



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

VINICIUS TOSHIO SAKAJI

**O PAPEL DO FARMACÊUTICO NO CUIDADO DO PACIENTE
DIABÉTICO**

Araraquara, SP

2022

VINICIUS TOSHIO SAKAJI

**O PAPEL DO FARMACÊUTICO NO CUIDADO DO PACIENTE
DIABÉTICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do grau de Farmacêutico Bioquímico.

Orientadora: Profa. Dra. Amanda Martins Baviera

Araraquara, SP

2022

S159o Sakaji, Vinicius Toshio.
O papel do farmacêutico no cuidado do paciente diabético / Vinicius Toshio Sakaji. – Araraquara: [S.n.], 2022.
51 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação: Farmácia Bioquímica).
Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". Faculdade de Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Amanda Martins Baviera.

1. *Diabetes mellitus*. 2. Tratamento. 3. Farmacêutico. 4. Equipe multidisciplinar. I. Baviera, Amanda Martins, orient. II. Título.

AGRADECIMENTO

Primeiramente, agradeço à minha família, principalmente aos meus pais, por todo o apoio, suporte e companheirismo necessário durante todos os anos da Graduação. Por sempre me incentivar e me darem forças em todos os momentos que precisei, por estarem lá sempre que eu precisei, mesmo nas maiores dificuldades e nos maiores tombos que levei, sempre estiveram ao meu lado ajudando a me reerguer, a superar as dificuldades e aprender com os erros.

Agradeço também a Professora Amanda Martins Baviera, que me abriu as portas do Departamento de Análises Clínicas e permitiu que esse Trabalho de Conclusão de Curso fosse realizado. E que me ofereceu todo suporte, ajuda e atenção necessária para que houvesse a conclusão do mesmo.

À República, ou melhor, a Família Quebra Tudo, que de portas abertas me acolheu desde a primeira vez que fui para Araraquara. Onde tive a oportunidade de aprender mais sobre as coisas da vida, a ser uma pessoa melhor, crescer e também ter a oportunidade de ver outras pessoas crescendo. Até meu último dia, onde depois, pude ter certeza, que mesmo podendo ter aprendido muito durante esses anos, deixei alguns ensinamentos também.

Ao meu grupo de amigos Kátia, o qual sempre estava lá quando precisei, para falar sobre alguma coisa, comemorar outras ou até mesmo para compartilhar as derrotas. Sabendo que criei uma outra extensão da minha família, e que de onde pude tirar uma amizade que sei que irá durar por muito tempo.

E por fim, ao Centro Acadêmico de Ciências Farmacêuticas de Araraquara (CACIF), onde dediquei parte da minha graduação, no qual foi outro lugar onde pude aprender muito, vivenciar diversas experiências, participar de projetos, liderar uma equipe e aprender a trabalhar fora da minha zona de conforto.

Além de deixar meu agradecimento às pessoas que não foram citadas, mas que tiveram sua importância para o meu desenvolvimento e aprendizado durante todo este período de graduação.

RESUMO

O diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica crônica decorrente da deficiência na secreção de insulina pelas células beta do pâncreas ou de diminuição na eficácia das ações da insulina nos tecidos alvo (resistência à insulina), ou ambos, culminando em prejuízos no controle do metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas; sua principal característica é a hiperglicemia crônica. Em 2021, cerca de 537 milhões de adultos (20-79 anos) viviam com DM em todo o mundo, sendo que a doença foi responsável por aproximadamente 6,7 milhões de mortes ao redor do mundo. Tendências indicam que, até 2045, o número de pessoas afetadas pelo DM aumente em 46%, e pode chegar a atingir 784 milhões de pessoas. O diagnóstico do DM é realizado através da constatação de níveis elevados de glicose no plasma sanguíneo, conhecido como hiperglicemia. O DM pode ser classificado em quatro categorias: DM tipo 1, DM tipo 2, DM gestacional, e outros tipos de DM. Existem alguns fatores, denominados fatores de risco, que predispõem ao surgimento do DM, sendo a obesidade o principal. Existem também alguns sinais e sintomas clássicos da doença, tais como a poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso corporal. Quando não tratado ou se tratado de maneira inadequada, o DM pode apresentar complicações agudas, tais como cetoacidose diabética, síndrome hiperosmolar hiperglicêmica e hipoglicemia, mas principalmente as complicações crônicas, tais como nefropatia diabética, retinopatia diabética, neuropatia diabética, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e doenças vasculares periféricas. O tratamento do DM é realizado através da insulinoterapia ou através do uso de medicamentos (orais ou injetáveis); entretanto, parte do sucesso do tratamento se dá também a partir da adoção de mudanças no estilo de vida do paciente, com introdução de hábitos alimentares mais saudáveis e estímulo à prática de atividade física. O farmacêutico tem papel fundamental na orientação do paciente em relação à forma de administração, posologia e correto armazenamento do medicamento; além da orientação em relação ao tratamento do DM, por se tratar de uma doença crônica, o farmacêutico orienta em relação ao monitoramento dos níveis glicêmicos e sobre as condutas em casos de episódios de hipoglicemia. Este trabalho teve como objetivo o relato do papel do farmacêutico no cuidado do paciente diabético, assim como o relato da importância da presença de uma equipe multidisciplinar no tratamento do DM e no apoio às mudanças no estilo de vida do paciente e na melhoria da sua qualidade de vida.

Palavras-chave: diabetes mellitus, tratamento, farmacêutico, equipe multidisciplinar.

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disease resulting from a deficiency in the insulin secretion by the pancreatic beta cells or a decrease in the effectiveness of insulin actions in the target tissues (insulin resistance), or both, culminating in impairments in the control of metabolism of carbohydrates, lipids and proteins; its main feature is the chronic hyperglycemia. In 2021, about 537 million adults (20-79 years old) were living with DM worldwide, and the disease was responsible for approximately 6.7 million deaths around the world. Trends indicate that, by 2045, the number of people affected by DM will increase by 46%, and may reach 784 million people. The diagnosis of DM is made by finding high levels of glucose in the blood plasma, known as hyperglycemia. DM can be classified into four categories: type 1 DM, type 2 DM, gestational DM, and other types of DM. There are some factors, called risk factors, that predispose to the onset of DM, obesity being the main one. There are also some classic signs and symptoms of the disease, such as polyuria, polydipsia, polyphagia and weight loss. When untreated or inadequately treated, DM can present acute complications, such as diabetic ketoacidosis, hyperosmolar hyperglycemic syndrome and hypoglycemia, but mainly chronic complications, such as diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, diabetic neuropathy, acute myocardial infarction, stroke and peripheral vascular disease. The treatment of DM is carried out by using insulin therapy or drugs (oral or injectable); however, part of the success of the treatment also comes from the adoption of changes in the lifestyle from patients, with the introduction of healthier eating habits and encouragement for physical activity. The pharmacist has a fundamental role in guiding the patient regarding the form of administration, dosage and correct storage of the medication; in addition to guidance regarding the treatment of DM, as it is a chronic disease, the pharmacist provides guidance regarding the monitoring of glycemic levels and on conduct in cases of hypoglycemic episodes. This study aimed to report the role of the pharmacist in the care of diabetic patients, as well as to report the importance of the presence of a multidisciplinary team in the treatment of DM and in supporting changes in the patient's lifestyle to improve their quality of life.

Keywords: diabetes mellitus, treatment, pharmacist, multidisciplinary team.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Prevalência de DM ao redor do mundo em 2021.

Figura 2: Estimativa de DM global de 2000 – 2045.

Figura 3: Estimativa de DM no Brasil de 2000 – 2045.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Valores de referência para os parâmetros utilizados no diagnóstico do DM.

Tabela 2: Tipos de insulina disponíveis no SUS em 2022.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a.C. – Antes de Cristo

ADA – do inglês, *American Diabetes Association*

AMGC – Automonitorização de glicemia capilar

CAD – Cetoacidose diabética

CPF – Cadastro de Pessoa Física

DM – Diabetes mellitus

DPP-4 – Dipeptidilpeptidase-4

HA – Hipertensão arterial

HbA1c – Hemoglobina glicada

HDL – do inglês, *High Density Lipoprotein*

HNF-1 α – Fator nuclear do hepatócito 1 alfa

HNF-4 α – Fator nuclear do hepatócito 4 alfa

HNF-1 β – Fator nuclear do hepatócito 1 beta

IADPSG – do inglês, *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups*

IDF – do inglês, *International Diabetes Association*

IMC – Índice de Massa Corpórea

LADA – do inglês, *Latent Autoimmune Diabetes of the Adult*

LDL – do inglês, *Low Density Lipoprotein*

MODY – do inglês, *Maturity Onset Diabetes of the Young*

OMS – Organização Mundial da Saúde

PICS – Práticas Integrativas e Complementares

PPAR γ – Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma Gama

RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do SUS

SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes

SGLT2 – co-transportador 2 sódio-glicose

SHH – Síndrome hiperosmolar hiperglicêmica

SMCG – Sistema de monitorização contínuo de glicose

SUS – Sistema Único de Saúde

TOTG – Teste oral de tolerância à glicose

TZDs - Tiazolidinadionas

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVO.....	13
3. METODOLOGIA.....	13
4. DESENVOLVIMENTO LITERÁRIO.....	14
4.1. Diabetes mellitus.....	14
4.1.1. Histórico	14
4.1.2. Classificação do DM.....	16
4.1.3. Fatores de risco para o DM.....	19
4.1.4. Sinais e sintomas do DM.....	20
4.1.5. Diagnóstico do DM.....	20
4.2. Complicações do DM	22
4.2.1. Complicações agudas do DM	22
4.2.2 Complicações crônicas do DM	23
4.3. Tratamentos utilizados para o DM	24
4.3.1. Tratamentos não medicamentosos	24
4.3.2. Insulinoterapia.....	25
4.3.3. Antihiperlipemiantes orais e injetáveis.....	26
4.3.4. Tratamentos alternativos e complementares	29
4.4. Monitorização do DM	30
4.5. A função do farmacêutico no cuidado do paciente diabético	31
4.5.1. Orientação no tratamento farmacológico e monitorização da doença.....	31
4.6. A importância da equipe multidisciplinar no cuidado do paciente diabético	40
4.6.1. Orientação do autocuidado no DM.....	41
4.6.2. Diabetes e comorbidades: hipertensão, obesidade e dislipidemia	41
5. CONCLUSÃO.....	43
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44

1. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica crônica, a qual possui etiologia heterogênea, sendo decorrente da falta das ações da insulina, seja na condição onde o pâncreas não produz/secretora o hormônio em quantidades suficientes, ou há incapacidade de a insulina exercer seus efeitos nos tecidos alvo, ou ambas as condições.¹⁻³

A insulina é um hormônio produzido pelas células beta das ilhotas de Langerhans no pâncreas e é responsável pela manutenção do metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas. Uma pessoa que não é capaz de produzir insulina ou a produz em quantidades insuficientes e/ou possui resistência tecidual à insulina tem prejuízos no controle do metabolismo energético, especialmente o metabolismo da glicose, culminando em um aumento nas concentrações de glicose no sangue, conhecida como hiperglicemia, a qual se caracteriza como um indicador clínico do DM.¹⁻³

O DM pode ser classificado de acordo com sua etiopatogenia, e compreende:

- DM tipo 1: a doença surge em decorrência de um processo autoimune, no qual o sistema imunológico ataca as células β do pâncreas produtoras de insulina. Como resultado, há pouca ou nenhuma produção de insulina (deficiência absoluta de insulina). Dessa forma, há drástico aumento nos níveis de glicose na corrente sanguínea.^{3,4}
- DM tipo 2: a doença surge da combinação entre a incapacidade das células de determinados tecidos em responder à presença de insulina (uma condição conhecida como resistência à insulina) e o estabelecimento de insuficiência das células β pancreáticas, prejudicando a secreção de insulina, culminando em hiperglicemia.^{3,4}
- DM gestacional: estado de intolerância à glicose que pode ocorrer a qualquer momento do período pré-natal, e é diagnosticado pela primeira vez durante a gestação.³
- Outros tipos de diabetes: são os tipos menos comuns do DM, que podem estar associados a fatores genéticos, outras doenças, ao uso de medicamentos ou quimicamente induzidos.^{3,4}

Destaca-se que o pré-diabetes é o termo utilizado quando os níveis glicêmicos encontram-se mais elevados do que os valores da normalidade, no entanto, não elevados o suficiente para o diagnóstico do DM.⁷¹

De acordo com a 10ª edição IDF Diabetes Atlas de 2021, publicado pela Federação Internacional de Diabetes (IDF), o DM é um grande problema de saúde, o qual atingiu níveis alarmantes. Segundo o Atlas da IDF, cerca de 537 milhões de pessoas possuem diabetes ao redor do mundo, sendo que tendências indicam que até 2030 esse número aumente em 20% e até 2045 em 46%.³

Dessa maneira, o crescimento constante no número de pessoas que possuem DM é um fato preocupante, pois a falta das ações da insulina bem como a hiperglicemia crônica, quando não monitorados ao longo prazo, podem causar danos a diversos órgãos, levando a disfunções e também problemas de saúde com risco devida, tais como doenças cardiovasculares, neuropatia diabética, nefropatia diabética, retinopatia diabética, dentre outros.³

