

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE FARMÁCIA**

Samara Nocelli

**Estudo do uso de medicamentos em pacientes crônicos portadores de diabetes mellitus
tipo 2 atendidos na Fundação Instituto Mineiro de Ensino e Pesquisa em Nefrologia
(IMEPEN)**

Juiz de Fora

2016

Samara Nocelli

Estudo do uso de medicamentos em pacientes crônicos portadores de diabetes mellitus tipo 2 atendidos na Fundação Instituto Mineiro de Ensino e Pesquisa em Nefrologia (IMEPEN)

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial a obtenção do título de Farmacêutico.

Orientador: Prof. Dr. Aílson da Luz André de Araújo

Juiz de Fora

2016

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

Nocelli, Samara.

Estudo do uso de medicamentos em pacientes crônicos portadores de diabetes mellitus tipo 2 atendidos na Fundação Instituto Mineiro de Ensino e Pesquisa em Nefrologia (IMEPEN) / Samara Nocelli. -- .

44 f.

Orientador: Aílson da Luz André de Araújo

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Farmácia e Bioquímica, .

1. medicamentos. 2. Diabetes Mellitus. 3. Interação medicamentosa. 4. Antidiabéticos orais. I. Araújo, Aílson da Luz André de, orient. II. Título.

Samara Nocelli

Estudo do uso de medicamentos em pacientes crônicos portadores de diabetes mellitus tipo 2 atendidos na Fundação Instituto Mineiro de Ensino e Pesquisa em Nefrologia (IMEPEN)

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial a obtenção do título de Farmacêutico.

Aprovada em 18 de julho de 2016

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Aílson da Luz André de Araújo - Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dra. Ana Lucia Santos de Matos Araújo

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dra. Rosângela Magalhães Manfrini

Universidade Federal de Juiz de Fora

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me ajudado a completar meus estudos e ter me dado forças para prosseguir em todos os momentos.

Aos meus pais, Solimar e Imaculada, pelo carinho e compreensão de todos esse anos, eu sei que muita das vezes não foi fácil, mas apesar das dificuldades vocês nunca deixaram de me apoiar.

Aos meus irmão queridos, Charles, Naiara e Julia agradeço pelo exemplo e pelo amor de vocês para comigo, amo muito cada um de vocês.

Aos meus sobrinhos, Sophia, Gabriel e Vítor, que apesar de ainda pequenos alegram muito a minha vida.

Ao meu amado, Eduardo por toda paciência e carinho durante os tempos difíceis.

Agradeço também as minhas queridas amigas, Poliana, Daniele, Camila e Caroline por toda ajuda apoio e amizade, sem vocês a faculdade não teria sido a mesma.

A todos os professores que fizeram parte da minha formação, vocês são para mim um grande exemplo! Agradeço por compartilharem suas histórias de vida, e por lecionarem com tanto amor e dedicação.

Agradeço ao professor Aílson pela orientação, pelas oportunidades e pelo projeto que possibilitou a realização deste estudo.

À Fundação IMEPEN e ao farmacêutico Graciano pela oportunidade e contribuição na realização desse estudo.

As professoras Rosângela e Ana Lúcia por aceitarem participar da minha banca e me proporcionarem esse aprendizado.

RESUMO

INTRODUÇÃO: No Brasil existem cerca de 8 milhões de portadores de diabetes, sendo que 90% dos casos estão associados ao tipo 2. A doença é caracterizada por uma hiperglicemia crônica e distúrbios associados ao metabolismo de lipídeos e proteínas, ela pode ocorrer devido a fatores genéticos e ambientais. O estilo de vida sedentário, a alimentação rica em carboidratos e gorduras podem levar a ocorrência do diabetes e de outras morbidades tais como: doença cardiovascular, hipertensão arterial e dislipidemias, que podem ocorrer separadamente ou em conjunto com o diabetes, quando ocorrem em conjunto levam os pacientes inseridos nesse contexto a tomarem vários medicamentos para controle das comorbidades. A polifarmácia está intimamente ligada ao risco de interações medicamentosas bem como aumento do risco de reações adversas graves. Em consequência disto, cada caso deve ser analisado individualmente, considerando-se a relação risco-benefício das associações terapêuticas para cada paciente. Deste modo, é fundamental que os profissionais conheçam esses medicamentos potencialmente interativos, no intuito de prevenir esses eventos decorrentes da combinação terapêutica. **OBJETIVO:** Delinear o perfil farmacoterapêutico de pacientes com diabetes Mellitus tipo 2 e identificar o risco das interações medicamentosas. **MÉTODO:** Foi realizado um estudo observacional transversal e a coleta dos dados se baseou na consulta das variáveis sócio-demográficas e variáveis clínicas de prontuários eletrônicos de 334 pacientes. As interações medicamentosas foram pesquisadas na base de dados Micromedex® que disponibiliza farmacopeias conhecidas internacionalmente. **RESULTADOS:** Houve predomínio de indivíduos do sexo feminino (58,98%), idosos (56,89%) e obesos (60,47%). Foram encontradas um total de 2578 medicamentos usados e as principais classes a que pertencem os medicamentos mais prescritos foram: sangue e órgãos hematopoiéticos 225 (8,72%), sistema cardiovascular 1232 (47,79%); sistema nervoso 103 (4,0%); trato alimentar e metabolismo 473 (18,34%). Nas prescrições foram encontrados um total de 1.382 interações por duplas de medicamentos sendo 0,15% das interações apresentavam contraindicação absoluta; 23,40% apresentavam gravidade maior; 74,10% moderada e 2,35% foram de gravidade menor. **CONCLUSÃO:** A maioria dos sujeitos (82,63%) apresentou algum risco de interações medicamentosas, sendo 74,10% delas com potencial de gravidade moderada, segundo a base de dados Micromedex®. Em alguns casos, foram observadas interações com potencial grave ou contraindicações, que necessitariam de intervenção médica ou farmacêutica imediata.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus. Interação medicamentosa. Antidiabéticos orais

ABSTRACT

INTRODUCTION: In Brazil there is about 8 million people with diabetes, and 90% of cases are associated with type 2 the is characterized by chronic hyperglycemia and disorders associated with the metabolism of lipids and proteins, it can occur due to factors genetic and environmental. The sedentary life, diet rich in carbohydrates and fats may lead to occurrence of diabetes and other diseases such as cardiovascular disease, hypertension, and dyslipidemia, which may occur separately or in conjunction with diabetes, when they occur together cause the patients enrolled in this context to take several medications to control of comorbidities. The polypharmacy is closely linked to the risk of drug interactions and increased risk of serious adverse reactions. As the result, each case must be assessed individually, considering the risk-benefit ratio of combination therapy for each patient. Thus, it is essential that professionals know these potentially interactive drugs in order to prevent such events arising from the combination therapy. **OBJECTIVE:** To delineate the pharmacotherapeutic profile of patients with type 2 diabetes mellitus and identify the risk of drug interactions. **METHODS:** A cross-sectional observational study and data collection was based on consultation with sociodemographic variables and clinical variables of electronic medical records of 334 patients was conducted. Drug interactions were investigated in Micrxomedex® database that provides internationally recognized pharmacopoeia. **RESULTS:** There was a predominance of females (58.98%), elderly (56.89%), overweight (26,95%) and obesity (60.47%). They found a total of 2578 drugs used and the main classes they belong to the most prescribed medications were: Blood and blood forming organs 225 (8.72%), cardiovascular system in 1232 (47.79%); Nervous system 103 (4.0%); alimentary tract and metabolism 473 (18.34%). In prescriptions were found a total of 1,382 interactions by pairs of drugs being 0.15% of interactions had absolute contraindication; 23.40% had more severe; 74.10% moderate and 2.35% were minor. **CONCLUSION:** Most of the subjects (82.63%) had a risk of drug interactions, and 74.10% of them with the potential to moderate severity, according to Micromedex® database. In some cases, interactions were observed with serious potential or contraindications, which require immediate medical or pharmaceutical intervention.

Keywords: Diabetes Mellitus. Drug interaction. Oral antidiabetics

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: As vias de sinalização da insulina	16
Figura 2: Valores de referência da glicemia para diagnostico.....	19
Figura 3: Recomendações de controle glicêmico para adultos com DM.....	20
Figura 4: Estimativas da OMS.....	21
Figura 5: Esquema terapêutico para pacientes diabéticos.....	25
Figura 6: Medicamentos e classes terapêuticas associadas a reações adversas.....	28
Figura 7: Variáveis sociodemográficas da população estudada.....	34
Figura 8: Medicamentos prescritos segundo sua classificação ATC.....	36
Figura 9: Quantidade de medicamentos usados de acordo com a população.....	37
Figura 10: Gravidade das interações medicamentosas encontradas.....	38
Figura 11: Interações medicamentosas.....	39
Figura 12: interações medicamentosas de gravidade maior.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

OMS	Organização Mundial da Saúde
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ADO	Antidiabéticos Orais
SBD	Sociedade brasileira de diabetes
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
DI	Diabetes insípidos
AVP	Arginina-vasopressina
AGL	Ácidos graxos livres (AGL)
GLUT	Transportador de glicose
DCV	Doença cardiovascular
HbA1c	Hemoglobina glicada (HbA1c)
CC	Circunferência de cintura
IMC	Índice de massa corporal
DVC	Doença cardiovascular
IDF	International Diabetes Federation
MMPs	Metaloproteinases
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TOTG	Teste oral de tolerância a glicose
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
RAM	Reação adversa a medicamento
GLP	Peptídeo-1 semelhante ao glucagon
DDP-IV	Dipeptidil- peptidase- 4
SU	Sulfoniluréias
DCB	Denominação Comum Brasileira

