

Interações entre Hipoglicemiantes Orais e Alimentos

Hypoglycemic Agents and Food Interactions

RESUMO O diabetes tipo 2 é caracterizado por vários distúrbios metabólicos que levam a um quadro hiperglicêmico. Os hipoglicemiantes orais representam a terapêutica mais adotada, em adição às mudanças no estilo de vida. Realizou-se um levantamento bibliográfico sobre as interações desses medicamentos com os alimentos. Apenas a nateglinida apresenta interação clinicamente importante, ocorrendo redução de sua absorção. Para os demais medicamentos, a relação entre o controle glicêmico e o esquema de administração deve-se às especificidades de seus mecanismos de ação. A repaglinida e a clorpropramida ainda carecem de estudos que comprovem a existência ou não de interação com os alimentos. Os resultados encontrados contribuem para melhorar a orientação ao usuário.

Palavras-chave HIPOGLICÊMICOS – ANTIDIABÉTICOS – INTERAÇÕES ALIMENTO-DROGA – DIABETES MELLITUS TIPO 2.

ABSTRACT The diabetes type 2 is characterized by several metabolic disturbances that induce hyperglycemia. The hypoglycemic agents are the main adopted therapeutics following changes in the life style of patients. There is bibliographical data about interactions of medicine with food. Only nateglinida shows clinically important food interaction, with the reduction of its absorption. Concerning the other drugs, the relationship between glycemic control and administration schedule is due to the specificities of their mechanisms of action. There are not, so far, studies showing the existence or not of food-drug interactions related to repaglinide and clorpropramide. The results of this research can contribute to a better orientation of the user of these medicines.

Keywords HYPOGLYCEMIC AGENTS – FOOD-DRUG INTERACTIONS – DIABETES MELLITUS TYPE 2.

FÁTIMA CRISTIANE LOPES GOULARTE FARHAT *

Doutora em fármaco e medicamentos pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas (USP/SP) e professora supervisora de estágio do Curso de Farmácia – Faculdade de Ciências da Saúde (UNIMEP/SP)

DANIEL MERIGHI IFTODA

Graduando em Farmácia – Faculdade de Ciências da Saúde (UNIMEP/SP)

PAULO HENRIQUE DOS SANTOS

Graduando em Farmácia – Faculdade de Ciências da Saúde (UNIMEP/SP)

* Correspondências:

R. Dom Pedro II, 791, Centro,
13400-390, Piracicaba/SP
fcfarhat@unimep.br

INTRODUÇÃO

O diabetes tipo 2 caracteriza-se por um conjunto de distúrbios que possuem como sintomatologia a hiperglicemia e várias complicações crônicas, estando relacionado a uma história clínica de obesidade e maus hábitos alimentares. As taxas de morbidade e mortalidade decorrem, freqüentemente, da doença vascular aterosclerótica e de suas manifestações, como doença coronariana, acidente vascular cerebral e insuficiência renal periférica.^{1, 2}

O diabetes é uma das principais causas de mortalidade, insuficiência renal, amputação de membros inferiores, cegueira e doença cardiovascular. Após 15 anos de doença, 2% dos indivíduos desenvolverão cegueira; 10%, deficiência visual grave; 30-45%, algum grau de retinopatia; 10-20%, de nefropatia; 20-35%, de neuropatia e 10-25%, de doença cardiovascular. O diabetes tipo 2 abrange cerca de 90% dos casos e o do tipo 1, cerca de 8%. Mundialmente, os custos diretos para o atendimento ao diabetes variam de 2,5% a 15% dos gastos nacionais em saúde, dependendo da prevalência local e da complexidade do tratamento disponível. Além dos custos financeiros, acarreta dor, ansiedade, inconveniência e menor qualidade de vida para os doentes e suas famílias. Representa também carga adicional à sociedade pela perda de produtividade no trabalho, aposentadoria precoce e mortalidade prematura.³

