

O USO DE AINES E FÁRMACOS HIPOGLICEMIANTE POR IDOSOS DIABÉTICOS: INTERAÇÕES E FARMACOTERAPIA

THE USE OF AINES AND HYPOGLYCEMIC AGENTS BY ELDERLY DIABETICS: INTERACTIONS AND
PHARMACOTHERAPY

DOI: <https://doi.org/10.16891/2317-434X.v11.e3.a2023.pp3119-3127> Recebido em: 27.03.2023 | Aceito em: 25.06.2023

Cleberon Rosa Lima Santos^a, Daniela Regina Buch Leite^a, Isadora Dallarmi Miguel^a, Idonilton da Conceição Fernandes^a, Luciane Dalarmi^a, Deise Prehs Montrucchio^a, Obdulio Gomes Miguel^a, Josiane de Fatima Gaspari Dias^a, Marilis Dallarmi Miguel^a

*Universidade Federal do Paraná^a
E-mail: tonhfernandes@gmail.com

RESUMO

Objetivo: avaliar as interações medicamentosas entre AINES e medicamentos prescritos para Diabetes tipo 2. **Método:** foi efetuada uma revisão integrativa de artigos dos últimos 25 anos nas principais bases de dados Science direct, Pub Med, Scielo, Lilacs, Portal Capes e para a seleção dos artigos foi utilizado o programa Intelligent Systematic Review- RAYYAN. **Resultados:** mostraram que existem interações prejudiciais e interações benéficas entre estes medicamentos. Os estudos mostraram uma boa interação entre metformina e ácido acetilsalicílico (AAS) em doses baixas, uma vez que diminuiu eficazmente os fatores inflamatórios, a glicose no sangue, diminuiu a resistência à insulina e diminuiu a lipogênese. A utilização de ibuprofeno em doses baixas com metformina demonstrou ter um bom efeito analgésico. **Conclusão:** no entanto, as interações relacionadas com o diclofenaco revelaram-se verdadeiramente prejudiciais, o que é relevante devido ao uso abusivo, a sua ação de ativação do KATP interfere com o mecanismo de ação das sulfonilureias.

Palavras-chave: Interação medicamentosa; dor; idosos.

ABSTRACT

Objective: To evaluate drug interactions between NSAIDs and drugs prescribed for type 2 diabetes. **Method:** An integrative review of articles from the last 25 years in the main databases Science direct, Pub Med, Scielo, Lilacs, Portal Capes was performed and the Intelligent Systematic Review- RAYYAN program was used for the selection of articles. **Results:** showed that there are harmful interactions and beneficial interactions between these drugs. The studies showed a good interaction between metformin and acetylsalicylic acid (ASA) at low doses as it effectively decreased inflammatory factors, blood glucose, decreased insulin resistance and decreased lipogenesis. Using low-dose ibuprofen with metformin was shown to have a good analgesic effect. **Conclusion:** however, the interactions related to diclofenac proved to be truly harmful, which is relevant due to abusive use, its KATP-activating action interferes with the mechanism of action of sulfonylureas.

Keywords: Drug interaction; pain; elderly.

INTRODUÇÃO

Os fatores fisiológicos ligados a idade juntamente com outras comorbidades, muitas vezes degenerativas, são um desafio para os profissionais da saúde (AMORIN et al., 2021). Os diabéticos, devido as condições de hiperglicemia, sofrem com o acometimento de danos a estruturas de nervos, o que pode levar a uma dor neuropática, contudo as dores neste público também podem surgir em articulações, coluna vertebral e musculatura (TODOROVIC, 2016). A dor está entre os principais fatores limitantes para o idoso desenvolver atividades do seu cotidiano, afetando assim a sua qualidade de vida (AMORIN et al., 2021). No Brasil, a prevalência de automedicação entre idosos acima de 60 anos perpassa entre 4% e 87%, dentre estes destacam-se os antipiréticos, analgésicos, AINES, suplementos alimentares e complementos da medicina alternativa (ARMAR; MALHOTRA; PATEL, 2015). Nesse âmbito de complexidade avaliar a interação de anti-inflamatórios AINES e a farmacoterapia do diabético pode apontar elementos técnicos para uma clínica segura e proporcionar uma melhoria na qualidade de vida do idoso diabético (LONGRAS, 2016).