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	REVISÃO BIBLIOGRAFIA	15
2.1	PATOGÊNESE.....	15
2.1.1	CIRCUNFERENCIA DE CINTURA E IMC.....	17
2.1.2	COMPLICAÇÕES VASCULARES.....	17
2.2	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.....	18
2.2.1	MEDIDA DA GLICOSE NA URINA.....	19
2.2.2	MEDIDA DE CORPOS CETÔNICOS NA URINA.....	19
2.2.3	HEMOGLOBINA GLICADA (HBA1C).....	20
2.3	EPIDEMIOLOGIA.....	21
2.4	PERFIL FARMACOTERAPÊUTICO.....	23
2.4.1	USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS.....	25
2.4.2	CONSIDERAÇÕES SOBRE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.....	26
2.4.3	REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO (RAN).....	28
2.4.4	CLASSIFICAÇÃO ATC.....	29
3	OBJETIVOS.....	31
3.1	OBJETIVO GERAL.....	31
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	31
4	METODOLOGIA E CASUÍSTICA.....	32
4.1	DESENHO DO ESTUDO E LOCAL.....	32
4.2	POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	32
4.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	32
4.5	VARIÁVEIS A SEREM ESTUDADAS.....	32
4.6	COLETA DE DADOS.....	32
4.7	ASPECTOS ÉTICOS	33
4.8	ANÁLISE DOS DADOS.....	33
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	34
6	CONCLUSÃO.....	42
7	REFERÊNCIAS.....	43

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) pode ser definido como uma síndrome de etiologia múltipla, e é caracterizado por uma hiperglicemia crônica e distúrbios associados no metabolismo de lipídeos e proteínas. O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tem por característica uma deficiência na secreção de insulina e um decréscimo da sensibilidade periférica a esse hormônio, resultando em efeitos biológicos menos eficientes (DEUS e CONCEIÇÃO, 2012).

A doença pode se desenvolver através de fatores genéticos e ambientais. Estima-se que de 30% a 70% do risco de desenvolvimento do DM2 tenha origem genética e a patogênese da doença está relacionada a ocorrência das formas poligênicas e monogênicas, sendo a primeira responsável pela imensa maioria dos casos. O diabetes possui cerca de cinquenta genes envolvidos que interagem com os fatores ambientais, sobretudo fatores de qualidade de vida modulando o metabolismo bioquímico e regulatório, e as vias de sinalização que regulam a transcrição do DNA (DEUS e CONCEIÇÃO, 2012; REIS e VELHO 2002). No grupo dos fatores ambientais, pode-se citar principalmente ao que se referem aos hábitos de vida que agem como desencadeadores fundamentais da síndrome diabética, o estilo de vida sedentário, a alimentação rica em carboidratos e gorduras bem como o excesso de peso, culminam com o estado de "resistência à insulina", que pode associar-se ou não ao DM2. A resistência a insulina é uma resposta diminuída as ações biológicas da insulina, anormalidade que ocorre principalmente em razão de ação inadequada da insulina nos tecidos periféricos, como tecido adiposo, muscular e hepático. A obesidade está frequentemente associada com a síndrome metabólica e é um importante fator de risco de evolução para o diabetes (GOMES et al, 2006; NETO, 2015).

Além do excesso de peso outros fatores agravantes podem estar associados ao diabetes, como pressão arterial elevada, dislipidemias (níveis elevados ou anormais de lipídios e/ou lipoproteínas no sangue) e ainda complicações crônicas inerentes da doença como macroangiopatia, microangiopatia e neuropatias periféricas e autossômicas. Em decorrência do caráter crônico da doença a demanda de medicamentos para controle metabólico, arterial e antilipêmicos entre outros se faz necessária, esta situação pode levar os pacientes deste contexto estarem inseridos em um quadro de polifarmácia, que é caracterizado pelo uso de cinco ou mais medicamentos usados continuamente (SECOLI, 2010; ARAUJO et al, 2013).

O tratamento farmacológico dos pacientes com DM2 deve ter abordagem terapêutica individualizada, isso porque existem pessoas que podem apresentar desde sintomas leves ou

assintomáticos até pessoas que apresentam cetoacidose diabética grave, por esse motivo deve-se levar em consideração a condição clínica e o nível de hemoglobina glicada do indivíduo. O tratamento pode ser feito a base de antidiabéticos orais (ADO) e com insulinas, que pode acontecer na forma de terapia combinada ou monoterapia. Na forma de monoterapia utiliza-se um antidiabético oral ou a insulina, já na forma combinada utiliza-se antidiabéticos orais de mecanismos de ação diferentes ou a insulina associadas a estes (NUNES, 2013).

As consequências do uso de muitos medicamentos têm impacto no âmbito clínico e econômico do paciente aumentando o risco da gravidade das reações medicamentosas adversas e de conduzir a interações farmacológicas, ou ainda causar toxicidade cumulativa repercutindo na segurança do paciente podendo ocasionar erros na tomada das drogas e reduzir a adesão ao tratamento (NASCIMENTO et al, 2010; ARAUJO et al, 2013). A escolha de uma estratégia terapêutica deve ser baseada em uma avaliação multidimensional em que se leve em consideração a presença de comorbidades, alcoolismo, fragilidade e incapacidades, buscando um bom controle metabólico e um número reduzido de crises hipoglicêmicas severas (NUNES, 2013).

Diante deste panorama a polifarmácia passa a ser um problema de saúde pública e um dos grandes desafios dos profissionais de saúde é conhecer a interação entre antidiabéticos orais e demais drogas bem como a interferência de algumas drogas no controle glicêmico (SECOLI, 2010).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 PATOGÊNESE

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), o diabetes também pode ser definido não só por uma única doença, mas sim por um grupo de doenças metabólicas que é caracterizado por hiperglicemia crônica resultante de alterações na secreção de insulina e/ou em sua ação (GROSS, 2002).

As formas mais frequentes de diabetes são a do tipo 1 “dependente de insulina” e tipo 2 “não dependente de insulina”. A literatura ainda descreve mais dois tipos que são o diabetes gestacional, que pode ocorrer durante a gravidez e pode persistir ou não após o parto; e o diabetes de tipos específicos, este ainda pode ser subdividido em 7, segundo Goss et al: a) Defeitos genéticos da função da célula, b) Defeitos genéticos da ação da insulina, c) doenças do pâncreas exócrino, d) Endocrinopatias, e) Indução por drogas ou produtos químicos f) Infecções, g) Formas incomuns de diabetes imuno-mediado. Ainda dentre o diabetes de tipos específicos pode-se citar o diabetes insípido (DI) que é caracterizado pela excreção anormal de grandes volumes de urina diluída. Ele pode ser causado por 4 tipos de defeitos fundamentalmente diferentes são eles: (1) pituitária DI, devido a produção insuficiente da secreção de hormônio antidiurético, arginina-vasopressina (AVP); (2) DI gestacional devido à degradação de AVP por uma enzima feita pela placenta; (3) polidipsia primária, devido à supressão da secreção de AVP por ingestão excessiva de líquidos; e (4) DI nefrogênica devido à insensibilidade renal para o efeito anti-diurético de AVP. (ROBERTSON, 2016; GROSS, 2002).

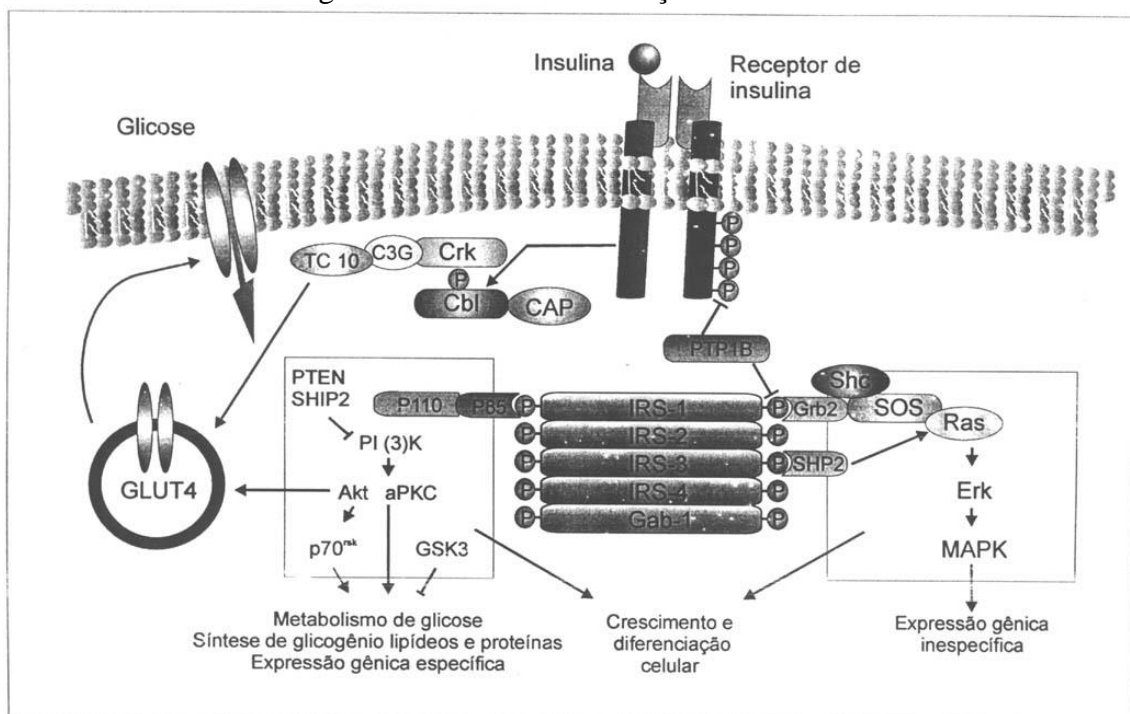
A insulina é um dos hormônios secretados pelo pâncreas, além da insulina ele produz importantes hormônios para o sistema digestivo. Após a refeição, em resposta ao aumento dos níveis circulantes de glicose e aminoácidos, as células beta presentes no pâncreas secretam insulina que regula a homeostase de glicose de acordo com as necessidades do organismo. Essa homeostase é regulada pela insulina em vários níveis, no fígado reduz a produção de glicose pela diminuição da gliconeogênese e glicogenólise e na periferia aumenta a absorção nos tecidos muscular e adiposo, ela também é responsável por estimular a lipogênese no fígado e nos adipócitos e reduzir a lipólise e inibir a degradação proteica. Isso faz com que o nível de glicose (ou taxa de glicemia) no sangue volte ao normal (SBD, 2015; CARVALHEIRA, 2002).