Assim, o diagnóstico da DM faz-se importante, uma vez que seu tratamento não depende somente do uso de medicamentos, mas também de um conjunto de ações associadas ao tratamento medicamentoso, incluindo mudanças no estilo de vida e nos hábitos alimentares. Desse modo, com um simples exame de sangue de rotina ou um teste de glicemia, que pode ser realizado em uma drogaria, é possível saber se há alguma alteração nos níveis glicêmicos, sugestivo de DM. Caso haja indicativo de valores alterados de glicemia em exames de triagem, é necessária a realização de acompanhamento médico, e solicitação médica de exames laboratoriais adicionais para o diagnóstico do DM, incluindo determinação da glicemia de jejum, glicemia na curva glicêmica, ou níveis de hemoglobina glicada. Caso seja feito o diagnóstico do DM ou estados hiperglicêmicos indicativos de pré-diabetes, devem ser iniciados os tratamentos e/ou intervenções necessárias.⁵

Para um paciente portador do DM, principalmente no caso do DM tipo 1, o tratamento é realizado com o uso de insulina para o controle da glicemia e prevenção de complicações agudas da doença, especialmente a cetoacidose diabética. No caso do DM tipo 2, o tratamento é realizado com o uso de antihiperglicemiantes orais ou injetáveis. No entanto, para ambos os casos, sempre é necessária uma mudança no estilo de vida e nos hábitos alimentares para o sucesso no controle dos níveis de glicose no sangue. Ainda, os avanços científicos na área da farmacologia para o DM possibilitam a descoberta de novas opções de tratamento para a doença, além da possibilidade de oferta de terapias alternativas e/ou complementares.⁵

Dessa forma, o farmacêutico tem um papel fundamental na orientação do paciente diabético, principalmente, em relação à orientação sobre a forma de administração do

medicamento, posologia, forma de armazenamento e descarte correto do medicamento, fazendo com que todo o ciclo de dispensação do medicamento seja concluído. Além do cuidado do paciente diabético em relação à aderência ao tratamento, por se tratar de uma doença crônica, é papel do farmacêutico a verificação da eficácia do tratamento, assim como o apoio na monitorização dos níveis glicêmicos e as orientações acerca da ocorrência de episódios de hipoglicemia ou do não controle da hiperglicemia, situações que podem ser vivenciadas pelos pacientes diabéticos. Assim, o farmacêutico deve ter a consciência de que possui essas responsabilidades, uma vez que muitas vezes ele é o último profissional da saúde a ter o contato com o paciente, além de ser o profissional da saúde de maior facilidade de acesso pela população.

2. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica a respeito do papel do farmacêutico no cuidado do paciente diabético, com foco na orientação do tratamento farmacológico, apontando as responsabilidades do farmacêutico em relação ao ciclo de dispensação do medicamento, tendo como foco principal os medicamentos, os quais a maior parte da população brasileira tem acesso, sendo que estes tem sua dispensação realizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

3. METODOLOGIA

Este trabalho foi desenvolvido por meio de uma revisão bibliográfica, conhecida também como revisão de literatura.

Foi utilizada a busca e leitura de artigos acessados em bases de dados, incluindo PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), SciELO (<https://www.scielo.org/>) e Google Acadêmico (<https://scholar.google.com.br/?hl=pt>).

Para a seleção dos artigos foram utilizados como critérios de busca as palavras chave: “Diabetes mellitus”, “Fatores de risco”, “Risk factors”, “Sintomas”, “Symptoms”, “Complicações”, “Complications”, “Tratamentos”, “Treatments”, “Terapia”, “Therapy”, “Insulinoterapia”, “Insulin Therapy”, “Antihiperglicemiantes orais”, “Fitoterápicos”, “Farmacêutico”, “Atenção farmacêutica”, “Pharmaceutical care”, “Equipe multidisciplinar” e “Comorbidades”. Tais palavras chave foram utilizadas isoladamente e em combinação no decorrer das pesquisas nas bases de dados, sendo que não houve restrição de tempo para a seleção dos artigos, entretanto, buscou-se conteúdos atualizados.

A elaboração deste trabalho foi dividida em etapas, as quais consistiram em:

- Busca e levantamento bibliográfico: realização da busca de artigos nas bases de dados com a utilização das palavras chave;
- Leitura dos artigos e seleção: leitura dos artigos levantados e seleção dos artigos pertinentes ao trabalho em questão;
- Resumo e classificação: elaboração de resumo dos artigos selecionados e divisão dos dados de acordo com os tópicos relacionados ao trabalho.

4. DESENVOLVIMENTO LITERÁRIO

4.1. Diabetes mellitus

4.1.1. Histórico e epidemiologia

Existem registros em papiros egípcios de descrição de manifestações e sintomas de doenças, incluindo a poliúria típica do DM, datados de 1550 a.C.; tais registros foram descobertos por Georg Ebers no final do século XIX. Entre os anos de 400 e 500 a.C., Charak e Sushrut, médicos hindus, foram possivelmente os primeiros a identificar o “sabor doce” presente na urina através da degustação da mesma e/ou pela observação de que formigas se aglomeravam ao redor da urina. Posteriormente, durante o século II, o termo “diabetes” começou a ser usado por Aretaeus.⁶⁻⁷

Dessa forma, pode-se observar que o DM é uma doença que está presente há muito tempo na história da humanidade, e vem afetando cada vez mais pessoas. Tal crescimento, assim como a prevalência do DM, podem ser observados com o auxílio dos dados fornecidos pela IDF. A seguir, serão explanados os dados referente a prevalência de DM no mundo e no Brasil, assim como o crescimento que houve durante o século XXI e as tendências de crescimento da doença.

Em 2021, a estimativa global de adultos (20-79 anos) que viviam com DM, era de 537 milhões, dos quais o DM foi responsável por cerca de 6,7 milhões de mortes.⁸

Assim, como podemos observar na Figura 1, a estimativa da prevalência de DM nas Américas Central e do Sul, em 2021, era de 32 milhões de adultos. Além disso, observa-se que, a cada três pessoas que vivem com DM, uma pessoa não é diagnosticada. Ademais, de que a cada onze pessoas em todo o mundo, uma tem DM.⁸

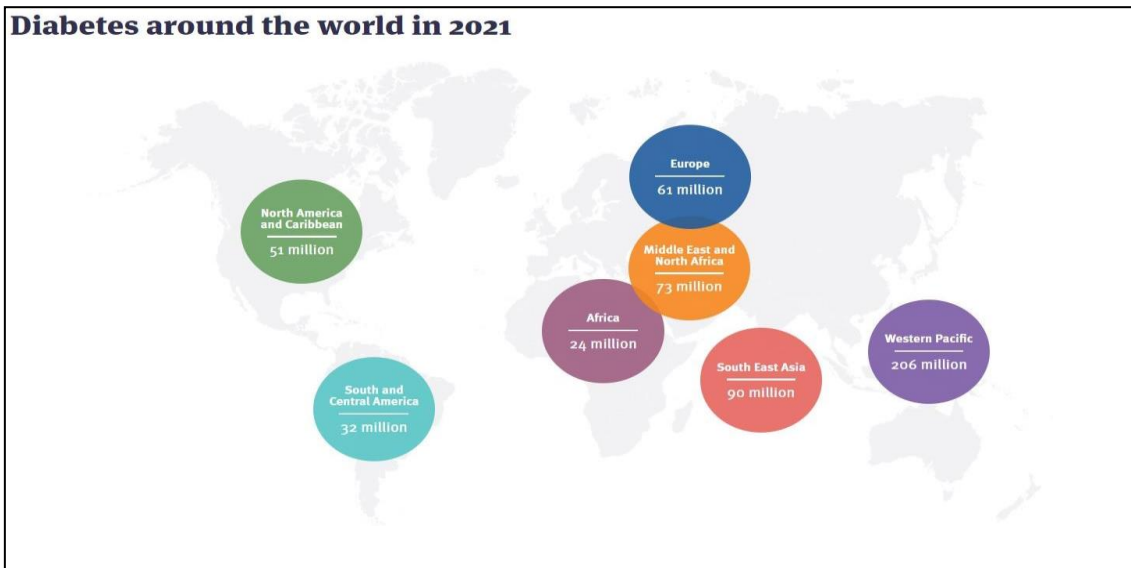


Figura 1: Prevalência de DM ao redor do mundo em 2021.

Fonte: <https://diabetesatlas.org/>

Como citado, estima-se que em 2021 cerca de 537 milhões de adultos viviam com DM no mundo, sendo que no início do século XXI (anos 2000) 151 milhões de adultos viviam com DM, o que representa um aumento de 256% na estimativa global. Em 2045, especula-se que 784 milhões de adultos vivam com DM, um aumento de 46% em relação à 2021 (Figura 2).

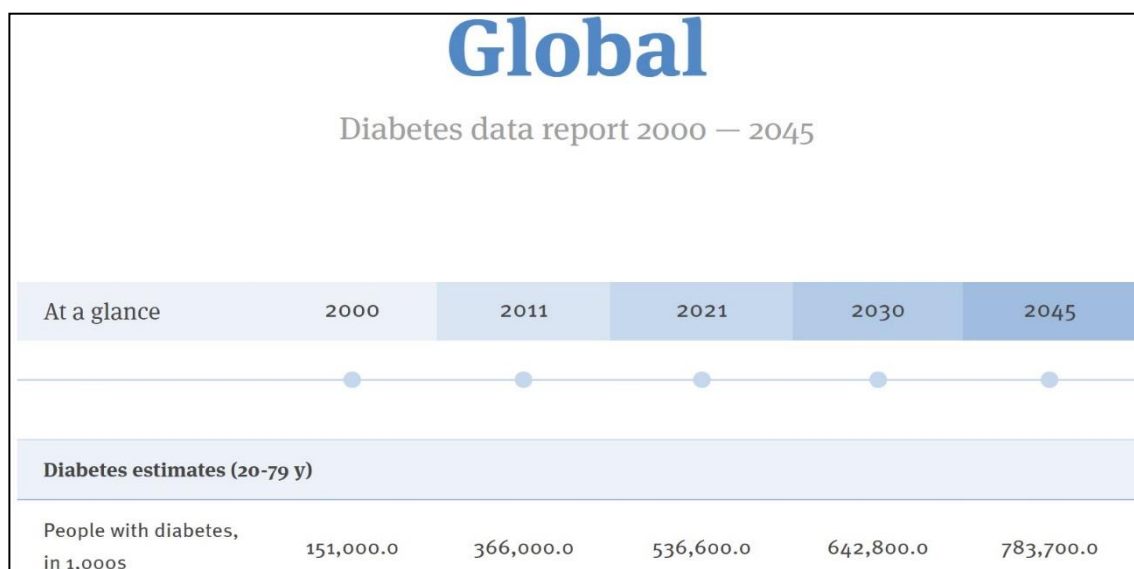


Figura 2: Estimativa de DM global de 2000 – 2045.

Fonte: <https://diabetesatlas.org/data/en/world/>

Em 2021, no Brasil, estima-se que 15,7 milhões de adultos viviam com DM. Pode-se observar também que a prevalência de adultos que viviam com DM no início do século XXI (anos 2000) era de 3,3 milhões. Dessa forma, em um período de 20 anos, houve um aumento de 376% na prevalência de DM em adultos no Brasil. Estima-se que, em 2045, haverá cerca de 23,2 milhões de adultos com DM no país, um aumento de 48% em relação à 2021 (Figura 3).



Figura 3: Estimativa de DM no Brasil de 2000 – 2045.

Fonte: <https://diabetesatlas.org/data/en/country/27/br.html>

Dessa forma, podemos observar que, do início do século XXI (anos 2000) até 2021, o crescimento do DM no Brasil foi superior ao crescimento do DM mundialmente, assim como a estimativa de crescimento da DM de 2021 até 2045.