Farmacocinética e farmacodinâmica no idoso

A farmacocinética dos medicamentos AINES para o diabético apresenta diferenças significativas, principalmente naqueles poli medicados (LONGRAS, 2016). As alterações implicadas na farmacocinética podem levar desde um aumento da biodisponibilidade, devido as condições hepáticas afetadas, até, dependendo da solubilidade do fármaco, uma alteração no volume de distribuição devido a variação do teor gordura/água no corpo do idoso. 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 (THÜRMAN, 2020).

Tais alterações ocorrem na interação do uso de medicamentos AINES podem provocar diminuição das proteínas livres devido a presença de medicamentos livres no organismo, maior sensibilidade dos receptores farmacológicos, atrofia intestinal, aumento do pH gástrico, menor fluxo sanguíneo renal, menos massa renal, danos renais e fluxo sanguíneo esplênico.

Entendendo o alto nível de automedicação de AINES por idosos e os altos índices de diabéticos no

Brasil, e quais são os principais problemas causados à saúde do idoso diabético pelas interações entre Biguanidas, Sulfonilurêias e AINES. Essa pesquisa tem como objetivo avaliar as interações medicamentosas entre AINES e tais medicamentos prescritos para Diabetes tipo 2.

METODOLOGIA

A revisão integrativa de literatura científica com a finalidade de avaliar e identificar interações medicamentosas entre medicamentos prescritos para Diabetes tipo 2, biguanidas e sulfonilurêias, 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.

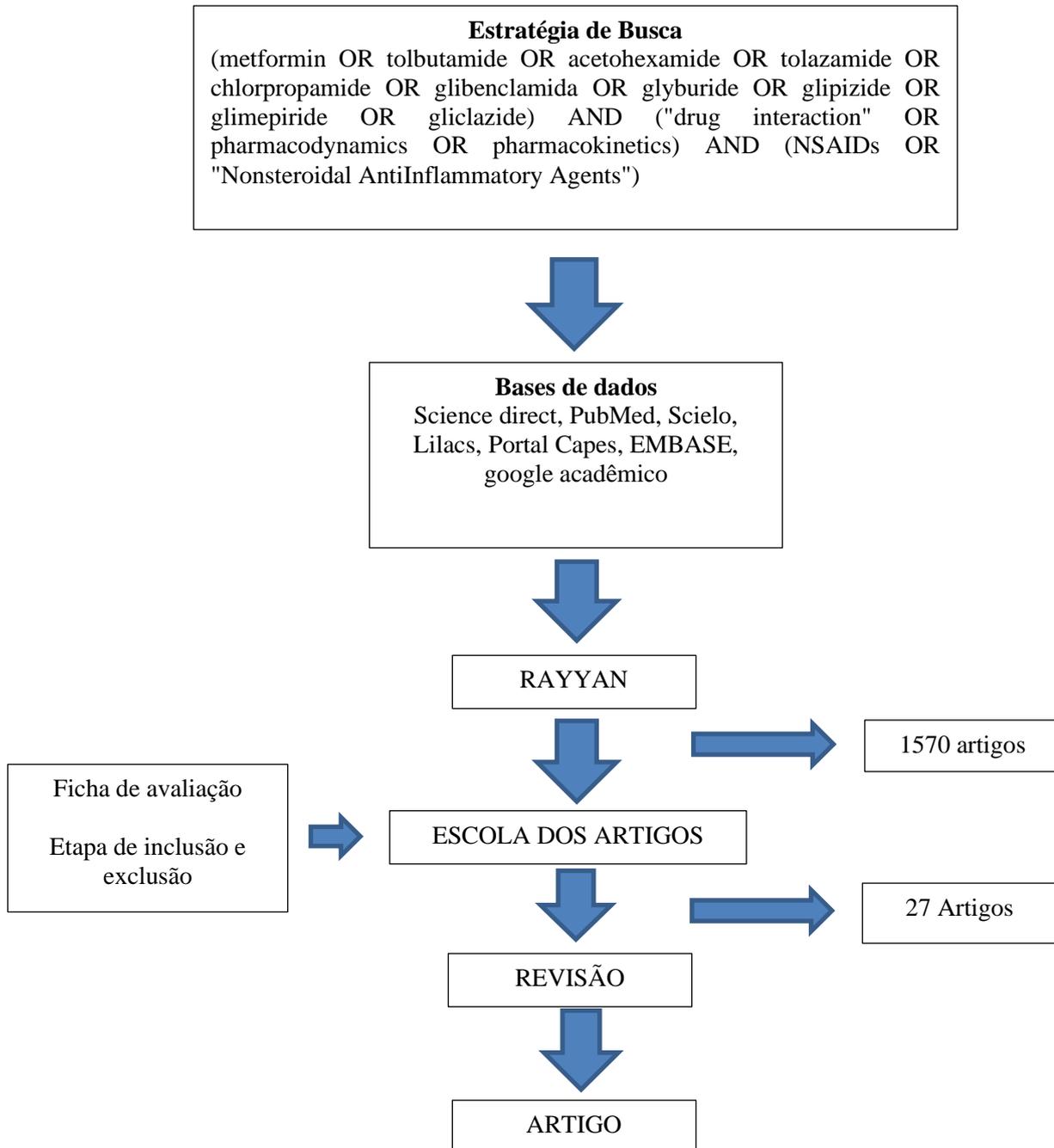
Os critérios de inclusão foram todos os estudos realizados sobre estudos de farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos prescritos para diabetes tipo 2, sulfonilurêias e biguanidas, e suas interações com AINES. Para exclusão os critérios utilizados foram os estudos que não mencionavam interações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