Um aumento na ingestão de lipídios na dieta hipercalórica induz ao balanço lipídico positivo com um excesso de ácidos graxos livres (AGL) que pode ser estocado em diferentes

tecidos, além das células adiposas e como consequência o acúmulo na massa adiposa corporal. A resistência a insulina consiste em uma diminuição deste hormônio em estimular a utilização de glicose por deficiência no receptor de insulina ou defeito em algum mecanismo pro receptor durante sua utilização. No portador de DM há uma preferência de utilização de AGL derivados dos estoques de triacilglicerol como substrato energético. Essa preferência seria responsável pela diminuição da mobilização de glicose via glicogênio oque levaria a um *feedback* negativo do glicogênio muscular e hepático sobre a atividade de glicogênio-sintetase e, conseqüentemente, no estoque de glicose. O resultado seria a intolerância à glicose e a resistência periférica à ação da insulina. O quadro de diabetes ocorre em obesos após período de intolerância à glicose, o que conduz, na maioria dos casos, a um estado de hiperglicemia. Se esse quadro permanecer por longos períodos, poderá haver danos em órgãos, vasos sanguíneos e nervos (CARVALHEIRA, 2002; PEREIRA, 2003; RICCO, 2010).

A principal forma de entrada de glicose nas células é por meio de difusão facilitada, porém conta com a participação de proteínas de membrana específicas, como GLUT 1 e GLUT 4. A insulina age no receptor da membrana plasmática e desencadeia uma cascata de sinalização intracelular, envolvendo principalmente reações de fosforilação citosólica e provocando a translocação das vesículas contendo GLUT 4, que finalmente captam a glicose circulante para o interior da célula (PEREIRA, 2003). Os mecanismos de transporte de glicose, estão ilustrados na figura 1:

Figura 1: As vias de sinalização da insulina.



Fonte: Carvalheira, 2002

2.1.1 CIRCUNFERÊNCIA DE CINTURA E IMC

A gordura localizada na região abdominal é fator isolado para diversas patologias e a estreita relação entre o DM e a obesidade é um fato que está bem descrito na literatura. A adiposidade abdominal ou central pode ser definida como o acúmulo de gordura na região abdominal e vem sendo apontada como o tipo de obesidade que pode causar riscos para a saúde dos indivíduos. Ainda na ausência de obesidade geral, ela é referida como fator de risco para doença cardiovascular DCV, diabetes, dislipidemias e síndrome metabólica. No artigo de Clemente et al os autores relacionam o acúmulo de gordura abdominal com a inflamação crônica de baixo grau, fato este que acelera a resistência à insulina e o acúmulo de gordura hepatocelular. Por esse motivo é importante a avaliação da adiposidade visceral na prática clínica. Exames de imagem como ultrassonografia e ressonância magnética são bons métodos para avaliação desse tipo de gordura, no entanto, devido ao alto custo a rotina na prática clínica se torna inviável. Uma alternativa a esses métodos é a medição da circunferência de cintura que é uma ferramenta de baixo custo e tem se mostrado uma boa correlação com os métodos de imagem e alta associação com risco de DCV (CLEMENTE, 2015).

O aumento da CC e do índice de massa corporal (IMC) estão associadas com um risco significativamente maior de resistência à insulina, além disso, pode se reforçar a importância de usar tanto o IMC quanto a CC na prática clínica, porque eles podem ser úteis para avaliar o risco de resistência à insulina entre outras doenças. Por essa razão, a CC é um dos critérios de diagnóstico propostos pela International Diabetes Federation (IDF) em adolescentes e tem sido identificada como um método de triagem importante da síndrome metabólica e risco de DCV (CLEMENTE, 2015; RICCO, 2010)

O IMC é classificado de acordo com *World Health Organization* e calculado através da fórmula, peso (kg) / estatura (m), e pode ser agrupado em três categorias: eutrofia ($IMC \leq 24,9 \text{kg/m}^2$), sobrepeso ($25 - 29,9 \text{kg/m}^2$) e obesidade ($\geq 30 \text{kg/m}^2$) (WHO, 2016).

2.1.2 COMPLICAÇÕES VASCULARES

Um dos grandes problemas do DM a longo prazo é formação dos produtos de glicação avançada (AGEs - *Advanced Glycated End-Products*). As alterações micro e macro vasculares acarretam em dano, falência e disfunção de vários órgãos. Com o decorrer dos anos as complicações podem levar a nefropatia, podendo evoluir para insuficiência renal, retinopatia, com possibilidade de cegueira e a neuropatia, com risco de úlceras nos pés,

amputações, arteriopatia de Charcot e manifestações de disfunção autonômica, incluindo disfunção sexual (BARBOSA, 2008).

Os mecanismos pelos quais os AGEs podem danificar as células consistem em modificação de estruturas intracelulares, inclusive as envolvidas na transcrição gênica; interação de AGEs com as proteínas da matriz extracelular modificando a sinalização entre as moléculas da matriz e a célula, ocasionando disfunção; e o terceiro mecanismo está relacionado à modificação de proteínas ou lipídeos sanguíneos. Por esses fatores as proteínas e os lipídeos circulantes modificados por AGEs podem se ligar a receptores específicos, levando a produção de citocinas inflamatórias e fatores de crescimento, que, por sua vez, contribuem para a patologia vascular do diabetes (BARBOSA, 2008).

O processo de cicatrização normal ocorre por uma série de eventos, que envolvem proliferação de diferentes tipos de células migração de células específicas, inflamação, angiogênese entre outros. No indivíduo diabético o comprometimento da cicatrização é a principal causa de amputação de membros, isso ocorre, pois há um retardo no afluxo de células inflamatórias para o local da ferida mas, quando estas células se estabelecem, ocorre o estado de inflamação crônica, prevenindo a deposição de componentes da matriz, o remodelamento e, finalmente, o fechamento da ferida. A resposta inflamatória sustentada é acompanhada pela interação AGEs-RAGE, que irá estimular a liberação de moléculas pró-inflamatórias, como o TNF- α e as metaloproteinases (MMPs) destruidoras da matriz, as quais impedem o fechamento da ferida. Além disso, a interação AGE-RAGE nos fibroblastos pode causar a diminuição da deposição necessária do colágeno, comprometendo ainda mais o processo normal de cicatrização (MENDONÇA, 2009).

2.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico do diabetes se baseia nas alterações da glicose plasmática de jejum (8 horas) ou após uma sobrecarga de glicose por via oral, que se dá pelo teste oral de tolerância a glicose (TOTG) e na medida da glicose plasmática casual. Atualmente os critérios aceitos para o diagnóstico segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2014 – 2015 são: (1) sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal acrescidos de glicemia casual ≥ 200 mg/dl. Compreende-se por glicemia casual aquela realizada a qualquer hora do dia, independentemente do horário das refeições; (2) glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l). Em caso de pequenas elevações da glicemia, o diagnóstico deve ser confirmado pela repetição do teste em outro dia; (3) glicemia de 2 horas após sobrecarga de 75 g de glicose ≥ 200 mg/dl (SBD, 2015) conforme ilustrado na figura 2. A confirmação do diagnóstico do diabetes em

adultos não é necessária em um paciente com sintomas típicos de descompensação e com medida de níveis de glicose plasmática $\geq 200\text{mg/dl}$ (GROSS et al, 2002).

Figura 2: valores de referência da glicemia para diagnóstico

Categoria	Jejum*	2h após 75 g de glicose	Casual**
Glicemia normal	< 110	< 140	< 200
Tolerância diminuída à glicose	> 110 e < 126	≥ 140 e < 200	
<i>Diabetes mellitus</i>	≥ 126	≥ 200	≥ 200 (com sintomas clássicos***)
* O jejum é definido como a falta de ingestão calórica por no mínimo 8 horas; ** Glicemia plasmática casual é definida como aquela realizada a qualquer hora do dia, sem se observar o intervalo desde a última refeição; *** Os sintomas clássicos de DM incluem poliúria, polidipsia e polifagia.			

Fonte: Diretrizes da sociedade Brasileira de Diabetes

2.2.1 MEDIDA DA GLICOSE NA URINA

A glicosúria é a presença de glicose na urina, e pode ser medida através de fitas reagentes que fazem uma medida semi quantitativa da glicose na urina e é de fácil realização e de baixo custo. A glicosúria se torna positiva quando a sua concentração sérica é superior a 180mg/dl em pacientes com função renal normal e com valores ainda mais elevados em pacientes com nefropatia diabética. Existem vários interferentes na medida da glicose na urina como por exemplo o volume. Apesar destas limitações, a medida de glicosúria pode ser usada tanto para diagnóstico quanto para monitoramento e pode ser indicada para pacientes em uso de insulina que não têm condições de realizar medida de glicose capilar antes das refeições e ao deitar (GROSS et al, 2002).

2.2.2 MEDIDA DE CORPOS CETÔNICOS NA URINA

A presença de cetonúria verificada através de fitas reagentes está associada a elevados níveis de glicose plasmática e indica cetoacidose diabética que é um grave distúrbio metabólico e necessidade imediata de intervenção. No entanto a presença de corpos cetônicos na urina durante o jejum ocorre em mais de 30% dos indivíduos normais na primeira urina da manhã e que resultados falsamente positivos podem ocorrer na presença de medicamentos

com grupo sulfidril, como o captopril. Resultados falso negativos também podem ocorrer quando a urina ficar exposta ao ar por longo período de tempo ou quando a urina for muito ácida, como ocorre após ingestão de grandes quantidades de vitamina C (GROSS et al, 2002).