Em 1985, 30 milhões de pessoas no mundo eram diabéticas; em 1995, 135 milhões; em 2000, 177 milhões; e estima-se que em 2025 serão pelo menos 300 milhões.³ No Brasil, no final da década de 1980, o diabetes ocorria em cerca de 8% da população metropolitana de 30 a 69 anos de idade, variando de 3% na faixa de 30-39 anos a 17% na de 60-69; 50% das pessoas não conheciam o diagnóstico.¹ O Ministério da Saúde vem trabalhando com 11 milhões de pessoas diabé-

ticas e prevalência de 11% para pessoas acima de 40 anos.⁴

O tratamento envolve principalmente modificações no estilo de vida do paciente, as quais incluem abstenção do fumo, aumento da atividade física e reorganização da dieta, além do uso de medicamentos hipoglicemiantes.⁵

Um estudo nos EUA revelou altos índices de diabetes tipo 2, hipertensão e obesidade em imigrantes de descendência africana, asiática e mexicana, evidenciando a troca dos hábitos alimentares dessas culturas pela dieta norte-americana, rica em carboidratos.⁶ Alterações também foram percebidas na população nipo-brasileira, provavelmente relacionadas às mudanças de hábitos alimentares.⁷

Em pacientes diabéticos, uma pesquisa revelou que apenas 28,4% seguiam uma dieta adequada; 20,9% realizavam alguma atividade física; e 68,6% faziam o uso exclusivamente de hipoglicemiantes.⁸ Outro estudo mostrou que 76% dos pacientes que receberam orientações dietéticas, apenas 53,4% as cumpriam; dos 75% orientados sobre exercício físico, apenas 33,8% haviam praticado alguma atividade no último mês; e dos 289 que utilizavam alguma medicação, em 85,8% dos casos esta correspondia a hipoglicemiantes orais.⁹

Nota-se que, embora os medicamentos devam representar uma terapia auxiliar no controle do diabetes, muitas vezes são a principal ou única forma de tratamento adotada. Assim, a prestação de assistência farmacêutica, por meio de orientações no ato da dispensação ou, mais efetivamente, pelo acompanhamento e registro farmacoterapêutico do usuário, via serviços de atenção farmacêutica, desempenha papel essencial para assegurar o uso correto dos medicamentos e os resultados clínicos esperados. Para realização de um atendimento adequado, é necessário que o dispensador tenha conhecimentos de Farmacologia, Fisiologia e Fisiopatologia, além de possuir habilidade sufici-

ente para ensinar, de maneira simples, sobre o uso correto dos medicamentos. A orientação farmacêutica busca, portanto, promover uma terapêutica mais segura e eficaz.

Nesse contexto, as interações entre os medicamentos, e entre estes e os alimentos, devem ser consideradas. Embora as interações medicamentosas sejam mais exploradas, os alimentos também podem modificar a ação dos medicamentos por alterar sua absorção, via alterações no esvaziamento e enchimento gástrico, adsorção do fármaco, mudanças do fluxo sanguíneo esplênico e da liberação de bile. Por isso, a importância de estudar as interações alimento-droga, uma vez que é possível aumentar a eficácia clínica do tratamento, tornando-o também mais seguro.¹⁰

Algumas interações alimento-droga resultam em diminuição da absorção do fármaco, tais como: digoxina (cardiotônico), quando administrada com uma refeição rica em fibras ou pectina; captopril (anti-hipertensivo), quando administrado junto a alimentos;¹¹ ferro (antianêmico), quando consumido com leite de vaca e derivados, chá, café ou alguns tipos de cereais;¹² levodopa (antiparkinsoniano), quando administrado com suco natural de banana.¹³ Por outro lado, alguns alimentos podem aumentar a absorção de fármacos, como é o caso das frutas cítricas, ricas em vitamina C, que torna o ferro mais solúvel e estável para ser absorvido no meio alcalino do intestino delgado.¹⁴

Uma vez que os hipoglicemiantes orais representam a forma mais adotada de tratamento de uma população crescente de diabéticos, o presente trabalho pretende levantar subsídios para seu uso correto, com ênfase nas interações com alimentos, visando maior qualidade na orientação ao usuário.