Para a seleção dos artigos utilizou-se 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 e Gavão (2006), com questões fechadas sobre identificação dos fármacos usados, qual tipo de interação farmacológica exibida, quais medicamentos envolvidos na interação, uso in vivo ou in vitro.

O instrumento, foi validado também pelos pesquisadores participantes do estudo. As questões incluíram nome do artigo, tipo de estudo, medicamentos, tipo de interação e resultado. Logo após foram retirados os artigos repetidos e foi efetuada a filtragem, os artigos que ficaram em conflito foram discutidos e avaliados pelos pesquisadores. Foi construído o fluxograma para facilitar a etapas descritas na metodologia como mostra a Figura 1.

Figura 1. Fluxograma desenvolvimento da pesquisa



Fonte: autor (2022)

RESULTADOS

Foram coletados 1570 artigos não repetidos e deste foram selecionados 27 artigos para o estudo. 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 sulfoniluréias reações importantes, boas em alguns casos e prejudiciais em outros como mostra a Tabela 1.

Tabela 1 - Interações medicamentosas

Fármacos	KATP	AMPK	Complexo químico	Antinociceção	CYP2C9	Proteínas plasmáticas	OAT
Diclofenaco	Ativa	Ativa	X	Inibida com sulfoniluréias	Inibe	X	X
Indometacina	X	X	X	X	X	X	Afinidade OAT3
AAS	Inibe	Ativa	Com metformina exceto em pH9	Aumentou com metformina	Indutor	Desloca a glibenclamida	X
Ibuprofeno	X	X	Com metformina	Aumentou com metformina	Indutor	Desloca a glibenclamida	X
Meloxicam	X	X	X	Não diminui com sulfoniluréias	Inibe	X	Menor afinidade OAT3
Dipirona	X	X	X	Diminuída por metformina, mas manteve com as sulfoniluréias	X	X	X
Celeco-xibe	X	X	X	Diminuiu fatores de inflamação com metformina	Inibe	X	X
Naproxeno	X	X	X	X	X	Ligações em regiões I e II da albumina	X

KATP – Canais de Potássio Sensíveis a ATP; AMPK – Proteína quinase ativada por AMP; OAT – Transportador aniônico orgânico.

