

Interferência *in vivo* e *in vitro* de medicamentos na avaliação da glicemia: uma revisão da literatura

In vivo and in vitro interference of medications in the evaluation of glycemia: a review of the literature

Palloma Aline Mello¹, Bruna Gabriela Rocha¹, William Neves Oliveira¹, Thays Santos Mendonça¹, Caroline Pereira Domingueti¹

¹ Universidade Federal de São João Del Rei, Campus Centro Oeste. Divinópolis, MG, Brasil.

Resumo

O *diabetes mellitus* é uma das doenças crônicas não transmissíveis de maior incidência mundial, sendo fundamentais a realização de exames laboratoriais para o diagnóstico e o monitoramento do controle glicêmico. Contudo, alguns medicamentos podem interferir nos resultados destes testes laboratoriais. Esta revisão da literatura teve como objetivo descrever os principais fármacos que apresentam o potencial de causar interferência *in vivo* ou *in vitro* na avaliação laboratorial da glicemia, além de relatar os principais mecanismos responsáveis pela interferência. Palavras-chaves como “interferência medicamentosa”, “interferências *in vivo*”, “interferências *in vitro*”, “glicemia” e “hiperglicemia” foram empregadas para a busca dos artigos no SciELO, PubMed e Google Acadêmico. Vários medicamentos podem apresentar como reação adversa o aumento da glicemia, sendo importante o monitoramento periódico da glicemia dos pacientes que os utilizam devido ao risco de desenvolvimento de *diabetes mellitus*. Por outro lado, alguns medicamentos podem reduzir a glicemia, especialmente em pacientes que utilizam hipoglicemiantes. Portanto, é muito importante o conhecimento dos medicamentos que podem alterar a glicemia para que seja feito o ajuste da dose do hipoglicemiante nos pacientes com *diabetes mellitus*. Alguns medicamentos ainda podem interferir *in vitro* na dosagem laboratorial, sendo fundamental o conhecimento destas interferências pelos profissionais da área da saúde.

Palavras-chave: *Diabetes mellitus*; efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; glicemia; técnicas de laboratório clínico.

Abstract

Diabetes mellitus is one of the most prevalent chronic not transmissible diseases worldwide, and laboratory tests are essential for the diagnosis and monitoring of glycemic control. However, some medicines can interfere with the results of these laboratory tests. This literature review aimed to describe the main drugs that have the potential to cause interference *in vivo* or *in vitro* in the laboratory evaluation of blood glucose, in addition to reporting the main mechanisms responsible for the interference. Keywords like “drug interference”, “*in vivo* interference”, “*in vitro* interference”, “glycemia” and “hyperglycemia” were used to search for articles in Scielo, Pubmed and Google Scholar. Several drugs can increase glycemia as an adverse reaction, and it is important to periodically monitor the blood glucose of patients who use them due to the risk of developing diabetes mellitus. On the other hand, some drugs can reduce glycemia, especially in patients using hypoglycemic drugs. Therefore, it is very important to know the drugs that can alter glycemia in order to adjust the dose of the hypoglycemic agent in patients with diabetes mellitus. Some drugs can still interfere *in vitro* with the laboratory measurement, and it is essential the knowledge of these interferences by health professionals.

Keywords: Blood glucose; clinical laboratory techniques; diabetes mellitus; drug-related side effects and adverse reactions.

Correspondência

Caroline Pereira Domingueti

E-mail: caroldomingueti@ufsj.edu.br

Recebido em 15/04/2022 | Aprovado em 15/06/2022 | DOI: 10.21877/2448-3877.202200039

INTRODUÇÃO

Dentre as doenças crônicas não transmissíveis, o *diabetes mellitus* (DM) se destaca no âmbito da saúde, com estimativas de que 537 milhões de adultos com idade entre 20 e 79 anos convivam com a doença no mundo, o que representa 10,5% da população mundial nesta faixa etária.⁽¹⁾ Sendo assim, testes laboratoriais são cada vez mais solicitados a fim de monitorar a glicemia dos pacientes portadores da doença ou diagnosticar indivíduos com risco de desenvolvê-la. A avaliação dos níveis plasmáticos de glicose é amplamente empregada para a realização do diagnóstico e monitoramento do DM.⁽²⁾

Contudo, alguns medicamentos podem interferir em determinados ensaios laboratoriais de determinação da glicemia, sendo importante reconhecer quais são aqueles que apresentam esta interferência *in vitro*.⁽³⁾ Além disso, o aumento da glicemia consiste em uma reação adversa observada em decorrência da utilização de diversos medicamentos. Diante desta possível interferência *in vivo*, indivíduos que utilizam estes medicamentos cronicamente devem realizar o monitoramento periódico da glicemia.⁽²⁻⁴⁾

