o que pode ser grave. As bulas para os pacientes devem ser de compreensão mais fácil possível para o bom entendimento do paciente, não deve conter palavras técnicas e deve informar o nome dos medicamentos que podem resultar em interação medicamentosa e não somente a classe medicamentosa.

7. CONCLUSÃO

As interações das sulfoniluréias com o diclofenaco foram as que apresentaram maior risco a saúde do idoso diabético, pois o diclofenaco tem a ação de abertura de canais de potássio sensíveis a ATP (KATP), efeito contrário ao das sulfoniluréias, e a antinocicepção do diclofenaco também foi diminuída pelo uso concomitante com as sulfoniluréias.

O ibuprofeno e o AAS podem deslocar a glibenclamida da albumina, podendo causar uma hipoglicemia grave no idoso. Contudo, os estudos mostraram que ambos em doses baixas quando utilizados com a metformina diminuíram a dor e os fatores de inflamação, respectivamente, porém estes são indutores da CYP2C9, via de metabolização das sulfoniluréias.

O celecoxibe em uso com metformina foi eficiente em diminuir os fatores de inflamação e a lipogênese, todavia inibe a CYP2C9 apresentando risco para o uso com sulfoniluréias.

O naproxeno pode deslocar a ligação da glibenclamida com a albumina, pois apresenta ligações nas mesmas regiões.

As bulas profissionais averiguadas precisam de maior profundidade científica para que possam auxiliar o prescritor, já as bulas para os pacientes apresentaram informações técnicas de difícil entendimento para o leitor.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A diabetes, a fragilidade do organismo e o abuso de AINEs são condições de riscos à manutenção da saúde e da qualidade de vida do idoso. O idoso diabético precisa de orientação para o uso correto destes medicamentos. O farmacêutico, deve auxiliar, averiguar e instruir, buscando uma farmacoterapia adequada ao idoso. Neste contexto a dispensação segura requer conhecimento sobre o tema. Medidas preventivas podem sugerir na implementação de uma normatização sobre o uso de AINEs no tratamento do idoso diabéticos.

REFERÊNCIAS

- ABDU, N.; MOSAZGHI, A.; TEWELDEMEDHIN, S.; et al. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Usage and co-prescription with other potentially interacting drugs in elderly: A cross-sectional study. **Plos one**, v. 15, n. 10, out., 2020.
- ABERNETHY DR, Kaminsky LS, Dickinson TH: Selective inhibition of warfarin metabolism by diltiazem in humans. **J Pharmacol Exp Ther.**, v. 257 p. 411-415, 1991.
- AHSAN, M. R.; SULTAN, M. Z.; AAMJAD, F. M.; et al. The study of in Vitro Interaction of Ciprofloxacin with Paracetamol and Zinc in Aqueous Medium. **Journal of Scientific Research**, v. 4, n. 3, p. 701–708, 2012. Bangladesh Journals Online (JOL).
- ALANIZ, M. H. F et al. O tecido adiposo como órgão endócrino: da teoria à prática. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 5, 2007.
- ALBERTI, K. G. M. M. et al. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. **Diabet Med.**, v.23, n.5, p. 469-480, maio, 2006.
- ALPERT, E.; GRUZMAN, A.; LARDI-STUDLER, B.; et al. Cyclooxygenase-2 (PTGS2) inhibitor saugment the rate of hexose transport in L6 myotubes in an insulin-and AMPK α -independent manner. **Diabetologia**, v. 49, n. 3, p. 562–570, 2006.
- ALVES, D. P. et al. Diclofenac-induced peripheral antinociception is associated with ATP-sensitive K⁺ channels activation. **Life Sciences**, v. 74, n. 20, p. 2577–2591, abr., 2004.
- AMORIM, J. S. C.; ROCHA, V. T. M.; LUSTOSA, L. P.; PEREIRA, L. S. M. Use of health care services and therapeutic measures associated with new episodes of acute low back pain related disability among elderly people: A cross-sectional study on the back complaints in the elders-Brazil cohort. **São Paulo Medical Journal**, v. 139, n. 2, 2021.
- AMORIN, R. G.; GUEDES, G. S.; VASCONCELOS, S. M. L.; SANTOS, J. C. F. Kidney Disease in Diabetes Mellitus: Cross-Linking between Hyperglycemia, Redox Imbalance and Inflammation. **Arq Bras. Cardiol.**, v. 112, v. 5, p. 577-587, 2019.
- ANDRES, T. M. et al. Geriatric Pharmacology: An Update. **Anesthesiology Clinics**, v. 37, n.3, p. 475-492, set., 2019.
- ANTUNES, M. M.; BAZOTTE, R. B. Efeitos da metformina na resistência insulínica: aspectos fisiopatológicos e mecanismos de ação farmacológica. **Rev. Saúde e Biol.**, v.10, n.3, p.105-112, jan./abr., 2015
- AOYAMA A, E.; MENDES DELMÃO, F. Anti-inflamatórios não esteroides (AINES) mais vendidos em farmácias comunitárias: revisão de literatura. **Rev Bras Interdiscip Saúde – ReBIS**, v.3, n.2, p. 29-35, 2021.

APOSTOLOVA, N. et al. Mechanisms of action of metformin in type 2 diabetes: Effectsonmitochondriaandleukocyte-endothelium interactions. **Redox Biology Elsevier**, v.34, jul., 2020.

ARAUJO, M. A. N. et al. Medicamentos inapropriados para os idosos. **Revista Científica de Enfermagem**, v. 10, n. 30, p. 141–148, 30 jun., 2020.

ARAYNE, M. S. et al. In vitro studies of interaction between metformin and nsaid (non teroidal anti-inflammatory drugs) using spectrophotometry and rp-high performance liquid chromatography. **J. Chil. Chem. Soc**, v.55, n. 2, 2010.

AUDI, E. A.; FLÁVIA, E.; PUSSI, D. Isoenzimas do CYP450 e bio-transformação de drogas. **Acta Scientiarum**, v. 22, n. 2, p. 599–604, 2000.

AUGUSTO, P. S. A. Avaliação das atividades da metformina em modelos experimentais de dores nociceptiva, inflamatória e neuropática e inflamação, 2016. Disponível em:< <https://1library.org/document/qokogljy-avaliacao-atividades-metformina-experimentais-nociceptiva-inflamatoria-neuropatica-inflamacao.html>>. Acesso 19 dez. 2021.

BAILEY, C. J. Metformin: historical overview Diabetologia Springer Verlag. **Cross Mark**, v.60, p.1566-1576, 2017.

BAKO, H. Y.; IBRAHIM, M. A.; ISAH, M. S.; IBRAHIM, S. Inhibition of JAK-STAT and NF-κB signalling systems couldbe a novel therapeutic target against insulin resistance and type 2 diabetes. **Life Sciences**, v. 239, dez., 2019.

BANO, S.; SWATI, O.; KAMBADUR, M.; MOHAMMAD, F. Deterioration of epithelium mediated mechanisms in diabetic-antigen sensitize dair way sofguinea pigs. **JournalofSmoothMuscleResearch**, v. 52, p. 93–104, 2016.

BATLOUNI, M. Anti-Inflamatórios Não Esteroides: Efeitos Cardiovasculares, Cérebro-Vasculares e Renais. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 94, n.4, abr., 2010.

BENKESTOCK, K.; EDLUND, P. O.; ROERAADE, J. Electrospray ionization mass spectrometry as a tool for determination of drug binding sites to human serum albumin by noncovalent interaction. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 19, n. 12, p. 1637–1643, 2005.

BEZOOIJEN V, C. F. Influence of age-related changes in rodent liver morphology and physiology on drug metabolism - a review. **Mech Ageing Dev.**, v. 5, p. 1-22, 1984.

BINDU, S.; MAZUMDER, S.; BANDYOPADHYAY, U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. **Biochemical Pharmacology**, v. 180, oct., 2020. Disponível em:< Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective - ScienceDirect>. Acesso 01 jan. 2022.