2.2.3 HEMOGLOBINA GLICADA (HbA1C)

Durante um intervalo de tempo prolongado a glicose sanguínea não constitui um parâmetro eficiente, por esse motivo a dosagem da hemoglobina glicada (HbA1c) tem um papel fundamental na monitorização do controle glicêmico nos pacientes diabéticos, por fornecer informações acerca do índice retrospectivo da glicose plasmática. Ela tem a vantagem de ser estável e não sofrer grandes flutuações, como na dosagem da glicose plasmática, bem como estar diretamente relacionada ao risco de complicações em pacientes com DM dos tipos 1 e 2. Sua dosagem pode ser usada como um método diagnóstico, porém exerce papel fundamental no monitoramento destes pacientes. Em um indivíduo não diabético, cerca de 4% a 6% do total de HbA1c apresenta-se glicada, enquanto que no diabético com descontrole acentuado esta porcentagem pode atingir níveis duas a três vezes acima do normal. Níveis de HbA1c acima de 7% estão associados a um risco progressivamente maior de complicações crônicas. Por isso, o conceito atual de tratamento do diabetes por objetivos define 7% como o limite superior acima do qual está indicada a revisão do esquema terapêutico em vigor (SUMITA, 2006). Os valores de glicemia de diferentes organizações estão descritos na figura 3:

Figura 3: Recomendações de controle glicêmico para adultos com DM

	GLICEMIA PRÉ-PRANDIAL (mg/dℓ)	GLICEMIA PÓS-PRANDIAL (mg/dℓ)	HBA1C (%)
Associação Americana de Diabetes (ADA)	70 a 130	< 180	< 7
Federação Internacional de Diabetes (IDF)	Até 115	Até 160	< 7
Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (AACE)	< 110	< 140	< 6,5
Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)	70 a 130	Até 160	< 7

Fonte: Diretrizes brasileiras de diabetes, 2015.

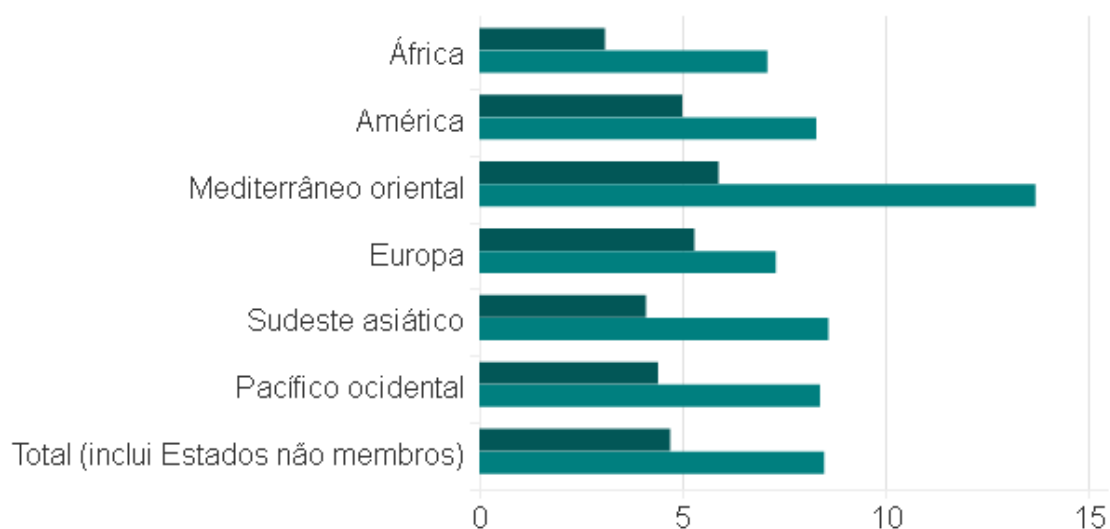
2.3 EPIDEMIOLOGIA

Estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam que as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), consideradas como um dos mais desafiadores problemas da saúde pública global no Brasil existem cerca de 8 milhões de portadores de diabetes, destes 5% a 10% são portadores de diabetes tipo 1 (DM1) e 90% dos casos está associado ao diabetes tipo 2 (DM2) (FARIA et al, 2014; WHO, 2016). Em um relatório gerado pela OMS o órgão constatou que os casos de DM 2 praticamente quadruplicaram, passando de 108 milhões em 1980 para 422 milhões em 2014 (figura 4) (WHO, 2016).

Figura 4: Estimativas da OMS

Estimativa de prevalência de diabetes em adultos nas regiões da OMS

■ % em 1980 ■ % em 2014



Fonte: OMS

BBC

Pode se dizer que uma epidemia de DM do tipo 2 vem ocorrendo nos últimos anos, com tendência de crescimento na próxima década. Os níveis elevados de açúcar no sangue estão relacionados a 3,7 milhões de mortes por ano e é a quinta indicação de hospitalização no Brasil, além disso o descontrole dos níveis de açúcar no sangue tem graves consequências ao organismo, como o fato de triplicar os riscos de ataque cardíaco e aumentar em 20 vezes as chances de a pessoa ter gangrena de membros inferiores, bem como aumentar os riscos de

derrame, falência nos rins, cegueira e complicações na gravidez em uma incidência duas vezes maior que a população não-diabética (SBD, 2015; SCHAAN et al 2004).

As complicações da doença incluem uma das principais causas de incapacitação física para o trabalho em decorrência de complicações crônicas ou permanecem com alguma limitação no seu desempenho profissional, sendo que a neuropatia periférica se instala em 40% dos diabéticos após 15 anos de doença, 20% dos diabéticos tipo 1 apresentam quadro de nefropatia e, nesta mesma duração, independente do tipo de diabetes, 15% apresentam retinopatia, causa importante para a cegueira. Quanto a doença vascular periférica, esta poderá estar presente em 45% dos diabéticos com mais de 20 anos de doença, estimando-se que 15% desenvolverão úlceras nos membros inferiores, gangrenas e amputações (PACE, 2002).

Estudos recentes apontam o diabetes como uma das doenças que mais crescem no mundo, como resultado da interação genética e envolvimento de fatores de risco que são determinantes da doença, destaca-se uma maior taxa de urbanização, aumento da expectativa de vida, industrialização, estilo de vida sedentário, a alimentação rica em carboidratos e gorduras bem como o excesso de peso e ricas em hidratos de carbono de absorção rápida, mudanças do estilo de vida, inatividade física, obesidade e maior sobrevivência da pessoa diabética (COSTA et al, 2011; BRASIL, 2013).

O sobrepeso e obesidade exercem uma influência considerável na elevada morbidade e mortalidade de doenças como diabetes e cardiopatias, constatando como causa frequente na declaração de óbito, as doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, ao invés do DM (COSTA et al, 2011; SCHAAN et al 2004).

No início do século XXI, estimou-se que a atribuição de 5,2% de todos os óbitos no mundo ao diabetes. Na maioria dos países desenvolvidos, quando se analisa apenas a causa básica do óbito, verifica-se que o DM está entre a quarta e a oitava posição (SBD, 2015)

O controle do peso e a mudança no estilo de vida devem ser adotados como conduta, no entanto, o tratamento medicamentoso para baixar os níveis de glicose no sangue funciona de maneira eficiente. Pacientes com uma boa adesão ao tratamento em longo prazo conseguem manter o controle glicêmico favorável e prevenir o aparecimento ou reduzir a gravidade das complicações da diabetes (SCHAAN et al 2004).

2.4 FARMACOTERAPIA

Após o diagnóstico de DM tipo 2 geralmente é prescrito um agente antidiabético oral. Estes medicamentos possuem como objetivo a normoglicemia e devem ser indicados quando os valores glicêmicos encontrados em jejum e/ou pós-prandiais estiverem acima dos requeridos. Um bom controle glicêmico deve dispor de boas estratégias para manutenção em longo prazo (ARAÚJO, 2000).

Segundo as Diretrizes Brasileiras de Diabetes os ADO podem ser das classes das biguanidas, sulfonilureias, metiglinidas, glitazonas, inibidores da alfa-glicosidade, agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon GLP-1 e inibidores da dipeptidil-peptidase-4 (DDP-IV) e podem ser agrupados em quatro categorias:

- Os hipoglicemiantes: que são substâncias que aumentam a secreção de insulina e compreendem as sulfonilurétricas (SU) de primeira geração, como a clorpropamida que têm meia vida de 36 a 60h, devido à formação de metabólitos com excreção mais lenta. As SU de 2ª geração, como a glibenclamida, gliclazida e glipizida e as de 3ª geração, como a glimepirida, possuem meia vida mais curta, de 8 a 16h. A escolha do tipo da SU pode variar de acordo com a idade do paciente, da tolerabilidade, da resposta ao medicamento e da condição renal do paciente já que a excreção das SU de primeira geração é renal, portanto deve ser evitada por pessoas idosas e nefropatas (ARAÚJO, 200; SBD, 2015).

- Os anti-hiperglicemiantes: esses medicamentos não aumentam a secreção de insulina e o uso destes estão relacionados a um baixo risco de hipoglicemia. Fazem parte desse grupo: as biguanidas, como a metformina e a fenformina. Estes medicamentos diminuem a produção hepática da glicose em 10 a 30% e, no músculo, aumentam a captação de glicose em 15 a 40% e além disso atuam estimulando a glicogênese. No adipócito, a metformina inibe a lipólise e a disponibilidade de ácidos graxos livres; também fazem parte deste grupo os inibidores da alfa-glicosidase, como a arcabose, que age como antagonistas enzimáticos da amilase e sucrase e diminuem a absorção intestinal da glicose. Estes medicamentos não interferem na secreção de insulina, e diminuem a glicemia de jejum e a hiperglicemia pós-prandial; As tiazolidinedionas, como a rosiglitazona e pioglitazona, que agem aumentando e sensibilizando a ação da insulina no fígado, músculos e adipócitos, diminuindo a resistência periférica (ARAÚJO, 200; SBD, 2015).