Grande parte da população portadora de DM ainda apresenta comorbidades associadas e, portanto, utiliza outras classes de medicamentos além dos hipoglicemiantes, os quais podem interferir nos níveis glicêmicos e, conseqüentemente, no controle da glicemia destes pacientes.⁽⁵⁾ Portanto, é imprescindível conhecer quais medicamentos apresentam esta interferência *in vivo*, podendo aumentar ou diminuir os níveis glicêmicos, para a realização de ajustes da dose do hipoglicemiante e/ou evitar o uso de tais medicamentos por pacientes portadores de DM.^(3,6)

Diante disto, este trabalho teve como objetivo descrever os principais fármacos que apresentam o potencial de causar interferência *in vivo* ou *in vitro* na avaliação laboratorial da glicemia, além de relatar os principais mecanismos responsáveis pela interferência.

METODOLOGIA

Esta revisão da literatura foi realizada por meio da busca de publicações científicas sobre a interferência *in vivo* e *in vitro* de medicamentos em exames laboratoriais de avaliação da glicemia. As palavras-chave “interferência medicamentosa”, “interferências *in vivo*”, “interferências *in vitro*”, “glicemia” e “hiperglicemia”, dentre outras, foram empregadas para

a busca das publicações científicas nos bancos de dados SciELO, PubMed e Google Acadêmico.

MEDICAMENTOS QUE INTERFEREM NA AVALIAÇÃO LABORATORIAL DA GLICEMIA

A Tabela 1 apresenta os principais medicamentos que podem interferir nos exames laboratoriais de avaliação da glicemia e os mecanismos *in vivo* ou *in vitro* responsáveis pela interferência. A Tabela 2 apresenta os principais fármacos que podem interferir *in vitro* na dosagem laboratorial da glicemia e o mecanismo responsável pela interferência.

Antipsicóticos

Os antipsicóticos, como clorpromazina, haloperidol, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, aripiprazol, amisulprida, são utilizados no tratamento da esquizofrenia e estes fármacos podem provocar como reação adversa o desenvolvimento de obesidade e de *diabetes mellitus* tipo 2. A obesidade por si só pode predispor ao desenvolvimento de *diabetes mellitus* tipo 2 em indivíduos suscetíveis. Contudo, como a hiperglicemia tende a melhorar após a interrupção do uso dos antipsicóticos e pode surgir em indivíduos que não apresentam ganho de peso, isto indica que outros mecanismos também possam ser responsáveis pelo aumento da glicemia. Há relatos de que estes fármacos podem causar um aumento da resistência à insulina que já está presente em pacientes com esquizofrenia, resultando em aumento dos níveis séricos de insulina. Além disso, eles podem inibir a captação de glicose pelo tecido muscular.⁽⁷⁾

Anti-inflamatórios esteroidais

Os glicocorticoides, como prednisona, prednisolona, dexametasona, beclometasona e hidrocortisona, são utilizados na prática clínica como anti-inflamatórios e imunossupressores. Estes medicamentos são os mais frequentemente associados com o desenvolvimento de hiperglicemia e *diabetes mellitus*. O uso crônico dos glicocorticoides altera a composição corporal, resultando em acúmulo de gordura na região abdominal, o que leva ao desenvolvimento da resistência à insulina nos tecidos periféricos, a qual é caracterizada pela redução da captação de glicose principalmente no músculo esquelético e no tecido adiposo. Estes fármacos ainda provocam disfunção das células beta, resultando em diminuição da produção e secreção de insulina. Além disso, eles ativam vários genes envolvidos no metabolismo hepático da glicose, acarretando o aumento da gliconeogênese e da glicogenólise.⁽⁸⁾

Tabela 1Principais fármacos que podem interferir *in vivo* na avaliação laboratorial da glicemia e o mecanismo responsável pela interferência