BLICKL, J. F. Diabetic nephropathy in the elderly lá néphropathie diabétique du sujet âgé. **Diabetes & Metabolism**, v.33, n. 1, p. 40-55, abr., 2007.

BRENNER, S. S.; HERRLINGER, C.; DILGER, K.; et al. Influence of Age and Cytochrome P450 2C9 Genotype on the Steady-State Disposition of Diclofenac and Celecoxib. **Clinical Pharmacokinetics**, v.42, n.3, p. 283-292, 2003.

BONNABRY, E.; LEEMANN, T.; DAYER, P.; BONNABRY, P.; LEEMANN DAYER, T. P. Role of human liver microsomal CYP2C9 in the biotransformation of lornoxicam. **Eur J Clin Pharmacol**, v.49, p. 305-308, 1996.

BOVOLINI, A.; GARCIA, J.; ANDRADE, M. A.; DUARTE, J. A. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. **International Journal of Sports Medicine**, v. 42, n. 3, p. 199–214, 2021.

BOWIE, M. W.; SLATTUM, P. W. Pharmacodynamics in Older Adults. **Review The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy**, v.34, n.10, p.542-549, 2016.

BRUNTON, Laurence L. et al. GOODMAN & GILMAN: AS BASES FARMACOLÓGICAS DA TERAPÊUTICA. 12a Edição. Porto Alegre (RS): **Mc Graw Hill/Artmed**, 2012.

BRUTTI, Bruna et al. Diabetes Mellitus: definição, diagnóstico, tratamento e mortalidade no Brasil, Rio Grande do Sul e Santa Maria, no período de 2010 a 2014. **Braz. J. Hea. Rev.**, v. 2, n. 4, p. 3174-3182, jul. /ago., 2019.

BURRIS, J. F. et al. Dosage Adjustments Related to Young or Old Age and Organ Impairment. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 56, n. 12, p. 1461–1473, dez., 2016.

BURTON, P. S. et al. Predicting drug absorption: How nature made it a difficult problem. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.303, n.3, p.889-895, dez., 2002.

CANTARELI, B. B. P.; ANDRADE, B. R. D.; SOARES, W. D.; CRUZ, A. F. P. DA. Bulas de medicamentos: compreensão pelo usuário. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 5, p. 7314, 2021.

CARVALHEIRA, J. B. C.; ZECCHIN, H. G.; SAAD, M. J. A. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.46, n.4, agosto, 2002.

CARVALHO, M. H. C.; COLAÇO, A. L.; ZULEICA, B. F. Citocinas, Disfunção Endotelial e Resistência à Insulina. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, vol. 50, n. 2, abril, 2006

CARVALHO, T. L. L. Efeito dos anti-inflamatórios não-esteroidais convencionais e seletivos para cox-2 sobre o reparo ósseo. **Acta Ortop Bras.**, v. 15, n.3, p.166-168, 2007.

CARLING', D.; CLARKE', P. R.; ZAMMIT2, V. A.; GRAHAMC HARDIE', D. Purification and characterization of the AMP-activated protein kinase. Copurification of acetyl-CoA carboxylase kinase and 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase kinase activities. **Eur J Biochem**, v.186, n.2, p. 129-136, dez., 1989.

CASTELLO, R. A.; NICOLAS, S.; SHIVKUMAR, A. Sulfonylureas. Stat Pearls Publishing, jan., 2021. Disponível em:< Sulfonylureas - StatPearls - NCBI Bookshelf (nih.gov)>. Acesso 01 nov. 2021.

CATERINA, P. et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. **Journal of Research in Medical Sciences**, v.18, n.7, p. 601–610, jul., 2013.

CIBRIÁN, D.; SÁNCHEZ-MADRID, F. CD69: from activation marker to metabolic gatekeeper. **European Journal of Immunology**, v. 47, n.6, p. 946-953, 2017.

CHESNÉ, C.; GUYOMARD, C.; GUILLOUZO, A.; et al. Metabolism of Meloxicam in human liver involves cytochromes P4502C9 and 3A4. **Xenobiotica**, v. 28, n. 1, p. 1–13, 1998.

CONNAY, A. H. et al. Drug Metabolism in Normal and Disease States. **Pharmacology and Pharmacokinetics**, p. 147-162, 1972. Disponível em:< Drug Metabolism in Normal and Disease States | SpringerLink>. Acesso 01 nov 2021

CONNAY, A. H. et al. Drug Metabolism in Normal and Disease States. **Pharmacology and Pharmacokinetics**, p. 147-162, 1972.

COSTA, G. R. T. Faculdade de medicina da universidade de coimbrã abordagem da diabetes no idoso: Complicações e metas terapêuticas, 2019. Disponível em:< <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/82792/1/TESE%20FINAL%20MIM%20-%20GUILHERME%20COSTA.pdf>>. Acesso 5 nov., 2021.

CONTRERAS, F.; SUÁREZ, N.; BETANCOURT, M. Management and Education in Patients with Diabetes Mellitus View project Metabolic Syndrome Prevalence Study of Maracaibo View project. **MedPub Journals**, v.3, n.7, 2002.

CURRIE, G. M. Pharmacology, part 1: Introduction to pharmacology and pharmacodynamics. **Journal of Nuclear Medicine Technology**, v. 46, n. 2, p. 81–86, jun., 2018.

DALY, A. K.; RETTIE, A. E.; FOWLER, D. M.; MINERS, J. O. Pharmacogenomics of CYP2C9: Functional and clinical considerations. **Journal of Personalized Medicine**, mar., 2018.

DÉCIGA-CAMPOS, M.; LÓPEZ-MUÑOZ, F. J. Participation of the L-arginine-nitric oxide-cyclic GMP-ATP-sensitive K⁺ channel cascade in the antinociceptive effect of rofecoxib. **European Journal of Pharmacology**, v. 484, n. 2–3, p. 193–199, 2004.

DENIC, A.; GLASSOCK, R. J.; RULE, A. D. Structural and Functional Changes with the Aging Kidney. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 21, n.1, p. 19-28, jan., 2016.

DIELEMAN, J. P.; KERKLAAN, J.; HUYGEN, F, J; BOUMA, P.A.; STURKENBOOM, M.C. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. **Pain**, v.137, n. 3, p. 681-688, 2008.

FIGUEIREDO, A.; SANTOS, J.; MATOS, A. F.; ROSÁRIO, V.; ESTEVES, M. C. Acidose Láctica Associada a Metformina: Um Estudo Retrospectivo. **Revista Portuguesa de Diabetes**, v.9, n.3, p. 112-115, 2014.

FRANCO, M. F.; DE OLIVEIRA, D. V.; COIMBRA, A. M. V. Associação entre osteoartrite de joelho e síndrome metabólica: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v. 32, 2019.

FORD, R. J. et al. Metformin and salicylate synergistically activate liver AMPK, inhibit lipogenesis and improve insulin sensitivity. **Biochemical Journal**, v. 468, n. 1, p. 125–132, maio, 2015.

FLOCKHART, D. A.; OESTERHELD, J. R. Cytochrome p450-mediated drug interactions. **Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America**, v.9, n.1, p. 43-76, jan., 2000.

FLORY, J.; LIPSKA, K. Metformin Use Is Associated With a Lower Risk of Hospitalization for Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: a Retrospective Cohort Analysis. **Journal of the American Medical Association**, v.8, n.21, maio, 2019.

GESSEL, A.; WALDHAUSL, W. Increased CD69 and Human Leukocyte Antigen-DR Expression on T Lymphocytes in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus of Long Standing. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 83, n. 6, 1998.

GESSNER, A.; KÖNIG, J.; FROMM, M. F. Clinical Aspects of Transporter-Mediated Drug–Drug Interactions. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v.105, n. 6, p. 1386-1394, jun., 2019.