- Os que aumentam a secreção de insulina de forma dependente de glicose, além de promover a supressão do glucagon: os inibidores da DPP-IV, como a sitagliptina (januvia), vildagliptina, tem como mecanismo de ação a estabilização do GLP-1 endógeno pela inibição da enzima que o degrada, a DPP-IV. O glucagon é um hormônio produzido pela célula alfa pancreática e tem como função manter a glicemia no período de jejum, devendo ter seus níveis reduzidos no pós-prandial. Pacientes com DM2 tem os níveis de GLP-1 diminuídos no estado pós-prandial, o que contribui para a redução do estímulo fisiológico da secreção de insulina e não permitindo a supressão do glucagon. O GLP-1 tem uma vida media muito curta por ser inativado pela enzima DPP-IV, e, com uso de inibidores dessa enzima, os níveis de GLP-1 ativo aumentam em duas a três vezes. Para melhorar o controle da glicose em pacientes com DM2 é indicado o tratamento em conjunto com a metformina, uma sulfonilureia, ou uma combinação com estes dois medicamentos, quando não obtiveram resultados satisfatórios (ARAUJO, 200; SBD, 2015).

- Os que promovem glicosúria (sem relação com a secreção de insulina): os medicamentos dessa classe atuam impedindo a reabsorção de glicose via inibição de proteínas que inibem o co-transportador de sódio e glucose 2 (SGLT2), nos túbulos proximais dos rins. É uma droga que pode ser combinada com todos agentes orais e insulina, no entanto, pode apresentar risco aumentado para infecções genitais e trato urinário. Esta classe não deve ser indicada para pacientes com insuficiência renal moderada ou grave (SBD, 2015).

O esquema terapêutico dos antidiabéticos orais deve seguir uma conduta previa de acordo com as características clinicas de cada paciente, como descrito na figura 5, a seguir:

Figura 5: Esquema terapêutico para pacientes diabéticos:

Manifestações leves + A1C < 7,5%	Manifestações moderadas + A1C > 7,5% e < 9,0%	Manifestações severas + A1C > 9,0% →	Hospitalização se glicemia > 300 mg/dL
↓	↓	↓	↓
<ul style="list-style-type: none"> • glicemia < 200 mg/dL + • sintomas leves ou ausentes + • ausência de outras doenças agudas concomitantes 	<ul style="list-style-type: none"> • glicemia entre 200 e 299 mg/dL + • ausência de critérios para manifestação grave 	<ul style="list-style-type: none"> • glicemia > 300 mg/dL = Ou = • perda significativa de peso = Ou = • sintomas graves e significantes 	Nas seguintes condições: <ul style="list-style-type: none"> • cetoacidose diabética e estado hiperosmolar = Ou = • doença grave intercorrente ou comorbidade
MODIFICAÇÕES DO ESTILO DE VIDA ASSOCIADAS A:			↓
metformina em monoterapia	metformina em terapia combinada com um segundo agente antidiabético	insulinoterapia parcial ou intensiva, conforme o caso	após a alta: iniciar a terapia ambulatorial conforme estas recomendações
PRIMEIRO RETORNO APÓS 1 MÊS: INDIVIDUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO Ajustar tratamento se metas terapêuticas não forem alcançadas: glicemia de jejum e pré-prandial < 100 mg/dL + glicemia pós-prandial de 2 horas < 160 mg/dL + redução parcial e proporcional do nível de A1C. Pacientes com A1C inicial < 7,5% e com manifestações leves podem retornar após 3 meses.			

Fonte: MAGALHÃES, 2014

2.4.1 USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

A Organização Mundial de Saúde diz que há uso racional de medicamentos quando pacientes recebem medicamentos apropriados para suas condições clínicas, em doses adequadas às suas necessidades individuais, por um período adequado e ao menor custo para si e para a comunidade (WHO, 2016).

Os medicamentos e as vacinas têm o potencial de conferir grandes benefícios à população. No entanto, o simbolismo de que se revestem os medicamentos na sociedade tem contribuído para a utilização irracional dos mesmos, atos como a medicalização de aspectos da vida chega a exercer uma dimensão tão grande que hoje o conceito “fármacos do estilo de vida” já começa a ser utilizado. A forma como ocorre a aceitação dos medicamentos pela sociedade é preocupante, tendo em vista que o medicamento passou a ser visto com uma

solução “mágica” para todos os problemas humanos, assumindo o conceito de bem de consumo em detrimento ao de bem social (NUNES, 2013).

O uso irracional de medicamentos pode ocorrer devido a muitos fatores como por exemplo as características dos indivíduos; falta de informação sobre medicamentos pelas pessoas em tratamento; despreparo dos profissionais de saúde; falhas nos sistemas de atendimento à saúde; deficiência na formação e educação continuada dos profissionais; utilização de muitos medicamentos (polifarmácia ou polimedicação); automedicação inapropriada, muitas vezes de medicamentos sujeitos a prescrição; prescrição em desacordo com as diretrizes clínicas e outros. Dessa forma o farmacêutico, por meio da assistência farmacêutica, tem papel fundamental por ser o profissional responsável pelo acompanhamento e pela avaliação da utilização de medicamentos, com a finalidade garantir o seu uso racional através da melhoria do estado de saúde da comunidade; fazendo acompanhamento e educação do e para o paciente; avaliando os fatores de risco; e atuando na promoção da saúde e vigilância das doenças (VIEIRA, 2007).

Os Estudos de utilização de medicamentos (EUM) é um conceito importante para promoção do uso racional de medicamentos e tem por objetivo a comercialização, distribuição, prescrição e uso de medicamentos. Em uma sociedade com ênfase especial sobre as consequências médicas, sociais e econômicas são capazes de fornecer informações sobre os medicamentos, qualidade da informação transmitida, tendências comparadas de consumo de diversos produtos, qualidade dos medicamentos mais utilizados, prevalência da prescrição médica e de custos comparados, entre outros (AQUINO, 2008).

De um modo geral, para reverter ou minimizar o quadro do uso irracional de medicamentos devem ser feitos EUM que permitem analisar a oferta e demanda de medicamentos e determinar o perfil da prescrição e da população assistida. Por meio deles, pode-se orientar o planejamento quanto aos aspectos gerenciais, normativos e educativos no sentido de garantir o uso racional de medicamentos e assim educar a população para que se tenha maior controle na venda com e sem prescrição médica, melhor acesso aos serviços de saúde, adoção de critérios éticos para a promoção de medicamentos, retirada do mercado de numerosas especialidades farmacêuticas carentes de eficácia ou de segurança e incentivo à adoção de terapêuticas não medicamentosas (NUNES, 2013; AQUINO, 2008).

2.4.2 CONSIDERAÇÕES SOBRE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A utilização simultânea de vários medicamentos se tornou uma prática clínica comum e está intimamente ligada ao risco de interações medicamentosas. Uma interação ocorre

quando um medicamento influencia a ação de outro, interações estas que podem causar efeitos úteis e benéficos ou indesejáveis gerando alto risco à saúde do paciente (MOURA et al, 2007).

Uma maior importância deve ser dada as interações de maior relevância clínica que são capazes de desencadear toxicidade ou perda do efeito terapêutico. De acordo com a literatura estes casos correspondem a cerca de 10% a 15% do total de interações (AMARAL e PERASSOLO, 2012).

Em função da alta incidência de comorbidades como hipertensão arterial sistêmica HAS e DM é comum encontrar pacientes que usam anti-hipertensivos e fármacos antidiabéticos simultaneamente. Por esse motivo, um conhecimento bem elucidado destas classes de fármacos deve ser feita e as interações entre elas bem conhecidas (AMARAL e PERASSOLO, 2012).

A gravidade, prevalência e possíveis consequências das IM estão relacionadas a variáveis como condições clínicas dos indivíduos, número e características dos medicamentos. Em consequência disto, cada caso deve ser analisado individualmente, considerando-se a relação risco-benefício de cada associação terapêutica para cada paciente. Deste modo, é fundamental que os profissionais conheçam esses medicamentos potencialmente interativos, no intuito de prevenir eventos adversos decorrentes da combinação terapêutica (CATISTI e SOUZA, 2009; MOURA et al, 2007) .

Esses fatores são agravados pelo mau uso não intencional que ocorre devido a problemas visuais, auditivos e de memória. Deste modo, idosos representam o grupo mais vulnerável, visto que a maioria das IM ocorre através de processos que envolvem a farmacocinética e/ou farmacodinâmica do medicamento. O estudo farmacoepidemiológico das potenciais IM na prescrição juntamente com a identificação de medicamentos de risco pode tornar o problema previsível, e desta forma evita-lo. Nem todas as interações medicamentosas são clinicamente importantes, mas as que o são, podem ser previsíveis através da avaliação farmacêutica das prescrições e da comunicação deste risco ao prescritor. (CATISTI e SOUZA, 2009).

A escolha da terapia deve ser feita após uma longa avaliação do paciente, observando os valores das glicemias no jejum e pós-prandial, hemoglobina glicada, do peso e idade, de complicações e morbidades associadas. Ainda, as possíveis interações com outros medicamentos, reações adversas e as contra-indicações devem ser analisadas (SBC, 2005).

2.4.3 REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO (RAM)

A prática da polifarmácia está associada ao aumento do risco da gravidade de reações adversas a medicamento (RAM) é definida como sendo qualquer evento nocivo e não intencional que ocorreu na vigência do uso de um medicamento, utilizado com finalidade terapêutica, profilática ou diagnóstica, em doses normalmente recomendadas. Na figura 6 abaixo, estão descritos medicamentos e classes terapêuticas associados a reações adversas e sua consequência clínica (SECOLI, 2010).