Resposta	Classe Terapêutica/Fármaco	Mecanismo
Diminuição da glicemia	Anti-inflamatórios não esteroidais (Ácido acetilsalicílico, Ibuprofeno) Anti-hipertensivos inibidores da enzima conversora de angiotensina (Benazepril, Captopril, Cilazapril, Delapril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Trandolapril) Anti-hipertensivos bloqueadores dos receptores de angiotensina (Candesartana, Eprosartana, Ibersartana, Losartana, Telmisartan, Valsartana) Fluoroquinolonas (Ciprofloxacino, Delafloxacino, Gatifloxacino, Gemifloxacino, Levofloxacino, Moxifloxacino, Norfloxacino, Ofloxacino) Antimicrobiano (Sulfametoxazol-Trimetoprim) Estabilizador de humor (Lítio)	Aumento da secreção de insulina
	Anti-hipertensivos inibidores da enzima conversora de angiotensina (Benazepril, Captopril, Cilazapril, Delapril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Trandolapril) Anti-hipertensivos bloqueadores dos receptores de angiotensina (Candesartana, Eprosartana, Ibersartana, Losartana, Telmisartan, Valsartana) Anti-hipertensivos bloqueadores dos canais de cálcio (Anlodipino, Diltiazem, Felopidina, Nicardipina, Nifedina, Verapamil) Estabilizador de humor (Lítio) Tratamento da hiperuricemia (Alopurinol)	Aumento da sensibilidade à insulina
Aumento da glicemia	Hormônio (Levotiroxina)	Aumento da absorção intestinal de glicose
	Anti-inflamatórios esteroidais (Beclometasona, Dexametasona, Hidrocortisona, Prednisolona, Prednisona) Anti-hipertensivo (Clonidina, Diazóxido) Hormônio (Levotiroxina) Antiepiléptico (Carbamazepina) Broncodilatadores agonistas beta-adrenérgicos (Fenoterol, Formoterol, Metaproterenol, Salbutamol, Salmeterol, Terbutalina) Hormônio (hormônio do crescimento)	Aumento da glicogenólise e da gliconeogênese
	Anti-inflamatórios esteroidais (Beclometasona, Dexametasona, Hidrocortisona, Prednisolona, Prednisona) Diuréticos de alça (Bumetamida, Furosemida) Diuréticos tiazídicos (Clortalidona, Hidroclorotiazida, Indapamida) Hormônio (Progesterona) Antiepilépticos (Carbamazepina, Fenitoína) Antimicrobiano (Isoniazida) Antidepressivos tricíclicos (Amitriptilina, Clomipramina, Desipramina, Imipramina e Nortriptilina) Antidepressivos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina) Imunossuppressores (Ciclosporina, Tacrolimus) Opioide (Meperidina) Antiprotozoário (Pentamidina) Estatinas (Atorvastatina, Lovastatina, Sinvastatina, Pravastatina, Rosuvastatina) Antiviral (Interferon alfa)	Redução da secreção de insulina
	Antipsicóticos (Amissulprida, Aripiprazol, Clorpromazina, Clozapina, Haloperidol, Olanzapina, Quetiapina, Risperidona) Anti-inflamatórios esteroidais (Beclometasona, Dexametasona, Hidrocortisona, Prednisolona, Prednisona) Anti-hipertensivos betabloqueadores (Atenolol, Metoprolol, Propranolol) Diuréticos de alça (Bumetamida, Furosemida) Diuréticos tiazídicos (Clortalidona, Hidroclorotiazida, Indapamida) Anti-hipertensivo (Diazóxido) Hormônio (Progesterona) Antimicrobiano (Isoniazida) Antidepressivos tricíclicos (Amitriptilina, Clomipramina, Desipramina, Imipramina e Nortriptilina) Antidepressivos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina) Hipolipemiante (Niacina) Estatinas (Atorvastatina, Lovastatina, Sinvastatina, Pravastatina, Rosuvastatina) Tratamento do tabagismo (Nicotina) Antivirais inibidores de protease (Atazanavir, Lipinavir, Ritonavir, Saquinavir) Hormônio (hormônio do crescimento)	Resistência à insulina

Tabela 2Principais fármacos que podem interferir *in vitro* na dosagem laboratorial da glicemia e o mecanismo responsável pela interferência

Resposta	Fármaco	Mecanismo
Diminuição da glicemia	Ácido ascórbico	Interfere nos métodos glicose oxidase e sulfato cúprico
	Metronidazol	Interfere no método hexoquinase
	Paracetamol	Interfere no método glicose oxidase de glicosímetros
Aumento da glicemia	Tetraciclina	Interfere nos métodos ortotoluidina e hexoquinase

Anti-inflamatórios não esteroidais

O ácido acetilsalicílico apresenta efeitos analgésico, antipirético, anti-inflamatório e antiagregante plaquetário. Em doses elevadas, associa-se à hemoglobina e dá origem à hemoglobina acetilada, podendo alterar os resultados da determinação da HbA1c.⁽¹¹⁾ Além disso, os salicilatos podem inibir a síntese de prostaglandinas nas células beta pancreáticas, o que pode estar relacionado com o aumento da secreção de insulina e desenvolvimento de hipoglicemia.⁽⁹⁾

O ibuprofeno é utilizado como anti-inflamatório, antipirético e analgésico e pode causar hipoglicemia quando usado em associação com fármacos hipoglicemiantes.⁽¹⁰⁾ Este fármaco inibe a secreção de prostaglandina E, o que resulta em aumento da secreção de insulina.⁽¹¹⁾

O paracetamol apresenta ação analgésica e antipirética, sendo que sua atividade anti-inflamatória é baixa.⁽¹²⁾ O medicamento interfere na interpretação de glicosímetros amperométricos ou fotométricos que empregam o método de glicose oxidase, diminuindo os valores glicêmicos.⁽¹³⁾