GIACOMINI, K. M. et al. Membrane transporters in drug development. **Nat. Rev. Drug. Discov.**, v. 9, p. 215-236, 2010.

GONÇALVES, L. H.; SILVA, M. V. F.; DUARTE, R. C. F.; et al. Acetylsalicylic acid therapy: Influence of metformin use and other variables on urinary 11-dehydrothromboxane B2 levels. **Clínica Chimica Acta**, v. 429, p. 76–78, 2014.

GRAHAM, G. G.; DAVIES, M. J.; DAY, R. O.; MOHAMUDALLY, A.; SCOTT, K. F. The modern pharmacology of paracetamol: Therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. **Inflammo pharmacology**, v.21. n.3, p.201-232, jun., 2013.

GRAVEL, S. et al. Modulation of CYP450 Activities in Patients With Type 2 Diabetes. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 106, n. 6, p. 1280–1289, dez., 2019.

GRIBBLE, F. M.; REIMANN, F. Sulphonylurea action revisited: The post-cloning era. **Diabetologia**, v.46, p. 875-891, 2003.

GONÇALVES, S. A. Análise das bulas de medicamentos e percepção da sua importância pelos idosos, 2013. Disponível em:<

<https://bdtd.ucb.br:8443/jspui/bitstream/123456789/1190/1/Silmara%20de%20Almeida%20Goncalves.pdf>>. Acesso 19 dez. 2021.

GUIMARAES, D. E. D et al. Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. **Rev. Nutr.**, Campinas, v. 20, n. 5, p. 549-559, out., 2007.

GUO, X.; LI, X.; YANG, W.; et al. Metformin targets foxo1 to control glucose homeostasis. **Biomolecules**, v. 11, n. 6, 2021.

GUZMÁN-PRIEGO, C. G.; MÉNDEZ-MENA, R.; BAÑOS-GONZÁLEZ, M. A.; et al. Antihyperalgesic Effects of Indomethacin, Ketorolac, and Metamizole in Rats: Effects of Metformin. **Drug Development Research**, v. 78, n. 2, p. 98–104, 2017.

HAKKOLA, J.; HUKKANEN, J.; TURPEINEN, M.; PELKONEN, O. Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: an update. **Archives of Toxicology**, v.94, n.11, p. 3671-3722, 2020.

HANATANI, T.; FUKUDA, T.; ONISHI, S.; FUNAE, Y.; AZUMA, J. No major difference in inhibitory susceptibility between CYP2C9.1 and CYP2C9.3. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 59, n. 3, p. 233–235, 2003.

HAMON, Y.; LUCIANI, M.-F. O.; BECQ, F.; et al. Interleukin-1b Secretion Is Impaired by Inhibitors of the Atp Binding Cassette Transporter, ABC1. **Blood**, v.90, n.8, p. 2911-2915, 1997.

HAWLEY S.A. et al. Use of cells expressing gamma subunit variants to identify diverse mechanisms of AMPK activation. **Cell Metabolism**, v. 11, n. 6, p. 554–565, 2010.

HAWLEY, S. A.; FULLERTON, M. D.; ROSS, F. A.; et al. The ancient drug salicylate directly activates AMP-activated protein kinase. **Science**, v. 336, n. 6083, p. 918–922, 2012.

HE, S.-M.; ZHOU, Z.-W.; LI, X.-T.; ZHOU, S.-F. Clinical Drugs Undergoing Polymorphic Metabolism by Human Cytochrome P450 2C9 and the Implication in Drug Development. **Current Medicinal Chemistry**, v. 18, n.5, p. 667-713, 2011.

HIL'OVSKÁ, L.; JENDZELOVSKY, R.; FEDOROCKO, P. Potency of non-steroidal anti-inflammatory drugs in chemotherapy. **Molecular and clinical oncology**, n. 3, p. 3-12, 2015.

HOLSTEIN, A.; PLASCHKE, A.; PTAK, M.; et al. Association between CYP2C9 slow metabolizer genotypes and severe hypoglycaemia on medication with sulphonylurea hypoglycaemic agents. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 60, n. 1, p. 103–106, 2005.

HOWLAND, R. D.; MYCEK, M. J. **Farmacologia Ilustrada**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

INDURTHI, V. S. K.; LECLERC, E.; VETTER, S. W. Calorimetric investigation of diclofenac drug binding to a panel of moderately glycated serum albumins. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 59, n. 1, p. 58–68, 2014.

IBGE. Pessoas de 18 anos ou mais de idade que referem diagnóstico médico de diabetes, por grupo de idade e situação do domicílio. Brasil, grandes regiões e unidades da federação. Pesquisa Nacional de Saúde–PNS 2019. Disponível em: <<https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/pns>>. Acesso 23 dez., 2021.

JEREZ-ROIG, J.; MEDEIROS, L. F. B.; SILVA, V. A. B.; et al. Prevalence of Self-Medication and Associated Factors in an Elderly Population: A Systematic Review. **Drugs and Aging**, v.31, p.883-896, nov., 2014.

JOHAR DR, Bernstein LH. Biomarkers of stress-mediated metabolic deregulation in diabetes mellitus. **Diabetes Res Clin Pract.**, v. 9, p. 126:222, 2017.

JOSEPH, S. G.; CARLOS, P. M.; ELMER, L. C.; ALBERTO, S. G. Efecto antinociceptivo y antiinflamatorio de la metformina en modelos experimentales en ratón. **Horizonte Médico (Lima)**, V. 19, N.3, 2019.

JUNIOR, M. M.; CHAVES, M.; FERNANDES, V. Fisiologia pancreática: pâncreas endócrino 20.1 anatomia pancreática, 2013. Disponível em: <<https://openaccess.blucher.com.br/article-details/fisiologia-pancreatica-pancreas-endocrino-20129>>. Acesso 19 dez. 2021.

KELLEY, N.; JELTEMA, D.; DUAN, Y.; HE, Y. The NLRP3 inflammasome: An overview of mechanisms of activation and regulation. **International Journal of Molecular Sciences**, jul. 2019.

KIM, E. H., Park, M. J., Park, S., and Lee, E. S. Increased expression of the NLRP3 inflammasome components in patients with Behcet's disease. **J. Inflamm.** Londres, v. 12, p. 41, 2015.

KING, T. S. et al. AMP-activated protein kinase is activated by non-steroidal anti-inflammatory drugs. **European Journal of Pharmacology**, v. 762, p. 299–305, jun., 2015.

KLOTZ, U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. **Drug Metabolism Reviews**, v. 41, n.2, p. 67-76, maio, 2009.

KONKIEWITZ, E. C.; ZIFF, E. B. Por que a dor neuropática é mais comum no idoso? Alterações associadas à idade predispondo à neuroplasticidade mal adaptativa: parte 1. **Neurociências**, v. 8, n. 4, out. /dez., 2012.

KOREN, G. et al. Clinical pharmacology of old age. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 12, n.8, p. 749-755, ago., 2019.

KOUZNETSOVA, V. L.; TSIGELNY, I. F.; NAGLE, M. A.; NIGAM, S. K. Elucidation of common pharmacophores from analysis of targeted metabolites transported by the

multi specific drugtransporter - Organic anion transporter1. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 11, p. 3320–3340, 2011.

KUBACKA, R. T. et al. Drug interactions effects of aspirin and ibuprofen on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide in healthy subjects. v.30, n.1, p. 20-26, jan., 1996.

LAFUENTE-LAFUENTE, C. et al. Pharmacologie clinique et vieillissement Clinical Pharmacology and Aging. **La Presse Médicale**, v.42, n.2, p. 171-180, fev., 2013.

LEE, C. B.; PIEPER, J. A.; FRYE, R. F.; et al. Tolbutamide, flurbiprofen, and losartan as probes of CYP2C9 activity in humans. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 43, n. 1, p. 84–91, 2003.

LEÓN-REYES, M. R. et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Diclofenac in the Presence and Absence of Glibenclamide in the rat. **J Pharm Pharm Sci.**, v.12, n.3, p. 280-287, 2009.

