

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**MAÍRA TEIXEIRA DE ALMEIDA**

**DIABETES MELLITUS, SUAS COMPLICAÇÕES E A IMPORTÂNCIA DOS  
CUIDADOS FARMACÊUTICOS NA ADESÃO AO TRATAMENTO E CONTROLE  
DA DOENÇA**

**JUIZ DE FORA  
2018**

MAÍRA TEIXEIRA DE ALMEIDA

DIABETES MELLITUS, SUAS COMPLICAÇÕES E A IMPORTÂNCIA DOS CUIDADOS  
FARMACÊUTICOS NA ADESÃO AO TRATAMENTO E CONTROLE DA DOENÇA

Monografia apresentada ao Programa de graduação  
em Farmácia, da Universidade Federal de Juiz de  
Fora, como requisito parcial a obtenção do grau de  
Bacharel em Farmácia.

Professor Doutor Olavo dos Santos Pereira Junior

Juiz de Fora  
2018

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Almeida, Maíra Teixeira de.

Diabetes Mellitus, suas complicações e a importância dos cuidados farmacêuticos na adesão ao tratamento e controle da doença / Maíra Teixeira de Almeida. -- 2018.

52 f. : il.

Orientador: Olavo dos Santos Pereira Junior  
Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Farmácia e Bioquímica, 2018.

1. Diabetes Mellitus. 2. Complicações do Diabetes. 3. Cuidados farmacêuticos. I. Junior, Olavo dos Santos Pereira , orient. II. Título.

MAÍRA TEIXEIRA DE ALMEIDA

**DIABETES MELLITUS, SUAS COMPLICAÇÕES E A IMPORTÂNCIA DOS  
CUIDADOS FARMACÊUTICOS NA ADESÃO AO TRATAMENTO E CONTROLE  
DA DOENÇA**

Monografia apresentada ao Programa de graduação  
em Farmácia, da Universidade Federal de Juiz de  
Fora, como requisito parcial a obtenção do grau de  
Bacharel em Farmácia.

APROVADA EM: 26 / 06 / 2018

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Olavo dos Santos Pereira Junior  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Fernanda Malafaia Monnerat de Carvalho  
Farmacêutica Residente  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Michele Miguel de Oliveira  
Farmacêutica Residente  
Universidade Federal de Juiz de Fora



Dedico este trabalho a todos aqueles que se fazem presentes em minha vida, pelo apoio e  
pelas orações.

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar devo a Deus todos os dons que me foram dados, inclusive a vida e a força para que eu conseguisse encerrar esse ciclo.

Agradeço também, aos meus pais, Rita e Alcino, que sempre me motivaram, me apoiaram e me ensinaram que uma das coisas mais importante na vida é o estudo.

Agradeço ao meu irmão, Caio, e amigos por segurar a minha mão e permanecerem ao meu lado nos momentos bons e ruins que passeie e que me permitiram realizar este sonho.

Agradeço a todos bons professores que já tive com os quais muito aprendi, e me ajudaram a perceber, com o passar da graduação, que fiz a escolha certa.

Agradeço em especial ao meu orientador Olavo pelo trabalho, paciência e incentivo.

## RESUMO

O Diabetes *Mellitus* (DM) é uma doença crônica que está relacionada a altos índices de morbidade e mortalidade, principalmente no que diz respeito às suas complicações agudas e crônicas, sendo caracterizada por um aumento da concentração de glicose na corrente sanguínea devido a uma deficiência na secreção ou ação da insulina. Elevadas despesas com medicamentos, aumento das hospitalizações, acréscimo dos números de consultas médicas, perda da produtividade e mortes prematuras estão associados aos pacientes diabéticos. O DM é uma doença que deve ser tratada corretamente, para que seja possível evitar suas complicações, e para que não haja perda da qualidade de vida do paciente. Além do diagnóstico precoce, do tratamento medicamentoso correto e das mudanças do estilo de vida, o paciente diabético requer a orientação e cuidados de vários profissionais de saúde. A Atenção Farmacêutica é uma prática recente, que tem como foco o paciente. Desse modo, o farmacêutico passa a relacionar-se de forma direta com o usuário do medicamento, priorizando orientações educativas em saúde, além do acompanhamento farmacoterapêutico, assumindo a responsabilidade de garantir uma farmacoterapia adequada e auxiliando na melhora da qualidade de vida do paciente.

Palavras-chaves: 1. Diabetes *Mellitus*. 2. Complicações do diabetes. 3. Cuidados Farmacêuticos.



## **ABSTRACT**

Diabetes Mellitus (DM) is a chronic disease that is associated with high rates of morbidity and mortality, especially with regard to its acute and chronic complications, and is characterized by an increased concentration of glucose in the bloodstream due to a deficiency in the secretion or insulin action. High medication costs, increased hospitalizations, increased numbers of medical appointments, lost in productivity and premature deaths are associated with diabetic patients. DM is a disease that must be treated correctly, so that it is possible to avoid its complications and that there is no loss of the patient's quality of life. In addition to early diagnosis, correct drug treatment and lifestyle changes, the diabetic patient requires the guidance and care of several health professionals. The Pharmaceutical Care is a recent practice, which focuses on the patient. In this way, the pharmacist becomes directly related with the user of the product, focusing health education guidelines and monitoring drug use, taking responsibility to ensure an adequate pharmacotherapy and helping to improve the patient's quality of life.

Keywords: 1. Diabetes Mellitus. 2. Diabetes complications. 3. Pharmaceutical care.

## ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1.</b> Hiperglicemia crônica e suas complicações.....	22
<b>Figura 2.</b> Cascata de coagulação.....	26
<b>Figura 3.</b> Formação de edema retiniano e microaneurismas.....	33
<b>Figura 4.</b> Diferentes padrões clínicos da neuropatia diabética.....	38
<b>Figura 5.</b> Fatores que influenciam na adesão ao tratamento.....	42

## ÍNDECE DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Valores de glicose plasmática (em mg/dl) para diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> e seus estágios pré-clínicos.....	16
<b>Quadro 2.</b> Hipoglicemiantes orais disponíveis na RENAME 2017.....	17
<b>Quadro 3.</b> Metas laboratoriais para o tratamento do DM 2.....	19
<b>Quadro 4.</b> Valores de albuminúria utilizados no diagnóstico de nefropatia diabética.....	29
<b>Quadro 5.</b> Medicamentos gratuitos do programa “Aqui Tem Farmácia Popular” para o tratamento do Diabetes <i>Mellitus</i> .....	44

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

SBEM: SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA

SBD: SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES

IBGE: INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA

DM: DIABETES MELLITUS

RENAME: RELAÇÃO NACIONAL DE MEDICAMENTOS

SUS: SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

DCV: DOENÇAS CARDIOVASCULARES

FVW: FATOR VON WILLEBRAND

PAI-1: INIBIDOR DO ATIVADOR DE PLASMINOGÊNIO TIPO 1

ND: NEFROPATIA DIABÉTICA

RD: RETINOPATIA DIABÉTICA

RAM: REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTO

PRM: PROBLEMAS RELACIONADOS AO MEDICAMENTO

RNM: REAÇÕES NEGATIVAS AO MEDICAMENTO

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>13</b>
2.1	CONCEITO DE DM .....	13
2.2	CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DO DIABETES MELLITUS .....	13
2.2.1	DM1 .....	13
2.2.2	DM2 .....	14
2.3	FATORES DE RISCO PARA DM2 .....	15
2.4	DIAGNÓSTICO DO DM2 .....	15
2.5	TRATAMENTO DO DM2 .....	16
2.6	ACOMPANHAMENTO DO DM2 .....	18
2.7	PREVENÇÃO .....	19
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>20</b>
3.1	GERAL .....	20
3.2	ESPECÍFICOS .....	20
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>21</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>22</b>
5.1	HIPERGLICEMIA E SUAS COMPLICAÇÕES .....	22
5.2	COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES NO DM .....	23
5.3	NEFROPATIA DIABÉTICA .....	28
5.4	RETINOPATIA DIABÉTICA .....	32
5.5	NEUROPATIA DIABÉTICA .....	36
5.6	CUIDADOS FARMACÊUTICOS AO PACIENTE DIABÉTICO .....	41
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>47</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>48</b>



## 1 INTRODUÇÃO

Segundo a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM, 2016), Diabetes *Mellitus* (DM) pode ser caracterizada como uma doença que se inicia pela elevação da glicemia. É causada pela deficiência na secreção ou na ação do hormônio insulina, produzido nas células beta do pâncreas. A insulina tem como principal função promover a entrada de glicose para que esta seja utilizada em diversas atividades pelas células do organismo. A ausência de insulina ou defeitos na sua ação provoca, por conseguinte, um acúmulo de glicose no sangue chamado de hiperglicemia. Essa hiperglicemia quando constante pode ser responsável por ocasionar lesões na micro e macrocirculação, lesar e prejudicar o desempenho de vários órgãos, entre eles, coração, rins, olhos e nervos. Dessa forma o diagnóstico precoce e o tratamento correto do DM são de extrema importância.

O DM pode ser dividido em dois tipos mais comuns. DM1, que sucintamente, é a forma da doença presente em pessoas que possuem um sistema imunológico que destrói de maneira equivocada as células beta do pâncreas. Consequentemente esses pacientes apresentam uma taxa alta de glicose no sangue. Essa variedade da doença, em sua maioria, é diagnosticada em crianças e jovens e em seu tratamento é necessário a administração de insulina injetável. Já o DM tipo 2 se manifesta quando o organismo não é capaz de usar de maneira satisfatória a insulina. Este paciente pode produzir normalmente a insulina ou não produzir quantidade suficiente desse hormônio. Dessa maneira, também é notado o acúmulo de glicose no sangue. É diagnosticada mais comumente em adultos e idosos, e se feito precocemente essa variedade da doença pode ser tratada com exercício físico, alimentação saudável e medicamentos orais (SBD, 2017).

Em 2017, segundo o *Diabetes Atlas do International Diabetes Federation*, a prevalência do diabetes entre os adultos no Brasil era de 8,7%. Esse índice pode atingir em 2045 a porcentagem de 11,68% dos adultos brasileiros. Esses números indicam um crescente do diabetes no Brasil doença que está passando por uma transição demográfica acelerada, ou seja, aumentando sua população de adultos e idosos. Mas o envelhecimento da população não é o único responsável pelo aumento do diabetes, os hábitos de vida desses indivíduos e a urbanização também são responsáveis pela expansão dessa doença (BELLO *et al.*, 2014).

Com o aumento dessas faixas etárias, surgem desafios para a saúde pública como os de prevenir e retardar as incapacidades oriundas das doenças crônicas. No diabetes, quando não diagnosticado e tratado corretamente, surgem complicações que podem ser agudas ou

crônicas como hiperglicemia, cetoacidose diabética, nefropatia diabética, complicações cardiovasculares, alterações no sistema hemostático, amputação de membros inferiores e cegueira que são as maiores responsáveis pela morbidade e mortalidade da doença, ocasionando perdas importantes de qualidade de vida, além de resultar em altos gastos para saúde pública (OLIVEIRA *et al.*, 2016).

A adesão ao tratamento é de extrema importância para evitar as complicações do diabetes e para o paciente ter uma vida normal o máximo de tempo possível. E ela vai muito além do paciente simplesmente cumprir as determinações do profissional de saúde, tendo também a influência de familiares, amigos, vizinhos e da autonomia do paciente para aceitar ou não as recomendações do profissional de saúde (PONTIERI e BACHION, 2007).

Com o intuito de avaliar essa adesão alguns fatores apresentam grande importância como resposta corporal presente na diminuição dos episódios de hiperglicemia/hipoglicemia e diminuição dos níveis de glicemia, variáveis socioeconômicas, relação custo-benefício do tratamento, interações entre médicos e pacientes, efeitos e interações medicamentosas concepções e conhecimentos a respeito da própria síndrome e participação da família (PONTIERI e BACHION, 2007).

Terapias longas como o do diabetes apresentam dificuldades de adesão do paciente ao tratamento. O farmacêutico deve estar presente, com a finalidade de aumentar a adesão e melhorar a farmacoterapia, orientando o uso racional de medicamentos, diminuindo assim os erros de prescrições, de dispensação e de administração, além de melhorar o conhecimento do paciente sobre a doença e a importância de um tratamento correto. É válida a implantação da atenção farmacêutica, tendo em vista que o farmacêutico é o profissional que possui o melhor conhecimento da conduta terapêutica medicamentosa e das propriedades dos medicamentos (MACEDO *et al.*, 2005).

No presente trabalho será abordada a participação do farmacêutico na melhoria da adesão ao tratamento e do prognóstico do DM2. Para realizar a pesquisa bibliográfica foram utilizadas as principais bases de dados relacionadas a assuntos sobre saúde e alguns sites de associações referentes ao diabetes e ao Ministério da saúde.



## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 CONCEITO DE DM

Segundo o Caderno de Atenção Básica, publicado pelo Ministério da Saúde em 2006, DM consiste em um grupo de doenças metabólicas, caracterizado pela hiperglicemia e associada a complicações, disfunções e insuficiência de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, cérebro, coração e vasos sanguíneos. Pode resultar de defeitos na secreção e/ou ação da insulina envolvendo processos patogênicos específicos, por exemplo, destruição das células beta do pâncreas, resistência à ação da insulina, distúrbios da secreção de insulina entre outros.

### 2.2 CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DO DM

A classificação atual dessa doença se baseia na etiologia e não no tipo de tratamento. A classificação atual proposta pela Organização Mundial de Saúde e pela Associação Americana de Diabetes inclui quatro classes clínicas: DM1, DM2, DM gestacional e outros tipos específicos de DM. Ainda há duas categorias denominadas de pré-diabetes, que são a glicemia de jejum alterada e a tolerância à glicose diminuída. Essas categorias são consideradas, apenas, como fatores de risco não sendo entidades clínicas. Os dois principais e mais frequentes tipos de diabetes encontrado na população são o DM tipo 1, com a prevalência de 10% dos casos e o DM tipo 2 que é a classificação mais frequente, com a prevalência de cerca de 90% dos casos (BRASIL, 2006; SBD, 2014).

#### 2.2.1 DM1

DM1 é o resultado da destruição das células beta do pâncreas que tem como consequência a deficiência de insulina. O termo “tipo 1” indica o processo de destruição da célula beta que leva ao estágio de deficiência absoluta de insulina, quando a administração de insulina é necessária para prevenir cetoacidose, que é uma complicação aguda do DM marcada por hiperglicemia, acidose metabólica, desidratação e cetoses, na constante deficiência intensa de insulina. Na maioria dos casos essa destruição é mediada por autoimunidade, que possuem como marcadores os autoanticorpos anti-insulina,

antidescarboxilase do ácido glutâmico, antitirosinafosfatases e antitransportador de zinco (BARONE *et al.*, 2007; BRASIL, 2013; SBD, 2014).