Anti-hipertensivos

Os betabloqueadores são anti-hipertensivos que atuam diminuindo o débito cardíaco. Estes fármacos podem causar intolerância à glicose e hiperglicemia, efeito este que pode ser aumentado quando utilizados em combinação com diuréticos de alça ou tiazídicos. Este efeito é mais pronunciado com os betabloqueadores de primeira e segunda geração, como propranolol, metoprolol e atenolol, do que com os de terceira geração, como carvedilol, bisoprolol e bucindolol. Os beta-bloqueadores de terceira geração, em geral, não alteram a glicemia devido ao efeito vasodilatador, o qual potencializa a captação de glicose pelos tecidos periféricos.⁽¹⁴⁾

Os diuréticos de alça, como furosemida, bumetamida, e os diuréticos tiazídicos, como hidroclorotiazida, clortalidona e indapamida, consistem na classe mais utilizada de anti-hipertensivos, devido à eficácia terapêutica associada ao baixo

custo.⁽¹⁵⁾ Contudo, eles apresentam como reação adversa algumas alterações metabólicas, como hiperglicemia e intolerância à glicose. O mecanismo pelo qual os diuréticos interferem na intolerância à glicose não está totalmente elucidado, mas pode relacionar-se ao comprometimento da liberação de insulina e alterações no metabolismo de carboidratos. Além disso, o uso dos diuréticos de alça e tiazídicos está associado com o desenvolvimento de hipocalcemia, hipomagnesemia e hiponatremia. O potássio está associado à liberação de insulina e o magnésio regula a atuação do hormônio, captação da glicose estimulada pela insulina e tônus vascular. Portanto, a perda de magnésio prejudica a ação da tirosina quinase no receptor do hormônio, compromete a atividade da insulina no organismo e beneficia o desenvolvimento da intolerância à glicose.⁽¹⁶⁾

O diazóxido é empregado no tratamento da hipertensão arterial maligna. Este fármaco é capaz de reduzir a secreção de insulina e aumentar a secreção de adrenalina, resultando em hiperglicemia. Além disso, ele pode diretamente estimular a produção hepática de glicose e inibir a captação de glicose pelas células.⁽¹⁷⁾ A hiperglicemia induzida pela clonidina, por sua vez, ocorre por meio do estímulo aos receptores alfa-2 adrenérgicos no sistema nervoso central e também por aumento da gliconeogênese hepática.⁽¹⁸⁾

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), como enalapril, captopril, lisinopril, benazepril, fosinopril, cilazapril, ramipril, quinapril, perindopril, trandolapril e delapril, e os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), como losartana, candesartana, eprosartana, iberartana, telmisartan e valsartana, aumentam a sensibilidade à insulina, podendo contribuir para a melhora do controle glicêmico e até mesmo causar hipoglicemia em pacientes com *diabetes mellitus*.^(19,20) Uma possível explicação para este efeito consiste no aumento do fluxo sanguíneo em decorrência da elevação dos níveis de cininas, o que resulta em maior liberação de insulina e em aumento da captação

de glicose pelas células.⁽²¹⁾ Devido a este aumento da sensibilidade à insulina, estes medicamentos tendem a reduzir o risco de desenvolvimento de *diabetes mellitus* nos pacientes hipertensos não diabéticos que os utilizam.⁽²²⁾

Os bloqueadores dos canais de cálcio, tais como nifedina, anlodipino, nicardipina, felopidina, verapamil e diltiazem, também podem aumentar a sensibilidade à insulina e reduzir a glicemia, contribuindo a melhora do controle glicêmico em pacientes diabéticos e ainda podem reduzir o risco de desenvolvimento de *diabetes mellitus* nos indivíduos que não apresentam a doença.^(23,24)

Hormônios

Os medicamentos hormonais à base de progesterona, incluindo o uso prolongado de anticoncepcionais orais que apresentam altas doses de progestógenos, podem promover resistência à insulina e redução da secreção de insulina, resultando em aumento dos níveis séricos de glicose.^(14, 25)

A levotiroxina repõe sinteticamente o hormônio tireoideano tiroxina em pacientes que apresentam hipotireoidismo. Este fármaco estimula a absorção intestinal de glicose e promove um aumento da expressão de receptores de catecolaminas, resultando em aumento da glicogenólise. Além disso, a levotiroxina estimula a síntese hepática de glicose a partir do lactato e do glicerol, resultando em hiperglicemia.⁽²⁶⁾

O hormônio do crescimento é empregado no tratamento de distúrbios associados com deficiência na sua produção. A administração deste hormônio pode diminuir a captação de glicose pelos músculos, causando resistência à insulina e estimular a gliconeogênese e a glicogenólise, resultando em hiperglicemia.⁽²⁷⁾