Figura 6: Alguns medicamentos com classes terapêuticas associadas a reações adversas:

CLASSE TERAPÊUTICA/ MEDICAMENTOS	REAÇÕES ADVERSAS	CONSEQUÊNCIA CLÍNICA
Antiinflamatórios não esteroidais	Irritação e ulcera gástrica, nefrotoxicidade.	Hemorragia, anemia, insuficiência renal, retenção de sódio.
Anticolinérgicos	Redução da motilidade do TGI, boca seca, hipotonia vesical, sedação, hipotensão ortostática, visão borrada	Constipação, retenção urinária, confusão, quedas.
Benzodiazepínicos	Hipotensão, fadiga, náusea, visão borrada, <i>rash</i> cutâneo.	Fratura de quadril, quedas, prejuízo na memória, confusão.
Beta-bloqueadores	Redução da contratilidade miocárdica, da condução elétrica e da frequência cardíaca, sedação leve, hipotensão ortostática.	Bradicardia, insuficiência cardíaca, confusão, quedas.
Digoxina	Redução da condução elétrica cardíaca, distúrbios no TGI.	Arritmias, náusea, anorexia.
Neurolépticos	Sedação, discinesia tardia, redução dos efeitos anticolinérgicos, distonia	Quedas, fratura de quadril, confusão, isolamento social.

TGI : trato gastrointestinal.

Fonte: SECOLI, 2010

O estudo sistemático de RAM ou farmacovigilância tem o objeto de detectar, avaliar, compreender e prever os riscos dos efeitos adversos dos medicamentos, e seus instrumentos de investigação podem ser clínicos, epidemiológicos, experimentais ou diagnósticos. O uso racional baseia-se nesses conhecimentos, promovendo uma terapêutica mais adequada às necessidades dos pacientes e evitando riscos desnecessários. O objetivo principal de um monitoramento de reações adversas a medicamentos é definir, o mais rápido possível, a capacidade de um medicamento produzir efeitos indesejáveis. As Interações Medicamentosas

(IM) são associações de medicamentos que constituem em possíveis causas de RAM (CATISTI e SOUZA, 2009).

2.4.4 CLASSIFICAÇÃO ATC

O sistema Anatomical Therapeutic Chemical/ Dose Diária Definida ATC/DDD classifica os medicamentos com o propósito de servir como uma ferramenta para a pesquisa da sua utilização objetivando melhorar a qualidade do uso. Os objetivos desse sistema é a comparação internacional da utilização de medicamentos; avaliações de evolução do uso de medicamentos a longo prazo; avaliação do impacto de eventos no uso de medicamentos e prover um denominador comum em dados de investigação da segurança de medicamentos (WHO, 2016).

A classificação dos medicamentos acontece em cinco diferentes níveis, são eles a saber: 1º nível, grupo anatômico principal; 2º nível, grupo terapêutico principal; 3º nível, subgrupo terapêutico; 4º nível, subgrupo químico/terapêutico; 5º nível, subgrupo de substância química (WHO, 2016).

Eles são divididos em diferentes grupos de acordo com: órgão ou sistema em que atuam; propriedades químicas; propriedades farmacológicas; propriedades terapêuticas (WHO, 2016).

Os principais grupos anatômicos do sistema ATC são:

A - Aparelho digestivo e metabolismo

B - Sangue e órgãos hematopoiéticos

C - Sistema cardiovascular

D - Dermatológicos

G - Sistema geniturinário e hormônios sexuais

H - Hormônios de uso sistêmico, excluindo hormônios sexuais

J - Anti-infectantes gerais para uso sistêmico

L - Antineoplásicos e agentes moduladores do sistema imunológico

M - Sistema músculo esquelético

N - Sistema nervoso central

P - Produtos antiparasitários

R - Sistema respiratório

S - Órgãos dos sentidos

V – Vários

A ilustração do código pode ser exemplificada com o medicamento sinvastatina:

- B - Sangue e órgãos hematopoiéticos (1º nível, grupo anatômico principal)
- 04 - Agentes redutores de lipídios séricos (2º nível, grupo terapêutico principal)
- A - Redutores de colesterol e de triglicerídios (3º nível, subgrupo terapêutico)
- B - Inibidores da HMG,CoA redutase (4º nível, subgrupo químico/terapêutico)
- 01 - Sinvastatina (5º nível, subgrupo de substância química).

Desta forma, de acordo com o sistema ATC, qualquer medicamento não associado que contenha sinvastatina é classificado pelo código B04AB01.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste estudo foi delinear o perfil farmacoterapêutico de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e identificar o risco das interações medicamentosas que forem encontradas.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Delinear o perfil farmacoterapêutico das prescrições realizados a esses pacientes
- Através das combinações de duplas de medicamentos, identificar o potencial de interação.

4 METODOLOGIA E CASUÍSTICA

4.1 DESENHO DO ESTUDO E LOCAL

Foi realizado um estudo observacional transversal no ambulatório de diabetes do Centro Hiperdia Minas – Fundação Instituto Mineiro de Ensino e Pesquisas em Nefrologia (IMEPEN) – Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), situado na cidade de Juiz de fora, Minas Gerais, onde atua uma equipe multiprofissional, composta de médicos, nutricionistas, psicólogos, assistentes sociais, educadores físicos e farmacêuticos.

4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

O banco de dados de prescrições médicas foi analisado a partir do prontuário de pacientes que atenderam aos critérios de inclusão e que faziam parte do ambulatório de diabetes.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foi realizada uma triagem dos prontuários e selecionados pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 que faziam uso de 2 ou mais medicamentos de uso oral e que possuíssem idade igual ou superior a 18 anos que compareceram a pelo menos uma consulta no ano de 2015.

Não foram usados pacientes que possuíam dados de prontuário incompletos.

4.5 VARIÁVEIS A SEREM ESTUDADAS

Foram recolhidas informações sócio-demográficas e clínicas a saber:

- Variáveis sócio-demográficas: idade, sexo, tabagismo e etilismo.
- Variáveis clínicas: IMC, prática de automedicação, uso de chás medicinais, tipos e número total de medicamentos em uso.

4.6 COLETA DE DADOS

A coleta dos dados se baseou na consulta das variáveis sócio-demográficas e variáveis clínicas dos prontuários eletrônicos. Foi traçado o perfil farmacotêrapêutico dos pacientes atendidos no ambulatório, sendo a variável medicamento seguiu a Denominação Comum

Brasileira (DCB) e classificação Anatomical Therapeutic Chemical (ATC), adotada pela Organização mundial de Saúde (WHO, 2011).

4.7 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi submetido a análise pelo comitê de ética em pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Juiz de Fora e aprovado segundo Parecer nº: 1237161 (ANEXO 1) com o compromisso de sigilo e usados apenas para fins científicos. O levantamento dos dados junto a prontuários dispensa o uso do termo de consentimento livre esclarecido (TCLE).

4.8 ANALISE DOS DADOS

A análise dos dados foi realizado na base de dados Micromedex® versão 2.0, com acesso *on line*, através do portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), onde se identificou as possíveis IMs.

A base de dados Micromedex® fornece a descrição das IMs através de duplas de medicamentos, fornecendo dados do provável mecanismo pelo qual ocorre, documentação publicada no meio científico, efeito e gravidade. Para uma melhor análise dos dados foi feita uma planilha com o auxílio do programa software Microsoft Excel®.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na fase inicial do estudo foi avaliado o prontuário eletrônico dos pacientes cadastrados, respeitando os critérios de inclusão e exclusão, foram analisados aproximadamente 400 prontuários sendo que, 66 destes encontravam-se incompletos, portanto não foram usadas.

Para o estudo foram usados 334 prontuários e com relação às variáveis sociodemográficas (figura 7), houve predomínio de indivíduos do sexo feminino (58,98%), idosos (56,89%), obesos (60,47%), não fumantes (53,29%) e que não praticam o uso de bebida alcoólica (67,06%). Ainda de acordo com as variáveis pode-se perceber que houve uma boa adesão a terapia por parte dos pacientes, como presente na figura 7:

Figura 7: Variáveis sociodemográficas da população estudada:

Variáveis e categorias	Nº	Porcentagem
Sexo:		
Feminino	197	58,98
Masculino	137	41,02
Idade:		
≥ 60 anos (idosos)	190	56,89
< 60 anos	144	43,11
IMC*:		
≥ 30kg/m	202	60,47
25 - 29,9kg/m	90	26,95
≤ 24,9kg/m	42	12,58
Tabagismo:		
Sim	36	10,78
Não	178	53,29
Ex > 1 ANO	118	35,33
Fumante Passivo	2	0,60

Etilismo:	57	17,07
Sim	224	67,06
Não	53	15,87
Ex > 1 ANO		
Prática automedicação?		
Sim	54	16,17
Não	280	83,83
Uso de chás de plantas medicinais:		
Sim	118	35,33
Não	216	64,67
Utiliza todos os medicamentos prescritos?		
Sim	290	86,83
Não	44	13,17

*O IMC foi calculado através da fórmula, peso (kg)/ estatura (m) x estatura (m), e classificado de acordo com *World Health Organization* e agrupado em três categorias: eutrofia ($\text{IMC} \leq 24,9\text{kg/m}^2$), sobrepeso ($25 - 29,9\text{kg/m}^2$) e obesidade ($\geq 30\text{kg/m}^2$).