O DM1 acomete principalmente crianças e adolescentes sem excesso de peso. Na maioria dos casos, a hiperglicemia é acentuada, evoluindo rapidamente para cetoacidose, especialmente na presença de infecção ou outra forma de estresse. Assim, o traço clínico que mais define o tipo 1 é a tendência à hiperglicemia grave e cetoacidose (BRASIL, 2013).

A taxa de destruição das células beta é variável, em geral, mais rápida entre as crianças e mais lentamente progressiva em adultos, sendo referida como diabetes autoimune latente do adulto. Na minoria dos casos DM1 pode ser idiopática e caracterizada pela ausência de marcadores autoimunes. Os indivíduos com essa forma de DM podem desenvolver cetoacidose e apresentarem graus variáveis de deficiência de insulina. Porém, como a avaliação dos autoanticorpos não está disponível em todos os centros de saúde a diferenciação de DM1 autoimune e DM1 idiopática muitas vezes não é possível de se realizar (SBD, 2014).

### 2.2.2 DM2

DM2 é responsável por grande parte dos casos da doença e caracteriza-se por defeitos na ação e secreção da insulina. Em geral, ambos os defeitos estão presentes, porém, em algumas situações, quando há hiperglicemia, um dos mecanismos podem predominar. E diferentemente do DM1 autoimune, não há indicadores específicos para o DM2 (SBD, 2014).

O DM2 costuma ter início insidioso e sintomas mais brandos. Pode ocorrer em qualquer idade, mas é frequentemente diagnosticada em pacientes com mais de 40 anos, que apresentam sobrepeso ou obesidade, sedentarismo e histórico familiar. No entanto, com a epidemia de obesidade atingindo crianças, observa-se um aumento na incidência de diabetes em jovens, até mesmo em crianças e adolescentes (BRASIL, 2013).

O termo “tipo 2” é usado para designar uma deficiência relativa de insulina, isto é, há um estado de resistência à ação da insulina, associado a um defeito na sua secreção, o qual é menos intenso do que o observado no DM1. Após o diagnóstico, o DM2 pode evoluir por muitos anos antes de requerer insulina para controle. Seu uso, nesses casos, não visa evitar a cetoacidose, mas alcançar o controle do quadro hiperglicêmico (BRASIL, 2013).

A cetoacidose raramente se desenvolve de modo espontâneo, sendo que, em sua maioria quando presente está associado a outras condições, como por exemplo, infecções e a

quadros mais graves. A hiperglicemia desenvolve-se lentamente, permanecendo assintomática por vários anos (SBD, 2014; BRASIL, 2013).

### 2.3 FATORES DE RISCO PARA DM2

O aumento da expectativa de vida da população, o histórico familiar, a urbanização, a industrialização, a diminuição da atividade física, a obesidade e o acréscimo da ingestão calórica são alguns fatores que contribuem para o crescimento da incidência do DM2 (ORTIZ, 2001; BRASIL, 2002).

Embora possa ser diagnosticada em qualquer idade, o DM2 aumenta sua prevalência, significativamente, com o envelhecimento, particularmente, após os 40 anos. Podendo atingir o índice de 20% da população com mais de 60 anos. Isso ocorre devido, principalmente, ao estilo de vida seguido por esses indivíduos (BRASIL, 2002).

A obesidade e o sobrepeso, principalmente aqueles que se caracterizam por um alto valor de circunferência abdominal (maior que 1 metro, para os homens, e 90 cm, para as mulheres) são fatores de risco consideráveis, além de estarem relacionados a outras causas como o sedentarismo, o alto consumo de alimentos industrializados e calóricos. Além disso, é notável que fatores ambientais como a obesidade e o sedentarismo, constantemente, têm importante interação com a suscetibilidade genética, colaborando com aumento da resistência à insulina e maior risco de desenvolvimento do diabetes. (ORTIZ, 2001; BRASIL, 2002)

### 2.4 DIAGNÓSTICO DO DM2

No DM2, o início é insidioso e, frequentemente, sem a presença de sintomas, podendo ocorrer o diagnóstico apenas com o surgimento de uma complicação tardia, como proteinúria, retinopatia, neuropatia periférica, doença arteriosclerótica ou então por infecções de repetição. Sobretudo, diante da ausência de sintomas o diagnóstico laboratorial torna-se de extrema importância para a identificação e tratamento precoce da doença, a fim de evitar complicações (CRUZ FILHO *et al.*, 2002; BRASIL, 2013).

O paciente antes de ser diagnosticado passa por estágios intermediários, que ocorrem ao longo de um período de tempo variado. Tais períodos recebem a denominação de glicemia de jejum alterada (entre 100 e 126 mg/dl), porém ainda não foi oficializado pela OMS, e tolerância à glicose diminuída (glicemia entre 140mg/dl e 199mg/dl), medida duas horas após uma sobre carga de setenta e cinco gramas de glicose. Esses estágios são provenientes de

uma combinação de resistência à ação da insulina e disfunção de célula beta pancreática. Tais valores estão listados no **Quadro 1**, sendo possível comparar e diferenciar os valores de glicemia em jejum dos estágios pré-clínicos e quando se caracteriza a doença propriamente dita (SBD, 2014).

Atualmente, para o diagnóstico de DM são aceitos três critérios com o uso da glicemia.

- Glicemia casual (compreenda-se por aquela realizada a qualquer hora do dia, independentemente dos horários das refeições) maior que 200 mg/dl, acrescido dos sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal.
- Glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dl (pequenas elevações desse valor devem ser confirmadas por repetição do teste em outro dia).
- Glicemia de duas horas após sobrecarga de setenta e cinco gramas de glicose com resultados acima de 200 mg/dl.

**Quadro 1.** Valores de glicose plasmática (em mg/ dl) para diagnóstico de DM e seus estágios pré-clínicos.

<b>Categoria</b>	<b>Jejum</b>	<b>2h após 75g de glicose</b>	<b>Casual</b>
Glicemia normal	< 100	< 140	
Tolerância à glicose diminuída	> 100 a < 126	≥ 140 a < 200	
DM	≥ 126	≥ 200	≥ 200 com sintomas clássicos

Fonte: (ADAPTADO DE Sociedade Brasileira de Diabetes, 2014).

## 2.5 TRATAMENTO DO DM2

O tratamento do DM2, a partir dos anos 80, vem se tornando cada vez mais complexo com a incorporação de novas classes terapêuticas e com tecnologias ao alcance do paciente para o uso diário (SBD, 2015).

O autocuidado, que exige do paciente e da família um conhecimento e uma habilidade especial, é indispensável no tratamento e no controle da doença. Ademais a adoção de uma vida saudável, prática regular de atividade física, moderação no uso de álcool e diminuição do tabagismo, são a base do tratamento do diabetes e do controle da glicemia (BRASIL, 2013).

Muitos pacientes, principalmente, pelo fato do DM2 ser uma doença silenciosa, quando são diagnosticados, a doença já está em estado avançados e já não é mais possível o

tratamento apenas com mudanças de hábitos. Dessa forma, é necessário o uso de fármacos anti-hiperglicêmicos. (BRASIL, 2002)

O uso de antidiabéticos orais é considerado a primeira escolha para o tratamento de DM2, quando essa não responde às medidas não farmacológicas isoladas. Esses medicamentos orais logram controlar a glicemia do paciente, além de terem uma boa aceitação entre os pacientes, possuírem fácil prescrição e evitarem as complicações provenientes da doença (BRASIL, 2013).

O **Quadro 2** apresenta os hipoglicemiantes orais disponíveis na Relação Nacional de Medicamentos (Rename) de 2017.

**Quadro 2.** Hipoglicemiantes orais disponíveis na RENAME 2017

Classe farmacológica	Denominação genérica	Concentração	Apresentação	Dose mínima (dose inicial)	Dose máxima (dia)	Tomadas ao dia
Biguanidas	Cloridrato de Metformina	500 mg	Comprimido	500 mg	2.550 mg	3
	Cloridrato de Metformina	850 mg	Comprimida	500 mg	2.550 mg	3
Derivados da Ureia, sulfonamidas	Glibenclamida	5 mg	Comprimido	2,5 mg	20 mg	2 – 3
	Gliclazida	30 mg	Comprimido de liberação prolongada	30 mg	-	1
	Gliclazida	60mg	Comprimido de liberação prolongada	30 mg	-	1
	Gliclazida	80 mg	Comprimida	80 mg	320 mg	1-2

Fonte: (ADAPTADO DE RENAME, 2017).

Há relevância de alguns critérios para que o tratamento escolhido seja ideal para o paciente em questão. Assim, parâmetros como glicemia de jejum, efetividade do tratamento, custo do medicamento e preferências pessoais não podem ser descartados para que alcance a melhor aderência à terapêutica (BRASIL, 2013).

O tratamento farmacológico de primeira linha de escolha é a metformina, devido ao seu perfil de segurança em longo prazo, com efeitos neutros ou até de perda de peso, ausências de hipoglicemias e sua capacidade de reduzir efeitos cardiovasculares, tendo como uma das poucas contraindicações pacientes com insuficiência renal. Esse medicamento age no organismo aumentando a captação de glicose e seu uso pela musculatura esquelética, reduzindo, assim, a resistência à insulina e diminuindo a síntese de glicose pelo fígado. Sua posologia inicial recomendada é de um comprimido de 500mg ou metade de um comprimido de 850mg, uma ou duas vezes ao dia, durante ou após as refeições para prevenir sintomas

gastrointestinais. Essa dose pode ser aumentada caso não alcance o efeito desejado de diminuir a glicemia do paciente (RANG *et al.*, 2003; BRASIL, 2013).

Em virtude do caráter progressivo da doença, ocorre na maioria dos casos de DM2 a associação de fármacos com mecanismos de ação diferentes, caracterizando a segunda linha do tratamento farmacológico. É comum ocorrer a adição das sulfonilureias, que também podem ser fármacos de primeira escolha caso, inicialmente, a metformina não consiga regular a glicemia do paciente. As sulfonilureias possuem ação sobre as células betas do pâncreas, estimulando a secreção de insulina e reduzindo o nível plasmático de glicose. A glibenclamida e a glicazida são as sulfonilureias disponíveis pelo SUS. Elas possuem eficácia, toxicidade e farmacocinética similares, sendo praticamente intercambiáveis, tendo como principais efeitos adversos a hipoglicemia e o ganho de peso. São medicações bem toleradas e, geralmente, de baixo custo e são contraindicadas a pacientes com insuficiência renal e hepática (RANG *et al.*, 2003; BRASIL, 2013).

A insulina no DM2 é o fármaco de terceira linha, será usada apenas se o controle metabólico não for alcançado após a associação da metformina com uma sulfonilureia por três a seis meses, ou em casos que a glicemia em jejum do paciente ultrapasse 300 mg/dl na primeira avaliação, e principalmente se estiver associada a perda de peso, cetonúria e cetoanemia. As insulinas disponíveis pelo SUS são as de ação rápida (regular), indicadas em caso de emergência, e as de ação intermediária (NPH – Neutral Protamine Hagedorn) que são utilizadas no tratamento de manutenção para controle glicêmico basal (BRASIL, 2013).

## 2.6 ACOMPANHAMENTO DO DM2

No decorrer dos anos, a hiperglicemia prolongada promove o desenvolvimento de lesões orgânicas extensas e irreversíveis que afetam vários órgãos, sendo tóxica ao organismo. Essa toxicidade ocorre por três mecanismos diferentes: promoção da glicação de proteínas, hiperosmolaridade e aumento dos níveis de sorbitol dentro da célula. Por esse motivo é importante o controle glicêmico do paciente diabético (SBD, 2015).

A avaliação é realizada a partir de dois recursos laboratoriais: os testes de glicemia e a dosagem de hemoglobina glicada. Os testes de glicemia reportam o nível glicêmico atual e instantâneo, no momento exato em que foram realizados, à medida que a dosagem de hemoglobina glicada revela a glicemia média dos últimos quatro meses, uma vez que os eritrócitos têm um tempo de vida de aproximadamente 120 dias. Foram desenvolvidos, recentemente, mais dois parâmetros de análise de controle glicêmico, porém esses ainda tem

baixa penetração entre os médicos. São eles a glicemia média estimada e a variedade glicêmica. São padronizadas metas terapêuticas e índices toleráveis de glicemia em jejum, glicemia pré e pós-prandial e hemoglobina glicada para que se torne possível avaliar o controle do DM2 que serão expostos no **Quadro 3** (SBD, 2015).

**Quadro 3.** Metas laboratoriais para o tratamento do DM 2

Parâmetros	Metas laboratoriais	
	Metas terapêuticas	Índices toleráveis
Hemoglobina glicada	Em torno de 7% em adultos, e de 7,5 a 8,5% em idosos, dependendo do estado de saúde.	As metas devem ser de acordo com a duração do diabetes, idade/ expectativa de vida, comorbidades, doenças cardiovasculares, complicações microvasculares e hipoglicemia não percebida.
Glicemia de jejum	< 110 mg/dl	Até 130 mg/dl
Glicemia pré-prandial	< 110 mg/dl	Até 130 mg/dl
Glicemia pós- prandial	< 160 mg/dl	Até 180 mg/dl

Fonte: (ADAPTADO de *American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2015*).

## 2.7 PREVENÇÃO

Investir na prevenção é essencial não só para garantir a qualidade de vida como também para evitar a hospitalização e os consequentes gastos e deve ser feita em três estágios, primário, secundário e terciário (BRASIL, 2002).

A prevenção primária é caracterizada por remover os fatores de risco através da educação e conscientização da população, enfatizando o controle do tabagismo, da obesidade, do sedentarismo, do consumo de bebidas alcoólicas e ao estímulo a uma alimentação saudável. Já a prevenção secundária, a partir da avaliação dos fatores de risco, tem como objetivo a detecção e o tratamento precoce do DM2, quando possível alcançar a remissão da doença, evitar o aparecimento de complicações e retardar a progressão do quadro clínico. A prevenção terciária tem por finalidade prevenir e retardar o desenvolvimento de complicações agudas e crônicas derivadas do DM e também evitar mortes precoces e nessa fase efetua-se a reabilitação de indivíduos já acometidos por alguma complicação. Em todas as fases da prevenção os profissionais de saúde estão envolvidos, seja na educação e conscientização da população, na realização de campanhas e programação de lazer, passando pelo ensinamento do autocuidado, pela explicação do diagnóstico e da importância e correta execução do tratamento, e até no cuidado do paciente que já apresenta as complicações, sempre com o propósito de melhorar a qualidade de vida desse paciente (BRASIL, 2013).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 GERAL**

Descrever como as complicações provenientes do DM se relacionam com a doença de base e como o farmacêutico pode atuar para melhorar a adesão ao tratamento de pacientes com DM, a fim de melhorar o prognóstico da doença.