4.1.2. Classificação do DM

Conforme foi mencionado anteriormente, a incidência de DM vem crescendo com o passar dos anos, e dessa forma, é importante classificar adequadamente o tipo de DM para que se possa realizar o tratamento apropriado, e conseqüentemente obter um melhor resultado no controle dos níveis glicêmicos e prevenção das complicações agudas e em longo prazo da doença. ¹¹ Conforme informações constantes nas publicações da OMS (Organização Mundial da Saúde) de 2019 e da ADA (Associação Americana de Diabetes) de 2022, a classificação do DM se faz em quatro categorias: DM tipo 1, DM tipo 2, DM gestacional, e outros tipos específicos de diabetes. ¹¹⁻¹³

4.1.2.1. Diabetes mellitus tipo 1

Corresponde de 5 a 10% dos casos de DM. Nesse tipo de diabetes, há a destruição das células β pancreáticas principalmente por mecanismos de autoimunidade, o que por sua vez leva à deficiência absoluta na produção e secreção de insulina. Para trazer qualidade de vida ao paciente com DM tipo 1, bem como para permitir o controle da glicemia e evitar episódios de cetoacidose diabética, o tratamento com insulina se faz necessário. Além disso, o DM tipo 1 pode ser dividido em três subtipos: DM tipo 1A, DM tipo 1B e Latent Autoimmune Diabetes of the Adult (LADA).^{11, 14}

O subtipo mais comum no DM tipo 1 é o DM tipo 1A, o qual corresponde a cerca de 90% dos casos, no qual a destruição das células β pancreáticas é de origem autoimune causada geralmente por linfócitos T ou macrófagos. No DM tipo 1B, as causas da destruição das células β pancreáticas não são conhecidas e não envolvem autoimunidade (idiopáticas). Já para o DM tipo LADA, da mesma forma que para o DM tipo 1A, a destruição das células β pancreáticas ocorre de maneira autoimune. Entretanto, tal destruição ocorre de forma mais lenta e em indivíduos mais velhos, assim inicialmente o tratamento é realizado com antihiperlipemiantes orais. No entanto, conforme há a destruição progressiva das células β pancreáticas, há a necessidade de introdução da insulino terapia.^{11, 15}

4.1.2.2. Diabetes mellitus tipo 2

Corresponde de 90 a 95% dos casos de DM. É caracterizado pela combinação entre resistência tecidual à insulina e disfunção pancreática (inadequada resposta de secreção compensatória de insulina), esta última culminando em deficiência relativa de insulina; ambas as manifestações estão presentes no momento em que o DM tipo 2 se manifesta clinicamente. A resistência à insulina está presente por vários anos nos indivíduos com risco de desenvolvimento do DM tipo 2, antes que de fato a hiperglicemia crônica se desenvolva. Em decorrência da resistência insulínica, há um aumento compensatório na produção e secreção de insulina pelo pâncreas; com o decorrer do tempo, esse cenário contribui para o estabelecimento da disfunção pancreática, e conseqüentemente causa prejuízos na produção e secreção da insulina.¹⁴

O DM tipo 2 tem origem multifatorial, envolvendo fatores genéticos e ambientais. Dentre os fatores ambientais que contribuem para o desenvolvimento do DM tipo 2, o estilo de vida é o mais importante: comportamento sedentário e ingestão excessiva de

calorias (alimentos processados e com elevados teores energéticos em açúcares e gorduras) contribuem para as proporções epidêmicas mundiais da obesidade e do DM tipo 2. A obesidade tem sido apontada como o principal fator de risco relacionado ao desenvolvimento de resistência à insulina e DM tipo 2; cerca de 90% dos casos de DM tipo 2 é atribuído ao excesso de peso corporal. Geralmente, para esse tipo de DM, o tratamento é realizado com a associação entre antihiperlipemiantes orais, reeducação alimentar e estímulo à prática de atividade física.^{11, 14, 15}

4.1.2.3. Diabetes mellitus gestacional

Por definição, o DM gestacional é uma condição que tem como característica condições de intolerância à glicose e resistência à insulina identificadas pela primeira vez na gravidez, podendo ou não permanecer após o parto.^{15, 16}

As transformações que ocorrem no metabolismo energético da mulher durante a gestação podem ser divididas em duas fases. Durante o primeiro trimestre de gestação, o estrogênio e a progesterona atuam nas células do pâncreas, aumentando a produção e secreção de insulina, e assim reduz os níveis de glicose no sangue e estimula processos bioquímicos que favorecem as reservas de glicogênio e de gorduras. Posteriormente, no segundo e terceiro trimestres da gestação, há um aumento na produção do lactogênio placentário, um hormônio hiperlipemiente, uma vez que ele promove um aumento da resistência periférica à insulina culminando em aumento da glicemia.¹⁶

Existem alguns fatores de risco que facilitam a manifestação do DM gestacional, como: sobrepeso materno (relacionado ao ganho de peso excessivo durante a gestação), histórico familiar de diabetes (genética), hipertensão e gestação em mulheres com idade avançada. Uma vez que se sabe sobre esse distúrbio metabólico que ocorre durante a gestação, é possível realizar sua prevenção com a associação de uma dieta adequada e a prática de exercícios físicos.¹⁶

Caso seja diagnosticado o DM gestacional, é possível a realização do tratamento. Inicialmente, caso a gestante não tenha realizado a prevenção com a associação citada anteriormente, é indicada a implementação de plano alimentar adequado associado à atividade física. No entanto, caso seja necessário o tratamento farmacológico, recomenda-se a insulinoterapia, uma vez que a insulina não atravessa a barreira placentária, entretanto, caso a insulinoterapia não seja uma opção de tratamento, existem também alguns antihiperlipemiantes orais que podem ser utilizados no tratamento dessa condição.¹⁶

4.1.2.4. Outros tipos de diabetes mellitus

Na classificação “outros tipos de DM”, podemos incluir o “Maturity Onset Diabetes of the Young” (MODY), o qual tem uma origem envolvendo um fator genético de herança autossômica dominante e monogênica, ou seja, envolve várias gerações da mesma família e não envolve a interação de fatores genéticos e ambientais, tal como é o caso do DM tipo 2. Esse tipo de DM tem uma prevalência muito baixa e tem como característica prejuízos na função das células beta do pâncreas e assim na secreção de insulina, no entanto, sem causar a dependência do hormônio.^{11, 15}

Tal como no DM tipo 1, o MODY é dividido em alguns subtipos, de acordo com a mutação observada:¹¹

- MODY 1: identificada mutação no gene do fator de transcrição hepática HNF-4 α ;
- MODY 2: identificada mutação no gene de glicoquinase;
- MODY 3: identificada mutação do HNF-1 α ;
- MODY 4: identificada mutação no insulín promoter factor-IPF;
- MODY 5: identificada mutação HNF-1 β ;
- MODY 6: identificada mutação no Neuro D1.

Os tipos mais comuns são o MODY 2 e MODY 3, e os demais bem raros.¹¹

4.1.3. Fatores de risco para o DM

Tal como citado anteriormente, há fatores que favorecem o aparecimento do DM, os quais são denominados fatores de risco. Dessa maneira, a ADA propôs alguns fatores de risco que pré-dispõem o surgimento do DM, principalmente o DM tipo 2, permitindo assim que haja o rastreamento da doença, bem como o diagnóstico precoce. Os fatores de risco para o DM são:¹⁷⁻¹⁹

- Diagnóstico de pré-diabetes;
- Histórico familiar de DM;
- Raça/etnia de alto risco para DM;
- Mulheres com diagnóstico prévio de DM gestacional;
- Histórico de doença cardiovascular;
- Hipertensão arterial (pressão arterial > 140/90 mmHg);
- HDL < 35 mg/dL;
- Triglicérides > 250 mg/dL;

- Diagnóstico prévio de síndrome do ovário policístico;
- Sedentarismo.

Para indivíduos que possuem idade superior a 45 anos e indivíduos com sobrepeso ou obesidade, e que apresentem mais de um dos fatores de risco citados acima, estes devem realizar os devidos exames para o rastreamento e o diagnóstico precoce do DM.¹⁰

4.1.4. Sinais e sintomas do DM

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), indivíduos que apresentem sinais e sintomas característicos do DM devem realizar os devidos exames para o DM. Os sinais e sintomas dos DM tipos 1 e 2 se assemelham, no entanto, os sintomas do DM tipo 1 são mais intensos quando comparados com os sintomas do DM tipo 2. Em grande parte dos casos de DM tipo 2, não há sintomas característicos ou evidentes, ou há a presença de sintomas leves por um longo período de tempo, o que acaba dificultando seu diagnóstico.¹⁹

Os sintomas característicos do DM tipo 1 que se encaixam em um quadro clínico clássico de hiperglicemia crônica são: poliúria, polidipsia, polifagia; além disto, o indivíduo pode apresentar também falta de energia, fadiga, alterações na visão e cetoacidose diabética.^{1, 3, 19}

Por outro lado, como os indivíduos com DM tipo 2 apresentam sintomas com uma menor frequência ou muitas vezes são assintomáticos, o DM pode ser diagnosticado anos depois de sua manifestação, sendo detectados somente após o surgimento de alguma complicação. Dessa maneira, é muito importante estar atento aos fatores de risco para a doença, de forma a possa realizar o acompanhamento e o diagnóstico precoce do DM tipo 2.^{1, 19}

4.1.5. Diagnóstico do DM

O DM é diagnosticado pela evidência de níveis elevados de glicose no soro/plasma sanguíneo (hiperglicemia). Para tal diagnóstico, podem ser realizados exames laboratoriais através da determinação das concentrações da glicemia plasmática em jejum, glicemia duas horas após a sobrecarga de glicose no teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e determinação das taxas de hemoglobina glicada (HbA1c). É importante que os exames não sejam realizados isoladamente, mas sim em conjunto, uma vez que, para confirmação do diagnóstico do DM, dois exames devem estar alterados, e caso

somente um exame tiver resultado fora dos parâmetros, o mesmo deve ser realizado novamente com coleta de sangue em outro dia.^{12, 19, 20, 21}

Os testes de glicemia em jejum, glicemia duas horas após a sobrecarga de glicose no TOTG e níveis de HbA1c são os exames selecionados para o diagnóstico do DM, visto que são testes laboratoriais validados e recomendados para esta finalidade. Sendo que, os parâmetros adotados pela SBD para cada um desses testes são os mesmos recomendados pela ADA, e estão descritos na Tabela 1.¹⁹

Exame	Normal	Pré-diabetes	Diabetes
Glicemia de jejum (mg/dL)	< 100	100 a 125	≥ 126
Glicemia 2 horas após TOTG com 75 g de glicose (mg/dL)	< 140	140 a 199	≥ 200
Hemoglobina glicada (%)	< 5,7	5,7 a 6,4	≥ 6,5

Tabela 1: Valores de referência para os parâmetros utilizados no diagnóstico do DM.

Fonte: SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. p. 27. Clannad Editora Científica, 2019

Para o DM gestacional, como não existe um alinhamento definido para o seu rastreamento e diagnóstico, foram propostas recomendações pela International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) e pela OMS, as quais são adotadas pela SBD. Assim, na primeira consulta pré-natal, deve-se avaliar se a gestante apresenta um quadro de DM prévio e não diagnosticado através dos testes de glicemia em jejum, glicemia duas horas após a sobrecarga de glicose no TOTG, níveis de hemoglobina glicada e glicemia aleatória (caso a gestante apresente sintomas de DM). O diagnóstico de DM será realizado caso algum dos testes apresentem:¹⁹

- Glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL;
- Glicemia duas horas após a sobrecarga de glicose (75 g de glicose) no TOTG ≥ 200 mg/dL;
- HbA1c $\geq 6,5\%$;
- Glicemia aleatória ≥ 200 mg/dL (na presença de sintomas do DM).

Assim, em um cenário em que a gestante não apresente sintomas e o resultado de algum teste fique acima dos valores de referência, a confirmação do diagnóstico do DM deve ser feita posteriormente com a repetição do exame, e que o mesmo continue apresentando o resultado alterado. Entretanto, caso a gestante não apresente resultados fora dos valores de referência e não seja diagnosticada com DM prévio, mas apresente um resultado de glicemia em jejum ≥ 92 mg/dL, a mesma deve receber o diagnóstico de DM

gestacional. Por sua vez, em situações em que a glicemia em jejum da gestante seja < 92 mg/dL, a mesma deve refazer os testes de glicemia em jejum e glicemia duas horas após a sobrecarga de glicose no TOTG quando ela estiver entre 24 e 28 semanas de gestação, sendo que o diagnóstico de DM gestacional é confirmado quando algum dos testes apresentar os seguintes resultados:¹⁹

- Glicemia em jejum ≥ 92 mg/dL;
- Glicemia 1 hora após sobrecarga de glicose ≥ 180 mg/dL;
- Glicemia 2 horas após sobrecarga de glicose ≥ 153 mg/dL.