Antiepiléticos

A carbamazepina é um medicamento bastante utilizado no tratamento da epilepsia, sendo relativamente frequente a superdosagem associada ao seu uso, a qual pode acarretar várias reações adversas, dentre as quais a hiperglicemia. O mecanismo responsável pela hiperglicemia consiste no aumento da gliconeogênese e redução da produção de insulina pelo pâncreas.⁽²⁸⁾

A fenitoína é capaz de provocar hiperglicemia em indivíduos diabéticos e não diabéticos, por reduzir a secreção de insulina e causar intolerância à glicose.⁽²⁹⁾ Este fármaco ainda pode diminuir o efeito hipoglicemiante das sulfonilureias, comprometendo o controle glicêmico dos pacientes com *diabetes mellitus* que utilizam ambos os medicamentos.⁽³⁰⁾

Antimicrobianos

O uso concomitante das fluoroquinolonas, tais como ciprofloxacino, levofloxacino, norfloxacino, ofloxacino, delafloxacino, moxifloxacino, gemifloxacino e gatifloxacino, com os hipoglicemiantes sulfonilureias pode causar hipoglicemia em pacientes com *diabetes mellitus*.⁽³¹⁾ As fluoroquinolonas podem se ligar aos canais de potássio sensíveis à adenosina trifosfato (ATP), agindo de modo semelhante aos hipoglicemiantes secretagogos de insulina, estimulando diretamente a secreção de insulina pelo pâncreas.⁽³²⁾

A isoniazida é utilizada no esquema terapêutico contra a tuberculose. A tuberculose pode deprimir a tolerância à glicose de forma temporária, sendo que a hiperglicemia ocorre devido à inflamação induzida no decorrer da doença. Este fármaco pode antagonizar o efeito das sulfonilureias, prejudicando o controle glicêmico de pacientes diabéticos, como também pode comprometer a secreção e ação da insulina, resultando em hiperglicemia em indivíduos não diabéticos.⁽³³⁾

As tetraciclina interferem *in vitro* nos exames laboratoriais de determinação de glicemia que empregam o método da ortotoluidina (em que uma amina aromática interage com o aldeído presente na molécula de glicose em meio ácido em alta temperatura, formando glicosilamina e base de Schiff) e o método da hexoquinase (em que a molécula de glicose é fosforilada através do ATP pela atuação da enzima formando glicose-6-fosfato, então este produto é convertido em 6-fosfogliconolactona pela ação da glicose-6-fosfato-desidrogenase e utilizando NADP⁺ que se converterá em NADP).⁽³⁴⁾

O sulfametoxazol-trimetoprim, por outro lado, pode causar hipoglicemia quando associado aos hipoglicemiantes utilizados no tratamento do *diabetes mellitus*. O mecanismo sugerido para este efeito se baseia no fato de que este fármaco pertence ao grupo das sulfonamidas, apresentando estrutura química semelhante às sulfonilureias, de modo que ele pode se ligar aos receptores das células beta pancreáticas e estimular a secreção de insulina.⁽³⁵⁾

Antidepressivos

Os antidepressivos tricíclicos, como amitriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina e nortriptilina, e os antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, como fluoxetina, citalopram, paroxetina, sertralina, fluvoxamina e escitalopram podem causar como reação adversa o aumento da glicemia e o desenvolvimento de *diabetes mellitus*. O aumento da liberação de serotonina pode estar relacionado com a alteração na regulação da glicemia e no aumento do risco para o desenvolvimento do

diabetes mellitus. Além disso, o uso dos antidepressivos tem sido associado com aumento dos níveis séricos de cortisol, o que pode acarretar resistência à insulina e hiperglicemia. Alguns antidepressivos ainda podem causar ganho de peso, o que está associado a um maior risco para desenvolvimento de *diabetes mellitus*. Estes fármacos apresentam também afinidade para os receptores de acetilcolina muscarínicos do tipo M₃, os quais desempenham um papel importante na regulação da secreção de insulina, podendo comprometer a secreção deste hormônio.⁽³⁶⁾

Imunossupressores

A ciclosporina e o tacrolimus são medicamentos imunossupressores utilizados em pacientes que receberam transplantes de órgãos, para evitar a rejeição do órgão transplantado. Estes fármacos reduzem a expressão do gene que codifica a insulina no pâncreas, resultando em diminuição da produção e secreção de insulina, levando ao aumento da glicemia e ao aumento do risco para o desenvolvimento do *diabetes mellitus*.⁽³⁷⁾

Estabilizador de humor

O lítio é utilizado no tratamento do transtorno do humor bipolar, a fim de estabilizar o humor do paciente. Este fármaco é capaz de aumentar a sensibilidade dos tecidos periféricos à ação da insulina, promovendo um aumento da captação de glicose pelas células. Além disso, o lítio estimula a produção e a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas e a glicogênese hepática e reduz a hiperglicemia pós-prandial, podendo auxiliar no controle glicêmico de pacientes com *diabetes mellitus*.⁽³⁸⁾