DISCUSSÃO

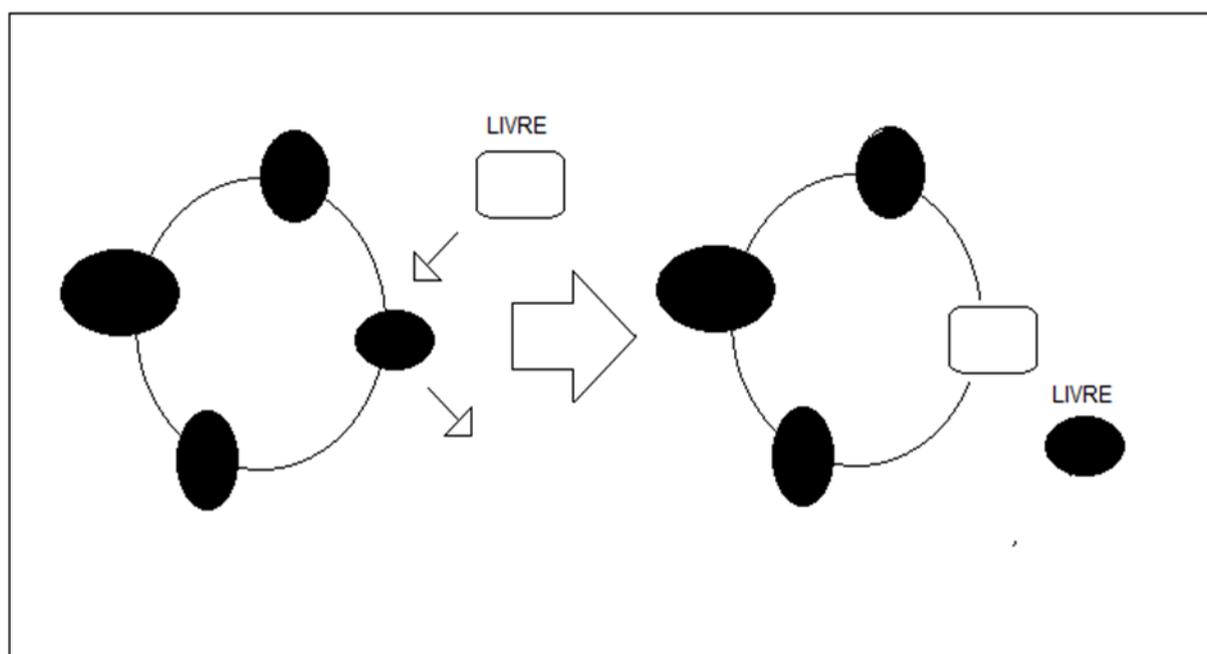
Interações Físico-químicas

O estudo das interações físico-químicas entre fármacos é necessário, pois, em alguns casos, pode haver interações químicas que podem afetar a absorção dos mesmos interferindo diretamente em sua biodisponibilidade (AHSAN, et al., 2012).

Interações com Proteína Plasmática

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 como mostra na Figura 2 (GOODMAN, et al., 2011). Alguns fármacos são capazes de deslocar um outro fármaco quando ambos se ligam ao mesmo sítio da proteína plasmática, o deslocamento dependerá da afinidade do fármaco pelo sítio de ligação da albumina (ATALIBA, 2016).

Figura 2. Interações com proteínas plasmáticas



FONTE: O Autor (2022)

Interações ligadas a enzima AMPK

A enzima AMPK é um heterotrímero $\alpha\beta\gamma$ que atua na percepção energética celular, ou seja, quando existe uma queda no nível de ATP e aumento do AMP ela induz todo maquinário celular necessário para a produção de ATP (CASTRO; BIZZI.; JUNIOR, 2020). 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).

Interações com 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 antinociceção causada por alguns AINEs está ligada aos canais de potássio sensíveis a ATP. 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. A antinociceção causada pela ativação dos canais de potássio dependentes de ATP também foi comprovada, pois a antinociceção foi verificada com o uso de opióides que atuavam por ativar, abrir, os canais de potássio sensíveis a ATP, efeito contrário ao das Sulfoniluréas (OCAÑA, et al., 2004; ORTIZ; GRANADOS-SOTO; CASTAÑEDA-HERNÁNDEZ, 2004; REYES-MEJIA, 2016).

Interações ligadas a receptores renais de 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. Existem vias de excreção, receptores de metabólitos renais, que ao serem ativados fazem a liberação dos mesmos e 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, et al., 2014).

Indometacina

A indometacina não apresentou alteração da antinocicepção sistêmica nem pela metformina e nem pela Glibenclamida, entretanto, segundo um estudo realizado, a indometacina tem maior afinidade pelo OAT3, transportador renal aniônico, utilizado pela glibenclamida. Todavia, por serem interações farmacocinéticas, pode-se avaliar o uso em horários diferentes levando-se em conta o tempo de depuração total do fármaco e possíveis debilidades do indivíduo. Outro fator importante do uso conjunto com Glibenclamida é a possibilidade de ulceração gástrica (ORTIZ, 2011; ZOU et al., 2021). Recomenda-se avaliar o tempo de uso.