4.2. Complicações do DM

Quando o DM não é diagnosticado ou até mesmo quando diagnosticado e não tratado da forma adequada, tem-se como consequência uma série de complicações. De forma resumida, podem ser classificadas em complicações agudas ou crônicas da doença, as quais serão descritas nos itens a seguir.²²

4.2.1. Complicações agudas do DM

Como complicações agudas do DM, podemos citar a cetoacidose diabética (CAD), a síndrome hiperosmolar hiperglicêmica (SHH) e a hipoglicemia, as quais são complicações graves decorrentes de um controle inadequado da glicemia e apresentam um eventual risco letal.^{22, 23}

A CAD e SHH são complicações hiperglicêmicas que ocorrem em decorrência da deficiência relativa ou absoluta de insulina associada ao aumento dos hormônios contrarreguladores da glicemia (glucagon, catecolaminas, hormônio do crescimento e cortisol). Dessa forma, há um aumento na razão entre glucagon em relação à insulina, que por sua vez causa um aumento nas velocidades da gliconeogênese e da glicogenólise, conseqüentemente gerando hiperglicemia. Ademais, na CAD, além da hiperglicemia, o déficit relativo ou absoluto de insulina culmina em aumento na velocidade de lipólise nos tecidos adiposos e aumento na velocidade de cetogênese hepática, ocasionando uma acidose metabólica.^{22, 23}

Tanto a CAD quanto a SHH têm incidência em ambos os tipos de DM, contudo, a CAD é mais frequente no DM tipo 1 e a SHH no DM tipo 2. Um dos principais motivos que levam à CAD é a baixa adesão ao tratamento insulínico, já para a SHH é a diminuição inadequada da dose de insulina ou do fármaco antidiabético.^{22, 23}

O quadro clínico da CAD é caracterizado por astenia progressiva até letargia,

anorexia, náusea, vômito, poliúria, polidipsia, dores abdominais, boca seca, alterações da consciência, desidratação e perda de peso. O diagnóstico é realizado com resultados de teste de glicemia > 250 mg/dL, pH arterial inferior à 7,3, níveis de bicarbonato sérico inferiores a 15 mEq/L e níveis de cetonas urinárias acima de 2 ou 3 vezes, ou cetonas séricas positivas após diluição 1:2.^{23,24}

Os sintomas da SHH são os mesmos da CAD, no entanto, se desenvolvem de uma forma mais lenta. Seu diagnóstico é confirmado após os resultados dos exames apresentarem glicemia > 600 mg/dL, osmolalidade sérica superior a 320 mOsm/Kg, pH arterial superior a 7,3, bicarbonato sérico superior a 15 mEq/L e cetonúria leve ou ausente.^{23, 24}

Já a hipoglicemia se caracteriza pelos baixos níveis de glicose no sangue, que pode surgir em decorrência de excesso de insulina ou do fármaco antidiabético, mas também pode ser consequência de um baixo aporte calórico realizado do paciente, gerando níveis glicêmicos inferiores a 50 mg/dL. Tem como quadro clínico sudorese, tremores, incapacidade de se concentrar, confusão, boca seca, visão turva, fome, ansiedade, cefaleias, dificuldade para andar, palpitações, dificuldade em falar, tonturas, alterações de comportamento e náuseas.^{22, 23, 24}

4.2.2 Complicações crônicas do DM

Assim como observado nas complicações agudas do DM, o controle inadequado dos níveis glicêmicos associados a um estilo de vida sedentário e uma má alimentação por um longo prazo podem resultar em complicações crônicas do DM. As complicações crônicas do DM podem ser classificadas em complicações crônicas microvasculares e macrovasculares.^{25, 26}

Dentre as complicações crônicas microvasculares, podem ser citadas:

- Nefropatia diabética, a qual afeta tanto indivíduos com DM tipo 1 quanto indivíduos com DM tipo 2. Em seu estágio inicial, apresenta-se como nefropatia incipiente (pequenas quantidades de albumina na urina), passando para o estágio avançado apresentando uma nefropatia clínica (proteinúria) e tendo como fase terminal a insuficiência renal;^{25, 26}

- Retinopatia diabética, sendo mais frequente em pacientes com DM tipo 1 e está ligada à duração do DM. É uma complicação que evolui de forma gradual, sendo que o estágio mais severo é a cegueira irreversível. Um bom controle glicêmico pode postergar a retinopatia diabética, entretanto, mesmo com um bom controle glicêmico, alguns

pacientes podem desenvolver esta complicação do DM; ^{25, 26}

- Neuropatia diabética, a qual afeta tanto indivíduos com DM tipo 1 quanto indivíduos com DM tipo 2; no entanto, são diagnosticadas em tempos diferentes. Geralmente se manifesta pela perda de sensibilidade, parestesia (sensação de formigamento) e disestesia (sensações anormais desencadeadas por contato), as quais podem ser acompanhadas por graus variados de dor neuropática. Em conjunto, estas manifestações podem culminar em perda da nocicepção. Como resultado, a cronicidade desta situação contribui para a ocorrência de lesões ou de demasiada pressão que passam de forma imperceptível aos pacientes com DM, os quais, em combinação com os prejuízos nos processos de cicatrização, podem resultar na condição clínica conhecida como “pé diabético”. Em seu estágio avançado, contribui para a incapacitação do paciente.^{25, 26}

Já como complicações crônicas macrovasculares, também conhecidas como doenças cardiovasculares, podemos citar:

- Infarto agudo do miocárdio;
- Acidente vascular cerebral;
- Doença vascular periférica (que piora as manifestações do “pé diabético”).

Como consequência das alterações vasculares periféricas em associação à neuropatia diabética, há o risco de ocorrência do “pé diabético”, caracterizado pela formação de úlceras nos membros inferiores. Tal complicação é baseada na tríade neuropatia, doença vascular periférica e instalação de infecção, uma vez que a neuropatia causa a perda da sensibilidade dos membros inferiores facilitando que lesões passem despercebidas, o que pode aumentar a probabilidade do surgimento de infecções que, se não forem tratadas adequadamente, evoluem negativamente e podem levar à necessidade de amputação do membro. ^{25, 26}

4.3. Tratamentos utilizados para o DM

4.3.1. Tratamentos não medicamentosos

Quando iniciada a discussão sobre os tratamentos para o DM, o objetivo principal é a manutenção dos níveis glicêmicos e dos níveis de HbA1c os mais próximos possíveis à normalidade. Assim, existem diversas maneiras e abordagens para realizar tal controle, sendo que uma delas é o tratamento não medicamentoso, o qual envolve uma mudança no estilo de vida do paciente pautado no autocuidado, e que engloba dietoterapia e

estímulo à realização de atividade física.^{27, 28}

O tratamento não medicamentoso inclui a adoção de hábitos alimentares mais saudáveis e realização de atividade física. Esta é uma estratégia adotada não somente para o tratamento inicial em casos mais brandos de DM tipo 2, mas também como medida preventiva em caso de pré-diabetes, para evitar a evolução ao DM tipo 2.^{27, 28}

Para a inclusão da dietoterapia com hábitos alimentares mais saudáveis na rotina do paciente, é necessário que haja o acompanhamento nutricional, realizado por um profissional competente para esse fim. A dieta para cada paciente deve ser individualizada e específica, de acordo com suas necessidades diárias, visto que é muito importante que a dieta seja balanceada e equilibrada para que a alimentação possa ter um desempenho relevante tanto para a prevenção quanto para o controle do DM. Tem-se por base, que a quantidade de macronutrientes ingeridos diariamente pelo paciente diabético deve ser em torno de 45 a 60% de carboidratos, 15 a 20% de proteínas e 20 a 30% de lipídeos, tendo como base o valor calórico total ingerido diariamente pelo paciente.^{28, 29}

4.3.2. Insulinoterapia

Identificada e isolada em 1921 por Frederick Banting e Charles Best, a insulina é utilizada como agente antidiabético para o controle da glicemia principalmente em indivíduos com DM tipo 1, devido à perda da função das células β pancreáticas, e conseqüentemente esses pacientes têm pouca ou nenhuma produção/secreção de insulina endógena, se fazendo necessária a aplicação da insulina exógena para o controle dos níveis glicêmicos, bem como para prevenir episódios de cetoacidose diabética.^{30, 31}

A insulinoterapia também pode ser aplicada em indivíduos com DM tipo 2, uma vez que, com o decorrer do tempo, pacientes com DM tipo 2 podem começar a apresentar progressivo prejuízo na função das células β pancreáticas, culminando em um déficit significativo na produção/secreção endógena do hormônio, e sendo necessária a aplicação da insulina exógena, assim como nos casos do DM tipo 1.³¹

O principal efeito adverso da insulinização é a hipoglicemia, no entanto também podem ser observadas as seguintes manifestações: aumento de massa corporal, lipodistofia e reações no local de administração da insulina.³²

Após a descoberta da insulina e com os avanços das pesquisas e da aplicação da biotecnologia na indústria farmacêutica, foi possível a obtenção de alguns tipos de insulina. Tais tipos de insulina se diferenciam em relação ao tempo de início de sua ação, ao

tempo do pico de sua ação e tempo de duração. Essas insulinas são classificadas em: regular, análogos de insulina de ação rápida, insulinas de ação intermediária e análogos de insulina basal.⁴⁸

No Brasil, de acordo com a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) do ano de 2022, o Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza quatro tipos de insulina, conforme constante na Tabela 2.⁴⁹

Denominação genérica	Concentração/ Composição	Forma farmacêutica	Código ATC	Componente
insulina análoga de ação prolongada	100 unidades internacionais/mL	solução injetável com sistema de aplicação	A10AE	Especializado
	300 unidades internacionais/mL	solução injetável com sistema de aplicação	A10AE	Especializado
insulina análoga de ação rápida	100 unidades internacionais/mL	solução injetável com sistema de aplicação	A10AB	Especializado
insulina humana NPH	100 unidades internacionais/mL	suspensão injetável	A10AC01	Básico
insulina humana regular	100 unidades internacionais/mL	solução injetável	A10AB01	Básico

Tabela 2: Tipos de insulina disponíveis no SUS em 2022.

Fonte: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/20220128_rename_2022.pdf

4.3.3. Antihiperlipicemiantes orais e injetáveis

Quando indivíduos com pré-diabetes ou DM tipo 2 não conseguem realizar o controle da glicemia via adoção de hábitos alimentares mais saudáveis associados à atividade física, há a necessidade da introdução do tratamento medicamentoso através do uso de agentes antihiperlipicemiantes orais ou injetáveis, em combinação ao tratamento não medicamentoso.³²

Alguns pacientes pré-diabéticos ou diabéticos têm uma melhor resposta ao tratamento medicamentoso, sendo aqueles que desenvolveram o DM tipo 2 após os 40 anos e tiveram um diagnóstico precoce. Alguns pacientes com DM tipo 2 que tiveram um diagnóstico tardio e que vivem com a doença há alguns anos, muitas vezes necessitam do tratamento medicamentoso associado à aplicação de insulina, visto que podem apresentar um prejuízo muito grande na função das células β pancreáticas e consequentemente apresentam um déficit na produção/secreção da insulina endógena.³²

A seguir serão apresentadas algumas das principais classes terapêuticas dos fármacos antihiperlipemiantes orais e injetáveis.

4.3.3.1. Sulfonilureias

As sulfonilureias são classificadas como secretagogos da insulina, ou seja, estimulam a secreção de insulina pelas células β pancreáticas. Alguns exemplos de fármacos representantes da classe são: glibenclamida, glipizida e gliclazida.³²

As sulfonilureias têm como mecanismo de ação a promoção de despolarização da membrana plasmática das células β pancreáticas, causada pelo bloqueio dos canais de K^+ sensíveis ao ATP pelas sulfonilureias. Dessa forma, ocorre o influxo de íons Ca^{2+} e aumento da secreção de insulina.

Os principais efeitos adversos dessa classe de fármaco são hipoglicemia e aumento de massa corporal.³²

4.3.3.2. Glinidas

Também classificadas como secretagogos da insulina, assim estimulam a secreção de insulina pelas células β pancreáticas; no entanto, diferentemente das sulfonilureias, as glinidas têm um início de ação mais rápido, porém com duração mais curta. Nesta classe são encontradas a repaglinida e a nateglinida.³²

Da mesma forma que as sulfonilureias, as glinidas têm como mecanismo de ação o bloqueio dos canais de K^+ na membrana das células β pancreáticas sensíveis ao ATP; no entanto, se ligam em um local diferente, iniciando uma cadeia de reações que culminam na liberação de insulina.

Uma vez comparada com as sulfonilureias, as glinidas têm um início de ação mais rápido e um menor tempo de duração, tendo como efeitos adversos hipoglicemia e aumento de massa corporal, porém com uma frequência menor.³²

4.3.3.3. Biguanidas

Diferentemente das sulfonilureias e glinidas, as biguanidas não atuam na indução da secreção da insulina. As biguanidas atuam na redução da glicemia especialmente por diminuição na produção hepática de glicose. Também promovem estímulo à captação de glicose pelos tecidos, uma vez que reduzem a resistência tecidual à insulina. O principal exemplo de fármaco representante da classe é a metformina.³²

Assim, para que ocorra a diminuição na produção hepática de glicose, as

biguanidas tem como principal mecanismo de ação a redução na velocidade da gliconeogênese hepática. Os principais efeitos adversos das biguanidas estão relacionados aos efeitos gastrointestinais; no entanto, se associadas com sulfonilureias ou glinidas, pode haver casos de hipoglicemia.³²

4.3.3.4. Tiazolidinedionas (TZDs)

As tiazolidinedionas são classificadas como sensibilizadoras à insulina. Nesta classe terapêutica temos como principal exemplo a pioglitazona.³²

O mecanismo de ação das tiazolidinedionas está relacionado com a sua atuação como agonista de receptores ativados por proliferadores de peroxissoma do tipo gama (PPAR- γ), os quais são receptores hormonais nucleares. Sua ativação promove a transcrição de vários genes, assim, aumentando a sensibilidade ao hormônio insulina nos tecidos adiposos, fígado e músculos esqueléticos.³²

Os efeitos adversos relacionados às tiazolidinedionas estão relacionados ao aumento de massa corporal, além de que, deve-se monitorar a função hepática do paciente, uma vez que pode haver casos de toxicidade hepática.³²

4.3.3.5. Inibidores da α -glicosidase

Tal classe de fármaco tem como mecanismo de ação a inibição reversível das enzimas digestivas do tipo α -glicosidase, responsáveis pela hidrólise de carboidratos complexos em glicose; dessa forma, essa classe terapêutica aumenta o tempo de digestão dos carboidratos e conseqüentemente diminui os níveis de glicose após as refeições. Como exemplo de fármacos que representam essa classe, temos a acarbose e miglitol.³²

Os principais efeitos adversos dos inibidores da α -glicosidase são flatulência, cólicas intestinais e diarreia.