#### **3.2 ESPECÍFICOS**

Estabelecer a associação entre o DM e as complicações cardiovasculares.

Determinar a relação entre o DM e o desenvolvimento de doenças renais.

Estipular a ligação entre o DM e a retinopatia.

Indicar a correspondência entre o DM e a neuropatia.

Descrever como o farmacêutico pode atuar na adesão do tratamento para melhorar o prognóstico do DM.



#### 4 METODOLOGIA

Como procedimentos técnicos, foram utilizadas pesquisas bibliográficas, principalmente, de artigos científicos. O estudo foi definido a partir da revisão de literatura nacional e internacional na qual foram selecionados 53 fontes entre elas de artigos científicos, monografias, dissertações e sites de associações relacionadas ao DM e ao Ministério da Saúde. As fontes selecionadas foram a partir do ano 2000, abordando o tema do DM, suas complicações e como o farmacêutico pode interferir positivamente na adesão ao tratamento do paciente, e assim, poder melhorar o prognóstico dessa doença. Os bancos de dados empregados foram: SCIELO, LILACS, PUBMED, usando como palavras chaves os seguintes descritores: 1- Diabetes *Mellitus*, 2- Atenção farmacêutica, 3- Adesão ao tratamento, 4- Complicações cardiovasculares, 5- Nefropatia, 6- Retinopatia, 7- Neuropatia.

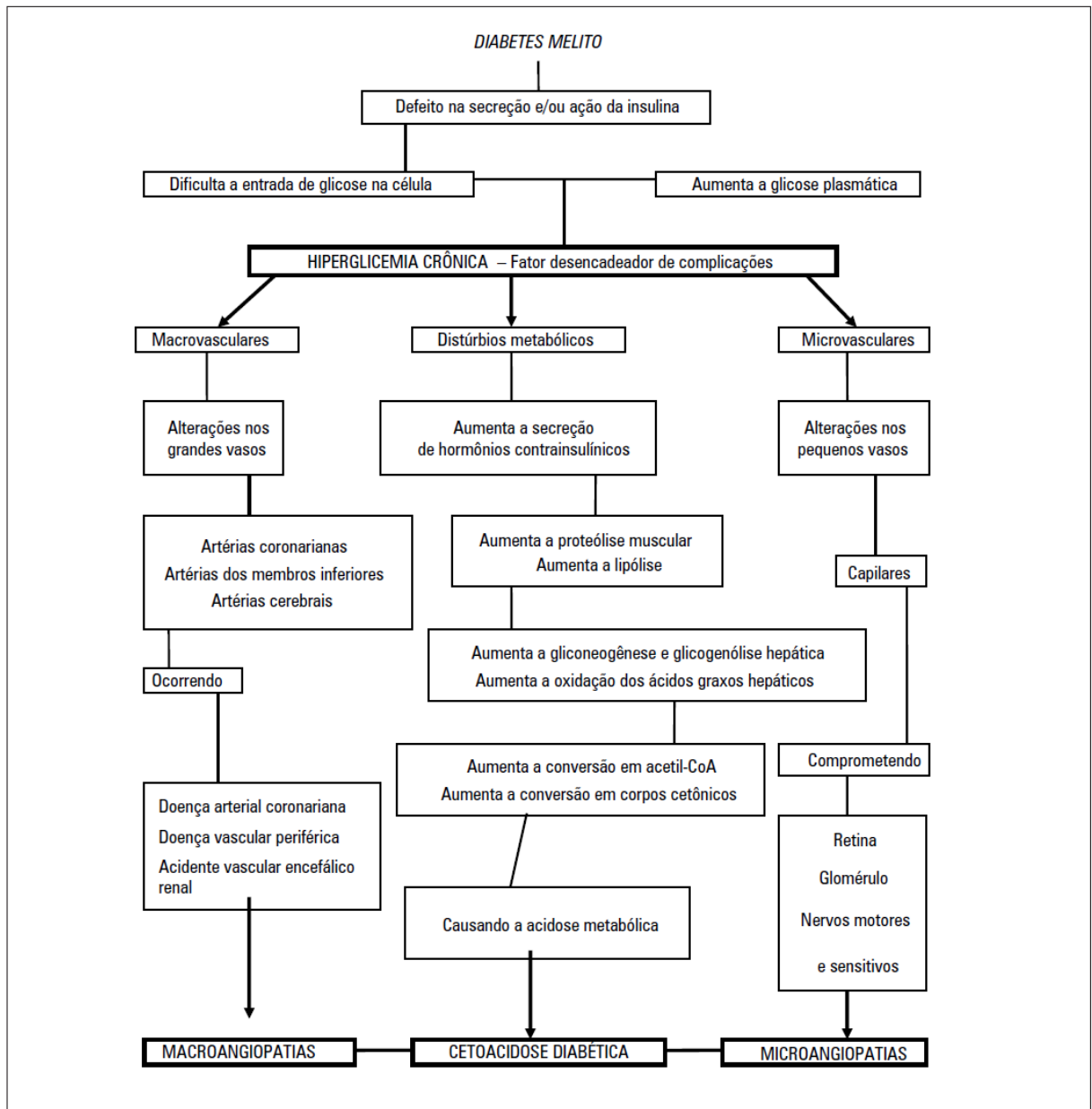
Além das bases de dados foram usados, também, sites, cartilhas, diretrizes das associações relacionadas ao diabetes e do Ministério da Saúde do Governo Federal.

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 HIPERGLICEMIA E SUAS COMPLICAÇÕES

A hiperglicemia crônica é o fator principal desencadeador das complicações do DM. É comum o desenvolvimento das macroangiopatias, que comprometem as artérias coronarianas, de membros inferiores e as cerebrais. Outras complicações do DM, conhecidas como microvasculares, afetam a retina, os glomérulos renais e os nervos periféricos (FERREIRA, 2011).

**Figura 1.** Hiperglicemia crônica e suas complicações.



Fonte: FERREIRA (2011).

A **Figura 1** mostra de forma resumida o que a hiperglicemia crônica advinda de uma DM não tratada, ou tratada de forma não efetiva, pode causar com o passar dos anos em pacientes diabéticos (FERREIRA, 2011).

## 5.2 COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES NO DM

As doenças cardiovasculares (DCV) relacionadas ao DM incluem doenças coronarianas, o acidente vascular cerebral e a doença arterial obstrutiva periférica. Atribui-se cerca de 50 a 80% das mortes da população diabética a essas complicações, sendo a principal causa de morte entre os pacientes diabéticos. Estas complicações macroangiopáticas podem ocorrer mesmo em estágios precoces do DM, e se apresentam de forma mais grave e difusa em pacientes diabéticos, principalmente, na DM2 (SCHEFFEL *et al.*, 2004; MONTEIRO *et al.*, 2007).

A fim de diminuir a incidência de DCV relacionadas ao DM, aplica-se a prevenção primária que atua sobre os fatores de risco, sendo eles: sedentarismo, hábitos alimentares inadequados, excesso de peso/obesidade, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, hiperglicemia e dislipidemia, com o objetivo de combater esses fatores. Quando as DCV já foram instaladas, a prevenção secundária é de extrema importância para que a detecção seja precoce, o tratamento possa se iniciar antes e evitar que ocorram lesões irreversíveis ao paciente (SOARES *et al.*, 2010).

Pacientes com diabetes sem um evento prévio de infarto possuem risco de doença cardiovascular semelhante aos indivíduos não diabéticos com história prévia de infarto. O tratamento de indivíduos de alto risco reduz a chance de doenças cardiovasculares e os benefícios são similares em pacientes com e sem diabetes. De uma forma geral, pacientes diabéticos apresentam um quadro de hipercoagulabilidade e hipofibrinólise o que aumenta a prevalência de aterosclerose. Entretanto, correlações entre as complicações vasculares no diabetes e o grau de anormalidade do sistema hemostático ainda não foram totalmente elucidadas (SOARES *et al.*, 2010).

O endotélio é constituído por uma camada única de células que revestem internamente a superfície dos vasos sanguíneos, estabelecendo uma barreira entre o sangue e o vaso. O endotélio íntegro contribui para a manutenção da fluidez do sangue, por prevenir a agregação plaquetária, apresentar propriedades anticoagulantes e estimular o sistema fibrinolítico. Alterações no endotélio promovem ativação do processo inflamatório, que, juntamente com outros fatores como hipertensão e dislipidemia, proporcionam a formação de

placas ateroscleróticas, que podem permanecer por anos de forma assintomática e não ocasionar nenhuma mudança clínica nos pacientes diabéticos (SOARES *et al.*, 2010).

A hiperglicemia contribui diretamente para lesão endotelial através da glicação irreversível do colágeno subendotelial e de outras proteínas que fazem parte da estrutura do vaso, dando origem aos produtos finais da glicação avançada. Esses produtos acumulam no subendotélio em função do tempo e dos níveis glicêmicos e estão diretamente relacionados à aterosclerose e insuficiência renal. Os produtos finais da glicação causam mudanças nas estruturas e nas propriedades biofísicas da membrana basal causando alterações na permeabilidade e na capacidade vasodilatadora (SOARES *et al.*, 2010).

Uma maneira de avaliar a integridade vascular é através da determinação da trombomodulina plasmática, por ser uma proteína essencialmente de membrana. Desse modo, níveis plasmáticos aumentados de trombomodulina podem ser utilizados como uma evidência laboratorial de lesão de endotélio e, indiretamente, de redução da eficácia do sistema de anticoagulação via proteína quinase C. Em pacientes com DM2 essa lesão endotelial não apresenta um tecido específico, é caracterizada como uma lesão vascular difusa (SOARES *et al.*, 2010).

O fator de von Willebrand (FVW) é outro marcador de lesão endotelial e seu aumento pode levar a um estado de hipercoagulabilidade, esse fator está presente no subendotélio, no plasma, nas plaquetas e no endotélio. Enquanto que pacientes com doença coronariana, submetidos a tratamento para redução da hipercolesterolemia, hipertensão, diabetes, hiper-homocisteinemia e quando param de fumar, apresentam redução dos níveis de FVW. Assim, é possível correlacionar os níveis elevados de FVW com o desenvolvimento e a progressão de doenças cardiovasculares (SOARES *et al.*, 2010).

A hiperglicemia crônica ou as várias anormalidades metabólicas relacionadas à hiperglicemia como hipertensão, dislipidemia, hiperinsulinemia e microalbuminúria, podem causar lesão endotelial que resultam em lesões microvasculares e macrovasculares. Diretamente associadas à disfunção endotelial, outras funções também são afetadas. A enzima lipase de lipoproteínas se liga às moléculas de glicosaminoglicanos do endotélio para exercer a sua função, e alterações nas ligações da enzima ao endotélio podem contribuir para a dislipidemia associada ao diabetes (SOARES *et al.*, 2010).

Além das alterações endoteliais, no diabetes, ocorrem também alterações plaquetárias que contribuem para o desenvolvimento das complicações cardiovasculares. As plaquetas são fragmentos citoplasmáticos de megacariócitos que apresentam diâmetro médio de 2 a 3  $\mu\text{m}$ , forma discoide (quando não ativas) e vida média de seis a dez dias. Após uma

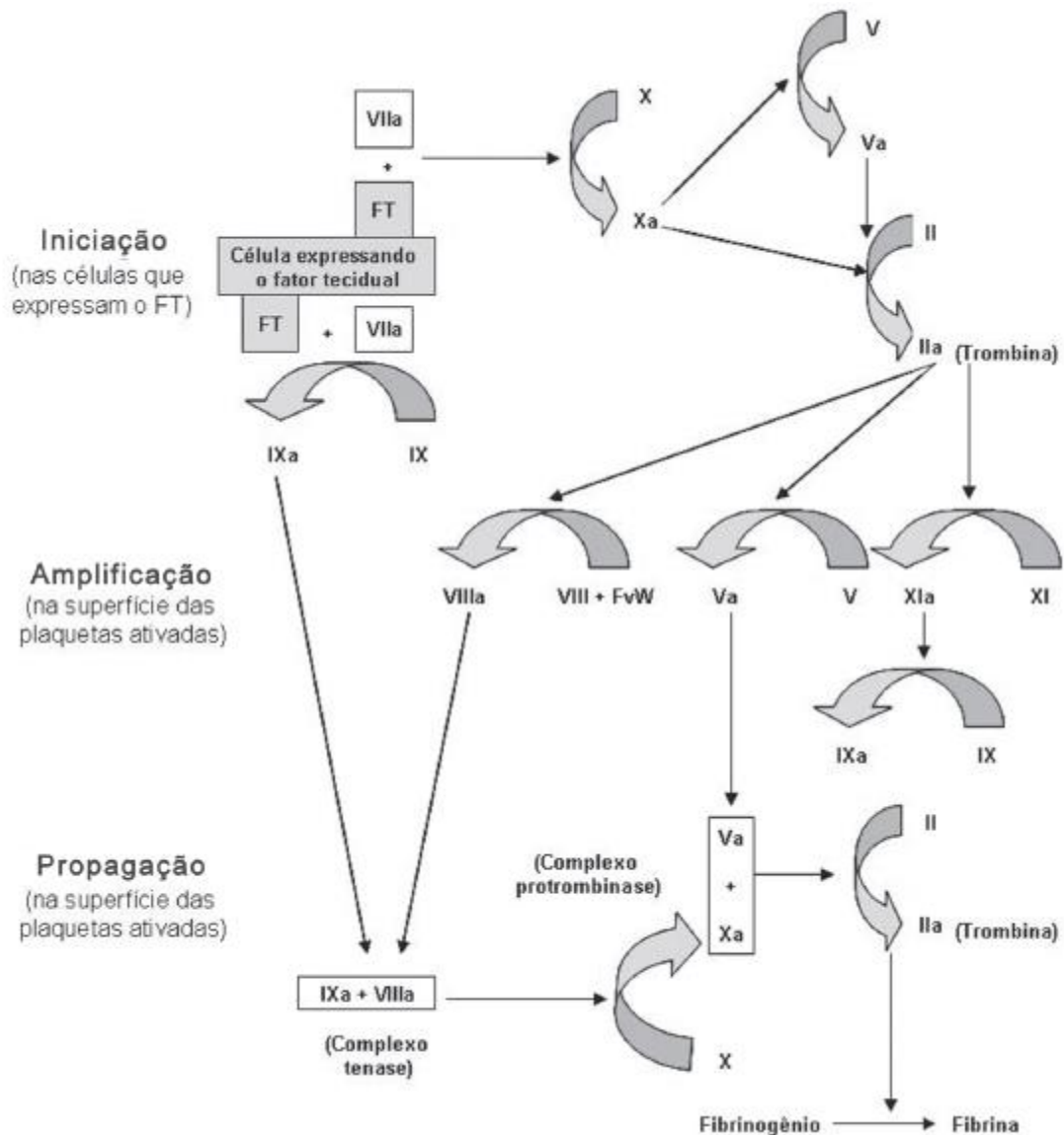
lesão endotelial tem-se a formação do tampão plaquetário. A dinâmica dessa formação envolve diferentes etapas que incluem adesão, mudança de forma, agregação e secreção de grânulos das plaquetas. Posteriormente a adesão das plaquetas ao subendotélio, mediada pela glicoproteína Ib da plaqueta e pelo FVW presente junto ao colágeno subendotelial, ocorre uma mudança de forma das plaquetas e exposição de fosfolípidos de carga negativa e receptores, até então internalizados. A liberação de difosfato de adenosina dos grânulos densos, junto com a mobilização de cálcio, resulta em mudanças conformacionais na plaqueta e expõe a glicoproteína IIb/IIIa, permitindo a interação plaqueta-plaqueta, por intermédio de moléculas de fibrinogênio, iniciando a agregação plaquetária. A secreção dos grânulos sinaliza o recrutamento de outras plaquetas para a parede do vaso e formação do tampão plaquetário, com o objetivo de isolar o local da lesão (SOARES *et al.*, 2010).