METODOLOGIA

Utilizou-se o Consenso Brasileiro de Diabetes (2002)⁵ e Atualização Brasileira So-

bre Diabetes (2006)¹⁵ como base para a seleção dos hipoglicemiantes orais prescritos para o tratamento do diabetes tipo 2 e disponíveis no mercado nacional. Para o estudo de suas interações com os alimentos, fez-se levantamento em bases de dados Medline, Lilacs e Scielo e livros de referência em farmacologia.

Os resultados foram dispostos em tabela, contendo os respectivos mecanismos de ação, influência na glicemia de jejum, posologia, horário de administração e interação com alimentos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme mostra a tabela 1, somente a nateglinida apresenta interação com alimentos clinicamente importantes, resultando em diminuição de sua absorção e biodisponibilidade. Segundo Mcleod,¹⁶ quando esta é administrada 10 minutos antes da refeição, apresenta concentração máxima ($C_{\text{máx}}$) de 3,3mg/l atingida após 42 minutos; quando ingerida 10 minutos após a refeição a $C_{\text{máx}}$ de 2,5mg/l só foi alcançada após 114 minutos; por fim, quando administrada 1 minuto antes da refeição atingiu uma $C_{\text{máx}}$ de 2,8mg/l após 84 minutos de sua ingestão. Tais resultados indicam que a presença do alimento diminui a biodisponibilidade do fármaco, podendo afetar, portanto, o efeito clínico desejado.

Destaca-se também a ausência dessas informações para a clorpropamida e a repaglinida, o que dificulta a orientação sobre esses medicamentos.

Para os demais hipoglicemiantes, as informações encontradas demonstram a ausência de interação direta com os alimentos. Assim, as orientações sobre administração ficam na dependência do conhecimento de seus respectivos mecanismos de ação hipoglicemiante e demais características farmacocinéticas.

As sulfonilurías, por aumentarem a secreção de insulina, devem ser administradas 30 minutos antes das refeições. Assim, o paciente

Tabela 1. Hipoglicemiantes orais e seus mecanismos de ação, influência na glicemia de jejum, posologia, horário de administração, horário de administração e interação com alimentos.

Hipoglicemiantes orais	Mecanismo de ação ⁵	Redução da glicemia de jejum (mg/dl) ⁵	Interação com alimentos			
			Posologia ¹⁸	Horário de administração	Sim	Não
Sulfonilurêias¹⁷						
1ª Geração						
Clorpropamida			125-500 mg/dia, 24/24h	Antes do café-da-manhã ¹⁸		Não encontradas referências sobre interações com alimentos.
2ª Geração						
Glibenclâmida	Aumentam secreção de insulina	60-70	2,5-20 mg/dia, 12/12 ou 24/24h	30 minutos antes ou juntamente com as refeições ¹¹	✓ ²¹	
Glipizida			2,5-20 mg/dia, 12/12 ou 24/24h	30 minutos antes das refeições ^{18,11}	✓ ^{11,22}	Absorção retardada com alimento, porém o pico plasmático não é afetado ^{11,22}
Glicazida MR			80-320 mg/dia, 12/12h	30 minutos antes das refeições ¹⁷	✓ ²³	
Glimepirida			1-6 mg/dia, 24/24h	30 minutos antes das refeições ¹⁷	✓ ²⁴	
Biguanidas						
Metformina	Aumenta sensibilidade à insulina no fígado e músculo	60-70	500-2.550 mg/dia, 12/12 ou 24/24h	Após as refeições ¹¹	✓ ^{11,21}	
Inibidores da alfa-glicosidase						
Acarbose	Retarda absorção de carboidratos	20-30	25-300 mg/dia, 8/8h	Juntamente com a primeira garfada das principais refeições ¹¹	✓ ¹¹	
Glinidas						
Repaglinida	Aumentam secreção de insulina	60-70	1,5-6 mg/dia, 8/8h	Antes das refeições ⁵		Não encontradas referências sobre interações com alimentos.
Nateglinida		20-30	120 mg/dose, 8/8 h	Antes das refeições ^{5,18}	✓ ^{16, 25}	Os alimentos reduzem sua taxa de absorção ^{16, 25}
Glitazonas						
Roziglitazona	Aumentam sensibilidade à insulina no músculo	35-40	4-8 mg/dia, 24/24h	Sem considerar alimentação ¹¹	✓ ^{11,26}	Os alimentos reduzem em 28% o pico de concentração plasmática, porém sem significado clínico ¹¹
Pioglitazona			15-45 mg/dia, 24/24h	Sem considerar alimentação ²⁰	✓ ²⁰	Os alimentos interferem na farmacocinética, porém sem significado clínico ²⁰