LI, J. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs increase insulin release from beta cells by inhibiting ATP-sensitive potassium channels. **British Journal of Pharmacology**, v. 151, n. 4, p. 483–493, 2 jun. 2007.

LIMA, T. A. M. DE; FURINI, A. A. DA C.; ATIQUE, T. S. C.; et al. Analysis of potential drug interactions and adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs among the elderly. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 19, n. 3, p. 533–544, 2016.

LINDBAUER, N.; HALB, L.; BORNEMANN-CIMENTI, H. Therapie nozizeptiver Schmerzen bei Patienten mit Diabetes mellitus. **Diabetologe**, v. 11, n. 6, p. 490–495, 2015.

LEITÃO, V. B. G.; FRANCISCO, P. M. S. B.; MALTA, D. C.; COSTA, K. S. Tendency of use and sources for obtaining oral antidiabetic drugs for treatment of diabetes in Brazil from 2012 to 2018: Analysis of the vigilance survey. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 24, p. 1–13, 2021.

LEPIST, E. I. et al. Contribution of the organic anion transporter OAT2 to the renal active tubular secretion of creatinine and mechanism for serum creatinine elevations caused by cobicistat. **Kidney Int.**, v. 86, p. 350-357, 2014.

LONGRAS, C. D. M. Medicação potencialmente inapropriada em idosos: fisiopatologia e métodos de prevenção de nefrotoxicidade, 2016. Disponível em: <<https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/34627/1/FMUC%20CARLA%20LONGRAS-%202016.pdf>>. Acesso 15 dez., 2021.

LU, C. H.; HUNG, Y. J.; HSIEH, P. S. Additional effect of metformin and celecoxib against lipodysregulation and adipose tissue inflammation in high-fat fed rats with insulin resistance and fatty liver. **European Journal of Pharmacology**, v. 789, p. 60–67, 2016.

LUDWIG, M. W. B.; DUTRA, N. S.; DE MELO BOFF, R.; et al. Intervention Protocol Based on Transtheoretical Model of Behavior Change for Metabolic Syndrome. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 37, 2021.

MAHLANGU, T. J. et al. Elevated T-helper 2 cytokine levels in high fat diet-fed C57BL/6 mice are attenuated by short-term 6-week treatment with a combination of low-dose aspirin and metformin. **Cytokine**, v. 128, abr., 2020.

MARNETT LJ, Rowlinson SW, Goodwin DC, Kalgutkar AS and Lanzo CA: Arachidonic acid oxygenation by COX-1 and COX-2. Mechanisms of catalysis and inhibition. **J Biol Chem**, v. 274, 1999.

MARQUES, Alexandre et al. Determinação da constante de dissociação e coeficiente de partição de líquidos iônicos farmacêuticos com atividade anti-inflamatória. **Egitania Scientia**, jul., 2016.

MCCRACKEN, E.; MONAGHAN, M.; SREENIVASAN, S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. **Clinics in Dermatology**, v. 36, n. 1, p. 14–20, jan, 2018.

MCLEAN, A. J.; LE COUTEUR, D. G. **Aging biology and geriatric clinical pharmacology. Pharmacological Reviews**, v.56, n.2, p. 163-184, jun., 2004.

MELO, C. M. et al. Life condition of the elderly people in Brazil: an analysis based on the income and education level. **Revista Brasileira de Economia Doméstica**, Viçosa, v. 25, n.1, p.004-019, 2014.

MINERS, J. O.; BIRKETT, D. J. Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. **Br J Clin Pharmacol**, v. 45, n.6, p. 525-538, 1998.

MORIN, S.; LORIOT, M. A.; POIRIER, J. M.; et al. Is diclofenac a valuable CYP2C9 probe in humans? **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 56, n. 11, p. 793–797, 2001.

MOSQUINI, A. F.; ZAPPA, V.; MONTANHA, F. P. Características farmacológicas dos anti-inflamatórios não esteroidais – revisão de literatura. **Revista científica eletrônica de medicina veterinária**, n. 17, 2011.

MUNAR M. SINGH H. Drug Dosing adjustment in patients with Chronic Kidney Disease. **American Family Physician**; v. 10, p. 1487-1496, 2007.

MURI, E. M. F.; SPOSITO, M. M. M.; METSAVAHT, L. Anti-inflamatórios não-esteroidais e sua farmacologia local. **Acta Fisiatr**, v. 16, n. 4, p. 186-190, 2009.

NAKAMURA, A. et al. Effects of Etodolac on P450 Isoform-specific Activities in Human Hepatic Microsomes. **Arzneim-Forsch/Drug Res**. v. 55, n. 12, p. 744–748, 2005.

NYAMBUYA, T. M.; DLUDLA, P. V.; NKAMBULE, B. B. The aberrant expression of CD69 on peripheral T-helper cells in diet-induced inflammation is ameliorated by low-dose aspirin and metformin treatment. **Cellular Immunology**, v. 363, maio, 2021.

OCAÑA, M.; CENDÁN, C. M.; COBOS, E. J.; ENTRENA, J. M.; BAEYENS, J. M. Potassium channels and pain: Present realities and future opportunities. **European Journal of Pharmacology**, v.500, n.3, p. 203-219, 2004.

OLIVEIRA, H. F.; OLIVEIRA, A. S. D. F. S. R. D.; AZEVEDO, S. L. D. .; PARENTE, J. D. S. .; BONCOMPAGNI, L. M. . Perfil epidemiológico da diabetes mellitus no brasil. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 2, n. 4, p. 198, 2021.

OLIVEIRA, L. V. A. et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in the Brazilian adult population. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 25, n. 11, p. 4269–4280, nov., 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. The role of the pharmacist in self-medication and Self-care. **Genebra: WHO**; 1998. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/65860/WHO_DAP_98.13.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso 15 dez., 2021.

ORTIZ, M. I. Blockade of the antinociception induced by diclofenac, but not of indomethacin, by sulfonylureas and biguanides. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 99, n. 1, p. 1–6, jul., 2011.

ORTIZ, M. I. Metformin and phenformin block the peripheral antinociception induced by diclofenac and indomethacin on the formalin test. **Life Sciences**, v. 90, n. 1–2, p. 8–12, jan., 2012.

ORTIZ, M. I. et al. Role of ATP-sensitive K⁺ channels in the antinociception induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs in streptozotocin-diabetic and non-diabetic rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 102, n. 1, p. 163–169, jul., 2012.

ORTIZ, M. I.; GRANADOS-SOTO, V.; CASTAÑEDA-HERNÁNDEZ, G. The NO-cGMP-K⁺ channel pathway participates in the antinociceptive effect of diclofenac, but not of indomethacin. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 76, n. 1, p. 187–195, 2003.

ORTIZ, M. I. Synergistic interaction between metformin and sulfonylureas on diclofenac-induced antinociception measure using the formalin test in rats. **Pain Res Manag**, v. 18, n. 5, p. 253-258, 2013.

ORTIZ, M. I.; LOZANO-CUENCA, J.; GRANADOS-SOTO, V.; CASTAÑEDA-HERNÁNDEZ, G. Additive interaction between peripheral and central mechanisms involved in the antinociceptive effect of diclofenac in the formalin test in rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 91, n. 1, p. 32–37, 2008.

OUZZANI, M.; Hammady, H.; Fedorowicz, Z.; Elmagarmid, A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. **Syst Rev.**, v. 5, n. 1, 2016.

PALADINI, A.; FUSCO, M.; COACCIOLI, S; SKAPE, S. D.; VARRASSI, G. Chronic Pain in the Elderly: The Case for New Therapeutic Strategies. **Narrative Review**, v.18, p. 863-876, 2015.

PANDEY, A.; KUMAR, V. L. Protective Effect of Metformin against Acute Inflammation and Oxidative Stress in Rat. **Drug Development Research**, v. 77, n.6, p. 278–284, 2016.