O número de plaquetas circulantes em um indivíduo diabético é normal. Embora a hiperglicemia, a dislipidemia e a hipertensão possam independentemente causar lesões vascular, a disfunção endotelial pode ser intrínseca ao DM2. Esse quadro pode conduzir a um estado ativado caracterizado, em parte pela adesão plaquetária e aumento de agregação. Além disso, o efeito osmótico da glicose consiste de um mecanismo pelo qual a hiperglicemia aumenta a propensão das plaquetas de se agregarem e degranularem, podendo contribuir para uma maior propensão a eventos trombóticos arteriais. Por isso, a utilização profilática de antiagregantes plaquetários vem sendo discutida e muitas vezes justificada em alguns pacientes. Apesar de o diabetes raramente ser considerado como fator de risco isolado para a trombose, ele vem associado, frequentemente, a outros fatores de risco como: obesidade, tabagismo, hipertensão arterial, dislipidemia, idade avançada, infecção de repetição, imobilizações, tumores malignos, mulheres no climatério ou em uso de contraceptivos orais, entre outros (SOARES *et al.*, 2010).

Outra modificação que ocorre no diabetes, ligada às complicações cardiovasculares é nos fatores de coagulação. A coesão presente no tampão plaquetário é insuficiente para interromper o sangramento de vasos de grande calibre ou resistir à pressão intravascular presente no sistema arterial. Nessas circunstâncias, faz-se necessário a formação de um coágulo de fibrina que tem o tampão plaquetário como suporte. Em condições normais, as proteínas e os componentes celulares envolvidos na coagulação sanguínea estão presentes no sangue nas formas inativas. Quando ativados, ocorre uma sequência de reações descritas na **Figura 2**. Indivíduos com síndrome metabólica e pacientes com DM2 apresentam valores aumentados de fator VII e esse aumento está relacionado à dislipidemia presente nas duas situações. Há uma correlação positiva entre fator VII e triglicérides, e uma das hipóteses é que

parte do fator VII circula no plasma ligado ao VLDL, ricos em triglicerídeos, o que prolonga a meia vida plasmática desse fator (SOARES *et al.*, 2010).

**Figura 2.** Cascata de Coagulação



Fonte: FERREIRA *et al.* (2010).

O uso de estatinas (inibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase), além de exercer o efeito direto sobre os lipídeos, também reduz os níveis plasmáticos de fator VII, regulando a coagulação. O complexo fator VII/FvW também se encontra aumentado nos indivíduos com resistência à insulina e DM2. Esse aumento pode estar relacionado à disfunção endotelial e/ou processo inflamatório, pelo o FvW ser uma proteína de fase aguda e ser armazenado sob forma de multímeros nas células endoteliais (SOARES *et al.*, 2010).

Aproximadamente 95% do fator VIII circulam no plasma ligado ao FVW e os outros 5% circulam na forma livre. Os níveis plasmáticos de FVW se devem, principalmente, à secreção das células endoteliais e aumentam nos quadros de inflamação em resposta ao fator de necrose tumoral. Contudo, acredita-se que seja, provavelmente, em decorrência do aumento dos seus níveis plasmático o maior risco de eventos tromboembólico (SOARES *et al.*, 2010).

Outro fator de risco para a doença cardiovascular é o fibrinogênio, uma proteína de fase aguda, que também se encontra aumentado nos pacientes diabéticos. Sabe-se que o tratamento com insulina não altera os níveis de fibrinogênio. No entanto a terapia medicamentosa com metformina resulta em significativa redução dos níveis de fibrinogênio nos pacientes com DM2. A hiperglicemia também modifica o fibrinogênio. O fibrinogênio glicado resulta na formação de um coágulo de fibrina mais denso, com fibras mais finas e resistentes a fibrinólise. A fibrina glicada liga-se menos ao ativador do plasminogênio tipo tecidual e ao plasminogênio, gera menos plasmina e aumenta a ligação da alfa2-antiplasmina. Ademais, outros marcadores de hipercoagulabilidade estão aumentados em pacientes diabéticos que apresentam comorbidades como hipertensão, doença cerebrovascular, microalbuminúria, entre outras condições, independente de índices glicêmicos bem controlados (SOARES *et al.*, 2010).

O diabetes também provoca variações nos anticoagulantes naturais. Um ponto importante no processo hemostático é a regulação sanguínea exercida por mecanismos denominados anticoagulantes naturais. São divididos em dois grandes grupos: o primeiro inibidores de serinoproteases (antitrombina, cofator II da heparina, inibidor da via do fator tecidual) e inibidores de cofatores ativados (proteínas C e S). Esses mecanismos permitem que a formação de fibrina se limite à área onde há lesão endotelial. A deficiência tanto qualitativa quanto quantitativa desses anticoagulantes naturais é considerada fator de risco para eventos trombóticos (SOARES *et al.*, 2010).

Pacientes com diabetes podem apresentar níveis alterados desses anticoagulantes naturais, tanto em concentrações diminuídas, quanto em concentrações aumentadas. Porém, níveis aumentados não proporcionam redução do risco de desenvolvimento de trombose e não apresentam qualquer significância clínica (SOARES *et al.*, 2010).

Modificações no sistema fibrinolítico, responsável por degradar o coágulo de fibrina após a reconstituição do endotélio, estão presentes na diabetes. Esse sistema funciona com o plasminogênio sendo convertido em plasmina, que atua sobre a fibrina levando a formação, último estágio, do D-dímero. O sistema fibrinolítico também é regulado por ativadores e

inibidores. Ele pode ser inibido em dois alvos distintos: pelo inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1 (PAI-1), que inibe os ativadores do plasminogênio tipo tecidual e tipo uroquinase, reduzindo a geração de plasmina. Já outros inibidores, como a alfa2-antiplasmina, atuam diretamente sobre a plasmina, inibindo a sua atuação catalítica (SOARES *et al.*, 2010).

O PAI-1 é sintetizado por vários tecidos como endoteliais, hepático e adiposo, sendo armazenados nas plaquetas e proporcionam a formação de coágulos ricos em plaquetas resistentes à fibrólise. Várias citocinas inflamatórias, como a interleucina-1 e fator de necrose tumoral, estimulam a síntese endotelial de PAI-1 bem como fatores de crescimento e hormônios. Os níveis de PAI-1 crescem com o avanço da idade, e variam desde níveis indetectáveis até valores superiores a 200 ng/ml. Esse fato se justifica por haver uma variação circadiana na qual se observam níveis mais elevados na parte da manhã. Essa variação pode ter influência direta sobre o pico de incidência de infarto agudo do miocárdio. A hiperglicemia estimula a produção de PAI-1, favorecendo a permanência do coágulo de fibrina e, conseqüentemente, aumentando o risco de trombose (SOARES *et al.*, 2010).

As complicações cardiovasculares podem desencadear diversas doenças, sendo muitas delas de difícil diagnóstico ou detecção ainda nos dias atuais. Todavia, os tratamentos medicamentosos desse tipo de doença são bem desenvolvidos, podendo ser utilizados anti-hipertensivos orais e anticoagulantes, que cuidam de fatores comuns entre as DCV. E ainda, há aquelas que são tratadas apenas com intervenções cirúrgicas (SOARES *et al.*, 2010).

### 5.3 NEFROPATIA DIABÉTICA

Uma das principais complicações do DM é a nefropatia diabética (ND), sendo assim, responsável pela maioria dos casos de iniciação no tratamento de diálise. A ND possui maior prevalência em pacientes com DM2, de 20 a 50%, porém é a maior causa de mortalidade em pacientes com DM1. Ademais, pacientes com DM apresentam menor sobrevida em programas de hemodiálise do que pacientes sem DM (ZANATTA *et al.*, 2008).

Para o desenvolvimento da ND existem alguns fatores de risco, podendo ser genéticos ou não genéticos a serem considerados, como a hiperglicemia, a hipertensão arterial sistêmica, a predisposição genética e o funcionamento de sistema renina-angiotensina, além de outros fatores que ainda estão sendo estudados (ZANATTA *et al.*, 2008).

Na ND estão presentes algumas alterações estruturais renais características, tal como aumento da membrana basal glomerular, espaçamento da membrana basal tubular, esclerose



mesangial difusa, microaneurismas e arteriosclerose da camada hialina da íntima. Em 40 a 50% dos pacientes que desenvolvem proteinúria são observadas áreas de intensa expansão mesangial, denominadas de nódulos de Kimmelstiel-Wilson ou expansão mesangial nodular. Em fases mais avançadas da doença podem ser observadas a atrofia tubular e a fibrose intersticial (ZANATTA *et al.*, 2008).

Há três estágios evolutivos da ND, sendo eles: nefropatia incipiente ou fase de microalbuminúria, nefropatia clínica ou fase de macroalbuminúria e insuficiência renal terminal (uremia). Os valores de referência de albuminúria que discriminam cada fase da doença estão descritos no **Quadro 4** a seguir (MURUSSI *et al.*, 2003).

**Quadro 4.** Valores de albuminúria utilizados no diagnóstico de nefropatia diabética

Categoria	Urina de 24horas	Amostra de urina casual
Normal (normoalbuminúria)	< 20 µg/min	< 17 mg/L
Nefropatia incipiente (microalbuminúria)	20 a 200 µg/min	17 a 174 mg/L
Nefropatia clínica (macroalbuminúria)	≥ 200 µg/min	≥ 174 mg/L

Fonte: (ADAPTADO de Nefropatia Diabética no Diabetes Melito tipo 2: fatores de risco e prevenção, 2003).

A nefropatia incipiente é identificada a partir de um aumento na excreção urinária de albumina em níveis de 20 a 200 µg/min na urina de 24 horas, nomeada de microalbuminúria. Também pode ser usado para rastreamento a excreção urinária de albumina na amostra de urina coletada ao acaso. O valor nesse tipo de amostra característico dessa fase é de 17 a 174 mg/L de urina. Devido à variação do valor diário de excreção de albumina (cerca de 40 a 50%), é necessária a confirmação do diagnóstico de microalbuminúria, preferencialmente, utilizando-se urina de 24 horas com tempo marcado. Inúmeros fatores podem interferir no aumento da excreção de albumina pela urina, entre eles estão exercício físico intenso, mau controle glicêmico e pressórico, infecções do trato urinário, insuficiência cardíaca descompensada, doença aguda e febre, hematúria, menstruação, leucorreia e gestação, por isso não podendo ser desprezados para um correto diagnóstico. A função renal, analisada pela taxa de filtração glomerular, frequentemente, encontra-se estável na fase de nefropatia incipiente (MURUSSI *et al.*, 2003).

A segunda fase da ND, denominada nefropatia clínica, é caracterizada pela presença de proteinúria persistente superior a 200 µg/min. Nessa fase há uma perda progressiva da função renal de modo que 10% dos pacientes desenvolvem insuficiência renal crônica em 10 anos. Ocorre, também, um aumento significativo da mortalidade, devido à piora dos fatores de

risco pré-existent. A gradativa perda da função renal leva à uremia. Pacientes com DM em diálise possuem uma sobrevida menor que pacientes não diabéticos, tendo mortalidade elevada, que atinge 72% dos pacientes no terceiro ano de tratamento (MURUSSI *et al.*, 2003).

As lesões renais presentes na ND são causadas por hiperglicemia e podem ser induzidas por diversos mecanismos, que possuem diferentes bases bioquímicas como glicosilação não enzimática de proteínas, metabolismo anormal da via do poliol, aumento na produção de matriz extracelular, aumento na atividade das proteínas quinase C, alterações no ciclo e proliferação celulares, indução de genes de fatores de crescimento pela hiperglicemia, aumento na produção de citocinas e redução na carga aniônica das membranas celulares (FARIA, 2001).

Uma possível associação entre hiperglicemia e ND é pela glicosilação não enzimática de proteínas. Por esse mecanismo a glicose se liga nos grupos amino das proteínas, e é dependente da meia vida da proteína e do valor médio de glicemia. Com a evolução do processo por uma série de reações químicas lentas e irreversíveis, produtos finais da glicosilação não enzimática são formados, e alguns desses são capazes de se ligarem a outros grupamentos amino formando ligações proteínas-proteínas. Tais produtos são estáveis e podem acumular nos tecidos e nas paredes de vasos sanguíneos, e suas concentrações não voltam ao normal mesmo quando a hiperglicemia é corrigida. Tem-se constatado que eles se ligam a receptores específicos nos macrófagos, induzindo a síntese e a secreção de citocinas, como a interleucina 1 e fator de crescimento insulina símile 1. Ocorre assim, a estimulação da proliferação de células mesangiais e a síntese de colágeno IV. A partir da ligação cruzada dos produtos da glicosilação avançada com o colágeno é induzida maior síntese de matriz extracelular pelas células mesangiais via fator de crescimento derivado de plaquetas (FARIA, 2001).

Todo esse processo contribui para o aumento de depósito de matriz extracelular no mesângio e com a oclusão glomerular da seguinte forma, interferindo na depuração mesangial de macromoléculas e alterando a função de macrófagos. Além disso, os produtos finais da glicosilação de proteína podem se ligar aos ácidos nucleicos e comprometer a estrutura de genes importantes. Tem sido demonstrado que aminoguanidina, um inibidor de formação desses produtos, previne a expansão mesangial e diminui a albuminúria no diabetes, o que comprova a ligação desses produtos na patogênese das lesões renais no DM (FARIA, 2001).

Outra via que pode explicar a patogênese de doenças renais ligadas ao DM é a via do poliol, na qual a glicose em excesso é convertida em sorbitol por uma enzima chamada de aldose redutase. O aumento da concentração de sorbitol pode causar lesão tecidual por alterar

a osmorregulação das células e depletar o meio intracelular de mioinositol, como consequente elevação do diacilglicerol, inclusive nos túbulos e glomérulos renais (FARIA, 2001).