As principais classes a que pertencem os medicamentos mais prescritos foram: sangue e órgãos hematopoiéticos, aparelho cardiovascular; sistema nervoso; trato alimentar e metabolismo, como descrito na figura 8:

Figura 8: Medicamentos prescritos segundo sua classificação ATC:

Grupo anatômico	Frequência	Porcentagem
A - Trato alimentar e metabolismo	473	18,34
B - Sangue e órgãos hematopoiéticos	225	8,72
C - Sistema cardiovascular	1232	47,79
N - Sistema nervoso	103	4,0

Fonte: AUTOR, 2016

As classes de medicamentos prescritos indica a presença de comorbidades que pode levar a polifarmácia. Como exemplo de medicamentos usados pelos pacientes tem-se:

- Os que pertencem ao trato alimentar e metabolismo: omeprazol, pantoprazol, ranitidina, orlistat, atorvastatina, sinvastatina, rosuvastatina, metformina, glibenclamida, glimepirida, acarbose, pioglitazona.
- Os que pertencem ao grupo sangue e órgãos hematopoiéticos: ácido fólico, sulfato ferroso, vitamina b12, tiamina, marevan, aspirina.
- Os que pertencem ao grupo que age no sistema cardiovascular: digoxina, hidralazina, enalapril, amiodarona, diltiazem, benzilato de anlodipino, atenolol, propranolol, carvedilol, espironolactona, furosemida, hidroclorotiazida, losartana potássica, verapamil, fenofibrato, ciprofibrato, isosorbida.
- Os que atuam no sistema nervoso: carbamazepina, diazepam, amitriptilina, fluoxetina, risperidona.

Com relação ao número de medicamentos usados os indivíduos foram agrupados em treze grupos de acordo com a quantidade total de medicamentos que usavam, conforme a figura 9:

Figura 9: Quantidade de medicamentos usados de acordo com a população:

Nº de Medicamentos usados	População	Porcentagem
4	24	7,18
5	41	12,28
6	57	17,07
7	40	11,97
8	53	15,86
9	48	14,37
10	32	9,58
11	15	4,49
12	13	3,90
13	3	0,90
14	3	0,90
15	4	1,20
17	1	0,30

AUTOR, 2016

Interações medicamentosas

Na segunda etapa do estudo, os medicamentos prescritos na receita de cada paciente foram lançados no software Micromedex para pesquisa das IM. O tratamento destes dados foi feito no programa Excel e foi obtido um total de 2578 medicamentos usados.

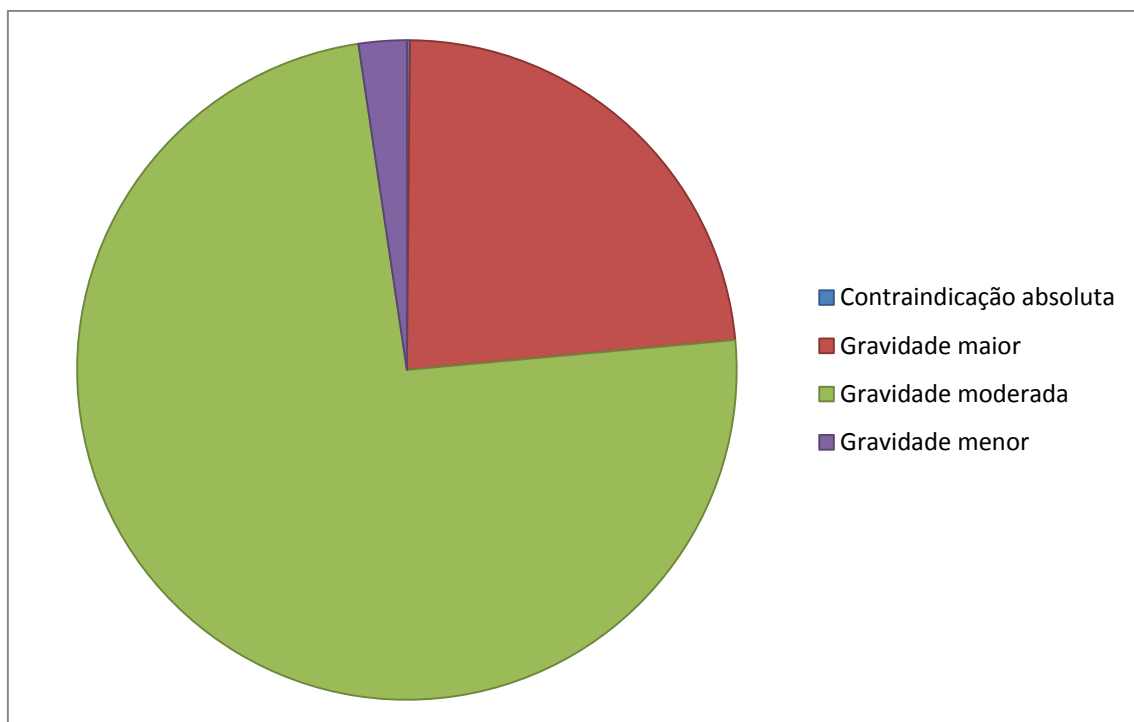
Nas prescrições foram encontrados um total de 1.382 interações por duplas de medicamentos avaliados, sendo que as interações apareceram em 276 (82,63%) dos pacientes, ou seja, apenas 58 (17,36%) dos pacientes que faziam uso de medicamentos não apresentaram nenhum tipo de interação entre os mesmos.

Das interações medicamentosas, existem as de contraindicação absoluta, onde os medicamentos são contraindicados para uso concomitante; os de gravidade maior, que pode

representar perigo à vida e requerem intervenção médica para diminuir ou evitar efeitos adversos graves; as de gravidade moderada, que pode resultar em exacerbação do problema de saúde do paciente e requerer uma alteração no tratamento; as leves, que representam as interações que pode resultar em efeitos clínicos limitados. As manifestações podem incluir um aumento na frequência ou gravidade dos efeitos colaterais, mas geralmente não requerem uma alteração importante no tratamento (MICROMEDEX, 2016).

Foi observado que 0,15% das interações apresentavam contraindicação absoluta; 23,40% apresentavam gravidade maior; 74,10% moderada e 2,35% foram de gravidade menor, uma ilustração a cerca das interações pode ser vista na figura 10. As IMs contraindicadas e de gravidade maior, apesar de menos frequentes, podem representar risco à saúde demandando intervenção médica e/ou farmacêutica a fim de prevenir efeitos adversos graves.

Figura 10: Gravidade das interações medicamentosas encontradas



Fonte: AUTOR, 2016

É importante lembrar que apesar de menor gravidade as IMs de gravidade moderada não devem ser desconsideradas, uma vez que apresentam um elevado percentual da população estudada (74,10%) e podem gerar riscos aos pacientes.

Assim como na literatura consultada, o presente trabalho apresentou interações medicamentosas já bem descritas tais como:

Figura 11: Interações medicamentosas:

Medicamento	Interação medicamentosa	Desfechos clínicos
Amiodarona	Anticoagulantes	Aumento do efeito do anticoagulante
Antiinflamatórios não esteroidais	Beta-bloqueadores Anticoagulantes Antidepressivos ISRS* (fluoxetina, sertralina)	Redução do efeito hipotensor Aumento do efeito anticoagulante Aumento de efeitos adversos no TGI
Beta-bloqueadores	Bloqueadores de canal de cálcio (diltiazem, verapamil, anlodipina) Antidiabéticos orais	Hipotensão Alterações glicêmicas, hipotensão e sedação.
Digoxina	Amiodarona Benzodiazepíricos Hidroclorotiazida Furosemida	Intoxicação digitalica
Captopril	Diurético poupador de potássio (espironolactona) Furosemida Antiácidos Alimentos Sulfato ferroso	Hipercalemia e alterações no ECG Hipotensão Redução do efeito hipotensor Redução do efeito hipotensor e redução da biodisponibilidade em 35-40%

*ISRS - Inibidores Seletivos de Receptação de Serotonina; TGI – Trato Gastrointestinal

Fonte: Quadro adaptado do artigo de SECOLI, 2010: Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos.

As duas interações medicamentosas contraindicadas encontradas foram as duplas de medicamentos colchicina e carvedilol; e captopril e colchicina. A colchicina é o principal alcaloide extraído do *Colchicum autumnale* e é usado para o tratamento de crises agudas de gota (BULA DE MEDICAMENTOS ON LINE, 2016). O uso deste medicamento com um inibidor de glicoproteína P (gp-P), como por exemplo o captopril e o carvedilol, em pacientes com insuficiência renal ou hepática pode gerar riscos a vida do usuário (MICROMEDEX, 2016).

Em pacientes que não apresentam insuficiência renal ou hepática, que estão recebendo ou que receberam um inibidor da gp-P nos últimos 14 dias, o uso concomitante requer a redução da dose de colchicina e os sinais e sintomas de toxicidade deve ser cuidadosamente monitorados (MICROMEDEX, 2016).

Dentre as interações medicamentosas de gravidade maior, as dez interações que mais ocorreram foram entre: bensilato de anlodipino e sinvastatina; aspirina e cilostazol; aspirina e fluoxetina; enalapril e espironolactona; ciprofibrato e sinvastatina; amitriptilina e aspirina; cilostazol e omeprazol; alopurinol e enalapril; carbamazepina e sinvastatina; e captopril e espironolactona. Um breve resumo sobre essas interações pode ser visto na figura 12.

Figura 12: interações medicamentosas de gravidade maior:

Interações medicamentosas de gravidade maior	Número de vezes que foi prescrita	Resumo
Bensilato de anlodipino e sinvastatina	62	Podem resultar em um aumento do risco de miopatia, incluindo rabdomiólise.
Aspirina e cilostazol	21	Podem resultar em um aumento do risco de hemorragia.
Aspirina e fluoxetina	17	Podem resultar em um aumento do risco de hemorragia.
Enalapril e espironolactona	16	Podem resultar em hipercalcemia.
Ciprofibrato e sinvastatina	14	Podem resultar em um aumento do risco de miopatia ou rabdomiólise.
Amitriptilina e aspirina	13	Podem resultar em um aumento do risco de sangramento
Cilostazol e omeprazol	10	Podem resultar em aumento da exposição

		cilostazol.
Alopurinol e enalapril	9	Podem resultar em reações de hipersensibilidade (síndrome de Stevens-Johnson, erupções cutâneas, espasmo coronariano anafilático).
Carbamazepina e sinvastatina	8	Pode resultar em redução da exposição sinvastatina.
Captopril e espironolactona	7	Podem resultar em hipercalemia.