PANTEN, U.; SCHWANSTECHE, M.; SCHWANSTECHE, C. **Sulfonylurea receptors and mechanism of sulfonylurea action**. v.104, n.1, p. 1-9, 1996.

PATTI M.E., KAHN CR. The insulin receptor — a critical link in glucose homeostasis and insulin action. **J Basic Clin Physiol Pharmacol.**, v. 9 p. 89-109, 1998.

PECIKOZA, U. B.; TOMIĆ, M. A.; MICOV, A. M.; STEPANOVIĆ-PETROVIĆ, R. M. Metformin synergizes with conventional and adjuvant analgesic drugs to reduce inflammatory hyperalgesia in rats. **Anesthesia and Analgesia**, v. 124, n. 4, p. 1317–1329, 2017.

PELKONEN, O.; TURPEINEN, M.; HAKKOLA, J.; et al. Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes: Current status. **Archives of Toxicology**, v. 82, n. 10, p. 667-715, 2008.

PERNICOVA, I.; KORBONITS, M. Metformin-Mode of action and clinical implications for diabetes and cancer Nature. **Reviews Endocrinology Nature Publishing Group**, v.10, n.3, p. 143-156, mar., 2014.

PILOTTO, A.; SERIPA, D.; FRANCESCHI, M.; et al. Genetic Susceptibility to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Related Gastrointestinal Bleeding: Role of Cytochrome P450 2C9 Polymorphisms. **Gastroenterology**, v. 133, n. 2, p. 465–471, 2007.

PRATLEY, R. E.; GILBERT, M. Clinical management of elderly patients with type 2 diabetes mellitus. **Postgraduate Medicine**, v. 124, n. 1, p. 133–143, jan., 2012.

PRIBERAM, "gramática", in Dicionário Priberam da Língua Portuguesa, 2020, <https://dicionario.priberam.org/gramática>. Acesso em 21 nov., 2020.

QURESHI, I. Z.; BEESLEY, A. H.; WHITE, S. J. Localization of sulphonylurea receptor proteins SUR2A and SUR2B and/or SUR1 in rat kidney. **Pak. J. Pharm. Sci.**, v. 26, n.5, p. 873-879, 2013.

RANIA, I. et al. Elucidation of the effect of concomitant administration of Metformin and Diclofenac Sodium on insulin resistance, pro-inflammatory cytokines and oxidative stress markers in in vivo models. **Research Journal of Biotechnology**, v. 16, n. 7, p. 48–57, jul., 2021.

RAO P and Knaus EE: Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. **J Pharm Pharm Sci.**, v.11, p.81-110, 2008.

REIS, A. M. M.; PEDROSO, L. A.; COSTA, S. C.; FIGUEIREDO, T. P. Medicamentos utilizados por idosos no domicílio que atuam como substratos ou moduladores da

Glicoproteína P. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**, São Paulo, v.6, n.1, p. 30-36, 2015.

RIBEIRO, R. R. A.; SOARES, A. R. A. P.; PORTO, M. C. G.; PEREIRA, F. R. A. Avaliação do Diabetes Como Causa De Mortes Em Idosos do Brasil, 2020. Disponível em:<https://www.editorarealize.com.br/editora/ebooks/cieh/2020/TRABALHO_EV136_MD7_SA_ID265_13072020154440.pdf>. Acesso 19 dez., 2021.

RIEUSSET J, Bouzakri K, Chevillotte E, Ricard N, Jacquet D, Bastard JP, Laville M, Vidal H. Suppressor of cytokine signaling 3 expression and insulin resistance in skeletal muscle of obese and type 2 diabetic patients. **Diabetes**, v. 53 p. 2232–41, 2004.

ROBLES HURTADO, I.; PLACENCIA MEDINA, M.; CARREÑO ESCOBEDO, R. Efecto antinociceptivo y antiinflamatorio de la metformina en modelos experimentales en ratón. **Horizonte Médico (Lima)**, v. 19, n. 3, p. 49–57, 2019.

RUSSE, O. Q.; MÖSER, C. V.; KYNAST, K. L.; et al. Activation of the AMP-activated protein kinase reduces inflammatory nociception. **Journal of Pain**, v. 14, n. 11, p. 1330–1340, 2013.

SAHA, S. et al. In vitro Interaction of Metformin with Diclofenac in Aqueous Medium. **Dhaka Univ. J. Pharm. Sci.**, v.11, n.2, p. 101-106, 2012.

SCHMIDER J, Greenblatt DJ, von Moltke LL, et al: Inhibition of CYP2C9 by selective serotonin reuptake inhibitors in vitro: Studies of phenytoin p-hydroxylation. **Br J Clin Pharmacol.**, v. 44 p. 495-498, 1997.

SERHAN CN, Oliy E. Unorthodox routes to prostanoid formation: new twists in cyclooxygenase-initiated pathways. **J Clin Invest.**, v.107 p.1481-1489, 2001.

SEERINGER, A.; KIRCHHEINER, J. CYP2D6-, CYP2C9- und CYP2C19-basierte Arzneimittel dosierung anpassung: Wann sind sie sinnvoll? **Internist**, Jul. 2008. Disponível:< [CYP2D6-, CYP2C9- und CYP2C19-basierte Arzneimitteldosisanpassungen | SpringerLink](#)>. Acesso 05 nov. 2021.

SHAO, B-Zong; XU, Zhe-Qi; HAN, Bin-Ze; SU, Ding-Feng; LIU, Chong. NLRP3 Inflammasome and its Inhibitors: a review. **Frontiers in Pharmacology**, v. 6, nov., 2015.

SHIMADA, T. et al. Interindividual Variations in Human Liver Cytochrome P-450 Enzymes Involved in the Oxidation of Drugs, Carcinogens and Toxic Chemicals: Studies with Liver Microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians¹. **Pharmacol Exp Ther**, v.270, n.1, p. 414-423, jul., 1994.

SILVA, J. M.; MENDONÇA, P. P.; PARTATA, A.K. Anti-inflamatórios não-esteróides e suas propriedades. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v.7, n.4, outubro, 2014.

SILVEIRA, M. R.; FROLLINI, A. B.; VERLENGIA, R.; CAVAGLIERI, C. R. Correlação entre obesidade, adipocinas e sistema imunológico. **Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum**, v. 11, n. 4, p. 466-472, 2009.

SMITH, D. A.; DI, L.; KERNS, E. H. The effect of plasma protein binding on in vivo efficacy: misconceptions in drug Discovery. **Nature reviews**, v. 9, december, 2010.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.

SRINIVASAN, S., et al. Sphingosine-1-Phosphate Reduces CD4 T-Cell Activation in Type 1 Diabetes Through Regulation of Hypoxia-Inducible Factor Short Isoform I.1 and CD69. **Diabetes**, vol. 57, fev., 2008.

STOCKLEY I,H. Drug Interactions. 5th. ed. London: **Pharmaceutical Press**; 2002.

SUAREZ-KURTZ, G. Impact of CYP2C9*3/*3 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of piroxicam. **Pharmacogenet Genomics**, v. 80, n.5, p. 549-551, 2006.

SUN, X.; HAN, F.; YI, J.; HAN, L.; WANG, B. Effect of aspirin on the expression of hepatocyte NF- κ B and serum TNF- α in streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. **Journal of Korean Medical Science**, v. 26, n. 6, p. 765–770, 2011.

STOUT, S. M.; NEMEROVSKI, C. W.; STREETMAN, D. S.; et al. Interpretation of Cytochrome P-450 Inhibition and Induction Effects From Clinical Data: Current Standards and Recommendations for Implementation. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 109, n. 1, p. 82–86, 2021.

TANG, C.; SHOU, M.; MEI, Q.; RUSHMORE, T. H.; RODRIGUES, A. D. Major Role of Human Liver Microsomal Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) in the Oxidative Metabolism of Celecoxib, a Novel Cyclooxygenase-II Inhibitor. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 293, n.2, p. 453-459, 2000.