O diacilglicerol é o principal mediador celular endógeno da ativação da proteína quinase C, a qual tem sido envolvida na patogênese da ND. O aumento da atividade das proteínas quinase C pode alterar varias funções celulares relevantes para as complicações microvasculares provenientes do DM, incluindo neovascularização, síntese de colágeno, receptores de fatores de crescimento, atividade de troca iônica e pH intracelular. A endotelina também será ativada na DM e pode contribuir para a perda da regulação da hemodinâmica vascular (FARIA, 2001; ZANATTA *et al.*, 2008).

A glicemia alterada também pode aumentar a produção de matriz extracelular, principalmente de fibronectina e colágeno IV. Essas variações são mediadas pelo fator de transformação de crescimento  $\beta$ . Além disso, células mesangiais expostas a altas concentrações de glicose sintetizam menos sulfato de heparan, o que poderia contribuir na redução de eletronegatividade da parede do capilar glomerular, facilitando a passagem de albumina (FARIA, 2001).

Na ND se observa a hipertrofia renal, um aumento do ritmo de filtração glomerular e no fluxo plasmático renal em fases iniciais da DM. O que sugere que essas alterações sejam responsáveis pela proteinúria e pelas lesões histopatológicas renais. Pode haver um aumento na pressão intraglomerular pelo estresse mecânico, danificando o endotélio e modificando a estrutura normal da parede glomerular e, eventualmente, levando um aumento de matriz extracelular. Há evidencias que essas alterações contribuam para o desenvolvimento e a progressão da ND (FARIA, 2001).

Evidências sugerem que além da DM a predisposição familiar à hipertensão arterial pode aumentar o risco de lesão renal em pacientes com DM1. Ademais é observado em pacientes com hipertensão arterial um cotransporte de sódio e lítio elevado que juntamente com a hiperglicemia, ampliam o risco de doenças renais. Acredita-se que o papel do cotransporte de sódio e lítio na fisiologia representa um modo de operação do contratransporte de sódio e hidrogênio, que tem uma série de importantes funções, incluindo: controle do pH intracelular, absorção proximal de sódio e hiperplasia e hipertrofia celular (FARIA, 2001).

Além da ND outras doenças renais podem ser ocasionadas pela DM, como: o hipoaldosteronismo hiporeninêmico, que pode ser congênito ou adquirido proveniente da produção insuficiente de aldosterona pelo córtex da suprarrenal, o que provoca a diminuição da síntese de ATPase conversora de sódio e potássio medida pela aldosterona nas células tubulares renais. Entre os sintomas clínicos estão a hiperpotassemia, perda de sódio,

hipotensão e, raramente, acidose. Outra doença é a disfunção vesical provocada pelos efeitos da neuropatia autonômica e periférica, oriunda do DM, causando paralisia da bexiga, com progressiva retenção urinária, ocasionando nefropatia obstrutiva, que predispõe a pielonefrite ascendente e necrose papilar. Por último a necrose papilar motivada, frequentemente, por infarto isquêmico medular em diabéticos, que se manifesta clinicamente por febre, disúria, calafrios, dor abdominal e cólica renal, e nos casos mais graves pode aparecer oligúria e choque associados a uma infecção grave (MORAES *et al.*, 2009).

O tratamento da ND pode ser realizado de diversas maneiras, dependendo da causa do principal motivo que ocasionou a doença. Por exemplo, o tratamento pode ser feito a partir de um controle metabólico, com anti-hipertensivos, com dieta hipoproteica, ou com utilização de antiagregantes plaquetários e em casos mais graves, conduta de diálise e transplante renal (MORAES *et al.*, 2009).

#### 5.4 RETINOPATIA DIABÉTICA

A retinopatia diabética (RD) é uma das complicações microvasculares mais importantes e mais comuns do DM, sendo encontrada após vinte anos de doença em mais de 90% dos pacientes insulino-dependentes e em 60% dos pacientes não insulino-dependentes. Essa complicação tardia está presente, sobretudo em indivíduos que possuem difícil controle glicêmico e é considerada uma das complicações do DM mais temidas entre os pacientes (JOST *et al.*, 2010; MENDANHA *et al.*, 2016).

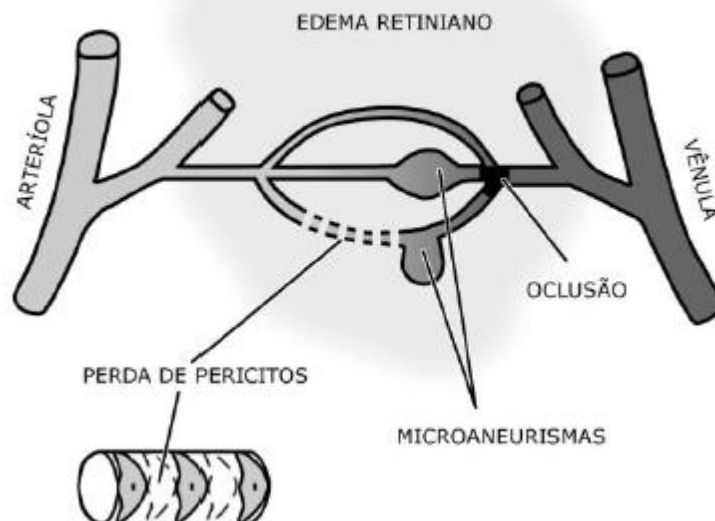
O comprometimento visual estabelece significativo valor de morbidade com elevado valor socioeconômico. Dessa forma a RD é a maior causa de cegueira adquirida que compromete pessoas em idade produtiva. Ao longo do tempo, quase a metade dos pacientes portadores de DM desenvolvem RD, cujas consequências variam desde a redução parcial da acuidade visual até cegueira, resultando em 7,5% das causas de incapacidade para o trabalho em adultos (JOST *et al.*, 2010).

Os fatores de risco podem se dividir em genéticos e não genéticos. Os elementos hereditários ainda não foram totalmente elucidados, mas sabe-se que é fundamental para o curso clínico da doença. Dentro dos fatores não genéticos o tempo de doença é o principal fator determinante para o desenvolvimento da RD, porém há outros fatores como glicemia mal controlada, hipertensão arterial, idade do diagnóstico, gestação, puberdade, nefropatia diabética, sexo masculino, tabagismo, dislipidemia e obesidade. (ARAGÃO *et al.*, 2013).

Um dos fatores importante para evitar a RD é o controle da pressão arterial sistêmica, que é duas vezes mais frequente na população com DM. O aumento da pressão arterial sistêmica aumenta a pressão intraluminal, contribuindo para o dano vascular e a isquemia retiniana, tornando maior o risco do desenvolvimento da RD (MENDANHA *et al*, 2016).

As lesões da RD ocorrem em progressão cronológica, exceto pelo edema macular. A hiperglicemia crônica desvia o metabolismo da glicose para vias alternativas, gerando fatores inflamatórios, trombogênicos e vasoconstritores, além de aumentar a suscetibilidade ao estresse oxidativo, resultando em oclusão e fragilidade vascular com perda de pericitos. Esse método de enfraquecimento dos capilares causa quebra da barreira hematorretiniana, o que possibilita a formação de microaneurismas e extravasamento de plasma para o interstício, ocasionando hemorragias e edema. Quando ocorrem oclusões podem formar *shunts* arteriovenosos. Havendo isquemia, são liberados fatores angiogênicos com proliferação de neovasos, cujo rompimento resulta em hemorragias intravítreas, como é possível observar na **Figura 3** (ARAGÃO *et al.*, 2013).

**Figura 3.** Formação de edema retiniano e microaneurismas



Fonte: ARAGÃO *et al.* (2013).

A RD é dividida em dois estágios principais, não proliferativa e a proliferativa. A RD não proliferativa é caracterizada por um aumento da permeabilidade capilar e oclusão vascular e pode ser dividida em retinopatia precoce e avançada. Já a proliferativa é constituída por microaneurismas, exsudatos duros e neovasos, pode evoluir com o surgimento de áreas

isquêmicas, característica da não proliferativa, tendo como diagnóstico padrão-ouro a angiografia (ARAGÃO *et al.*, 2013).

As prováveis causas das modificações anatômicas da retina são agrupadas em três categorias: bioquímicas, hemodinâmicas e endócrinas. As categorias interagem entre si e possuem sequência temporal, sendo a bioquímica a anormalidade mais constantemente ligada ao início das alterações (BOSCO *et al.*, 2005).

Algumas dessas alterações já foram citadas anteriormente no tópico que trata sobre ND, como é o caso das vias da glicação não enzimática, diacilglicerol, proteína quinase C e a endotelina. Já a via dos polióis aparece novamente, porém com alguns mecanismos novos. Essa via é importante no aspecto patogênico, pois a captação de glicose pelo tecido retiniano é independente da insulina. Os níveis de glicose neste tecido estão em equilíbrio com a glicemia plasmática, e o excesso desta ativa a via dos polióis, que converte glicose em sorbitol, através da aldose redutase, e sorbitol em frutose, pela ação da sorbitol desidrogenase (BOSCO *et al.*, 2005).

Em alguns tecidos, o acúmulo celular de sorbitol é negligenciável. Todavia, na retina, assim como nos tecido renal e nervoso, o aumento da concentração intracelular de sorbitol, resulta em efeitos osmóticos adversos, os quais são responsáveis pelo influxo de líquido, alterações na permeabilidade da membrana e subsequente início da patologia celular. Ademais, o acúmulo de sorbitol intracelular está ligado à depleção de mioinositol, o que determina a redução do metabolismo de fosfoinositol e leva a disfunção celular e a lesões anatômicas. Ainda relacionado com essa via, por haver depleção nos níveis de NADPH e NAD, a síntese de óxido nítrico é também diminuída, o que pode levar a vasoconstrição, redução do fluxo sanguíneo, isquemia e lesão tissular (BOSCO *et al.*, 2005).

De outra forma, a depleção de NADPH relaciona-se também com o estresse oxidativo, sendo importante na redução do glutation, que está associado na eliminação do peróxido formado. Uma vez o NADPH em quantidade reduzida, há acúmulo de radicais livres nos pacientes diabéticos, chamado de estresse oxidativo, cada vez mais implicado do desenvolvimento das complicações do DM (BOSCO *et al.*, 2005).

Embora a retinopatia não seja considerada uma doença inflamatória, têm sido demonstradas fortes evidências de que os leucócitos estão envolvidos na obstrução capilar, que é a lesão precursora da neovascularização, e também na hipoperfusão e no extravasamento vascular. Algumas condições podem favorecer a adesão dos leucócitos aos capilares como, por exemplo, a redução na pressão de perfusão que ocorre nos estágios iniciais do DM devido à vasoconstrição, à diminuição da luz do vaso por edema perivascular

e também ao edema de endotélio. Tais situações levam à liberação de fatores quimiotáticos e à expressão de moléculas de adesão (BOSCO *et al.*, 2005).

A combinação entre as modificações bioquímicas e hemodinâmicas leva à hipoperfusão da retina, desenvolvimento de anóxia e extravasamento vascular. Em algumas áreas da retina ocorrem hipóxia, e isso pode tanto estimular a produção quanto facilitar a ação de fatores de crescimento que irão desencadear a angiogênese, entre eles o mais específico é o Fator Vascular de Crescimento Endotelial (VEGF) (BOSCO *et al.*, 2005).

Os fatores de crescimento são proteínas que possuem propriedade de induzir mitose, mas podem também induzir quimiotaxia, síntese de matriz extracelular e diferenciação celular. O envolvimento de fatores de crescimento na RD é responsável pelo aumento na permeabilidade vascular e na angiogênese que ocorrem nesta patologia (BOSCO *et al.*, 2005).

Os vasos sanguíneos da retina humana, normalmente, não se multiplicam após o nascimento. Toda vascularização pós-natal que ocorre nesse tecido é considerada patológica, visto que surge apenas em consequência de doenças como DM e a oclusão da veia central da retina. Esses vasos neoformados não cumprem a função de barreira hemato-retiniana, devido ao fato de perderem os pericitos, e tornarem-se acelulares. Assim, permitem o extravasamento de componentes séricos. Além disso, esses capilares possuem um endotélio muito fino, o que os tornam frágeis e fáceis de romper, causando hemorragias dentro da cavidade vítrea (BOSCO *et al.*, 2005).

O diagnóstico da RD é baseado no exame de fundo de olho. Todo paciente com DM1 acima de doze anos deve ser avaliado após cinco anos de doença. Por outro lado, o rastreamento de pacientes com DM2 deve ser feito ao diagnóstico. A avaliação engloba a medida da acuidade visual para longe e para perto e a oftalmoscopia (ARAGÃO *et al.*, 2013).

As principais complicações da RD são aquelas que levam à deficiência visual aguda: hemorragias, deslocamento da retina e rubeose de íris. No caso de hemorragias, vasos neoformados são mais frágeis, e com isso, mais suscetíveis a sangramentos, que em sua maioria, ocorrem durante o sono. Quando presente entre a retina e o vítreo, podem rapidamente causar o deslocamento tradicional de retina. O deslocamento tradicional de retina está presente de 5 a 10% dos pacientes com DM. É causado, mais comumente, quando o tecido fibrovascular tende a crescer em direção a locais com menor resistência, como a fase posterior do vítreo. Desse modo, trações vítreas podem ser transmitidas à retina, provocando o deslocamento. Se houver proliferação fibrovascular na superfície do nervo óptico, ele também pode ser tracionado, gerando baixa visual. Outra complicação é a rubeose da íris, que se caracteriza pela formação de neovasos alcançando a íris. Ocorre na retinopatia diabética

proliferativa, sendo mais comum em pacientes com isquemia severa ou deslocamento de retina persistente. Pode causar glaucoma neovascular (ARAGÃO *et al.*, 2013).

O tratamento da RD depende do estágio da doença. A prevenção da deficiência visual é baseada na tríade: triagem (possibilita o diagnóstico precoce), controle rigoroso dos níveis glicêmicos e pressóricos (diminuem a progressão) e o tratamento precoce (estabiliza a perda visual). A fotocoagulação é ainda, o principal tratamento na redução da perda de visão da RD proliferativa, reduzindo até 95% das chances de cegueira. É indicada quando há hemorragia vítrea ou prerretiniana, neovascularização e edema macular. Antiangiogênicos e corticoides intravítreos estão sendo desenvolvidos como alternativa à fotocoagulação. Ainda pode ser realizada a vitrectomia, indicada em casos de hemorragias vítreas e no descolamento de retina (ARAGÃO *et al.*, 2013).

## 5.5 NEUROPATIA DIABÉTICA

A neuropatia diabética consiste em um grupo heterogêneo de manifestações clínicas e subclínicas, que acometem o sistema nervoso periférico como uma complicação do DM. Manifestam-se por diferentes formas clínicas, mecanismos fisiológicos, instalação e evolução. Tal doença certamente representa uma das maiores complicações do DM e foi inicialmente descrita por Rollo no final do século XVIII. Todavia, apenas em meados do século XIX passou a ser vista como uma consequência e não como causa do DM (FREGONESI *et al.*, 2004; NASCIMENTO *et al.*, 2016).