Ibuprofeno

O ibuprofeno ativa a AMPK, local de ação da metformina, em usuários de metformina uma dose baixa de ibuprofeno mostrou ser bem eficaz contra a dor, contudo existe a possibilidade de formação de complexos químicos estáveis quando são administrados juntos. 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. O aumento da fração livre de glibenclamida, mesmo em pequena quantidade, pode gerar uma hipoglicemia grave devido ao baixo índice terapêutico das sulfonilurêias (MUNAR; SINGH, 2007; PECIKOZA et al., 2017). 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, et al., 2013; INDURTHI; LECLERC; VETTER, 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 et al., 2020). Nesse caso, o uso com as sulfonilurêias deve ser avaliado, seria importante realizar um estudo de dose e duração de tratamento.

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. O uso de AAS com a metformina também diminuiu os fatores de inflamação, diminuiu a lipogênese e aumentou a sensibilidade a insulina (FORD, et al., 2015; MAHLANGU et al., 2020; NYAMBUYA, DLUDLA, NKAMBULE, 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 (ORTIZ, 2012). Neste caso seria interessante realizar um estudo isobolográfico para identificar a concentração máxima que poderia ser utilizada sem causar danos à saúde do idoso.

Meloxicam

O meloxicam, em estudos pré-clínicos, não teve sua antinocicepção alterada nem pela glibenclamida e nem pela glipizida (ORTIZ, 2012). A glipizida tem menos afinidade pelos receptores renais OAT1 e OAT2 que a glibenclamida (ZHOU; ZHOU; HUANG, 2010) contudo, o meloxicam inibiu a hidroxilação da tolbutamida, uma sulfonilurêias, no CYP2C9. Devido ao 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.

Dipirona

Segundo os estudos pré-clínicos, o metamizol teve a sua antinocicepção sistêmica bloqueada pela metformina, mas não pela glibenclamida ou glipizida (GUZMÁN-PRIEGO, et al., 2017). A dipirona, um analgésico, também está entre os medicamentos mais utilizados por idosos (JEREZ-ROIG et al., 2014). Porém, o uso concomitante pode ser evitado. A utilização em horários diferentes, levando-se em conta os fatores farmacocinéticos dos fármacos e as possíveis debilidades do idoso, pode surtir um efeito farmacológico mais adequado.

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; HUNG; HSIEH, 2016) Contudo, o celecoxibe, segundo (Tang, et al., 2000), faz a inibição da CYP2C9. Portanto, o uso em conjunto do celecoxibe com as sulfoniluréias pode levar a um aumento na concentração sanguínea de Sulfoniluréias, o que pode ser nocivo para o idoso devido à baixa concentração de albumina sanguínea e o baixo índice terapêutico das sulfonilureias (MUNAR; SINGH, 2007; LAFUENTE-LAFUENTE et al., 2013). A utilização em horários diferentes, pode ser avaliada.

Naproxeno

Faz ligação em sítios I e II da varfarina em albumina, existe o risco de deslocamento de glibenclamida em proteínas plasmáticas o que acarreta no acúmulo desse fármaco nos tecidos o que dificulta na metabolização do fármaco (BENKESTOCK; DLUND; ROERADE, 2005). A baixa concentração de albumina sanguínea nos idosos e a possível glicação das albuminas, causadas pelo excesso de glicose no sangue, pode, também neste caso, levar a uma hipoglicemia grave devido ao aumento da concentração de glibenclamida livre no sangue (LAFUENTE-LAFUENTE et al., 2013; INDURTHI, LECLERC, VETTER, 2014).

CONCLUSÃO

As interações das sulfoniluréias com o diclofenaco são aquelas que podem apresentar um maior risco a saúde do idoso diabético, pois, dentre outros efeitos, o diclofenaco tem a ação de abertura de canais de potássio sensíveis a ATP (KATP), efeito contrário ao das sulfoniluréias. Já a antinocicepção do diclofenaco também pode ser 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.

A diabetes, a fragilidade do organismo e o abuso de AINEs são condições de riscos para a 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 diabético.

REFERÊNCIAS

AMORIM, J. S. C. DE. et al. Use of healthcare 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. Sao Paulo Med. J., 2021 139(2), p. 137–143, mar. 2021.

AHSAN, M. R. et al. Study of in Vitro Interaction of Ciprofloxacin with Paracetamol and Zinc in Aqueous Medium. *Journal of Scientific Research*, [S. l.], v. 4, n. 3, p. 701–708, 2012. DOI: 10.3329/jsr.v4i3.8709.