obtem um pico de insulina satisfatório para reduzir a glicemia proveniente da alimentação. Dentre as sulfoniluréias, apenas a glipizida tem sua absorção retardada pelos nutrientes, porém seu pico plasmático não é alterado.^{11, 17, 18}

A metformina deve ser administrada 15 a 20 minutos após as refeições, aumentando a sensibilidade de receptores de insulina no fígado e no músculo esquelético.

A acarbose, por sua vez, tem por finalidade retardar a absorção de carboidratos. Portanto, deve ser ingerida na primeira “garfada” da refeição. Convém ressaltar que esse fármaco anti-hiperglicêmico é utilizado de forma auxiliar na terapêutica do diabetes tipo 2, sendo comumente administrado junto com sulfoniluréias.¹¹

Quanto à nateglinida e à repaglinida, por serem de ação curta e atuarem principalmente sobre a glicemia pós-prandial, devem ser administradas antes da refeição.^{18, 19} Já as glitasonas, frequentemente associadas às sulfoniluréias, por aumentarem a sensibilização dos receptores à insulina no músculo por um período prolongado (24 horas), podem ser administradas sem considerar a alimentação.^{5, 11, 20}

CONCLUSÕES

Os hipoglicemiantes são amplamente utilizados no controle do diabetes tipo 2. Conhecer seus mecanismos de ação, influência sobre a glicemia de jejum e interações com alimentos auxilia na compreensão quanto ao modo correto de uso desses medicamentos.

Dentre os hipoglicemiantes orais estudados, apenas a nateglinida apresenta interação direta e clinicamente importante com os alimentos. Já para os outros medicamentos, a relação entre controle glicêmico e os cuidados quanto à presença de alimentos e horário de administração devem-se às especificidades de seus mecanismos de ação.

Apesar da clorpropamida e da repaglinida aumentarem a secreção de insulina e serem, por esse motivo, administradas antes das refeições, carecem de estudos que mostrem a existência ou não de interação direta com os alimentos.

Os resultados do presente trabalho contribuem para melhorar a orientação ao usuário e, conseqüentemente, para o uso mais racional desses medicamentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. OPAS. Avaliação do Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes Mellitus no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.
2. Ceriello, A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes* 2005;54(1):1-7.
3. Organização Mundial da Saúde. The cost of diabetes. Geneva, 2002 [acesso 13/jul/2006]. Disponível: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs236/en/>>.
4. Brasil. Dados sobre diabetes Mellitus no Brasil. [acesso 13/jul/2006]. Disponível: <<http://www.diabetes.org.br/imprensa/estatisticas/index.php>>.
5. Sociedade Brasileira de Diabetes. Consenso brasileiro sobre diabetes 2002: Diagnóstico e classificação do diabetes Mellitus e tratamento do diabetes Mellitus do tipo 2. Rio de Janeiro: Diagraphic; 2003.
6. Kulkarni KD. Food, culture, and diabetes in the United States. *Clin. Diabetes* 2004;22(4):190-2.
7. Sartorelli DS; Franco LJ. Tendências do diabetes mellitus no Brasil: o papel da transição nutricional. *Cad. Saúde Pública* 2003;19(Suppl 1):S29-S36.
8. Araújo RB, Santos I, Cavaleti MA, Costa JSD, Béria JU. Avaliação do cuidado prestado a pacientes diabéticos em nível primário. *Rev. Saúde Pública* 1999;33(1):24-32.
9. Assunção MCF; Santos IS; Costa JSD. Avaliação do processo de atenção médica: adequação do tratamento de pacientes com diabetes mellitus, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad. Saúde Pública* 2002;18(1):205-11.
10. Roe DA. Drug-food and drug-nutrient interactions. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 1985;5(6):115-35.