AUTOR, 2016

6 CONCLUSÃO

Os resultados do estudo evidenciam que os portadores de DM2 integrantes da amostra foram em sua maioria mulheres (58,98%), idosos (56,89%) e obesos (60,47%). A polifarmácia esteve presente em 92,81% da população estudada, sendo que as diferentes classes de medicamentos utilizados relacionaram-se às comorbidades dos sistemas cardiovascular, trato alimentar e metabolismo, sangue e órgãos hematopoiéticos e sistema nervoso.

A maioria dos sujeitos (82,63%) apresentou algum risco de interações medicamentosas, sendo 74,10% delas com potencial de gravidade moderada, segundo a base de dados Micromedex®. Em alguns casos, foram observadas interações com potencial grave ou contraindicações, que necessitariam de intervenção médica ou farmacêutica imediata.

REFERÊNCIAS

- AMARAL, D. M. D; PERASSOLO, M. S. Possíveis interações medicamentosas entre os anti-hipertensivos e antidiabéticos em participantes do Grupo HIPERDIA de Parobé, RS (Uma análise teórica). **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica Aplicada**. Vol. 33, nº 1 2012. Disponível em: <http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/view/1703/1703> Acesso em: 02/06/2016.
- ARAUJO, M. F. M. de et al. Uso de medicamentos, glicemia capilar e índice de massa corpórea em pacientes com diabetes mellitus. **Revista brasileira de enfermagem [online]**. 2013, vol.66, n.5, pp.709-714. <Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-71672013000500011>> Acesso em: 05/03/2016.
- ARAUJO, L. M. B.; BRITTO, Maria M. dos Santos and PORTO DA CRUZ, Thomaz R. Tratamento do diabetes mellitus do tipo 2: novas opções. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo [online]**. 2000, vol.44, n.6, pp.509-518. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302000000600011>> Acesso em: 14/04/2016.
- AQUINO, D. S. Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade? **Ciênc. saúde coletiva [online]**. 2008, vol.13, suppl., pp.733-736. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232008000700023>>. Acesso em: 20/06/2016.
- BARBOSA, J. H. P; OLIVEIRA, S. L. and SEARA, L. T. O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo [online]**. 2008, vol.52, n.6, pp.940-950. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302008000600005>>. Acesso em: 15/06/2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. (Cadernos de Atenção Básica, n. 36)
- CARVALHEIRA, J. B. C; ZECCHIN, H. G and SAAD, M. J.A. Vias de Sinalização da Insulina. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo [online]**. 2002, vol.46, n.4, pp.419-425. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302002000400013>> Acesso em: 20/06/2016.
- CATISTI, G. D; SOUZA, C. J. M. Comparação de fontes bibliográficas para o diagnóstico farmacoterapêutico de interações medicamentosas. **Revista Latin American Journal of Pharmacy**. vol. 28, no. 05. 2009. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10915/7821>> Acesso em: 14/06/2016.
- CLEMENTE, A. P. G. et al. Waist circumference as a marker for screening nonalcoholic fatty liver disease in obese adolescents. **Revista Paulista de pediatria**. [online]. 2016, vol.34, n.1, pp.47-55. ISSN 0103-0582. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rppede.2015.10.004>> Acesso em: 05/03/2016
- COSTA, Jorge de Assis et al . Promoção da saúde e diabetes: discutindo a adesão e a motivação de indivíduos diabéticos participantes de programas de saúde. **Ciênc. saúde**

coletiva, Rio de Janeiro , v. **16**, n. 3, Mar. 2011 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S141381232011000300034&lng=e&nrm=iso>. Acesso em 12/04/2016

DEUS, K. J.; CONCEIÇÃO, R. S. Diabetes mellitus type 2 – the genetic-nutrients approach. **Nutrire: revista Sociedade Brasileira de Alimentos e Nutrição**. São Paulo, SP, v. 37, n. 2, p. 199-214, ago. 2012. Disponível em: <http://sban.cloudpaine.com.br/files/revistas_publicacoes/365.pdf> Acesso em: 14/06/2016

Estatuto do Idoso. Lei Nº 10.741, de 1º de Outubro de 2003. Série fontes de referência. Legislação: nº 53. 42 p.ISBN:85-7365-345-0. Disponível em: <<http://prespublica.jusbrasil.com.br/legislacao/98301/estatuto-do-idoso-lei-10741-03>>

FARIA, E. R. de et al . Resistência à insulina e componentes da síndrome metabólica, análise por sexo e por fase da adolescência. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo [online]**. 2014, vol.58, n.6, pp.610-618. Disponível: <http://dx.doi.org/10.1590/0004-2730000002613>. Acesso em: 09/03/2016

GROSS, J. L. et al. Diabetes Mellito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo [online]**. 2002, vol.46, n.1, pp.16-26. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302002000100004>> Acesso em: 09/03/2016.

GOMES, M. de B. et al. Prevalência de sobrepeso e obesidade em pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 no Brasil: estudo multicêntrico nacional. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo [online]**. 2006, vol.50, n.1, pp.136-144. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302006000100019>> Acesso em: 18/05/2016

MAGALHÃES, F. O. **Tratamento do diabetes tipo 2- antidiabéticos orais e algoritmo 2014**. Disponível em: <http://www.uniube.br/propepe/ligas/diabetes/arquivos/2015/Diabetes_ANTIDIABETICO_S_ORAIS.pdf>

MENDONÇA, R. J. and COUTINHO, N. J. Aspectos celulares da cicatrização. **An. Bras. Dermatol. [online]**. 2009, vol.84, n.3, pp.257-262. Disponível: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962009000300007>>. Acesso em: 18/05/2016.

MOURA, C. S; RIBEIRO A. Q; MAGALHÃES, S. M. S. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições médicas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (Brasil). **Lat Am J Pharm**. 2007;26(4):596-601. Disponível em: <http://www.latamjpharm.org/trabajos/26/4/LAJOP_26_4_4_3_L0B81ER36G.pdf> Acesso em: 8/06/2016

NASCIMENTO, A. B. do; CHAVES, E. C; GROSSI, S. A. A. and LOTTENBERG, S. A. A relação entre polifarmácia, complicações crônicas e depressão em portadores de Diabetes Mellitus Tipo 2. **Revista da Escola de Enfermagem da USP [online]**. 2010, vol.44, n.1, pp.40-46. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0080-62342010000100006>> Acesso em: 11/05/2016.

NETO, B. T, LIMA, F. H; BUDKE, G; ACHERMANN, L. S; PIETRICOSK, L. B; ARRUDA, G. Fórum Internacional de Qualidade de Vida e Saúde – Balneário Camboriu, 10 de outubro de 2015. **Revista Científica JOPEF**, 20 (01), 2015. Disponível em: <http://www.revistajopef.com.br/revista_jopef_v20_numero02_ano2015.pdf>

NUNES, M.V.O. **Utilização de medicamentos por idosos com diabetes do município de Goiânia, Goiás**. 2013. 100 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Saúde Coletiva). Núcleo de Estudos em Saúde Coletiva - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2013. Disponível em: <https://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tede/3821?locale=pt_BR>

PEREIRA, L. O; FRANCISCHI, R. P. de and LANCHETA JR., A. H. Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo [online]**. 2003, vol.47, n.2, pp.111-127. ISSN 0004-2730. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302003000200003>> Acesso em: 18/05/2016

PACE, A.E.; FOSS, M.C.; VIGO, K.O.; HAYASHIDA, M. Fatores De Risco Para Complicações Em Extremidades Inferiores De Pessoas Com Diabetes Mellitus. **Revista Brasileira de Enfermagem**. v.55, n.5, p.514-521, 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/reben/v55n5/v55n5a06.pdf>> Acesso em: 18/06/2016.

Rang, H.P, Dale, M.M. **Farmacologia**. Editora Guanabara Koogan, 6a edição, 2007.

ROBERTSON, G.L. Diabetes insipidus: Differential diagnosis and management **Endocrinology e Metabolism Clinical**, vol.30. Resumo. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2016.02.007>> Acesso em: 14/03/2016

RICCO, R. C; RICCO, R. G; ALMEIDA, C. A. N. de and RAMOS, A. P. P. Estudo comparativo de fatores de risco em crianças e adolescentes com diagnóstico antropométrico de sobrepeso ou obesidade. **Revista paulista de pediatria [online]**. 2010, vol.28, n.4, pp.320-325. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0103-05822010000400006>> Acesso em: 18/06/2016.

REIS, A. F. and VELHO, G. Bases Genéticas do Diabetes Mellitus Tipo 2. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo [online]**. 2002, vol.46, n.4, pp.426-432. ISSN 1677-9487. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302002000400014>> Acesso em: 13/06/2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes**. Grupo Gen-AC Farmacêutica, 2014 - 2015. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/novas-diretrizes-da-sociedade-brasileira-de-diabetes>> Acesso em: 13/06/2016.

SCHAAN, Beatriz D'Agord; HARZHEIM, Erno and GUS, Iseu. Perfil de risco cardíaco no diabetes mellitus e na glicemia de jejum alterada. **Revista de Saúde Pública [online]**. 2004, vol.38, n.4, pp.529-536. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102004000400008>> Acesso em: 18/05/2016.

SECOLI, S. R. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. **Revista brasileira de enfermagem [online]**. 2010, vol.63, n.1, pp.136-140. ISSN 0034-7167. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0034-71672010000100023>>. Acesso em: 18/05/2016.

SUMITA, N. M.; ANDRIOLO, A. Importância da determinação da hemoglobina glicada no monitoramento do paciente portador de diabetes mellitus. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v. 42, n. 3, p. 0-0, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442006000300002> Acesso em: 25/06/2016

VIEIRA, F. S. Possibilidades de contribuição do farmacêutico para a promoção da saúde. **Ciênc. saúde coletiva [online]**. 2007, vol.12, n.1, pp.213-220. ISSN 1413-8123. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232007000100024>> Acesso em: 28/06/2016

World Health Organization Diabetes. Key facts. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>>. Acesso em: 18/03/2016