ALVES. D. P. et al. Diclofenac-induced peripheral antinociception is associated with ATP-sensitive K⁺ channels activation. *Life Sciences*. 2004 Apr;74(20):2577–91. doi.org/10.1016/j.lfs.2003.10.012

AOYAMA. E.de. A; DELMÃO. F. M. Anti-inflamatórios não esteroides (AINES) mais vendidos em farmácias comunitárias: revisão de literatura. *Rev Bras Interdiscip Saúde-ReBIS*. 2021; 3(2):29-35

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. doi.org/10.4067/S0717-97072010000200013.

ATALIBA. F. J. B. Interações planta x medicamento alopático no tratamento de diabetes e hipertensão arterial. (Trabalho de conclusão de curso) graduação Farmácia. Universidade Federal do rio grande do Sul. 2016.

- CASTRO, A. C. G.; BIZZI, M. F.; JUNIOR, ARO. Amp-Proteína Quinase Ativada (AMPK): O Elo Proteico entre Metabolismo e Câncer. *Rev Med Minas Gerais*, n. 30, 2020.
- DE LIMA BRAZ, C. et al. Medicamentos com atividade sobre o citocromo P450 utilizados por idosos em domicílio. *Revista Médica de Minas Gerais*, 2018.
- FORD, R. J. et al. Metformin and salicylate synergistically activate liver AMPK, inhibit lipogenesis and improve insulin sensitivity. *Biochem J*. 2015 May 15;468(1):125-32. doi: 10.1042/BJ20150125.
- FLOCKHART, D.A; OESTERHELD, J. R. Cytochrome P450-Mediated Drug Interactions. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 2000 Jan;9(1):43-76.
- GUZMÁN-PRIEGO, C. G et al. Antihyperalgesic Effects of Indomethacin, Ketorolac, and Metamizole in Rats: Effects of Metformin. *Drug Dev Res*. 2017 Mar;78(2):98-104. doi: 10.1002/ddr.21379.
- HANATANI, T, et al. No major difference in inhibitory susceptibility between CYP2C9.1 and CYP2C9.3. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2003 Jul 1;59(3):233-5. doi: 10.1007/s00228-003-0603-5
- HAKKOLA J, HUKKANEN J, TURPEINEN M, et al. Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: an update. *Archives of Toxicology*. 2020 Oct 27;94(11):3671-722. doi: 10.1007/s00204-020-02936-7.
- INDURTHI, V. S. K.; LECLERC, E.; VETTER SW. Calorimetric investigation of diclofenac drug binding to a panel of moderately glycosylated serum albumins. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014 Aug; 59:58-68. doi: 10.1016/j.ejps.2014.04.002.
- JEREZ-ROIG, J et al. Prevalence of self-medication and associated factors in an elderly population: a systematic review. *Drugs Aging*. 2014 Dec;31(12):883-96. doi: 10.1007/s40266-014-0217-x.
- GOODMAN, L. S., GILMAN A, BRUNTON, L. L, CHABNER, B. A, KNOLLMANN, B. C. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill Medical; 2011.
- KING, T. S, et al. AMP-activated protein kinase is activated by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *European Journal of Pharmacology*. 2015 Sep; 762:299-305. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.06.001.
- LAFUENTE-LAFUENTE C, BAUDRY É, PAILLAUDE E et al. *Pharmacologie clinique et vieillissement*. La Presse Médicale. 2013 Feb;42(2):171-80. doi.org/10.1016/j.lpm.2012.06.023.
- 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 International*. 2014 Aug;86(2):350-7. doi: 10.1038/ki.2014.66.
- 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*. 2009 Jan 29;151(4):483-93. doi: 10.1038/sj.bjp.0707259.
- LEÓN-REYES, M.R; CASTAÑEDA-HERNÁNDEZ, G; ORTIZ, M. I. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of diclofenac in the presence and absence of glibenclamide in the rat. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2016 Nov 14;11(3):68. doi: 10.18433/j3ks39.
- LONGRAS, C. D. M. *Medicação potencialmente inapropriada em idosos: fisiopatologia e métodos de prevenção de nefrotoxicidade*, 2016. Dissertação (mestrado em medicina). Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal.
- LU, C. H; HUNG, Y. J; HSIEH, P. S. Additional effect of metformin and celecoxib against lipid dysregulation and adipose tissue inflammation in high-fat fed rats with insulin resistance and fatty liver. *Eur J Pharmacol*. 2016. Oct 15; 789:60-67. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.07.012.
- 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*. 2020 Apr; 128:154999. doi: 10.1016/j.cyto.2020.154999.
- MUNAR M. Y, SINGH. H. Drug Dosing Adjustments in Patients with Chronic Kidney Disease. *American Family Physician [Internet]*. 2007 May 15 [cited 2023 Feb 13];75(10):1487-96. Available from: https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2007/0515/p1487.html?utm_medium=email&utm_source=transaction.
- 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*. 2021 May; 363:104313. doi: 10.1016/j.cellimm.2021.104313.
- OCAÑA, M; CENDÁN CM, COBOS EJ, ENTRENA JM, BAEYENS JM. Potassium channels and pain: present realities and future opportunities. *European Journal of Pharmacology*. 2004 Oct;500(1-3):203-19.
- ORTIZ M. I. Metformin and phenformin block the peripheral