Vitamina C

O uso de ácido ascórbico (vitamina C) interfere *in vitro* nos métodos da glicose oxidase e do sulfato cúprico, os quais empregam o processo de oxirredução para dosagem da glicemia. Como o ácido ascórbico é um medicamento altamente redutor, ele compete com o consumo de peróxido de oxigênio na reação, fornecendo valores falsamente diminuídos de glicose. Por este motivo, é recomendado suspender o uso deste medicamento pelo menos 12 horas antes da coleta da amostra.⁽³⁹⁾

Antiprotzoário

O metronidazol é empregado no tratamento da tricomoníase, amebíase, giardíase, vaginites e infecções causadas por bactérias anaeróbicas.⁽⁴⁰⁾ O medicamento interfere

no resultado de exames clínicos que apresentam reações enzimáticas de oxirredução da nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD/NADH), como o método da glicose hexoquinase. A alteração é decorrente da semelhança dos picos de absorvância da substância e do NADH em pH neutro. O resultado desta interferência é a diminuição dos valores de glicemia da amostra.⁽⁴¹⁾

A pentamidina é utilizada no tratamento da leishmaniose e da tripanossomíase e pode causar destruição nas células beta pancreáticas, resultando em deficiência na secreção de insulina e em hiperglicemia severa, e no desenvolvimento de *diabetes mellitus* dependente de insulino terapia.⁽⁴²⁾

Hipolipemiante

As estatinas, como sinvastatina, atorvastatina, lovastatina, pravastatina e rosuvastatina, são amplamente empregadas no tratamento da hipercolesterolemia com o objetivo de reduzir o risco cardiovascular. Contudo, este fármaco pode provocar o surgimento de intolerância à glicose e o aumento do risco de desenvolvimento de *diabetes mellitus*. O mecanismo responsável pelo aumento da glicemia envolve a inibição da produção de receptores GLUT4 nos adipócitos e a disfunção mitocondrial no tecido muscular esquelético, resultando em diminuição da captação de glicose pelos tecidos adiposo e muscular e, conseqüentemente, no aumento da resistência à insulina. Além disso, as estatinas podem promover uma redução da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas, resultando em hiperglicemia.⁽⁴³⁾

A niacina também tem sido utilizada no tratamento das dislipidemias, já que ela é capaz de promover aumento dos níveis de colesterol HDL e redução dos níveis de colesterol LDL, triglicérides e lipoproteína (a). Contudo, este fármaco pode causar como reação adversa o desenvolvimento de resistência à insulina e hiperglicemia.⁽⁴⁴⁾

Tratamento da hiperuricemia

A hiperuricemia predispõe à obesidade abdominal e ao desenvolvimento de resistência periférica à insulina e diabetes mellitus. O alopurinol, por sua vez, reduz os níveis séricos de ácido úrico e, conseqüentemente, pode contribuir para reduzir a glicemia em pacientes com diabetes mellitus.⁽⁴⁵⁾

Tratamento do tabagismo

A nicotina presente em medicamentos utilizados no tratamento do tabagismo favorece a resistência periférica à insulina por ser capaz de estimular reações inflamatórias que, conseqüentemente, provocam estresse oxidativo nas

células através da produção de espécies reativas de oxigênio. Este processo ativa fatores de transcrição responsáveis pela síntese de citocinas pró-inflamatórias que desencadeiam a resistência à insulina.⁽⁴⁶⁾

Broncodilatadores

Os agonistas beta-adrenérgicos, como fenoterol, formoterol, salbutamol, salmeterol, metaproterenol e terbutalina possuem ação broncodilatadora e são utilizados no tratamento da asma. Estes medicamentos estimulam a gliconeogênese e a glicogenólise, principalmente quando administrados por nebulização, podendo causar aumento da glicemia.⁽⁴⁷⁾

Antivirais

Os inibidores de protease, como ritonavir, lipinavir, saquinavir e atazanavir são amplamente utilizados no tratamento da infecção pelo HIV. Contudo, eles podem causar como reação adversa o aumento da glicemia, pois promovem o acúmulo de gordura da região abdominal e o surgimento de resistência à insulina.⁽⁴⁸⁾