A neuropatia diabética destaca-se como a complicação microvascular predominante, sendo estimado que mais da metade dos pacientes diagnosticados com DM desenvolverá esta neuropatia em algum momento de sua evolução clínica. Esta doença vem crescendo com o aumento da expectativa de vida de pacientes diabéticos e já é considerada a principal causa da neuropatia periférica. Juntamente disso, a neuropatia diabética é apontada como principal causa de úlceras, deformidades e amputações em pacientes com DM (NASCIMENTO *et al.*, 2016).

Os efeitos deletérios da doença abrangem diversos órgãos e sistemas, desses, o sistema nervoso periférico é um dos mais importantes, principalmente pela correlação que faz entre o sistema nervoso central e todos os órgãos efetores periféricos. A neuropatia diabética sensibiliza o paciente tanto do ponto de vista físico-orgânico quanto emocional-social, ocasionando uma evidente queda em sua qualidade de vida (DIAS e CARNEIRO, 2000).



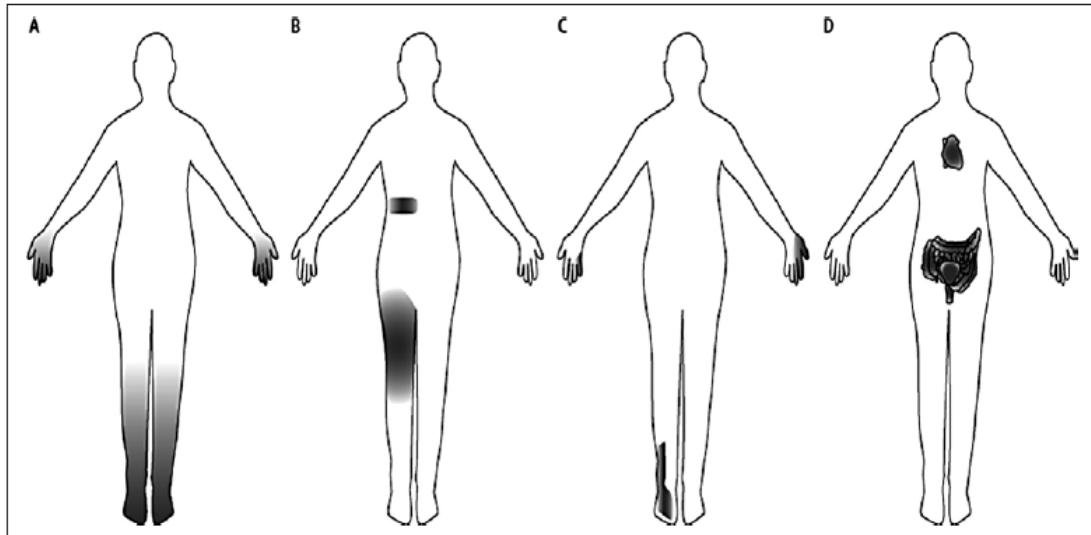
A severidade da neuropatia diabética não está diretamente associada aos sinais e sintomas apresentados pelos pacientes, sendo compreendida como uma enfermidade insidiosa e progressiva. A polineuropatia simétrica distal representa sua forma clínica mais frequente, apresentando-se de forma assintomática. Já quando há apresentação de sintomas, esses podem ser sensitivos positivos (resposta excessiva a um estímulo ou espontaneamente), como parestesia, dor, sensação de dormência, formigamento, desequilíbrio, quedas, choques e queimação ou sensitivos negativos (resposta reduzida a um determinado estímulo), que aparecem como perda de sensibilidade no segmento envolvido. Há também sinais e sintomas motores, raramente desenvolvidos em pacientes com neuropatia. Quando presentes iniciam-se na fase mais avançada da doença, sendo caracterizada pela fraqueza discreta distal dos membros inferiores, podendo observar leves atrofia das extremidades dos membros inferiores e superiores. Possui como principais fatores de risco para seu desenvolvimento a glicemia alterada, a insulinoterapia, a idade avançada do paciente, o tempo de duração do DM, o alcoolismo, o tabagismo, a dislipidemia, a história de hipertensão arterial sistêmica e a albuminúria (GAGLIARDI, 2003; NASCIMENTO *et al.*, 2016).

É possível classificar a neuropatia diabética em somática (autônômica), focal e multifocal (mononeurites, síndromes compressivas e radiculoplexoneurites) e difusa (principalmente, neuropatias proximais, polineuropatias simétricas distais, acometimento de grandes fibras e acometimento de pequenas fibras). Cada uma possuindo diferentes padrões clínicos como é possível visualizar na **Figura 4**, e podendo coexistir no mesmo paciente durante sua evolução (GAGLIARDI, 2003; NASCIMENTO *et al.*, 2016).

Nas mononeuropatias, usualmente ocorre a regeneração espontânea usualmente em um período de seis a oito semanas. Referem-se ao acometimento de início agudo de um ou mais nervos, frequentemente relacionados a sintomas sensitivos e motores no território suprido pelo nervo atingido. Afetam normalmente nervos cranianos como o oculomotor, troclear e facial e nervos periféricos como os ulnares e fibulares. Já as compressivas são crônicas, apresentam início insidioso, com sintomas sensitivos e em suas formas mais graves com acometimento motor. São afetados os nervos de locais específicos de compressão como o ulnar no cotovelo, o mediano no punho, o fibular na cabeça da fíbula, e os plantares, mediano e lateral, na síndrome do túnel do tarso. Têm seu curso progressivo e podem apresentar formas graves motoras que por vezes necessitam de intervenção cirúrgicas. As radiculoplexopatias apresentam sintomas sensivo-motores assimétricos, de início agudo e com envolvimento de partes proximais e distais do corpo. Evoluem com sinais dolorosos intensos e incapacitantes, podendo apresentar sintomas autonômicos em até 50% dos casos. Acometem

mais comumente os segmentos crvico-braquiais, torácicos, abdominais ou lombossacral isoladamente ou até mesmo simultaneamente. N obstante da gravidade do cometimento das fibras nervosas, o prognóstico geralmente  favorável, mesmo sem intervenção terapêutica (GAGLIARDI, 2003; NASCIMENTO *et al.*, 2016).

**Figura 4.** Diferentes padrões clínicos da neuropatia diabética



A) Polineuropatia simétrica distal B) Radiloplexoneurites C) Neuropatias focais compressivas D) Neuropatia autonmica.

Fonte: NASCIMENTO *et al.* (2016).

As formas simétricas ou difusas se dividem em neurite insulínica (desenvolvida após terapia com insulina, com sintomas sensitivos distais nos membros inferiores). Têm-se também, a neuropatia hipoglicêmica (rara e associada a estados de hipoglicemia prolongados e repetidos, com padrão sensitivo-motor, podendo haver atrofia de membros superiores). Outra forma seria a polineuropatia ps-cetoacidose (com manifestações amplamente conhecidas, secundárias ao estado de cetoacidose, predominantemente motora, com recuperação rápida após reversão dessa condição básica). Neuropatia sensitiva dolorosa aguda (desenvolvida após perda ponderal importante, secundária ao descontrole glicêmico do DM, com início agudo dos sintomas dolorosos nos membros inferiores). E por último a neuropatia associada  intolerância a glicose (acometimento sensitivo e autonmico com maior envolvimento das fibras finas, e apresenta o mesmo mecanismo fisiológico da polineuropatia simétrica difusa) (NASCIMENTO *et al.*, 2016).

Porém, a forma clínica mais comum da neuropatia diabética é a polineuropatia simétrica distal, classificada como um tipo de neuropatia difusa e permanece subclínica na grande maioria dos casos. Desenvolve-se de modo lentamente progressivo e simétrico,

manifestando inicialmente sintomas sensitivos e autonômicos com envolvimento eminentes das fibras finas, evoluindo para o acometimento de fibras largas sensitivas e finalmente fibras largas em seus estágios mais graves. Habitualmente, distribui-se de forma distal nos membros inferiores com progressão comprimento-dependente, acometendo, então, os membros superiores, região central do abdômen e vértice, padrão conhecido como “meias, luvas e avental” (NASCIMENTO *et al.*, 2016).

Outra forma é a neuropatia autonômica que afeta o sistema nervoso autonômico, envolvendo fibras finas amielínicas do sistema nervoso periférico, resultante de alterações metabólicas da hiperglicemia crônica. Na maioria dos casos está presente em concomitância com outras formas de neuropatia diabética, geralmente é subdiagnosticada e assintomática. A neuropatia autonômica pode acometer diversos órgãos internos como o coração (desenvolvendo arritmias, hipotensão ortostática, isquemia miocárdica silenciosa, labilidade pressórica e intolerância ao exercício), o sistema gastrointestinal (compromete funções sensitivas, motoras e secretórias, produzindo sintomas como náuseas, vômitos, saciedade precoce, alternância entre diarreia e constipação e, em casos mais graves, hipotensão e síndrome pós-prandial), órgão genital masculino (com disfunção erétil que pode ser a primeira manifestação da doença), sistema urogenital (tendo com sintomas a disúria, polaciúria, noctúria, urgência urinária, e esvaziamento vesical incompleto, esses fatores, somados a imunossupressão de pacientes com DM, facilitam o desenvolvimento de infecção do trato urinário por repetição e contribuem para o desenvolvimento de insuficiência renal entre os pacientes diabéticos). Também podem levar a alterações nas pupilas, tornando-as menores e apresentando dissociações entre a reação à luz e à convergência, além de afetarem os membros inferiores, sendo associada à artropatia de Charcot, úlceras e amputações. Normalmente, os pacientes apresentam alterações de cor e temperatura nas regiões distais dos membros inferiores, somada a perda de pelos, intolerância ao calor, ressecamento de pele, redução da sudorese e mal perfurante plantar (NASCIMENTO *et al.*, 2016).

De forma geral, a neuropatia diabética apresenta patogênese descrita por sete mecanismos: hiperatividade à via dos polióis, glicosilação não-enzimática de proteínas não estruturais, comprometimento da ação de fatores tróficos e de crescimento nervoso, alterações vasculares e hipóxia endoneural, mecanismos imunológicos, estresse oxidativo e comprometimento do metabolismo de lipídeos (FREGONESI *et al.*, 2004).

A via dos polióis é a hipótese mais largamente citada, envolvida na neuropatia diabética. Ela se baseia na fisiologia da célula nervosa que não necessita de insulina para a captação de glicose. Assim a concentração de glicose no tecido perineural reflete a

concentração plasmática. As enzimas aldose redutase, que catalisa a transformação de glicose em sorbitol, e a sorbitol desidrogenase, que catalisa a transformação de sorbitol em frutose, estão presentes nos tecidos nervosos e ativam a via do poliol. Devido à capacidade funcional limitante das enzimas frutase e fosfofrutase, que participam da metabolização do sorbitol e da frutose, e ao fato de não se difundirem facilmente pela membrana plasmática, ocorre um acúmulo gradual de sorbitol e frutose no interior das fibras nervosas dos indivíduos hiperglicêmico. Como o acúmulo de sorbitol, aumenta a osmolaridade intracelular o que propicia um influxo de água, que pode resultar em lesão celular osmótica. Além disso, o acúmulo de sorbitol, também está associado com a redução do mioinositol intraneural, resultando em queda no metabolismo de fosfoinosítido e menos atividade do diacilglicerol, proteína quinase C e sódio/potássio ATPase, levando a uma disjunção axo-glial e danificando a fibra, podendo ser a primeira irregularidade estrutural da neuropatia diabética. (FREGONESI *et al.*, 2004).

O segundo mecanismo se dá pela glicosilação não-enzimática das proteínas estruturais. Essa se refere ao processo no qual a glicose se une, de modo irreversível, ao grupo amino das proteínas estruturais. Essa ligação está diretamente relacionada à concentração de glicose no sangue. Nos capilares, as proteínas plasmáticas tipo albumina fixam-se na membrana basal glicosilada, aumentando a espessura da membrana basal, característica da microangiopatia diabética. Quando ocorre nos vasos sanguíneos que nutrem os nervos, contribui para o desenvolvimento da neuropatia diabética (FREGONESI *et al.*, 2004).

A hiperglicemia constante pode tanto diminuir a síntese de fator de crescimento em neurônio ou nas células de Schwann, e para o crescimento normal, manutenção e regeneração do sistema nervoso periférico é necessário o transporte retrógrado, para o corpo celular, dos fatores de crescimento neurais. Como a expressão do gene, que codifica o precursor da substância P, é estimulado pelos fatores de crescimento neuronais, cujo transporte encontra-se comprometido em condições de diabetes, esse polipeptídeo se encontra em níveis reduzidos, caracterizando o comprometimento da ação de fatores tróficos e de crescimento nervoso (FREGONESI *et al.*, 2004).

O quarto mecanismo é derivado das alterações vasculares e hipóxia endoneural, caracterizado pelo espaçamento, duplicação da membrana basal e proliferação do epitélio vascular dos vasos sanguíneos que nutrem os nervos, com consequente obstrução do lúmen vascular, que ocasionariam, secundariamente, lesão multifocal do nervo devido à hipóxia e nos estágios mais avançados pode ocorrer desmielinização das fibras nervosas. Há sugestão, que em alguns casos, mecanismos inflamatórios estão relacionados com a gênese da

neuropatia diabética. Devido à ocorrência de lesões inflamatórias com infiltrações de linfócitos T e B, macrófagos e eosinófilos ao redor dos vasos epineurais nos quais há degeneração axonal de fibras mielinizadas e amielínicas, caracterizando um mecanismo imunológico. Outro mecanismo que pode estar envolvido na neuropatia diabética é o estresse oxidativo, e no diabetes há a produção de radicais livres de oxigênio e redução da atividade antioxidante, em decorrência da auto-oxidação da glicose, da glicosilação proteica, da micro e macroangiopatia relacionadas à hipóxia e de formação de glutatona reduzida (FREGONESI *et al.*, 2004).

Por último, no diabetes há o comprometimento do metabolismo de ácidos graxos que implicam na patogênese da neuropatia diabética. A hiperglicemia e hipoinsulinemia pode reduzir a disponibilidade de  $\delta$ -dessaturase, com comprometimento da formação de ácido  $\gamma$ -linoleico e aracdônico, diminuindo a síntese de muitos eicosanoides biologicamente importantes como a prostaglandina E1, a prostaglandina E2 e as prostaciclina, e acumulando ácidos graxos de cadeia longa tóxicos nos nervos periféricos. Essas anormalidades podem ser tanto consequência como causas da redução do fluxo sanguíneo neural (FREGONESI *et al.*, 2004).