11. Taketomo CK, Hoodding JH, Kraus DM. Pediatric dosage handbook. 12 ed. Canada: Lexi-Comp, Inc; 2005.
12. Cozzolino SM. Biodisponibilidade de minerais. Rev Nutr PUCCamp 1997;10:87-98.
13. Ogo Y, Sunagane N, Ohta T, Uruno T. Banana juice reduces bioavailability of levodopa preparation. Yakugaku Zasshi dez/2005;125(12):1.009-11.
14. Layrisse M, García-Casal MN. Strategies for the prevention of iron deficiency through foods in the household. Nutr Rev. 1997;55:233-9.
15. Sociedade Brasileira de Diabetes. Atualização brasileira sobre diabetes. Rio de Janeiro: Diagraphic; 2006.
16. McLeod JF. Clinical pharmacokinetics of nateglinide. Clin. Pharmacokinet 2004;43(2):97-120.
17. Davis SN, Granmer DK. Insulina, hipoglicemiantes orais e a farmacologia do pâncreas endócrino. In: Gilman AG. As bases farmacológicas da terapêutica. 10 ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill; 2003. p. 1.263-90.
18. Ramalho ACR. Insulina e antidiabéticos orais. In: Silva P. Farmacologia. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p. 807-25.
19. Young EC, Pires MLE, Lima, MBC. Abordagem terapêutica no diabetes mellitus tipo 2. Cad. Bras. Medic 2001 [acesso: 13/jul/2006];xiv(1/2/3/4). Disponível: <<http://www.unirio.br/ccbs/revista/cadbra2001/endocrinologia.htm>>.
20. Baba S. Pioglitazone: a review of japanese clinical studies. Curr. Med. Res. Opin. 2001;17(3):166-89.
21. Marathe PH, Arnold ME, Meeker J, Greene DS, Barbhuiya RH. Pharmacokinetics and bioavailability of a metformin/glyburide tablet administered alone and with food. Clin. Pharmacol. 2000;40(12):1.494-502.
22. Prendergast BD. Glyburide and glipizide, second-generation oral sulfonylurea hypoglycemic agents. Clin. Pharm 1984;3(5):473-85.
23. Delrat P; Paraire M; Jochemsen R. Complete bioavailability and lack of food-effect on pharmacokinetics of gliclazide 30mg modified release in healthy volunteers. Biopharm. Drug. Dispos 2002;23(4):151-7.
24. Rosskamp R, Wernicke-Panten K, Draeger E. Clinical profile of the novel sulphonylurea glimepiride. Diabetes Res. Clin. Pract. 1996;31 Suppl:S33-42.
25. Anderson D, Shelley S, Kellett N, Marshall D, Nimmo W. The effect of nateglinide taken with food on gastric emptying rates in healthy subjects. Clin. Ther 2003;25(6):1.722-38.
26. Freed MI, Allen A, Jorkasky DK, Diccio RA. Systemic exposure to rosiglitazone is unaltered by food. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1999;55(1):53-6.

Submetido: 15/fev./2006

Aprovado: 8/fev./2007