O interferon alfa tem sido utilizado no tratamento das hepatites B e C crônicas. Este fármaco pode causar uma resposta autoimune no organismo, na qual ocorre a produção de autoanticorpos antiácido glutâmico descarboxilase (anti-GAD), resultando na destruição das células beta pancreáticas e comprometendo a secreção de insulina. Por meio deste mecanismo, o interferon alfa pode causar como reação adversa o desenvolvimento de *diabetes mellitus* tipo 1.⁽⁴⁹⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Vários medicamentos podem causar como reação adversa o desenvolvimento de hiperglicemia e DM, sendo essencial o monitoramento da glicemia dos indivíduos que utilizam estes medicamentos. Alguns medicamentos também podem provocar uma redução *in vivo* dos níveis de glicemia, principalmente quando utilizados em associação com medicamentos hipoglicemiantes. Deste modo, o conhecimento dos medicamentos que podem alterar *in vivo* os níveis glicêmicos é fundamental durante o acompanhamento de pacientes que apresentam DM para a realização de ajustes da dose dos hipoglicemiantes. Os medicamentos tetraciclina, metronidazol, ácido ascórbico e paracetamol também podem causar interferência *in vitro* na dosagem laboratorial da glicemia. A complexidade da interferência medicamentosa em exames laboratoriais para o diagnóstico e o monitoramento do DM reforça a necessidade de os profissionais da área da saúde

estarem atentos a essas possíveis interferências, a fim de minimizar ou evitar erros de interpretação de laudos.

REFERÊNCIAS

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th edition. 2021.
2. Cobas R, Rodacki M, Giacaglia, et al. Diagnóstico do Diabetes e Rastreamento do Diabetes Mellitus Tipo 2. Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2022.
3. Silva RS, Domingueti CP, Tinoco MS, et al. Interferência dos medicamentos nos exames laboratoriais. J Bras Patol Med Lab. 2021; 57:1-15.
4. Rodacki M, Teles M, Gabbay M. Classificação do Diabetes. Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2022.
5. Kanashiro DH, Gameiro FD, Costa Júnior VL, et al. Interferências em exames laboratoriais: critério diagnóstico para o diabetes mellitus e principais fármacos hipoglicemiantes. Infarma - Ciências Farmacêuticas 2013. 30; 25(3):163-168.
6. Araújo MFM, Araújo TM, Alves PJS, Veras VS, et al. Uso de medicamentos, glicemia capilar, e índice de massa corpórea em pacientes com diabetes mellitus. Rev Bras Enferm. 2013; 66(5):709-14.
7. Proletto J, Dunlop SE. Diabetes and antipsychotic drugs. Australian Prescriber. 2004; 27(5):118-119.
8. Suh S, Park MK. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: an important but overlooked problem. Endocrinol Metabol. 2017; 32:180-189.
9. Baron SH. Salicylates as hypoglycemic agents. Diabetes care. 1982; 5(1):64-71.
10. Sone H, Takahashi A, Yamada N. Ibuprofen-related hypoglycemia in a patient receiving sulfonylureia. Annals of Internal Medicine. 2001; 134(4):344.
11. Metz S, Robertson RP, Fujimoto WY. Inhibition of prostaglandin E synthesis augments glucose-induced insulin secretion in cultured pancreas. Diabetes. 1981; 30(7):551-557.
12. Lopes J, Matheus ME. Risco de hepatotoxicidade do paracetamol (Acetaminofem). Rev Bras Farm. 2012; 93(4):411-414.
13. Farrance I, Aldons J. Paracetamol interference with YSI glucose analyzer. Clinical Chemistry. 1981; 27(5):782-783.
14. MacCullun MK, Ahmed I. Drug-induced hyperglycemia and diabetes mellitus. In: Goldsten BJ, Muller-Wieland D. Type 2 Diabetes. Principles and Practice. 2 ed. Informa Healthcare USA: New York. 2008.
15. Batlouni M. Diuretics. Rev Bras Hipertens. 2009; 16(4):211-214.
16. Wilcox CS. Metabolic and adverse effects of diuretics. Seminars in Nephrology. 1999; 19(6):557-568.
17. Altszuler N, Hampshire J, Moraru E. On the mechanism of diazoxide-induced hyperglycemia. Diabetes. 1977; 26(10):931-935.
18. DiTullio NW, Cieslinski L, Matthews WD, et al. Mechanisms involved in the hyperglycemic response induced by clonidine and other alpha-2 adrenoceptor agonists. J Pharmacol Exp Ther. 1984; 228(1):168-173.
19. Mohamed NS, Al-Karwi EN, Numan AT, et al. Effects of low doses of captopril or losartan in improving glycemic control by oral hypoglycemic agents in type 2 DM patients. AJP. 2010; 8(2):33-45.
20. Morris AD, Boyle DI, MacMahon AD, et al. ACE inhibitor use is associated with hospitalization for severe hypoglycemia in patients with diabetes. DARTS/MEMO collaboration. Diabetes audit and research in Tayside, Scotland. Medicines monitoring unit. Diabetes Care. 1997; 20(9):1363-1367.
21. Faria AN, Zanella MT, Kohlman O, et al. Tratamento de diabetes e hipertensão no paciente obeso. Arq Bras Endocrinol Metab. 2002; 46(2).
22. Gillespie EL, White CM, Kardas M, et al. The impact of ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. Diabetes Care. 2005; 28(9):2261-2266.