4.3.3.6. Inibidores da dipeptidilpeptidase-4 (gliptinas)

Uma vez que seu mecanismo de ação é baseado na inibição da enzima dipeptidilpeptidase-4 (DPP-4), a qual é responsável pela degradação de peptídeos bioativos, incluindo GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1) e GIP (peptídeo insulínico dependente de glicose), os quais por sua vez têm influência na secreção pancreática de insulina. Conseqüentemente, a não degradação de GLP-1 e GIP permite que esses peptídeos atuem na promoção de estímulo à secreção de insulina,

auxiliando no tratamento do DM tipo 2. Podemos citar como exemplo de fármacos pertencentes a essa classe a alogliptina, linagliptina, saxagliptina e sitagliptina.³²

Dentre os efeitos adversos dos inibidores de DPP-4 podemos citar cefaleia e nasofaringite.³²

4.3.3.7. Análogos de GLP-1

Os análogos de GLP-1 também são conhecidos como agonistas do receptor de GLP-1. O GLP-1 é um hormônio peptídico (hormônio do tipo incretinas) secretado pelas células L do trato gastrointestinal, tem como principal estímulo para sua secreção a ingestão de alimentos.

O GLP-1 estimula a secreção de insulina no estado alimentado, contribuindo assim para a diminuição da glicemia pós-prandial. Também inibe a secreção de glucagon e a produção hepática de glicose. Os análogos de GLP-1 são medicamentos injetáveis (subcutâneos), sendo os principais representantes dessa classe: liraglutida, semaglutida, dulaglutida. Um dos seus efeitos adversos mais recorrentes é a náusea.

4.3.3.8. Inibidores do cotransportador 2 sódio-glicose (SGLT2)

O SGLT2 tem como mecanismo de ação realizar a reabsorção tubular da glicose que foi filtrada pelos rins; dessa maneira, ao inibi-lo, há um aumento da concentração de glicose na urina, conseqüentemente diminuindo os níveis glicêmicos. Como exemplos de inibidores de SGLT2 temos a canagliflozina e dapagliflozina.³²

Dessa forma, tem-se como efeitos adversos mais frequentes dos inibidores de SGLT2 as infecções genitais em pacientes mulheres, hipotensão, principalmente em pacientes idosos, aumento da frequência urinária e infecções no trato urinário.³²

4.3.4. Tratamentos alternativos e complementares

Existem práticas, as quais são denominadas Práticas Integrativas e Complementares (PICS), que utilizam recursos terapêuticos baseados em conhecimentos tradicionais.³³

De acordo com o Ministério da Saúde, atualmente, o SUS oferece de maneira integral e gratuita 29 procedimentos de PICS, os quais não substituem o tratamento convencional; tais práticas são preconizadas como um complemento ao tratamento, e devem ter uma indicação profissional baseada nas necessidades de cada paciente. Dentre esses procedimentos, encontram-se a Medicina Tradicional Chinesa (acupuntura),

e o uso das plantas medicinais (fitoterapia).^{33, 34}

Dessa forma, como tratamento complementar, podemos citar a acupuntura, a qual demonstra resultados positivos na melhora da qualidade de vida do paciente com DM quando aplicada como tratamento complementar ao tratamento medicamentoso, em associação a uma alimentação saudável e à prática de exercícios físicos, principalmente em pacientes com DM tipo 2.^{35, 36}

Ainda como uma opção de tratamento complementar, temos a fitoterapia, a qual faz a utilização de plantas medicinais. Apesar de se tratar de uma das práticas terapêuticas mais antigas da humanidade, a utilização desta prática vem crescendo nas últimas décadas.^{34, 37}

Foi realizada uma análise dos fitoterápicos mais relevantes, que já são utilizados para o tratamento complementar do DM, e observou-se a utilização das plantas conhecidas como jambolão (*Eugenia jambolana*), pata-de-vaca (*Bauhinia forficata*), insulina vegetal (*Cissus sicyoides*) e chá verde. No entanto, a SBD não recomenda o uso de qualquer tipo de fitoterápico para o tratamento de DM, uma vez que não existe nenhuma evidência clínica concreta que justifique esse tratamento em substituição aos medicamentos convencionais.^{19, 37, 38}

4.4. Monitorização do DM

Após o diagnóstico e indicação do tratamento adequado para o DM, é necessário que haja o monitoramento frequente dos níveis de glicemia. Com o avanço da tecnologia, se fez possível a realização da automonitorização da glicemia capilar (AMGC) com apenas uma gota de sangue capilar disposta em uma fita biossensora descartável, a qual é acoplada em um dispositivo (glicosímetro) que, após alguns segundos, informa o resultado da quantificação da concentração de glicose sanguíneo monitor do aparelho.¹⁹

A AMGC é um método que revolucionou a gestão do DM, uma vez que permite que o próprio paciente monitore a sua glicemia capilar durante diversos momentos do dia, e pode assim detectar as variações glicêmicas tanto para risco de hiperglicemia quanto para risco de hipoglicemia, permitindo agir para corrigir estas situações. Além de auxiliar no tratamento de pacientes diabéticos que necessitam realizar diversas aplicações de insulina durante o dia, segundo a SBD, tais pacientes devem realizar este monitoramento no mínimo quatro vezes ao dia, sendo essencial para a determinação da dose de insulina a ser tomada.¹⁹

Ainda de acordo com a SBD, recomenda-se a AMGC após grandes mudanças

terapêuticas, nos momentos de descompensação metabólica, ou em épocas de instabilidade do controle glicêmico. No entanto, tal método apresenta algumas limitações, incluindo a necessidade da obtenção de uma gota de sangue capilar toda vez que é necessária a realização da AMGC, além do fato de ser a AMGC um método limitado quando comparado com o sistema de monitorização contínua de glicose (SMCG).¹⁹

Com o passar do tempo, foi desenvolvida uma nova tecnologia para o monitoramento da glicose capilar, o SMCG, o qual é constituído por um sensor subcutâneo dos níveis de glicose, portanto é considerado pouco invasivo, o qual determina de forma contínua os níveis de glicose intersticial; o sensor fica conectado a um transmissor, que por sua vez transmite um sinal para o receptor o qual exibe a concentração de glicose intersticial, a qual tem correspondência diretamente proporcional aos níveis glicêmicos. Dessa forma, é possível que haja um melhor monitoramento da glicemia, uma vez que é possível realizar leituras de glicose intersticial a qualquer momento, sendo que o SMCG é capaz de fornecer cerca de 288 leituras em um período de 24 horas.¹⁹

4.5. A função do farmacêutico no cuidado do paciente diabético

Como profissional da saúde, o farmacêutico tem diversas áreas de atuação, sendo que em algumas dessas áreas há o contato direto com o paciente. Nesse sentido, e de maneira resumida, podemos citar dois ambientes em que esse contato acontece; nas farmácias e nos hospitais.

Dessa maneira, devido ao fácil acesso que se pode ter ao profissional farmacêutico nesses ambientes, ele deve atuar na prática do Cuidado Farmacêutico, a qual é um conceito contido na Assistência Farmacêutica, esta última por sua vez é uma atividade de caráter multiprofissional cujo o foco é o paciente. Assim, o Cuidado Farmacêutico tem como objetivos a orientação do paciente, aumento da efetividade do medicamento, identificar problemas relacionados a medicamentos, e conseqüentemente promover a melhoria da qualidade de vida do paciente.^{39, 40}

4.5.1. Orientação no tratamento farmacológico e monitorização da doença

Após o diagnóstico do DM e prescrição do tratamento adequado, o médico instrui o paciente sobre como deve ser realizado o uso do tratamento. Entretanto, na maioria das

vezes, por se tratar de uma doença com o qual a paciente possivelmente nunca tenha tido contato prévio, dúvidas podem surgir, algumas delas no momento da consulta, as quais são sanadas ali mesmo, no entanto, outras dúvidas podem surgir um momento posterior a consulta. Na maioria dos casos, o farmacêutico é o último profissional da saúde a ter o contato direto com o paciente antes do início do tratamento da doença. Assim, o Cuidado Farmacêutico é necessária, uma vez que, muitas vezes após o diagnóstico do DM, ainda podem existir muitas dúvidas em relação à doença e ao tratamento.⁴⁰

Como profissional da saúde, o farmacêutico deve se atentar, que por se tratar de uma doença crônica, e que pode gerar complicações futuras decorrentes do não tratamento ou do tratamento inadequado da doença, o paciente diabético deve ser adequadamente orientado, assim como as pessoas que convivem com ele, em relação a:⁴¹⁻⁴²

- Forma de administração do medicamento (oral – grande maioria dos agentes antihiperlipemiantes, e subcutânea – principalmente insulina);
- Posologia;
- Como armazenar o medicamento;
- Como realizar o descarte de medicamentos;
- Reforçar que o DM, por se tratar de uma doença crônica, a medicação deve ser de uso contínuo, assim em nenhuma hipótese deve interromper a medicação;
- Indicar como realizar o monitoramento dos níveis glicêmicos;
- Orientar sobre as variações dos níveis glicêmicos que podem caracterizar hiperglicemia ou hipoglicemia;
- Orientar sobre sintomas da hiperglicemia e da hipoglicemia;
- Orientar sobre a busca de ajuda profissional caso apresente quadros de hiperglicemia ou hipoglicemia.

No Brasil, um dos principais programas de dispensação de medicamentos disponibilizados pelo SUS é o Programa Farmácia Popular, o qual tem como finalidade o aumento da oportunidade de obtenção de medicamentos através de parcerias com farmácias e drogarias da rede privada. O Programa Farmácia Popular oferece medicamentos gratuitos para o tratamento do DM conforme a RENAME 2022. Assim, para a obtenção de medicamentos através desse programa, é necessário que o paciente compareça a um estabelecimento credenciado e apresente os seguintes documentos:⁵⁰

- Documento oficial com foto e número do CPF ou documento de

identidade que conste o número do CPF;

- Receita médica dentro do prazo de validade, podendo ser do SUS ou de serviços particulares.

De acordo com a RENAME 2022, os medicamentos disponíveis para o tratamento do DM ofertados pelo Programa Farmácia Popular são: ⁴⁹

- Cloridrato de metformina 500 mg (comprimidos);
- Cloridrato de metformina 850 mg (comprimidos);
- Glibenclamida 5 mg (comprimidos);
- Dapagliflozina 10 mg (comprimidos).

O Programa Farmácia Popular oferece gratuidade nos medicamentos para o tratamento do diabetes, asma e hipertensão, e de forma subsidiada, o Ministério da Saúde paga parte do valor de medicamentos para o tratamento de dislipidemia, rinite, doença de Parkinson, osteoporose, glaucoma e anticoncepção. De acordo com o Ministério da Saúde, mais de 20 milhões de brasileiros são atendidos pelo programa, assim como, em 2021, cerca de 14,3 bilhões de unidades de medicamentos foram distribuídas pelo programa.⁵¹

Dessa forma, o farmacêutico que tem o último contato com o paciente na dispensação de medicamentos, deve ter conhecimentos em relação à posologia, sobredose, interações medicamentosas, principalmente, no que se diz respeito aos medicamentos que são disponibilizados pelo Programa Farmácia Popular conforme a RENAME 2022, para assim promover um uso racional de medicamentos, garantindo sua qualidade, segurança e eficácia e, conseqüentemente, promover uma melhoria na qualidade de vida do paciente.