Dentre os exames complementares, destacam-se os testes neurofisiológicos, autonômicos e fisiológicos, com a finalidade de diagnosticar precocemente a neuropatia diabética, principalmente a polineuropatia simétrica distal, e acompanhar sua progressão em relação ao acometimento dos nervos periféricos. Já o tratamento pode ser dirigido ao processo patogênico ou às manifestações sensitivas, ou ainda ao tipo de fibras acometidas pela doença (GAGLIARDI, 2003; NASCIMENTO *et al.*, 2016).

## 5.6 CUIDADOS FARMACÊUTICOS AO PACIENTE DIABÉTICO

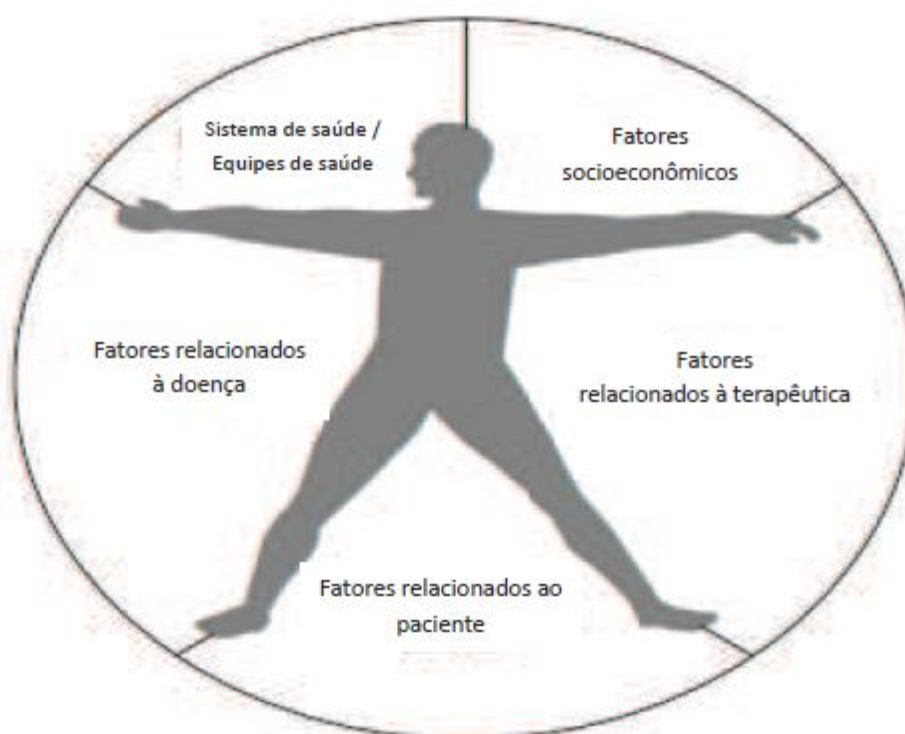
Alguns problemas podem estar associados à terapêutica do DM como as reações adversas medicamentosas, a adesão ao tratamento pelo paciente e a dificuldade do acesso ao sistema de saúde. Nos problemas citados é onde a atuação do farmacêutico se faz presente, interferindo e melhorando a qualidade de vida do paciente diabético (TAULOIS, 2011).

A reação adversa ao medicamento (RAM) é definida como “uma resposta a um medicamento que é nociva ou não intencional e que ocorre em doses normalmente utilizadas em seres humanos”. As RAMs são responsáveis por causas significativas de hospitalizações, alargamento do tempo de permanência hospitalar, justificativas de óbitos, afetando

diretamente a qualidade de vida do paciente e influenciando na adesão ao tratamento (WHO, 2002; MENON *et al.*, 2005).

As RAMs mais comuns no tratamento da DM são os distúrbios gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos, anorexia e diarreias (efeito adverso mais comum do principal antidiabético oral, metformina), que podem ser evitados com doses baixas no início do tratamento e uso de formulações de liberação prolongada. Há um alto índice de hipoglicemia gerado pela insulinoterapia, porém esse risco pode ser diminuído pelo tratamento adequado com insulina e com monitoramento diário dos níveis de glicose no sangue por meio do teste de glicemia capilar. Tais efeitos adversos podem prejudicar na adesão ao tratamento do paciente (TAULOIS, 2011).

**Figura 5.** Fatores que influenciam na adesão ao tratamento



Fonte: MACHADO (2008).

Outro problema relacionado à terapêutica do DM é a adesão ao tratamento definida como “a utilização dos medicamentos prescritos ou procedimentos em pelo menos 80% de seu total, observando horários, doses, tempo de tratamento”. A adesão é prejudicada não só pelas RAM, mas também, por falta de acesso ao medicamento, falta de conhecimento acerca da doença e dos medicamentos, polifarmácia, entre outros fatores. Assim, para avaliação da

adesão, aspectos relacionados ao paciente, sociais, à relação profissional-paciente, ao esquema terapêutico e à doença podem ser utilizados (**Figura 5**). É evidente que quando o paciente confia na prescrição e na equipe de saúde, e entende a forma como vem sendo conduzido seu tratamento e a sua importância para manter a qualidade de vida, a adesão é verificada e o profissional de saúde influencia ativamente nessa promoção (LEITE e VASCONCELLOS, 2003; RUBIN, 2005; GIMENES *et al.*, 2009).

Um relevante problema no tratamento das doenças crônicas, em geral, está nos baixos índices de adesão ao tratamento. Diversos aspectos no tratamento do DM contribuem para a baixa adesão, como por exemplo, mudança no estilo de vida, esquemas terapêuticos complexos, desconfortos, necessidade de monitoramento e vigilância, e ter como meta a prevenção ou controle dos sintomas e não a cura da doença (COELHO *et al.*, 2008).

Em um estudo realizado no centro de pesquisa e extensão universitária do interior paulista, no Programa de Educação em Diabetes, em 2007, os autores constataram uma adesão ao tratamento de 78,3%. O estudo avaliou também a prevalência da adesão em outros fatores que podem influenciar neste comportamento do paciente ao tratamento. Dos pacientes que relataram efeitos colaterais provenientes do medicamento, a prevalência de adesão foi de 70%. Já os que não relataram efeitos colaterais foram de 93,8%. Em relação aos fatores pertencentes à relação profissional-paciente, a adesão ao tratamento medicamentoso foi maior nos pacientes que afirmaram ter recebido informações sobre a doença (84,6%) e informações específicas em relação ao medicamento prescrito (86,7%). Além disso, outro desafio dos profissionais de saúde está na adesão do paciente diabético ao tratamento não medicamentoso, que ainda é onde os pacientes mais apresentam resistência, como realização de atividade física, mudanças dos hábitos alimentares e no uso de álcool e tabaco. Em estudo, foi relatado que 78,1% dos diabéticos não seguem regularmente a dieta recomendada e 87,5% referiram não praticar nenhuma atividade física (GIMENES *et al.*, 2009; COUTO, 2010).

Segundo a Lei nº 8.080/90, o acesso universal e gratuito a serviços públicos e a medicamentos essenciais padronizados pelo SUS é garantido pela Constituição. No Brasil, as relações de medicamentos essenciais são utilizadas no âmbito do SUS, e abrangem medicamentos destinados à assistência primária na atenção básica e a assistência à saúde de média e alta complexidade. Porém, ainda há muitos pacientes que não têm acesso ao medicamento por não terem condições financeiras para aquisição ou por muitas vezes não encontrar na rede pública devido à baixa disponibilidade e descontinuidade da oferta destes produtos. Com isso, a falta de acesso a medicamentos, principalmente os de uso contínuo, pode levar ao agravamento do quadro clínico do paciente, aumentar os gastos com a atenção

secundária e terciária e interferir na adesão farmacoterapêutica (BRASIL, 2001; PANIZ *et al.*, 2008).

Com o objetivo de melhorar o acesso e beneficiar uma maior quantidade de pessoas, oferecendo medicamentos essenciais a um baixo custo à população, foi criado o Programa Farmácia Popular do Brasil, sendo uma iniciativa do Governo Federal para reduzir os preços e aumentar o acesso aos medicamentos, onde, o Ministério da Saúde, por meio das redes próprias ou estabelecimentos farmacêuticos privados conveniados ao programa, disponibiliza a venda para a população de medicamentos e/ou correlatos a preços inferiores aos comercializados nas drogarias particulares não aderentes a este programa. Em uma medida do Governo Federal pela Portaria nº 184, de 3 de fevereiro de 2011, foi definidos que os medicamentos estabelecidos pelo programa para o tratamento da hipertensão arterial e DM tornam-se gratuitos aos usuários, mesmo aqueles disponíveis em drogarias privadas. A lista de medicamentos para o tratamento do DM utilizados pelo programa “Aqui Tem Farmácia Popular” não engloba todos os medicamentos presentes na RENAME e estão listados no **Quadro 5** (BRASIL, 2011).

**Quadro 5.** Medicamentos gratuitos do programa “Aqui Tem Farmácia Popular” para o tratamento do Diabetes *Mellitus*.

Denominação genérica	Concentração	Apresentação
Glibenclamida	5 mg	Comprimido
Cloridrato de metformina	500 mg	Comprimido
Cloridrato de metformina	850 mg	Comprimido
Insulina Humana NPH	100 UI/ml	Suspensão injetável, frasco ampola de 10 ml
Insulina Humana NPH	100 UI/ml	Suspensão injetável, frasco ampola de 5 ml
Insulina Humana NPH	100 UI/ml	Suspensão injetável, refil 3 ml (carpule)
Insulina Humana NPH	100 UI/ml	Suspensão injetável, refil 1,5 ml (carpule)
Insulina Humana Regular	100 UI/ml	Suspensão injetável, frasco ampola de 5 ml
Insulina Humana Regular	100 UI/ml	Suspensão injetável, refil 3 ml (carpules)
Insulina Humana Regular	100 UI/ml	Suspensão injetável, refil 1,5 ml (carpules)

Fonte: BRASIL (2011).

Segundo Roberto Bazotte, em uma entrevista para a revista *Pharmácia Brasileira* (2010), para reverter os problemas associados à terapêutica da diabetes, o farmacêutico é o profissional da área de saúde que tem a maior frequência de contato com o paciente diabético, ocupa uma posição estratégica na detecção da doença e encaminhamento para o diagnóstico, exerce um papel crucial na iniciação e manutenção do tratamento e no alcance dos alvos



estabelecidos pelo médico e equipe multiprofissional. Além de atuar no diagnóstico da doença com a realização dos exames laboratoriais, durante o tratamento, o profissional farmacêutico é o que melhor detém o conhecimento sobre os medicamentos e tem a capacidade de melhorar a educação e o conhecimento sobre o diabetes e medicamentos utilizados pelos pacientes.

A farmácia clínica e a atenção farmacêutica permitem que o farmacêutico se apresente como um profissional da saúde e não apenas como um profissional do medicamento, melhora a relação do farmacêutico com o paciente e permite que problemas como a automedicação, o uso desnecessário de medicamentos e a utilização de fármacos em situações contraindicadas sejam reduzidas ou até mesmo evitadas. Assim, reduzem o risco de ocorrer reações adversas, mascaramento de condições clínicas mais graves e evolutivas, interações medicamentosas e intoxicações, que constituem uma importante causa de morbidade e mortalidade (FREITAS *et al.*, 2006).

O farmacêutico atuando na atenção farmacêutica e em conjunto com outros profissionais da saúde pode contribuir, significativamente, para uma melhor farmacoterapia e obter bons resultados clínicos, humanísticos e econômicos, tais como evitar e resolver problemas relacionados a medicamentos, melhorar a qualidade de vida dos pacientes diabéticos, diminuir os números de hospitalizações e consultas médicas, moderar os custos e o número de medicamentos utilizados e reduzir o absenteísmo no trabalho (TAULOIS, 2011).

A Atenção Farmacêutica está inserida no contexto da Assistência Farmacêutica no que diz respeito ao momento da dispensação e utilização dos medicamentos. A primeira tem como foco o paciente, já a segunda o medicamento, mas ambas buscam promover o uso racional de medicamentos, que segundo a OMS é quando o paciente em uma condição clínica recebe medicamento seguro, eficaz e apropriado, na dose e forma farmacêutica correta, por um período adequado, que esteja disponível e ao menor custo (FREITAS, 2006; OPAS, 2007).

Diminuir a necessidade de assistência médica, reduzir os custos do sistema público e privado de saúde com medicamentos e atendimentos médicos, resolução dos problemas relacionados aos medicamentos, permitir ao usuário do medicamento maior segurança, melhor adesão ao tratamento, realizar a manutenção de objetivos terapêuticos e melhor autocuidado, facilitar a detecção de reações adversas e promover de modo contínuo o uso racional de medicamentos estão entre as inúmeras vantagens da orientação farmacêutica por meio da atenção farmacêutica (MENEZES, 2000).

Entretanto alguns fatores dificultam a implantação dos serviços de Atenção Farmacêutica no Brasil, entre eles a falta de reconhecimento da sociedade da importância do

farmacêutico como um profissional de saúde, pouca inserção do profissional nas equipes multiprofissionais de saúde, poucas oportunidades da educação continuada na área clínica, falta de estruturação dos serviços de saúde, dificuldade de acesso ao medicamento por parte dos usuários do SUS e escassez de documentação científica que possibilite demonstrar aos gestores do sistema público e privado que a implantação da atenção farmacêutica representa um investimento e não apenas um custo a mais (SILVA e PRANDO, 2004).

A mais recente e apropriada definição de problemas relacionados ao medicamento (PRM) inseriu o conceito de resultados negativos associados a medicamentos (RNM). Desta forma, PRM é definido como “aquelas situações que o processo do uso de medicamentos causam ou podem causar o surgimento de um resultado negativo associado ao medicamento” e a definição de RNM estabelecida é “ resultados na saúde do paciente não adequado ao objetivo da farmacoterapia e associados ao uso ou não uso de medicamentos”. A partir dessa definição são exemplos de PRMs: administração incorreta de medicamentos, armazenamento inadequado, contraindicação, erros de dispensação, interações medicamentosas, não cumprimento da terapia, doses inadequadas, outros problemas de saúde que afetam o tratamento, entre outros. Já a classificação de RNMs foi proposta considerando os requisitos que os medicamentos devem apresentar para serem utilizados, como necessidade, efetividade e segurança (GRUPO DE INVESTIGACION EM ATENCION FARMACEUTICA *et al.*, 2007).

Diante disso, o farmacêutico é responsável por detectar os PRMs de modo a prevenir e resolver os RNMs. Este processo deve ser executado de forma contínua, sistemática e documentada, em conjunto com o paciente e demais profissionais de saúde, a fim de alcançar resultados que melhorem a qualidade de vida dos pacientes (GRUPO DE INVESTIGACION EM ATENCION FARMACEUTICA *et al.*, 2007).