TAHRANI, A. A.; BARNETT, A. H.; BAILEY, C. J. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. **Nature Reviews Endocrinology**, v.12, n.10, p. 566-592, oct., 2016.

TAVARES, T. I. A. Riscos e benefícios dos anti-inflamatórios não esteróides inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2, 2012. Disponível em:< https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/3749/3/PPG_TaniaTavares.pdf>. Acesso 12 dez. 2021.

TAYYAB, S.; FERROZ, S. R. Serum albumin: clinical significance of drug binding and development as drug delivery vehicle. **Advances in Protein Chemistry and Structural Biology**, v. 123, p. 193–218, 2021.

TINNIRELLO, A.; MAZZOLENI, S.; SANTI, C. Chronic pain in the elderly: Mechanisms and distinctive features. **Biomolecules**, v. 11, n. 8, 2021.

TOROUDI, H. P. et al. Potassium Channel Modulators and Indomethacin-Induced Gastric Ulceration in Rats. **Chem Biol Drug Des**, v.34, n. 10, p. 962-966, 1999.

URSI, E. S. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. Ribeirão Preto: **Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto**; 2005.

VAN DEN ANKER, J.; REED, M. D.; ALLEGAERT, K.; KEARNS, G. L. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 58, p. S10–S25, 2018.

VAN DER GAAG, W. H.; CHIAROTTO, A.; HEYMANS, M. W.; et al. Developing clinical prediction models for nonrecovery in older patients seeking care for back pain: the back complaints in the elders prospective cohort study. **Pain**, v. 162, n. 6, p. 1632–1640, 2021.

ZAHID, A.; LI, B.; KOMBE, A. J. K.; JIN, T.; TAO, J. Pharmacological inhibitors of the nlrp3 inflammasome. **Frontiers in Immunology**, v.25, n.10, p.2538, 2019.

ZHOU, G.; MYERS, R.; LI, Y.; et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. **Journal of Clinical Investigation**, v. 108, n. 8, p.1167-1674, 2001.

ZHOU, L. et al. Drug Metabolites Potently Inhibit Renal Organic Anion Transporters, OAT1 and OAT3. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 110, n. 1, p. 347–353, jan., 2021.

ZHOU, S. F.; ZHOU, Z. W.; HUANG, M. Polymorphisms of human cytochrome P450 2C9 and the functional relevance. **Toxicology**, v. 278, n. 2, p. 165–188, 2010.

WADELIUS M, Darj E, Frenne G, et al: Induction of CYP2D6 in pregnancy. **Clin Pharmacol Ther.**, v. 62 p. 400-407, 1997.

WANG, S.; TANG, X.; YANG, T.; et al. Predicted contributions of cytochrome P450s to drug metabolism in human liver microsomes using relative activity factor were dependent on probes. **Xenobiotica**, v. 49, n. 2, p. 161–168, 2019.

WEN, C. et al. Metabolism of liver CYP450 and ultrastructural changes after long-term administration of aspirin and ibuprofen. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 108, p. 208–215, dez., 2018.

APÊNDICE – COLETA DE DADOS

1) Nome do artigo:

Elucidation of the effect of concomitant administration of Metformin and Diclofenac Sodium on insulin resistance, pro-inflammatory cytokines and oxidative stress markers in in vivo models.

Autor/Ano: RANIA et al; 2021

Foi identificado algum tipo de interação medicamentosa?

Sim

Não

Qual tipo?

Farmacodinâmica

Farmacocinética

Quais são os medicamentos envolvidos?

Metformina e Diclofenaco

Tipo de estudo

In vitro

In vivo (Ratos)

Clínico

Resultado: O uso concomitante reduziu os níveis de glicose e inflamação, contudo não restabeleceu a ordem no organismo, pois não conseguiu restaurar os níveis normais de citocinas pro-inflamatória, não diminuiu a resistência a insulina e não restaurou a concentração de insulina e peptídeo c em ratos diabéticos.

2) Nome do artigo:

In vitro Interaction of Metformin with Diclofenac in Aqueous Medium

Foi identificado algum tipo de interação medicamentosa?

Autor/Ano: SAHA et al; 2012

Sim

Não

Qual tipo?

Farmacodinâmica

Farmacocinética

Quais são os medicamentos envolvidos?

Metformina e diclofenaco

Tipo de estudo

In vitro (Espectrofotometro UV-Visíveis, condutométricos e HPLC.)

In vivo

Clínico

Resultado: Houve a formação de complexo estável de 1:1 da metformina com o diclofenaco.

3) Nome do artigo:

AMP-activated protein kinase is activated by non-steroidal anti-inflammatory drugs

Autor/Ano: KING et al; 2015

Foi identificado algum tipo de interação medicamentosa?

Sim

Não

Qual?

Farmacodinâmica

Farmacocinética

Quais são os medicamentos envolvidos?

Metformina e diclofenaco

Tipo de estudo

In vitro (Células humanas e de Ratos)

In vivo (Ratos)

Clínico

Resultado: Tanto o Ibuprofeno quanto o diclofenaco induziram a ação da AMPK assim como o AAS, todos estes AINES têm em comum as suas estruturas acidas.

4) Nome do artigo:

Additional effect of metformin and celecoxib against lipid dysregulation and adipose tissue inflammation in high-fat fed rats with insulin resistance and fatty liver.

Autor/Ano: LU et al; 2016

Foi identificado algum tipo de interação medicamentosa?

Sim

Não

Qual tipo?

Farmacodinâmica

Farmacocinética

Quais são os medicamentos envolvidos?

Metformina e Celecoxibe

Tipo de estudo

In vitro

In vivo (Ratos)

Clínico

Resultado: Em ratos alimentados com uma dieta de alto teor de gordura foram avaliados a pressão arterial, resistência à insulina, gordura no fígado e peso. A ação sinérgica mostrou-se benéfica em todas as avaliações, inclusive diminuindo a presença de fatores pro-inflamatórios e leptina.

5) Nome do artigo:

Antihyperalgesic Effects of Indomethacin, Ketorolac, and Metamizole in Rats: Effects of Metformin

Autor/Ano: GUZMAN-PRIEGO et al; 2017

Foi identificado algum tipo de interação medicamentosa?

Sim

Não

Qual tipo?

Farmacodinâmica

Farmacocinética

Quais são os medicamentos envolvidos?

Metformina + Metamizol/ Indometacina/ Cetorolaco

Tipo de estudo

In vitro

In vivo (Ratos)

Clínico

Resultado: O tratamento periférico local com metformina inibiu parcialmente a antinocicepção causada pela indometacina e pelo Metamizol, mas não afetou o

cetorolaco, todavia no uso sistêmico somente o Metamizol foi afetado, ou seja, teve a sua ação de antinocicepção diminuída.

6) Nome do artigo:

Effects of aspirin and ibuprofen on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide in healthy subjects

Autor/Ano: KUBACKA et al; 1996

Foi identificado algum tipo de interação medicamentosa?

Sim

Não

Qual tipo?

Farmacodinâmica

Farmacocinética

Quais são os medicamentos envolvidos?

Glibenclamida + AAS/ Ibuprofeno

Tipo de estudo

In vitro

In vivo

Clínico

Resultado: O uso de AAS com Glibenclamida resultou em aumento da depuração da Glibenclamida em 85%, aumento da fração livre de Glibenclamida em 29% e aumento da produção de insulina. Já o uso concomitante com ibuprofeno resultou em um ligeiro aumento da fração livre de Glibenclamida.

7) Nome do artigo:

Synergistic interaction between metformin and sulfonylureas on diclofenac-induced antinociception measured using the formalin test in rats

Autor/Ano: ORTIZ; 2013

Foi identificado algum tipo de interação medicamentosa?

Sim

Não

Qual tipo?