23. Khodneva Y, Shalev A, Frank SJ. Calcium channel blocker use is associated with lower fasting serum glucose among adults with diabetes from the REGARDS study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2016; 115:115-121.
24. Opie, Lionel H, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *Journal of Hypertension*. 2004; 22(8):1453-1458.
25. Sasaki S, Yasuda T, Kaneto H, et al. Basal insulin requirements after progesterone treatment in a type 1 diabetic pregnant Woman. *Intern Med*. 2013; 52(2):259-262.
26. Pisarev MA. Interrelationships between the pancreas and the thyroid. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2010; 17(5):437-439.
27. Luger A, Mattsson AF, Koltowska-Haggstrom M, et al. Incidence of diabetes mellitus evolution of glucose parameters in growth hormone-deficiency subjects during growth hormone replacement therapy: a long-term observational study. *Diabetes Care*. 2012; 35(1):57-62.
28. Harika V, Parveen S, Venkatasubbaiah M, et al. Carbamazepine-induced hyperglycemia: a rare case report. *Indian J Pharmacol*. 2019; 51(5):352-353.
29. Britton HL, Schwinghammer TL. Phenytoin-induced hyperglycemia. *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy*. 1980; 14(7-8):544-547.
30. Hammad MA, Tangiisuram B, Kharshid AM, et al. Drug-drug interaction-related uncontrolled glycemia. *J Pharm Bioallied Sci*. 2017; 9(4):221-228.
31. Mohr JF, McKinnon PS, Peymann PJ, et al. A retrospective, comparative evaluation of dysglycemias in hospitalized patients receiving gatifloxacin, levofloxacin, ciprofloxacin, or ceftriaxone. *Pharmacotherapy*. 2005; 25(10):1303-1309.
32. Ellis DE, Hubbard RA, Willis AW, et al. Comparative risk of serious hypoglycemia among persons dispensed a fluoroquinolone versus a non-fluoroquinolone antibiotic. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2022; 185.
33. Ganguly RJ, Abraham RR, Prasad R, et al. Hyperglycaemia induced by isoniazid preventive therapy. *J Family Med Prim care*. 2018; 7(5):1123-1125.
34. Motta, Valter T. *Bioquímica clínica: princípios e interpretações*. 5ed. Med book; 2009.
35. Zarucki VE, Cervetti MFS. Hipoglicemia por sulfametoxazol-trimetoprim. *Salud Mil*. 2020; 39(2):74-79.
36. Bhattacharjee S, Bhattacharya R, Kelley GA, et al. Antidepressant use and new-onset diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013; 29:273-284.
37. Marchetti P, Navalesit R. The metabolic effects of cyclosporin and tacrolimus. *J Endocrinol Invest*. 2000; 23:482-490.
38. Hu M, Wu H, Chao C. Assistin effects of lithium on hypoglycemic treatment in patients with diabetes. *Biological Trace Element Research*. 1997; 60:131-137.
39. Martinello F, Silva EL. Mechanism of ascorbic interference in biochemical tests that use peroxide and peroxidase to generate chromophore. *Clinica Chimica Acta*. 2006; 373(1-2):108-116.
40. Finegold SM. Metronidazole. *Annals of Internal Medicine*. 1980; 93(4):585-587.
41. Moura JAP. *Interferência de medicamentos em exames laboratoriais*. 2014. [dissertação]. Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal da Paraíba. 2014.
42. Liegl U, Bogner JR, Goebel FD. Insulin-dependent diabetes mellitus following pentamidine therapy in a patient with AIDS. *Clin Investig*. 1994; 72:1027-1029.
43. Aiman U, Najmi A, Khan RA. Statin induced diabetes and its clinical implications. *J Pharmacol Pharmacother*. 2014; 5(3):181-185.
44. Miller M. Niacin as a component of combination therapy for dyslipidemia. *Mayo Clinic Proceedings*. 2003; 78(6):735-742.
45. Miranda JA, Almeida GG, Martins RIL et al. O papel do ácido úrico na resistência insulínica em crianças e adolescentes com obesidade. *Rev Paul Pediatr*. 2015; 33(4):434-5.
46. Silva PE. Efeito do tabagismo passivo e do exercício físico associado sobre a expressão de transportador de glicose GLUT4 em músculos de ratos. 2009. [dissertação]. Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, Universidade Estadual Paulista. 2009.
47. Chawla S, Seth D, Cortez J. Asthma and Hyperglycemia. *Clinical Pediatrics*. 2007; 46(5):454-457.
48. Tsiodras S, Mantzorsos C, Hammer S, et al. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy. A 5-year cohort study. *Arch Intern Med*. 2000; 160(13):2050-2056.
49. Zornitzki T, Malnick S, Lysy L, et al. Interferon therapy in hepatitis C leading to chronic type 1 diabetes. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(1):233-239.