Alguns estudos foram desenvolvidos com o intuito de avaliar os benefícios dos cuidados farmacêuticos pela atenção farmacêutica ao paciente diabético. A grande maioria desses estudos detectam melhorias clínicas do paciente, como diminuição dos níveis de glicemia de jejum, redução da hemoglobina glicada, controle da pressão arterial, redução dos índices de colesterol e triglicerídeos. Além disso, é possível obter um maior conhecimento sobre a doença e as medicações prescritas, uma melhor adesão ao tratamento e redução de custos para o sistema de saúde ao comparar com pacientes que não receberam os cuidados farmacêuticos (TAULOIS, 2011).

## 6 CONCLUSÃO

O DM é uma doença crônica que atualmente, com o aumento da expectativa de vida da população, vem se tornando um dos grandes problemas de saúde pública. Destaca-se pelos altos índices de morbidade e mortalidade, principalmente de suas complicações, quando não tratado corretamente. O tratamento adequado requer do paciente uma série de mudanças nos hábitos de vida como a prática de atividade física, mudanças na dieta, utilização de grandes quantidades de medicamentos por longos períodos e um bom autocuidado. Esses fatores, se realizados de maneira correta, auxiliam para um tratamento efetivo.

Contudo, observa-se uma baixa adesão dos pacientes diabéticos ao tratamento correto da doença, que pode estar relacionado com a falta de conhecimento acerca dos medicamentos, aspectos técnicos da doença e conseqüentemente do tratamento, a presença de reações adversas, a necessidade de acompanhamento e vigilância do paciente por um profissional de saúde e de familiares, a falta de acesso ao sistema de saúde entre outros fatores, que contribuem para o desenvolvimento das complicações do diabetes (complicações cardiovasculares, nefropatias, retinopatias, neuropatias). Essas complicações são responsáveis pelo aumento do gasto com medicamentos e hospitalizações, além de diminuírem a qualidade de vida do diabético e aumentarem a morbimortalidade desses pacientes.

O paciente diabético necessita dos cuidados de vários profissionais da saúde. O cuidado farmacêutico, por meio da Atenção Farmacêutica, possibilita que o farmacêutico tenha uma maior proximidade com o paciente, visto que é o único profissional da saúde que o paciente consegue ter acesso fora do sistema único de saúde. Assim, é possível identificar os problemas relacionados ao medicamento e resolver os problemas de saúde relacionados ou não aos medicamentos. Por meio de medidas educativas e acompanhamento terapêutico, o farmacêutico pode contribuir para melhor adesão do paciente ao tratamento.

No entanto, o tratamento ainda sim depende do paciente. Muitas vezes é notória a melhora da adesão ao tratamento pelo paciente após as consultas com o farmacêutico e esclarecimento de possíveis dúvidas e melhorias das informações sobre a doença e medicamentos relacionados. Todavia, ainda percebe-se a necessidade de mais estudos e maior aplicabilidade da prática da Atenção Farmacêutica, para que o trabalho do farmacêutico seja difundido e para que ocorra uma mudança de mentalidade da população diante da importância do farmacêutico como profissional da saúde.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes. **Diab. Care**, v.38, n.1, 2015.

ARAGÃO, R. E. M.; FERREIRA, B. F. A.; PINTO, H. S. R. Manifestações oculares de doenças sistêmicas - retinopatia diabética, 2013. Disciplina de Oftalmologia. Faculdade de Medicina. UFC, 2013.

BARONE, B.; RODACKI, M.; CENCI, M. C. P.; ZAJDENVERG, L.; MILECH, A.; OLIVEIRA, J.E.P. Cetoacidose diabética em adultos – atuação de uma complicação antiga. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 51, p. 9, 2007.

BAZOTTE, R. Controle do diabetes: o papel estratégico do farmacêutico. **Rev. Pharm. Bras.**, nº 79, 2010. Entrevista concedida a Aloísio Brandão.

BELLO, E. F.; SOUZA, E. M.; COMASSETTO, I.; OLIVEIRA J.M. Vivência do idoso institucionalizado com membros inferiores amputados decorrentes de complicações do Diabetes *Mellitus*. **Rev. de Enf. UFPE on line-ISSN: 1981-8963**, v. 8, n. 1, p. 44-51, 2014.

BOSCO, A.; LERÁRIO A. C.; SORIANO; D.; SANTOS, R. F.; MASSOTE, P.; GALVÃO, D.; FRANCO, A. C. F. M.; PURISH, S.; FERREIRA, A. R. Retinopatia diabética. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, v. 49, n. 2, p. 217-227, 2005.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Formulação de Políticas de Saúde. **Pol. Nac. de Med.**. Série C. Projetos, Programas e Relatórios, n. 25, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saude. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Man. de hip. Art. e DM**. Plano de reorganização da atenção à hipertensão arterial e ao diabetes *mellitus*. Brasília, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **DM**. Caderno de Atenção Básica - n.º 16. Brasília, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n.º 184, de 3 de fevereiro de 2011. Dispõe sobre o Programa Farmácia Popular do Brasil. **Diá. Ofic. da União**, Brasília, 4 fev, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Est. para o cuid. da pes. com doen. crôn. - DM**. Caderno de Atenção Básica. Brasília, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **RENAME 2017**. Brasília, 2017.

COELHO, C. R.; WECHSLER, A.; AMARAL, V. L. A. R. Dizer e fazer: a prática de exercícios físicos em portadores de Diabetes *Mellitus* tipo 2. **Rev. Bras. Ter. Comport. Cogn.**, v. 10, n. 1, 2008.

COUTO, A. M. Adesão dos diabéticos ao tratamento não medicamentoso: Um desafio para o PSF Rosário de Bom Despacho – MG. 2010. Dissertação (Especialização em atenção básica em saúde da família – Universidade federal de Minas Gerais), 2010.

CRUZ FILHO, R. A.; CORRÊA, L. L.; EHRHARDT, A. O.; CARDOSO, G. P.; BARBOSA, G. M. O papel da glicemia capilar de jejum no diagnóstico precoce do Diabetes *Mellitus*: correlação com fatores de risco cardiovascular. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 46, n. 3, p. 255-9, 2002.

DIAS, R. J. S.; CARNEIRO, A. P. Neuropatia diabética: fisiopatologia, clínica e eletroneuromiografia. **Acta Fisiátrica**, v. 7, n. 1, p. 35-44, 2016.

FARIA, J. B. L. Atualização em fisiologia e fisiopatologia: Patogênese da nefropatia diabética. **J. Bras. Nefrol.**, v. 23, n. 2, p. 121-9, 2001.

FERREIRA, C. N.; SOUZA, O. S.; DUSSE, L. M. S.; CARVALHO, M.G. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. **Revis. Bras. Hematol Hemoter**, v. 32, n. 5, p. 416-421, 2010.

FERREIRA, L. T.; SAVIOLLI, I. H.; VALENTI, V. E.; ABREU, L. C. Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. **Arq. Bras. de Ciênc. da Saúde**, v. 36, n. 3, 2011.

FREGONESI, C. E. P. T.; FARIA, C. R. S.; MOLINARI, S. L.; NETO, M. H. M. Etiopatogenia da neuropatia diabética. **Arq. de Ciênc. da Saúde da UNIPAR**, v. 8, n. 2, 2008.

FREITAS, E. L.; OLIVEIRA, D. R.; PERINI, E. Atenção Farmacêutica-Teoria e Prática: um Diálogo Possível?. **Acta Farm. Bonaerense**, v. 25, n. 3, p. 447-53, 2006.

GAGLIARDI, A. R. T. Neuropatia diabética periférica. **J. Vasc. Br.**, v. 2, n. 1, p. 67-74, 2003.

GIMENES, H. T.; ZANETTI, L. Z.; VANDERLEI, J. H. Fatores relacionados à adesão do paciente diabético à terapêutica medicamentosa. **Rev. Latino-americana Enf.**, v. 17, n. 1, 2009.

GRUPO DE INVESTIGACION EM ATENCION FARMACEUTICA, GRUPO DE INVESTIGATIONS EM FARMACOLOGIA, FUNDACION PHARMACEUTICAL CARE ESPANA, SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA COMUNITARIA. Tercer consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). **Ars. Pharm.** v.48, n.1, 2007.

JOST, B. S.; HILGEMBERG, E.; RODRIGUES, E. B.; DANIIOTTI, A. F.; BONAMIGO, E. L. Prevalência de retinopatia diabética na população portadora de Diabetes Mellitus tipo 2 do município de Luzerna-SC. **Arq. Bras. de Oftalmologia**, v. 73, n. 3, 2010.

- LEITE, S. N.; VASCONCELLOS, M. P. C. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. **Ciênc. Saúde Col.**, v.8, n.3, 2003.
- MACEDO, B. S.; GARROTE, C. F. D.; OLIVEIRA, N. D.; SAHIUM, M.; SILVA, R. R. L.; SOUSA, C. Projeto de implantação de atenção farmacêutica a pacientes portadores de Diabetes *Mellitus* tipo 2 em programa de saúde da família. **Rev. Elet. de Farm.**, v. 2, n. 2, 2005.
- MACHADO, C. A. Adesão ao tratamento – Tema cada vez mais atual. **Rev. Bras. Hipertensão**, v. 15, n. 4, 2008.
- MENDANHA, D. B. A.; ABRAHÃO, M. M.; VILAR, M. M. C.; JUNIOR, J. J. N. Fatores de risco e incidência da retinopatia diabética. **Rev. Bras. de Oftal.**, v. 75, n. 6, p. 443-446, 2018.
- MENEZES, E. B. B. Atenção farmacêutica em xeque. **Rev. Pharm. Bras.**, v.22, 2000.
- MENON, S. Z.; LIMA, A. C.; CHORILLI, M.; FRANCO, Y. O. Reações Adversas a Medicamentos (RAMs). **Saúde Rev.**, v. 7, n. 16, 2005.
- MONTEIRO, A. G.; ROSÁRIO, F.; TORRE, J. B. Complicações cardiovasculares na diabetes. **Rev. Port. de Med. Geral e Familiar**, v. 23, n. 5, p. 627-47, 2007.
- MORAES, C. A.; COLICIGNO, P. R. C.; SACCHETTI, J. C. L.. Nefropatia diabética. **Ens. e Ciên.: Ciên. Bio., Agrárias e da Saúde**, v. 13, n. 1, 2009.
- MURUSSI, M.; CAESTER, A.; GROSS, J. L.; SILVEIRO, S. P. Nefropatia diabética no Diabete Melito tipo 2: fatores de risco e prevenção. **Arq. Bras. de endocrinol. e metab.** São Paulo. Vol. 47, n. 3 (jun. 2003), p. 207-219, 2003.
- NASCIMENTO, O. J. M.; PUPE, C. C. B.; CAVALCANTI, E. B. U. Diabetic neuropathy. **Rev. Dor**, v. 17, p. 46-51, 2016.
- OLIVEIRA, I. F.; SOUSA, K. M. O.; FRANÇA, E. M. D. M.; LIMA, C. B.; BARRETO, M. A. Contribuição do enfermeiro na assistência à pessoa idosa com Diabetes *Mellitus*. 2016.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Ofic. de trab. uso RAM na persp. multiprof.** Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2007.
- ORTIZ, M. C. A.; ZANETTI, M. L. Levantamento dos fatores de risco para Diabetes *Mellitus* tipo 2 em uma instituição de ensino superior. **Rev. Latino-Americana de Enf**, v. 9, n. 3, p. 58-63, 2001.
- PANIZ, V. M. V.; FASSA, A. G.; FACCHINI, L. A.; BERTOLDI, A. D.; PICCINI, R. X.; TOMASI, E.; SILVEIRA, D. S.; SIQUEIRA, F. V.; RODRIGUES, M. A. Acesso a medicamentos de uso contínuo em adultos e idosos nas regiões Sul e Nordeste do Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v.24, n.2, 2008.

PONTIERI, F. M.; BACHION, M. M. Crenças de pacientes diabéticos acerca da terapia nutricional e sua influência na adesão ao tratamento. **Ciênc. e Saúde Col.**, v. 15, p. 151-160, 2010.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Farmacologia**. 5.ed. Tradução de Patricia Lydie Voeux, Antonio Jose Magalhães da Silva Moreira. Rio de Janeiro: Elsevier, 2003.

RUBIN, R. R. *Adherence to pharmacologic therapy in patients with type 2 Diabetes Mellitus. The American J. of Med.*, v. 118, n.5ª, 2005.

SCHEFFEL, R. S.; BORTOLANZA, D.; SEGANFREDO, C. W.; COSTA, L. A.; CANANI, L. H.; SANTOS, K. G.; CRISPIM, D.; ROISENBERG, I.; LISBÔA, H. R. K.; TRES, G. S.; TSCHIEDEL B.; GROSS, J. L. *Prevalence of micro and macroangiopathic chronic complications and their risk factors in the care of out patients with type 2 diabetes mellitus. Rev. da Ass. Médica Bras.*, v. 50, n. 3, p. 263-267, 2004.

SILVA, D. D.; PRANDO, L. E. As dificuldades do profissional farmacêutico para implantação da atenção farmacêutica e da farmacovigilância nas farmácias hospitalares e comunitárias. **Infarma**, v.16, n.11-12, 2004.

SOARES, A. L.; SOUSA, M. O.; FERNANDES, A. P. S. M.; CARVALHO, M. G. Alterações do sistema hemostático nos pacientes com diabetes melito tipo 2 Hemostatic changes in patients with type 2 diabetes *mellitus*. **Rev. Bras. de Hematol. e Hemoter.**, v. 32, n. 6, p. 482-488, 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Mét. e crit. para o diagn. do DM**, 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diret. da Societ. Bras. de Diabetes**, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Tipos de diabetes**. Disponível em: < <http://www.diabetes.org.br/publico/diabetes/tipos-de-diabetes> > Acesso em: 16 de abril de 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. **O que é diabetes?**. Disponível em: < <https://www.endocrino.org.br/o-que-e-diabetes/> > Acesso em: 16 de abril de 2018.

TAULOIS, J. C. O cuidado farmacêutico no tratamento do Diabetes *Mellitus*. 2011. 60f. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Católica de Brasília. Curso de Farmácia. Brasília, 2011.

THE INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **The IDF Diabetes Atlas, 8th edition**. Disponível em < <http://reports.instantatlas.com/report/view/846e76122b5f476fa6ef09471965aed/BRA?clear=true> > Acesso em: 16 de abril de 2018.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION The Uppsala Monitoring Centre. The Importance of Pharmacovigilance. Safety Monitoring of medicinal products, 48 p, 2002.

ZANATTA, C. M.; CANANI, L. H.; SILVEIRO, S.P.; BURTIET, L.; NABINGER, G.; GROSS, J. L. Papel do sistema endotelina na nefropatia diabética. **Arq. Brás. de endocrinol. & metabol. São Paulo.** Vol. 52, n. 4 (jun. 2008), p. 581-588, 2008.