Farmacodinâmica

Farmacocinética

Quais são os medicamentos envolvidos?

Diclofenaco + Glibenclamida

Diclofenaco + Glipizida

Diclofenaco + Metformina

Diclofenaco + Metformina/Glibenclamida

Diclofenaco + Metformina/ Glipizida

Tipo de estudo

In vitro

In vivo (Ratos)

Clínico

Resultado: A antinocicepção induzida por diclofenaco (DIA) foi bloqueada em todos os testes de uso conjunto tanto com Glibenclamida e Glipizida quanto com metformina, a combinação de Sulfoniluréas com a metformina teve efeito de bloqueio superior sobre a antinocicepção induzida por diclofenaco.

8) Nome do artigo:

In vitro studies of interaction between metformin and nsaid (non steroidal anti-inflammatory drugs) using spectrophotometry and rp-high performance liquid chromatography

Autor/Ano: ARAYNE et al; 2010

Foi identificado algum tipo de interação medicamentosa?

Sim

Não

Qual tipo?

Farmacodinâmica

Farmacocinética

Quais são os medicamentos envolvidos?

Diclofenaco, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Ácido mefenâmico, Meloxicam e Ácido tiaprofenico

Tipo de estudo

In vitro

In vivo

Clínico

Resultado: Formação de complexos estáveis em todos os pH estudados, exceto com o ibuprofeno e diclofenaco em pH 9.

9) Nome do artigo:

Drug Metabolites Potently Inhibit Renal Organic Anion

Transporters, OAT1 and OAT3

Autor/Ano: ZOU et al; 2020

Foi identificado algum tipo de interação medicamentosa?

Sim

Não

Qual tipo?

Farmacodinâmica

Farmacocinética

Quais são os medicamentos envolvidos?

Indometacina, Glibenclamida, Meloxicam, Diclofenaco, Cetoprofeno, Naproxeno e Celecoxibe.

Tipo de estudo

In vitro

Células HEK293 transfectadas com OAT1 e OAT3.

In vivo

Clínico

Resultado: A ordem de potência de inibição de transportadores OAT1 e OAT2: 1°Indometacina, 2°Glibenclamida, 3°Meloxicam, 4°Diclofenaco, 5°Cetoprofeno, 6°Naproxeno, 7°Celecoxibe. Este estudo mostrou que metabolitos destas drogas podem contribuir de maneira inadequada para a terapia, pois podem inibir o transporte renal de algumas drogas.

10)Nome do artigo:

Metformin and phenformin block the peripheral antinociception induced by diclofenac and indomethacin on the formalin test

Autor/Ano: ORTIZ; 2012

Foi identificado algum tipo de interação medicamentosa?

Sim

Não

Qual tipo?

Farmacodinâmica

Farmacocinética

Quais são os medicamentos envolvidos?

Diclofenaco, Glibenclamida, Glipizida, namethacina, Metformina e Fenformina

Tipo de estudo

In vitro

In vivo (Ratos)

Clínico

Resultado: A ação antinociceptiva periférica do diclofenaco foi diminuída pelo uso de Glibenclamida, Glipizida, metformina e Fenformina. Contudo, nem a Glibenclamida e nem a Glipizida conseguiram diminuir a antinocicepção periférica causada pela indometacina, porém a metformina e a Fenformina conseguiram bloquear a ação periférica da indometacina.

11) Nome do artigo:

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Diclofenac in the Presence and Absence of Glibenclamide in the Rat

Autor/Ano: LEÓN-REYES; 2008

Foi identificado algum tipo de interação medicamentosa?

Sim

Não

Qual tipo?

Farmacodinâmica

Farmacocinética

Quais são os medicamentos envolvidos?

Diclofenaco + Glibenclamida

Tipo de estudo

In vitro

In vivo (Ratos)

Clínico

Resultado: O diclofenaco teve efeito antinociceptivo no teste da formalina aplicada em ratos, contudo a Glibenclamida diminuiu o efeito antinociceptivo sistêmico do diclofenaco. O estudo mostra que não houve nenhuma alteração da farmacocinética do diclofenaco.

12) Nome do artigo:

Role of ATP-sensitive K⁺ channels in the antinociception induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs in streptozotocin-diabetic and non-diabetic rats

Autor/Ano: ORTIZ et al; 2012

Foi identificado algum tipo de interação medicamentosa?

Sim

Não

Qual tipo?

Farmacodinâmica

Farmacocinética

Quais são os medicamentos envolvidos?

Diclofenaco/ Lumiracoxibe/ Metamizol/ Indometacina + Glibenclamida/Glipizida

Tipo de estudo

In vitro

In vivo (Ratos)

Clínico

Resultado: A Glibenclamida e a Glipizida bloquearam a antinocicepção induzida por diclofenaco, porém não bloqueou a ação antinociceptiva do Lumiracoxibe, Meloxicam, Metamizol e indometacina. Esta interação mostra que o diclofenaco pode atuar sobre canais de potássio dependentes de ATP promovendo sua abertura.

13) Nome do artigo:

Non-steroidal anti-inflammatory drugs increase insulin release from beta cells by inhibiting ATP-sensitive potassium channels

Autor/Ano: LI et al; 2007

Foi identificado algum tipo de interação medicamentosa?

Sim

Não

Qual tipo?

Farmacodinâmica

Farmacocinética

Quais são os medicamentos envolvidos?

Acido Flufenâmico/ Acido Meclofenâmico

Tipo de estudo

In vitro

In vivo (Ratos)

Clínico

Resultado: O ácido Meclofenâmico assim como o AAS e o ácido Flufenâmico conseguem inibir os canais de potássio dependente de ATP. O estudo mostrou que o Ácido Meclofenâmico consegue também, sob condições baixas de glicose, aumentar a liberação de insulina.

14)Nome do artigo:

Potassium Channel Modulators and Indomethacin-Induced Gastric

Ulceration in Rats

Autor/Ano: TOROUDI et al ;1999

Foi identificado algum tipo de interação medicamentosa?

Sim

Não

Qual tipo?

Farmacodinâmica

Farmacocinética

Quais são os medicamentos envolvidos?

Indometacina + Glibenclamida

Tipo de estudo

In vitro

In vivo (Ratos)

Clínico

Resultado: A indometacina produziu ulceração gástrica em 100% dos ratos estudados, o uso da Glibenclamida agravou a ulceração gástrica, mostrando que os canais de potássio sensíveis a ATP podem estar envolvidos no processo de ulceração gástrica.

15)Nome do artigo:

Electrospray ionization mass spectrometry as a tool for determination of drug binding sites to human serum albumin by noncovalent interaction

Autor/Ano: BENKESTOCK et al; 2005

Foi identificado algum tipo de interação medicamentosa?

Sim

Não

Qual tipo?

Farmacodinâmica

Farmacocinética

Quais são os medicamentos envolvidos?

Naproxeno e Glibenclamida

Tipo de estudo

In vitro (nanoESI-MS)

In vivo

Clínico

Resultado: O Naproxeno e a Glibenclamida mostraram afinidade em ambos os locais com os sítios I e II da varfarina n albumina humana.

16)Nome do artigo:

Metabolism of liver CYP450 and ultrastructural changes after long-term administration of aspirin and ibuprofen

Autor/Ano: (WEN et al; 2018)

Foi identificado algum tipo de interação medicamentosa?

Sim

Não

Qual tipo?

Farmacodinâmica

Farmacocinética

Quais são os medicamentos envolvidos?

Ibuprofeno, AAS e Tolbutamida

Tipo de estudo

In vitro

In vivo (Ratos)

Clínico

Resultado: Ibuprofeno e AAS induziram as enzimas da CYP2C9 aumentando a metabolização da tolbutamida.

17) Nome do artigo:

Elevated T-helper 2 cytokine levels in high fat diet-fed C57BL/6 mice are attenuated by short-term 6-week treatment with a combination of low-dose aspirin and metformin

Autor/Ano: MAHLANGU et al; 2020

Foi identificado algum tipo de interação medicamentosa?