Dessa maneira, para os medicamentos presentes na RENAME 2022 e utilizados para o tratamento da DM, temos como posologia:

- Cloridrato de metformina 500 mg (comprimidos): inicialmente o tratamento indicado é de dois comprimidos ao dia (um após o café da manhã e o outro após o jantar, sendo que o melhor momento de administração é após as refeições). Se necessário, a dose deve ser aumentada, gradativamente e semanalmente, de um comprimido ao dia até no máximo 5 comprimidos ao dia, correspondente à 2500 mg de metformina (dois após o café da manhã, um após o almoço e dois após o jantar). A dose máxima diária em crianças acima de 10 anos não deve exceder 2000 mg (quatro

comprimidos);⁵²

- Cloridrato de metformina 850 mg (comprimidos): inicialmente o tratamento indicado é de um comprimido ao dia, após o café da manhã (sendo que o melhor momento de administração é após as refeições). Caso haja a necessidade, a dose deve ser aumentada, gradualmente a cada duas semanas, de um comprimido por vez, até o máximo de três comprimidos ao dia, correspondentes à 2550 mg de metformina (um após o café da manhã, um após o almoço e um após o jantar). A dose máxima diária em crianças acima de 10 anos não deve exceder 2000 mg (quatro comprimidos);⁵²

- Glibenclamida 5 mg (comprimidos): via de regra, a dose inicial é de $\frac{1}{2}$ a 1 comprimido diário, o qual deve ser administrado preferencialmente antes do café da manhã (sendo que o melhor momento de administração é antes das refeições). No entanto, se necessário, a dose pode ser aumentada gradativamente a 3 comprimidos diários e em casos excepcionais, um máximo de 4 comprimidos diários, os quais devem ser divididos em 2 tomadas diárias (uma tomada antes do café da manhã e outra tomada antes do jantar), conforme recomendação médica;⁵³

- Dapagliflozina 10 mg (comprimidos): é recomendado que haja a administração de um comprimido uma vez ao dia, a qualquer momento do dia e independentemente das refeições.⁵⁴

Assim, além de orientar o paciente em relação à posologia dos medicamentos, o farmacêutico deve, também, instruí-lo de que tais medicamentos devem ser utilizados em associação a uma dieta apropriada. Também, deve direcionar o paciente no que deve ser feito no caso de esquecimento da administração dos medicamentos que devem ser tomados mais de uma vez ao dia. Como por exemplo no caso da metformina e da glibenclamida, que não se deve corrigir ou compensar a dose esquecida, tomando uma dose maior na próxima tomada; nestes casos, deve-se tomar assim que lembrado ou possível, entretanto, se estiver em um horário próximo ao da dose seguinte, aguardar o horário da próxima tomada.^{52,53}

Querer corrigir ou compensar uma dose esquecida do medicamento pode aumentar a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos, os quais podemos citar como exemplo, distúrbios do paladar, dor de cabeça, náusea, vômitos, diarreia, indisposição estomacal, gases, perda de peso e perda de apetite, sendo esses efeitos adversos os mais comuns no uso da metformina. Para a glibenclamida, temos como efeitos adversos mais comuns, náusea, dor abdominal, diarreia e hipoglicemia. Já para a dapagliflozina, os efeitos adversos mais comuns são infecção genital, infecção no trato

urinário, dor nas costas, poliúria e poliaciúria.⁵²⁻⁵⁴

Além do aumento da probabilidade da ocorrência dos efeitos adversos, a administração de doses maiores que as recomendadas de tais medicamentos pode levar a uma sobredosagem, que nesses casos podem ter como consequências:⁵²⁻⁵⁴

- Metformina: administrações elevadas, acima de 85 g, sendo que o máximo diário é de 2,55 g, podem levar a episódios de hipoglicemia e acidose láctica, as quais devem ser tratadas em ambiente hospitalar através de hemodiálise;⁵²
- Glibenclamida: efeitos adversos podem ocorrer de forma aguda ou no tratamento de longo prazo, levando à hipoglicemia severa ou grave, que para seu tratamento devem ter uma atenção médica de urgência até queo paciente se encontre fora de perigo, podendo ser necessária uma lavagem gástrica com o uso de carvão ativado, e uma reposição de glicose para evitar a ocorrência de hipoglicemia;⁵³
- Dapagliflozina: em estudos não houve indicação de aumento da ocorrência de efeitos adversos e nem alterações clínicas significativas em paciente com sobredosagem do medicamento. Dessa forma, na ocorrência de sobredosagem, deve-se iniciar tratamentos de suporte dopaciente de acordo com seu estado clínico.⁵⁴

Visto que a monoterapia medicamentosa associada a uma dieta adequada pode não ser o suficiente para o controle do nível glicêmico do paciente diabético, pode haver uma indicação médica de combinação de medicamentos antidiabéticos, para que se alcance um controle adequado do nível glicêmico do paciente. Levando em conta a mesma linha de raciocínio e utilizando os medicamentos inclusos na RENAME 2022, podemos ter uma associação de:

- Metformina x glibenclamida: o uso associado dos dois medicamentos pode aumentar o risco de hipoglicemia; dessa forma, deve haver o monitoramento frequente dos níveis de glicose no sangue, bem como um acompanhamento e indicação médica para os ajustes de dose adequados;⁵⁵
- Dapagliflozina x metformina: estudos não evidenciam que há interação medicamentosa entre os fármacos. Assim, o tratamento deve ser realizado com a tomada de 10 mg de dapagliflozina adicionados a 500 mg de metformina uma vez ao dia, sendo que, caso seja necessário o aumento da dosagem, este aumento deve ser em relação à metformina;⁵⁴
- Dapagliflozina x glibenclamida: a dapagliflozina pode auxiliar no controle dos níveis glicêmicos, o qual deve ser monitorado frequentemente e deve haver um

acompanhamento médico adequado para que haja um ajuste de dose caso necessário.⁵⁹

Os medicamentos antidiabéticos podem ter interações entre si, mas também podem sofrer interações com alimentos. Nesse caso, para os três medicamentos inclusos na RENAME 2022 para o tratamento de DM, há conhecida interação dos mesmos com a ingestão de álcool. Tanto no tratamento com metformina, glibenclamida e dapagliflozina, deve-se ter o cuidado com a ingestão de álcool, pois o álcool pode afetar os níveis de glicose no sangue em pacientes com DM. Geralmente, o consumo moderado de álcool não afeta os níveis sanguíneos de glicose quando os mesmos estão sob controle. No entanto, deve-se evitar o consumo de álcool quando os níveis de glicose estiverem alterados, principalmente, evitar o consumo de álcool com o estômago vazio ou após a prática de exercícios físicos, pois dessa forma podem aumentar o risco de hipoglicemia, o que em associação com a administração dos medicamentos pode aumentar ainda mais esse risco. Todavia, em específico para a metformina, há um risco maior da sua utilização associada ao consumo de álcool, uma vez que essa combinação pode levar ao aumento no risco de um efeito adverso raro, mas grave e potencialmente fatal, a acidose láctica.⁵⁵

Foram apresentados anteriormente os medicamentos inclusos na RENAME 2022 para o tratamento de DM, bem como as potenciais interações medicamentosas. Porém, o farmacêutico deve ter um olhar holístico ao paciente diabético, uma vez que, geralmente, paciente com DM apresenta também hipertensão e dislipidemias e que medicamentos utilizados no tratamento dessas doenças também estão inclusos na RENAME 2022 e são ofertados pelo Programa Farmácia Popular. Dessa forma, os medicamentos que devem ser minimamente avaliados são:

- Hipertensão arterial: atenolol 25 mg (β -bloqueador), captopril 25 mg (inibidor da ECA), cloridrato de propranolol 40 mg (antagonista de receptores β -adrenérgicos), hidroclorotiazida 25 mg (diurético tiazídico), losartana potássica 50 mg (bloqueador de receptor de angiotensina), maleato de enalapril 10 mg (inibidor da ECA), bensilato de anlodipino 5 mg (bloqueador de canal de cálcio), succinato de metoprolol 25 mg (β -bloqueador), espironolactona 2 5mg (diurético poupador de K^+) e furosemida 40 mg (diurético de alça);⁴⁹
- Dislipidemia: sinvastatina 10 mg, 20 e 40 mg (estatinas).⁴⁹

Assim, identificados os medicamentos inclusos na RENAME 2022, disponíveis no Programa Farmácia Popular e indicados para o tratamento de hipertensão e dislipidemia, uma avaliação em relação à interação medicamentosa deve ser realizada, de forma que o farmacêutico possa contribuir para o uso racional de medicamentos pelo paciente, de

forma a garantir sua qualidade, segurança e eficácia e uma melhora na qualidade de vida do paciente. Dessa maneira, foram realizadas de forma resumida avaliações entre interações medicamentosas que poderiam ocorrer durante uma dispensação em uma Farmácia Popular:

- Atenolol x glibenclamida: pode haver o aumento do risco, a gravidade e/ou a duração de episódios de hipoglicemia, além de que β - bloqueadores podem mascarar alguns sintomas de hipoglicemia, como tremores, palpitações e aceleração dos batimentos cardíacos;⁵⁶
- Atenolol x dapagliflozina: pode causar perda de água e sais, aumentando o risco de desidratação e diminuição da pressão sanguínea, causando dores de cabeça, tontura, desmaio, e alterações no pulso ou frequência cardíaca;⁵⁶
- Captopril x glibenclamida: pode aumentar o risco de episódios de hipoglicemia;⁵⁷
- Captopril x metformina: pode aumentar os efeitos da metformina, reduzindo os níveis de glicose no sangue e causando hipoglicemia;⁵⁷
- Captopril x dapagliflozina: pode causar perda de água e sais, aumentando o risco de desidratação e diminuição da pressão sanguínea, causando dores de cabeça, tontura, desmaio, e alterações no pulso ou frequência cardíaca;⁵⁷
- Propranolol x glibenclamida: pode haver o aumento do risco, a gravidade e/ou a duração de episódios de hipoglicemia, além de que, pode-se mascarar alguns sintomas de hipoglicemia, como tremores, palpitações e aceleração dos batimentos cardíacos;⁵⁸
- Propranolol x dapagliflozina: pode causar perda de água e sais, aumentando o risco de desidratação e diminuição da pressão sanguínea, causando dores de cabeça, tontura, desmaio, e alterações no pulso ou frequência cardíaca;⁵⁸
- Hidroclorotiazida x glibenclamida: a hidroclorotiazida pode interferir no controle dos níveis de glicose no sangue, reduzindo a eficácia da glibenclamida. É necessário um monitoramento frequente dos níveis glicêmicos e pode ser necessário um ajuste de dose para a glibenclamida;⁶⁰
- Hidroclorotiazida x metformina: a hidroclorotiazida pode aumentar os níveis de glicose no sangue, necessitando de um monitoramento dos níveis glicêmicos com uma maior frequência e possivelmente um ajuste de dose da metformina. Além de aumentar o risco de ocorrer um efeito adverso raro da metformina, a acidose láctica;⁶⁰

- Hidroclorotiazida x dapagliflozina: pode aumentar o risco de desidratação, problemas renais e diminuição da pressão sanguínea, podendo causar dores de cabeça, tontura, desmaio, e alterações no pulso ou frequência cardíaca;⁶⁰
- Losartana x glibenclamida: pode aumentar o risco de episódios de hipoglicemia;⁶¹
- Losartana x dapagliflozina: pode causar perda de água e sais, aumentando o risco de desidratação e diminuição da pressão sanguínea, causando dores de cabeça, tontura, desmaio, e alterações no pulso ou frequência cardíaca;⁶¹
- Enalapril x glibenclamida: pode aumentar o risco de episódios de hipoglicemia;⁶²
- Enalapril x metformina: pode aumentar os efeitos da metformina, reduzindo os níveis de glicose no sangue e causando hipoglicemia;⁶²
- Enalapril x dapagliflozina: pode causar perda de água e sais, aumentando o risco de desidratação e diminuição da pressão sanguínea, causando dores de cabeça, tontura, desmaio, e alterações no pulso ou frequência cardíaca;⁶²
- Anlodipino x dapagliflozina: pode causar perda de água e sais, aumentando o risco de desidratação e diminuição da pressão sanguínea, causando dores de cabeça, tontura, desmaio, e alterações no pulso ou frequência cardíaca;⁶³
- Anlodipino x sinvastatina: a associação dos dois medicamentos pode aumentar os níveis de sinvastatina no sangue, o que pode levar a um aumento do risco de incidência de efeitos adversos, como danos ao fígado e uma condição rara, que envolve injúria do tecido muscular esquelético;⁶³
- Metoprolol x glibenclamida: pode haver o aumento do risco, a gravidade e/ou a duração de episódios de hipoglicemia, além de que, pode-se mascarar alguns sintomas de hipoglicemia, como tremores, palpitações e aceleração dos batimentos cardíacos;⁶⁴
- Metoprolol x dapagliflozina: pode causar perda de água e sais, aumentando o risco de desidratação e diminuição da pressão sanguínea, causando dores de cabeça, tontura, desmaio, e alterações no pulso ou frequência cardíaca;⁶⁴
- Espironolactona x metformina: a espironolactona pode aumentar os níveis de glicose no sangue, necessitando de um monitoramento dos níveis glicêmicos com uma maior frequência e possivelmente um ajuste de dose da metformina. Além de aumentar o risco de ocorrer um efeito adverso raro da metformina, a acidose láctica;⁶⁵

- Espironolactona x dapagliflozina: pode causar perda de água e sais, aumentando o risco de desidratação e diminuição da pressão sanguínea, causando dores de cabeça, tontura, desmaio, e alterações no pulso ou frequência cardíaca;⁶⁵
- Furosemida x glibenclamida: pode interferir no controle de glicose no sangue e na eficácia da glibenclamida, dessa forma deve haver um monitoramento frequente dos níveis de glicose no sangue, além de possivelmente haver a necessidade de um ajuste de dose;⁶⁶
- Furosemida x metformina: a furosemida pode levar ao aumento nos efeitos da metformina, o que pode levar a um aumento da possibilidade de efeitos adversos raros como a acidose láctica;⁶⁶
- Furosemida x dapagliflozina: a dapagliflozina pode aumentar os efeitos diuréticos da furosemida, causando aumento do risco de desidratação, problemas renais e diminuição da pressão arterial, causando dores de cabeça, tontura, desmaio, e alterações no pulso ou frequência cardíaca.⁶⁶

Dessa forma, podemos observar que, nas avaliações realizadas dos medicamentos ofertados no Programa Farmácia Popular, conforme a RENAME 2022, não temos interações medicamentosas relevantes quando avaliamos a associação entre os antihiperlipidêmicos orais e os antihiperlipidêmicos. Entretanto, quando analisamos as interações medicamentosas entre os antihiperlipidêmicos e os antihipertensivos, vemos que há interações entre todos os antihipertensivos com os antihiperlipidêmicos orais. Destaca-se que, para a glibenclamida e metformina, essas interações acarretam na alteração da eficácia dos medicamentos antidiabéticos, levando a uma necessidade de monitoramento frequente dos níveis de glicose no sangue, assim como a necessidade de um ajuste de dose por um profissional adequado. Também em alguns casos para a metformina, há um risco aumentado para a ocorrência de efeitos adversos, e consequentemente, o aumento da possibilidade da ocorrência de um efeito adverso raro, a acidose láctica. Já para as interações medicamentosas entre os antihipertensivos e a dapagliflozina, a consequência é na promoção de aumento dos efeitos dos antihipertensivos, os quais aumentam os riscos de desidratação e diminuição da pressão sanguínea, o que levam também à necessidade do ajuste de dose por um profissional adequado.