antinociception induced by diclofenac and indomethacin on the formalin test. *Life Sciences*. 2012 Jan;90(1-2):8–12

ORTIZ. M. I. Blockade of the antinociception induced by diclofenac, but not of indomethacin, by sulfonylureas and biguanides. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2011 Jul;99(1):1–6. doi: 10.1016/j.pbb.2011.03.008.

ORTIZ M. I. Synergistic Interaction between Metformin and Sulfonylureas on Diclofenac-Induced Antinociception Measured Using the Formalin Test in Rats. *Pain Research and Management [Internet]*. 2013 [cited 2022 May 10];18(5):253–8. doi: 10.1155/2013/579183.

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*. 2003 Aug;76(1):187–95. doi: 10.1016/s0091-3057(03)00214-4.

OUZZANI, M., HAMMADY, H., FEDOROWICZ, Z. Rayyan - um aplicativo da web e móvel para revisões sistemáticas. *Syst Rev* 5, 210 (2016). doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4

PECIKOZA U. B, et al. Metformin Synergizes with Conventional and Adjuvant Analgesic Drugs to Reduce Inflammatory Hyperalgesia in Rats. *Anesthesia & Analgesia*. 2017 Apr;124(4):1317–29. doi: 10.1213/ANE.0000000000001561.

PARMAR, Z; MALHOTRA, S. D.; PATEL, V. J. Prevalence and pattern of self-medication in elderly individuals. *Int J Basic Clin Pharmacol*, v. 4, p. 1095-9, 2015.

RUSSE. O. Q; MÖSER. C.V; KYNAST. K.L; KING. T.S; STEPHAN. H; GEISSLINGER. G, et al. Activation of the AMP-Activated Protein Kinase Reduces Inflammatory Nociception. *The Journal of Pain*. 2013 Nov;14(11):1330–40.

REYES-MEJIA, G. C. Molecular studies of ATP-sensitive potassium channels: gating, pathology, and optogenetics. 2016. Tese de Doutorado. Université Grenoble Alpes.

TODOROVIC S. M. Painful Diabetic Neuropathy: Prevention or Suppression? *Int Rev Neurobiol*. 2016; 127:211-25. doi: 10.1016/bs.irm.2016.03.005.

TANG. C et al., 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*. 2000 May;293(2):453-9.

URSI, E. S., GAVÃO, C. M. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. *Rev Latino-Am Enfermagem [Internet]*. 2006Jan;14(Rev. Latino-Am.

Enfermagem, 2006 14(1)). doi.org/10.1590/S0104-11692006000100017

VAN DEN ANKER. J. et al. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2018 Sep 24;58(S10): S10–25. doi: 10.1002/jcph.1284.

WEN C, et a. Metabolism of liver CYP450 and ultrastructural changes after long-term administration of aspirin and ibuprofen. *Biomed Pharmacother*. 2018 Dec; 108:208-215. doi: 10.1016/j.biopha.2018.08.162.

ZHOU S-F, ZHOU Z-W, HUANG M. Polymorphisms of human cytochrome P450 2C9 and the functional relevance. *Toxicology*. 2010 Dec;278(2):165–88.

ZOU. L., et al. Metabolites Potently Inhibit Renal Organic Anion Transporters, OAT1 and OAT3. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021 Jan;110(1):347–53. doi: 10.1016/j.xphs.2020.09.004.