Sim

Não

Qual tipo?

Farmacodinâmica

Farmacocinética

Quais são os medicamentos envolvidos?

Metformina e AAS em baixa dose

Tipo de estudo

In vitro

In vivo (Ratos)

Clínico

Resultado: A utilização de Metformina juntamente com AAS modularam a resposta inflamatória para células auxiliares T-helper1, houve uma redução drástica nos níveis de IL-6.

18)Nome do artigo:

The aberrant expression of CD69 on peripheral T-helper cells in diet-induced inflammation is ameliorated by low-dose aspirin and metformin treatment

Autor/Ano: NYAMBUYA et al; 2021

Foi identificado algum tipo de interação medicamentosa?

Sim

Não

Qual tipo?

Farmacodinâmica

Farmacocinética

Quais são os medicamentos envolvidos?

Metformina e AAS baixa dose

Tipo de estudo

In vitro

In vivo (Ratos)

Clínico

Resultado: Aumento da expressão de CD69 mostrando melhora no processo inflamatório.

19)Nome do artigo:

Blockade of the antinociception induced by diclofenac, but not of indomethacin, by sulfonylureas and biguanides

Autor/Ano: ORTIZ;2011

Foi identificado algum tipo de interação medicamentosa?

Sim

Não

Qual tipo?

Farmacodinâmica

Farmacocinética

Quais são os medicamentos envolvidos?

Glibenclamida/ Glipizida e Metformina/ Fenformina e Diclofenaco/ Indometacina

Tipo de estudo

In vitro

In vivo (Ratos)

Clínico

Resultado: Nem a Metformina, Fenformina, Glibenclamida ou Glipizida, foram capazes de bloquear a antinocicepção sistêmica induzida pela indometacina, entretanto todas bloquearam a antinocicepção sistêmica induzida pelo diclofenaco.

20) Nome do artigo:

Metformin and salicylate synergistically activate liver AMPK, inhibit lipogenesis and improve insulin sensitivity

Autor/Ano: FORD et al; 2015

Foi identificado algum tipo de interação medicamentosa?

Sim

Não

Qual tipo?

Farmacodinâmica

Farmacocinética

Quais são os medicamentos envolvidos?

Metformina + AAS

Tipo de estudo

In vitro (Células)

In vivo (Ratos)

Clínico

Resultado: Tanto o AAS quanto a metformina ativam a AMPK, porém de maneiras diferentes, a metformina por alteração de carga, já o AAS atua no local de ligação de droga AMPK β 1. A ativação por ambas as vias fosforila a acetil COA carboxilase limitando a síntese de ácidos graxos reduzindo a lipogênese hepática e, segundo o estudo, o uso contíguo melhorou também a sensibilidade a insulina.

21) Nome do artigo:

Metformin Synergizes With Conventional and Adjuvant Analgesic Drugs to Reduce Inflammatory Hyperalgesia in Rats

Autor/Ano: PECIKOZA et al; 2017

Foi identificado algum tipo de interação medicamentosa?

Sim

Não

Qual tipo?

Farmacodinâmica

Farmacocinética

Quais são os medicamentos envolvidos?

Ibuprofeno/ AAS/ Tramadol/ Pregabalina + Metformina

Tipo de estudo

In vitro

In vivo (Ratos) (Sistêmico)

Clínico

Resultado: O uso de ibuprofeno, AAS, Tramadol e Pregabalina em baixas doses para pessoas que utilizam metformina pode ajudar na regulação da glicose, na diminuição da dor e ainda auxiliar na cardioproteção. O estudo isobolográfico mostrou que pode haver uma diminuição de 5 vezes da dose de ambos que ocorrerá a analgesia.

22) Nome do artigo:

Diclofenac-induced peripheral antinociception is associated with ATP-sensitive K⁺ channels activation

Autor/Ano: Alves et al; 2003

Foi identificado algum tipo de interação medicamentosa?

Sim

Não

Qual tipo?

Farmacodinâmica

Farmacocinética

Quais são os medicamentos envolvidos?

Glibenclamida/ Tolbutamida e Diclofenaco e Indometacina.

Tipo de estudo

In vitro

In vivo (Ratos) (Periférico)

Clínico

Resultado: A antinocicepção causada pelo diclofenaco foi bloqueada pela tolbutamida e pela Glibenclamida, contudo não foi bloqueado pelo Charybdotoxin um bloqueador de canais de potássio dependentes de grande condução, nem pelo Dequalinium um bloqueador de canais de potássio dependentes de Ca^{2+} e nem por bloqueadores de canais de potássio dependentes de tensão como o Tetraetilamônio, mostrando que a antinocicepção é causada em Canais de potássio dependentes de ATP. Já a indometacina não sofreu nenhum bloqueio de sua antinocicepção.

23) Nome do artigo:

Major Role of Human Liver Microsomal Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) in the Oxidative Metabolism of Celecoxib, a Novel Cyclooxygenase-II Inhibitor

Autor/Ano: TANG et al; 2000

Foi identificado algum tipo de interação medicamentosa?

Sim

Não

Qual tipo?

Farmacodinâmica

Farmacocinética

Quais são os medicamentos envolvidos?

Celecoxibe e tolbutamida

Tipo de estudo

In vitro (Human hepatic microsomes)

In vivo

Clínico

Resultado: Celecoxibe inibiu hidroxilação de Tolbutamida por CYP2C9

Anticorpos para CYP2C9 e CYP3A4 inibiram a formação de hidroxicelecoxibe

24) Nome do artigo:

Effects of Etodolac on P450 Isoformspecific Activities in Human Hepatic

Microsomes

Autor/Ano:

Foi identificado algum tipo de interação medicamentosa?

Sim

Não

Qual tipo?

Farmacodinâmica

Farmacocinética

Quais são os medicamentos envolvidos?

Etodolaco e Tolbutamida

Tipo de estudo

In vitro (Human hepatic microsomes)

In vivo

Clínico

Resultado: O Etodolaco inibiu a Hidroxilação da tolbutamida em CYP2C9.

25) Nome do artigo:

Metabolism of Meloxicam in human liver involves cytochromes P4502C9 and 3A4 tipo

de estudo: In vitro Human liver microssomes

Autor/Ano: CHESNE et al; 1998

Foi identificado algum tipo de interação medicamentosa?

Sim

Não

Qual tipo?

Farmacodinâmica

Farmacocinética

Quais são os medicamentos envolvidos?

Celecoxibe e tolbutamida

Tipo de estudo

In vitro (Human hepatic microsomes)

In vivo

Clínico

Resultado: Meloxicam inibe a hidroxilação da tolbutamida por CYP2C9 e inibe em menor proporção a CYP3A4.

26) Nome do artigo:

The NO–cGMP–K⁺ channel pathway participates in the antinociceptive effect of diclofenac, but not of indomethacin

Autor/Ano: ORTIZ et al; 2003

Foi identificado algum tipo de interação medicamentosa?

Sim

Não

Qual tipo?

Farmacodinâmica

Farmacocinética

Quais são os medicamentos envolvidos?

Glibenclamida, tolbutamida e diclofenaco.

Tipo de estudo

In vitro

In vivo (Ratos)

Clínico

Resultado: Glibenclamida e tolbutamida bloqueiam a antinocicepção periferia do diclofenaco.

27) Nome do artigo:

Role of human liver microsomal CYP2C9 in the biotransformation of lornoxicam

Autor/Ano: BONNABRY et al; 1996

Foi identificado algum tipo de interação medicamentosa?

Sim

Não

Qual tipo?

Farmacodinâmica

Farmacocinética

Quais são os medicamentos envolvidos?

Tolbutamida e Lornoxicam

Tipo de estudo

In vitro (Human liver microsomes)

In vivo

()Clínico

Resultado: A tolbutamida inibe a metabolização do Lonorxicam.