Portanto, o cuidado com o paciente diabético não deve se restringir somente à avaliação dos níveis de glicose no sangue, apoio ao diagnóstico do DM, indicação de tratamento e dispensação do medicamento. Deve-se também ter um olhar holístico e

humanizado, no qual o farmacêutico deve, no momento da dispensação e de acordo com as Boas Práticas de Dispensação, orientar o paciente em relação ao uso correto, seguro e racional do(s) medicamento(s), indicando dosagem, possíveis interações, potenciais efeitos adversos e como armazenar corretamente o medicamento. Sempre lembrando que a dispensação é uma atividade estratégica, pois é uma das últimas oportunidades de identificar, sanar ou reduzir possíveis riscos ligados à terapia medicamentosa.⁶⁷

Considerando-se o que foi relatado, podemos concluir que o profissional farmacêutico tem como papel orientar o paciente com DM na busca de uma melhor qualidade de vida, o que pode ser realizado pela criação de um vínculo entre o profissional da saúde e o paciente. Em um primeiro momento, deve-se iniciar essa instrução se aproximando mais do paciente e entendendo sua condição. Em seguida, realizar a dispensação de medicamentos adequados, sempre guiando o paciente em relação a diversos fatores, como por exemplo, explicar a posologia, orientar como armazenar o medicamento, explicar sobre seus efeitos adversos e o que são, além de explicar sobre as interações medicamentosas, a importância dos horários de tomadas, a importância da adesão ao tratamento e do monitoramento dos níveis glicêmicos. Realiza também instrução sobre como deve ser realizado o descarte dos medicamentos. Já em um segundo momento, o farmacêutico deve avaliar como está a adesão do paciente ao tratamento, bem como monitorar sua eficácia com a avaliação dos níveis glicêmicos e questionar o paciente se houve sintomas relacionados a efeitos adversos, para que assim possa entender o que aconteceu e, se necessário, propor uma adequação de posologia por um médico.

4.6. A importância da equipe multidisciplinar no cuidado do paciente diabético

Tal como demonstrado anteriormente, o DM é uma doença crônica de origem multifatorial, que não depende somente do tratamento farmacológico para o seu efetivo controle. Por se tratar de uma doença crônica, foi demonstrado que parte do seu tratamento está diretamente relacionado às mudanças no estilo de vida do paciente, visto que, caso não haja esse cuidado, pode haver consequências ocasionadas pelas complicações da doença.

Assim, para que haja essa mudança no estilo de vida do paciente diabético, é indispensável a atuação de uma equipe multidisciplinar buscando uma melhor qualidade de vida.⁴³

4.6.1. Orientação do autocuidado no DM

A orientação do autocuidado do paciente diabético com o apoio de uma equipe multidisciplinar se faz necessária, uma vez que cada profissional que compõe a equipe tem um papel fundamental para a mudança do estilo de vida do paciente.^{43, 44}

No caso de paciente com DM, em um cenário ideal, a equipe multidisciplinar deve ser formada por:^{43, 44}

- Enfermeiro: o qual orientará o paciente sobre como e onde devem ser aplicadas as injeções de insulina, como realizar o automonitoramento dos níveis glicêmicos, como determinar a frequência cardíaca e a pressão arterial;
- Médico: o qual irá orientar o paciente em relação à doença (o que é o DM, em qual classificação de DM o paciente se enquadra, os riscos da doença), interpretação dos exames, orientações em relação aos parâmetros glicêmicos e prescrição do tratamento. Quando necessário, orientar o paciente que o tratamento para o DM, assim como para outras doenças é disponibilizado gratuitamente pelo SUS;
- Farmacêutico: orientará o paciente em relação a forma de administração do medicamento, posologia, como armazenar o medicamento, horários de uso do medicamento, orientação sobre as interações medicamentosas e melhor horário de uso dos medicamentos;
- Nutricionista: o qual irá orientar o paciente em relação a re-educação alimentar e a importância de uma alimentação balanceada;
- Psicólogo: o qual irá acompanhar a saúde mental do paciente;
- Educador físico: orientará o paciente diabético em relação a importância da atividade física não só pela condição clínica do paciente, mas também para a melhoria da sua qualidade de vida.

4.6.2. Diabetes e comorbidades: hipertensão, obesidade e dislipidemia

Assim como o DM, a hipertensão arterial (HA) é uma doença crônica de origem multifatorial, sendo diagnosticada pela medida da pressão arterial e surgimento de valores $\geq 140/90$ mmHg. É uma comorbidade frequente em pacientes com DM tipo 2. Ambas as doenças apresentam alguns fatores de risco em comum, tais como obesidade, sedentarismo, dislipidemia e hábitos de vida inadequados.⁴⁵

Apontado como um dos principais fatores de risco para o DM e para a HA, a

dislipidemia é definida com a elevação das concentrações dos lipídeos e das lipoproteínas na corrente sanguínea, a qual pode ser diagnosticada por exames bioquímicos, nos quais podem ser evidenciadas elevações nas concentrações de triglicérides (ideal: valores menores que 150 mg/dL para adultos e com jejum de 12 horas), colesterol total (ideal: valores menores que 190 mg/dL para adultos) e frações do colesterol, em especial o colesterol em lipoproteína de densidade baixa (LDL- colesterol, do inglês *low density lipoprotein* (valores acima de 160 mg/dL para adultos são considerados altos); também podem ser encontradas concentrações diminuídas de colesterol em lipoproteína de densidade alta (HDL-colesterol, do inglês *high density lipoprotein* (ideal: valores maiores que 40 mg/dL para adultos). Assim como a HA, a dislipidemia é uma comorbidade frequente em pacientes com DM tipo 2, que também apresentam outros fatores de risco para complicações, tais como obesidade, sedentarismo, hábitos de vida e hábitos alimentares inadequados.⁶⁸⁻⁷⁰

Considerado ser um fator de risco para o DM, HA e dislipidemia, a obesidade está relacionada com uma associação entre uma má alimentação e a falta de realização de atividades físicas, e pode ser diagnosticada através do cálculo do Índice de Massa Corpórea (IMC), em que um indivíduo obeso apresenta valor de IMC > 30. É muito comum o encontro de obesidade em pacientes com DM ou em pacientes com HA ou em pacientes dislipidêmicos ou em pacientes com ambas as doenças.⁴⁶

De acordo com o Ministério da Saúde, o DM, a HA, a dislipidemia e a obesidade constituem os principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, juntamente com o tabagismo, sedentarismo e dieta inadequada.^{45,47, 68}

O DM pode ser considerado uns dos principais fatores de risco para as doenças cardiovasculares. O DM, quando não tratado ou se tratado inadequadamente, pode apresentar como complicação crônica as doenças cardiovasculares, de maneira que esse risco aumenta consideravelmente quando associado à HA ou quando há a coexistência do DM com a dislipidemia, devido ao aumento de níveis de glicose e lipídeos na corrente sanguínea.^{45, 47, 70}

Dessa forma, a equipe multidisciplinar se faz novamente necessária. Para o DM, a HA, dislipidemia e obesidade, após o diagnóstico dessas condições, uma das primeiras medidas de tratamento indicadas pela equipe multidisciplinar, para todas essas condições, é a adequação no estilo de vida, com a adoção de um plano de educação alimentar e o estímulo à prática de atividades físicas. Posteriormente ou em paralelo, a equipe multidisciplinar deve atuar, em diversos momentos, indicando um tratamento

farmacológico adequado, e caso necessário, apoiar o paciente na adesão a esse tratamento, bem como deve apoiar na manutenção dos hábitos alimentares e na prática de atividades físicas, além de toda a orientação realizada pelos profissionais da equipe multidisciplinar para as mudanças no estilo de vida e para a busca por uma melhor qualidade de vida.^{43, 44, 68}

5. CONCLUSÃO

O DM é um grande problema de saúde em todo o mundo, o qual atingiu níveis alarmantes e tende a crescer ainda mais com o passar dos anos. Além disso, é de extrema importância que o seu diagnóstico seja realizado o quanto antes, e que o DM seja classificado adequadamente, uma vez que o não tratamento ou o tratamento inadequado da doença pode levar a complicações em longo prazo.

Apesar de apresentar mais de uma forma de tratamento, e por se tratar de uma doença crônica, o DM exige que os profissionais da saúde estejam sempre atentos ao paciente quanto à necessidade de uso contínuo da insulina e/ou medicamentos antidiabéticos (orais ou injetáveis). Dessa forma, o farmacêutico tem um papel indispensável tanto na orientação do paciente diabético quanto das pessoas que vivem com o paciente, visto que, na maioria dos casos, ele é o último profissional da saúde a ter o contato direto com o paciente.

O farmacêutico, o qual geralmente faz o último contato com o paciente, e sendo o profissional da saúde com maior facilidade de acesso pela população, deve criar um vínculo de confiança com o paciente. Primeiramente, em seu contato inicial, o farmacêutico instrui o paciente quanto a posologia do medicamento, identificando interações medicamentosas presentes na prescrição, indicando a melhor forma de administração do tratamento, explicando sobre reações adversas do medicamento, como deve ser feito o monitoramento da doença e finalizando com a orientação de como deve ser realizado o descarte correto dos medicamentos. Já em um segundo momento, o farmacêutico precisa questionar o paciente em relação à adesão do tratamento, monitorar a eficácia do tratamento farmacológico, e caso observe que não está acontecendo a adesão, entender o motivo e explicar a importância do tratamento farmacológico, para que assim, em conjunto com o paciente, o farmacêutico possa garantir o uso racional de medicamentos, promovendo a sua qualidade, segurança e eficácia, contribuindo dessa forma para melhorar a qualidade de vida do paciente.

Além disso, o farmacêutico deve fazer parte de uma equipe multidisciplinar para o apoio à promoção de saúde do paciente, pois o tratamento do DM não depende somente da intervenção farmacológica. Parte do sucesso do tratamento está diretamente relacionado às mudanças no estilo de vida do paciente; assim, em um cenário ideal, se faz necessária a atuação de uma nutricionista para adequação dos seus hábitos alimentares, de um profissional de educação física para orientação das atividades físicas, de um médico para o acompanhamento da doença e adequações do tratamento medicamentoso caso sejam necessárias. Além de uma psicóloga, a qual atuará cuidando da saúde mental do paciente; sua atuação é importante, por exemplo, quando um paciente não adere à mudança de hábitos alimentares devido a uma compulsão alimentar.

Dessa forma, com o auxílio de uma equipe multidisciplinar, além de tratar do DM e promover uma melhor qualidade de vida ao paciente, o profissional farmacêutico pode também auxiliar no tratamento de comorbidades, incluindo a HA, dislipidemia e a obesidade. Para essas condições clínicas, um diagnóstico precoce é importante para permitir que se inicie o quanto antes um tratamento adequado, para que assim possam ser prevenidas complicações que negativamente impactariam a qualidade de vida do paciente.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diabetes, c2022. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1. Acesso em: 11/07/2022.
2. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. Why is diabetes, c2022. Disponível em: <https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes.html>. Acesso em 11/07/2022.
3. IDF DIABETES ATLAS. IDF_Atlas_10th_Edition_2021, c2021. Disponível em: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf. Acesso em: 11/07/2022.
4. SBD DIRETRIZ. Classificação do diabetes – Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes, c2021. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/classificacao-do-diabetes/#ftoc-introducao>. Acesso em: 14/07/2022.
5. SBD SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diagnóstico e Tratamento – Sociedade Brasileira de Diabetes. Disponível em: <https://diabetes.org.br/diagnostico-e-tratamento/>. Acesso em: 18/07/2022.
6. TATTERSALL, R. B. The History of Diabetes Mellitus. Textbook of Diabetes, 2016. 1–22. doi:10.1002/9781118924853.ch1

7. GOMES, M. D. B. Diabetes: recordando uma história. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, v.14, n. 4, 2015. <https://doi.org/10.12957/rhupe.2>
8. IDF DIABETES ATLAS. IDF Diabetes Atlas | Tenth Edition, c2022. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/>. Acesso em: 27/08/2022.
9. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. Brazil diabetes report 2000 – 2045, c2022. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/data/en/country/27/br.html>. Acesso em: 27/08/2022.
10. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. Global diabetes report 2000 – 2045, c2022. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/data/en/world/>. Acesso em: 27/08/2022.
11. MARASCHIN, J. F.; MURUSSI, N; WITTER, V.; SILVEIRO, SP. Diabetes mellitus classification. *Arq Bras Cardiol*. Aug;v. 95, n. 2, e40-6. 2010. English, Portuguese. doi: 10.1590/s0066-782x2010001200025. PMID: 20857049.
12. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE; 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. *Diabetes Care* 1 January 2022; 45 (Supplement_1): S17– S38. <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>.
13. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Classification of diabetes mellitus. World Health Organization. 2019. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182>. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
14. SARAIVA, Joana; GOMES, L.; CARVALHEIRO, M. Classificação e Diagnóstico da Diabetes Mellitus—O que há de novo em 2010. *Revista Portuguesa de Diabetes*, v. 5, n. 2, p. 77-82, 2010.
15. MURAOKA, Mariane Yumiko et al. Identificação de AGEs na saliva como método de diagnóstico do diabetes mellitus. 2021.
16. BAYER, MILLENA; BORBA, HELENA HIEMISCH LOBO. Impacto do cuidado farmacêutico nos desfechos clínicos de um paciente com diabetes tipo 2 em uso de insulina: relato de caso. *Saúde (Santa Maria)*, v. 47, n. 1, 2021.
17. TAVARES, Darlene Mara dos Santos et al. Diabetes mellitus: fatores de risco, ocorrência e cuidados entre trabalhadores de enfermagem. *Acta Paulista de Enfermagem* [online]. 2010, v. 23, n. 5 [Acessado 1 Novembro 2022] , pp. 671-676. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0103-21002010000500014>>. Epub 11 Nov 2010. ISSN 1982-0194. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002010000500014>.
18. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diabetes (diabetes mellitus). Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/diabetes>. Acesso em: 21/10/2022.

19. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Clannad Editora Científica, 2019.
20. COBAS, R; RODACKI, M; GIACAGLIA, L; CALLIARI, L; NORONHA, R; VALERIO, C; CUSTÓDIO, J; SANTOS, R. et al. Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2022. DOI: 10.29327/557753.2022-2, ISBN: 978-65-5941-622-6.
21. CORDEIRO, Vanessa Margarida da Luz. Diagnóstico laboratorial e monitorização da diabetes mellitus. 2019. Tese de Doutorado.
22. ISHIZAWA, Marília Harumi. Hospitalizações por complicações agudas do Diabetes mellitus, 2002-2016. 2019. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
23. LIMA, André Klafke de. Mortalidade por complicações agudas do diabetes melito no Brasil. 2013.
24. GALLEGO, Rosa; CALDEIRA, Jorge. Complicações agudas da diabetes mellitus. Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar, v. 23, n. 5, p. 565-75, 2007.
25. TSCHIEDEL, Balduino et al. Complicações crônicas do diabetes. J Bras Med, v. 102, n. 5, p. 7-1, 2014.
26. FONSECA, Kathlem Pereira; ABI RACHED, Chennyfer Dobbins. Complicações do diabetes mellitus. International Journal of Health Management Review, v. 5, n. 1, 2019.
27. BERTONHI, Laura Gonçalves; DIAS, Juliana Chioda Ribeiro. Diabetes mellitus tipo 2: aspectos clínicos, tratamento e conduta dietoterápica. Revista Ciências Nutricionais Online, v. 2, n. 2, p. 1-10, 2018.
28. DE BRITO, Andrea Nunes Mendes et al. Eficácia do tratamento dietoterápico para pacientes com diabetes mellitus. Research, Society and Development, v. 9, n. 1, p. 10, 2020.
29. DA SILVA, Camila Amador Borges et al. Orientação nutricional para pacientes em tratamento do *Diabetes Mellitus*. RECIMA21-Revista Científica Multidisciplinar-ISSN 2675-6218, v. 2, n. 9, p. e29652-e29652, 2021.
30. MORODER, Luis; MUSIOL, Hans-Jürgen. Insulin—from its discovery to the industrial synthesis of modern insulin analogues. Angewandte Chemie International Edition, v. 56, n. 36, p. 10656-10669, 2017.
31. EIZIRIK, Décio L.; PASQUALI, Lorenzo; CNOP, Miriam. Pancreatic β -cells in type 1 and type 2 *diabetes mellitus*: different pathways to failure. Nature Reviews Endocrinology, v. 16, n. 7, p. 349-362, 2020.
32. WHALEN K.; FINKEL R.; PANAVELIL T. Farmacologia ilustrada. 6. ed. – Porto

- Alegre: Artmed, 2016. p. 337-346.
33. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Práticas Intergrativas e Complementares (PICS), 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/p/praticas-integrativas-e-complementares-pics-1>. Acesso em 29/10/2022.
 34. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portal da Secretaria de Atenção Primária a Saúde. Disponível em: <https://aps.saude.gov.br/ape/pics/praticasintegrativas>. Acesso em: 31/10/2022.
 35. URQUIZA, Adriana Lopes; URQUIZA, Márcia Lopes. Acupuntura no tratamento de pacientes com *diabetes mellitus*: uma revisão integrativa.
 36. NECA, Cinthia Silva Moura et al. O uso da acupuntura como prática complementar para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2: uma revisão integrativa da literatura. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 11, p. e17101118319-e17101118319, 2021.
 37. TELES, Diana Isabel Correia. A Fitoterapia como tratamento complementar na Diabetes mellitus. 2013. Tese de Doutorado.
 38. DE BRITO, Veronica Perius et al. A fitoterapia como uma alternativa terapêutica complementar para pacientes com Diabetes Mellitus no Brasil: uma revisão sistemática. *Saúde e meio ambiente: revista interdisciplinar*, v. 9, p. 189-204, 2020.
 39. SANTANA, Danubia Pereira Honório et al. A importância da atenção farmacêutica na prevenção de problemas de saúde. *Revista de Iniciação Científica e Extensão*, v. 2, n. Esp. 1, p. 59-60, 2019.
 40. LOPES, Denise Aparecida Moreira Gollner; CRUZ, Faculdades Oswaldo. Atenção farmacêutica e consultórios farmacêuticos. *Revista das Faculdades Oswaldo Cruz*. Ed, v. 16, 2018.
 41. DE OLIVEIRA, Luana da Cruz et al. Cuidado farmacêutico para pessoas com diabetes mellitus em uso de insulina. *Revista de Divulgação Científica Sena Aires*, v. 10, n. 2, p. 388-389, 2021.
 42. DE ALMEIDA GROTA, Aline Joelma et al. Consulta e diagnóstico farmacêutico da Diabetes Mellitus tipo 2: uma revisão sistemática. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 14, p. e181101422087- e181101422087, 2021.
 43. COELHO, Julia Ferreira; DA SILVA, Maria Dayane Santana; DE MELO GUEDES, João Paulo. A importância do farmacêutico no tratamento da Diabetes mellitus tipo 2. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 14, p. e573101422352-e573101422352, 2021.
 44. DE SOUSA, Franciele Silva Rocha; DE ANDRADE, Andreza Gomes. DIABETES MELLITUS: A IMPORTÂNCIA DA EQUIPE MULTIDISCIPLINAR. *Gep News*, v. 5,

- n. 1, p. 165-168, 2021.
45. GOMES, Amanda Pereira; DE BRITO LOPES, Greyce Hellen; DE OLIVEIRA ALVIM, Haline Gerica. A importância da orientação da equipe multidisciplinar, sobre manter hábitos de vida saudáveis. Revista JRG de Estudos Acadêmicos, v. 4, n. 9, p. 27-37, 2021.
46. CAPELETTI, André Pozzobon; SALLA, Lilian Fenalti. Relação entre hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus tipo 2. In: Congresso Gaúcho de Clínica Médica. 2016. p. 171-9.
47. BORSATO, Debora Maria et al. O papel do farmacêutico na orientação da obesidade. Visão acadêmica, v. 9, n. 1, 2008.
48. FAVARO, Danielli TL et al. Grupos educativos para o controle de hipertensão e diabetes mellitus: revisão integrativa de literatura. Arquivos de Ciências da Saúde, v. 24, n. 1, p. 07-14, 2017.
49. PIRES, Antonio Carlos; CHACRA, Antonio Roberto. A evolução da insulinoterapia no diabetes melito tipo 1. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 52, p. 268-278, 2008.
50. GOV.BR, MINISTÉRIOS DA SAÚDE. Rename 2022 – Português (Brasil), 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/20220128_rename_2022.pdf. Acesso em: 19/11/2022.
51. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Programa Farmácia Popular – Português (Brasil). Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/acoes-e-programas/farmacia-popular>. Acesso em: 21/11/2022.
52. MINISTÉRIO DA DAÚDE. Ministério da Saúde incorpora novos medicamentos ao programa Farmácia Popular, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/ministerio-da-saude-incorpora-novos-medicamentos-ao-programa-farmacia-popular>. Acesso em 21/11/2022.
53. GLIFAGE. GLIFAGE_100890193_v1. Disponível em: <https://www.saudedireta.com.br/catinc/drugs/bulas/glifage.pdf>. Acesso em: 23/11/2022.
54. DAONIL. Disponível em: <https://www.saudedireta.com.br/catinc/drugs/bulas/daonil.pdf>. Acesso em: 23/11/2022.
55. ASTRAZENECA. Forxiga_Bula_Paciente.pdf. Disponível em: https://www.astrazeneca.com.br/content/dam/az-br/Medicine/medicine-pdf/Forxiga_Bula_Paciente.pdf. Acesso em: 23/11/2022.
56. DRUGS.COM. Drug Interactions Report: dapagliflozin, glyburide, metformin, 2022.

- Disponível em: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=3506-0,1185-0,1573-0. Acesso em: 24/11/2022
57. DRUGS.COM. Drug Interactions Report: atenolol, dapagliflozin, glyburide, metformin, simvastatin, 2022. Disponível em: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=273-0,3506-0,1185-0,1573-0,2067-0. Acesso em: 24/11/2022.
58. DRUGS.COM. Drug Interactions Report: captopril, dapagliflozin, glyburide, metformin, simvastatin, 2022. Disponível em: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=493-0,3506-0,1185-0,1573-0,2067-0. Acesso em: 24/11/2022.
59. DRUGS.COM. Drug Interactions Report: dapagliflozin, glyburide, metformin, propranolol, simvastatin, 2022. Disponível em: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=3506-0,1185-0,1573-0,1956-0,2067-0. Acesso em: 24/11/2022.
60. DRUGS.COM. Drug Interactions Report: dapagliflozin, glyburide, 2022. Disponível em: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=1185-0,3506-0. Acesso em: 24/11/2022.
61. DRUGS.COM. Drug Interactions Report: dapagliflozin, glyburide, hydrochlorothiazide, metformin, simvastatin, 2022. Disponível em: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=3506-0,1185-0,1257-0,1573-0,2067-0. Acesso em: 24/11/2022.
62. DRUGS.COM. Drug Interactions Report: dapagliflozin, glyburide, losartan, metformin, simvastatin, 2022. Disponível em: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=3506-0,1185-0,1489-0,1573-0,2067-0. Acesso em: 24/11/2022
63. DRUGS.COM. Drug Interactions Report: dapagliflozin, enalapril, glyburide, metformin, simvastatin, 2022. Disponível em: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=3506-0,972-0,1185-0,1573-0,2067-0. Acesso em: 24/11/2022.
64. DRUGS.COM. Drug Interactions Report: amlodipine, dapagliflozin, glyburide, metformin, simvastatin, 2022. Disponível em: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=172-0,3506-0,1185-0,1573-0,2067-0. Acesso em: 25/11/2022.
65. DRUGS.COM. Drug Interactions Report: dapagliflozin, glyburide, metformin, Metoprolol Succinate ER (metoprolol), simvastatin, 2022. Disponível em: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=3506-0,1185-0,1573-0,1615-14142,2067-0. Acesso em: 25/11/2022.

66. DRUGS.COM. Drug Interactions Report: dapagliflozin, glyburide, metformin, simvastatin, spironolactone, 2022. Disponível em: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=3506-0,1185-0,1573-0,2067-0,2105-0. Acesso em: 25/11/2022.,
67. DRUGS.COM. Drug Interactions Report: dapagliflozin, furosemide, glyburide, metformin, simvastatin, 2022. Disponível em: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=3506-0,1146-0,1185-0,1573-0,2067-0. Acesso em: 25/11/2022.
68. MANUAL PRÁTICO DE DISPENSAÇÃO. Aspectos_Legais_da_Dispensação.pdf, 2017. Disponível em: [_http://www.crfsp.org.br/documentos/materiaistecnicos/Aspectos_Legais_da_Dispensacao.pdf](http://www.crfsp.org.br/documentos/materiaistecnicos/Aspectos_Legais_da_Dispensacao.pdf). Acesso em: 25/11/2022.
69. FRANCISCO, Wellington Soares. Dislipidemia e exercício físico na diabetes mellitus tipo 2. 2016.
70. XAVIER, Hermes T. et al. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. Arquivos brasileiros de cardiologia, v. 101, p. 1-20, 2013.
71. LOPEZ, Madelayne Basterrechea. MUDANÇAS DO ESTILO DE VIDA EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS E DISLIPIDEMIAS. 2021.
72. SBD SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Home – Sociedade Brasileira de Diabetes. Disponível em: <https://diabetes.org.br/#diabetes>. Acesso em: 06/01/2023